



Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

diretto dal prof. G. BACCELLI

Angelo Signorelli

CONTRIBUTO ALLO STUDIO CITOLOGICO DEI VERSAMENTI LIQUIDI INFIAMMATORI

DELLE DIVERSE SIEROSE

E DEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO IN ISPECIE

DEL DOTT. ANGELO SIGNORELLI

MEDICO - CHIRURGO ASSISTENTE NEGLI OSPEDALI DI ROMA

man.
B
65
79



ESTRATTO

dagli ARCHIVI LATINI di MEDICINA e di BIOLOGIA

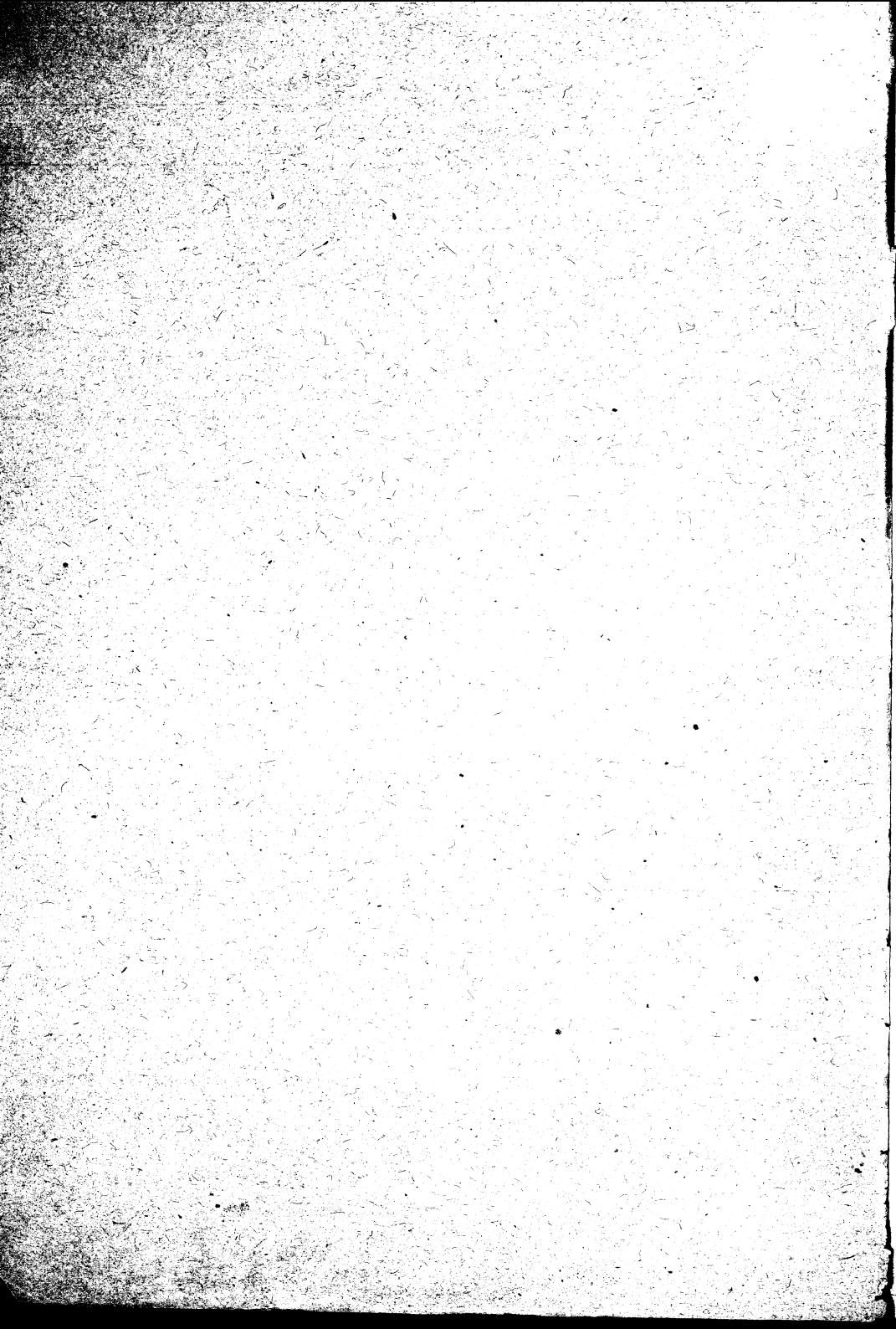
(ANNO I, NUM. I, 15 OTTOBRE 1903)

MADRID

Calle del Conde de Aranda, n. 18.

Direttori: E. MARAGLIANO e BATTISTA GRASSI.
C. CORTEZO e S. RAMON Y CAJAL.
A. ROBIN e R. BLANCHARD.

Redattore capo: Dott. GUSTAVO PITTALUGA.



CONTRIBUTO ALLO STUDIO CITOLOGICO
DEI VERSAMENTI LIQUIDI INFIAMMATORI DELLE DIVERSE SIEROSE
E DEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO IN ISPECIE

del Dott. ANGELO SIGNORELLI

Medico-chirurgo assistente negli Ospedali di Roma.

Numerose sono le osservazioni raccolte ed i lavori pubblicati dopo la prima comunicazione di Widal e Ravaut sulla citologia del liquido cefalo-rachidiano.

Noi qui non staremo a riferire l'estesa letteratura né le varie opinioni dei diversi autori; certo che le prime conclusioni, così come le formularono Widal e Ravaut, non furono in prosieguo riconosciute come assolutamente vere, ed oggi la citodiagnosi, sotto taluni riguardi che appresso specificheremo, ha perduto molto del suo valore.

Così ad es., Widal e Ravaut conclusero dapprima che la *linfocitosi* era l'esponente di un processo infiammatorio tubercolare e la *polinucleosi* l'esponente di un processo flogistico acuto non tubercolare: ma la *linfocitosi* fu riscontrata in molteplici altre affezioni specie sifilitiche delle meningi, come la *polinucleosi* fu riscontrata anche in processi flogistici tubercolari.

I lavori successivi a quelli di Widal e Ravaut vennero a mano a mano ampliando le ricerche e la casistica, e vennero a mutare il concetto fondamentale della citodiagnosi istessa; cioè si riconobbe che se lo studio citologico del liquido cefalo rachidiano aveva valore per la dimostrazione della partecipazione delle meningi ad un qualsiasi processo infiammatorio, esso studio aveva invece valore limitato per la diagnosi di *natura* del processo.

Però mentre le discussioni e le controversie su tale ultimo quesito sono al presente quasi sopite, non così è avvenuto per quel che riguarda la genesi e la provenienza dei vari elementi cellulari e specie dei linfociti.

Così alcuni ritengono i linfociti come veri linfociti identici a quelli del sangue circolante, altri (Patella) li ritengono come falsi linfociti provenienti da processi di regressione e di degenerazione di alcuni elementi endoteliali delle sierose. Fra quelli poi i quali ritengono che i linfociti siano veri linfociti, i più ammettono che provengano dai vasi sanguigni per un processo di diapedesi, altri (Tarchetti e Rossi) affacciano la probabilità che provengano dai vasi linfatici. In fine per spiegare la diapedesi di linfociti (non dimostrata ancora sperimentalmente), Concetti e Flamini ritengono che essa *linfocitosi* sia in dipendenza di un processo esclusivamente o prevalentemente tossico (tossine microbiche). Come si vede l'accordo è lungi dall'essere raggiunto e le idee sono le più disperate e opposte tra di loro.

Noi entreremo nella disputa, non con la pretesa di risolvere la questione, ma col desiderio di portare un modesto contributo di fatti e di ipotesi ad un edificio intorno al quale si è preso a lavorare con tanta solerte attività; ad un edificio però che, se in apparenza sembra nuovo, è in sostanza il più antico fra tutti, poiché non è altro che l'edificio secolare delle leggi e delle dottrine dell'infiammazione. Noi quindi, nella interpretazione di tutti i fatti che ci preoccuperanno in questo lavoro, considereremo lo studio citologico dei liquidi essudati delle sierose come una quota parte del grande processo: *infiammazione*; e per dedurre alcune conseguenze dai fatti raccolti ricorreremo appunto alle leggi che presiedono allo svolgimento del processo già menzionato e non ad altri argomenti o ad altre sottigliezze.

Dopo un rapido cenno del metodo di ricerca che abbiamo tenuto nel corso delle nostre indagini, esporremo dettagliatamente i fatti raccolti, facendo seguire ad ogni osservazione quelle considerazioni che più al caso si adatteranno; poi tratteremo delle varie ipotesi e teorie, e verremo ad alcune nostre personali conclusioni. Qui però facciamo notare che, per addivenire a conclusioni un po' più generiche di quelle che il semplice studio del liquido cefalo-rachidiano ci avrebbe permesse, noi ci siamo occupati anche dello studio citologico dei liquidi della pleura e del peritoneo; cosicchè alle osservazioni dettagliate, riguardanti la citologia del liquido cefalo-rachidiano, noi faremo seguire alcune proposizioni sulla citologia dei liquidi pleurici e peritoneali; e nella ulteriore discussione dell'argomento noi intenderemo parlare della citodiagnosi in genere e non di quella speciale del liquido prima menzionato.

Metodo di ricerca.

Abbiamo esaminato sempre il liquido cefalo-rachidiano, appena dopo estratto, nel seguente modo:

Dapprima lo sottoponevamo a prolungata centrifugazione (per 20 minuti circa) in speciali tubi aguzzi, per modo che si potesse utilizzare anche un sedimento minimo; dopo la centrifugazione capovolgiamo la provetta, vuotandola di quasi tutto il liquido contenuto e solo ne facevamo residuare in fondo al tubo pochissime gocce. Poi, mantenendo il tubo orizzontale, con un'ansa di platino bruciata alla lampada, raccoglievamo un po' del sedimento, insieme alla minima parte liquida, e lo distendevamo su vetrini coprioggetti, facendo descrivere all'ansa dei giri concentrici sino a distensione perfetta del materiale sul vetrino istesso. In fine lasciavamo asciugare; fissavamo per 10 minuti in alcool ed etere e coloravamo parte dei preparati con bleu di metilene e parte con l'eosina ed ematossilina.

Con tale tecnica abbiamo sempre ottenuto dei preparati molto nitidi, e noi la raccomandiamo come la più semplice e la più adeguata allo scopo.

Per i liquidi pleurici e peritoneali abbiamo adottata la stessa tecnica ed abbiamo utilizzati i liquidi, per la centrifugazione, appena dopo estratti, talchè non ci è mai occorso di doverli prima defibrinare.

Osservazioni

(Citodiagnosi del liquido cefalo-rachidiano.)

Osservaz. I.

C. F., di a. 45, contadino: senza antecedenti morbosì degni di nota, ammalò il 6 marzo 1903 e morì il 12 dello stesso mese; precedette alla malattia un periodo di due giorni di disturbi vaghi, cefalea frontale e malessere generale; poi insorse febbre, cefalea più intensa, senso di spossatezza e forte dolore al ginocchio sinistro. Il gior-

no 7 entrò all'ospedale e la mattina dell' 8 cadde quasi improvvisamente in uno stato di incoscienza e di sopore.

All'esame obiettivo si notò:

Capo e bulbi oculari in posizione coniugata e deviata a sinistra: pupille uguali, miotiche, reagenti alla luce; emiplegia totale a destra con afasia; modico grado di ipertonìa degli arti di destra ed anche un poco di quelli di sinistra; ipoalgesia di tutta la metà destra del corpo; sensibilità alla pressione dei grossi tronchi nervosi conservata a sinistra, abolita a destra (almeno per quanto era possibile giudicare); poi esagerazione del riflesso rotuleo a destra, rigidità dolorosa della nuca, non segno di Kernig.

L'esame degli organi addominali e toracici non rivelò particolarità degne di nota: il respiro era regolare, di frequenza 40', talora sospirato: il polso (90) era ritmico e regolare: la temperatura 38,4. Nelle urine presenza di albumina e di urobilina. Nel giorno 8 e nei giorni consecutivi, sino alla morte, si notò: persistenza del sopore, della deviazione del capo a sinistra, e della deviazione coniugata dei bulbi oculari anche a sinistra; persistenza della emiplegia totale destra; rigidità della nuca; deglutizione impossibile, singhiozzo, vomito, sbadigli; di tanto in tanto scosse cloniche convulsive e movimenti di carpologia a carico degli arti di sinistra; nistagmo orizzontale; aumento dell'ipertonìa muscolare; febbre continua remittente.

Il giorno 11 entrò in coma; il polso e il respiro si fecero frequenti ed irregolari, la temperatura si elevò al disopra dei 40° ed il giorno 12 al coma susseguì la morte.

1.ª Puntura lombare (ore 10, 8 marzo, 3.º giorno di malattia). Si estrassero circa 10 cm. c. di liquido torbidissimo, che fuoriesci dall'ago-cannula sotto bassa pressione ed a gocce. Conteneva alb. 6%_{ca}.

La citodiagnosi diede: Numerosissimi leucociti polinucleati, qualche raro leucocito mononucleato grande e qualche cellula endoteliale.

2.ª Puntura lombare (ore 15, 9 marzo, 4.º giorno di malattia). Si estrassero circa 10 cm. c. di liquido torbidissimo.

L'immagine citodiagnostica era costituita quasi esclusivamente da leucociti polinucleati: questi erano addensati in ogni campo microscopico; il nucleo era in quasi tutti tetra e pentalobato: ogni lobo era intensamente colorato e più non si distingueva il filo nucleare; accanto ai polinucleati si riscontrò un numero discreto di mononucleati, alcuni di questi, rarissimi, erano linfociti, altri (il maggior numero) erano di media grandezza, ed altri grandi: in fine vi erano scarse cellule endoteliali. Non presenza di germi: il liquido istesso innestato in brodo di carne dopo 36 ore alla stufa a 37° non diede luogo a sviluppo di germi.

Reperto necroscopico. — Encefalite acuta emorragica dell'emisfero cerebrale sinistro e della metà sinistra del corpo calloso (probabilmente influenzale, perchè coincide con una leggera epidemia d'influenza) con diffusione della flogosi al rivestimento ependimale del ventricolo laterale. *Meningite ventricolare.* Miocardite parenchimatosa acuta. Endoaortite ateromatosa. Congestione dei lobi inferiori d'ambo i polmoni, prevalente a destra. Tumore cronico di fegato e di milza riaccutizzato. Nefrite parenchimatosa acuta. Gastrite catarrale. Enterocolite follicolare.

CONSIDERAZIONI.—Questo caso si presta alle seguenti considerazioni: 1.° Il liquido corpuscolato cefalorachidiano era dipendente dalla partecipazione al processo logistico del rivestimento endoteliale del ventricolo laterale. 2.° La meningite ventricolare può dare un reperto citodiagnostico uguale a quello di ogni altra localizzazione del processo infiammatorio nelle meningi. 3.° Un reperto positivo citodiagnostico se afferma la lesione delle meningi, non può escludere una lesione infiammatoria della sostanza cerebrale (encefalite), perché le due affezioni possono essere concomitanti e anche l'una dall'altra dipendente, com'era nel nostro caso. 4.° In fine la citodiagnosi darà certezza della lesione meningea, ed avrà valore nel giudicare più o meno efficace l'intervento operativo in casi di sospettata o di accertata encefalite, quando si tratti, ben s'intende, di encefalite purpurativa.

Osservaz. II.

P. P., di anni 32 calzolaio. Malarico diverse volte; ebbe polmonite sinistra con esito ritardato nel dicembre 1902; nel gennaio 1903 si riammalò con febbre e verso il 20 dello stesso mese cominciò ad accusare cefalea frontale intensa, dolore alla nuca e nelle regioni lombari, dispnea, senso grande di prostrazione. All'ospedale entrò il 23 gennaio e morì il 1.° febbraio. All'osservazione obbiettiva si notò:

Condizioni generali gravi, decubito supino, pallore, subittero, sensorio obnubilato; faccia contratta, riso sardonico, rigidità assoluta e dolorosissima della nuca, iperestesia neuromuscolare generalizzata, ipertonìa degli arti superiori, specie del braccio destro; non segno di Kernig, riflessi rotulei normali. Cuore un poco debordante a destra con forte rumore diastolico sull'aorta; polso frequente e vuoto. Per l'apparato respiratorio: respiro frequente e superficiale e in basso posteriormente a sinistra rantoli subcrepitanti di ritorno. Addome arrotondato, meteorico, con milza e fegato ingranditi e aumentati di consistenza. Nelle urine assenza di albumina. Nel sangue modica leucocitosi di polinucleati. Fondo dell'occhio normale.

Puntura lombare (29 gennaio, forse nona giornata di malattia). Il liquido fuoriescì senza pressione ed era limpido ed incolore; centrifugato, non era apprezzabile alla vista altro che un leggiero intorbidamento in fondo al tubo a guizzo di vetro della centrifuga.

La citodiagnosi dimostrò discreto numero di polinucleati e scarsi elementi mononucleati piccoli (linfociti) e di media grandezza.

Nei giorni successivi le condizioni generali e del polso si andarono sempre più aggravando, i disturbi meningei permarso immutati: la febbre si mantenne continua fortemente remittente; negli ultimi due giorni di vita il polso ed il respiro si fecero fuggevoli ed irregolari, la temperatura si fece ancora più alta e l'infermo morì in coma.

Reperto necroscopico. Polmonite lobare sinistra con esito in induramento bruno — empiema interlobare — endocardite ulcerosa delle valvole aortiche. *Meningite embolica* dei solchi paracentrali (l'essudato era giallo

verdastro, scarsissimo); i preparati colorati di tale essudato dimostrarono diplococchi lanceolati in abbondanza.

CONSIDERAZIONI.—In questo caso pur esistendo una meningite acuta diplococcica, il liquido cefalo rachidiano era *limpido ed incolore*; ciò si poteva spiegare per il fatto che il processo infiammatorio delle meningi era pochissimo esteso e progredito, oppure per una specie di sacculazione degli essudati, per cui il liquido che bagna le meningi del cervello può differire da quello che bagna le meningi spinali. Tuttavia la citodiagnosi affermava qui un processo acuto a carico delle meningi, quindi essa aveva in tal caso (come in altri che illustreremo) valore maggiore che non i semplici caratteri fisici del liquido stesso. Ad ogni modo conviene affermare che come nelle meningiti sierose, come nella meningite cerebro spinale epidemica e nelle meningiti tubercolari, così anche nella meningite diplococcica il liquido può essere limpido ed incolore.

Osservaz. III.

F. P., di a. 32, contadino. Soffrì negli ultimi 4 o 5 anni di febbre malariche e soffrì di febbri anche nell'ottobre dell'anno scorso. L'attuale malattia datava dal 22 aprile: all'ospedale fece ricorso il 25 e vi morì il 4 maggio in 12.^a giornata. La malattia cominciò con febbre insorta con brivido, dolore puntorio alla spalla destra e cefalea intensa frontale.

All'osservazione obbiettiva presentava:

Nei primi giorni i segni di una pleuro polmonite a destra; le condizioni generali erano buone all'ingresso, poi si andarono a mano a mano aggravando; i segni dell'epatizzazione polmonare si estesero a tutto il polmone di destra e sino alla morte non vi fu accenno di risoluzione; il polso era frequente, vuoto, depressibile, le urine contenevano albumina in discreta quantità e nel sangue v'era polinucleosi con 27.000 leucociti per mm.³. Intanto l'infermo si emaciò rapidamente ed intensamente e mentre prima del 3 non aveva dato segni di sofferenze meningei, durante la notte dal 3 al 4 maggio comparve delirio, poi incoscienza, sopore, scosse minime muscolari e sussulti tendinei; alla pressione della nuca reagiva con contrazione dei muscoli mimici; infine nel pomeriggio del 4 morì in coma ed iperpiretico.

Puntura lombare (ore 10, 4 maggio, 12.^a giorno di malattia). Si estrassero circa 10 cm. c. di liquido torbido biancastro che fuoriusciva dall'agocannula sotto pressione. Centrifugato si depositò al fondo un sedimento non abbondante bianco giallastro.

La citodiagnosi dimostrò, nei preparati colorati con bleu di metilene, abbondanti cellule di pus isolate ed a blocchi; erano leucociti polinucleati, dal nucleo frammentato, a contorno irregolare ed il cui filo reticolare non era più distinguibile; altri elementi cellulari non si vedevano e solo qua e là qualche raro mononucleato grande. Ogni cellula ed ogni gruppo di cellule era circondato da numerosissimi diplococchi lanceolati disposti in giri concentrici: in alcuni punti i diplococchi sembrava avessero invaso il corpo cellulare e si mostra-

vano intracellulari, in altri punti si scorgevano gruppi di batteri liberi.

Tale disposizione ci colpì e certo se non fosse intervenuto in noi il dubbio che si trattasse di una disposizione puramente accidentale, saremmo stati propensi ad ammettere che, per un processo di chemiotassi positiva esercitata dai leucociti sui diplococchi, questi si fossero disposti intorno ai primi per esser ultteriormente inglobati nel protoplasma cellulare e distrutti.

In appoggio a questa ipotesi stava il fatto che i diplococchi erano in alcuni punti del preparato intracellulari ed ancora che i globuli bianchi, per le alterazioni manifeste del nucleo, erano cellule morte, soggiaciute nella lotta, la quale poteva essere stata per l'appunto quella impegnata direttamente tra batteri ed elementi cellulari. Senonchè l'obiezione che ci siamo mossi, cioè che la disposizione e l'immagine citodiagnostica non fossero che un reperto accidentale dipendente dalla centrifugazione e quindi dalla artificiale disposizione intorno agli elementi corpuscolati dei minimi elementi batterici, ci ha fatto rimanere dubbiosi e sospesi nell'accettare l'ipotesi che precede. Alla prova diretta, se nel liquido non centrifugato tale disposizione fosse ancora presente, non potevamo addivenire perchè l'infermo era già soggiaciuto. Per questo abbiamo cercato con prove indirette se la detta disposizione si ripetesse centrifugando un liquido contenente batteri ed insieme elementi corpuscolati del sangue.

Ora dalla centrifugazione di una coltura di diplococchi con elementi del sangue (quasi esclusivamente emazie) noi non abbiamo potuto riprodurre l'immagine di cui sopra; però essendoci stata fornita l'opportunità di fare altre osservazioni, riferiremo a proposito di queste ultime le conclusioni alle quali siamo venuti.

Reperio necroscopico. — Pleuropolmonite del polmone destro (polmonite lobare allo stadio di infiltrazione grigia). *Meningite acuta diplococcica*, con essudazione gialla grigiasta appena accennata nei solchi della convessità ed anche lungo i vasi della base e al di sotto dell'aracnoide della faccia inferiore del cervelletto. Dilatazione acuta del cuore destro. Parenchimosi del fegato e dei reni. Tumore cronico di milza con rammolimento acuto della polpa splenica.

CONSIDERAZIONI.—In questo caso c'è da considerare che la puntura lombare ed il reperio citodiagnostico hanno fornito il modo di fare una diagnosi che si sarebbe potuta semplicemente sospettare, dato anche che i pochi disturbi meningei erano comparsi in una fase terminale di una grave infezione diplococcica del polmone. Altre considerazioni scaturiscono dalla speciale disposizione tra elementi cellulari e batteri e sulla quale torneremo a proposito della interpretazione da scegliere.

Osservaz. IV.

D. S. P., di a. 47, bifoleo. Diverse volte malarico, un mese prima di ammalarsi riportò un trauma sul capo producendosi una ferita lacero contusa del cuoio capelluto. La malattia ultima datava dal 18 di maggio, e co-

minciò con febbre insorta con brivido prolungato, dolore puntorio al torace laterale destro, affanno e tosse accompagnata da sputo emorragico. Entrò all'ospedale il 9 maggio e morì il 15 in 8.^a giornata di malattia. All'ingresso era in condizioni generali discrete, e presentava i segni di un'epatizzazione polmonare del lobo inferiore di destra; nei giorni successivi l'epatizzazione permase, le si andarono aggravando le condizioni del polso e del respiro. Negli ultimi due giorni comparve forte cefalea, delirio, tremori e sussulti tendinei, rigidità della nuca e del tronco. La febbre si mantenne quasi sempre alta, e morì in coma con paralisi di polso e di respiro. Nel sangue iperleucocitosi di polinucleati; nelle urine albumina e cilindri.

Puntura lombare. — (15 Maggio, 8.^a giorn. di malat., quando il delirio, i tremori ed i sussulti tendinei fecero sospettare la partecipazione delle meningi al processo infiammatorio pneumococcico). Il liquido venne fuori a zampillo, torbido, bianco-giallastro, contenente alb. 5%; centrifugato si sedimentò un deposito giallastro non molto abbondante nel mentre il liquido restò torbido.

Citodiagnosi (bleu di metilene). Elementi cellulari abbondanti, costituiti quasi esclusivamente da leucociti polinucleati e solo da qualche rara cellula endoteliale. I leucociti erano per lo più a nucleo bilobato, rarissimi quelli a nucleo tetra o pentalobato; i nuclei stessi mostravano rarefazione della sostanza cromatica. Vi erano poi innumerevoli diplococchi sia liberi nel preparato che attornianti gli elementi cellulari in giri concentrici; e tale disposizione era la stessa di quella osservata nel caso antecedente. Fatti i preparati di citodiagnosi del liquido non centrifugato risultò quasi la stessa disposizione, ma meno accentuata; ed i diplococchi erano abundantissimi come se si trattasse di una coltura pura. Nei preparati colorati con eosina ed ematossilina, stessa immagine citodiagnostica; in più si notava qualche elemento mononucleato medio e qualche linfocito.

Reperio necroscopico. *Meningite acuta diplococcica* della convessità, della base, del ponte, del cervelletto, delle meningi ventricolari e delle meningi spinali. Polmonite obare del lobo inferiore destro allo stato di epatizzazione grigia. Nefrite acuta parenchimatosa. Miocardite acuta.

CONSIDERAZIONI.—La presenza del diplococco in tale misura dimostra che la gravità dell'infezione oltre che in rapporto della virulenza del germe dev'essere anche in rapporto con la quantità. In questo caso i diplococchi, nei preparati del liquido centrifugato, si erano disposti intorno agli elementi cellulari, in giri concentrici, come nel caso precedente, e nei preparati non centrifugati c'era pure un accenno a tale disposizione, sicchè potremmo concludere che essa è dipendente in parte da un processo di chemiotassi positiva e in parte da una artificiale disposizione. Si potrebbe anche invocare un'azione agglutinante da parte del liquido cefalo rachidiano verso i diplococchi, per il fatto che questi oltre che attorno agli elementi cellulari erano riuniti a gruppi e non isolati nei diversi campi del preparato.

Osservaz. V.

N. N., di a. 60, avvocato. Da tempo soffriva di otite media purulenta: da tre giorni ammalato con sindrome improvvisa meningea, febbre alta, agitazione, delirio, poi sopore coma e morte in 4.^a giornata di malattia.

Puntura lombare.—(3.^a giornata di malattia). Il liquido fuoriescì a zampillo, torbido, biancastro: se ne estrasse circa 18 cm. c.; centrifugato diede sedimento visibile, discreto, bianco-giallastro: il liquido restante non si rischiarò affatto. Alb. $3\frac{1}{2}\%$.

Citodiagnosi.—Elementi cellulari abbondantissimi, quasi esclusivamente polinucleati: qualche elemento mononucleato medio e qualche cellula endoteliale. Gli elementi polinucleati erano per lo più bilobati; v'era qualche rarissimo leucocito a nucleo tri e tetralobato, e discreto numero di mononucleati medi (con nucleo reniforme). Il nucleo di ogni elemento era per lo più alterato con filo cromatico poco distinto. Oltre gli elementi cellulari vi erano abbondanti diplococchi lanceolati disposti, come di solito, in giri concentrici intorno agli elementi cellulari.

In questo caso la diagnosi si poté nettamente formulare in base al reperto citodiagnostico: si trattava cioè d'una *Meningite acuta purulenta diplococcica*; ed il reperto citodiagnostico ebbe anche valore per la cura, nel senso che il sospetto di semplice ascesso cerebrale, consecutivo ad otite (che nel nostro infermo era presente) fu bandito, e quindi non s'interveniva con una operazione, che sarebbe stata doverosa, in caso di semplice e vero ascesso.

Osservaz. VI.

D'O. D., di a. 48, bovaro: aveva sofferto diverse volte l'infezione malarica, diverse volte la polmonite: l'anno scorso fu ricoverato all'ospedale per albuminuria, idrope ascite, edemi agli arti inferiori. La presente malattia data dal 16 maggio. Si iniziò con febbre a freddo, dolore puntorio al torace sinistro, tosse, affanno e sputo emorragico. All'ospedale fu ricoverato il 19 e morì il 23 maggio in 8.^a giornata di malattia. All'ingresso aveva febbre al disopra dei 39°, era molto affannato e presentava i segni di una epatizzazione polmonare posteriormente e in basso a sinistra. Nelle urine abbondante albumina e cilindri. Due giorni prima della morte si aggravò maggiormente, cominciò a delirare, insorse vomito, la nuca era rigida e dolente, si lamentò di cefalea intensa e diffusa. Si tentò la puntura lombare ma non si penetrò nello speco vertebrale per l'irrequietezza dell'infermo.

Puntura lombare.—Il giorno consecutivo le condizioni erano più gravi e si ripetette, questa volta con esito positivo, la puntura. Si estrassero appena 4 cm. c. di liquido leggermente tinto di sangue, che fuoriusciva quasi senza pressione.

Citodiagnosi.—All'infuori dei globuli rossi non dimostrò altri elementi cellulari apprezzabili.

L'infermo morì nella notte del 23 in coma con temp. pressoché normale (37,2).

Reperto necroscopico.—Pleuropolmonite inferiore sinistra allo stato di epatizzazione grigia, tumore cronico di fegato e di milza da pregressa malaria. Perisplenite fibrosa cronica adesiva. Nefrite cronica parenchimatosa. Ipertrofia del cuore sinistro. *Meningite purulenta diplococcica*.

CONSIDERAZIONI.—Questo caso è importante per il fatto che nel liquido cefalo rachidiano non si rinvenne alcun testimonio cellulare del processo acuto meningeo delle meningi cerebrali. Ciò dimostra che, sebbene raramente, in taluni casi, localizzazioni dell'essudato possono far sì che nelle meningi restate estranee al processo nulla si rinvenga di patologico. Ciò del resto era stato in precedenza da altri autori osservato.

Osservaz. VII.

A. C., di a. 46, falegname. Bevitore di vino. Nei primi giorni di marzo si ammalò con febbre, tosse, malessere generale; tale malattia durò 10 giorni circa, poi guarì e tornò al lavoro. Stette bene fino al 24 marzo quando lo riassalse di nuovo la febbre, accusò grande senso di malessere, e durante la notte delirò: al mattino seguente era incosciente, agitato, e fu trasportato all'ospedale. Entrò quindi il 25 e morì nella notte del 26 dopo 3 giorni e mezzo di malattia.

All'osservazione obiettiva si notò:

Stato generale grave; decubito supino col capo ruotato a sinistra, tremore degli arti superiori a scosse rare e grossolane, ma più a carico del braccio sinistro; con questo riusciva a compiere dei movimenti determinati, si stropicciava spesso il naso e gli occhi e si toccava i genitali. Gambe flesse sul bacino; bulbi oculari in deviazione coniugata a sinistra; anisocoria ($D > S$) con reazione torpida alla luce delle pupille. Paresi leggera del facciale superiore ed inferiore di destra ed anche dell'arto superiore di questo lato. Ipertonia muscolare diffusa, rigidità della nuca e del tronco, segno di Kernig. Riflessi rotulei esagerati, ma più a destra.

L'infermo era incosciente, si lamentava di tanto in tanto e cercava di reagire quando lo si scopriva o gli si volevano imprimere dei movimenti. Perdeva le urine; queste, estratte col catetere, erano gialle, alcaline, con scarsa albumina e nulla di notevole nel sedimento. Nel sangue leucocitosi di polinucleati (20.000 leucoc. per millimetro c.). Apparato respiratorio e cuore nulla di notevole. Polso frequente, irregolare; respiro frequente, sospirato; febbre a 39° e più.

Nel giorno seguente cianosi, sudore profuso, rantolo tracheale, polso e respiro frequente, coma e morte.

Puntura lombare (ore 10 del 26). Diede esito a liquido molto torbido di color bianco giallognolo, e che fuoriusciva sotto discreta pressione. Centrifugato si sedimentò un residuo spesso dall'aspetto di pus. Alb. 6%.

La citodiagnosi dimostrò: abbondantissimi polinucleati, dal nucleo bilobato o tetralobato: i singoli lobi non erano bene riconoscibili, con margini poco netti e filo nucleare affatto distinto (cellule di pus); oltre i polinucleati, si notavano scarsi elementi mononucleati (forme di passaggio) di media grandezza e qualche rarissima cellula endoteliale. Si scorgeva altresì numero discreto di piccoli cocci accoppiati (diplococchi) tondi, alcuni intracellulari, altri intercellulari (diplococco intracellulare di Weichselbaum?).

Nei preparati colorati con eosina ed ematossilina identica immagine citodiagnostica.

L'autopsia non fu concessa.

CONSIDERAZIONI.—In questo caso le citodiagnosi non solo permetteva di diagnosticare la meningite purulenta, ma faceva anche diagnosticare la natura di essa per la presenza di diplococchi intracellulari. L'acuzie e la intensità dello stimolo spiegava anche il perchè delle rapide alterazioni regressive dei leucociti, che erano quasi trasformati in vere cellule di pus.

Osservaz. VIII.

F. R., di anni 8. Eredità negativa; di antecedenti morbosì un trauma al capo per caduta all'età di 18 mesi, e che diede stato di leggiera commozione cerebrale. L'attuale malattia s'iniziò il 20 aprile con febbre alta, cefalea, vomito; fu trasportato in clinica il 23 dello stesso mese.

All'esame obiettivo si notò:

Condizioni generali e della nutrizione buone; sindrome d'irritazione meningea completa: febbre alta, erpes labialis, nel sangue iperleucocitosi di polinucleati: non altri disturbi. Nei giorni consecutivi e sino al 16 maggio l'infermo continuò ad avere febbre intermittente, a tipo quotidiano; questa insorgeva senza brivido, raggiungeva in poco tempo i 39°, 5, 40°, durava circa 12 ore, poi intermetteva senza sudore. Con la febbre si esacerbavano tutti i disturbi di irritazione meningea, mentre con l'apiressia coincideva uno stato di tregua e di calma relativa. Oltre i disturbi meningei non apparvero mai altre manifestazioni morbose a carico dei diversi organi ed apparati. La iperleucocitosi si mantenne costante, però essa andò man mano decrescendo e seguì le vicende della febbre, nel senso che coll'insorgere e l'aumentare di quest'ultima cresceva il numero dei polinucleati nel sangue circolante, e con l'apiressia coincideva l'abbassamento del numero dei leucociti stessi.

Dopo il 16 maggio l'infermo non accusò più alcun disturbo ed abbandonò la clinica completamente guarito.

La puntura lombare fu praticata per ben 8 volte.

Prima puntura lombare (24 aprile, 4.^a giornata di malattia). Liquido torbido biancastro: fuoriesceva dall'agocannula sotto bassa pressione a goccie e se ne estrasse circa 6 cm. c. Centrifugato diede sedimento scarso e spesso, bianco giallastro: il liquido restante si fece limpido ed incolore.

La citodiagnosi dimostrò abbondantissimi elementi cellulari, per lo più leucociti polinucleati neutrofili, discreta quantità di elementi mononucleati di media grandezza e scarsissimi linfociti. Non flora batterica.

Seconda puntura lombare (26 aprile, 6.^a giornata di malattia).—Si estrassero circa 8 cm. c. di liquido torbido biancastro.

Citodiagnosi (preparati con bleu di metilene).—Numerosissimi elementi polinucleati e mononucleati ma più numerosi i polinucleati: questi avevano per lo più il nucleo tetralobato, con lobi piccoli ed intensamente colorati; i mononucleati erano quasi della stessa grandezza dei polinucleati, o solo un poco più piccoli: il nucleo era grande, non tanto intensamente colorato: si distingueva il protoplasma, che rappresentava un alone discreto. Alcuni elementi erano molto più grandi, con nucleo uguale a quello degli elementi già detti, ma con protoplasma più abbondante; altri elementi invece avevano lo strato protoplasmatico molto sottile ed il nucleo più

intensamente colorato: in fine con la stessa colorazione (al bleu) si vedevano nuclei isolati, che erano gli stessi degli elementi mononucleati prima descritti, ma senza protoplasma affatto. Questi nuclei però in preparati colorati con eosina ed ematossilina si vedevano anch'essi circondati da un sottilissimo alone protoplasmatico.

Gli elementi poli e mononucleati si avvicendavano irregolarmente nel preparato, anzi costituivano un tutto continuo come se i diversi elementi fossero adiacenti tra loro. Solo in taluni punti vi erano mononucleati o polinucleati costituenti dei gruppi a pavimento. Non flora batterica anche con la doppia colorazione (bleu di metilene e liquido di Ziehl).

Terza puntura lombare (29 aprile, 9.^a giornata di malattia).—Il liquido fuoriesce scarso, sotto bassa pressione a goccie, meno torbido di quello estratto nei giorni antecedenti.

Citodiagnosi.—Il reperto citodiagnostico si mostrò quasi immutato: dalle culture in brodo si sviluppò un diplococco fatto di cocci piccoli e tondeggianti (meningococco?).

Quarta puntura lombare. (3 maggio, 13.^a giornata di malattia).—Il liquido fuoriuscì sotto discreta pressione, torbido biancastro: centrifugato divenne limpido ed incolore, con sedimento discreto di pus bianco-giallastro. Albumina 2%.

Citodiagnosi.—Numerosissimi leucociti polinucleati, per lo più a nucleo trilobato e a lobi piccoli ed intensamente colorati: discreto numero di mononucleati di media grandezza, grandi per lo più come un polinucleato, con nucleo grande, discretamente colorato e scarso protoplasma. Si scorgevano poi nel preparato dei nuclei intensamente colorati, della grandezza di un globulo rosso, ma non circondati, almeno in apparenza, da alone protoplasmatico di sorta. Ciò con la colorazione al bleu di metilene: invece con la colorazione doppia eosina-ematossilina, si vedeva come i nuclei suddetti erano circondati di un sottilissimo alone di protoplasma, e verosimilmente si trattava di linfociti.

Quinta puntura lombare (5 maggio, 15.^a giorn. di malattia).—Il liquido, che aveva sempre gli stessi caratteri fisici, fuoriuscì sotto bassa pressione: nel praticare la puntura al liquido si mescolò qualche goccia di sangue.

Citodiagnosi.—Nei preparati al bleu di metilene si notò: numerosi leucociti polinucleati dal nucleo per lo più tetra e pentalobato: filamento nucleare ben distinto. Numero discreto di elementi mononucleati alcuni dei quali erano grossi elementi (tanto del sangue che endoteliali): i più erano mononucleati medi a nucleo reniforme o tondo, ed infine si notavano parecchi linfociti, in numero maggiore che non nei preparati antecedenti. Così anche gli elementi mononucleati in toto erano più numerosi di quelli riscontrati nelle altre prove citodiagnostiche. Tanto il nucleo quanto il protoplasma di tutti gli elementi cellulari era ben conservato e non si notavano segni grossolani di disgregazione e di morte cellulare: solo per i grossi elementi endoteliali il nucleo si mostrava non colorato uniformemente, con chiazze chiare e turlature. Non flora batterica.

Nei preparati con eosina ed ematossilina si posero meglio in rilievo le particolarità anzidette.

Sesta puntura lombare (8 maggio, 18.^a giorn. di malattia). Liquido che fuoriuscì sotto discreta pressione nella

quantità di circa 15 cm. c., presentò i soliti caratteri fisici.

Immagine citodiagnostica simile alle precedenti, solamente i linfociti erano in numero discreto e più abbondanti che nei preparati antecedenti. Le culture in brodo diedero sviluppo di flora batterica consistente in diplococchi piccoli e tondi analoghi a quelli già ottenuti nella prova antecedente.

Settima puntura lombare (14 maggio, 24.^a giorn. di malat.).—Liquido torbido, che fuoriuscì a gocce; diede sedimento bianco giallastro.

Citodiagnosi.—L'immagine citodiagnostica fu un poco diversa dalle antecedenti per un numero maggiore di linfociti i quali uguagliarono quasi i polinucleati.

Ottava puntura lombare (21 maggio, 31.^a giorn. di malat., al 5.^o giorno di apiressia).—Il liquido quasi del tutto limpido ed incolore uscì a gocce, se ne estrassero circa 4 cm. c. e centrifugato diede sedimento biancastro appena visibile.

Citodiagnosi.—Elementi cellulari, scarsi, quasi tutti disfatti, dal nucleo e protoplasma appena distinto; si riscontrarono quasi tutti elementi mononucleati e solo qualche raro polinucleato; fra i mononucleati i più abbondanti erano i linfociti.

CONSIDERAZIONI.—La citodiagnosi anzitutto ci ha permesso di diagnosticare con precisione la malattia, in secondo luogo ci ha permesso di seguirne da vicino le vicende e l'evoluzione citologica dalla quale si può desumere che lo stimolo infiammatorio è stato intenso, ma non intensissimo; che si è avuta reazione locale da parte della sierosa (mononucleati e linfociti), e reazione generale (per l'intervento dell'iperdiapedesi di polinucleati): che dato lo stimolo non intensissimo il liquido cefalo rachidiano con gli elementi polinucleati non ha mai raggiunto la purulenza; che con l'attenuarsi dello stimolo flogistico è cresciuta la reazione locale di difesa, e quindi è cresciuto il quoziente epitelio-linfocitico; che a guarigione quasi completa non è restato che un piccolo segno della reazione locale, mentre è scomparso ogni segno da rapportarsi a disturbo generale infiammatorio.

Osservaz. IX.

S. F., di a. 27 pompiere. Affetto dall'aprile del 1903 da otite media purulenta dell'orecchio sinistro e da leggiera mastoidite: curato migliorò, ma il 28 aprile ricorse di nuovo all'ospedale per cospicua tumefazione della mastoide di sinistra, e della parte supero-laterale del collo. Fu operato subito di trapanazione della mastoide, e fu trovato empiema della medesima e periflebite del seno trasverso. Nei primi giorni stette bene, poi cominciò a febbricitare e negli ultimi tre giorni di vita peggiorò improvvisamente e si manifestò grave sindrome di irritazione meningea. Morì l'8 di maggio con febbre alta, ed in coma.

Puntura lombare (6 maggio).—Liquido torbidissimo, di color bianco giallastro, con fiocchi di fibrina fuoriusciti dall'ago-cannula con getto forte e continuato. Peso specifico 1008 Alb. 4‰. Centrifugato diede sedimento abbondante, bianco giallastro; il liquido, dopo centrifugato non si rischiarò affatto.

Citodiagnosi.—L'immagine citodiagnostica era costituita quasi esclusivamente da abbondantissimi polinucleati, c'era qualche cellula endoteliale e qualche raro linfocito. I polinucleati erano per lo più a nucleo tetra e pentalobato e non si distingueva più il filo nucleare: in alcuni punti le cellule bianche erano trasformate in corpuscoli di pus, talché più non si decifravano i dettagli sia dei nuclei che del protoplasma.

Nei diversi preparati scarsa flora batterica, costituita da catene di streptococchi; in taluni punti si vedevano anche diplococchi, dall'aspetto lanceolato.

Reperto necroscopico.—Otite media purulenta sinistra. Empiema della mastoide. Meningite purulenta diffusa. Nefrite parenchimatosa acuta.

CONSIDERAZIONI.—L'acuzie e l'intensità dello stimolo spiegava il perché delle alterazioni regressive a carico dei leucociti; spiegava anche la non partecipazione del tessuto locale altro che in misura modicissima. Infine il reperto citodiagnostico, anche ammessa la probabilità di un ascesso cerebrale, controindicava l'intervento operativo.

Osservaz. X.

I. G., di a. 17, contadino. Nulla di importante dal lato ereditario; nella sua fanciullezza ed adolescenza aveva sofferto 3 o 4 malattie febbrili di lunga durata con stato tifico; ma non si poté precisare quali. Nell'ottobre dello scorso anno soffrì malaria. L'ultima sua malattia datava dal 21 gennaio: in clinica fu ricoverato il 28 e morì il 10 febbraio dopo 20 giorni di malattia. Questa s'iniziò con malice cefalea, senso di prostrazione, anoressia; nei giorni consecutivi insorse febbre, poi si delineò al completo la sindrome meningea irritativa: cefalea, vomito, stipsi, posizione obbligata a cane di fucile, faccia contratta, addome avvallato, nuca rigida e dolorosa, Kernig accentuato, riflessi rotulei vivaci, iperestesia del cuoio capelluto e neuro-muscolare generalizzata, iperestesia al freddo, polso raro, dermatografismo, ecc. Nulla all'apparato respiratorio; nulla al cuore; milza un poco ingrandita. Nel sangue non parassiti della malaria, leucociti 9200 per mm. c. Questa sindrome si mantenne quasi immutata sino al 7 febbraio: non comparvero mai segni di paresi o paralisi a carico degli occhi motori; la febbre fu continua, non molto elevata, remittente. Il giorno 7 mostrò come una leggiera remissione di tutti i disturbi, poi cadde in coma e morì con temperatura di 36°.

La puntura lombare fu praticata due volte.

Prima puntura lombare (30 gennaio).—Il liquido leggermente colorato e un poco torbido fuoriuscì dall'ago-cannula da principio sotto discreta pressione.

Citodiagnosi.—Nei preparati colorati con eosina ed ematossilina si riscontrarono numerosi elementi leucocitari e qualche rara cellula endoteliale dal nucleo e protoplasma appena colorato; gli elementi leucocitari erano in prevalenza linfociti 60‰, e nel restante polinucleati 40‰.

Seconda puntura lombare.—Si estrassero circa 10 centimetri c. di liquido leggermente torbido e citrino.

Citodiagnosi.—Dimostrò linfociti e polinucleati quasi in proporzioni uguali.

Reperto necroscopico. — Tubercolosi cronica caseosa delle ghiandole peribronchiali di destra. *Meningite tuberculare* della base con scarso essudato gelatiniforme nella regione del chiasma ed interpeduncolare. Tubercolosi miliare dei polmoni e dei reni.

CONSIDERAZIONI. — In questo caso la formula leucocitaria non era data solo da linfociti, ma da linfociti e polinucleati quasi a parti uguali, e ciò viene a confermare che non è assoluto il concetto che nelle meningiti tubercolari debbano prevalere od essere esclusivi i linfociti. Per l'interpretazione confrontare più oltre.

Osservaz. XI.

L. R., di a. 14, di Roma. Si ammalò il 10 marzo con febbre, vomito e cefalea: fu portato all'ospedale il 30 del mese stesso e vi morì il 20 aprile. Aveva febbre continua remittente, e tutti i segni del periodo irritativo della meningite: più tardi comparve paralisi dell'occhio motore comune di destra. Il 18 aprile si assopì, cadde in coma, e morì senza febbre. (I globuli bianchi contati alle 10 del 14 aprile erano 14.500 per mm. c.)

Puntura lombare (12 aprile). — Si estrassero circa 10 centimetri cubici di liquido limpido ed incolore che fuoriusciva dall'agocannula sotto discreta pressione: centrifugato in fondo al tubo aguzzo della centrifuga non si depositò sedimento visibile.

La *citodiagnosi* dimostrò linfociti 65 % e polinucleati 35 %.

Reperto necroscopico. — Tubercolosi cronica caseosa delle ghiandole linfatiche peribronchiali. *Meningite tuberculare* della base. Bronco polmonite del lobo medio del polmone con tubercolosi miliare. Enfise ra polmonare acuto ed enfisema interstiziale. Tumore di milza. Emorragie sottoendocardiche.

CONSIDERAZIONI. — Vale quanto si è detto per l'osservazione antecedente.

Osservaz. XII.

O. D. L., di anni 17, parrucchiere di Roma. — Da bambino sofferente di scolo purulento dall'orecchio sinistro. Nel 1898 fu operato di estirpazioni di ghiandole tubercolari al collo o all'ascella. Nel 1900 soffrì di affezione febbrile durata un mese e che diede dimagrimento notevole. L'ultima malattia datava dai primi giorni di marzo del 1903 e si iniziò con febbre continua remittente e tosse modica con scarsa espettorazione bianca. Dopo circa 40 giorni l'infermo cominciò ad accusare cefalea intensa, ebbe vomito; la stipsi, già preesistente, si accentuò maggiormente: divenne irritabile e taciturno. Entrò all'ospedale il 24 aprile, morì il 27. All'ingresso presentava:

Denutrizione accentuata, pallore, posizione laterale rannicchiata: coscienza integra, ma occhio mobile e smarrito: rigidità dolorosa della nuca: segno di Kernig: ventre un poco avvallato: dermatografismo: andatura da ubbriaco: febbre sui 38°. Al torace: apice di destra infiltrato con scarsi rantoli subcrepitanti; nel sangue leucociti 4.200 per mm³. All'esame otoscopico oite media purulenta sinistra. Il 24 cadde in uno stato di assoluto mutismo, poi perdette la coscienza: il 25 ebbe scosse

convulsive dapprima localizzate al facciale di destra, poi a tutta la metà destra del corpo; poi cadde in coma, la temperatura si abbassò e morì con paralisi di polso e di respiro.

Puntura lombare (15.^a giorn. di malat.). — Liquido limpidissimo, leggermente citrino. Alb. 2 %₁₀₀. Centrifugato per 20' in fondo al tubo aguzzo nessun sedimento visibile.

Citodiagnosi. — Elementi cellulari scarsissimi, isolati: erano cellule endoteliali, linfociti e solo qualche rarissimo polinucleato.

Reperto necroscopico. *Meningite tuberculare* della volta e della base con tubercoli miliarici ed abbondante essudato gelatinoso specie sulla volta. Carie della rocca petrosa di sinistra.

CONSIDERAZIONI. — La formula leucocitaria si accordava con quello che è proprio della meningite tuberculare, però gli elementi cellulari erano in questo caso scarsissimi. Qui poi la citodiagnosi aveva valore per invalidare la giusta ipotesi che si trattasse di un ascesso cerebrale, data la coesistenza di un processo suppurativo a carico dell'orecchio medio.

Osservaz. XIII.

P. G., di anni 60. — Entrò all'ospedale il 7 maggio e morì il mattino del 9. Nessun antecedente anamnestico nè remoto nè prossimo. L'infermo era incosciente, in condizioni gravi, pallido, enormemente denutrito, con polsi appena percettibili, e discreta cianosi ungueale. Decambeva supino col tronco sollevato; lo sguardo era vago, senza espressione, le pupille disuguali: i muscoli del volto e della fronte erano spesso agitati da contrazioni minime fibrillari e fascicolari ed anche il capo e le braccia erano agitati di tanto in tanto da scosse cloniche brevi, appena accennate. La nuca sembrava dolente alla palpazione, il ventre era avvallato: scoperto l'infermo si ricopriva e si mostrava iperestesico ad ogni tocco. Il giorno successivo identico stato ma più grave: il 9 a mattina morì con paralisi di polso e di respiro.

Puntura lombare. — Si estrassero circa 10 cm. c. di liquido, che fuoriuscì sotto bassa pressione, limpido leggermente citrino; centrifugato non diede sedimento visibile. Alb. 2 1/2 %₁₀₀.

La *citodiagnosi* dimostrò scarsissimi elementi (costituiti da endoteli riuniti a placche) e linfociti quasi a parti uguali.

Reperto necroscopico. — Tubercolosi ulcerosa di ambedue i lobi superiori dei polmoni. *Meningite tuberculare* con scarsissimi tubercoli lungo i vasi di Silvio e nella scissura interemisferica. (Ad un esame superficiale la lesione tuberculare delle meningi sarebbe sfuggita se non fosse stata richiamata l'attenzione del settore sulla possibilità della presenza di una lesione specifica delle stesse.)

CONSIDERAZIONI. — Nessuna speciale considerazione.

Osservaz. XIV.

D. C. A., di anni 21, carrettiere, proveniente dalla

campagna romana. Discreto bevitore di vino, mai venereo, malarico 4 o 5 anni fa. Nel febbraio e marzo di quest'anno 1903 soffrì di infezione tifosa, che durò circa 2 mesi, e diede febbre alta e protratta, enterorragie, ed eruzione cutanea pustolosa. Dopo circa un mese di convalescenza l'infermo si riammalò con febbre, cefalea intensa frontale, vomito ripetuto e stipsi. Ricorse all'ospedale il 10 maggio e vi morì il 19.

Si presentò pallido, denutrito; decombeva rannicchiato e di lato: il polso era teso e raro (60 pulsazioni al minuto); l'addome era avvallato: v'era rigidità dolorosa della nuca e segno di Kernig: iperestesia del cuoio capelluto e neuro-muscolare generalizzata. Si lamentava di forte cefalea, aveva febbre sopra i 38°, le urine erano scarse, ematuriche ed albuminuriche con il reperto microscopico di una nefrite acuta emorragica. Nei giorni consecutivi la sindrome irritativa meningea si mantenne invariata, e l'infermo delirò quasi di continuo. Negli ultimi due giorni cadde in coma e morì con temp. normale e con paralisi di polse e di respiro.

La puntura lombare fu praticata tre volte.

Prima puntura lombare (12 maggio, 5.^a giorn. di malattia).—Liquido limpido leggermente citrino, che fuoriuscì a zampillo: se ne estrassero circa 8 cm. c.: centrifugato non diede sedimento visibile. Alb. 1 %₁₀₀.

Citodiagnosi.—Elementi cellulari molto scarsi, costituiti da linfociti (questi erano distesi nel preparato ed il nucleo era piuttosto diradato e poco intensamente colorato): v'era poi qualche grosso elemento mononucleato (cellule endoteliali), qualche mononucleato medio e qualche polinucleato.

Seconda puntura lombare (13 maggio, 6.^a giorn. di malattia).—Il liquido fuoriuscì a zampillo leggerissimamente torbido e citrino: natanti nel liquido erano piccoli e scarsissimi fiocchi di fibrina. Alb. 1 %₁₀₀. Centrifugato si notò nel fondo del tubo aguzzo scarsissimo sedimento bianco-rossastro.

Citodiagnosi.—Linfociti abbondantissimi: scarsi polinucleati, qualche mononucleato medio e qualche cellula endoteliale.

Terza puntura lombare (16 maggio, 9.^a giorn. di malattia).—Si estraggono cm. c. 25 di liquido, che fuoriesce a zampillo sotto forte pressione. Il liquido è leggermente citrino. Alb. 1 %₁₀₀.

Citodiagnosi.—Invariata dall'esame antecedente.

Reperto necroscopico.—*Meningite tuberculare* della base, ma più manifesta della convessità e delle meningi ventricolari (più evidenti erano le alterazioni della sostanza bianca del cervello, e Pidrope dei ventricoli, che l'eruzione miliarica, la quale non era quasi affatto visibile). Tubercolosi del lobo medio del polmone destro con tubercolosi caseosa delle ghiandole linfatiche peribronchiali dello stesso lato. Nefrite acuta parenchimatosa. Ileite o colite pregressa (tifosa?) Ipoplasia dell'aorta.

CONSIDERAZIONI.—Questo caso non ne offre nessuna speciale.

Osservaz. XV.

A. C., di a. 54, portiere. — Non si riesce a stabilire antecedenti morbosi di sorta, nè si riesce a sapere da quanto tempo durava la malattia in atto. L'infermo era in uno stato di subcoscienza, profondamente denutrito, con

nuca rigida e dolente, l'addome avvallato, con iperestesia al freddo e iperestesia neuro-muscolare generalizzata. Nulla al cuore, nè all'apparato respiratorio per quanto era possibile esaminare l'infermo. Nelle urine assenza di albumina. Febbre sui 38°.

In questo stato si mantenne per 4 giorni; poi si aggravò, cadde in coma e morì dopo 6 giorni dall'ingresso nell'ospedale.

Puntura lombare.—Diede esito a liquido limpido citrino che fuoriuscì dall'agocannula dapprima sotto una pressione un poco aumentata, poi a gocce. Centrifugato diede un intorbidamento leggero in fondo al tubo aguzzo. Alb. 2 %₁₀₀.

Citodiagnosi.—Elementi cellulari in numero discreto, polinucleati e linfociti quasi a parti uguali.

Diagnosi clinica.—Meningite tuberculare?

L'autopsia non fu concessa.

CONSIDERAZIONI.—In questo caso si può rimanere in dubbio se si tratti di una meningite tuberculare: ma la somma dei criteri clinici, la denutrizione gravissima dell'infermo, la sindrome meningea e la prova citodiagnostica fanno pensare ad una meningite tuberculare certamente secondaria a processo polmonare.

Osservaz. XVI.

C. E., di a. 38, fornaio. — Bevitore di vino, contrasse sifilide all'età di 30 anni ed ebbe diverse e ripetute manifestazioni secondarie. In precedenza aveva sofferto di febbri malariche; da due o tre anni soffriva di affezione articolare ad ambedue i ginocchi, consistente in inceppo nella deambulazione, dolore modico, poi tumefazione per versamento liquido. Diverse volte questo versamento fu vuotato mediante puntura, l'ultima volta si riassorbì in seguito a cura specifica di mercurio.

Circa 70 giorni prima dell'ingresso nell'ospedale l'infermo fu ricoverato in altro ospedale per una malattia così descritta:

Stordimento e senso di confusione al capo, impossibilità al lavoro, motilità quasi abolita delle braccia e delle gambe: dopo uno o due giorni stato di sopore e di incoscienza. Fu assoggettato a cura specifica mercuriale ed uscì guarito.

Nel gennaio 1903 ricorse di nuovo all'ospedale, perchè da qualche giorno era stato assalito da forte cefalea emicranica a destra, specialmente notturna: poi da febbre leggiera, senso di stordimento, e impossibilità al lavoro.

All'osservazione obiettiva si notò:

Stato di torpore intellettuale, mimica esagerata, spesso incoordinata del volto e della fronte; pupille midriatiche, disuguali, torpide alla luce; nuca leggermente rigida e dolente, dermatofismo; riflessi rotulei esagerati, polso raro 58°, stipsi, vomito.

Questa sindrome si mantenne pressochè immutata nei giorni successivi, ma iniziata la cura mercuriale i disturbi cominciarono a regredire sino a scomparire. Uscì dall'ospedale dopo aver fatto 40 iniezioni di sublimato in buone condizioni, e persistendo (unico disturbo obiettivo) l'esagerazione dei riflessi rotulei.

La puntura lombare fu praticata nei primi giorni dopo

l'ingresso e poco prima che uscisse dall'ospedale dopo aver fatta la cura.

Prima puntura lombare.—Il liquido leggermente citrino, limpido, fuoriuscì dall'agocannula sotto discreta pressione.

Citodiagnosi.—Scarsi elementi cellulari costituiti da linfociti e polinucleati quasi in eguale proporzione.

Seconda puntura lombare.—Il liquido limpido ed incolore fuoriuscì sotto discreta pressione.

Citodiagnosi negativa.

CONSIDERAZIONI.—La diagnosi di meningite si è potuta affermare dato il reperto citologico del liquido cefalo rachidiano, altrimenti si sarebbe potuta porre molto in dubbio. I reperti ottenuti prima e dopo la cura hanno confermato i criteri clinici della malattia e della guarigione.

La formula citodiagnostica non ha avuto nessuna caratteristica e si è avvicinata al reperto che abbiamo qualche volta trovato nella meningite tubercolare.

Osservaz. XVII.

G. P., di a. 27.—Sindrome cerebrale meningea con *citodiagnosi* negativa.

All'autopsia, all'infuori di un'intensa iperemia delle meningi e della sostanza corticale del cervello, nessuna speciale alterazione.

Così nessuna speciale alterazione fu riscontrata nei vari organi, e solo le culture del midollo delle ossa dimostrarono la presenza del *diplococco* lanceolato.

Quindi *setticemia diplococcica* senza nessuna localizzazione viscerale; e per la *citodiagnosi* negativa si esclude in vita un processo acuto infiammatorio a carico delle meningi, non ostante che la sindrome clinica fosse specialmente cerebrale, meningea.

Osservaz. XVIII.

G. G., di a. 12. Stato grave setticoemico con osteoporoite ed osteomielite della tibia sinistra, e sindrome cerebrale, meningea.

Liquido cefalo rachidiano normale per aspetto, e con *citodiagnosi* negativa.

La diagnosi fu confermata dall'autopsia e le meningi furono trovate indenni di ogni processo locale flogistico.

Osservaz. XIX.

P. F., di a. 7. Ammalato dal 26 febbraio con esantema acuto (morbillo); dopo circa 10 giorni cominciò a lamentarsi di violenti dolori all'addome, e di cefalea intensa.

Fu condotto all'ospedale il 7 marzo in condizioni gravi, stato tifico, posizione a cane di fucile, polsi appena percettibili, ventre avvallato e dolentissimo, iperestesia neuro-muscolare accentuatissima, nuca rigida e dolente, segno di Kernig molto manifesto. La febbre era sui 39°, c'era diarrea non stipsi. Si pensò ad una meningite probabilmente acuta post-morbillosa, ma il liquido cefalo rachidiano estratto non dimostrò affatto presenza di reazione meningea.

La prova di Widal riuscì negativa per il tifo e nes-

sun'altra ricerca di gabinetto riuscì a risolvere il quesito diagnostico.

Nei giorni successivi la febbre si mantenne alta, i disturbi meningei si mantennero altresì pressochè immutati, il liquido cefalo rachidiano fu sempre d'aspetto normale e la *citodiagnosi* negativa.

Non furono fatte culture dal sangue, nè dal liquido cefalo rachidiano.

Il 16 marzo la febbre cadde per crisi, comparve al dorso ed alle natiche un'eruzione pustolosa, e l'infermo dopo pochi giorni era completamente guarito.

Difficile riesce di definire esattamente tale processo morboso: certo che dai caratteri del liquido cefalo rachidiano non potemmo trarre elementi a prò della diagnosi, anzi esso liquido testimoniava per una non partecipazione delle meningi al processo acuto infiammatorio.

Osservaz. XX.

T. C., di a. 45. Strenuo bevitore di vino: Due anni prima era stato colto da disturbi gravi cerebrali, con perdita della coscienza e scosse convulsive generalizzate: tale stato durò vari giorni, poi a mano a mano si riebbe, e visse in condizioni discrete fino a pochi giorni prima della morte. A tale epoca fu colto da cefalea intensa, scosse convulsive prima parziali, poi generalizzate, febbre, delirio, poi perdita della coscienza. Trasportato all'ospedale presentò sindrome di irritazione corticale e meningea e morì dopo due giorni in coma.

Nel liquido cefalo rachidiano, che si mostrò normale per aspetto, non si riscontrarono elementi cellulari di sorta.

L'autopsia fece rilevare un'alterazione cronica a carico del corpo calloso (leuco-encefalite del corpo calloso) ed una infezione acuta intercorrente dell'apparato respiratorio (bronco-polmonite); non lesioni infiammatorie a carico delle meningi.

Abbiamo voluto riferire questi ultimi quattro casi per mostrare quanto valore si debba accordare alla presenza di elementi cellulari, ed alle alterazioni del liquido cefalo rachidiano in genere per la diagnosi di una meningite. Alle surriferite quattro osservazioni potremmo farne seguire molte altre da noi raccolte, e nelle quali il dubbio diagnostico di una meningite fu dissipato dal non riscontrare nel liquido cefalo rachidiano nessuna speciale alterazione.

Così in diversi casi di delirio in polmonitici, davanti ai quali spesso si resta in sospeso se attribuirlo ad una lesione infiammatoria acuta delle meningi, oppure no, potemmo con quasi sicurezza posare la diagnosi differenziale dai caratteri del liquido cefalo rachidiano.

In tali casi appunto non riscontrammo speciali alterazioni di esso, ma solo un lieve, appena apprezzabile aumento del tasso percentuale dell'albumina, da 0,15 al 0,30 per 1000, che sono le cifre normali, al 0,50 per 1000.

* *

Il riassunto delle osservazioni è specificato nelle seguenti tabelle:

REPERTO POSITIVO

Numero d'ordine.	Diagnosi.	Giornate di malattia nelle quali si praticarono le punture.	Aspetto del liquido.	Sedimento.	Albumina.	Citodiagnosi.	Osservazioni.
I	Meningo-encefalite (influenzale) con meningite ventricolare.....	1. ^a III g. 2. ^a IV g.	Torbidissimo.	Abbondante giallastro	6 $\frac{0}{100}$	Polinucleati; discreto numero di mononucleati medi; qualche linfocito	Autopsia.
II	Meningite embolica diplococcica dei solchi paracentrali.....	IX g.	Limpido incolore.	Appena visibile.	»	Polinucleati; scarsi mononucleati medi; qualche linfocito.....	Autopsia.
III	Meningite diplococcica.	VIII g.	Torbidissimo.	Discreto giallastro	5 $\frac{0}{100}$	Polinucleati abbondanti; abundantissimi diplococchi.....	Autopsia.
IV	Meningite diplococcica.	XII g. ?	Torbidissimo.	Abbondante giallastro	»	Polinucleati; scarsi mononucleati grandi; abundantissimi diplococchi lanceolati.....	Autopsia.
V	Meningite diplococcica.	III g.	Torbidissimo.	Discreto bianco-giallastro	3 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{100}$	Polinucleati abbondanti; qualche mononucleato medio e qualche cellula endoteliale; abbondanti diplococchi.....	Non si fece autopsia.
VI	Meningite diplococcica.	III g.	Leggermente ematico.	Scarso rossastro	»	Reperto negativo: discreto numero di emazie ben conservate.....	Autopsia.
VII	Meningite acutissima cerebrospinale epidemica.....	III g.	Torbidissimo.	Abbondante giallastro	6 $\frac{0}{100}$	Polinucleati; scarsi mononucleati di media grandezza; qualche cellula endoteliale; diplococchi intra e intercellulari.....	Non si fece autopsia.
VIII	Meningite cerebrospinale epidemica a decorso sub acuto con esito in guarigione.....	1. ^a IV g. 2. ^a VI g. 3. ^a IX g. 4. ^a XII g. 5. ^a XV g. 6. ^a XVIII g. 7. ^a XXIV g. 8. ^a XXXI g.	Torbidissimo. Id. Id. Id. Id. Id. Id. Id.	Discreto giallastro Id. Id. Id. Id. Id. Id. Id.	2 $\frac{0}{100}$	Polinucleati; mononucleati scarsi e linfociti; questi ultimi abbondanti in fine si da superare in numero i polinucleati.....	Guarigione.
IX	Meningite acuta purulenta da streptococchi.	IV g.	Torbidissimo.	Abbondante bianco-giallastro	4 $\frac{0}{100}$	Quasi esclusivamente polinucleati; streptococchi e diplococchi..	Autopsia.
X	Meningite tubercolare..	1. ^a IX g. 2. ^a XIII g.	Leggermente torbido citrino.	Scarso sissimo.	»	Linfociti 60 %; polinucleati 40 %; qualche cellula endoteliale....	Autopsia.
XI	Meningite tubercolare..	XXXIII g.	Limpido incolore.	Appena visibile.	»	Linfociti 65 %; polinucleati 35 %.....	Autopsia.
XII	Meningite tubercolare..	XV g.	Limpido citrino.	Non visibile.	2 $\frac{0}{100}$	Linfociti e cellule endoteliali.....	Autopsia.
XIII	Meningite tubercolare..	»	Limpido citrino.	Non visibile.	2 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{100}$	Linfociti e cellule endoteliali.....	Autopsia.

Numero d'ordine.	Diagnosi.	Giornate di malattia nelle quali si praticarono le punture.	Aspetto del liquido.	Sedimento.	Albumina.	Citodiagnosi.	Osservazioni
XIV	Meningite tubercolare..	1. ^a V g. 2. ^a VI g. 3. ^a IX g.	Limpido citrino.	Non visibile.	1 %	Linfociti abbondanti; qualche polinucleato, qualche mononucleato medio e qualche cellula endoteliale.....	Autopsia.
XV	Meningite tubercolare..	»	Limpido citrino.	Intorbidamento appena visibile.	2 %	Linfociti e polinucleati quasi a parti eguali. Reperto molto scarso..	Non si fece autopsia.
XVI	Meningite sifilitica.....	Prima della cura. Dopo la cura.	Limpido incolore. Id.	Non visibile. Id.	» »	Linfociti e polinucleati quasi a parti eguali. Reperto negativo.....	Guarigione.
REPERTO NEGATIVO							
XVII	Setticemia diplococcica e sindrome meningea.	III g.	Limpido incolore.	Nessun sedimento.	»	Reperto citologico negativo.....	Autopsia.
XVIII	Osteomielite acutissima della tibia e sindrome meningea.....	II g.	Limpido incolore.	Nessun sedimento.	»	Reperto citologico negativo.....	Autopsia.
XIX	Meningismo.....	X g.	Limpido incolore.	Nessun sedimento.	»	Reperto citologico negativo.....	Guarigione.
XX	Leucoencefalite del corpo calloso e sindrome meningea.....	VII g.	Limpido incolore.	Nessun sedimento.	»	Reperto citologico negativo.....	Autopsia.

Per completare il capitolo sullo studio citologico del liquido cefalo-rachidiano, dovremmo qui accennare agli altri svariati processi flogistici delle meningi, capaci di dare un qualche reperto citologico.

La nostra esperienza però non ci permette di aggiungere altro a quello che abbiamo scritto, e solo riferiremo ciò che altri autori hanno osservato in casi ed in processi diversi da quelli da noi citati.

Così nella tabe e nella paralisi generale il liquido cefalo-rachidiano contiene un gran numero di linfociti, con qualche leucocito mononucleare e qualche grosso elemento, ch'è difficile classificare tra i leucociti mononucleari e le cellule endoteliali; in qualche caso però, soprattutto durante attacchi meningei ed apoplettiformi, che si possono verificare durante il corso della paralisi generale, si può riscontrare una polinucleosi leggera.

La linfocitosi è stata altresì riscontrata nella meningite sifilitica, nell'emiplegia dei sifilitici, nella meningomielite cronica, consecutiva a febbre tifoide,

nella meningite cronica alcolica, in alcuni casi di zona, di poliomielite, di sclerosi a piastre, ecc.

Quanto ai reperti citologici che si ottengono nelle svariate affezioni della pleura e del peritoneo, per la nostra esperienza noi siamo giunti a conclusioni pressochè analoghe a quelle degli altri autori e specie a quelle dei francesi (vedi ultima pubblicazione di Marcel Labbé: *Le cytodiagnostics*); cioè abbiamo ottenuto formule polinucleari, linfocitarie ed epitelio-linfocitarie. Meglio specificando diciamo:

a) VERSAMENTI LIQUIDI DELLA PLEURA

La *linfocitosi* insieme a cospicuo numero di emazie, noi l'abbiamo riscontrata frequentissima, se non costante nelle pleuriti tubercolari e in un caso di tumore della pleura che più sotto riferiamo.

Una *linfocitosi* discreta, insieme a numero apprezzabile di cellule variamente conformate della sierosa e del congiuntivo sottostante, l'abbiamo riscontrata nel periodo di guarigione della pleuriti siero-fibri-

nose acute non tubercolari, dopo un periodo di netta e prevalente polinucleosi.

La *polinucleosi* l'abbiamo osservata nelle pleuriti sierò-fibrinose acute settiche da germi diversi (streptococco, stafilococco, diplococco lanceolato, bacillo di Eberth, ecc.), non spiccatamente in altre circostanze.

Infine la formula prevalente *epiteliale ed epitelio-linfocitaria*, si è ottenuta nei versamenti liquidi dei cardiaci e dei nefritici. In tali versamenti i linfociti noi li abbiamo riscontrati pressochè costanti, ma non abbondanti; e li abbiamo riscontrati più abbondanti nei trasudati adulti, che in quelli recenti. Ciò è più palese nei versamenti (trasudati) del peritoneo.

Quanto ai tumori della pleura, noi abbiamo avuto occasione di studiare un *endoteloma primitivo* della pleura istessa e del polmone e un *linfoma secondario* della pleura e primitivo del timo.

Nel 1.^o caso noi abbiamo ottenuto un reperto citologico, così costituito: abbondanti cellule endoteliali della sierosa, per lo più riunite a placche, alcune isolate; scarsi elementi mononucleati grandi e medi, scarsi linfociti; poi grossi elementi cellulari, grandi 10-15 volte un polinucleato, a nucleo eccentrico, spesso falciforme, con protoplasma non bene colorabile e contenente spazi chiari e rifrangenti (degenerazione ialina?), cellule che noi interpretammo come specifiche del tumore.

L'autopsia confermò appunto trattarsi di un endoteloma primitivo della pleura, con riproduzioni nel polmone ed in altri organi.

Nel 2.^o caso il reperto citologico era esclusivamente costituito da linfociti ed emazie in abbondanza, e nei molteplici preparati da noi esaminati non ci fu dato di rintracciare altri elementi cellulari di sorta, all'infuori di qualche rarissimo polinucleato. Nel sangue di tale infermo fu riscontrata leucopenia (circa 2.000 leucociti p. mm³), con una proporzione un poco eccedente dalla norma di linfociti. All'autopsia si trovò: linfoma primitivo del timo, con riproduzione nel midollo delle ossa, nei reni, nel pericardio, nel cuore, nel polmone e nella pleura. Quivi la riproduzione s'era fatta nei linfatici sottosierosi, talchè era netta l'immagine di una linfogioite linfomatosa. Questa alterazione specifica dei linfatici spiegava secondo noi il reperto citologico linfocitario, talchè da questo caso concludemmo che la linfocitosi poteva originarsi in situ, dagli alterati tessuti locali (linfatici ed organi linfoidi) senza bisogno di pensare ad una virtù diapedetica dei linfociti stessi contenuti nel torrente circolatorio sanguigno.

Ora se confrontiamo tale osservazione con quelle riportate da diversi autori (Straus, Milchner, Ehrlich, Sicard e Monod, Schupfer, ecc.), sui versamenti pleurici dei leucemici, per lo speciale reperto citologico di detti versamenti, invece che invocare un processo diapedetico da parte dei diversi elementi dai

vasi sanguigni, si potrebbe pensare e sostenere che essi elementi abbiano origine da alterazione specifica linfomatosa dei linfatici e degli organi linfoidi sottosierosi e congiuntivali.

Peraltro sulla origine in situ di taluni elementi cellulari insisteremo più avanti.

b) VERSAMENTI PERITONEALI

Noi abbiamo constatato, e ciò d'accordo col Patella, che non esiste una differenza sostanziale tra i reperti citologici dei versamenti peritoneali e quelli della pleura. Solo che per la prima sierosa si ottengono più facili ed improvvisi squilibri, e facilmente, per minime cause irritatrici sopraggiunte, compare la polinucleosi. Però, come nella pleurite tubercolare, così anche nella peritonite tubercolare (forma sierosa) si ha formula linfocitaria prevalente.

Nei processi acuti flogistici, di origine non tubercolare, si ha polinucleosi.

Nei versamenti ascitici dei cardiaci, nefritici, circolici, ecc., si ha abbondante reperto di cellule endoteliali con linfocitosi più o meno accentuata, a secondo dell'età più meno adulta del versamento.

Quanto ai reperti citologici dei versamenti ascitici in tumori del peritoneo e dei diversi visceri addominali, non abbiamo osservato nulla di speciale.

Qui si arresta la nostra personale esperienza però, ponendo fede a quello che gli altri autori riferiscono, noi possiamo aggiungere che similmente alle sierose meningea, pleurica e peritoneale, si comportano anche lesiero se articolari, e vaginale del testicolo; e quivi appunto si ha linfocitosi per processi tubercolari e per processi cronici in genere, come per versamenti adulti traumatici, mentre si ha polinucleosi per processi acuti flogistici non tubercolari.

Ipotesi. — Discussione e conclusioni.

Ora da tutte le osservazioni e da tutte le considerazioni che precedono, noi possiamo venire a conclusioni, le quali già in parte sono state formulate e in parte sono da formulare.

Quanto alle prime non ci ripeteremo, ed è bastante quello che già abbiamo scritto: per le seconde invece, oltre che formularle, le discuteremo ed entreremo nel campo dibattuto delle teorie e delle ipotesi sulla genesi e la provenienza degli elementi cellulari, che concorrono alla costituzione della cosiddetta formula citodiagnostica.

Come prima conclusione d'indole generale, riferendoci al liquido cefalo-rachidiano, possiamo dire che lo studio citologico di tale liquido ha valore per affermare la partecipazione delle meningi ad un qualsiasi processo infiammatorio: quindi, tutte le volte che la sierosa meningea è compromessa si ha reperto citologico positivo. A questa regola vi è qualche rarissima eccezione (Vedi Osservazione 6.^a), dipen-

dente dal fatto che in alcuni casi gli essudati meningei possono essere delimitati da seppimenti fibrinosi e tali da impedire al liquido spinale di assumere le proprietà di quello cerebrale.

Per conclusioni d'indole meno generica, e specie quelle riguardanti il valore da accordare al reperto citologico per la diagnosi di natura di una malattia, diciamo subito che la differenza etiologica del processo non costituisce la principale cagione della varietà del reperto citologico, cui concorrono invece altri fattori che qui appresso cercheremo di analizzare: quindi la ricerca citodiagnostica ha scarso valore per la diagnosi di natura di un processo flogistico.

Queste del resto sono le conclusioni alle quali, per vie diverse, sono giunti la maggior parte degli autori, dopo le prime conclusioni formulate da Widal e Ravaut.

Ed ora veniamo ad analizzare e a discutere nei suoi diversi elementi la cosiddetta *formola citodiagnostica*¹.

Gli elementi cellulari che possono essere contenuti nel liquido cefalo-rachidiano, e in qualsiasi versamento liquido infiammatorio, sono *elementi bianchi e rossi del sangue e della linfa circolante, ed elementi della sierosa e dei tessuti sottostanti*.

Gli elementi *bianchi* sono polinucleati e mononucleati (grandi, medi e piccoli); gli elementi delle *sierose* e dei tessuti sottostanti sono cellule endoteliali ed elementi giovani connettivali. V'ha poi una terza categoria di elementi, che non sarebbero dissimili dai mononucleati piccoli (linfociti) del sangue circolante, né, per la loro grossolana costituzione morfologica, differenti da alcuni elementi connettivali allo stato embrionale; essi, secondo noi, provengono dagli organi e dal tessuto linfoide delle sierose e del tessuto congiuntivo-vascolare sottostante.

Tutti gli elementi suddetti si possono rinvenire nel liquido cefalo-rachidiano, come negli altri versamenti nello stato patologico, in proporzioni diverse e in differenti condizioni di conservazione e di integrità; cioè a dire possono essere prevalenti gli uni elementi piuttosto che gli altri, e ciò in un certo rapporto con i diversi processi flogogeni (e su tale avvenimento è fondata invero la citodiagnosi), e gli elementi istessi si possono presentare più o meno alterati ed assumere parvenze diverse, tanto che a volte difficile riesce stabilire se alcune cellule appartengano ad una categoria determinata di elementi normali, o non siano piuttosto stadi d'involutione e di morte di altri elementi, diversi per costituzione e per significato da quelli normali già mentovati.

Ora, ispirandoci alla conclusione prima formulata, diciamo che la presenza di elementi cellulari è

testimonio di un processo flogistico a carico delle diverse sierose; e siccome in ogni processo flogistico intervengono nella lotta gli elementi cellulari, dobbiamo dire che questi rappresentano un fenomeno reattivo sia generale che locale di fronte a determinati stimoli flogogeni. Tale reazione dunque, riferendoci soltanto agli elementi cellulari, va distinta in *generale* e *locale*, e per la prima intervengono gli elementi del sangue e della linfa circolanti, ed in modo attivo gli elementi mobili — leucociti polinucleati —, per la seconda intervengono gli elementi locali dei vari tessuti invasi dal processo.

Però oltre ai processi vitali reattivi bisogna tener presente anche i *processi regressivi di morte e di disfacimento cellulare*, determinati dalla flogosi stessa; e tali processi possono sopravvenire in modo rapido o lento a seconda dell'acuzie e della diversità dello stimolo.

Fissato ciò, appare manifesto come dalla combinazione della *reazione locale e generale, e dei processi di morte e di disfacimento cellulare, debba risultare la formola citologica* di un determinato processo flogistico; e se in alcuni casi è la reazione generale prevalente sulla locale e viceversa, sia per la intensità, sia per la specificità e la diversità dello stimolo, e questa reazione è variamente combinata con uno stato di più o meno avanzata disintegrazione cellulare, allora appunto per il combinarsi ed il prevalere dell'un fattore sull'altro si devono avere formule citologiche diverse.

Ora quali sono gli elementi cellulari che intervengono come fattori della reazione generale dei tessuti e dell'organismo, di fronte ad un determinato processo flogogeno locale?

Quali sono gli elementi della reazione locale dei tessuti?

Infine quali sono i processi regressivi di morte e di disfacimento cellulare?

La risoluzione di questi tre quesiti è fondamentale perchè si possa procedere oltre nella discussione e nella interpretazione dei vari reperti citologici; però dopo la risoluzione di essi, ammesso che ciò sia possibile in modo soddisfacente, sorge un quarto quesito, di stabilire cioè quali sono quei processi che danno reazione prevalente locale e generale, quali quelli che danno alterazioni più o meno palesi degli elementi cellulari e così via.

In tale modo soltanto potrebbe essere risolto il problema della citodiagnosi, e poichè lo studio di essa, come ho già detto in principio, non è che una quota parte dello studio delle leggi del grande processo — *infiammazione* — è naturale che sia studio e problema straordinariamente complesso, ed a risolvere il quale occorre più lavoro e moderatezza ed accorgimento, di quello che ad alcuni non possa essere sembrato.

¹ Le pagine che seguono di questo nostro lavoro sono state già pubblicate, in parte, negli archivi medici del giornale il *Politico*, — Roma, anno 1903.

Gli elementi cellulari che intervengono come fattori della reazione generale dei tessuti e dell'organismo non possono essere altro che *gli elementi circolanti del sistema casale sanguigno e del sistema casale linfatico*; ed essi sono quasi esclusivamente costituiti dagli elementi mobili del sangue e della linfa, cioè i leucociti polinucleati. Oltre ai leucociti, dei quali qui appresso discuteremo, vi si possono trovare emazie più o meno numerose; però queste, data la loro funzione ed i loro attributi, non rappresentano mai un elemento reattivo, e la loro presenza in un focolaio infiammatorio è dipendente da processo passivo di rexin; quindi le emazie non sono fattori della reazione generale o locale, e tutt'al più esse dimostrano la tendenza emorragica più o meno spiccata dei diversi processi flogistici; e solo sotto tale aspetto i globuli rossi possono avere una qualche importanza e un qualche significato nella costituzione della formula citodiagnostica.

I leucociti possono appartenere a tutte le varietà, ma quelli che per noi rappresentano l'elemento più importante nel processo di reazione generale sono i polinucleati; perciò tutte le volte che per varie cagioni, o per l'intensità dello stimolo o per la specificità dello stesso, si ha spiccata reazione generale, allora si ha polinucleosi, e la formula citodiagnostica viene ad essere determinata nel senso di: abbondanza o quasi esclusiva presenza di polinucleati.

Che la polinucleosi sia un processo reattivo generale lo sta a provare anche il fatto che quasi sempre ad una formula cito diagnostica in prevalenza polinucleare, corrisponde una polinucleosi del sangue più o meno accentuata; e ciò è naturale poichè se della formula in un dato focolaio si stabilisce per l'iperdiapedesi, a questa iperdiapedesi deve corrispondere una ipergenosi degli stessi elementi; e siccome questi polinucleati, almeno per quello che oggi si sa, pare provengano da speciali organi, e non si formano in seno ai singoli tessuti, devono necessariamente, per giungere come elementi di difesa in un determinato focolaio, attraversare il mezzo intermediario costituito dal sangue.

Queste considerazioni non sono del tutto teoriche, ma sono basate su dei fatti; e noi abbiamo veduto in casi di meningite tubercolare, a formula citodiagnostica linfocitica e polinucleare insieme, corrispondere una polinucleosi più o meno accentuata nel sangue circolante: fatto che non si verificava per formule citodiagnostiche quasi esclusivamente linfocitiche.

Dunque a spiegare le formule citologiche costituite da polinucleati in prevalenza, proponiamo la seguente interpretazione: per determinati stimoli, sia riguardo all'intensità che alla specificità degli stessi, e tanto per stimoli tossici che batterici, si può avere reazione generale da parte dell'organismo mediante l'intervento degli elementi mobili del san-

gue e della linfa (del processo reazione generale in questo momento consideriamo il fattore cellulare e non accenniamo a tutti gli altri fattori, che pure esistono di fatto anche quando manca l'intervento degli elementi cellulari stessi); quindi ipergenosi di polinucleati, polinucleosi del sangue, iperdiapedesi nel focolaio di infiammazione e consecutiva formula polinucleare dei prodotti essudati.

Considereremo in seguito quali sono quei processi che risvegliano la della reazione cellulare generale e danno quindi una formula polinucleare.

Delle diverse qualità di leucociti polinucleati, che possono essere presenti a costituire della formula, i neutrofili sono quelli che prevalgono e spesso sono gli esclusivi; quanto agli eosinofili, che pur possono esser presenti in varia proporzione, non si sa ancora con precisione quale sia il loro significato.

Riguardo agli altri elementi bianchi che per la via sanguigna passano nei liquidi essudati delle sierose, essi hanno valore minimo come esponente della reazione generale dell'organismo; per altro mononucleati grandi, medi e piccoli, possono in certe porzioni passare dal sangue nei liquidi essudati.

I *mononucleati grandi* non si trovano quasi mai in quantità prevalente, ed hanno per noi come per tutti gli altri autori scarsissima importanza; si ammette che essi provengano dalle vie sanguigne, come si ammette che essi non siano altro che cellule endoteliali più o meno modificate. Quest'ultima ipotesi è stata sostenuta e dimostrata con ricca messe di fatti dal valoroso clinico di Siena, Prof. Patella. Da ciò noi siamo propensi a ritenere solo alcune di quelle cellule che si presentano come grossi elementi mononucleati, appartenenti agli elementi del sangue circolante, mentre altre sono elementi di reazione locale delle sierose infiammate.

Per i *mononucleati medi* vale presso a poco quello che si è detto per i mononucleati grandi: essi non rappresentano quasi mai l'elemento preponderante, e solo talora sono in proporzioni discrete; provengono in maggior parte dalle vie sanguigne, ed accompagnano i polinucleati, quindi sono legati al processo di reazione generale, e di questo sono deboli testimoni: solo alcuni non si riescono agevolmente a differenziare dalle cellule locali delle sierose e del connettivo sottostante, sierose e connettivo, che sotto lo stimolo infiammatorio possono proliferare abnormemente.

La parte più discussa e controversa è quella che riguarda i *linfociti*. Secondo il concetto che ci siamo formato della linfocitosi, diciamo subito che questa rappresenta un processo reattivo locale, e non un processo di reazione generale, cioè a dire i linfociti non provengono dai vasi sanguigni (né dai linfatici), ma si producono in situ dagli organi e dal tessuto linfoide locale, e per un processo appunto di reazione locale.

Questo per quel che riguarda i *veri linfociti*; vi sono poi i falsi linfociti, che provengono o da un

processo degenerativo di alcuni elementi delle sierose e probabilmente anche del sangue circolante (polinucleati), o sono elementi embrionali proliferati dalle cellule fisse del connettivo, e che talora assumono le parvenze di veri linfociti.

Dunque bisogna distinguere i veri dai falsi linfociti: e siccome tanto gli uni che gli altri dipendono o da un processo reattivo locale, o da un processo di disfacimento cellulare, parleremo più a lungo di essi quando svolgeremo i quesiti relativi ai detti processi, ed allora vaglieremo gli argomenti pro e contro alla nostra ipotesi.

Qui per altro conviene affermare che i linfociti non provengono dal sangue circolante, o tutt'al più passivamente dal sangue può passare nei liquidi essudati una quantità minima di essi quantità che non spiega in nessun modo tutto il processo della linfocitosi.

La reazione generale che si effettua mediante l'intervento degli elementi cellulari dei vasi linfatici si può dire analoga a quella dei vasi sanguigni, e sono gli elementi mobili polinucleati quelli che danno il contingente maggiore a detto processo reattivo: però per i vasi linfatici, data la loro origine dai minuti spazi e dai seni linfatici parenchimali dei tessuti, dato il rapporto intimo che corre tra linfatici e sierose istesse (le quali non rappresentano altro che vasti spazi o seni linfatici), e data la ricchezza circolatoria linfatica di queste sierose, avviene che essi vasi devono necessariamente avere alcuna parte nel processo locale, e con gli speciali elementi in essi contenuti influire sulla costituzione della formula citodiagnostica.

Già dalla fisiologia sappiamo che nella linfa si contengono, come nel sangue, numerosi leucociti, ma prevalenti i linfociti rispetto ai polinucleati. Ora questo dato di fatto, posto in relazione colla già detta attivissima e ricca circolazione linfatica delle sierose, colle alterazioni di quei tessuti dove i linfociti stessi in parte attingono i loro elementi (organi linfoidi terminali e tessuto linfoide), e infine con le alterazioni delle pareti vasali, dà come risultato che dai vasi linfatici possono versarsi nella cavità sierosa elementi cellulari in abbondanza, gli uni polinucleati, per un processo attivo di migrazione e di chemiotassi, e gli altri linfociti, per le alterazioni delle pareti vasali, e quindi per un processo puramente passivo.

Però questa possibilità a versarsi dal circolo linfatico di numero discreto di linfociti nella cavità sierosa secondo noi non spiega ancora tutto il processo della linfocitosi: sicchè per quel che riguarda la partecipazione degli elementi cellulari della linfa ad un qualsiasi processo flogogeno delle sierose, concludiamo col dire che tali elementi sono in maggior parte polinucleati, per la reazione generale dell'organismo, e in parte minima linfociti, per le alterazioni locali dei tessuti e dei vasi linfatici, più che per un processo attivo di reazione.

Per il *processo reattivo locale* vanno considerati i diversi elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti capaci di reagire ad un determinato stimolo flogogeno; e sono gli elementi delle sierose (elementi giovani), gli elementi fissi del tessuto congiuntivo-vascolare e gli elementi degli organi e del tessuto linfoide. Quanto a questi ultimi si posseggono ormai discreto numero di osservazioni istologiche, le quali tendono a stabilire la presenza nelle sierose e tessuti sottostanti di speciali aggruppamenti cellulari, interpretati da alcuni come nidi o follicoli linfatici (Ranvier, Klein, Knauff, etc.); ed è a tali follicoli linfatici che noi diamo valore di organi linfoidi semplici terminali, come appunto sono considerati dai fisiologi i follicoli solitari dell'intestino, per distinguerli dagli organi linfoidi complessi (ghiandolari) intercalari. Da questi nidi o follicoli linfatici secondo noi si originerebbero la maggior parte dei linfociti, e quindi il processo della linfocitosi non sarebbe che un processo reattivo locale degli organi e del tessuto linfoide delle sierose.

Nel processo di reazione locale, oltre la proliferazione abnorme degli organi e del tessuto linfoide, v'ha lo stimolo e conseguente proliferazione delle giovani cellule endoteliali delle sierose e degli elementi fissi del tessuto congiuntivo sottostante; questa proliferazione dà origine ad elementi cellulari vari per forma, ma non per significato (sono tutti elementi di proliferazione reattiva), e che possono simulare i diversi elementi del sangue, specie i grandi mononucleari, e talora anche i linfociti (falsi linfociti).

Ora i linfociti degli organi linfoidi, e gli elementi proliferati dalle sierose e dalle cellule fisse del connettivo, entrano in varia proporzione nella costituzione della formula citodiagnostica, ed appresso diremo quali sono quei processi che comportano una spiccata reazione locale e quindi una reazione linfocitaria ed endotelio-congiuntivale.

Perchè la linfocitosi è l'esponente di una reazione locale degli organi e del tessuto linfoide?

Già dicemmo come alcuni autori, che sono la maggior parte, fanno derivare i linfociti dai vasi sanguigni, altri dai linfatici, (Tarchetti e Rossi), altri infine (Patella) negano che si tratti di una vera linfocitosi e sostengono che i linfociti non siano altro che elementi delle sierose e del tessuto congiuntivo in via di regressione e di sfacelo.

A ciascuna di queste teorie noi abbiamo da muovere delle obiezioni.

I linfociti provengono dai vasi sanguigni. — Per quale processo? Per un processo attivo di migrazione e di chemiotassi? Ma la possibilità a migrare dei linfociti non è stata in alcun modo dimostrata, benchè molti tentativi siano stati fatti per fornire tale dimostrazione. Dunque, dato lo stato odierno delle conoscenze sulla motilità dei linfociti, dobbiamo concludere che questi non possono in modo attivo

migrare dai vasi. Allora i linfociti dovrebbero provenire dai vasi e dal sangue circolante per un fatto del tutto passivo, cioè in modo meccanico attraverso gli stomi abnormemente dilatati delle pareti vasali, o attraverso fessure delle stesse; ma in tal caso anche gli altri elementi dovrebbero coi linfociti attraversare le alterate pareti vasali, quindi ai linfociti si dovrebbero accompagnare sempre i globuli rossi ed i polinucleati (a meno che per questi ultimi non si ammetta una chemiotassi negativa), cosa che effettivamente non si verifica. Il fatto della identità tra i linfociti del sangue circolante ed i linfociti dei liquidi essudati non sarebbe argomento contrario alla nostra ipotesi. In primo luogo, sia la identità che la non identità tra i linfociti del sangue e quelli degli essudati non si sono potute dimostrare: e solo dalle grossolane note morfologiche sembra che le due specie di linfociti non differiscano tra di loro. Ciò posto, siccome i linfociti si originano da alcuni organi linfoidi, ed al sangue sono ceduti principalmente per mezzo dei linfatici, non deve far meraviglia se linfociti del sangue e linfociti degli essudati siano identici tra di loro, perchè comune è la loro origine dagli organi linfoidi ed il sangue come i liquidi essudati, non sono che ambienti intermediari, dove i linfociti si trovano, nel primo caso per condizioni fisiologiche e nel secondo caso per condizioni patologiche.

Noi ammettiamo che dal sangue circolante possa passare nei liquidi essudati un certo numero di linfociti, ma ciò sempre in misura molto modica ed accompagnati dagli altri elementi del sangue, con i quali i linfociti conserverebbero quelle stesse proporzioni che si hanno per il sangue circolante istesso.

Quanto all'origine dei linfociti dai linfatici già in parte abbiamo detto, cioè noi ammettiamo che essi linfociti possano originarsi dai linfatici solo per alterazioni delle pareti vasali; ma in questo caso sarebbero accompagnati da altri elementi (polinucleati ed emazie) e non sarebbero così abbondanti da spiegare tutto il processo della linfocitosi. Quest'ultima asserzione potrebbe essere avvalorata pensando a quelle alterazioni della circolazione linfatica che intervengono in un processo flogistico, e che conducono ad una diminuzione e ad un arresto della corrente stessa, proprio in vicinanza del focolaio infiammatorio.

Infine per l'origine dei linfociti da alterazioni delle cellule proliferate dalle sierose e dal connettivo diremo qui appresso.

Dunque i linfociti possono provenire dalla circolazione sanguigna e dalla linfatica (in misura maggiore da quest'ultima), ma in tali proporzioni da non spiegare il processo della linfocitosi: tale processo invece è spiegato dall'origine in situ dei linfociti dagli organi e dal tessuto linfoide locale.

Che i linfociti possano originarsi in situ lo sta a

dimostrare il reperto ottenuto nel caso di pleurite linfomatosa da noi riferito più avanti.

Considerata in tal modo tutta la dottrina, per così dire cellulare, del processo flogistico delle sierose, e considerati gli elementi diversi che possono entrare nella costituzione della formola citodiagnostica e la loro provenienza, non ci resta che accennare a quelle alterazioni, d'ordine regressivo, che si verificano a carico degli elementi cellulari stessi.

Le alterazioni più frequenti che noi abbiamo riscontrate sono state quelle della rarefazione del protoplasma e della sostanza nucleare, con formazione di vacuoli nel primo e frammentazione della seconda: il protoplasma diventa più pallido, meno distinto ed assume male le sostanze coloranti; così anche il nucleo si ingrandisce, si impallidisce e perde i suoi contorni decisi e regolari; talora però, invece che un processo di frammentazione subisce un processo di condensazione, ed invece d'impallidarsi, assume più intensamente le sostanze coloranti (pienosi).

Il certo si è che non infrequentemente, e specie in essudati longevi, si riscontrano nuclei liberi, contornati o no da alone di protoplasma, nuclei i quali rappresentano residui di cellule endoteliali in via di degenerazione e che simulano gli elementi normali linfocitari.

Però se in taluni casi la distinzione (basata sulle grossolane apparenze morfologiche) sembra impossibile, in altri è possibile ed agevole a fare; e noi ci fondammo principalmente, all'infuori di talune note che caratterizzano i linfociti (forma, grandezza, modo di tingersi del nucleo e del protoplasma), sulla presenza del sottile e regolare alone di protoplasma; alone che manca od è irregolare e sfrangiato quando si tratta di falsi linfociti.

Inoltre nella linfocitosi vera si constata una certa uniformità degli elementi linfocitari istessi, mentre i falsi linfociti sono dissimili tra loro e danno immagine polimorfa ed irregolare.

I falsi linfociti poi, secondo le asserzioni di Wolff, potrebbero anche derivare dagli elementi polinucleari del sangue, per processo involutivo di disfacimento cellulare; e tale asserzione non si allontana certamente dal vero, poichè anche noi abbiamo avuto agio di osservare qualcosa di analogo negli svariati reperti citologici, che hanno costituito la base del nostro lavoro.

Noi non crediamo col Patella che tutto il processo della linfocitosi non sia altro che una pseudo linfocitosi nel senso qui avanti accennato: poichè, dimostrato vero che da cellule endoteliali in via di degenerazione si possono originare degli elementi che hanno le parvenze di linfociti, si può negare per questo soltanto la esistenza dei linfociti?

L'una cosa si può ammettere senza negare l'altra, tanto più che quest'ultima ha un valore molto più grande della prima nei rispetti della fisiologia e della patologia cellulare.

Il Patella, nel suo lavoro, si è preoccupato delle sorti che subiscono gli endoteli desquamati nei diversi liquidi essudati delle sierose, ed ha trovato, anche con l'esperimento in vitro, che spesso questi endoteli in alcune fasi della loro regressione restano costituiti da nuclei o frammenti di nuclei contornati o no da alone di protoplasma e che talora simulano i veri linfociti.

Ora da questa constatazione di fatto, da questo semplice studio della degenerazione degli endoteli, da questo episodio minimo di un processo molto complesso, voler trarre delle conclusioni generali per l'interpretazione del fenomeno *linfocitosi*, e ancora più del fenomeno *infiammazione delle sierose* è cosa un po' azzardata e quasi inammissibile.

Noi non contraddiciamo le osservazioni e le esperienze del Patella; noi invece diciamo che la degenerazione degli epitelii con formazione di falsi linfociti è una parte minima del processo infiammatorio, non solo, ma essendo questa parte minima uno dei fatti di morte e di regressione, è ancora meno importante, rispetto ai fatti attivi e vitali, come attiva e vitale è la *linfocitosi*.

Dunque se talora elementi degenerati delle diverse sierose possono simulare i linfociti, tali elementi hanno poca importanza nella costituzione della formula citodiagnostica e non spiegano in nessun modo il processo della *linfocitosi*.

Ed ora veniamo alla parte ultima di questo lavoro; poiché, ammesso che si debba fare distinzione tra reazione cellulare generale e reazione locale, e siccome ciascuna di queste reazioni concorre in modo diverso alla costituzione della formula citologica, è naturale che si debba indagare quali sono quei processi che danno reazione generale e quali quella locale.

In genere danno reazione generale tutti quei processi acuti, nei quali lo stimolo infiammatorio è intenso, ed agisce in modo tumultuario. Quanto alla specificità dello stimolo non ci è dato affermare nettamente la nostra opinione; certo che vi sono speciali agenti tossici e batterici, che hanno evidente azione chemiotattica sui polinucleati, e la reazione generale con polinucleosi si potrebbe sostenere quindi oltre che per l'acuzie dello stimolo anche per la specificità dello stesso.

Quando invece il processo è lento, cronico e lo stimolo è blando, la reazione locale prevarrebbe sulla generale, e talora questa sarebbe appena accennata, talora mancante.

Con altre parole si potrebbe dire:

Ad ogni stimolo corrisponde una reazione locale di difesa; laddove basta questa reazione i vasi sanguigni entrano per la minor parte nella genesi del processo infiammatorio, ed entrano principalmente per sostenere le forze di quegli elementi che sono i primi ad essere offesi ed irritati: dove poi lo stimolo si accresce o si intensifica, non bastando

più la reazione locale intervengono i vasi attivamente e più con i loro elementi mobili, cioè i leucociti polinucleati neutrofilii.

Quando poi lo stimolo è molto intenso e tumultuario in modo che rapidamente si stabiliscono alterazioni regressive a carico dei tessuti locali, e questi tessuti non hanno nemmeno il tempo di reagire, allora l'unica reazione palese è quella generale per mezzo dei polinucleati; ed ancora, quanto più acuto ed intenso è lo stimolo, tanto più sono paralizzati nella loro azione gli elementi di difesa, e da prima sono colpiti gli elementi locali, poi quelli dipendenti dalla difesa cellulare generale, che l'organismo oppone a determinati processi flogistici.

Se poi il processo volge a guarigione, allora cessato il tumulto acuto infiammatorio, esplicitosi colla viva reazione vasale e con l'iperdiapedesi, è naturale che in seno al tessuto infiammato si inizi o si accentui (se alcuna reazione pure era presente da parte dei tessuti) quel processo di reazione vitale e di restaurazione dell'edificio strutturale e funzionale distrutto; quindi verso la fine del processo in tal caso compare la *linfocitosi*, testimonia della reazione del tessuto linfoide e connettivo locale.

Tale interpretazione si adatta bene a spiegare l'evoluzione del reperto citologico dell'osservazione 8.^a (meningite cerebro-spinale a decorso subacuto con esito in guarigione), e in genere si adatta a spiegare la *linfocitosi tardiva* di taluni essudati, per processi flogistici acuti volgenti a guarigione.

Dunque ogni processo acuto dà polinucleosi, e nei processi acuti volgenti a guarigione compare *linfocitosi tardiva*, come possono comparire alcuni elementi proliferati dalle sierose e dal tessuto congiuntivo sottostante.

Invece nei processi cronici è costante o quasi la *linfocitosi* e sono più abbondanti gli altri elementi locali di irritazione, cioè elementi fissi proliferati e cellule endoteliali desquamate e proliferate.

Quanto alla tubercolosi si può verosimilmente sostenere che in essa lo stimolo infiammatorio sia blando, e lento ad agire: si può anche ammettere (come hanno voluto Concetti e Flamini) un'azione tossica specifica, che secondo le nostre vedute agirebbe solo come provocatrice di una reazione locale; e per l'una ragione e forse anche per l'altra si avrebbe quasi sempre prevalente la formula data dalla sola reazione locale dei tessuti.

Per l'interpretazione dei casi di meningite tuberculare in cui si è avuta formula *linfocitaria* e *polinucleare*, pensiamo che in tali casi per l'intensità dello stimolo, per processi concomitanti che comportano polinucleosi del sangue circolante e forse anche per altre ragioni, si ha l'intervento di una reazione generale e quindi la polinucleosi. Concetti e Flamini vogliono che ciò sia in dipendenza di abbondante reperto bacillare da loro riscontrato nel liquido cefalo rachidiano.

La presenza di linfociti nelle forme di meningite sifilitica e di alcune affezioni croniche sifilitiche dell'asse cerebro-spinale è spiegata dallo stimolo cronico e blando.

Così anche il reperto che si ottiene nei cosiddetti trasudati della pleura e del peritoneo, non è altro che il testimonio di una lenta e cronica irritazione o infiammazione che si voglia dire, delle sierose; quindi con ciò soltanto si spiega il reperto epiteliolinfocitario.

Questo fatto d'altra parte comprova che tutti i versamenti liquidi delle sierose dipendono da un processo infiammatorio più o meno vivo delle stesse, perciò si deve parlare sempre di essudato infiammatorio e non di essudati e trasudati. Tale concetto fu già sostenuto da altri autori (Talma), e noi lo affermiamo ancora una volta in base ai positivi reperti citologici.

Da tutto ciò che precede riassumiamo il nostro pensiero nelle seguenti conclusioni generali:

CONCLUSIONI GENERALI.

I. — Nella flogosi delle sierose c'è da considerare una reazione cellulare generale ed una reazione locale.

II. — La polinucleosi è l'esponente di reazione generale da parte dei tessuti e dell'organismo, e si ha in tutti i processi flogistici acuti.

III. — La linfocitosi è l'esponente di un processo reattivo locale da parte degli organi e del tessuto linfoide delle sierose e dei tessuti sottostanti, e si ha in tutti i processi subacuti e cronici, e nei processi acuti, quando cessato il tumulto infiammatorio, i tessuti si avviano alla restaurazione dell'edificio strutturale e funzionale distrutto.

IV. — Dalla vera linfocitosi bisogna distinguere la falsa linfocitosi: questa dipende in parte dal tessuto congiuntivo reagente, che dà elementi fissi neoformati ed embrionali, i quali possono simulare i linfociti: in parte si origina da processi di regresso e

di disintegrazione cellulare di quegli elementi delle sierose, che in determinate circostanze possono assumere anche l'aspetto di linfociti. In ogni modo i falsi linfociti non hanno che minima importanza nella costituzione della formula citodiagnostica.

V. — Vi sono alcuni processi, come la tubercolosi, nei quali per spiegare la linfocitosi si può ammettere oltre che la tenuità e la lentezza ad agire dello stimolo flogistico, anche un'azione specifica irritatrice da parte delle tossine sui tessuti locali flogosati.

VI. La presenza degli altri elementi delle sierose e dei tessuti sottostanti depone anche per la tenuità o la cronicità dello stimolo.

VII. — Noi non ammettiamo una differenza sostanziale tra essudati e trasudati, poichè sia gli uni che gli altri sono principalmente in dipendenza di una flogosi più o meno intensa, più o meno lenta delle diverse sierose: e testimoni di questa flogosi sono appunto gli elementi cellulari che si rivengono tanto negli essudati, quanto nei cosiddetti trasudati.

VIII. — In questi ultimi prevale la formula epiteliolinfocitaria, poichè si tratta quasi esclusivamente di una irritazione e di una reazione locale dei tessuti e non di una reazione generale da parte degli elementi mobili del sangue e della linfa.

IX. — La presenza delle emazie depone per la tendenza emorragica di taluni processi (tubercolosi, tumori maligni) come per una speciale diatesi emorragica dell'individuo in esame.

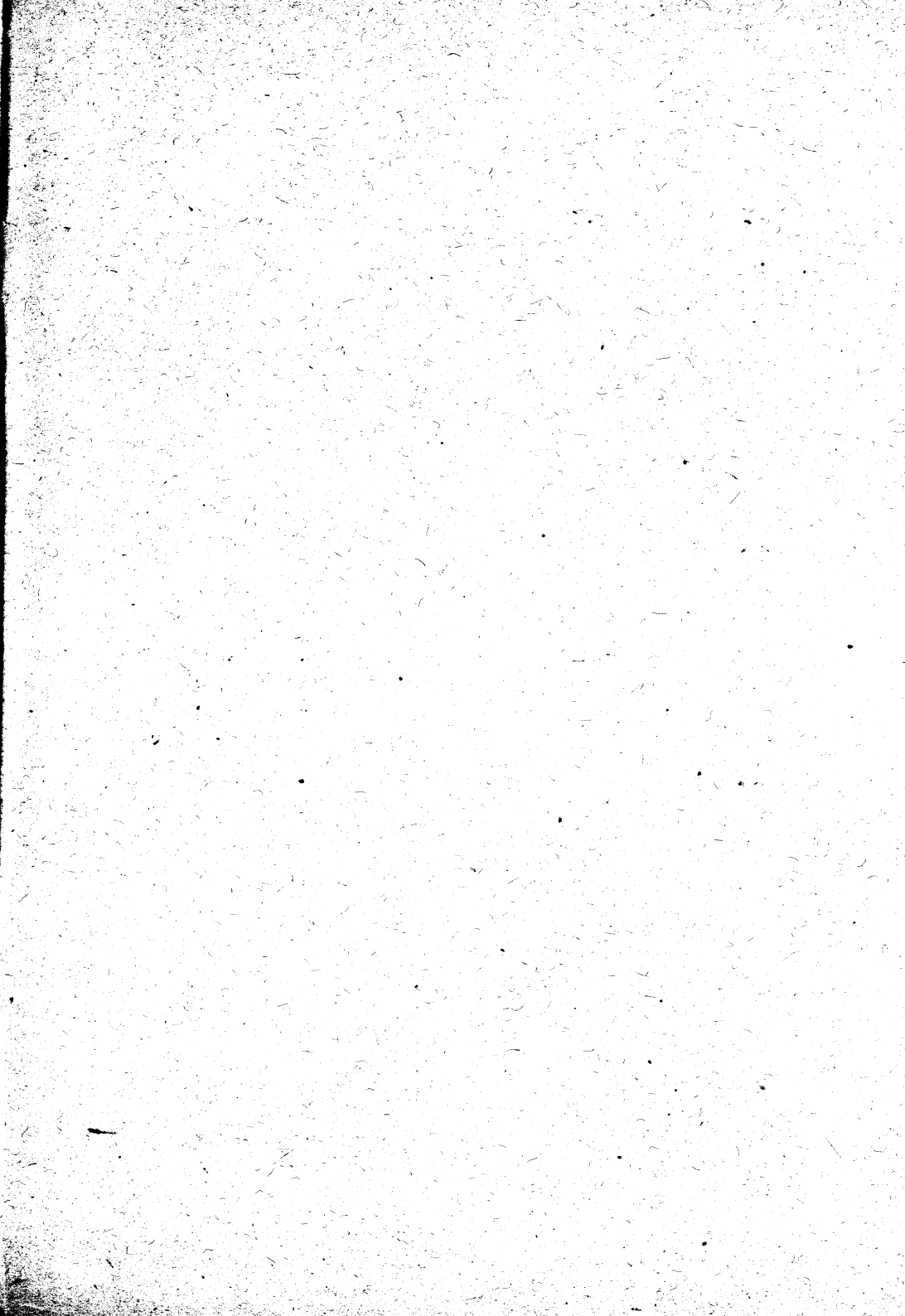
Infine:

X. — Ad ogni irritazione flogistica delle sierose corrisponde sempre un reperto citologico positivo; la diversità etiologica del processo però non spiega i diversi reperti e le diverse formule citodiagnostiche, e solo la interpretazione da noi proposta risolverebbe in modo soddisfacente l'intricato problema.

Giugno 1903.

572





MADRID.—Imprenta del Asilo de Huérfanos del Sagrado Corazón de Jesús

Calle de Juan Bravo, núm. 5. — Teléf. 2.198.
