

ATTILIO CANDELA

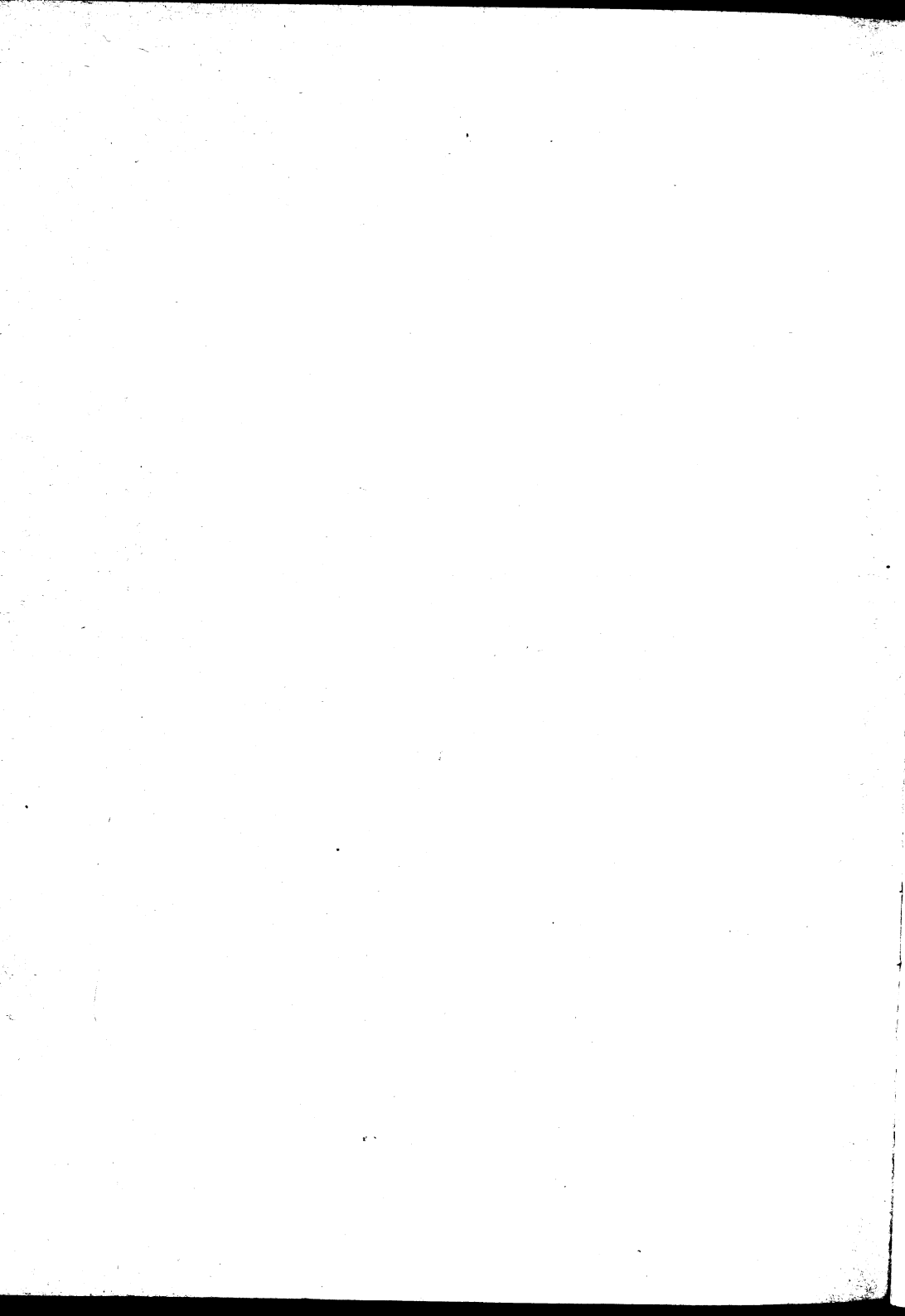
LA PLEURITE COLESTERINICA

(Contributo allo studio dell'etiologia e patogenesi)

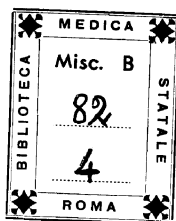


Estratto da "Lotta contro la tubercolosi", - 1958

ROMA 1958



ATTILIO CANDELA



LA PLEURITE COLESTERINICA

(Contributo allo studio dell'etiologia e patogenesi)



ROMA 1958



ATTILIO CANDELA

LA PLEURITE COLESTERINICA

(Contributo allo studio dell'etiologia e patogenesi)

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Nel presente lavoro abbiamo deliberatamente trascurato di intrattenerci sul quadro clinico e sui reperti anatomico e istopatologici di questa affezione, ritenuta alquanto rara, perchè già illustrati da altri AA. (IZAR, NATALI, MAIOLO, CHIOVENDA, BEVERE, MALAGUTI, BARBIER, TRICAUD ecc.), mentre abbiamo ritenuto necessario limitare le nostre osservazioni allo studio dei momenti etiologici e del meccanismo patogenetico, in quanto dall'esame della vasta letteratura il problema ci è sembrato abbastanza controverso, e le opinioni dei vari AA. oltremodo contrastanti, per cui appare chiaro che l'accordo non è attualmente raggiunto, specie per il meccanismo patogenetico.

Circa la definizione e l'inquadratura nosologica della sindrome in esame, noi crediamo che debbono essere incluse nella denominazione di «pleuriti colesteriniche» tanto quelle forme, il cui versamento è più o meno ricco di colesterina disciolta, tanto quelle il cui versamento è ricco di cristalli di colesterina, essendo quest'ultima forma una conseguenza della prima, e non essendo possibile allo stato attuale una distinzione netta tra esse dal punto di vista clinico e patogenetico.

Non possiamo concordare quindi nella opinione di IZAR, che ha creduto differenziare le pleuriti colesteriniche vere (con aumento reale della colesterina nell'essudato) dalle pseudo-pleuriti colesteriniche (senza aumento della colesterina totale).

Discuteremo in appresso questo problema.

Esaminiamo ora in una particolare rassegna bibliografica quanto hanno riferito i vari AA. sull'argomento, oggetto del presente lavoro:

IZAR G. Il caso che ha formato oggetto della sua comunicazione: «La varietà colesterinica della pleurite essudativa» aveva una sospetta etiologia tubercolare, in favore della quale però non è stato possibile portare dati probativi. *Nei versamenti pseudocolesterinici* (senza aumento reale della colesterina) la presenza dei cristalli di colesterina è dovuta a cause locali intrapleuriche e conseguente forse ritardato riassorbimento del liquido. *Nei versamenti colesterinici veri* (a contenuto anormalmente elevato di colesterina) il grande aumento della colesterina ematica e le sue variazioni riflettono fino ad un certo punto le variazioni del grado di ipercolesterinemia.

In base alla distinzione come sopra, IZAR ritene che nei versamenti pseudocolesterinici l'origine della colesterina è intrapleurica, mentre nei versamenti colesterinici veri la colesterina è di origine ematica, cioè in diretta dipendenza dell'ipercolesterinemia. Per cui i versamenti del primo tipo non si differenziano dalle comuni pleuriti croniche, mentre quelli del secondo tipo ricevono dall'ipercolesterinemia un'impronta speciale e particolare, che individualizza un quadro clinico caratteristico nel suo reperto e nel suo decorso. Anche le infiltrazioni colesteriniche in seno ai tessuti sono in rapporto con uno stato di ipercolesterinemia; questi depositi colesterinici possono essere riassorbiti quando il tasso ematico colesterinico si normalizza (xantelasma, le macchie retiniche dei nefritici, eclamptici, diabetici, i depositi sulle pareti arteriose). L'A. ammette inoltre che l'ipercolesterinemia può sparire dopo aver causato i depositi nei tessuti.

Nei casi in cui il riassorbimento dei depositi non avviene, pur normalizzandosi la colesterinemia, ciò è dovuto alla deficienza od assenza di fermenti colesterinolitici nel sangue. Questi fermenti trasformerebbero la colesterina in prodotti costitutivi del ricambio cellulare normale e quindi riassorbibili. Per cui nelle pleuriti colesteriniche vere la mancanza di questi fermenti nel sangue gioca un ruolo importante, e questa mancanza è anche causa dell'ipercolesterinemia e del mancato riassorbimento della colesterina depositasi nell'essudato e sulla sierosa per disintegrazione del versamento fortemente corpuscolato. Oltre a questa deficienza o mancanza di fermenti, altri fattori sono chiamati in causa da IZAR per spiegare quei casi in cui ad una ipercolesterinemia non segue un accumulo di colesterina nell'essudato. Questi fattori sono rappresentati da peculiari condizioni di permeabilità della sierosa pleurica, che si mostra incapace di limitare come di norma il passaggio di colesterina dal sangue nel liquido del versamento, e di riassorbire il liquido stesso. Interverebbe quindi una sclerosi pleurica favorita dall'alcolismo? Come si vede per IZAR l'origine della colesterina del versamento è ematica.

GRIGAUT A. Crede che la precipitazione della colesterina sotto forma di cristalli sia legata più alla diminuzione delle condizioni di solubilità, che ad aumento della colesterina ematica. Nei versamenti purulenti è maggiore la percentuale di colesterina (1,14 - 3,80 per mille) provenendo la colesterina dai leucociti.

NATALI A. Cita il precedente lavoro dell'IZAR di cui riporta le opinioni nei seguenti termini: nell'ammalato dell'A. il tasso colesterinico nell'essudato (estrazione con etere) era 0,83 per mille mentre nel siero di sangue era 2,7 per mille.

Nei versamenti pseudocolesterinici la colesterina può derivare dal disfacimento dei leucociti (ipotesi del GRIGAUT) come negli empiemi, oppure essere la conseguenza di variazione del potere solvente del liquido pleurico, onde un accumulo della colesterina, che vi si contiene però in quantità normale, mentre nei versamenti colesterinici veri la presenza del lipoidi è in stretta dipendenza dello stato di ipercolesterinemia.

CHAUFFARD distingue un'ipercolesterinemia *attiva* da ipergenesi (soprattutto di origine surrenale), una *passiva* da ritenzione (di origine epatica) ed una *alimentare*. Distingue inoltre una ipercolesterinemia con localizzazioni (accumuli di colesterina che si riscontrano frequentemente nei processi cronici degenerativi con necrobiosi grassa o ialina e spesso con calcificazione quali i focolai ateromatosi, in alcuni tumori dermoidi, colesteatomi, xantomi); sono da ascrivere a questa varietà l'arco senile della cornea, la retinite a placche bianche ecc. ed una ipercolesterinemia senza localizzazione (nel corso dell'arteriosclerosi, delle nefriti, delle ipertensioni arteriose croniche e della gravidanza).

BIGNAMI ha riscontrato accumulo di colesterina nelle vaginitali croniche, in cui si osserva ispessimento della vaginale con necrobiosi ialina e focolai di calcificazione.

La differente origine intrapleurica od ematica del contenuto colesterinico (secondo l'opinione di IZAR) imprime una speciale fisionomia clinica nei riguardi della sintomatologia e del decorso ai versamenti pleurici. Si tratta per lo più di versamenti di antica data in soggetti quasi sempre in età avanzata ed alcoolisti, che si riproducono più o meno rapidamente dopo toracentesi, si accompagnano a scarsa febbre e per i quali ogni trattamento curativo comune si dimostra inefficace.

BIGNAMI nel suo caso mentre esclude che la colesterina sia tutta formata a spese degli elementi cellulari in necrobiosi contenuti nel liquido pleurico, emette l'ipotesi che essa provenga dalla parete pleurica profondamente alterata.

Nel caso del NATALI questo A. ammette l'etiologia tuberculare (pure in mancanza della necroscopia); e ciò perchè alla prova biologica (inoculazione dell'essudato nella cavia) l'animale morto dopo 18 giorni presentava una peritonite diffusa tuberculare. Egli ammette per la patogenesi l'origine locale intrapleurica.

MAIOLO B. Nel caso dell'autore il tasso della colesterina totale nel siero di sangue era del 3,3% e nei corpuscoli rossi 2,7%. Si trattava di un'empima secondario ad una comune pleurite sierosa, probabilmente idiopatica. Non vi erano dati sufficienti per affermare un'origine tuberculare. E' ammessa un'origine esogena (alimen-

tare) della colesterina in generale ed un'origine endogena o locale. Quasi tutti gli elementi cellulari hanno in maggiore o minor misura la capacità di formare colesterina, e questa formazione non può essere disgiunta dai processi di assimilazione e di assimilazione del protoplasma vivente, in quanto quasi tutti i protoplasmi contengono colesterina. L'origine dei depositi locali in molte forme morbose convaliderebbe l'opinione della possibile origine locale, e ciò perchè in molti processi degenerativi si riscontrerebbe colesterina. I grassi e i corpuscoli di pus formano il substrato dal quale viene elaborata la colesterina per mezzo di processi sintetici, operati forse da speciali fermenti, cui non può essere estranea la natura dei germi, che hanno prodotto la trasformazione purulenta dell'essudato. La rarità del reperto colesterinico è spiegata dall'A. per l'intervento dei seguenti fattori: le peculiari condizioni di permeabilità della pleura (in accordo con l'opinione di IZAR) per cui essa perderebbe in tutto o in parte la proprietà di permettere il passaggio della colesterina dal sangue forse in seguito a processi arteriosclerotici locali, se non ad una vera sclerosi della sierosa, che ostacola il riassorbimento. Questa ipotesi non spiega il passaggio inverso dalla pleura al sangue, come vuole IZAR. Secondo MAIOLO nelle forme di versamento pleurico ad alto contenuto di colesterina (le cosiddette pleuriti colesteriniche vere secondo IZAR) concorre un'origine locale, fatto che si verifica in altre forme di depositi colesterinici. Anch'egli per spiegare la costituzione di un così peculiare essudato ammette il concorso di numerose cause, che sogliono verificarsi contemporaneamente con molta frequenza: natura del germe che ha provocato l'empima (fermenti speciali e abortati dal corpo batterico?) in analogia alla salpingite, in cui al gonococco è imputata la formazione della colesterina. Cause dell'accumulo di colesterina sarebbero la sclerosi pleurica e la deposizione dei cristalli non riassorbibili, che impedendo il riassorbimento ne favoriscono l'accumulo.

In questi speciali essudati non è da escludere che manchino le condizioni necessarie per l'ulteriore trasformazione della colesterina in prodotti più semplici e quindi facilmente riassorbibili. E' invece da escludere, secondo MAIOLO, in casi di pleurite colesterinica vera una diminuzione del potere solvente del liquido per la colesterina (ammesso da GRIGAUT « pleurésies à paillettes ») in seguito a modificazioni fisico-chimiche dell'essudato. Secondo le ricerche del MAIOLO, nella pleurite colesterinica vera la colesterina si riscontra nel liquido pleurico completamente disciolta in proporzioni notevoli superiori del doppio al contenuto nel siero di sangue. Mentre nelle pleuriti setacee la colesterina che rimane disciolta nel liquido dopo centrifugazione non è superiore a quella degli essudati pleurici ordinari, ed è costantemente in proporzioni minori del siero di sangue; ora questo alto contenuto di colesterina disciolta completamente nel liquido dopo centrifugazione, più che la cifra assoluta della colesterina contenuta in toto nella massa globale dell'essudato, deve costituire il carattere differenziale tra le « pleurésies à paillettes » e le « pleuriti colesteriniche vere ». L'A. non ritiene che si debbano invocare alterazioni concomitanti di qualcuno degli organi necessari al normale ricambio della colesterina (capsule surrenali, fegato ecc.) clinicamente spesso non dimostrabili nei casi descritti; inoltre, anche se presenti, esse non potrebbero influire sul contenuto di colesterina del versamento pleurico e attraverso il sangue ritardarne la distruzione e l'eliminazione. In ogni caso le alterazioni di questi organi legati al ricambio della colesterina non potrebbero che esplicare una azione coadiuvante e non essenziale sull'abnorme contenuto di colesterina nel liquido pleurico.

Come solo secondariamente potrebbe agire la capsula surrenale « spostata dal peso del liquido e la dispnea » quali cause invocate da IZAR. In questi casi l'ipercolesterinemia dovrebbe essere molto più notevole, data l'enorme quantità di colesterina riassorbibile nel sangue dal cavo pleurico, non proporzionata a potere distruttore ed elaboratore dell'organismo.

L'A. giunge alle seguenti conclusioni: per la costituzione di una pleurite colesterinica devono concorrere queste circostanze fondamentali: forte produzione di colesterina dai lipoidi del pus per effetto di particolari fermenti elaborati dalla specie batterica in causa — rallentamento dei processi di scissione ulteriore della sostanza in prodotti più semplici — diminuzione della permeabilità pleurica in seguito a processi vasali sclerotici.

Non si può pervenire ad ipotesi più sicure sino a che non sarà conosciuta la genesi e la funzione della colesterina nell'organismo. La pleurite co'esterinica può essere ritenuta una varietà clinica della pleurite essudativa, anche se non sono ancora completamente chiariti gli elementi etio-patogenetici che presiedono alla sua costituzione.

BARBIER M. e TRICAUD G. Si occupano delle « pleurésies à paillettes » in tre casi capitati alla loro osservazione. La tubercolosi sembra la causa più abituale di questi versamenti. Dal lato clinico: inizio torpido con versamento da lungo tempo; il versamento è spesso ben tollerato dal paziente. Il liquido ha un aspetto chiliforme, talvolta puriforme o di colorito « cioccolato al latte ». Frammiste alla parte liquida sierofibrinosa o chiliforme pagliuzze scintillanti.

Circa l'etiologia nei tre casi, due erano sicuramente tubercolotici; nell'altro il malato aveva perduto due figli per tubercolosi, e la moglie aveva presentato una pleurite sierofibrinosa.

In tutti gli altri casi pubblicati l'etiologia tubercolare poteva essere affermata in molti di essi, ed in qualcuno confermata dall'esame autoptico (come nel caso di CHIOVENDA: vedi appresso).

La sifide non accertata in tutti i casi, mentre qualche AA. italiano (IZAR) propende per l'alcoolismo cronico. In generale le pleuriti co'esteriniche a decorso clinico prevalentemente cronico, si riscontrano nei vecchi versamenti pleurici, ed è naturale vedere la tubercolosi come abituale etiologia dei versamenti cronici.

Circa il meccanismo patogenetico gli AA. riferiscono quanto appresso: la formazione di cristalli in seno all'essudato è stata attribuita al tasso di colesterina nel versamento, cioè al grado di saturazione, ma nella pratica sono stati osservati casi di pleuriti, il cui essudato era ricco in colesterina, senza che fosse verificata la precipitazione dei cristalli. E si è pensato allora alle condizioni di solubilità della colesterina.

Bisogna pensare che i versamenti ricchi in colesterina senza precipitazioni di cristalli sono per lo più purulenti, e molto ricchi di leucociti. Alla colesterina disciolta si aggiunge per lo più colesterina proveniente dai leucociti. Ciò sarebbe convalidato dal fatto che centrifugando l'essudato, la colesterina disciolta si trova ad un tasso molto inferiore del dosaggio nel liquido non centrifugato.

I versamenti ricchi di cristalli sono tutti veramente datanti da tempo, cioè cronizzati, i quali generalmente sono scarsamente corpuscolati, e tutta la loro colesterina è disciolta o in cristalli liberi. Si può ammettere in pratica che la presenza delle pagliuzze è sempre dipendente dalla ricchezza in colesterina; il tasso necessario per la cristallizzazione si presenta leggermente variabile secondo i vari liquidi pleurici. Le teorie emesse per spiegare il meccanismo patogenetico sono fondamentalmente tre:

a) La colesterina proviene dal sangue in stretta dipendenza con l'ipercolesterinemia.

b) La colesterina è prodotta dalla parete pleurica.

c) La colesterina si produce in seno al liquido a spese degli elementi corpuscolati.

L'origine sanguigna avanzata, come si è visto, da IZAR, assimila le pleuriti (a pagliuzze) ai depositi locali di colesterina descritti da CHAUFFARD.

Questa teoria è fondata sull'ipercolesterinemia, la quale per vero non è costante, mentre nessun fatto comprova che la colesterina dell'essudato provenga dal sangue; essa potrebbe spiegarsi per un riassorbimento della colesterina dalla pleura al sangue in quei soggetti che hanno più colesterina nella pleura che nel loro organismo. Ed il fatto che con continue toracentesi il tasso co'esterinico si abbassa nel liquido e nel sangue, dimostra soltanto l'esistenza di possibili scambi dall'una all'altro senza pregiudicare il senso di detti scambi.

ANGELINI, che propende per l'origine pleurica della colesterina, ritiene che la pleura nello stato di flogosi si dimostra come una vera membrana semipermeabile, che lascerebbe passare la colesterina proveniente dal sangue, e non permetterebbe il passaggio nel senso inverso. Ipotesi non dimostrata, in quanto non si spiega come la sierosa alterata si dimostra permeabile solo in un senso.

Altri AA. attribuiscono l'accumulo della colesterina all'ispessimento della parete p'eurica, per cui si stabilisce una vera e propria pachipleurite (CHIOVENDA). Ma anche in questo caso la ricchezza della parete in lipoidi non proverebbe che si tratti di una secrezione piuttosto che di un riassorbimento. L'origine in seno al liquido è l'ipotesi più accettata, e questa ipotesi è legata all'origine leucocitaria, per lisi di questi elementi in seno ad un versamento cronico. Le granulazioni grasse contenute nei leucociti in degenerazione (lipoidi), per un processo fermentativo libererebbero la colesterina dai complessi esterificati, nel mentre la parete ispessita, che funziona da vaso chiuso, ne impedirebbe il riassorbimento. Oltre a questa origine da disfacimento leucocitario BARBIER e TRICAUD pensano anche ad una modificazione diretta dei grassi del versamento. Sperimentalmente dal lato chimico non si è potuto produrre della colesterina partendo dai grassi, nè sembra avere valore probativo in tal senso l'esperienza di LIFSCHUTS, che avrebbe ottenuto dall'acido oleico per ossidazione una sostanza simile alla colesterina, l'acido co'esterinico.

Circa l'origine dai grassi BARBIER e TRICAUD hanno proceduto alla seguente ricerca: parte del vecchio versamento di uno dei tre malati è stato posto in stufa a 36° per un mese e mezzo, previo dosaggio iniziale della colesterina. Durante questo periodo furono fatti quattro dosaggi tenendo conto naturalmente della quantità di liquido evaporato. Questi dosaggi hanno rilevato un arricchimento in colesterina più considerevole di quello dovuto alla concentrazione del liquido per evaporazione. Ciò confermerebbe l'origine dai grassi presenti nel liquido, ma un solo caso non può essere dimostrativo. Riportiamo in sintesi le conclusioni dei suddetti AA. contenute in un altro lavoro « Le pleuriti colesteriniche »: Etiologia sembra sempre secondaria ad una infiammazione cronica della pleura. E' consecutiva per lo più ad una pleurite cronica, o a un pnx artificiale. E' quasi sempre la tubercolosi che è all'origine di queste forme, sebbene altre affezioni possono essere presenti nella produzione di un processo infiammatorio cronico della sierosa pleurica.

Secondo CHAUFFARD le alterazioni della sierosa permettono agli esteri colesterinici (normalmente contenuti nel siero di sangue) a filtrare nel cavo pleurico, dove gli esteri subiscono una dissociazione. La colesterina insolubile precipita in cristalli, e sotto questa forma si rende impossibile il riassorbimento attraverso la parete pleurica, per cui è facilitato l'accumulo. La pleura assume le funzioni di una membrana semipermeabile.

L'origine dalla parete p'eurica è stata sostenuta da CHARTON, BIGNAMI, CHUFFARD, MALININI.

CHAUFFARD pensa ad una degenerazione lipoidea della parete pleurica.

L'origine nel liquido dai leucociti è sostenuta anche da AA. francesi (COYON).

Per spiegare il processo degenerativo leucocitario si è pensato all'azione di speciali fermenti (di origine microbica o leucocitaria?), o di una lipasi (FIESSINGER). Il fatto che la maggior parte delle pleuriti colesteriniche sono consecutive a pleuriti sierofibrinose, il di cui versamento è povero in leucociti, induce BARBIER e TRICAUD a pensare poco probabile l'origine leucocitaria e più accettabile l'origine dai grassi.

L'origine dell'accumulo co'esterinico per alterazioni della permeabilità della parete sostenuta da ANGELINI, è poco compatibile con l'esistenza di una ipercolesterinemia prolungata, come si riscontra nella maggior parte di dette pleuriti. Ed anche l'origine da una ipercolesterinemia può essere interpretata anche bene come una conseguenza e non come una causa del versamento.

All'ipotesi dell'origine dal liquido si può opporre una grave obiezione: questa origine è poco compatibile con la produzione rapida della colesterina, fatto che è stato notato in qualche caso.

MALAGUTI A. Il primo che abbia trovato la colesterina negli essudati pleurici come costituente normale fu il NAUNYN (1865). La percentuale negli essudati è varia da 0,23 a 1,52 per mille sino ad arrivare al 3,80 per mille negli essudati purulenti (GRIGAUT) per la presenza dei leucociti in disfacimento, elementi che ne *contengono in quantità notevole*. Secondo PONTICACCIA la colesterina si trova anche nei versamenti in corso di pnx terapeutici (3,60-3,80 per mille). Questo A. comprende nelle pleuriti colesteriniche quelle in cui l'essudato contiene cristalli di colesterina visibili ad occhio nudo, qualunque ne sia il tasso. Nei versamenti comuni al contrario essa si trova al-

lo stato di emulsoide o allo stato di esteri, combinata per lo più con acido oleico e palmitico, e nei purulenti, verosimilmente nell'interno dei leucociti, combinata con granulazioni albuminoidee (associazione albumino-lipoidea). Nei versamenti lattescenti si trova allo stato colloidale (JOUSSET), od unita con speciale legame fisico insieme ad altri lipoidi, alle globuline (GRUNDE e LASTROWITZ). La concezione che debba essere considerata pleurite colesterinica quella che mostra nel liquido cristalli in sospensione è condivisa da ANGELINI, MAININI, BARBIER, TRICAUD. Essa va considerata più che un'entità clinica, una forma morbosa a fisionomia ben definita, la cui diagnosi è possibile clinicamente al letto dell'ammalato dall'aspetto esterno del liquido e con la semplice osservazione microscopica. MALAGUTI non ritiene di comprendere nelle pleuriti colesteriniche anche i liquidi lattescenti, come vuole TRICAUD, nè la citata distinzione fatta da IZAR, in base al diverso contenuto in colesterina.

Circa l'etiologia, l'infezione tubercolare è la più frequente, pur non essendo costante: non si può escludere che qualsiasi forma di versamento, quando si cronicizza, può dar luogo ad un liquido colesterinico. La tubercolosi però partecipa in larga misura nel determinismo della pleurite colesterinica, anche in quei malati nei quali la affezione pleurica al suo inizio non è di natura specifica; un posto importante occupa la tubercolosi nella pleurite colesterinica.

Circa la patogenesi MALAGUTI riconosce che il problema si riallaccia a quello più generale del metabolismo della colesterina nell'organismo.

Controverosa anche la genesi intraorganica della colesterina; come pure indecisi i dati che riconnettono il ricambio di questo lipotide al fegato, e capsule surrenali, milza, corpo luteo. Sono questi organi centri di colesterinogenesi o di deposito e di regolizzazione del metabolismo colesterinico? La patologia sperimentale sembra dimostrare che il metabolismo dei lipidi è affidato in massima parte, se non esclusivamente, alla attività del sistema reticolo-endoteliale, ricco, come è noto, in molti organi. Gli elementi cellulari di questo sistema sembrano intervenire con la loro capacità immagazzinatrice per ristabilire un equilibrio, che molte condizioni patologiche e fisiologiche possono turbare. Sembra che il sistema nervoso neurovegetativo abbia anche la sua importanza in questo metabolismo.

MAININI propende per l'ipotesi dell'origine ematica. L'ipercolesterinemia sarebbe primitiva e nei pleuritici si verificano sempre forme di tubercolosi cronica. Secondo PALACIO, GRAVILA e VIOR sono le forme fibrose e fibrocasseose discrete ed inattive che si accompagnano ad ipercolesterinemia, mentre il contrario avviene nelle forme evolutive ed acute. La colesterina in eccesso nel sangue si depositerebbe sulla pleura ammalata, dando luogo allo « xantelasma pleurico » così come ad uno xantelaema arterioso. Viceversa in opposizione alle argomentazioni di IZAR un rapporto tra colesterina del sangue e colesterina degli essudati è negato da GRIGAUT e dal SECCHI, mentre è ammesso dal DÉFAVE.

Se un'ipercolesterinemia fosse la causa determinante patogenetica delle pleuriti colesteriniche, queste dovrebbero essere più frequenti, dato che l'ipercolesterinemia è legata a molte condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche. Anche ANGELINI e TRICAUD obiettano che se mai l'ipercolesterinemia del siero è non una causa ma l'effetto del versamento. Anche la colesterinemia normale non illumina gran che, potendo l'aumento di colesterina nel siero essere stato un fatto transitorio, prodottosi, prima che il deposito già formato cadesse sotto l'osservazione medica; oppure ammettendo un lento e continuo deposito di colesterina in seno ai tessuti alterati, così da potersi ottenere un accumulo di detta sostanza senza evidente alterazioni quantitative di essa nel sangue. Anche lo studio dei casi fin qui osservati permette di escludere alterazioni a carico di quegli organi, che presiedono al normale metabolismo intraorganico della colesterina, e che provocano la sua anomala precipitazione. Non convincenti quindi le ipotesi circa la compartecipazione delle capsule surrenali, e dell'azione determinante dell'ipercolesterinemia nell'arteriosclerosi. Secondo dati sperimentali, la colesterina si deposita soltanto in seno a tessuti lesi (WETTMANN e BIACH). Infatti è noto che la colesterina si trova in tutte le forme degenerative, in molte neoplasie e nei processi infiammatori cronici, in cui predominano alterazioni del metabolismo cellulare (cisti da echinococco di antica data, echinococcosi peritoneale, vaginaliti croniche, ematoceli del funicolo spermatico, antichi focolai

emorragici cerebrali, nelle pareti del gozzo suppurato, nei colesteatomi ovarici, nel carcinoma della cistifellea, nella cistite, nella piodermite, negli ipernefroidi e neofroadenomi, nei teratomi, nei linfangiomi cistici). Questi fatti accertati inducono ad ammettere la formazione in loco della colesterina. Nel caso delle pleuriti essa può trarre origine o dalle cellule dell'endotelio (CHATON, ZUNZ, GOVAERT, PEREMANS, BIGNAMI, CHAUFFARD e GIRARD, MAININI) o dal liquido stesso, sia direttamente dagli elementi cellulari (FAISANS e AUDISTÈRE, RUPPERT, NATALI, HARVIER, PINARD), sia per l'intervento di speciali modificazioni fisico-chimiche (GRIGAUT, IZARD). La maggioranza degli AA. si orienta però per una concezione eclettica della causa della malattia. C'è chi ammette una vera e propria secrezione della colesterina dalla parete pleurica (ZUNZ, GOVAERTS e PEREMANS) o per trasformazione degenerativa lipoidea dell'endotelio (CHAUFFARD e GIRARD, GRAFFELZYK). E' nota la concezione di BIGNAMI che ammette una analogia tra le vaginaliti croniche del testicolo (in cui si trova la colesterina) e la pleurite colesterinica. In entrambi le sierose identiche per struttura ed origine embriologica, si nota un ispessimento. La maggior parte dell'a colesterina nei versamenti pleurici per questo A. trae origine dagli elementi necrobiotici della parete pleurica, profondamente alterata dai processi infiammatori. Le osservazioni istologiche di Stokmann e le alterazioni macroscopiche non concordano con la concezione del BIGNAMI in quanto le alterazioni nella pleurite non sono identiche a quelle della vaginalite cronica. Altra questione dibattuta tra i patologi, e per cui non si è raggiunto l'accordo, è che i grassi e i lipoidi dell'essudato pleurico siano dovuti all'insufficienza lipodieretica della sierosa (lipasi infiltrativa), o ad un processo degenerativo.

L'ipotesi annunciata dal GRIGAUT per cui ne le « pleuresies à paillettes » la precipitazione della colesterina è dovuta ad una diminuzione delle condizioni di solubilità più che ad un aumento di essa, è quella che raccoglie il maggior numero di consensi.

Per alcuni AA. (FAISANS e AUDISTÈRE, RUPPERT, NATALI, HARVIER e PINARD) la provenienza dagli elementi cellulari, come si è detto sopra, consisterebbe in un disfaccimento ed una degenerazione grassa dei leucociti. Per ANGELETTI la colesterina contenuta nei globuli bianchi sotto forma di complessi lipo-proteici, e nel liquido pleurico sotto forma di esteri, viene scissa e messa in libertà, e non trovando nell'essudato le condizioni di solubilità, precipita sotto forma di cristalli. Questa scissione delle combinazioni lipoidee avverrebbe per opera delle tossine microbiche (LAROUCHE), o di uno speciale fermento lipolitico formatosi a spese dei linfociti, o per opera di speciali fermenti elaborati da speciali forme batteriche o dallo stesso bacillo di Koch in simbiosi con altri germi (MAIOLO, VASATURO); o per opera di una speciale lipasi presente nell'essudato colesterinico (ROUILLARD e NATIVELLE, ZERI). Questa lipasi è una monobutirrinasi, la quale è però presente anche nei comuni versamenti sierofibrinosi non colesterinici. Questa ultima concezione non spiega però la presenza di tale fermento di origine linfocitaria in un versamento privo di globuli bianchi. Si dovrebbe ammettere che la lipasi originata dai linfociti quando erano presenti nel liquido, cioè nella prima fase, sia rimasta nel cavo pleurico ad esercitare la sua azione, essendone stato impedito il riassorbimento per l'alterata permeabilità della sierosa. Oppure occorrerebbe pensare che detta lipasi sia secreta anche dalle cellule endoteliali, e provochi così la degenerazione lipoidea della sierosa pleurica ispessita, o che i due meccanismi siano presenti e concomitanti.

E' da supporre che il fermento lipolitico dei liquidi ricchi di linfociti (COVON, FLESSINGER e MEIGNANT), sotto l'azione di questi fermenti i grassi neutri dei globuli bianchi andrebbero soggetti ad una disgregazione progressiva e ad un lento riassorbimento. Il liquido va così soggetto ad una lenta concentrazione e finisce col contenere solo quei lipoidi imm modificabili, dai quali gradatamente la colesterina cristallizza e precipita (come si vede ipotesi alquanto artificiose e non dimostrate). Oltre a ciò contrasta il fatto che gli esteri colesterinici si dimostrano resistenti alle azioni enzimatiche idrolizzanti, rimanendo sempre oscura la ragione per cui la pleura sarebbe permeabile ai prodotti di derivazione dei grassi neutri e non ai lipoidi imm modificabili. Infine è noto che la colesterina attraversa più facilmente la sierosa ammalata che quella normale (SECHIN).

L'essudato sottoposto a invecchiamento potrebbe aumentare la percentuale di colesterina (prova del Barbier su citata) derivante nel caso specifico in piccola parte dagli elementi cellulari del liquido ed in gran parte per sintesi (?).

Vi sono AA. (ROUILLARD e NATIVELLE) che pensano come nella prova del BARBIER la colesterina è aumentata per effetto del citato fermento.

Sono state fatte delle obiezioni alla prova del BARBIER:

1) l'arricchimento in colesterina durante i 45 giorni di permanenza in termostato è stato progressivo ma limitato (1,35 per mille):

2) la prova è unica e alquanto semplicistica in quanto estranata dai fattori biologici agenti in vivo;

3) non si può paragonare la stagionatura che avviene in un matraccio o in una provetta con l'invecchiamento degli elementi cellulari di un essudato.

Questa teoria dell'origine della colesterina dagli elementi cellulari, se può essere ammessa per i liquidi fortemente corpuscolati, non può essere sostenuta per molti, e sono la maggioranza, privi quasi di leucociti, a meno che non si voglia ammettere per questi una lenta evoluzione della pleurite attraverso uno stadio purulento, il che clinicamente non è dato di osservare in tutti i casi, e non è ammissibile, data la natura dell'affezione con lunghissima cronicità e quasi sempre febbrile.

Inoltre con questa teoria non si spiega la rapida formazione della colesterina nel versamento che si riproduce dopo una toracentesi, nè le forme acute della malattia (clinicamente osservate), nè la diminuzione della colesterina quando il liquido si trasforma in purulento (caso del MAININI).

Malaguti pensa che non si può stabilire una causa patogenetica unica, che possa spiegare tutte le varie forme cliniche; bisogna quindi ammettere molteplici meccanismi, con prevalenza dell'uno o dell'altro secondo i casi.

Infatti l'ipotesi della provenienza locale dai grassi o dagli elementi cellulari della parete pleurica non esclude che una parte di colesterina possa provenire dal plasma sanguigno (BIGNAMI), specie nei soggetti in cui è concomitante un'ipercolesterinemia (origine ematica).

Si può anche pensare che la colesterina possa provenire dagli elementi del liquido in via di disfacimento, poichè tutti gli elementi cellulari contengono colesterina, che è un prodotto meno solubile, e quindi più difficilmente riassorbibile della disintegrazione cellulare. (Questo ecletticismo sembra contrasti con la realtà clinica e patogenetica, come vedremo in seguito).

BEVERE L.: Nella ammalata capitata all'osservazione dell'A. è stata accertata, dal punto di vista etiologico, la natura tubercolare a tipo di ultravirus.

Egli ha inoculato due cavie con l'essudato; nelle ghiandole inguinali e tracheo-bronchiali delle cavie avrebbe ritrovamento tipici bacilli acido ed alcool resistenti. Inoculando ad un'altra cavia poltiglie di fegato, milza e polmone della prima cavia è riuscito a provocare una tubercolosi viscerale (tubercolosi grave ulcerativa, adenopatie satelliti caseose, e tubercolosi massiva del fegato). Egli perciò raccomanda di ricercare il bacillo nei gangli e di procedere alla reinoculazione di poltiglie di organi in altre cavie, altrimenti i reperti possono presentarsi negativi.

Egli ha sottoposto l'essudato della sua ammalata a varie prove di laboratorio. Riportiamo solo quelle che possono interessare l'argomento:

1° *Grassi totali* 4,98 per mille, 4,76 per mille, 4,62 per mille, 4,65 per mille (metodo KUMUYAWA - STATO).

2° *Colesterina libera*. Precipitazione a mezzo della digitonina previa estrazione con etere (metodo che allontana le sostanze grasse e gli esteri colesterinici presenti nell'estratto etero), determinazione col metodo CANTONI (scindendo il digitone colesteride con la tecnica del FIORENTINO).

I risultati confermati con la tecnica di TUTKEWICH, e la colesterina dosata colorimetricamente con la reazione di LIEBERMAN-BOUCHARD. Per la colesterina totale istesso metodo controllato col metodo di ANTONIETH e FUNK, facendo precedere alla estrazione eterica una completa saponificazione. La determinazione della colesterina totale libera è stata fatta sul liquido in toto, sul liquido dopo ripetuta filtrazione, allo scopo di allontanare tutta la colesterina cristallizzata e la piccola quantità di colesterina contenuta nei pochi elementi cellulari. La differenza tra la colesterina totale del liquido in toto e la colesterina totale del liquido filtrato dà approssimativamente la quantità di colesterina cristallizzata contenuta nell'essudato.

3° Coltura dell'essudato - nessuno sviluppo di germi.

4° Curva lipemica dopo somministrazione di gr. 4 di colesterina in gr. 200 di latte tiepido a digiuno.

5° Intradermoreazione della colesterina (negativa nell'ammalata di BEVERE) servendosi di una soluzione colloidale di colesterina preparata secondo le indicazioni di DICOURT: iniezione nel derma di 0,2 cc.; se positiva, al terzo giorno si ha una eruzione a tipo papulo-eritematoso, che compare nello spazio di 3-4 giorni. Questa reazione è dovuta alla reazione cristallina in loco della colesterina iniettata, e dimostra la tendenza precipitante della colesterina nell'organismo, cui è stata attribuita importanza nella genesi dei depositi locali di colesterina (calcoli biliari, ateromi, xantomi) (LOEPER).

Questa precipitazione è indipendente dal tasso colesterinamico.

6° Potere lipolitico del siero di sangue e dell'essudato (tecnica di RONA e PAULOVITH), riscontrato normale nell'ammalata, ed eguale a quello di un'altra ammалata con pleurite sierosa.

7° Potere colesterinolitico del siero di sangue e dell'essudato (privato della parte cristallina mediante filtrazione) usando la tecnica di LOEPER, riscontrato uguale a quello dell'ammalata di pleurite sierosa.

8° Ripetuta la prova del BARBIER (essudato in termostato a 37° per 60 giorni) ha riscontrato nessuno aumento della colesterina totale — aumento relativo della colesterina libera, dovuto alla scissione degli esterî colesterinici avvenuta nell'essudato durante la permanenza in termostato. Si ha aumento della colesterina cristallizzata.

9° Permeabilità della sierosa pleurica determinata con la curva di eliminazione urinaria del salicilato di sodio (gr. 2 in soluzione sterile in cavità pleurica).

Circa la patogenesi, BEVERE non è d'accordo sull'ipotesi di secrezione di colesterina dalla parete pleurica (ZUNZ e GOVAERTS, PEREMANS, MAININI che parla di una membrana colesterinogena), ipotesi derivata dalla teoria di HEIDENHEIM, secondo la quale tutti i versamenti sarebbero il prodotto di una attività secretoria patologicamente aberrante degli epitelî vasali delle sierose. BEVERE ammette l'origine della colesterina intrapleurica per scissione e liberazione dalle sue combinazioni, e precipitazione e in parte per sintesi, e si oppone all'origine ematica, in quanto l'ipercolesterinemia non è sempre presente. BEVERE quindi ammette la scissione delle proteine cellulari (afflusso leucocitario e sfaldamento della sierosa, che si ripetono cronicamente, e dei globuli rossi provenienti da una precedente fase emorragica), azione di fermenti proteolitici sugli elementi dell'essudato con messa in libertà dei complessi lipoproteici di lipoidi, tra i quali la colesterina ed i suoi esterî, i quali in parte sono scissi ulteriormente per idrolisi, dando origine a colesterina libera: questa in parte precipita e non è più riassorbibile, in piccola parte è libera allo stato colloidale, e la restante esterificata, essendo scarsamente diffusibile con i grassi e gli altri lipoidi difficilmente passa attraverso una sierosa a permeabilità fortemente ridotta. Una volta messi in libertà, anche i lipoidi sono attaccati dai fermenti, i quali scindono i gliceridi in acidi grassi e colesterina (colesterol-esterasi). L'essudato colesterinico contiene una lipasi attiva sulla tributirina (tributirinas) contenuta anche negli altri versamenti. Questa tributirinas è un fermento diverso dalla lipasi, che agisce sui gliceridi degli acidi grassi superiori e sugli esterî della colesterina.

L'essudato colesterinico ha senza dubbio anche il potere di scindere gli esterî della colesterina, scissione che avverrebbe con estrema lentezza, inerente alla cronicità del versamento. Nel liquido di nuova formazione in seguito alle ripetute toracentesi viene a sospendersi la colesterina rimasta accumulata nelle zone più declivi del versamento e cioè nei seni diaframmatici, e nella stratificazione sulla parete pleurica.

Circa il meccanismo per la precipitazione cristallina, GRIGAUT nelle forme pseudo-colesteriniche pensa a condizioni che diminuiscono la solubilità della colesterina: ciò non spiega i casi in cui la colesterina disciolta è in quantità superiore. D'altra parte la colesterina libera nei liquidi organici non si trova in soluzione, ma allo stato colloidale rappresentando un suspensoide a carica negativa.

Anche la colesterina che si libera nei processi di scissione viene ad assumere lo stato colloidale per quel fenomeno di *nascenza colloidale* (SCHAEDE), e che consiste nel fatto che molte sostanze nel formarsi assumono transitoriamente uno stato colloidale, che vale a mantenerle in stato di pseudo-soluzione per impedire la precipitazione cristallina. Questa fase colloidale intermedia presenta una stabilità minima per i sospensoidi, le cui molecole hanno un'affinità minima per le molecole acquose, non avendo tendenza ad idratarsi, per cui vengono facilmente agglomerate e precipitate insieme. Questa precipitazione avviene con estrema facilità, quando, alterandosi l'equilibrio colloidale dei componenti dell'essudato per la liberazione e la comparsa di particelle colloidali di colesterina a carica anodica, entrano in giuoco meccanismi di compenso che tendono a neutralizzare tale carica elettrica ed a precipitarle per ristabilire l'equilibrio primitivo. Per i suoi particolari caratteri dello stato colloidale la colesterina appare una sostanza predisposta alla precipitazione.

La conservazione di tali sostanze nell'essudato pleurico dipende dal fatto che manca un'attività distruttrice della colesterina, che per la sua natura chimica è più stabile delle altre lipine; a ciò si aggiunge il rallentamento dei processi essudativi.

Il versamento colesterinico, se è frequente nella sierosa pleurica, è eccezionale nelle altre sierose. MAININI mette ciò in relazione con il potere lipodieretico del polmone, che si eserciterebbe oltre che sui grassi neutri (ROGER e Coll.) anche sulla colesterina (ABELOUS e SOULA, NITZESCU e Coll.) e sulla lecitina (GRICAUT).

Questa ipotesi però non è condivisa dalla maggioranza degli AA., perchè non si comprende come l'azione distruttiva del polmone su grassi e sulla colesterina possa essere considerata come una condizione favorente l'accumulo di tali sostanze nella pleura.

LOMBROSO e CANTONI hanno dimostrato che la lipodieresi polmonare non esiste. BUGNARD ha inoltre dimostrato nell'Istituto dello stesso SOULA che l'impoverimento di colesterina nel sangue durante il passaggio nel circolo polmonare (risultato alle prime ricerche di SOULA e NITZESCU) avviene a carico del solo plasma, mentre i globuli rossi si arricchiscono di colesterina in modo che il contenuto nel sangue totale non subisce variazioni della reazione attuale del sangue. Dalle ricerche di SHOPE risulta che il tessuto polmonare è dotato della più intensa attività colesterol-esterolitica. Egli ha saggiato la capacità di scindere gli esteri della colesterina nei diversi organi, e ciò in relazione alla presenza di un'esterasi specifica nell'essudato colesterinico. Inoltre la sierosa pleurica presenta una maggiore tolleranza per i versamenti, tolleranza che permette un'evoluzione cronicissima, comune a tutti i casi di pleurite colesterinica, durante la quale il versamento (spesso saccato) ristagna per anni nella cavità pleurica, senza venire nè riassorbito nè evacuato (anzi se evacuato si riproduce), perchè non da importanti disturbi subiettivi, condizione che, secondo BEVERE, assume importanza patogenetica fondamentale.

Mentre le pleuriti dette *intarissables* da DIEULAFOY, non diventano mai colesteriniche, pur riscontrandosi in esse forme di pachipleurite, perchè i numerosi svuotamenti ripetuti a brevi intervalli fin dall'inizio della malattia, per quanto l'affezione si protragga talvolta per anni impediscono che nell'essudato si compiano quelle lente e continue modificazioni per l'effetto di processi di scissione e di precipitazione, che portano all'arricchimento del versamento in colesterina ed altre lipine. E quale meccanismo è da invocare per spiegare la presenza di cristalli di colesterina nei liquidi di cisti di antica data a pareti quasi impermeabili? (BRUNSCHWIG in una cisti solitaria dell'omento datante da 38 anni riscontrò notevole quantità di colesterina).

Conclusioni. Pleurite colesterinica è quell'a che presenta in sospensione cristalli di colesterina nel versamento. Bisogna distinguere due varietà: 1° con presenza di colesterina cristallina; 2° con presenza oltre che di questa, di colesterina disciolta (in massima parte esterificata) ed altre frazioni lipidiche.

La genesi è locale in ambedue le forme: formazione non per sintesi, ma per liberazione dalle sue combinazioni.

Sotto l'azione dei fermenti proteolitici dai complessi lipoproteici dell'essudato, dalle cellule leucocitarie e della sierosa (afflusso leucocitario e sfaldamento della pachimembrana pleurica, che si ripetono cronicamente), si liberano le sostanze lipidiche. Dagli esteri colesterinici (cioè l'unione della colesterina con queste sostanze) per l'atti-

vità di un fermento colesterol-esterolitico si libera la colesterina allo stato di saponi colloidalie, che poi precipita sotto forma cristallina. Nelle pleuriti colesteriniche per l'ispessimento della sierosa e la sclerosi vasale la permeabilità pleurica è fortemente ridotta, in grado più accentuato nelle pleuriti del 2° tipo, in cui tutti i prodotti meno diffusibili (quali le sostanze lipiniche) provenienti dai suddetti processi di scissione permangono nel liquido pleurico.

Nelle p'euriti invece di 1° tipo il versamento si arricchisce di cristalli di colesterina, perchè le sostanze lipidiche possono essere riassorbite. Condizione fondamentale patogenetica è che il versamento ristagni a lungo nel cavo pleurico, non essendo riassorbito nè evacuato, rimanendo aboliti gli scambi tra sangue e versamento e viceversa. Il decorso cronicissimo fornisce il continuo e lento processo di scissione e di precipitazione, che porta al graduale e progressivo aumento del contenuto in colesterina ed altre lipine.

La maggiore tolleranza della pleura per i versamenti e l'attività colesterol-esterolitica che presenta il tessuto polmonare, spiega la maggiore frequenza di questo tipo di essudato nella sierosa pleurica. Nel caso studiato da BEVERE la prova biologica nella cavità ha dimostrato l'etiologia tubercolare caratteristica delle forme da ultravirus. In detto caso nessun disturbo nel ricambio della colesterina (normale la colesterina, la curva lipemica, il potere lipolitico del siero, negativa l'intradermoreazione alla colesterina, e normale la permeabilità capillare alla colesterina). Costatazioni queste che appoggiano l'ipotesi dell'origine locale della colesterina nel liquido p'eurico. Normale anche il potere colesterinolitico nel sangue. Il trattamento insulinico, che ha per effetto di aumentare detto potere, non produsse alcuna azione litica sulla colesterina pleurica.

CHIOVENDA M. Nel suo interessante lavoro: « La pachipleurite incistata colesterinica », in cui sono illustrati i reperti anatomico e isto-patologici, riferisce che dei 48 casi noti a tutto il 1933 (54 a tutto il 1951), solo 8 sono stati studiati dal punto di vista anatomico-patologico.

Tra questi, 7 versamenti non esclusivi nella sierosa pleurica, 6 casi di pericardite colesterinica, tre casi di peritonite colesterinica. La frequenza a carico della sierosa pleurica è stata variamente interpretata: un'ipotesi attribuisce questa prevalente localizzazione all'attività colesterol-esterolitica del tessuto polmonare (come si è già detto innanzi) (SHOPE), ipotesi non accettata da molti AA.; altra ipotesi l'attribuisce alla facilità con cui i processi infiammatori pleurici si cronicizzano. Questa appare più aderente alla realtà clinica.

Secondo CHIOVENDA per pleurite colesterinica deve intendersi ogni processo infiammatorio della sierosa p'eurica, il di cui essudato contiene cristalli di colesterina, abbondanti o scarsi (macroscopicamente e microscopicamente visibili). Egli distingue: 1° Versamenti pleurici infiammatori nei quali la colesterina si trova non allo stato cristallino, ma combinata con gli acidi grassi a formare esteri colesterinici, o libera in quantità esigua, inferiore, uguale o di poco superiore al tasso ematico. Questo tipo, secondo l'A., si può osservare in tutti gli essudati pleurici sierosi, siero-fibrinosi, o purulenti. Oppure abbondante con presenza di grassi neutri, forme queste ultime, che sono state classificate tra le pleuriti chiliformi, grassose, lattescenti od opalescenti. 2° Pleuriti chilose (rarissime) prodottesi in seguito a rottura del dotto toracico (Chylotorace o hydrope chilosa). La pleurite colesterinica con cristalli corrisponderebbe alle « *preurésies à pailettes* » degli Autori francesi.

La consistenza dell'essudato colesterinico è varia: liquido denso, melmoso (questo ultimo è molto denso, rilucente con riflessi micacei). Gli essudati liquidi possono essere limpidi, di colore giallo-citrino o giallo ambra o brunastro od opaco (chiliformi grassosi o purissimili). Anche il colorito di questi ultimi varia dal giallo chiaro, allo scuro, brunastro, nero picco. Chimicamente essi contengono colesterina libera, esteri colesterinici, grassi neutri, acidi grassi liberi, sostanze proteiche. La quantità di colesterina totale libera o combinata, allo stato per lo più di soluzione colloidale, cristallizzata o amorfa varia da 0,83 a 0,97 per mille. Tasso ematico normale 1,20-1,80 per mille.

Scarse conoscenze si hanno sulla quantità di colesterina combinata con gli acidi grassi a formare esteri.



Anche nel caso di CHIOVENDA il decorso è stato cronico, e nell'anamnesi vi era una pleurite sierosa verificatasi 30 anni prima; CHIOVENDA ritiene giustamente, a nostro giudizio, che i pochissimi casi descritti come forma acuta della pleurite colesterinica, sono da considerarsi come una riacutizzazione di un processo pleurico cronico preesistente passato inosservato, data la scarsa sintomatologia subiettiva che questa affezione spessissimo presenta. Importante a tal proposito rilevare che ad un primitivo processo può seguire un lungo periodo di benessere, e la sintomatologia clinica subdola o clamorosa, che porta il malato all'osservazione medica, corrisponde a quella delle comuni pleuriti essudative acute o subacute (dolore puntorio, febbre, dispnea, astenia generale). Ma più spesso si presenta come reperto clinico accidentale, in ammalati giunti all'osservazione medica per altre affezioni morbose. In alcuni casi invece il reperto è stato rilevato al tavolo anatomico. Generalmente però il decorso è cronicissimo, con sintomatologia subiettiva scarsa; in molti casi ad una comune pleurite essudativa verificatasi molti anni prima seguono una o più riacutizzazioni del processo infiammatorio. In base alle constatazioni di cui sopra CHIOVENDA distingue:

1° Pleurite cronica con decorso subiettivo silente (o con lievi disturbi generali) per anni, riacutizzatasi una sola volta.

2° Pleurite cronica con decorso subiettivo silente per anni rilevata accidentalmente (forma cronica senza riacutizzazione).

3° Forma cronica a decorso lunghissimo con disturbi subiettivi continui (forma cronica propriamente detta).

4° Pleurite cronica ricorrente (forma con vari episodi di riacutizzazione).

Questi ultimi due tipi si presentano con maggiore frequenza. La riacutizzazione coincide sempre con una rapida riproduzione del liquido.

Complicazioni registrate: trasformazione purulenta dell'essudato — l'empìema necessitatis — l'apertura nell'albero bronchiale con vomica.

Nel caso di CHIOVENDA giunto al tavolo anatomico l'esame istologico ha rilevato: la sierosa pleurica presenta profonde modificazioni strutturali con scomparsa della lamina epiteliale, trasformazione della tunica propria e della sottosierosa in uno spesso strato sclerotico con presenza di focolai *granulomatosi tbc*. Le fibrille elastiche, che in scarsa quantità si trovano nella parte interna dello strato sclerotico probabilmente provengono da iperplasia delle fibre elastiche preesistenti nella tunica propria e nella sottosierosa. Quest'ultima partecipa in piccola parte alla costituzione dello strato sclerotico, e ciò in corrispondenza della pleura parietale.

Nella pleura viscerale invece lo strato fibroso è intimamente aderente al tessuto polmonare, onde sembra che questo si sia formato a spese della tunica propria e di tutta la sottosierosa. Come si vede la sclerosi fibrosa è più vasta a carico della pleura viscerale concorrendovi tutti gli strati. Anatomicopatologicamente le lesioni flogistiche sono di tipo cronico, con trasformazione parziale o totale della cavità in una sacca con pareti ispessite e sclerotiche. E' da considerare quindi come una pachipleurite incistata per cui la cavità pleurica può essere trasformata in un'ampia sacca (forma incistata), oppure per presenza di aderenze si possono formare sacche parziali (forma incistata parziale). La superficie esterna di questa lamina fibrosa aderisce tenacemente agli organi vicini (fascia toracica, diaframma, polmone); quest'ultima è sempre molto tenace, mentre verso il diaframma o la parete costale è spesso possibile trovare un piano di scollamento. La superficie libera nel cavo pleurico si presenta di aspetto rugoso per la presenza di salienze irregolari, costituite da deposito dell'essudato melmoso, di consistenza e colorito vario, come si è visto. Queste stratificazioni si possono asportare con raschiamento, rendendo quindi visibile la parete sclerotica sottostante, bianca, tendinea. Questa parete all'esame microscopico è costituita da uno spesso strato di tessuto connettivo denso, sclerotico con presenza di scarse fibre elastiche, in seno al quale sono repertabili zone di tessuto flogistico di tipo cronico. Alcuni AA. parlano di tessuto granulomatoso, ricco di polinucleati con struttura aspecifica, oppure con presenza di tipici tubercoli epitelioidi e bacilli di Koch. Verso la parete esterna lo strato sclerotico poggia direttamente sulla parte corticale del tessuto polmonare. Queste constatazioni hanno la loro importanza nei riguardi della patogenesi per quanto verremo discutendo in seguito.

Dal punto di vista anatomico-patologico si evidenzia un problema. E' la pleurite colesterinica un particolare processo infiammatorio cronico della sierosa pleurica ancora in atto, oppure un particolare esito di pleurite? E da questo punto di vista: quali sono le differenze anatomiche che passano tra processo infiammatorio cronico in atto, e gli esiti di un processo infiammatorio progressivo?

Nella flogosi cronica si può sempre dimostrare in seno agli organi o tessuti colpiti la presenza di elementi cellulari flogistici, sia sotto forma di essudazione, che di reazione flogistica tissutale (granuloma), fenomeno che svela la presenza dell'agente flogogeno, e l'esistenza di un processo ancora in fase di evoluzione, seppure cronico. Invece nel caso di esiti di un processo infiammatorio, si riscontra la completa trasformazione fibro-cicatriziale, calcifica, cretacea, caseosa delle zone infiammate; tutt'al più in seno al tessuto fibroso possono residuare accumuli di tipo linfocitario, di dubbia interpretazione, ma che certamente non rappresenta l'esponente di un processo ancora in evoluzione, non ancora giunto allo stadio finale, sebbene anche in questi esiti di processi infiammatori non si possa escludere la presenza dell'agente flogogeno. Ciò è dimostrato soltanto nei processi specifici (esempio il bacillo di Koch nei focolai fibrosi o fibro-caseosi e anche fibro-calcarei).

Caratteri di distinzione quindi della flogosi cronica è la possibilità evolutiva, cioè la possibilità ancora di un'ulteriore modificazione verso lo stadio finale statico. Il concetto anatomico coincide per altro con quello clinico, perché anche in questo è preso in considerazione il concetto di evoluzione, anche se lenta o lentissima. Nella pleurite colesterinica in seno alla parete della sacca pleurica esistono segni di una flogosi cronica in atto (sotto forma di tessuto di granulazione specifico, anche se in assenza del carattere tbc.) e clinicamente si ha nella anamnesi un antico processo pleuritico, cui può seguire un più o meno lungo periodo di benessere, oppure ad intervalli episodi di riacutizzazione, il che conferma l'evoluzione cronica o cronicissima.

Circa l'etiologia anche il CHIOVENDA ritiene che il fattore casuale più frequente è il bacillo di Koch. Conferma anatomico-patologica si è avuta solo in 3 casi sugli 8 giunti al tavolo anatomico.

Anche nel caso di CHIOVENDA, come si è visto, era stata accertata microscopicamente e istologicamente la natura kochiana della pachipeurite. E dal lato c'è in 13 casi su 39 si è trattato di affezione tubercolare. (MALAGUTI). Complessivamente su 48 casi conosciuti sino al 1933 (40 casi clinici e 8 anatomici) in 18 si è potuto dimostrare un'etiologia tubercolare.

Contrariamente all'opinione del MAIOLO, non si conoscono casi di pleurite colesterinica di sicura etiologia luetica. Questo fattore può facilitare l'insorgenza favorendo la cronicizzazione di un processo pleuritico tbc.

Nel caso di CHIOVENDA si è trattato di una « pachipeurite incistata ». Questa è un particolare tipo di pleurite cronica, accompagnata da ispessimento della parete e trasformazione della cavità in sacche contenenti sostanze con presenza di cristalli di colesterina.

Interessante è conoscere se la pleurite colesterinica provenga soltanto da forme infiammatorie essudative sierose o sierofibrinose, oppure da pleuriti purulente; in altre parole se l'essudato colesterinico per prodursi debba necessariamente passare per la fase purulenta. La casistica oggetto di studio dimostra maggiore frequenza nell'origine da pleuriti sierose o sierofibrinose a decorso cronico; la forma purulenta è da escludere generalmente per la mancanza di evoluzioni febbrili. Per cui è da ritenere che la pleurite colesterinica è un particolare tipo anatomico-clinico di pleurite a decorso cronico o cronicissimo, per lo più di provenienza da processi infiammatori essudativi sierosi o sierofibrinosi, e solo eccezionalmente purulenti, quasi sempre ad etiologia tubercolare.

Quali sono i fattori patogenetici che possono indurre la trasformazione di una pleurite cronica sierosa in pleurite colesterinica? Questi possono essere vari. Sono in genere rappresentati da tutte quelle cause che favoriscono la lenta evoluzione dei processi infiammatori, non esclusi i fattori costituzionali. La grande cronicità del decorso (fattore tempo) associata alla trasformazione della pleurite in pachipeurite incistata, potrebbe rappresentare il fattore patogenetico di maggiore importanza. Una volta costituitasi una pleurite colesterinica, quale il meccanismo di formazione della colesteri-

na? quale la sua provenienza? La produzione è locale per liberazione della colesterina presente nell'essudato (parte liquida e citologica) o dagli elementi necrotici della parete per sfaldamento? E' un prodotto di secrezione della parete pleurica sclerosata per un processo locale di sintesi? Oppure proviene dalla colesterina ematica per un meccanismo di secrezione dagli elementi della parete pleurica alterata dai processi sclerotici, oppure è in relazione con uno stato d'iperco'lesterinemia, in cui la parete pleurica funzionerebbe da filtro? E nel caso della formazione locale la colesterina dell'essudato pleurico proviene tutta da quella preesistente negli elementi dell'essudato e della parete sclerotica, oppure se ne forma ex novo, in situ, per sintesi da altre sostanze (grassi neutri, acidi grassi, derivat. pro.cici?).

In tutte queste domande sono enunciate le varie ipotesi emesse dai diversi AA. nella « vexata quaestio ». Secondo CHIOVENDA il meccanismo più frequente di formazione nell'essudato pleurico o di altre sierose riposa sulla *liberazione in situ della colesterina contenuta nell'essudato e negli elementi della parete sclerotica in necrosi*.

Queste vedute sul meccanismo autoctono poggerebbero sulle seguenti considerazioni:

a) Nei globuli bianchi dell'essudato la colesterina libera è contenuta in quantità 1,9-2,1 per mille.

Nella parte liquida di tutti gli essudati è contenuta colesterina libera in scarsa quantità, in maggiore quantità combinata con gli acidi palmitico, stearico, oleico sotto forma di esteri. Su queste combinazioni agirebbero i fermenti proteolitici e colesterol-esterolitici, per cui la colesterina viene messa in libertà e si accumula con gli esteri colesterinici nell'essudato.

La continua liberazione in seguito a questi processi di scissione ed il riassorbimento della parte liquida concorrono ad aumentare la concentrazione.

b) Sono stati osservati casi di pleurite colesterinica senza concomitante aumento della colesterinemia.

c) In seguito a toracentesi ripetute si abbassa il tasso co'lesterinico nel liquido pleurico, con consecutivo abbassamento del tasso colesterinamico. Raramente in questo caso aumenta la colesterinemia, e la presenza nel liquido pleurico subisce sbalzi irregolari. Molto ipotetica e non dimostrata l'affermazione di taluni AA. che sia la colesterina che ha intriso i tessuti, che agisce come ormone colesterinogeno. L'abbassamento della colesterinemia in seguito a toracentesi fa pensare che non sia la colesterinemia che determina la concentrazione colesterinica nel liquido pleurico, ma che sta che condiziona e sostiene quella. Cioè la colesterinemia sarebbe *secondaria* da riassorbimento.

d) La prova del BARBIER deporrebbe per una formazione sintetica locale (in vitro).

e) Di fronte alla rarità delle pleuriti colesteriniche contrasta la frequenza della ipercolesterinemia fisiologica e patologica.

f) In tutti i processi degenerativi, come si è detto già, di varie forme morbose (sarcoma ovarico, piosalpingite, cisti ovariche, pionefrosi, ipernefrosi, teratomi, vaginaliti croniche ecc.) vi è la presenza di colesterina libera e cristallizzata in soggetti con colesterinemia normale.

g) Sono stati osservati casi di essudati colesterinici col tasso di *colesterina disciolta* superiore e di molto al tasso co'lesterinamico.

h) Rallentamento notevole nell'eliminazione di sostanze chimiche (salicilato di sodio) iniettate nella cavità pleurica di pleuriti colesteriniche, in confronto delle comuni pleuriti sierose. Ciò fa pensare che anche in senso opposto (sangue - liquido pleurico) debbono essere rallentati gli scambi. La sacca pachipleuritica rappresenterebbe un sacco chiuso isolato dall'economia generale organica.

i) Nell'esperienza di BEVERE (analoga a quella di BARBIER di cui alla lettera d) la colesterina libera aumenta a spese della colesterina esterificata.

l) Secondo BEVERE la permeabilità capillare alla colesterina è presso a poco uguale tanto nella forma colesterinica che nelle forme sierose. Quindi: nella pleurite colesterinica non si ha una filtrazione maggiore di colesterina attraverso le pareti dei vasi. Se ciò venisse confermato con risultati positivi assurgerebbe a importanza l'ipotesi del meccanismo ematogeno della colesterina pleurica. Nella pachipleurite coleste-

rinica l'indice di permeabilità capillare alla colesterina e quello per le proteine avrebbe uguali valori.

m) Nella pleurite colesterinica CHIOVENDA ha riscontrato processi regressivi gravi: negli strati più interni della parete sclerotica, in seguito ai quali la colesterina contenuta negli elementi cellulari passerebbe nell'essudato.

La maggioranza degli A.A. sostiene l'origine autoctona della colesterina nella cavità pleurica per liberazione e concentrazione della colesterina preesistente. Alcuni pensano che la colesterina si liberi specialmente dal liquido dell'essudato (GRIGAUT), altri ritengono più probabile la produzione della colesterina dagli elementi morfologici dell'essudato (FAISAN, AUDISTÈRE, RUPPERT, NATALI, HARVIER, PINARD, MAIOLO, ANGELINI), altri che possa derivare dai lipoidi provenienti dalla degenerazione degli strati interni della parete pleurica (CHAUFFARD, GIRARD, KRAFFCZYK, BIGNAMI, MAININI).

BEVERE ammette una genesi locale di provenienza dai componenti dell'essudato e dallo sfaldamento della parete pleurica sclerotica.

BARBIER in base alla sua esperienza ritiene possibile la formazione sintetica di colesterina *in situ* — BEVERE ha trovato, come si è visto, sovente un aumento trascurabile della colesterina totale *in vitro*. La formazione sintetica di colesterina nelle sacche pleuriche rimane tuttora un quesito ancora insoluto. Secondo CHIOVENDA l'origine ematogena della colesterina attraverso un meccanismo di secrezione della parete pleurica sclerosata non può oggi essere accettata, e tanto meno l'ipotesi che la colesterina sarebbe sintetizzata nello spessore della parete pleurica e riversata nell'essudato (teoria della secrezione in senso stretto).

Anche la concezione secondo cui la pleurite colesterinica sarebbe legata all'ipercolesterinemia non può essere ammessa (IZAR, MAININI). Infatti solo nel 50% delle pleuriti colesteriniche il tasso colesterinico era superiore al normale; in casi di ipercolesterinemia il tasso di colesterina disciolta nell'essudato pleurico era superiore a quello della colesterina nel sangue; infine in casi in cui il tasso colesterinico nello essudato pleurico era notevole, quello del sangue era normale.

CHIOVENDA si associa all'opinione di MALAGUTI e ANGELINI per cui non corrisponde a verità la distinzione dei versamenti colesterinici in: versamenti colesterinici veri e versamenti pseudocolesterinici (IZAR), per cui appartengono al primo gruppo i versamenti colesterinici di origine ematica per ipercolesterinemia, e al secondo i versamenti colesterinici di origine autoctona (scarsa quantità di colesterina). CHIOVENDA concorda con le idee del BEVERE per cui nella grande maggioranza dei casi la colesterina nei versamenti pleurici sia di origine locale e di provenienza della colesterina dai costituenti dell'essudato e dagli elementi degli strati più profondi della tunica fibrosa. Solo in rari casi la colesterina può avere una parziale origine ematica, quando coesiste ipercolesterinemia. Da escludersi quindi la formazione sintetica della colesterina *in loco*, sia dalle sostanze del contenuto (grassi, acidi grassi, proteine), sia per un meccanismo di secrezione vera della parete pachipleuritica (ipotesi ammessa da ZUNZ, GOVAERTS e PEREMANS).

Poco noti i fattori che determinano la cristallizzazione della colesterina in questi versamenti. Secondo alcuni, questo avviene per la grande abbondanza della colesterina libera, la quale non trovando le opportune condizioni di solubilità, precipita sotto forma cristallina. Ciò non spiega tutti i casi, specie quelli in cui il tasso di colesterina totale è molto basso (0,83 - 2 per mille), per cui altri A.A. ammettono che la precipitazione della colesterina sia legata non tanto all'aumento della stessa, quanto ad una diminuzione delle condizioni di solubilità del liquido per modificazioni chimico-fisiche (GRIGAUT). Altri pensano alla diminuita attività dell'enzima colesterinolitico del sangue o del tessuto pleurico alterato (IZAR).

Le conoscenze attuali (decorso clinico, quadro anatomico-patologico e patogenesi) illuminano circa la provenienza di dette pleuriti da pregresse pleuriti sierose o sierofibrinose a decorso cronico o cronicissimo, continuo, o ricorrente. Anatomicamente la forma è caratterizzata dalla costituzione di sacche, da cui la denominazione di **pachipleurite incistata colesterinica** assegnata da CHIOVENDA.

Conclusioni di BEVERE. Le due condizioni come fattori causali importanti presenti costantemente nella produzione di un versamento colesterinico sono:

- 1) Andamento cronico o cronicissimo del processo pleurico essudativo.

2) Trasformazione della cavità pleurica in una sacca parziale o totale da pareti sclerotiche (pachipleurite incistata).

Se si ammette che realmente i due fattori citati siano sufficienti a determinare la trasformazione di una pleurite sierosa cronica che, in pachipleurite colesterinica, si dovrebbe pensare ad una origine autotona della colesterina, la quale nel decorso del tempo si libera dal liquido dell'essudato, dagli elementi morfologici di esso, dallo sfaldamento degenerativo della parete sclerotica, e si va man mano concentrando in relazione: 1) con il riassorbimento della parte liquida dell'essudato non accompagnato da riassorbimento di colesterina (in rapporto di causa con le lesioni sclerotiche pleuriche); 2) con la sempre nuova sostituzione di liquido e di elementi morfologici essudativi contenenti colesterina (forse anche con il progressivo sfaldamento della parete sclerotica) a causa della persistenza del processo flogistico cronico della sierosa pleurica.

Quindi le cause determinanti la trasformazione della pleurite sierosa, o sierofibrinosa che, cronica in pachipleurite colesterinica risiedono nella trasformazione del processo pleurico in pachipleurite incistata e nella cronicità che permette la liberazione della colesterina dall'essudato. Probabilmente esistono altri fattori coadiuvanti le condizioni predette, fattori che favoriscono la cronicizzazione della forma pleuritica essudativa e la sua trasformazione in pachipleurite (etilismo, sifilide, stato costituzionale).

Conclusioni di Chioyenda. La pleurite colesterinica è certamente un processo infiammatorio a decorso cronico anatomicamente caratterizzato dalla trasformazione totale o parziale della cavità pleurica in una sacca a pareti fibrose o fibro-calcifiche di notevole spessore, contenente sostanza liquida o melmosa, più o meno ricca di colesterina libera, cristallizzata, macroscopicamente o microscopicamente apprezzabile (da cui la denominazione datale dal CHIOYENDA di pachipleurite incistata colesterinica). Anatomicamente è stata accertata la persistenza di evidenti manifestazioni flogistiche in atto di carattere cronico nello spessore della parete fibrosa della sacca pleuritica, fatto questo che deve far pensare come il processo sia una flogosi della sierosa pleurica a decorso cronico e non già come particolare esito di pleurite.

L'etiologia in base alle conoscenze anatomiche e cliniche fanno ritenere almeno che l'80% dei casi sia di origine tubercolare. Verosimilmente devono esistere rarissime forme cliniche di pleurite colesterinica non tubercolare.

FABRIS A. Questo A. afferma che il problema patogenetico nonostante le molte ricerche e le numerose discussioni non ha avuto ancora una soluzione soddisfacente. Circa la genesi della colesterina sono state osservate molte pleuriti colesteriniche, con un accumulo di colesterina nel cavo pleurico molto superiore del tasso ematico. Proviene dal sangue o è il prodotto di una formazione locale? Se sono comunemente intese per pleuriti colesteriniche quelle in cui si nota la presenza di colesterina cristallizzata, come si spiega il fatto della rarità di questa forma di fronte alla grande frequenza delle flogosi acute essudative che colpiscono la sierosa pleurica? Lo stato fisico di cristallizzazione della colesterina assume importanza nei riguardi della cronicizzazione del processo?

Ciò si potrebbe ammettere dato che la colesterina cristallizzata non è passibile di azione litica e quindi di riassorbimento, rappresentando perciò un continuo stimolo per la cronicizzazione del processo. Tra tutti questi problemi insoluti e controversi vi sono però dei fatti accertati, che occorre porre in rilievo:

1) Sono le condizioni pleuriche locali che portano alla pleurite colesterinica, e non il disquilibrio nel metabolismo colesterinico. Questa ultima asserzione è basata sul mancato aumento del tasso ematico colesterinico nelle pleuriti colesteriniche.

2) Le pleuriti colesteriniche non sono da includere nelle lipoidosi, nelle quali esiste un disturbo generale e locale del metabolismo dei lipoidi. Nelle xantomatosi o lipoidosi colesteriniche si tratta di un'alterazione primaria del ricambio sterinico, in cui non è dimostrabile come fatto iniziale un processo flogistico del tessuto colpito. Nella pleurite colesterinica invece punto di partenza è sempre una lesione infiammatoria a lunga evoluzione.

Origine della colesterina. Origine locale secondo la maggioranza degli A.A. IZAR sostiene l'origine del sangue per ipercolesterinemia. Ciò si può ammettere soltanto nel

50% dei casi secondo MALAGUTI. In alcuni casi inoltre l'ipercolesterinemia è da ritenere secondaria e non primaria (da riassorbimento), poichè si è visto diminuire il tasso co'esterinico dopo ripetute toracentesi (IZAR, MAIOLO, MAININI). L'origine ematica è poi insostenibile in quei casi in cui il tasso di co'esterina libera nell'essudato è molto superiore a quello del sangue (casi di IZAR, MAIOLO, VASATURO).

Bisognerebbe ammettere un vero e proprio meccanismo di secrezione dalla parete pleurica, il che pare assurdo.

BIGNAMI osserva: « Nei tessuti in necrobiosi si depositano spesso sali calcarei e grassi neutri di provenienza dal plasma. Così potrebbe avvenire per la co'esterina: sembra debba esservi una modificazione tutta speciale nei tessuti in lenta necrobiosi, che è causa della deposizione in essi dei sali calcarei, dei grassi neutri e della co'esterina. Vi deve essere un certo rapporto tra necrobiosi e tessuti patologici, l'infiltrazione di sali calcarei e dei grassi e la produzione e l'accumulo locale di co'esterina ». In tal caso non è necessario ammettere un aumento della co'esterina ematica. Questo meccanismo può essere invocato solo per i casi in cui è specialmente abbondante nell'essudato la co'esterina allo stato cristallino, essendo invece il quantitativo di co'esterina disciolta inferiore ai valori ematici. Una seria obiezione alla teoria dell'origine ematica è data dal processo anatomico ormai accertato della pachipleurite (con notevole ispessimento) caratteristica di questa affezione. Ora questa pachipleurite è ovvio che debba abolire la permeabilità, e con essa gli scambi tra pleura e sangue, ridotti moltissimo tanto da non permettere un'eventuale passaggio della co'esterina e di altre sostanze a molecola complessa dal sangue nella pleura e viceversa. Esclusa o ridotta in limiti modesti l'origine ematica resta a considerare l'origine locale autoctona della co'esterina. In questo caso potrebbe derivare:

- a) dal liquido pleurico;
- b) dagli elementi corpuscolati dell'essudato;
- c) dalla parete pleurica.

L'esperienza di BARBIER e TRICAUD, (ripetuta e non confermata dal BEVERE, concernente l'arricchimento in co'esterina di un liquido pleurico mantenuto in termostato a 37° gradi per parecchi giorni), parlerebbe in favore dell'origine autoctona dal liquido. Normalmente tanto nel liquido come nei globuli b'anchi dell'essudato è contenuta una certa quantità di co'esterina libera o combinata con gli acidi grassi (esteri co'esterinici), quantità però che sarebbe insufficiente a spiegare l'enorme quantità di co'esterina che si può accumulare in alcune pleuriti co'esteriniche, se non si ammettesse un'azione enzimatica dei fermenti proteolitici, che scindono le proteine cellulari con messa in libertà dei complessi lipoproteici, di sostanze lipidiche, tra cui la co'esterina ed i suoi esterî (BEVERE). La genesi infine della co'esterina dagli elementi necrobiotici della parete pleurica è sostenuta da vari AA. (CHAUFFARD GIRARD, KRAFFCZYK, BIGNAMI, MAININI, BEVERE) Quella dagli elementi corpuscolati da (COYON e FIESSINGER, STOKMANN, FAISANS-AUDISTÈRE, RUPPERT, NATALI, MAIOLO, ANGELINI). Questa genesi sarebbe basata sui dati anatomici messi in luce da CHIOVENDA, il quale avrebbe constatato un grave processo di degenerazione grassa degli strati più interni della parete pleurica sclerotica. In seguito allo sfaldamento continuo che la necrosi della parete produce in queste sacche pleuriche, si avrebbe sempre nuovo materiale ricco di l'ipoidi, che va ad aumentare il contenuto in co'esterina. Questa genesi quindi spiegherebbe meglio il rifornimento continuo della sostanza in seno all'essudato. In conclusione tutti e tre gli elementi probabilmente partecipano alla produzione della co'esterina. L'origine principale, pur essendo autoctona, può essere multipla, non essendovi dati che possono escludere, seppure in via secondaria, l'uno o l'altro dei fattori esaminati. L'apporto di co'esterina, anche se scarso, si effettua in un tempo lunghissimo a volte della durata di anni, ed in alcuni casi anche di decenni, nel mentre il riassorbimento della co'esterina, date le condizioni di sclerosi della parete, è quasi nulla.

Cristallizzazione della co'esterina. L'intimo meccanismo chimico-fisico che presiede alla cristallizzazione è in gran parte sconosciuto. Sembra da escludere che la cristallizzazione avvenga per uno stato di sovrassaturazione. E' constatato che non esiste alcun rapporto quantitativo tra la frazione disciolta o combinata e la frazione cristallizzata della co'esterina nell'essudato.

Sono stati constatati dei casi, in cui accanto alla colesterina cristallizzata in scarsa quantità, esiste una maggiore quantità di colesterina libera o combinata sotto forma di ester e viceversa. Non sembra quindi che la cristallizzazione rappresenti una condizione legata all'equilibrio chimico-fisico della sostanza disciolta. Ciò si comprende facilmente quando si pensa che la colesterina libera si trova nei liquidi organici allo stato colloidale, mentre invece la cristallizzazione di un ambiente sovrassaturo è fenomeno caratteristico dei cristalloidi. Non accettabile quindi l'ipotesi di GRIGAUT, che mette in rapporto la cristallizzazione della colesterina con una modificazione delle condizioni di solubilità nel liquido pleurico, analogamente a quanto avviene per la formazione dei calcoli biliari.

D'altra parte la patologia umana offre altri esempi di processi cronici degenerativi, in cui si trovano in seno ai tessuti cristalli di colesterina. Ad esempio nei focali ateromatosi vasali, in alcuni tumori (cisti dermoidi, colesteatomi e nella rara malattia oculare « La synchysis scintillans », in cui si trovano nel vitreo rammolliti cristalli di colesterina in grande quantità). Una malattia che presenta quindi grandi affinità con la pleurite colesterinica è l'idrocele colesterinico, su cui ha richiamato l'attenzione BIGNAMI, come hanno riferito gli AA. precedenti. Nell'essudato di detto idrocele si rinvenivano abbondanti cristalli di colesterina. BIGNAMI rileva la stretta affinità che esiste tra la pleura e la vagina del testicolo per la struttura e l'origine embriologica, fatto che conforta questo modo di vedere. Orbene, caratteristica comune a tutti questi processi, in cui si rinvenivano cristalli di colesterina in seno ai tessuti, è il notevole rallentamento degli scambi nutritizi col sangue, il che è dimostrato dal costante ispessimento sclerotico della parete sierosa colpita, unitamente a processi regressivi e degenerativi, in cui dominano la necrosi ialina ed i focali di calcificazione. In base a quanto sopra v'è da porre il quesito se in un tessuto e nel caso specifico in una pleura, che mantenga un minimo di scambi col sangue, possa la colesterina passare allo stato cristallino, e quindi se nel rallentamento di questi scambi possa riscontrarsi una condizione sufficiente per il cambiamento dello stato fisico.

La questione si ricollega con quella tanto discussa del potere colesterinolitico normale del sangue e della pleura.

Per quanto riguarda il sangue, attualmente è riconosciuta ad esso un'azione litica sulla colesterina cristallizzata. Questo potere è dimostrato dall'e ricerche di LOEPPER, e può essere aumentato dall'azione dell'insulina. E se negli indicati processi morbosi la colesterina cristallizzata e depositata appare inattaccabile, ciò è dovuto al fatto che si tratta di tessuti degenerati, nei quali scambi con i liquidi organici sono aboliti o quasi, ed è perciò comprensibile come la colesterina non trovi in essi le condizioni adatte per essere solubilizzata e riassorbita.

Per ricercare se esiste o meno un potere colesterinolitico della pleura il FABRIS ha pensato di introdurre nel cavo pleurico di due conigli e di due cani, previa costituzione di un pnx artificiale, l'essudato pleurico ricco di cristalli di colesterina del suo malato. Ebbene in tutti e quattro gli animali (1 coniglio morto dopo 13 giorni, gli altri sacrificati a distanza di 15 giorni, un mese) non si è trovata traccia di essudato o di cristalli di colesterina nel cavo pleurico. La pleura normale quindi degli animali è dotata di un potere di riassorbimento sulla colesterina cristallizzata veramente notevole.

Discutibile è il fatto se un riassorbimento così rapido e completo è da attribuire ad una azione litica vera e propria della pleura normale sulla colesterina nel senso di una modificazione dello stato chimico-fisico della sostanza, oppure se si debba considerare come il risultato di una semplice azione meccanica per l'intervento di un processo di fagocitosi dei leucociti e degli elementi mobili del connettivo, fatto che si verifica abitualmente nei tessuti viventi di fronte a sostanze estranee non solubili. La grandezza dei cristalli di colesterina di fronte a quella dei macrofagi e dei leucociti indurrebbe ad escludere questa seconda ipotesi. Ipoteticamente si potrebbe pensare che una volta riassorbito il piccolo pnx artificiale, il continuo movimento dei foglietti pleurici abbia contribuito allo spezzettamento dei cristalli di colesterina, per altro fragilissimi, facilitando per ciò l'inglobamento dei frammenti da

parte dei fagociti. Contrasta però questa ipotesi il rapido riassorbimento e l'assenza assoluta di ogni fenomeno irritativo a carico della lamina pleurica, fatto che doveva verificarsi se il riassorbimento fosse stato puramente meccanico. Più logico pensare ad un'azione litica, ossia ad una modificazione dello stato fisico della colesterina da parte della pleura normale. Ammesso questo potere litico in una pleura normale sulla colesterina cristallizzata, rimane a vedere se esso manchi o sia diminuito nella pleurite colesterinica. Da ricerche di BEVERE per saggiare il potere colesterinolitico di un essudato di una pleurite colesterinica in confronto con quello di un essudato di una semplice pleurite essudativa sierosa (usando la tecnica di LOEPER), si è visto che questo ultimo essudato è capace di sciogliere una certa quantità di colesterina cristallina, quello della pleurite colesterinica non ha queste capacità, anzi in questa una parte della colesterina libera precipita dallo stato colloidale allo stato cristallino. Nell'uno e nell'altro caso il siero di sangue conserva normale il suo potere colesterinolitico. Si tratta quindi di un'alterazione puramente locale. Ciò convaliderebbe l'ipotesi di IZAR di un diminuita attività dell'enzima colesterinolitico nel sangue o nel tessuto pleurico alterato.

Esiste quindi il potere colesterinolitico nella pleura normale in quanto sono conservati gli scambi col sangue. E se nella pleurite colesterinica questo potere viene a mancare, ciò sarebbe dovuto al fatto che in questa la pleura si deve considerare come un distretto isolato dell'economia generale dell'organismo. Rallentandosi gli scambi tra pleura e sangue in seguito alle note alterazioni del tessuto pleurico, al di sotto di un certo limite, probabilmente il potere colesterinolitico della pleura va in parte o totalmente perduto. Si stabiliscono gradatamente le due condizioni, che portano all'accumulo dei lipoidi; da una parte la cristallizzazione della colesterina presente, dall'altra il mancato riassorbimento della colesterina precipitata. Tutto si ridurrebbe quindi alla graduale abolizione del normale potere colesterinolitico della pleura e del sangue.

Conclusioni di Fabris A. La pleurite colesterinica è da ritenere non come una forma di una pleurite primitiva, bensì, almeno dal punto di vista clinico, come l'esito a lunga scadenza di una comune pleurite essudativa cronizzata. Caratteristica anatomica fondamentale e condizione essenziale perché si verifichi l'essudato colesterinico, è il processo di ispessimento notevole e la sclerosi della lamina pleurica, unitamente a fenomeni degenerativi e necrobiotici della parete.

Così definita la pleurite colesterinica è perfettamente riavvicinabile dal punto di vista patologico e clinico ad alcune flogosi croniche con lesioni anatomiche identiche, quali l'idrocele colesterinico.

In queste lesioni croniche l'origine della colesterina ha una genesi molteplice e variabile a seconda dei casi. Circa il meccanismo di cristallizzazione bisogna riportarsi al tipo delle alterazioni anatomiche, ed al complesso di fatti di ordine fisiopatologico e clinico, che determinano una riduzione e a volte un'abolizione degli scambi fra sierosa e sangue, tanto da escludere il cavo pleurico dell'economia generale dell'organismo. Ammesso che esista un potere colesterinolitico del sangue, tale potere si riscontra anche nella pleura normale dell'animale da esperimento; capacità basata su una vera e propria azione litica.

Nella pleurite colesterinica in funzione appunto della abolizione degli scambi col sangue, si stabiliscono le condizioni favorevoli alla precipitazione della colesterina allo stato cristallino, ed in assenza di ogni riassorbimento, al suo accumulo indefinito nella cavità pleurica alterata.

Sossi O. Illustra tre casi, di cui uno solo di sicura etiologia tubercolare. Anche in questi casi, la comparsa della pleurite colesterinica è avvenuta dopo vari anni. E' da ritenere quindi che la pleurite colesterinica non insorge mai primitivamente, ma in seguito a pleuriti sierofibrinose pregresse, o di versamenti parapneumotoracici, in cui per determinate circostanze il versamento non si riassorbe e rimane isolato, seccato per lungo tempo.

Gli aspetti clinici della pleurite colesterinica sono: affezione eminentemente cronica dopo un periodo iniziale di flogosi pleurica originaria; si presenta per lungo tempo con una sintomatologia scarsa o muta, senza risentimento dello stato generale o di particolari disturbi locali. Si possono avere delle riacutizzazioni con ma-

nifestazioni di vario genere: qualche elevazione febbrile, malessere, segni talvolta di lieve tossiemia, un certo senso di oppressione, qualche dolore toracico, sintomi questi riferibili ad una riacutizzazione del processo pleurico: oppure si può avere tosse con espettorato abbondante, temperatura elevata quando si stabilisce una fistolizzazione bronchiale della sacca pleurica con formazione di empiema.

Quanto all'etiologia l'A. pensa nei suoi casi ad una etiologia tubercolare, intesa nel concetto che le pleuriti pregresse sono nella maggioranza dei casi di origine tubercolare, e non che il bacillo di Koch possa portare alla pleurite colesterinica. Tale etiologia secondo l'A. è riconosciuta nell'81% dei casi. Ma sono state osservate pleuriti colesteriniche non di origine tubercolare (caso di BAUER, in cui la pleurite colesterinica era seguita da un emotorace inquinatosi). Circa la patogenesi l'A. ritiene assai improbabile nei suoi casi l'origine ematica, e quindi da un'ipercolesterinemia cronica, come vuole IZAR. In tali circostanze si ha facilmente deposito di colesterina in seno ai tessuti patologici, con formazione di xantelasma, xantomi della cute e del sottocutaneo, ateromatosi dell'intima delle arterie, arco senile corneale ecc., per cui a maggior ragione ciò si può verificare nella pleura (IZAR). Ora questa origine ematica è contrastata dal fatto che gli scambi a livello delle pareti pleuriche ispessite (e spesso notevolmente), sono aboliti, scambio possibile per i cristallidi a molecola semplice, non per le soluzioni colloidali.

Da discutere l'altra ipotesi dell'origine locale. E' noto che i versamenti lasciati in abbandono per lungo tempo possono subire una trasformazione purulenta senza dare risentimenti clinici. Gradatamente gli scambi attraverso la parete si fanno più lenti e difficili, sebbene sia possibile il riassorbimento della frazione acquosa; l'essudato si condensa in leucociti e i globuli rossi subiscono la fase degenerativa, e dal loro sfacimento si libera la colesterina. Poiché la parete sclerotica ed ispessita impedisce lo scambio ematico, viene a mancare l'azione colesterinolitica del siero del sangue, e quindi si avrebbe l'accumulo e la precipitazione sotto forma cristallina della colesterina (FABRIS). E' noto che i cristalli di colesterina sono costituiti di colesterina libera e di tracce di colesterina esterificata; mentre nel siero di sangue prevale quest'ultima, nei leucociti e nei globuli rossi è contenuta soltanto colesterina libera (BEUMER e BURGER).

Questo fatto rende verosimile l'ipotesi che la colesterina della pleurite derivi essenzialmente dai leucociti e dai globuli rossi ed eventualmente dal tessuto flogistico parietale. Nella parte liquida degli ematomi non riassorbiti completamente è una alta percentuale di colesterina. Secondo alcuni AA. per intervento di fermenti colesterinolitici si può liberare anche la colesterina dal liquido stesso attraverso una scissione della colesterina esterificata.

RICCI M. Mette in rilievo che i pazienti hanno generalmente sofferto di una precedente pleurite essudativa a lento decorso e lenta risoluzione, e che il tempo trascorso tra l'apparente guarigione di questa e il concludersi della pleurite colesterinica è in genere molto lungo, da un minimo di 12 anni ad un massimo di 40 (3 nel caso dell'A.). Eccezionale il caso di VASATURO in cui la pleurite colesterinica si era manifestata come un processo primitivo.

Questo progressivo processo infiammatorio pleurico a lenta risoluzione appare quindi come la condizione necessaria all'instaurarsi di una pleurite colesterinica. Aderisce all'opinione di FABRIS, per cui si tratterebbe invece di una guarigione apparente dal lato clinico, mentre anatomicamente persiste una flogosi pleurica, che porterà col tempo a quelle alterazioni della parete pleurica e dell'essudato che caratterizzano appunto la pleurite colesterinica. MAININI, partendo dal presupposto che tutte le forme di pleurite a lenta risoluzione siano di natura specifica, giunge alla conclusione che anche la pleurite colesterinica sia di etiologia tubercolare. Certamente queste rappresentano un 50% dei casi, mentre vi sono pleuriti allergiche, parassitarie ed extrallergiche nelle quali l'agente sensibilizzante può essere il bacillo di Koch o meno o quello scatenante di varia natura.

Di conseguenza il decorso particolarmente torpido della pleurite primitiva si concilia sia con un'etiologia tubercolare, sia con uno stato allergico altrettanto torpido, e cioè con un vero stato di ipergia.

Ma non tutti i casi di pleuriti a decorso lungo e torpido si trasformano in pleurite colesterinica. La teoria dell'origine ematogena da ipercolesterinemia è ormai tramontata (IZAR). Come pure quella di BIGNAMI del lento e progressivo accumulo e successiva precipitazione di colesterina di origine plasmatica, in quanto anche in questo caso, non essendo necessaria l'ipercolesterinemia, il notevole grado di pachipleurite riscontrato sia anatomicamente che anatomo-patologicamente, non può consentire lo scambio tra pleura e sangue di molecole complesse come sono appunto quelle della colesterina.

I dati sperimentali di ROUILLARD e NATIVELLE, ed elementi di indole clinica hanno confermato che il cavo pleurico in casi di pleurite colesterinica rappresenta un distretto organico quasi completamente separato dalla restante economia organica. Si addivene quindi all'ipotesi dell'origine locale dell'colesterina; dall'essudato (BARBIER e TRICAUD) ad opera di una lipasi contenuta nell'essudato stesso o dagli elementi corpuscolati dell'essudato, specie dai leucociti in disfacimento (COYON e FIESSINGER, ANGELINI, NATALI), o dalla parete pleurica ispessita (CHAUFFARD e GIRARD, BIGNAMI, MAININI, BEVERE, CHIOVENDA).

L'origine poi della precipitazione della colesterina sotto forma cristallina è stata variamente interpretata. L'ipotesi più accettata è quella di BIGNAMI, che pensò che la causa risieda nel diminuito scambio tra pleura ispessita e sangue con conseguente diminuzione dell'azione colesterinolitica ematica.

L'A. giunge alle seguenti conclusioni:

1) La pleurite colesterinica non è altro che l'esito di una banale pleurite esudativa a lenta evoluzione.

2) Per una trasformazione dell'essudato e della parete pleurica si ha la formazione di colesterina, che si accumula progressivamente e lentamente, precipitando poi in forma cristallina forse per la mancata azione delle colesterino-esterasi del sangue conseguente all'ispessimento pleurico. Nel caso dell'Autrice il liquido dopo la toracentesi non si è riprodotto, come avviene nella maggioranza dei casi (il tempo di osservazione è stato per vero minimo, 20 giorni di degenza clinica). La sintomatologia clinica non era affatto caratteristica della pleurite, ma di un banale processo bronchiale a decorso relativamente breve. Questo fatto conferma che la pleurite colesterinica può decorrere asintomatica, e quindi essere meno rara di quanto si creda. Non è obbligatorio il riprodursi dell'essudato. La prognosi può essere anche favorevole, se si eccettua naturalmente il processo di pachipleurite concomitante.

BIGNAMI A. Nel suo caso esclude l'etiologia luetica. Sembra si possa anche escludere un processo cronico tubercolare. Il decorso è stato di vari anni, durante il quale l'ammalato è stato sempre apiretico. Cutirreaazione tubercolinica negativa; reazioni sierologiche per l'infezione luetica negative. L'ammalato aveva sofferto di una pleurite 10 anni prima del suo ingresso in ospedale. L'A. passa poi in rassegna i processi analoghi in cui si hanno depositi di colesterina (processi ateromatosi con fatti degenerativi e necrobiosi ialina, e spesso con focolai di calcificazione; alcuni tumori quali le cisti dermoidi, i colesteatomi, gli adenomi in corrispondenza di focolai necrobiosi, processi morbosi epiteliali, in cui si abbia necrobiosi).

NEUBERG C. ricorda due casi di peritonite cancerosa, nei quali l'essudato conteneva esteri colesterinici di acidi grassi. Nella « Synchronis scintillans » si trovano nel vitreo fluidificato cristalli di colesterina insieme con acidi grassi e sali di calcio; anche nelle vaginaliti croniche del testicolo si trovano i liquidi pseudochilososi, e liquidi con abbondanti cristalli di colesterina, con concomitante ispessimento della vaginale.

Circa la patogenesi, BIGNAMI cita l'opinione di ZUNZ, GOWAERTS e PEREMANS, che ammettono l'ipotesi dell'origine della colesterina dalla parete pleurica (senza per altro chiarirne il meccanismo di produzione). Da notare il fatto che quest'ultimi Autori escludono l'origine dai leucociti, contenuti nel versamento del loro caso (un soldato di 52 anni) in piccola quantità, mentre la colesterina era abbondante (gr. 27,50 per mille). Come pure escludono l'origine della colesterina dagli altri elementi cellulari in disfacimento, per cui ritengono che la patogenesi sia molto oscura.

Nel caso del BIGNAMI l'A. esclude che la colesterina si sia tutta formata dagli elementi cellulari in necrobiosi contenuti nel liquido stesso.

Questa origine si può ammettere in vecchi versamenti in cui si trova una piccola quantità di colesterina in cristalli. BIGNAMI pensa che nel suo caso la colesterina provenga dalla parete pleurica profondamente alterata, col seguente meccanismo: come nei tessuti necrobiotici, si depositano spesso dal plasma sali calcarei e grassi neutri, così può accadere per la colesterina, che i tessuti alterati sottraggono al plasma e tendono ad accumulare. Nei tessuti in lenta necrobiosi sembra debba instaurarsi una modificazione speciale, che è causa della deposizione in essi dei sali calcarei, dei grassi e della colesterina. L'ipotesi dell'origine parzialmente locale dai grassi e della colesterina dagli elementi necrobiotici della parete pleurica non esclude che una parte, e forse la più notevole, dei grassi e della colesterina possa provenire dal plasma, dove questa si trova combinata con acido oleico e palmitico.

Come i grassi neutri che infiltrano talvolta i tessuti necrobiotici sono in gran parte di provenienza ematogena, così si può pensare che avvenga anche per la colesterina, pur in assenza di ipercolesterinemia, se si ammette che la particolare alterazione chimica del tessuto patologico sia la causa per la quale la colesterina, combinata con gli acidi grassi, si separi dal sangue, e si depositi nei tessuti necrobiotici con grande lentezza in un tempo lunghissimo, onde l'accumulo, che potrà essere notevolissimo, pur senza alterazioni quantitative riconoscibili della colesterina nel plasma.

Il BIGNAMI infine non esclude che la colesterina possa anche provenire in piccola parte dagli elementi cellulari in via di disfacimento, perchè tutte le cellule organiche contengono colesterina, la quale rappresenta uno dei prodotti meno solubili e quindi più difficilmente riassorbiti della disintegrazione cellulare.

ANGELINI G. Nel caso descritto dall'A. (soggetto di 55 anni) vi era stata una pleurite destra 34 anni prima, processo che sembra non si sia più risolto.

Il soggetto era stato sempre apiretico con escreato negativo per il bacillo di Koch.

Alla toracentesi: essudato contenente pagliuzze splendenti riconosciute all'esame microscopico come cristalli di colesterina, insieme a grassi e *leucociti non molto abbondanti*. Wassermann negativa. Cuti e intradermoreazione alla tubercolina ++++. La colesterina era contenuta nel tasso del 32,7 per mille — albumina totale 47 per mille — acidi grassi 3,82 per mille e grassi neutri 38,4 per mille.

All'esame necroscopico la pleura si presentava notevolmente ispessita, coriacea con aree più spessite e calcificate. L'A. ammette probabile l'etiologia tubercolare, e circa l'origine endogena della colesterina passa in rassegna le varie teorie: la nervosa di FLINT, la provenienza dai leucociti degenerati di MARCEL LABBÉ e BEZANÇON, dalle ghiandole a secrezione interna (per un'incompleta ossidazione dei grassi? di LEHMANN), dagli albuminoidi (MIAHLE). L'ANGELINI pensa ad un'origine dagli esteri colesterinici (combinazioni della colesterina con gli acidi grassi). I grassi neutri infiltrano e si depositano nei tessuti alterati dai processi necrobiotici. Si può ammettere che la particolare alterazione della sierosa pleurica in stato patologico sia la causa per la quale i grassi, che si trovano nel versamento sotto forma di esteri colesterinici, si scindano e si separino dalla colesterina, cui sono combinati sotto forma di oleati e palmitati, e che la *colesterina libera*, non trovando nel liquido le particolari condizioni di solubilità, precipiti sotto forma cristallina. Anche CHVOSTEK ammette la necessaria coesistenza di una lesione primitiva del tessuto perchè avvenga il deposito della colesterina.

Secondo l'ANGELINI quindi la presenza della colesterina sembra dovuta alla alterazione cronica che si stabilisce nella sierosa pleurica.

Avvenendo nel liquido pleurico la scissione della complessa molecola di oleato e palmitato di colesterina (cui questa si trova combinata), per il ripetersi del versamento, per le successive riacutizzazioni del processo, nuova colesterina si scinde e precipita col continuo formarsi e riassorbirsi del liquido pleurico. Il tasso maggiore o

minore di colesterina contenuto nel liquido è legato unicamente all'antichità del versamento, e l'ipercolesterinemia è con ogni probabilità dovuta alla quantità considerevole che è depositata nel cavo pleurico, d'onde viene riassorbita solo in minima parte, così come ha dimostrato Mac Means per i depositi che si formano nelle capsule surrenali, e per le iniezioni sperimentali di soluzioni oleose o idroalcoliche di colesterina (WACHER, HUECK e ALMAGIA, questo ultimo riferito da BIGNAMI).

MELLI G. riferendo su tre casi (di cui due personali e uno della pratica privata del prof. FRUGONI) identificati come morbo di Schüller-Christian, è portato a considerazioni di ordine patogenetico generale oltremodo interessanti dal punto di vista delle lipoidosi, considerazioni che possono estendersi al problema da noi trattato.

La sindrome va sotto questo nome perchè due casi furono osservati e descritti per la prima volta da Hand nel 1898, altri due casi da Schuller nel 1916, e ristudiata indipendentemente da Christian nel 1919.

In alcuni casi (III del MELLI) è interessato anche l'apparato respiratorio. Infatti in detta ammalata nel prosieguo dell'osservazione clinica si riacesero i fenomeni morbososi alla pleura di sinistra, ed in breve vi si raccolse un cospicuo essudato, che lungamente rimase stazionario senza alcuna tendenza al riassorbimento. Dopo alcuni mesi, praticata una toracentesi, venne estratto un liquido nettamente torbido per sospensione di un grandissimo numero di pagliuzze giallastre e splendenti. Il liquido esaminato si dimostrò un tipico essudato ad altissimo contenuto colesterinico, talchè di piena ragione si poté porre la diagnosi di pleurite co'esterinica.

L'ipotesi oggi dominante, ed anzi più che una ipotesi, circa la genesi del morbo di Schüller, attribuisce questa forma ad una lipoidosi generalizzata. Per cui questa malattia viene ad essere riavvicinata ad altre, per costituire un nuovo gruppo morbososo (quelle da *alterato metabolismo lipideo*) insieme al morbo di Gaucher, a quello di NIEMANN-PICK, e forse all'idiozia amaurotica di TAY-SACHS.

Le diverse forme sarebbero differenziate dal diverso lipide in prevalenza (non esclusivamente) in causa: la lecitina nel morbo di NIEMANN-PICK, dei cerebrosidi nel morbo di GAUCHER, un lipide non ancora identificato nell'idiozia amaurotica, la colesterina nel morbo di SCHÜLLER, e di conseguenza tale malattia viene ad essere riavvicinata, forse anche a fondersi, con le numerose manifestazioni xantomatose.

La comparsa di una pleurite colesterinica in corso di morbo di Schüller convaliderebbe la teoria della genesi lipoidica del morbo di Schüller, e dimostra a quale ampia gamma di possibilità sintomatologica possa condurre un alterato metabolismo lipideo. Infine la stessa pleurite colesterinica, così oscura nella sua genesi e significato, è forse passibile di ricevere da queste osservazioni un po' di luce. Infatti non è per nulla impossibile che casi, che passano per isolate pleuriti colesteriniche, rappresentino in realtà assai complicate alterazioni del metabolismo colesterinico, di cui altri sintomi sfuggono perchè non intenzionalmente ricercati, e tra questi le alterazioni della teca cranica, che decorre molto spesso asintomatica.

Sebbene ciò non possa costituire un'affermazione e nemmeno un'ipotesi, il rilievo è fatto per richiamare l'attenzione sul fatto che in casi di pleurite colesterinica è opportuno estendere la ricerca radiologica alla teca cranica e cercare la presenza di eventuali xantomi.

In casi di morbo di Schüller si constatò talvolta una xantomatosi pleurica, clinicamente muta; in non pochi casi furono segnalate alterazioni interpretate come lipoidosi diffuse dell'apparato respiratorio, anche queste clinicamente pressochè mute, manifestano viceversa grande evidenza radiologica, presentandosi l'intero apparato respiratorio talora in stato di fibrosi, talora disseminato di minutissimi noduli, con un quadro radiologico complessivo talmente simile a quello della miliare da rendere difficile una diagnosi differenziale.

Nei riguardi delle alterazioni del sangue merita menzione il possibile reperto segnalato da PINCHERLE di « cellule monocitarie di grande volume, a forma irregolare, con protoplasma ampio, leggermente basofilo, con numerosi piccoli vacuoli rotondeggianti, a fresco ripieni di goccioline di grasso, che attribuiscono nell'insieme al

protoplasma un aspetto reticolato o meglio *spugnoso*, con nucleo grande eccentrico, irregolare di forma, a struttura reticolare finissima, con evidenti nucleoli e vacuoli meno abbondanti che nel protoplasma. « Si tratta di elementi sicuramente identificabili con le così dette cellule « *schiumose* » caratteristiche del tessuto xantomatoso, e forse *patognomoniche*, se non del morbo di Schüller, delle *lipoidosi in generale*.

Pertanto PINCHERLE giustamente insiste sull'importanza dell'attento e sistematico esame ematologico, specie a mezzo di arricchimento, quando si sospetta una *lipoidosi*, ed anche nella *pleurite colesterinica*, in cui a quanto ci consta, questa ricerca è stata trascurata. Potrebbe essa rappresentare un'importantissimo mezzo diagnostico.

E' da osservare inoltre che spesso l'alterato metabolismo lipoidico non è legato nè all'iperlipemia, nè a colesterinemia.

Dal punto di vista anatomo-patologico si possono distinguere due tipi di lesioni: xantomatose pure, nelle quali il tessuto schiettamente xantomatoso sostituisce più o meno totalmente il tessuto ospite, e fibrose, dove solo ammassi connettivali di diversa età e tipo sono constatabili spesso senza alcuna traccia di xantomatosi.

I due tipi di lesioni fondamentali possono coesistere non solo nello stesso malato, ma anche nella stessa sede anatomica, e variamente intrecciandosi dare aspetti istologici i più diversi.

Le lesioni xantomatose riconoscono il loro elemento tipico nelle cellule xantomatose: « grandi elementi fusiformi e globalari di 25-30 micron di diametro, con nucleo per lo più eccentrico o anche nettamente periferico, con protoplasma a disposizione reticolare o più esattamente alveolare »; tali elementi sono liberi, separati da maglie di tessuto connettivale, o raggruppati in isole ristrette da fibre connettive dense, talora fuse in sincizio, in una massa protoplasmatica multinucleata » (WATRIN).

Come si vede questo reperto descrittivo si identifica con quello delle cellule « *schiumose* » già illustrate.

Nelle lesioni della zona infudibolo-ipofisario (spesso presenti nel morbo di Schüller) si possono riscontrare formazioni xantomatose, talora fibrose pure, talora miste.

MOREAU così descrive queste alterazioni: « nelle lacune osteoporotiche e nelle ossa apparentemente sane (riferendosi al morbo di Schüller) lesioni xantomatose o fibrose consecutive a queste; sulla dura madre quasi costantemente depositi oppure piastrine xantomatose; intorno all'ipofisi, al picciuolo pituitario, all'infudibolo e al tuber cinereum, e in grado minore nella compagine stessa di questi organi, si trovano delle guaine, dei manicotti, delle cupole, dei tumori o delle infiltrazioni xantomatose o il loro esito: la fibrosi ».

In un blocchetto simil caseoso, asportato dalla lesione cronica ossea della prima malata del MELLI le ricerche istituirono la presenza di colesterina in notevole quantità (80 % rispetto alla massa esaminata). Questi accumuli colesterinici sono spesso indipendenti ed in assenza di ogni ipercolesterinemia. Ciò dimostra che è la colesterina il lipide interessato nel morbo di Schüller.

Discutendo dell'etiologia e patogenesi del morbo di Schüller (lesioni infudibolo-ipofisarie, disostosi ipofisaria, endocrino-simpatici, secondo Pende, disostosi non di origine ipofisaria ma bensì una disostosi a sintomatologia ipofisaria, o meglio infudibolo-ipofisaria, secondo MOREAU, disostosi di origine infettiva, secondo THOMPSON), MELLI illustra e valorizza la dottrina indicata per primo da ROWLAND dell'origine xantomatosa del morbo di Schüller, dottrina basata sui seguenti dati fondamentali.

- 1) Xantomi possono apparire come forma essenziale in individui non diabetici, nè altrimenti colpiti da forme morbose generali.
- 2) Sono descritti casi di xantomatosi con partecipazione ossea (xantomi ossei contrapposti ai più frequenti xantomi cutanei).
- 3) Sono descritti casi di xantomatosi dei centri nervosi diencefalici con diabete insipido.
- 4) Devono essere riconosciuti come casi particolari di xantomatosi viscerale le forme di Niemann-Pick e di Gaucher, e forse anche l'idiozia amaurotica di Tay-Sachs.
- 5) Nella grande maggioranza dei casi di morbo di Schüller pervenuti al tavolo anatomico o nei quali furono eseguite delle biopsie, vennero constatate lesioni di tipo xantomatoso, sia in atto, sia allo stato fibroso. Se si ammette (il che è pacifico) l'ori-

gine primitiva del tessuto xantomatoso e la sua tendenza ad evolvere verso la fibrosi, e riconosciuta attraverso indagini isto-chimiche la natura prevalentemente se non esclusivamente colesterinica degli accumuli lipoidi, due modalità sono prospettate nella concezione del problema:

a) Si ha primitivamente un'ipercolesterinemia, basata a sua volta su una deviazione dalla norma dell'intero metabolismo lipideo (*gotta lipidica* di Rowland). Questo accumulo di colesterina indurrebbe una cronica irritazione sulle pareti vasali, e porterebbe ad un'infiltrazione cellulare perivasale. A questa irritazione cronica seguirebbe la formazione (a spese del ret'colo endotelio, e come espressione di reazione all'accumulo colesterinico) di grandi cellule caratteristiche, infarcite di lipoidi, capaci di fondersi in sincizi, con tutte le caratteristiche già accennate; si perverrebbe così ad un blocco (per lo meno locale) del sistema reticolo-endotelio, che stimolerebbe la formazione di nuove cellule (essendo quelle bloccate incapaci di adempiere al loro ufficio e di assumere nuova sostanza estranea). Bloccandosi man mano le cellule di nuova formazione, il processo si estende e si accresce e si sviluppa il nodulo xantomatoso. La formazione di questi noduli risulterebbe dall'attività compensatoria del sistema reticolo-endotelio (o di determinate sezioni di esso) intesa a liberare il sangue da un eccesso di lipoidi, troppo grande per potere essere bilanciato da una aumentata escrezione (ROWLAND).

Questa interpretazione r'unirebbe in un tutto unico i diversi tipi di reazioni xantomatose, che si differenzerebbero solo per la sezione del territorio reticolo-endoteliale entrata in più vivace attività; e questa interpretazione infine raggrupperebbe in un'unica entità morbosa le varie lipoidosi, che sarebbero distinguibili soltanto per il diverso tipo di lipide interessato nell'alterato metabolismo.

b) Secondo l'altra modalità il fatto lipoidosi passerebbe in seconda linea, mentre un valore primitivo avrebbero le alterazioni del sistema reticolo-endoteliale, per cui si avrebbe anzitutto la proliferazione esagerata di questo tessuto, e poi, quale fatto secondario, l'accumulo in esso dei lipoidi.

Il morbo di Schüller verrebbe così a trasformarsi da una xantomatosi a prevalente sede cranio-ipofisaria, ad una reticolo-endoteliosi con secondaria impregnazione colesterinica, reticolo-endoteliosi (gruppo ancora mal definito nel tentativo di classificazione di CESA-BIANCHI) che comprenderebbe quasi tutte le lipoidosi.

Riconosciuto uno stato diatesico fondamentale generale, con l'accennato meccanismo patogenetico di ROWLAND, verrebbe spiegata la diversità del quadro clinico e sintomatologico in dipendenza della sede di predilezione e della natura del tessuto interessato.

Il trauma (frequente nella storia anamnestica del morbo di Schüller) verrebbe ad agire come azione fissatrice di un circolo elettro-negativo circolante nell'organismo (la colesterina ed in genere i lipoidi) *fenomeno di Spagnol*. Nello stesso ordine di fatti potrebbe trovare spiegazione la pleurite colesterinica e non solo quella che complica talvolta il morbo di Schüller, ma anche la forma così detta idiopatica.

Questa oscura e rara evenienza morbosa (la pleurite colesterinica cioè) è stata segnalata per lo più in corso di croniche flogosi pleuriche, generalmente di natura tubercolare. Pochissimo si sa sul metabolismo lipideo di questi malati, niente sulla eventuale presenza in essi di processi xantomatosi cutanei, viscerali od altro, niente sulla partecipazione al processo del sistema osseo etc. Per cui sembra proficuo studiare questa affezione seguendo queste nuove direttive.

Comunque non sembra azzardata l'ipotesi che un processo cronico infiammatorio pleurico, insorgente in soggetto in stato di « gotta lipidea », più o meno asintomatica, costituisca un richiamo in sito, col meccanismo già illustrato, e che pertanto il versamento venga ad assumere le caratteristiche della pleurite colesterinica.

Non è escluso che una genesi di questo tipo, mista infettiva e infiammatoria od altro, ed a un tempo lipidea, possa riconoscere talune altre localizzazioni e per esempio quella fibrosi diffusa polmonare, talora pura, talora a caratteri misti fibrosi e xantomatosi, di cui si è già parlato, e di cui spesso è così difficile escludere la natura tubercolare.

BIOCHIMICA DEI VERSAMENTI E DEL COLESTEROLO

Anche in questo campo esiste un'estesa bibliografia comprendente studi eseguiti con finalità diverse e su argomenti che a prima vista non sembrano collegati. Riferiamo in proposito quanto è stato oggetto delle nostre consultazioni, AMMON ROBERT e JAARMA MAIRE, illustrano i seguenti argomenti:

In seguito alla scoperta che la bile e il succo duodenale umano contengono soltanto il colesterolo libero e non una forma esterificata, si cominciò nella ricerca di un enzima, che scindesse il colesterolo esterificato nei citati liquidi organici, per spiegare la presenza in essi del colesterolo libero.

In realtà la presenza nella bile di un'enzima idrolizzante il colesterolo esterificato (palmitato di colesterolo) poté essere dimostrata dal THANNAUSER.

La presenza di una colesterolo-esterasi nella sua funzione sintetica nel tessuto sottocutaneo fu data dagli esperimenti di BASTEN. Questo A. pose un deposito di colesterolo sotto la pelle degli animali, ed osservò microscopicamente che i caratteristici cristalli sparivano gradatamente ed erano trasformati in gocce birifrangenti.

Secondo gli studi di NEDSWEDSKI e VERCELLONE gli esteri di colesterolo con acidi grassi (per es. acido oleico, palmitico, stearico e butirrico) si formano in esperimenti prolungati con l'aggiunta di polvere secca di pancreas ed in presenza di glicolato di sodio. KLEIN ha dimostrato che esistono degli specifici colesterolo-esterasi. Egli riuscì a dimostrare che i mammiferi hanno due diversi enzimi, che scindono il colesterolo-esterasi; uno agisce in soluzione acida a Ph 5,3, e si trova nel fegato, nella mucosa intestinale, nel rene, nella bile; l'altro enzima è efficacissimo a Ph neutro, e si trova soltanto negli estratti di pancreas. Ambedue i colesterolo-esterasi agiscono analogamente alle lipasi, però essi possono essere separati da queste ultime.

Il substrato usato da KLEIN era siero umano, che contiene il colesterolo-esterasi difficilmente solubile nell'acqua in forma biologica solubile.

I colesterolo-esterasi con l'uso dei mezzi colloidali vengono scissi molto poco o niente affatto. Analogamente la sintesi (colesterolo-acido fosforico) non fu idrolizzata enzimaticamente né in soluzione acida né in soluzione neutra.

Autori francesi si sono interessati particolarmente del colesterolo-esterasi nel succo pancreatico. FONTAINE ed altri dimostrarono che il succo pancreatico contiene un enzima che idrolizza molto attivamente il composto di colesterolo-esterasi in un mezzo alcalino.

Questo colesterolo-esterasi può essere attivato dagli acidi biliari mentre l'acido monobromo-acetico come pure la florizina non hanno alcuno effetto.

D'altra parte tutti e tre gli elementi inibiscono la lecitinasi, che accompagna sempre il colesterolo-esterasi. Questo si ritrova sempre unito con la lecitinasi. La lecitinasi B separa gli acidi grassi dalla lecitina ed allora il colesterolo-esterasi si rende necessario per la formazione di composti di colesterolo-esterasi con gli acidi grassi. Il colesterolo-esterasi pancreatico appare identico a quello del siero, che ha pure stretta relazione con la lecitinasi.

All'enzima del siero è dovuto il rapporto tra colesterolo libero ed esterificato nel sangue, che fu per primo studiato da SPERRY W.

Se del siero umano sterile o del plasma è tenuto per qualche giorno a 37°, il contenuto del colesterolo totale rimane invariato, ma il rapporto tra la porzione libera e quella esterificata si sposta nel senso di una diminuzione del tasso della forma libera e di aumento della forma esterificata. Questo effetto esterificante è abbastanza notevole; l'esterificazione percentuale media in 30 campioni di sangue fu di circa il 60%. Interessante notare che apparentemente il colesterolo libero ed esterificato non si trovano in equilibrio nel sangue circolante, ma l'equilibrio si stabilisce al di fuori dell'organismo. L'ipotesi di SAVIANO e BACCARI (che pure studiarono il colesterolo libero ed esterificato nel siero) circa la presenza di due enzimi (colesterolo-esterasi) nel sangue, uno ad azione idrolitica, e l'altro ad azione sintetica è difficilmente conciliabile con le opinioni correnti sulla funzione catalitica degli enzimi.

SCHRAMM e WOLFF avevano già descritto l'azione principalmente sintetica della polvere secca di fegato (nelle stesse condizioni). Essi proposero un'interpretazione della loro scoperta per la quale viene attribuito al colesterolo-esterasi un grande significato per il riassorbimento dei grassi. Gli acidi grassi liberati dall'idrolisi intestinale

sono esterificati dall'enzima pancreatico nell'intestino sulla superficie delle cellule della parete intestinale con colesterolo che è presente libero nel succo enterico o sulla parete intestinale. I sali degli acidi biliari sono ncessari per il riassorbimento.

Nell'interno delle cellule il colesterolo esterificato è idrolizzato dalla colesterolo-esterasi della mucosa intestinale. Se si tiene conto della lecitinas che fornisce gli acidi grassi per la colesterolo-esterasi (come è dimostrato da A. francesi) il colesterolo-esterasi risulta avere particolare importanza per l'assorbimento degli acidi grassi nell'organismo.

La specificità del colesterolo-esterasi dipende dal tipo di sterolo come pure dall'altro componente, cioè l'acido. Le migliori condizioni per l'esterificazione sono fornite da acidi più altamente grassi, come il palmitico, stearico e oleico; l'acido butirrico è anche esso esterificato, ma quell'ossforico no.

IMAIZUMI trovò un colesterolo-esterasi batterico nel *B. prodigiosus*, nel *proteus*, nell'*E. thypbi* e nello *stafilococcus aureus*, che idrolizza esterii monocolesteroli di acido palitico. Anche nella larva di *Galleria Melonella* si ha trasformazione del colesterolo nei suoi esterii grassi a Ph 7,2 per la presenza di una colesterolo-esterasi.

SPERRY W. M. - Principalmente a causa della scoperta, che una gran parte del colesterolo ingerito poteva essere recuperato nel chilotrace come colesterolo esterificato in incubazione col pancreas in presenza di grassi, MOELLER suggeriva che la esterificazione del colesterolo libero con acidi grassi nel lume intestinale potrebbe essere di fondamentale importanza per l'assorbimento del colesterolo.

Può darsi che una specifica esterasi sia responsabile per l'alta selettività nel processo di assorbimento; questo fatto è stato messo in luce da SCHOENHEIMER, il quale osservò che mentre il colesterolo era prontamente assorbito, gli altri steroli non erano assorbiti se non in tracce.

La presenza di una tanto altamente specifica colesterolo-esterasi nel tessuto sottocutaneo è indicata dagli esperimenti di SCHOENHEIMER e YUAN, i quali hanno dimostrato che il colesterolo posto sotto la pelle viene esterificato mentre altri steroli non assorbiti rimangono immutati.

In esperimenti preliminari 28 campioni furono incubati per tre giorni a 37°-40° in provette chiuse con aggiunta di timolo. In tutti i casi si notò un aumento del rapporto tra colesterolo combinato e colesterolo libero.

In alcuni casi si ebbe un'apparente e rilevante aumento del colesterolo totale, che si pensava dovuto a concentrazione del siero per evaporazione.

In speciali ampolline di 1 c.c. venne posto a mezzo di pipetta del siero sterile; queste ampolline chiuse alla fiamma venivano tenute in termostato a 37-40° per tre giorni; prima di aprirle il contenuto veniva ben mescolato. La concentrazione del colesterolo totale libero veniva determinata prima e dopo l'incubazione col metodo di SPERRY e SCHOENHEIMER (*Journ. Biol. Chem.* 106 745-1934), ed il colesterolo combinato era calcolato per differenza.

Scarsa o nessuna esterificazione di colesterolo ebbe luogo nel siero riscaldato da 1 a 2 ore a 55°-60°. Questo fatto conferma la natura enzimatica del processo. Con l'aggiunta di acido cloridrico il rapporto di esterificazione diminuiva rapidamente con l'aumento dell'acidità. Anche con l'aggiunta di CO₂ si aveva una diminuzione graduale dell'esterificazione, così pure con l'aggiunta di carbonato di sodio. L'attività del colesterolo-esterasi appare massima ad un Ph 8. Nel sangue emolizzato con eparina, da solo o diluito con acqua distillata non si ebbe esterificazione; era presente soltanto il colesterolo libero che vi si trovava già prima dell'esperimento. Nemmeno la defibrinazione del sangue ha influenza sul grado di esterificazione, quando viene applicata al siero.

CONCLUSIONI

- 1) Il fenomeno colesterolo-esterasico attivo è presente nel siero di sangue.
- 2) Il Colesterolo combinato e quell'libero non sono in equilibrio nel siero isolato.
- 3) L'ipotetico punto di equilibrio si trova nella direzione di un maggior rapporto tra colesterolo combinato di fronte a quello libero. Si considera che l'esterasi agisca

come catalizzatore, accelerando il ritmo della reazione, ma senza avere alcuna influenza sulla sua direzione.

Nel siero di sangue sterile o nel plasma eparinizzato di individui normali si nota dopo incubazione una notevole esterificazione del colesterolo libero.

Questo fu eliminato riscaldando il siero a 55°-60°; esso è quindi dovuto ad un enzima, che sembra esercitare la sua massima attività ad un Ph di circa 8.

Deve esserci stata una contemporanea idrolisi di alcuni composti grassi, contenenti acidi per fornire gli acidi grassi necessari per l'esterificazione del colesterolo. Non si ebbe esterificazione del colesterolo libero nei globuli rossi quando questi vennero emolizzati ed incubati nelle stesse condizioni. Si ebbe scarsa esterificazione incubando sangue intero emolizzato.

VERCELLONE A.: *Sull'esterificazione enzimatica delle sterine.*

La possibilità di una sintesi degli esteri della colesisterina con gli acidi grassi per via enzimatica è stata dimostrata da NEDSWEDSKI e SYM. Il primo ha ottenuto l'esterificazione della colesisterina sottoponendo all'azione degli enzimi pancreatici una soluzione acquosa colloidale di colesisterina e di acidi grassi liberi (stearico, palmitico ed oleico), ed attivando l'enzima con piccole quantità di soluzione acquosa concentrata di sale sodico di acido glicocolico (glicolato di sodio). Il secondo sostituendo alla soluzione acquosa colloidale una soluzione di colesisterina e dell'acido grasso in esame in un solvente organico appropriato (C. Cl 4CHCl 3), il che permette di aumentare le concentrazioni delle sostanze reagenti e di diminuire la durata della reazione. Nell'organismo però i grassi sono presenti nella maggior parte come *esteri glicerici degli acidi grassi*, per cui l'A. ha creduto di saggiare se dette esterificazioni per via fermentativa si ottenevano anche quando all'acido grasso si sostituiva il rispettivo estere glicerico, e se detta reazione enzimatica fosse specifica della colesisterina o avvenisse anche in presenza di altre sterine.

Ad una soluzione acquosa di colesisterina e tristearina si aggiunge polvere dissecata di pancreas, secondo WILLSTÄRTER ed una piccola quantità di soluzione al 30% di glicolato sodico, lasciando il tutto per 30 giorni a 37°.

Dal residuo dell'estratto etero per ripetute cristallizzazioni da alcool-etero si ottiene una sostanza bianca cristallina che dà le reazioni colorimetriche caratteristiche della colesisterina (fonde a 81°-82°) e il di cui punto di fusione per mescolanza con stearato di colesisterina non presenta alcuna depressione.

Sostituendo alla tristerina la *tripalmitina* si ottiene una sostanza che dà le reazioni della colesisterina, fonde a 77°-78° e non dà alcuna depressione per fusione in mescolanza con palmitato di colesisterina.

E adoperando la *tributirina* si ottiene una sostanza che dà le reazioni cromatiche della colesisterina, fonde a 98° e diventa limpida a 107°-108°, non presentando alcuna modificazione nel punto di fusione in mescolanza con butirrato di colesisterina: questa ultima esterificazione è interessante perchè se al trigliceride (tributirina) si sostituisce l'acido butirrico libero, anche tamponando, non si riesce ad isolare al massimo che tracce di sostanza corrispondente ai dati sudescritti. Questa esterificazione acquisterebbe grande importanza se fossero confermate le ricerche di Von CHRISTIANI, che danno al butirrato di colesisterina la proprietà di proteggere le cellule cancerigene dall'autolisi, anche se coltivate in siero normale.

L'A. aggiunge che da una soluzione acquosa di *butirrato di colesisterina* ed *acido stearico*, oppure *tristearina* trattata con polvere di pancreas ha potuto isolare stearato di colesisterina. Se alla colesisterina si sostituisce la *diidrocolesisterina*, si ottiene un prodotto che fonde a 97°, che non presenta alcuna depressione del punto di fusione in mescolanza con stearato di idrocolesisterina. Operando in soluzione di tetracloruro di carbonio la reazione enzimatica procede nella maggior parte dei casi più rapidamente, e sono sufficienti 48 ore per avere l'80 % di colesisterina esterificata.

Con dette esperienze, la di cui tecnica è indicata nel lavoro originale, l'A. dimostra che « l'esterificazione della colesisterina a mezzo degli enzimi pancreatici avviene quando nella reazione si sostituiscono agli acidi grassi liberi i rispettivi gliceridi, e che dette esterificazioni non sono specifiche della colesisterina, ma valgono anche per le altre sterine ».

QUAGLIARELLO G. e CEDRANGOLO F.: *L'azione idrotropa del glicolato sodico e della bile sul colesterolo e suoi esteri.*

Il glicolato sodico idropizza gli acidi grassi ma non gli esteri di questi col glicero. Con le presenti ricerche si è voluto saggiare se anche con il colesterolo e con i suoi esteri il glicolato sodico s. comporta nell'istesso modo. A 4 c.c. di glicolato sodico al 5 % è stato aggiunto 5 c.c. di alcool assoluto, in cui erano stati disciolti 7 mgr. di colesterolo, riscaldando a bagnomaria s.no a completa evaporazione dell'alcool. Il residuo riportato a 4 c.c. perfettamente limpido è stato messo a dializzare in sacchetto di cellophan entro 20 c.c. di soluzione al 5 % di glicolato sodico. Dopo 24 ore di dialisi a 37° nel liquido esterno erano passati 5,5 mgr. di colesterolo, il che indica che il colesterolo si era equipartito all'incirca tra il liquido esterno e quello interno.

Con la bile si è fatta la seguente esperienza: 20 mgr. di oleato di colesterolo disciolti in 4 c.c. di bile di bue sterile e messi a dializzare contro 23 c.c. della stessa bile con il liquido allo stesso livello entro e fuori del tubo. Dopo 15 ore di dialisi a 37°, e dopo controllo che il volume della bile all'esterno del tubo non era variato è stato determinato il colesterolo totale: 1) nella bile esterna; 2) in altro campione della stessa bile mantenuto per 15 ore a 37°. Nel 1° si è trovato mgr. 1,8, nel 2° mgr. 1,5 per c.c. La differenza (0,3 mgr. c.c.) riferita ai 23 c.c. di bile adoperata è di 6,9 mgr. di colesterolo, pari a 11,6 di oleato, il che significa che in 15 ore si è avuta una diffusione del 58%. Queste esperienze dimostrano che mentre il glicolato sodico idropizza il colesterolo ma non i suoi esteri, la bile istessa idropizza s.a il colesterolo che i suoi esteri.

QUAGLIARELLO G. e CEDRANGOLO F.: *Idrolisi e sintesi enzimatica degli esteri colesterinici.*

Schramm e Wölff facendo agire polvere di pancreas o di fegato su una sospensione acquosa di esteri di colesterolo o di acidi grassi superiori e colesterolo in presenza di glicolato sodico ad un Ph di circa 6, hanno trovato che con pancreas si ha una sintesi che in 3 giorni può raggiungere l'81 %, mentre l'idrolisi nello stesso tempo è trascurabile (3-4%).

Con il fegato la sintesi manca del tutto, l'idrolisi raggiunge il 3,6 % a Ph 5-6 e 9 % a Ph 9.

I due Autori concludono per l'esistenza di due sistemi enzimatici distinti: uno per l'idrolisi (presente nel fegato) e uno per la sintesi (presente nel pancreas). In base a questa teoria essi ammettono che gli *acidi grassi vengono esterificati col colesterolo nel lume intestinale per azione dell'enz. sintetizzante (pancreatico)*, e come esteri penetrano nelle cellule epiteliali intestinali, dove per l'azione dell'enzima idrolizzante si riformerebbero gli acidi grassi, che verrebbero ulteriormente trasformati in fosfolipidi e finalmente come tali passerebbero in circolo. QUAGLIARELLO e CEDRANGOLO non ammettono questa teoria. Osservano che dal punto di vista teorico è difficile ammettere che per la catalisi di una tipica reazione reversibile (formazione e scissione degli esteri) possono esistere due catalizzatori distinti uno per la sintesi e uno per l'idrolisi.

Anche per la fosfatasi e per l'ippuricasi era stato ammesso questo processo doppio, ma sicuramente non dimostrato. Gli AA. hanno fatto agire la polvere di pancreas su un mestruo acquoso addizionato con glicolato sodico. Ora questo sale idropizza il colesterolo (vedi nota precedente) e gli acidi grassi ma non i loro esteri: in tali condizioni è da ammettere che può avvenire facilmente la sintesi, la quale procede molto innanzi, perchè il prodotto di essa, a misura che si forma, viene ad essere escluso dal campo della reazione, mentre la idrolisi è praticamente impedita per il fatto che gli esteri, inso lubili, non vengono in contatto con l'enzima.

Gli AA. hanno ripetuto le esperienze di SCHRAMM e WOLFF adoperando non un mestruo acquoso ma la bile bollita. I risultati con il pancreas dimostrano chiaramente che questo, secondo le condizioni sperimentali, sintetizza o idrolizza — dopo 72 ore si è ottenuta una sintesi del 20 %, una scissione del 32 %.

I risultati ottenuti col fegato coincidono con quelli degli AA. tedeschi, cioè nessuna sintesi, scarsissima idrolisi. Contrariamente a quanto affermano i due AA. te-

deschi (il sistema enzimatico del fegato è atto a idrolizzare ma non a sintetizzare gli ester. colesterinici) senza preoccuparsi del fatto che l'idrolisi nel più favorevole dei casi (Ph 9) non supera mai il 9 % dopo 3 giorni — per gli A.A. italiani invece la mancata sintesi e la scarsissima idrolisi dipende dal fatto che l'enzima epatico ha scarsa affinità per gli acidi grassi superiori (è una esterasi ma non una vera lipasi) e, quindi esercita una scarsa influenza sia sull'esterificazione, sia sulla saponificazione degli ester. di detti acidi. Tuttavia, poichè come risulta dalle ricerche con il pancreas la velocità dell'idrolisi è maggiore di quella della sintesi, si riesce a mettere in evidenza la prima, mentre la seconda sfugge all'indagine, rientrando probabilmente nei limiti della sensibilità del metodo.

Le ricerche degli Autori italiani dimostrano che l'enzima pancreatico catalizza sia la scissione sia la sintesi degli ester. del colesterolo con gli acidi grassi superiori, ed in conseguenza la teoria di SCHRAMM e WOLFF, secondo la quale gli acidi grassi superiori per essere assorbiti devono prima essere esterificati col colesterolo, appare priva di basi sperimentali.

ZIRILLI G.: *Il comportamento del Ph nei liquidi parapneumotoracici semplici e purulenti.*

I versamenti semplici con liquido limpido presentano pressochè costantemente, in qualunque epoca vengano esaminati, valori alcalini, solitamente molto vicini a quelli noti per il sangue. I versamenti empiematici hanno ordinariamente valori acidi e tutti i più valori aggirantesi intorno ai valori neutri.

In genere la durata dei versamenti empiematici assume importanza ai fini del Ph. Confronti possono essere istituiti solo quando non si esegue un trattamento attivo di evacuazione e lavaggi. Nei periodi iniziali il valore acido è la regola, mentre con l'invecchiamento si può assistere ad un graduale innalzamento sino ai valori nettamente alcalini e molto vicini a quelli del sangue.

Tale modificazione sembra avvenga più rapidamente e sensibilmente nei casi in cui con l'invecchiamento del processo si ha una trasformazione clinica con passaggio alle forme cronicizzanti e atossiche (empiemi biologicamente incapsulati). La densità e la purulenza in genere influenzano il valore del Ph, rendendolo più acido nei periodi iniziali. In proseguo di tempo invece, qualora il processo abbia tendenza al miglioramento clinico, nonostante il progressivo addensamento del liquido, il Ph può trasformarsi in alcalino.

I caratteri morfologici avrebbero importanza solo se con essi sono connessi altri elementi, che probabilmente sono da ricercarsi nello stato dei rapporti e delle correnti di scambio tra la sacca empiematica e le pareti pleuriche.

Altro rilievo è offerto dal comportamento del Ph durante l'attuazione dei noti presidi terapeutici. I risultati ottenuti nei casi studiati dall'A. (31 di cui 26 con versamento empiematico) possono essere riassunti in tre schemi fondamentali.

Un primo che consta di due parti (una discendente da valori alcalini verso valori acidi) e che corrisponde alle modificazioni del liquido, che da limpido diventa pus, e l'altra ascendente nuovamente verso valori alcalini man mano che il liquido ritorna a trasformarsi in limpido).

Un secondo schema con oscillazioni periodiche date da abbassamenti e innalzamenti dei valori del Ph al di sopra e al di sotto del punto neutro.

Un terzo schema più regolare che mostra un progressivo più o meno rapido innalzamento dei valori della reazione attuale verso l'alcalinità.

Si conclude che il graduale rialzo del Ph, fino ai valori alcalini, e l'ulteriore persistenza in questi coincidono esattamente con il miglioramento clinico e la definitiva estinzione del processo morboso, mentre l'andamento oscillante si accompagna con quei quadri che a loro volta presentano alternative di sosta e di ripresa del processo morboso.

SAVIANO M. e BACCARI V.: *Ricerche sulla scissione e la sintesi enzimatiche degli ester. colesterinici.*

Incerti sono i dati esistenti sugli enzimi presenti nel sangue che presidono i due processi.

CYTROMBERG col sangue di cavallo e UTRINO e TSUNCO col sangue di coniglio ottengono una scissione degli ester. colesterinici; nessuna scissione invece mettono

in evidenza KONDO, SCHULZ e NOMURA. — THANNAUSER in ricerche con sangue umano osserva scissione in soli 4 casi su 19. RIEGEL, RAVDIN e ROSE hanno ottenuto la scissione degli esteri colesterinici del plasma sanguigno umano incubato con bile priva di esteri colesterinici, mentre la scissione manca se la bile contiene degli esteri.

Tuttavia la scissione riscontrata dagli AA. che non hanno mai sperimentato con bile bollita, è verosimilmente dovuta ad una colesterina-esterasi, presente nella bile, mentre KLEIN crede che si debba spiegare con la presenza nella bile raccolta dagli AA. di piccole quantità di succo pancreatico, che contiene la colesterina-esterasi da lui studiata.

SPERRY e coll. in ricerche eseguite su sangue di cane e umano trovano che sia nel siero di sangue di cane che in quello umano si verifica una marcata esterificazione del colesterolo libero, esterificazione, che si mette pure in evidenza aggiungendo siero fresco di uomo o di cane a siero inattivato (mediante riscaldamento a 55°-60°) di ciascuna specie. In presenza di taurocolato di sodio l'aggiunta di siero fresco (o di globuline) di cane a siero inattivato al calore, sia umano che di cane, provoca idrolisi degli esteri colesterinici, idrolisi che non si ottiene nelle medesime condizioni aggiungendo siero fresco (o globuline) di uomo.

Per cui gli AA. dall'insieme dei dati sperimentali avanzano l'ipotesi che l'esterificazione del colesterolo libero, e l'idrolisi degli esteri colesterinici siano reazioni indipendenti, catalizzate da enzimi differenti, entrambi presenti nel siero di cane, e dei quali solo quello, che presiede all'esterificazione, è presente nel siero umano.

Riferiscono i lavori di QUAGLIARELLO, CEDRANGOLO e SENISE (su riportati).

Dalle ricerche degli AA. (SAVIANO e BACCARI) che hanno ripetuto le esperienze (di SPERRY e coll.) è risultato:

1) Un'esterificazione del colesterolo libero sia nel siero di cane che in quello di uomo incubati da soli si ottiene; invece nel siero di cane incubato con aggiunta di glicolato sodico si ha un aumento del colesterolo libero; aumento che manca nel siero umano incubato anche esso con aggiunta di glicolato.

2) Aggiunta a siero di sangue umano, in presenza di taurocolato, di siero di cane inattivato al calore, per verificare se eventualmente l'aggiunta di siero di cane privato di attività enzimatiche a siero di uomo riuscisse a realizzare per fattori di natura non enzimatica in esso contenuti e forse assenti nel siero umano, condizioni atte a mettere in evidenza un'attività idrolizzante nello stesso siero di uomo: il risultato è stato negativo.

3) Ripetute le esperienze con sangue umano incubato con aggiunta di puffer a vario Ph. KLEIN studiando sul siero umano la curva di attività in funzione del Ph di un'enzima colesterina-esterasico estratto dal fegato di bue, ha trovato che la scissione degli esteri del siero umano opera dal suddetto enzima è massima a Ph 5,3, mentre a partire da tale Ph diminuisce gradatamente dal lato acido sino ad essere nulla a Ph 3, diminuisce assai più rapidamente dal lato alcalino scendendo al di sotto di zero a partire da Ph 6,5 e ciò perchè da una parte diminuisce sino ad annullarsi l'attività dell'enzima epatico, e dall'altra si mette in evidenza l'attività sintetizzante dell'enzima presente nel siero umano e studiato da SPERRY.

Gli AA. aggiungendo a siero umano puffer di fosfati con Ph di 5,3, 7,16, 8,04; ed in prove dell'istesso tipo con aggiunta di taurocolato, in nessun caso hanno ottenuto un'apprezzabile scissione; nelle prove invece eseguite senza taurocolato è stata sempre evidente la sintesi.

4) Ricerche istituite per studiare l'attività enzimatica del sangue umano oltre che sugli esteri colesterinici in esso contenuti, anche su qualche altro estere-colesterolo degli esteri colesterinici, idrolisi che non si ottiene nelle medesime condizioni aggiungendo (oleato di colesterolo preparato col metodo di NOMURA). Il risultato di dette esperienze condotte in modo da realizzare condizioni sperimentali assai simili a quelle in cui UTZINO e TSUNOO hanno ottenuto col sangue di coniglio un'evidente scissione, è stato praticamente negativo.

5) Dimostrato dalle ricerche di QUAGLIARELLO e Coll. che i sali biliari sono fattori idrolizzanti solo per gli acidi grassi superiori e non per i propri esteri, di modo che facilitano la sintesi e non la scissione, mentre dovrebbe essere facilitata dalla bile, che idropizza anche gli esteri, gli AA. hanno eseguito esperienze di incubazione

di sangue umano con aggiunta di bile bollita, nella quale veniva anche sciolto oleato di colesterolo, per creare condizioni presumibilmente più favorevoli alla scissione per la legge di azioni di massa. In tutte le esperienze si è osservato che neanche in presenza di un fattore idropizzante (quali la bile) si riesce a mettere in evidenza nel siero di sangue umano la scissione enzimatica degli esteri colesterolici.

CONCLUSIONI — Non è stata messa in chiara evidenza nel siero umano la presenza di un enzima capace di idrolizzare gli esteri colesterolici, ma solo quella di un enzima interessato con l'esterificazione, ed è stata invece confermata la possibilità di mettere in evidenza nel siero di cane tanto l'esterificazione del colesterolo libero, che l'idrolisi degli esteri colesterolici.

Occorre però essere molto cauti nell'escludere nel sangue umano il potere di scindere gli esteri colesterolici. Probabilmente questi si ritrovano nel siero di sangue umano in uno stato chimico-fisico speciale, tale che ai fini dell'azione dell'enzima esso venga modificato solo da fattori idropizzanti presenti nel siero di cane, e non dai comuni fattori idropizzanti presenti nella bile.

Il non avere ottenuto col sangue umano alcuna scissione, neppure dopo l'aggiunta di siero bollito di cane, non esclude l'ipotesi di cui sopra, giacché la temperatura oltre che inattivare l'enzima, potrebbe avere influito sugli eventuali fattori idropizzanti presenti nel siero di cane. Altrimenti bisognerebbe concludere effettivamente per l'esistenza di due tipi di enzimi, uno per l'idrolisi e l'altro per la sintesi, entrambi presenti nel siero di cane, e di cui solo il secondo sarebbe presente nel siero umano, e ciò in accordo con le vedute di Sperry e Coll.

FRIEDMANN M. e BYERS S. O. in un recentissimo studio (Osservazioni sulla produzione ed escrezione del colesterolo in mammiferi) ascrivono al sistema reticolo-endoteliale un ruolo primario nella deposizione del colesterolo *esogeno* a livello dei diversi organi; inoltre, nei casi in cui la funzione di detto sistema venga patologicamente compromessa, o sperimentalmente mediante l'iniezione di sostanze colloidali « bloccanti », nel plasma degli animali si osserva un accumulo di colesterolo, di lipidi e di chilomicroni. Nel succitato lavoro viene esaminato in modo specifico il ruolo giocato dalle cellule reticolo-endoteliali epatiche (cellule di KUPFFER) nei fenomeni della deposizione e della sintesi del colesterolo *endogeno*, usando quale animale da esperimento il ratto.

Gli AA. giungono alla conclusione che le cellule reticolo-endoteliali epatiche hanno un compito molto importante nel rimuovere dal sangue il colesterolo e i lipidi di origine *esogena*. Tale azione viene a cessare se si « blocca » il sistema R. E.; in tali condizioni si ha torbidità del plasma, iperlipemia e ipercolesterolemia.

Invece il colesterolo che è sintetizzato esclusivamente dall'organismo (*endogeno*) e che si trova nel plasma in forma solubile, apparentemente salta le cellule del R. E. per entrare direttamente nelle cellule epatiche parenchimali; pertanto il « blocco » del R. E. non ritarda l'eliminazione dal plasma di questo colesterolo *endogeno*.

In base ai detti risultati sperimentali gli AA. concludono che il colesterolo di origine alimentare (*esogeno*) non soltanto esiste nel sangue in uno stato fisico-chimico diverso da quello del colesterolo sintetizzato dall'organismo (*endogeno*), ma ha anche un « destino fisiologico » diverso da quello del colesterolo *endogeno*. Le pareti arteriose sono esposte all'infiltrazione di particelle di colesterolo *esogeno* e d'altra parte all'infiltrazione di molecole o ioni. Queste differenze tra i due tipi di colesterolo potrebbero avere notevole importanza per la patogenesi della aterosclerosi.

Per potere interpretare la patogenesi di detti versamenti, crediamo che una diagnosi accurata del metabolismo intraorganico della colesterina in condizioni normali e patologiche possa illuminare sulle cause della presenza ed accumulo di questo composto in alcune forme patologiche pleuriche ed extrapleuriche.

La colesterina è la s'erina più diffusa nel regno animale (zoosterine) ed anche vegetale (fitosterine), ed ha la formula bruta $C_{27}H_{46}O$. Nei tessuti organici essa si trova in gran parte libera (sostanza cerebrale, emazie) o più o meno largamente combinata con acidi grassi sotto forma di esteri (esterificazione del suo gruppo alcolico secondario $CH-OH$).

Per la presenza del citato gruppo alcolico secondario le sterine vengono con-

siderate come alcoli (per cui denominate anche *steroli* da AA. anglosassoni e da molti italiani). Gli esterî colesterinici hanno la proprietà fisica della *birifrangenza*, sfruttata per il loro riconoscimento istologico al microscopio polarizzatore.

Si ritrova abbondantissima nel tessuto nervoso e nei calcoli biliari.

La colesterina è solubile facilmente in solfuro di carbonio, piridina, cloroformio (1 : 6,6) benzolo, etere (1 : 3,9), meno in etere di petrolio, acetone, alcool freddo, solubile in alcool assoluto bollente (1 : 9).

Dai solventi anidri cristallizza come aghi privi di solvente di cristallizzazione, dalla soluzione alcoolica contenente acqua cristallizza in tavolette monocline, caratteristiche, piane con un angolo rotto, per lo più sovrapposte, con una molecola di acqua di cristallizzazione. Solubilissima in acqua solo in presenza di acidi biliari, che sono i veri solventi della colesterina nella bile. Fonde a 148°. È reperibile nel siero di sangue sotto forma di esterî (oleato e palmitato). Dimostrabile qualitativamente sciogliendola in cloroformio e facendo scorrere sotto il livello del cloroformio qualche goccia di acido solforico concentrato: la soluzione cloroformica assume un colorito rosso-ciliegia, mentre l'acido solforico assume una fluorescenza verde (*reazione di SALKOWSKI*) la quale però non è specifica. Un metodo per la determinazione quantitativa è la reazione di LIEBERMANN-BURCHARD. Si scioglie la colesterina in anidride acetica a caldo, dopo raffreddamento si aggiungono poche gocce di acido solforico: si ha un color rosa, che passa poi al rosso ed infine ad un bel verde azzurro. La reazione è sensibilissima. Per particolarità su questa reazione vedi: GRIGAUT, *Compt. rend. de la Société de Biologie*, vol. 67, 1910).

Interessante è la funzione antiemolitica che esercita la colesterina di fronte a tossine batteriche con funzione emolitica (streptococco).

Circa il contenuto in colesterina nei vari organi diamo qui un quadro schematico (LETTRE e INHOFFEN):

Cervello umano (sostanza fresca) 20 per mille.
Cervello umano (sostanza secca) 1 per mille.
Muscolo (sostanza secca) 2,3 per mille.
Fegato, rene, timo 2-4 per mille.
Bile umana (allo stato liquido) 0,60-1,60 per mille.
Sangue umano (in un litro) 40-50,5 per mille.

Nel sangue umano la colesterina si trova quasi totalmente libera soltanto nei globuli rossi, non esterificata (abbiamo visto come si trova sotto tale forma nel siero) nella percentuale di circa 0,190-0,215% di sostanza globulare fresca.

Negli organi la colesterina si trova di regola accompagnata a piccole quantità di colestanol, che è un prodotto di idrogenazione catalitica (2 atomi di idrogeno) corpo saturo detto anche di idrocolesterina (C 27 H 48 O).

La colesterina sotto l'azione dei batteri della putrefazione intestinale da un prodotto di idrogenazione, isomero al precedente, la coprosterina.

Interessante, per quanto discuteremo in seguito, porre in rilievo che i leucociti sono ricchi di nucleoproteidi (di provenienza nucleare), e la distruzione leucocitaria da luogo a basi puriniche, il cui prodotto terminale è l'acido urico. I nuclei leucocitari sono anche ricchi di calcio, nel mentre hanno il potere di immagazzinare il ferro. *Rodoni non parla di presenza di colesterina nella composizione chimica dei leucociti.* Essa probabilmente fa parte dei materiali nutritizi diversi che i leucociti possono veicolare, come le granulazioni di glicogeno. (Dubbio l'immagazzinamento del glicogeno e la polimerizzazione a glicogeno intraleucocitaria).

I leucociti possono assorbire anche granulazioni grasse, di cui si caricano nella parete intestinale. Inoltre componenti predominanti sono vari enzimi (proteasi catepsina, ed una speciale tripsina, amilasi, perossidasi e catalasi) che esplicano funzioni importanti.

La colesterina è in parte assorbita dalla parete intestinale; nel coniglio con colesterina pura si può provocare una colesterinosis, che da luogo ad un'infiammazione negli elementi dell'intima delle arterie e delle cellule del retico-endotelio.

I sali biliari e la somministrazione contemporanea di grassi favoriscono l'assorbimento della colesterina, processo che si inizia nel duodeno; la colesterina legata ai grassi segue le vie linfatiche intestinali, ed in parte la circolazione ematica. La co-

lesterina esogena assorbita va ad aumentare il tasso della colesterina sicuramente sintetizzata nell'organismo.

Genesi della colesterina. La colesterina però offre alcune incognite nei riguardi della sua genesi e del suo metabolismo.

D'onde proviene la colesterina della bile? Quali rapporti genetici esistono fra essa e gli acidi biliari con i quali è evidente una parentela chimica?

La co'esterina in parte può derivare dagli epiteli della mucosa intestinale ed anche dall'epitelio dei dotti biliari e dell'acolecisti, ma che la colesterina si formi ex novo ed in quantità dagli epiteli, e dall'acistifellea non è probabile. La colesterina biliare deve essere considerata come un prodotto di escrezione, e nella bile è in via di eliminazione dopo avere assolto nell'organismo una importantissima funzione.

Bisogna tener presente che la colesterina si elimina essenzialmente attraverso la pelle a mezzo delle ghiandole sebacee, per la via epato-biliare ed anche attraverso l'intestino specie attraverso la mucosa del colon (BARGER e OETER H.). Tra le vie citate vi possono essere interdipendenze e funzioni vicarie in caso di deficiente funzionalità di una di queste vie, e quindi presenza di abnorme secrezione cutanea con infiltrazioni co'esteriniche della cute (co'asmi) per deficienza funzionale od organica del fegato.

L'escrezione per le vie biliari raggiunge giornalmente gr. 0.075-0.23. Una parte della colesterina che perviene nell'intestino viene riassorbita e ritorna al fegato attraverso le vie linfatiche e venose (circolo entero epatico); dal fegato la colesterina viene poi eliminata attraverso la bile. I sali biliari d'altra parte favoriscono il riassorbimento e la deposizione nel fegato, costituendo la prima parte del circolo citato. Attraverso le urine vengono eliminate quantità minime di colesterina.

Invece l'eliminazione attraverso la parete enterica (co'on) ha una certa importanza.

Altra via di eliminazione è, come si è detto, la pelle (gr. 0.118-0.216 giornalmente), esterificata dagli acidi grassi, esercitando probabilmente una funzione protettiva meccanica e antibatterica sulla superficie cutanea unitamente ai grassi neutri e agli acidi grassi, che possono contenere sino al 24% di colesterina. Nelle feci insieme con la colesterina si trova il già menzionato colestano o diidrocolesterina. Il primo è un derivato della colesterina nel ricambio organico, e non è riassorbibile come la colesterina. La coprosterina non è un derivato del colestano (come la colesterina) ma del coprostan. Pare che i processi batterici putrefattivi intestinali operino l'idrogenazione della colesterina, con modificazione della struttura molecolare che conducono alla coprosterina.

L'aumento della colesterina nel sangue (ipercolesterinemia) porta ad aumento nella bile (ipercolesterinemia biliare); nella gravidanza (in cui è ipercolesterinemia) vi è anche ipercolesterinemia biliare, e così pure ingerendo cibi ricchi di colesterina (CHAUFFARD, LAROCHE e GRIGAUT, Mc NEE).

Circa il rapporto genetico della colesterina con gli acidi biliari, esperienze avrebbero dimostrato che l'ingestione di colesterina pura o per via endovenosa, o di esteri co'esterinici non è accompagnata da aumento nella eliminazione di acidi biliari. La somministrazione invece di coprosterina o di alloco'esterina (che si trasforma in vitro in coprosterina) può condurre ad un aumento nell'escrezione degli acidi biliari, che però quantitativamente è superiore alla coprosterina introdotta, il che fa supporre un'azione stimolante, anziché una fornitura di sostanze formatrici. Gli acidi biliari, è noto, sono costituiti sullo scheletro del coprostan come la coprosterina, e non su quello del colestano (THANNAUSER, ENDERLEN, THANNAUSER e JENKE).

La concezione che gli acidi biliari derivano dalla colesterina per una particolare attività funzionale della cellula epatica non è affatto dimostrata.

Probabilmente tanto la colesterina che gli acidi biliari derivano dal metabolismo di sostanze madri comuni.

Inoltre, secondo la concezione moderna, non si può ammettere che tutta la colesterina sia di origine esogena, ma è stata riconosciuta una colesterina endogena; in altre parole è ammessa una *colesterinogenesi intraorganica*, legata alla *funzione ormonica della corteccia surrenale*, che è ritenuta un organo centrale del metabolismo delle sterine, e non un semplice organo di immagazzinamento della colesterina.

CHAUFFARD ed altri AA. francesi hanno sempre sostenuto una colesterinogenesi cortico-surrenale. Dalle esperienze di BÉUMER e LEHMANN su cani neonati (di tre settimane) e nutriti con dieta poverissima di co'esterina, essi hanno potuto osservare che il dosaggio della colesterina totale in raorganica era 20 volte superiore alla quantità introdotta con l'alimentazione.

Funzione della colesterina nel rapporto dei lipidi. Secondo osservazioni di BLOOR il legame degli acidi grassi con la colesterina avrebbe una funzione mediatrice per il trasporto ed ulteriore assorbimento dei lipidi degli acidi grassi insaturi; la maggior parte sarebbe convogliata nel plasma sanguigno sotto forma di esteri colesterinici, una quota minore sotto forma di fosfatidi ed infine una quota minima come grassi neutri.

Ma il processo di questo legame e dell'ulteriore destino dei lipidi non è ancora chiarito; se anche parte degli acidi grassi circola come fosfatidi o come esteri colesterinici nel plasma sanguigno, secondo AA. americani, o fissata agli elementi morfologici, secondo Artois, è un fatto constatato che una gran parte dei lipidi si ritrova nel sangue come grassi neutri; infatti gli stessi *emoconi* (granulazioni ultramicroscopiche che si trovano nel sangue abbondantissimi dopo un pasto ricco di grassi), sono costituiti sostanzialmente da grassi neutri (FRAZER e STEWART). Questi lipidi nel sangue si trovano tanto negli elementi corpuscolati, che nel plasma. Esiste una certa solidarietà di comportamento tra alcune frazioni lipidiche e le sterine, per cui la somministrazione di colesterina al coniglio aumenta enormemente nel sangue non solo il contenuto in colesterina, ma anche in gliceridi e fosfatidi, come la somministrazione di gliceridi aumenta la colesterina e i fosfatidi.

Colesterina nel sangue. Circa il reperto dell'a colesterina essa si trova nel plasma in piccola parte (1/4 1/5 libera), ma la maggior parte allo stato di esteri con acidi grassi (acidi oleico e un po' con acido palmitico). Nei globuli rossi essa è invece libera quasi totalmente. Circa il contenuto di co'esterina nel sangue le cifre percentuali fornite dai vari AA. sono diverse: Sangue totale 0.21%, plasma 0.22%, corpuscoli rossi 0.19% (ALLÈN); nel sangue totale 0.14-0.16% (AUTENVIETH e FUNK); 0.13-0.17% (STÉPP); 1.20 per mille 1.80 per mille (CHAUFFARD, GUY LAROCHE, GRIGAUT, MALERBA); 0.53% (GENARD); 1.40-1.80 per mille (CHUTEVITCH); 1.37-2.05 per mille (CANTIERI); 1.40-2 per mille (SURRACO); in media 0.16% nel siero dell'adulto e 0.060% in quello del neonato (CHAUFFARD); nel feto mgr. 92% (DE TONI). *In media nel sangue totale è di 1.50-1.80 per mille.*

Un'ipercolesterinemia fisiologica si ha nello stato di gravidanza ed anche nel climaterio. Ipercolesterinemia si ha nel periodo avanzato e nella convalescenza delle malattie infettive (HUECK).

Ipercolesterinemia e iperlipemia si ha nel diabete (11.2% di grassi totali-1.5% di colesterina (BLOOR).

Nelle forme gravi di diabete l'ipercolesterinemia e l'iperlipemia aumentano; nell'acidosi diabetica tre sono infatti i sintomi principali: l'acetonemia, l'iperlipemia e l'infiltrazione grassa del fegato.

Negli xantomi e xantelasmi si ha un'ipercolesterinemia, che spiega i depositi di colesterina nella cute e nel sottocutaneo.

Nella coelotiasi l'ipercolesterinemia non è costante.

Negli itteri da ritenzione per la presenza di colesterina nella bile si ha ipercolesterinemia nel plasma insieme ai pigmenti ed altri costituenti biliari.

Ipercolesterinemia si ha nelle nefrosi con infiltrazione lipoidea abbondante o liponefrosi, pur rimanendo oscuro se l'ipercolesterinemia dipenda in tali forme dalla degenerazione lipoidea del rene, o se si abbia una lipemia ed ipercolesterinemia primitive, che conducono ad una infiltrazione del rene per la presenza di esteri colesterinici e lipoidi (nefrosi da immagazzinamento). In tali casi vi è abbondante colesterinuria, per presenza di esteri colesterinici (riconoscibili dalla birfrangenza all'esame del sedimento con il microscopio polarizzatore). Secondo Villa questa colesterinuria con ipercolesterinemia potrebbe essere manifestazione esclusiva o concomitante precoce o tardiva di lesioni glomerulo-nefritiche, avendo il rene probabilmente funzione regolatrice del tasso colesterinamico.

Stati di ipercolesterinemia si hanno invece nelle gravi anemie e cachessie, nella

tube dorsale, in certe distrofie alimentari infantili, nell'estrema senilità. Nel salasso e nelle emorragie si ha iperlipemia. Fra le esterasi (enzimi) è la colesterinosterasi, che catalizza la reazione acidi grassi + colesterina + esteri colesterinici. Questo enzima si ritrova nel siero di sangue, ed avrebbe azione sintetizzante, in quanto aumenterebbe nel siero la quota esterificata di colesterina in confronto di quella libera. Questo enzima farebbe difetto nel sangue dei cancerosi.

Da notare che l'ipercolesterinemia è spesso accompagnata da iperlipemia e talvolta anche da iperlipoidemia. In tali casi i lipidi con gli esteri colesterinici infiltrano gli organi (diabete grave, nefropatie croniche, arteriosclerosi). I lipidi si depositano nelle strutture istologiche, che si trovano lungo la corrente sanguigna (endoteli vasali, legati ed organi ricchi di tessuto reticolo endoteliale). Lipidi (esteri colesterinici) si depositano anche nella pelle, come si è detto, (xantomi, xantasma) in elementi a carattere di istiociti. Questa infiltrazione aggredisce anche gli spazi intercellulari dei connettivi (tuniche arteriose), le valvole cardiache, le papille renali, il limbo corneale (arco senile). DE LIETO VOLLARO ha studiato la *colesterinasi oculare* (presente spesso in stati ipercolesterinici), che si verificava non solo nella cornea, ma anche nei processi ciliari con conseguenze dannose per la nutrizione del cristallino (sviluppo della cataratta), nella sclera e nel muscolo ciliare. La deposizione dei lipidi può essere facilitata da alterazioni locali dei tessuti (in relazione ad uno stato di acidosi locale?) colloquazione od altre modificazioni fisiologiche di struttura connettivale? Tutte le volte che si ha distruzione cellulare si liberano grassi (che sono in gran parte lipidi) e che si scindono dai complessi lipoproteici. Si può avere quindi un'infiltrazione *grassa secondaria*, detta da riassorbimento, nei tessuti circostanti (intorno ad ascessi, focolai di necrosi etc.) od in cellule con funzione di smaltimento (cellule granulose di origine gliale e mesenchimale) nel corso di processi degenerativi del sistema nervoso centrale.

Dagli studi su riportati, e che abbiamo tratto dalla classica opera del RONDONI (*Biochimica*, Utet, V Edizione 1945) risultano evidenti alcune nozioni di particolare interesse.

Anzitutto l'attitudine della colesterina a depositarsi nei tessuti organici, non appena si verificano cause locali o interferenze di ordine chimico che ne modifichino la sua struttura e la sua stabilità chimica. Le cause locali si verificherebbero con lesioni di natura istologica, o con variazioni del Ph dei plasma cellulari nel senso di un acidosi. Lo stato di solubilità della colesterina nella corrente circolatoria ematica o linfatica appare legato a particolari condizioni chimiche (ad esempio presenza di acidi biliari) e presenta un particolare carattere di instabilità. Inoltre la facile azione disintegrante e modificatrice degli enzimi cellulari e leucocitari, cui va soggetta la colesterina, enzimi che pur avrebbero una notevole importanza nel suo metabolismo intraorganico.

L'assoluta mancanza di colesterina nella struttura chimica dei leucociti, per cui non può essere la loro distruzione la causa di liberazione di colesterina, leucociti che se mai agirebbero come *veicolatori* del composto, e solo in tal senso ed in limiti ristretti potrebbero essere intesi come causa di deposito della colesterina.

Il particolare tropismo della colesterina per gli elementi cutanei, attraverso i quali viene eliminata, ed in generale anche per i tessuti di origine mesenchimale, oltre che ectodermica.

La funzione assai probabile del corticosurrene in primo luogo, e del fegato secondariamente per la genesi intraorganica della colesterina e per il suo metabolismo.

Oscuro permane allo stato attuale delle nostre conoscenze biologiche quale possa essere il tessuto o gli elementi cellulari destinati a sintetizzare nell'organismo la colesterina di origine endogena.

Inoltre con ogni probabilità appare precipitabile dal punto di vista chimico solo quella forma di colesterina, il cui gruppo alcolico CH-OH non s'è legato ad altri elementi, come avviene per i suoi isomeri, e la particolare affinità di legame chimico che essa presenta per i lipidi. Questo legame con i lipidi sembra essere probabilmente il primo stadio nel metabolismo della colesterina, legame che va incontro

poi a disintegrazione per azione degli enzimi. *Fino a che questo è mantenuto la colesterina con ogni probabilità non va soggetta a precipitazione.*

E' la colesterina una sostanza necessaria per il metabolismo intraorganico dei lipid, o viceversa?

Secondo osservazioni di SINCLAIR, ARTOM e BLOOR (particolarmente) il legame degli acidi grassi con la colesterina può avere analoga funzione a quella esercitata dai fosfatidi per il trasporto dei primi nel sangue, per cui la maggior parte degli acidi grassi insaturi sarebbe convogliata nel sangue sotto forma di esteri colesterinici, una minima parte come fosfatidi ed infine una parte ancora minore come grassi neutri. Di certo esistono lacune in questa concezione: se anche parte degli acidi grassi circola come fosfatidi o come esteri colesterinici (nel plasma secondo gli A.A. americani, fissata agli elementi morfologici, secondo Artom) è un fatto che gran parte si trova pur sempre nel sangue come grassi neutri. Gli stessi emociti, già ricordati, particelle ultramicroscopiche, che aumentano di numero sino a cinque volte due o tre ore dopo un pasto ricco di grassi, sono costituiti essenzialmente di grassi neutri. Quindi l'immissione in molecole di fosfatidi non è che parziale; e deve avvenire successivamente attraverso un continuo, rapido scambio di radicali di acidi grassi, del quale non si ha ancora un'idea chiara.

All'o stato attuale delle conoscenze biologiche di questo particolare argomento non si può affermare che la colesterina sia una sostanza necessaria per il metabolismo intraorganico dei lipid, o che questi debbano necessariamente intervenire per il metabolismo della colesterina.

Dall'esame della vasta letteratura esistente sull'argomento, di cui abbiamo riferito nelle pagine precedenti, scaturiscono in uno sguardo sintetico alcuni dati di fatto (peraltro per nulla conclusivi e dimostrativi agli effetti della conoscenza del meccanismo patologico) che possiamo riassumere nei seguenti termini:

Le ipotesi emesse per spiegare questo oscuro meccanismo patogenetico sono essenzialmente da ascrivere a tre modalità:

1) La colesterina, presente talvolta nei versamenti in quantità variabile, proviene dal sangue in stretta dipendenza con l'esistenza di uno stato di ipercolesterinemia.

2) La colesterina proviene dalla parete pleurica in stretta dipendenza delle alterazioni istologiche instauratesi in essa.

3) La colesterina si produce in seno al liquido a spese degli elementi corpuscolati caduti in preda a processi degenerativi (dai leucociti, dagli albuminoidi, dagli esteri colesterinici ecc.).

La prima ipotesi è stata prospettata e sostenuta da IZAR, secondo la di cui concezione, come abbiamo già riferito, è in giuoco una deficienza od assenza di fermenti colesterinolitici nel sangue, i quali trasformerebbero la colesterina in prodotti costitutivi del ricambio cellulare normale, e quindi riassorbibili. Ciò non avverrebbe nelle pleuriti colesteriniche vere (secondo la classificazione di IZAR), perchè la mancanza nel sangue dei fermenti sarebbe la causa primitiva dell'ipercolesterinemia, e quindi del mancato riassorbimento della colesterina depositatasi nell'esudato e sulla sierosa pleurica per disintegrazione del versamento fortemente corpuscolato.

Nei casi in cui ad un'ipercolesterinemia non segue un accumulo di colesterina nell'esudato, IZAR invoca altri fattori, rappresentati da peculiari condizioni di permeabilità della sierosa pleurica, che si mostra incapace di limitare, come di norma, il passaggio di colesterina dal sangue nel liquido di versamento, e di riassorbire il liquido stesso.

Interverrebbe forse la sclerosi pleurica?

Questo stesso meccanismo viene ammesso da MATTEO. A questa concezione sono state opposte numerose e fondate obiezioni, specie ad opera di TRICAUD, ANGELINI e BEVERE. Appare infatti artificiosa anzitutto la spiegazione data circa il passaggio della colesterina dal sangue nel versamento in alcuni determinati casi, mentre in altri ciò non avverrebbe. Se un'ipercolesterinemia fosse la causa patogenetica delle pleuriti colesteriniche, queste dovrebbero essere più frequenti, dato che uno stato di ipercolesterinemia è stato riscontrato in varie condizioni organiche fisiologiche (come si è detto

nella gravidanza) e patologiche, senza per altro che vi fosse alcun deposito di essa nei versamenti pleurici. Clinicamente è stato anche osservato che nello stato di gravidanza una pleurite intercorrente (anche in corso di Pnx) non è stata mai seguita da una pleurite colesterinica. La statistica ha poi dimostrato che appena nel 50% delle pleuriti colesteriniche il tasso colesterinico era superiore al normale; in casi di ipercolesterinemia il tasso di colesterina disciolta nell'essudato pleurico era superiore a quello della co'esterina nel sangue; infine in casi in cui il tasso colesterinico dell'essudato pleurico era notevole, quello del sangue era normale. A nostro giudizio inoltre vi sarebbe da obiettare: se oramai tutti gli AA. sono d'accordo sul lungo decorso clinico, a volte cronicissimo di questo tipo di pleurite, della quasi costante presenza di flogosi pleuriche pregresse a distanza a volte di molti anni, sulle profonde alterazioni della sierosa pleurica, specie a carico della pleura viscerale, (CHIOVENDA) alterazioni consistenti in un marcato processo di sclerosi e di ispessimento (riscontro speciale nei reperti autoptici), come si può ammettere il passaggio della colesterina dal sangue nel cavo pleurico attraverso una parete sclerosata e quasi priva di vasi sanguigni e linfatici? Ciò potrebbe e dovrebbe avvenire se mai non solo nei primi stadi, quando cioè lo stato di sclerosi non si è ancora presumibilmente costituito, ma anche in seguito, laddove le prove sperimentali hanno invece dimostrato che in seguito ad iniezioni intrapleuriche di sostanze chimiche (salicilato di sodio) in casi di pleuriti colesteriniche è notevolmente diminuita e spesso abolita l'eliminazione urinaria di detta sostanza, il che dimostra un rallentamento e a volte un'abolizione degli scambi nel senso pleura-sangue, abolizione che bisogna ammettere anche in senso inverso.

In contrapposito citiamo l'esperimento del FABRIS, tendente a dimostrare l'esistenza o meno di un potere co'esterinolitico della pleura.

Egli ha introdotto (ved. testo precedente) nel cavo pleurico di due conigli e di due cani, previa costituzione di un Pnx artificiale, l'essudato pleurico del suo ammalato ricco di cristalli di colesterina. In tutti e quattro gli animali dopo 13 e dopo 15 giorni non si è trovata traccia di essudato o di cristalli di colesterina nel cavo pleurico. La pleura normale degli animali è dotata quindi di un potere notevole di riassorbimento della colesterina cristallizzata. Vedremo in seguito quale valore interpretativo agli effetti del meccanismo patogenetico in discussione, questa esperienza può assumere.

La genesi ematica da iperco'esterinemia non è più oramai ammessa dalla maggioranza degli A.A.

Circa la seconda ipotesi, la colesterina è prodotta dalla parete pleurica, l'interpretazione è stata diversa a seconda dei vari A.A.:

a) proviene dalle cellule endoteliali in disfacimento (CHARTON, ZUNZ, GOWAERTS, e PEREMANS, BIGNAMI, CHAUFFARD e GIRARD MAININI);

b) per una vera secrezione della parete pleurica alterata (ZUNZ, GOWAERTS e PEREMANS);

c) per una trasformazione degenerativa lipoidica dell'endotelio (CHAUFFARD e GIRARD, KRAFFECZYH).

Circa la terza ipotesi la colesterina si produce in seno al liquido a spese degli elementi corpuscolari (FAISANS e AUDISTÈRE, RUPPERT, NATALI, HARVIER e PINARD, COYON e FISSINGER, BEVERE, STOCKMANN, MAIOLO, ANGELINI) anche l'interpretazione è stata diversa:

a) per l'intervento di speciali modificazioni fisico chimiche (GRIGAUT, IZAR);

b) di provenienza da leucociti degenerati (MARCEL LABBÉ e BEZANÇO, GRIGAUT, ANGELINI);

c) dagli albuminoidi con l'intervento di fermenti proteolitici che scindono dai complessi lipoproteici le sostanze lipidiche, cui è legata la co'esterina sotto forma di esteri (BEVERE, MIAHLE);

d) dagli esteri colesterinici (ANGELINI).

Ci preme infine mettere in rilievo come soltanto il Shope abbia avanzato l'ipotesi della presenza di un'esterasi specifica nell'essudato colesterinico, e come il Bevere abbia pensato anche egli alla presenza di un fermento colesterolo-esterolitico, senza per altro darne una sufficiente dimostrazione. Ciò agli effetti di quanto verremo esponendo nella seconda parte del presente lavoro.

Come si vede la molteplicità delle ipotesi sopraelencate dimostra come l'intimo meccanismo della formazione e quindi della presenza della colesterina in questi particolari versamenti ed in seno a tessuti caduti in preda a processi degenerativi, come pure l'intimo meccanismo chimico-fisico per cui la colesterina precipita sotto forma cristallina, sia tutt'altro che chiarito con una univoca interpretazione, che si basi su dati sperimentali in accordo con i dati clinici e anatomo-patologici.

Riassunto. Per poter pervenire ad una più o meno esatta interpretazione dell'intimo meccanismo patogenetico di produzione delle pleuriti colesteriniche, occorre, a nostro giudizio, valutare esattamente i dati clinici ed anatomo-patologici già noti, ed ancora più i dati biochimici dei versamenti oltre al metabolismo intraorganico della colesterina in condizioni normali e patologiche, precedentemente illustrata.

Occorre analizzare sia gli uni che gli altri, per vedere se essi concordano dal punto di vista patogenetico per la produzione di questo speciale tipo di pleurite, che si riscontra soltanto in alcuni casi. Non basta in altre parole che sussista un versamento sierofibrinoso od empiematico perchè si riscontri in esso il colesterolo libero o esterificato, e più specialmente la precipitazione sotto forma cristallina, talora in quantità così notevole da assumere, come si è visto, l'aspetto setaceo, notato dagli A.A. francesi.

Dato clinico importante, e sul quale sembra che ormai regni l'accordo tra gli A.A., è l'estrema cronicità del processo. Ciò deve avere una notevole importanza e forse azione predominante. Infatti la cronicità, che induce quelle lesioni sulla sierosa a carattere irreversibile, descritte dal CHIOVENDA, ci appare un fattore necessario per la produzione del versamento colesterinico, o per meglio dire per la trasformazione di un versamento empiematico o sierofibrinoso in colesterinico.

Alla cronicità si perviene nella maggioranza assoluta dei casi attraverso varie fasi di riaccutizzazioni e di silenzio clinico, ma la prima manifestazione (quasi sempre sotto forma essudativa) risale spesso a moltissimi anni prima. In un periodo di tempo più o meno lungo il cavo pleurico si trasforma gradatamente in una sacca a pareti ispessite e sclerotiche. La superficie libera della sierosa si presenta di aspetto rugoso per la formazione di saïenze irregolari, costituite per lo più dal deposito melmoso di consistenza e colorito vario.

Ma questo ristagno dell'essudato, che difficilmente viene riassorbito, specie negli stadi terminali, ci appare come un fattore necessario ma non determinante per la produzione di una pleurite colesterinica, in quanto si è avuto modo di osservare empiemi cronici parapneumotoracici, in cui molto raramente è stato evidenziato un versamento colesterinico, il che induce a ritenere che altri fattori debbano intervenire per caratterizzare la specificità del processo colesterinico.

Un'osservazione inoltre occorre fare circa l'etiologia di queste pleuriti, etiologia accertata di natura tubercolare solo nel 50 % dei casi, e ciò a proposito degli empiemi parapneumotoracici non colesterinici.

a) quale potrebbe essere l'intimo meccanismo per l'accumulo della colesterina nell'essudato?

b) quale potrebbe essere l'intimo meccanismo perchè il colesterolo precipiti sotto forma cristallina?

L'esperimento, già riferito, del FABRIS induce a ritenere dimostrato che la pleura sana degli animali è dotata di un potere notevole di riassorbimento sulla colesterina cristallizzata, ed eventualmente di un potere colesterinolitico; e per quanto riguarda il tessuto sottocutaneo (esperienze di WUCHER, HUECK, ALMAGIA) anche in questo caso si è notato il riassorbimento completo di depositi artificiali di colesterina.

A determinati tessuti sani quindi (pleura inclusa) è stato attribuito da alcuni A.A. con induzione tutt'affatto ipotetica, un potere colesterinolitico.

Per analogia si potrebbe ammettere che anche nei comuni versamenti pleuritici a sierosa ancora integra possa depositarsi la colesterina, la quale poi verrebbe riassorbita se la sierosa non sia ancora alterata (per cui in questo caso non può essere individuato un versamento colesterinico).

Ma esperienze sistematiche in proposito non sembrano essere state espletate.

Altro dato clinico da mettere in rilievo è che la maggioranza assoluta delle pleuriti colesteriniche sussegue a pleuriti sierose o sierofibrinose, e non è stato accertato

che sia preventivamente necessario il passaggio di queste pleuriti attraverso una fase purulenta.

Vari fattori sono stati invocati per spiegare la trasformazione di una pleurite cronica sierosa o siero-fibrinosa in pleurite colesterinica. Tra questi il più importante sarebbe costituito da quelle cause che favoriscono ed a volte l'evoluzione lentissima del processo infiammatorio. Appare, a nostro giudizio, poco probativo il fattore costituzionale, che implica una serie di attitudini anatomico-fisiologiche, che non è possibile sperimentalmente poter dimostrare. CHIOVENDA, ad esempio, propende per la liberazione in situ della colesterina contenuta nell'essudato e negli elementi della parete sclerotica in necrosi.

In questi essudati la co'esterina è contenuta in minima parte allo stato libero, in massima parte combinata sotto forma di esteri.

Su questa combinazione agirebbero i fermenti proteolitici e colesterolo-esterolitici, per cui la co'esterina viene messa in libertà e si accumula con gli esteri co'esterinici, non ancora scissi, nell'essudato.

Il processo sempre a lentissima evoluzione è continuo, sicché la successiva liberazione ed il riassorbimento della parte liquida (ove lo stato della sierosa lo permetta) concorrono ad aumentarne la concentrazione. Altro dato anatomico-patologico da mettere in rilievo è il grave processo di degenerazione grassa degli strati più interni della parete pleurica sclerotica, messa in luce dal Chioventa.

Lo sfaldamento continuo che la necrosi della parete produce nella sacca pleurica, mette in libertà materiali ricchi di lipoidi. Su questi complessi lipo-proteici agiscono i fermenti proteolitici, per cui le sostanze lipidiche si accumulano nell'essudato, e vanno a costituire il materiale per la formazione degli esteri colesterinici ad opera di uno speciale enzima, di cui parleremo in seguito.

Come è stato già riferito, GRIGAUT ammette l'ipotesi che la precipitazione cristallina del colesterolo sia in dipendenza di speciali condizioni, che diminuiscono la solubilità della co'esterina.

Ma la colesterina libera nei liquidi organici non si trova in soluzione ma rappresenta un *suspensioide* colloidale a carica elettrica negativa, ed anche la colesterina che si libera dai processi di scissione (idrolizzazione) si trova allo stato di *nascenza colloidale* (Schaefer).

La cristallizzazione invece è un fenomeno caratteristico dei cristalloidi. Non appare quindi dimostrata l'ipotesi del GRIGAUT (almeno dal punto di vista chimico-fisico) che mette in rapporto la precipitazione cristallina con le condizioni di solubilità nel liquido pleurico. Il potere colesterinolitico, già messo in luce nella pleura normale, sussiste solo quando sono conservati gli scambi normali col sangue, nel quale è stata accertata la presenza dell'enzima colesterinolitico. Ricerche istituite da LOEPER hanno dimostrato che questo potere colesterinolitico è notevolmente ridotto ed a volte abolito nella pleurite co'esterinica, e ciò è dovuto al fatto che in questa affezione la pleura alterata deve considerarsi come un distretto isolato dall'economia generale dell'organismo.

Ridotti o aboliti gli scambi col sangue, una parte della colesterina libera precipita dallo stato colloidale allo stato cristallino, per cui la mancanza del potere di riassorbimento della sierosa ne favorisce l'accumulo.

IZAR emette l'ipotesi di una diminuita attività dell'enzima colesterinolitico del sangue o del tessuto pleurico alterato; ed anche BIGNAMI pensa che la causa risieda nel diminuito scambio tra pleura ispessita e sangue, con conseguente diminuzione del potere co'esterinolitico del siero di sangue, e ciò per spiegare la precipitazione della colesterina sotto forma cristallina.

CONSIDERAZIONI PERSONALI.

Suggestiva e oltremodo interessante ci appare l'ipotesi del MELLI, sebbene non sia stata confortata da alcuna sperimentazione e da sistematiche osservazioni cliniche.

Egli attribuisce la genesi del morbo di Cristian-Schüller ad una lipoidosi generalizzata, ravvicinando questa sindrome ad altre per andare a costituire un nuovo gruppo morboso (quello da alterato metabolismo lipoidico) nelle quali la differenziazione sarebbe costituita dal tipo di lipoidi prevalentemente in causa. Queste altre sindromi sono

rappresentate dal morbo di Gaucher da quello di Niemann-Pick, e forse anche dalla idiozia amaurotica di TAY-SACHS.

La comparsa di una pleurite colesterinica, come è stato già detto, in corso di morbo di Christian-Schüller convaliderebbe la teoria della genesi lipoidica del morbo di Schüller, dimostrando nel contempo un'intera gamma sintomatologica connessa con l'alterato metabolismo lipoideo.

Queste pleuriti colesteriniche osservate quali casi isolati, rappresenterebbero in realtà l'indice o per meglio dire la conseguenza locale di un alterato metabolismo colesterinico in generale, di cui molti sintomi sfuggono perchè non intenzionalmente ricercati, e tra questi le alterazioni della teca cranica.

Questo rilievo richiama l'attenzione per più approfondite indagini in casi di pleuriti colesteriniche, come diremo in appresso.

Anche perchè in qualche caso di morbo di Christian-Schüller è stata osservata una xantomatosi pleurica che decorreva asintomatica, ed anche uno stato di lipoidosi polmonare, la quale, se clinicamente muta, presenta un quadro radiologico di fibrosi diffusa, a volte a tipo miliare, che rende oltremodo difficile il discriminare diagnostico con la miliare fredda.

In base ai concetti di cui sopra il Pincherle insiste, e giustamente a nostro giudizio, che in tutti i casi di pleurite colesterinica si proceda ad una serie di ricerche sistematiche, che qui sotto elenchiamo, e che potrebbero, se generalizzate, apportare nuovi lumi al tanto discusso problema dell'etiopatogenesi di questa affezione.

A quanto ci risulta, a tutt'oggi, queste ricerche sono state completamente trascurate dai vari AA. che si sono occupati delle pleuriti colesteriniche:

- 1) Ricerca radiologica sistematica della teca cranica per evidenziare eventualmente le caratteristiche perdite di sostanza ossea, consecutive allo sviluppo del granuloma o dei processi di fibrosi riparatrice.
- 2) Ricerca di eventuali processi ateromatosi in altri organi (cute, visceri).
- 3) Esame ematologico accurato, eventualmente con arricchimento, per la ricerca delle cellule « spumose o schiumose » segnalate da PINCHERLE, cellule con caratteristiche morfologiche inconfondibili; si tratta di monociti di grande volume, di forma irregolare, con abbondante protoplasma, leggermente basofilo, con numerosi vacuoli ripieni a fresco di goccioline di grasso, che le danno l'aspetto spugnoso (da cui il nome), con grande nucleo eccentrico di forma irregolare a finissima struttura reticolare, con nucleoli e vacuoli, meno numerosi però del protoplasma. Queste cellule si ritrovano nel tessuto xantomatoso, e sono ritenute patognomoniche di uno stato di lipoidosi generale.
- 4) Ricerca del metabolismo lipoideo, che nelle pleuriti colesteriniche si presenta spesso alterato senza essere legato nè alla colesterinemia, nè all'iperlipemia.
- 5) Ricerca sistematica del potere colesterinolitico del sangue, e delle sue variazioni in corso dell'affezione pleurica.

Nelle lesioni granulomatoze del morbo di Christian-Schüller, la di cui formazione è stata studiata da ROWLAND (vedi avanti) è stata dimostrata la presenza di colesterina in notevole qualità, ciò che dimostrerebbe che è appunto l'alterato metabolismo di questo lipide in causa nel morbo di Christian-Schüller.

Questa interpretazione della genesi delle lipoidosi, preconizzata da ROWLAND e riferita ad un blocco del sistema reticolo-endoteliale (vedi avanti) locale raggrupperebbe tutte le xantomatosi in un quadro anatomo-patologico unico, differenziandosi una dall'altra nella sintomatologia clinica a seconda della localizzazione e del lipide in causa, di cui risulta alterato il metabolismo.

Secondo questa concezione suggestiva, come si diceva in principio, seppure ardita allo stato attuale delle conoscenze, anche la pleurite colesterinica rientrerebbe nel quadro delle lipoidosi.

Questa concezione generale non spiega però l'intimo meccanismo patogenetico di detta affezione, nè localizzerebbe il blocco del sistema reticolo-endoteliale, su cui si potrebbe portare l'attenzione. Non sembra pertanto al MIELI azzardata l'ipotesi che

il processo infiammatorio cronico pleurico (che sta sempre alla base della pleurite colesterinica) in soggetto in stato di « gottia lipoidea » di Rowland, possa costituire un richiamo in situ per un versamento colesterinico e precipuamente in questi soggetti. In altre parole alla base della pleurite colesterinica starebbe una « diatesi dislipoidica ».

Al lume di tutte le su riferite esperienze noi riteniamo che il meccanismo di formazione di una pleurite colesterinica si possa schematizzare nelle sue varie fasi nei seguenti termini:

Premesso che l'esperienza clinica ha potuto confermare che nella maggioranza assoluta dei processi patologici a carattere cronico, ove siano presenti alterazioni degenerative e necrobiotiche dei tessuti, si ha liberazione e deposito del colesterolo, noi ritroviamo nella pleurite colesterinica le condizioni anatomo-patologiche necessarie per la formazione e deposito dei composti colesterinici.

Infatti i processi degenerativi, cui va incontro la sierosa pleurica (e sui quali dal punto di vista isto-patologico non vi possono essere dubbj) forniscono i complessi lipoproteici, che è da ritenere a nostro giudizio, i composti base per l'ulteriore evoluzione del processo. Su questi complessi agirebbero particolarmente i fermenti (presenti e dimostrati nel sangue e nei leucociti) ad azione idrolizzante per cui si liberano gli acidi grassi. Questo fatto è già stato sufficientemente illustrato dai vari AA. Bisogna ricordare a questo punto che, secondo la moderna concezione circa l'origine della colesterina, questa non è soltanto esogena, ma è ammessa una colesterinogenesi intraorganica legata alla funzione della corteccia surrenale (funzione ormonica) che sarebbe un organo centrale per il metabolismo delle sterine.

Non tutte le funzioni fisiologiche che la colesterina esplica nell'organismo sono chiarite; ad esempio per la colesterina eliminata attraverso la pelle esterificata dagli acidi grassi è stata ammessa una funzione protettiva meccanica ed antibatterica sulla superficie cutanea. Di certo la sua formazione e la sua presenza è destinata ad esplicare importanti funzioni (circa l'assorbimento e metabolismo degli acidi grassi attraverso la parete intestinale, i rapporti che intercorrono con la formazione degli acidi biliari etc.).

La presenza dell'enzima ad azione sintetizzante (studiato da KLEIN e da SPERRY) di probabile provenienza dal siero di sangue, agisce sugli acidi grassi liberi e sul colesterolo per il processo di esterificazione. Si ha quindi in seno all'essudato una primitiva formazione di esteri colesterinici.

Bisogna porre in rilievo che la reazione del mezzo (la concentrazione in H ioni) ha importanza decisiva; al di sopra e al di sotto di una certa concentrazione ottimale, tutti i fermenti agendo meno o venendo anzi inattivati da concentrazioni estreme (inattivazione da acidosi, o da alcalosi).

Ora per l'enzima ad azione sintetizzante (colesterino-esterasi) è stata osservata una massima attività ad un $\text{Ph} = 8$ (MOELLER).

E' stato infine notato che per questi processi di esterificazione è necessaria una contemporanea idrolisi dei composti grassi (presenti nell'essudato e di cui abbiamo visto la provenienza) che contengono gli acidi grassi per fornire il materiale necessario per l'esterificazione del colesterolo. Sono questi processi a decorso lentissimo e progressivo nel tempo e tra loro interdipendenti.

Ora se è vero che il fenomeno sintetizzante (colesterino-esterasi) presenta un optimum di azione ad un $\text{Ph} = 8$, rapportando queste nozioni agli studi di ZIRILLI (sul valore del Ph nei versamenti) secondo i quali i versamenti ancora liberi presentano valori alcalini, e quelli empiematici vari acidi, dovremmo ammettere che la formazione degli esteri colesterinici si avrebbe nella fase in cui il versamento tende ai valori alcalini, e cioè nella fase iniziale.

Di certo le osservazioni di SPERRY W. confermano che in seno all'essudato vi è netta prevalenza del colesterolo esterificato di fronte a quello libero.

Quando interviene l'azione idrolizzante (cioè la scissione dei composti esterificati) con liberazione del colesterolo?

E' questa azione idrolizzante dovuta all'azione dello stesso fermento o di un fermento diverso?

Secondo la concezione dualistica degli enzimi, ogni enzima risulterà di uno o più gruppi attivi (caratteristici e specifici) e di un vettore colloidale, che di regola è di natura proteica (WILLSTÄTTER e ROHDEWALD). Abbiamo visto come la concezione dell'esistenza di due enzimi (ad azione idrolizzante ed esterificante rispettivamente) ammessa da SCHRAM e WOLFF, non ha trovato il consenso di molti altri AA., specie italiani. Bisognerebbe quindi ammettere che lo stesso enzima potrebbe esplicare anche l'azione idrolizzante, variando la reazione attuale dell'essudato. Infatti in relazione alle osservazioni di ZIRILLI e di TRINCAS e PESCATORI noi sappiamo che man mano che il liquido si trasforma in purulento, i valori alcalini tendono verso i valori acidi, e si può anche avere una fase di ritorno verso valori alcalini, man mano che il liquido tende a ritornare limpido (in seguito al trattamento terapeutico).

Sicché la formazione degli ester colessterinici si avrebbe nelle fasi iniziali del versamento (come si è già notato) e l'azione idrolitica con liberazione di colessterolo nelle fasi ulteriori, quando cioè l'essudato tende a trasformarsi in empiematico.

E' noto inoltre che si possono avere delle oscillazioni periodiche dei valori del Ph al di sopra e al di sotto del punto neutro, oscillazioni coincidenti con le fasi di miglioramento o di peggioramento dei processi anatomo-patologici pleurici, ed a queste oscillazioni verosimilmente è da rapportare la formazione e la scissione dei composti colessterinici, fatto che clinicamente è stato osservato.

Una volta formatosi il colessterolo libero, bisognerà interpretare il meccanismo che presiede alla precipitazione sotto forma di cristallina. E' da ritenere in accordo con l'opinione di molti altri AA. che l'indicato meccanismo non venga influenzato dalle condizioni di solubilità (come ha ritenuto il GRIGAUT), ma essenzialmente esso è dovuto alla reazione del mezzo, sottoposta, come si è visto, a continue variazioni.

Abbiamo visto che le «Pleurésies à paillettes», in cui la precipitazione cristallina si presenta nel più alto grado, tanto da fare assumere l'aspetto setaceo all'essudato (per cui la presenza è constatabile anche macroscopicamente per i riflessi micacei) e che tale aspetto setaceo si accompagna a trasformazione in aspetto melmoso, di una purulenza densa dell'essudato stesso.

Per potere chiarire il concetto circa il meccanismo della precipitazione cristallina, occorre riportarsi alle cognizioni generali della chimico-fisica dei colloidi suseduloidi ed emulsoidi.

I *suseduloidi* sono vere sospensioni di particelle solide, differenziabili dalle comuni sospensioni solo per la finezza estrema delle loro micelle, le quali in realtà sono insolubili nel mezzo acquoso, non contraendo esse relazioni di natura chimica con le molecole del solvente.

Invece gli *emulsoidi* offrono rapporti di affinità tra le singole micelle e il solvente: le micelle colloidali sono sempre circondate da una sfera acquosa ed anche forse compenstrate dall'acqua, sono come si dice idratate.

Ecco perchè i colloidi suseduloidi sono anche detti *colloidi idrofobi*, mentre gli emulsoidi sono denominati anche *colloidi idrofili*.

I colloidi dei due tipi (idrofobi e idrofili) denominati anche *liofobi* e *liofili*, se il solvente è di natura diversa dall'acqua, si comportano diversamente di fronte agli agenti precipitanti: gli idrofobi o liofobi o suseduloidi sono precipitabili da minime concentrazioni di elettroliti, e il precipitato è *irreversibile*, anche se si allontana l'elettrolita precipitante, non potendosi riprodurre lo stato di dispersione primitiva. Invece i colloidi idrofili o liofili o emulsoidi presentano minore sensibilità agli agenti precipitanti (forse in relazione alla idratazione delle micelle): il precipitato (se si forma) è *reversibile*, cioè riconducibile allo stato di dispersione primitiva.

Abbiamo quindi: i colloidi suseduloidi o idrofobi o liofobi o irreversibili ed i colloidi emulsoidi o idrofili o liofili o reversibili. Nei liquidi organici nascono equilibri assai complessi per la contemporanea presenza di sostanze colloidali e di cristalloidi, per il fatto che esistono elettroliti (*elettroliti colloidali*) di cui un'ione (*ione colloidale*) è di proporzioni notevoli e conferisce proprietà colloidali alla soluzione.

Questi ioni colloidali non sono diffusibili, cioè capaci di permeare e attraversare le membrane, per cui la presenza di questi ioni non diffusibili influenza la distribu-

zione degli altri ioni diffusibili. Sono questi gli equilibri di membrana o equilibri di DONNAN (cui si è già accennato).

Ora la precipitazione di questi elettroliti colloidali è notevolmente influenzata dalla carica elettrica di cui è fornito l'elettrolita non colloidale.

La coleslerina si trova disciolta nei liquidi organici, come si è già detto, sotto forma di suspensoide liofobo, ma anche essa è da ritenere costituita da elettroliti colloidali, per cui la sua precipitazione è probabilmente da rapportare all'azione del ione elettrolitico non colloidale, sempre presente nella soluzione.

E non ci appare quindi azzardato pensare che la precipitazione cristallina sia da mettere anche in rapporto oltre che con la carica elettrica suaccennata, con un ritorno della reazione del mezzo solvente verso i valori acidi (e ciò probabilmente dovuto alla natura dell'elettrolita non colloidale presente); e a ciò fa pensare il fatto che nei versamenti sierosi o siero-fibrinosi è molto raro il reperto di colesterolo cristallino, e, se presente, in minima parte.

Un argomento, che ha stretta attinenza con il problema da noi trattato, almeno dal punto di vista biochimico, è lo studio dell'intimo meccanismo etio-patogenetico dell'aterosclerosi. Crediamo opportuno farne un breve cenno.

La teoria che sembra riscuotere attualmente i maggiori consensi (dopo le varie ipotesi avanzate in passato) è quella metabolica, che fissa in un disturbo del metabolismo del colesterolo il fattore etio-patogenetico *predominante*, se non proprio esclusivo. Accanto a questo dismetabolismo colesterolico sono stati presi in considerazione uno o più fattori di altra natura. Questa teoria si basa sulla constatazione che le lesioni istologiche riscontrate nell'aterosclerosi sperimentale (provocata negli animali a mezzo di diete ipercolesteroliche) non hanno gli stessi caratteri di quelle che si riscontrano nell'aterosclerosi spontanea dell'uomo. Un'azione aggiuntiva di un altro fattore (probabilmente tossinfettivo) sarebbe capace di determinare un'identità di caratteri istologici tra le aterosclerosi sperimentali e quella umana. Questi fattori però non sono stati allo stato attuale puntualizzati e dimostrati.

Rimane quindi lo studio del metabolismo colesterolico, il fattore che può illuminare alquanto le origini e l'instaurarsi dell'aterosclerosi. Il colesterolo esogeno (di origine alimentare) distinto dal colesterolo endogeno sintetizzato dall'organismo partendo dalla molecola dell'acido acetico, viene coniugato nel torrente circolatorio ad altri lipidi (specialmente fosfolipidi) e con le *alfa* e *beta* globuline plasmatiche, in modo da formare i complessi lipoproteici (come si è accennato precedentemente). Le proteine quindi rappresentano le vettoretrici del colesterolo plasmatico, che vi è contenuto per il 25% nelle alfa-lipoproteine, e per il 75% nelle beta-lipoproteine. Nei riguardi del rapporto tra colesterolo e fosfolipidi (rapporto C/P) esso è del 0.4-0.6% nelle alfa e dell'1.1-1.5% nelle beta-proteine.

Col metodo dell'ultracentrifugazione si sono potuti distinguere nelle lipoproteine vari gruppi, dotati di densità e grandezze molecolari diverse, classificabili (in base alla velocità di rotazione della centrifuga necessarie per separarli dal plasma e farli galleggiare alla superficie del plasma stesso) mediante l'uso dell'unità di misura (Sf) o unità di galleggiamento — flotation — nella centrifuga di Svedberg.

La composizione lipoproteica del plasma presenta per ogni specie animale caratteristiche assolutamente sostanziali. Nell'uomo in condizioni normali e a digiuno si trovano soltanto lipoproteine plasmatiche del tipo 2-6 Sf. Con un carico alimentare iperlipidico compaiono dei complessi lipoproteici macromolecolari (chilomicroni) con un numero di Sf da 30 a 40 000 che intorbidano il plasma. Questi complessi però scompaiono nel giro di poche ore per effetto di un fattore di chiarificazione, il quale sarebbe costituito da una sostanza originatasi dal parenchima polmonare e dal muscolo cardiaco (fattore tessutale che identificherebbe il fattore di chiarificazione) in unione all'eparina, e questo fattore tessutale agirebbe in presenza di una frazione plasmatica individuata nella coproteina di Cohn.

Le lipoproteine caratterizzate da un numero di Sf maggiore di 20 non possiedono capacità aterogena, mentre le possiedono le lipoproteine con un numero di Sf tra 10 e 20. Queste compaiono nel plasma dopo l'instaurazione di una dieta aterogena, e sono inoltre presenti nei soggetti sicuramente aterosclerotici.

L'analisi elettroforetica ha confermato questi risultati, accertando che nei soggetti

aterosclerotici si assiste ad uno spostamento nella composizione lipoproteica plasmatica, nel senso di una *diminuzione delle alfalipoproteine* (a migrazione rapida) e di un *aumento delle beta-proteine* (a migrazione lenta) specialmente delle frazioni beta 1 e beta 2.

Per « rapidità » o « lentezza » di migrazione delle molecole lipoproteiche si intende la maggiore o minore velocità (espressa in Unità Sf) con cui dette molecole si portano alla superficie del plasma ultracentrifugato nella centrifuga di Svedberg.

Base pertanto delle lesioni aterosclerotiche è l'alterato rapporto colesterolo-o-fosfolipidi (C/P) e la modificata composizione lipoproteica del plasma.

Un rapporto normale C/P è l'elemento essenziale per il mantenimento dello stato di « eucolloidità » del colesterolo, cioè di quello stato chimico-fisico che impedisce la precipitazione del colesterolo.

Questo stato può essere mantenuto (secondo recenti ricerche nel campo terapeutico) sia abbassando la colesterolemia e la lipidemia totale, sia influenzando il quadro lipoproteidico (acido fenilacetico e suoi derivati). Tale azione regolarizzatrice sarebbe dovuta ad una inibizione della sintesi endogena del colesterolo esplicantesi, come si è visto) attraverso la sostituzione della molecola dell'acido acetico.

WARENBURG e Coll., ha dimostrato che il deidrocolato sodico per via endovenosa (10-20 c.c. di sol. al 20%) è capace di influenzare il contenuto lipidico del sangue, determinando cioè una diminuzione delle beta-lipoproteine « lente » ed uno acceleramento della migrazione delle beta-lipoproteine « rapide ». Ciò avverrebbe attraverso un meccanismo simil-eparinico, o forse, attraverso una liberazione di eparina, consecutiva all'attivazione epatica provocata dal deidrocolato sodico. E l'eparina, come si è detto dianzi, agisce non tanto sul colesterolo circolante e sul rapporto C/P, quanto sulla lipoproteidemia; sono le frazioni beta-lente del gruppo delle beta-lipoproteine quelle maggiormente sensibili all'azione dell'eparina.

Lo stato di « eucolloidità » quindi, dipende prevalentemente dal rapporto normale C/P, per cui il colesterolo che si trova disciolto nei liquidi organici normali e patologici sotto forma di suspensoide liofobo, andrebbe soggetto ad un processo di precipitazione irreversibile sia in dipendenza degli elettroliti non colloidali, sia in dipendenza delle variazioni del Ph del mezzo.

In ultima analisi molto probabilmente noi potremmo sintetizzare il processo di precipitazione nelle seguenti fasi:

1) stadio di « eucolloidità » con rapporto C/P normale (versamenti sierosi semplici).

2) Variazioni del Ph verso valori acidi con prevalente azione degli elettroliti non colloidali (versamenti che tendono alla fase puriforme) e quindi rottura del rapporto normale C/P con conseguente precipitazione del colesterolo sotto forma cristallina.

3) Nella cronicità del processo, perdurando le indicate condizioni chimico-fisiche, conseguente nuovo accumulo del colesterolo precipitato nell'essudato. Ci sembra che il processo possa trovare plausibile spiegazione seguendo le fasi di cui sopra, anziché ascrivere la formazione del colesterolo libero ed esterificato, e la sua precipitazione sotto forma cristallina all'azione di speciali fermenti o enzimi ad azione idrolizzante e sintetizzante, sui quali per altro l'accordo tra i vari A.A. non è raggiunto.

Infine, se per la precipitazione del colesterolo nell'intima vasale (lesioni aterosclerotiche) sembra dimostrato che basti un'alterato rapporto ematico C/P, e la modificazione del tasso lipoproteico del plasma, nel senso di un predominio delle beta-lipoproteine, con aumento specialmente delle frazioni beta 1 e beta 2 con indice Sf tra 10 e 20, nulla vieta ad ammettere per analogia, che anche negli essudati pleurici, quando ancora è conservata la permeabilità della sierosa, passino lipoproteine beta, già prodottesi in eccesso nel plasma sanguigno, lipoproteine beta, le quali, alterando lo stato di « eucolloidità » del colesterolo, ne provochi la precipitazione con processo chimico-fisico a carattere irreversibile.

CONCLUSIONI

Circa l'etiologia di questa particolare affezione pleurica, secondo la opinione concorde dei vari A.A., essa sembra sia stata accertata di natura tubercolare nel 50% dei casi.

A tal proposito dobbiamo osservare, riferendoci alla tecnica (del resto già precedentemente nota) indicata dal BEVERE della reinoculazione di poltiglie di organi di cavie già infettate per via linfatica con l'essudato pleurico, che questa tubercolosi da ultravirus, apparentemente dimostrabile con la tecnica suindicata, non ha ottenuto uniformità di reperti da parte dei diversi AA. ed è tutt'altro che ammessa dalla maggioranza.

Considerando che la pleurite colesterinica sussegue quasi sempre ad una pregressa pleurite sierosa o sierofibrinosa, talvolta a distanza di anni, e che per questi tipi di pleurite essudative (un tempo comprese nelle così dette pleuriti « a frigore ») è stata sostenuta da parecchi AA. l'etiologia tubercolare (e questa è la nostra opinione almeno per la maggioranza dei casi in base alla cospicua casistica occorsa), appunto con la ricerca dell'ultravirus, che riprodurrebbe nei vari passaggi in cavia il tipico bacillo acido-resistente, si dovrebbe venire alla conclusione che anche nei casi in cui non è possibile dimostrare una origine tubercolare diretta nella forma colesterinica in atto, essa può ammettersi per induzione in base ai criteri di cui sopra.

Noi riteniamo invece che vi possono essere dei casi di pleurite colesterinica in cui l'origine tubercolare si possa escludere, non essendo assolutamente l'una legata all'altra.

Specie se si tiene presente la geniale ipotesi del MELLI, secondo il quale la pleurite colesterinica può in determinati casi (seppure non nella maggioranza) rappresentare la manifestazione locale di un alterato metabolismo generale dei lipidi, e rientrare quindi (se ciò può essere dimostrato) nel gruppo delle dislipidiosi.

Alterato metabolismo e le particolari condizioni anatomico-patologiche locali (legate all'a cronicità del processo) rappresenterebbero i fattori predominanti.

Infine è da osservare che per la formazione degli esteri colesterinici e del colesterolo libero ci sembra non s'ia stata sin'ora sufficientemente approfondita l'importanza delle variazioni di attività enzimatiche ad azione esferificante o idrolizzante in relazione anche alle variazioni dei valori del Ph nel mezzo, rimanendo fra l'altro impregiudicata e quindi insoluta la questione se trattasi di un fermento unico (come appare molto probabile) o di un duplice fermento.

La precipitazione del colesterolo sotto forma cristallina avverrebbe in rapporto con una deviazione della reazione verso i valori acidi, e con la carica elettrica dell'ione cristalloide presente nel suspensioide liofobo.

73895

BIBLIOGRAFIA

LE PLEURITI COLESTERINICHE.

- 1) ABELOUS e SOULA: *Compt. Rend. de Soc. de Biol.* 1921. Vol. 85. Pag. 632.
- 2) ACHARD: *Soc. Med. des Hopit. de Paris.* 1896.
- 3) ACHARD: *Semaine Med.* 1896
- 4) AGUILLAR O., SCHEIDER M. & DEL VILLAR I.: «Pleurite colesterinica durante il pnx artificiale in tubercolosi polmonare». *Archiv. Argentin di Tisiolog.*, 14 pag. 180-191. Aprile-giugno 1938.
- 5) id. id. id.: *Also, Semana Medica* 1, pag. 1349-1353. June. 16-1938.
- 6) id. id. id.: *Rev. Assoc. Med. Argen.*, 52, pag. 687-690 July 30-1938.
- 7) ALESSANDRI: *Riforma Medica*, 1921, n. 47.
- 8) AMAKI: *Tohoku J. exp. Med.*, 1927, pag. 146.
- 9) ANGELINI G.: «Varietà colesterinica delle pleuriti essudative». *Minerva Medica*. Torino, n. 17, pag. 513-521, 1925.
- 10) APERT: *Bull. de Soc. Anatom.*, 1897
- 11) ASCOLI V.: Relazione al 25° Congresso Italiano di Medicina Interna. *Riforma Medica*, pag. 961, 1919.
- 12) ALEXANDER: «A pericardial effusion of a "gold-paint" appearance due to the presence of cholesterin. *The Brit. Med. Journ.*, pag. 463, 1919.
- 13) ASCHOFF: *Munch. Med. Wochenscr.*, 1910, n. 7.
- 14) AARNE: «Presenza di numerosi cristalli di colesterina nel liquido pleurico». *Duo-decim.*, 52, I-II, 1936
- 15) BARBIER J.: «Empyeme tuberculeux chroniques très riches en cholestérine». *Lyon Medical*, T. CXXXVIII, pag. 157-159, 1926
- 16) BARBIER J., TRICAUD G.: «Les pleurésies à cholestérine. *Gazette des Hopitaux*, T. 100, pag. 1233-1236, 1927.
- 17) BARBIER J., TRICAUD G.: «Les pleurésies à paillettes». *Journ. de Med. de Lyon*, T. VIII, pag. 615-620, 1927 (5 dicembre).
- 18) BARBIER H.: *Bull. de la Soc. Med. des Hopit.*, giugno 1901, citato da Stockmann e da Tricaud.
- 19) BARACH: «Cholesterol thorax. Report of a case». *New York, Medical Jour.*, vol. CXII, pag. 811, 1920.
- 20) BARION et CADE: «Lés épanchements chyloformes de la plèvre». *Bull. Med.*, 1901 Citato da Tricaud.
- 21) BARLOCCO A.: «Sopra un caso di pericardite essudativa cronica. Pneumopericardio artificiale». *Cuore e Circolazione*, anno V, fasc. 8°, pag. 281-290, 1924.
- 22) BAUER: *Muench. med. Wochenscr.*, pag. 732, 1940.
- 23) BEUMER e LEHMANN: *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 37, 274, 1923.
- 24) BEVERE L.: «Contributo allo studio della pleurite colesterinica (etiologia e patogenesi)». *Riforma Medica*, anno XLVII, pag. 675-683, 1931
- 25) BEZANCON WEHL et GUILLAUMIN: «La constitution physico-chimique des liquides pleuraux». *Ann. de Med.*, tome 21, n. 4. Avril 1927, pag. 316.
- 26) BIGNAMI: «Sopra un liquido pleurico ricco di colesterina». *Riv. Ospedaliera*, vol IX, pag. 662-673, 1919.
- 27) BIGNAMI A.: *Rivista Ospedaliera*, 1915.
- 28) BLOMQUIST T. S. K.: «Kolesterinpleurit och p'eu-aför Ka'kning (So-called cholesterol pleurisy and pleural calcification)». *Nordisk Medicin*, Stokholm, 46, 36, 5 septem. 1951
- 29) BONNAMOUR, REVOL, ROUCHE: «Etude de la cholestérine dans divers liquides pathologiques en particulier dans les liquides pleuraux. Importance diagnostique et pronostique». *Journ. de Med. de Lyon*, tome IX, pag. 177-186, 1928.
- 30) BONORINO, UDAONDO C., VADONO A., FRIEDLANDER E.: «Los devrames colesterinicos de los serosas». *Prensa Medica Argentina*, a XVI, pag. 956-959, 1929.
- 31) BORGATTI: «Sul significato biologico della colesterina». *Polit. Sec. Med.*, 1925, n. 10.
- 32) BRUNSCHWIG: *J. Bone Suprgery*, 1930, I, pag. 141.
- 33) BUC, WEIL e GUILLAUMIN: *Annal. de Med.*, 1927, pag. 316.
- 34) BUFANO: «Il quadro lipemico nel diabete mellito». *Archivio di Patol. e Clinica Medica*, vol. VI, fasc. 6°, gennaio 1928.
- 35) BUGNARD: *Compt. rend. de Soc. de Biol.*, 1929, vol. 102, pag. 369.
- 36) BURGER e OETER H.: *Zeitschr. physiol. Chem.*, 90, 1937.
- 37) CANTONI: Diagnostica e tecnica di Laboratorio, 1930
- 38) CANTONI: *Archivio di Fisiol.*, 1930, vol. 28, pag. 205.
- 39) CAPRA: *Archivio di Patol. e Clin. Medica*, 1928.
- 40) CARRAN T. M.: «Cholesterol pleural effusion». *Edimburg. M. J.*, 55, pag. 252-255.

- 41) CASTEX-ROMANO-GALAN Y BERETEVERIDE: «Pleuresias a colessterina». *Rev. de La Assoc. Med. Argent.*, tom. 238, pag. 439, 1924.
- 42) CASTEX-COLAN BERETEVERIDE: *Rev. Assoc. Med. Argent.*, pag. 439, 1924.
- 43) CAUSSADE: (Caso inedito contenuto nella Tesi di Stockmann).
- 44) CHAUFFARD A. et GIRARD J.: «Les pleuresies à cholestérine». *Bull. et Memoire de la Soc. Médical des Hopitaux de Paris*, vol. 40, n. 30, pag. 1434-1439, 1929.
- 45) CHAUFFARD, A. LAROCHE et GRIGAUT: *Annales de Med.*, 8^e, n. 2-3, 1920.
- 46) CHAUFFARD, A. BRODIN e YOVANOVITCH: *Bull. e Memoire de la Soc. des Hopit. de Paris*, pag. 1537, 1924.
- 47) CHELKOWSKY: *Gazzetta Lazeska*, 1890, 1924, pag. 1537 (citato da TRICAUD).
- 48) CHIOVENDA M.: «La pachipleurite incistata colessterinica». *Archivio Ital. di Anatomia e Istologia Patol.*, 6, pag. 1040-1072- (1933).
- 49) CHURTON: «A case of double haemorrhagic pleurisy with formation of cholesterol. *Med. Pres a circul.* (citato da TRICAUD).
- 50) CHURTON A. S.: «Seconde case of pleural effusion containing numerous crystals of cholesterol». *The Brit. Med. Journ.*, 1885 (citato da TRICAUD).
- 51) COYON A. FIESSINGER N. et MEIGNANT P.: Les pleuresies à cholestérine. *Bull. et Memoire de la Soc. Med. des Hopit. de Paris*, pag. 943 1924.
- 52) CONDORELLI: *Annali di Clin. e Terap.*, 1924, pag. 135.
- 53) CUDDHEI K. P.: «Crystalline cholesterol effusion of pleural space. *Britsch. J.M.S.*, pag. 389-391, augus. 1950.
- 54) DADDI G.: «Le pleuriti». Ediz. Vallecchi, Firenze.
- 55) DANIEL G. PUDER S.: Périkarditis et pleuritis colessterinea. *Wichow Arch Bd.*, 284 S., pag. 853-860, 1832.
- 56) D'ARCANGELO: *Rivista Ital. della Tuberc.*, 13-1-1938.
- 57) DEBOVE: Recherches sur les épanchements chyliformes. (*Soc. Med. des Hopithaux de Paris*, 1881).
- 58) DEFAYE: Contribution à l'etude de la cholestérinémie. (These de BORDEAUX, 1912).
- 59) DE LAVERGUE-KISSEL P. e STANKOFF E.: Precipitazione del colesterolo in relazione alla concentrazione degli idrogenioni. Esperimento in vitro. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 115, pag. 166-168, 1934.
- 60) DE RENZI: *Archiv. Ital. di Anatom. Patol.*, pag. 359, 1935.
- 61) DIELAFOY: *Presse Medicale*, 1910, pag. 425.
- 62) DURHAM W. R. e DIAMOND S.: *M. Buller. Vet. Admin.*, 16, pag. 12-15, julv. 1939
- 63) DURHAM-DIAMOND: *Med. Bull. Ver. Adm.*, pag. 12, 1939.
- 64) ENDERSEN-TANNHAUSER e JENKE: *Klin. Wochenscr.*, n. 50, 1926 e *Archiv f. experim. pathol. u. Pharm.*, 130, 292, 1928.
- 65) ENDERSEN: *Arch. f. Experim. Pathol. u. Pharm.*, 130-308, 1928.
- 66) ERWIN G. S.: «Cholesterol pleural effusion», *Britisc. Journal. Tuberc.*, 35, pag. 25-28, Jane, 1941.
- 67) ESPOSITO: «Arteriosclerosi e colessterinemia». *Folia Clin. Chim. e Micros*, pag. 119, 1926.
- 68) ESPOSITO: «Le nefrosi». *Istituto Edit. Scientifico*, 1929.
- 69) EVANDER: *Amm. Rev. Tuberc.*, pag. 460, 1946.
- 70) EVANDER L. C.: «Cholesterol pleural effusion.». *Amm. Rev. of. Tuberc.*, 54, pag. 504, 508, decem. 1946.
- 71) FABRIS A.: «Sulla pleurite colessterinica». *Policl. Sez. Med.*, 10 ottobre 1935, pag. 575-589.
- 72) FAFIUS-GORDON I. A.: «Cholesterol pericarditis». *Moskowsky Medirzinsky Journal*.
- 73) FAISANS et AUDISTERY: «Pleurésie purulente tolérée pendant de quarante ans». *Bull. Moscow*, 9, pag. 82-86, 1929.
- 74) FAUCONI: *Ferment-forsch.*, 1924, pag. 307.
- 75) FAVILLI: «L'anafomia, la Fisiologia, la Fisiopatologia del sistema retico-lo-endoteliale». *Bollett. dell'Istituto Sieroterapico Milanese*, 1927, fasc. VI.
- 76) FERRÉ, MAURIAC et DEFAYE: «Sur la quantité de cholestérine contenue dans certains liquides normaux ou pathologiques de l'organisme». *Compt. rend. de Seance de la Soc. e Biol.* 1912, II, pag. 141.
- 77) FERRÉ, MAURIAC et FONTAINE: «Etude comparée de la teneur des épanchements pleuraux et péritonéaux en cholestérine et albumine. *Compt. rendue de la Soc. de Biol.*, 1912, II, pag. 603.
- 78) FIORENTINO: *Riforma Medica*, 1929.
- 79) FRAZER e STEWART: *Journ. of. Physiol.*, 90, 1937.
- 80) GALLUPPI: *Minerva Medica*, 1929.
- 81) GARCIA L.: «Derrame pleural con colessterina». *Semana Medica*, n. 7, pag. 325, 1926.
- 82) GAUTHIER: «La lipemia etc.» (citato da BUFANO).
- 83) GIANI E.: «La colessterinemia». (Como, 1917, Casa Edit. Ostinelli).

- 84) GIANI E.: « Colesterinemia », Cesare Nani Edit., Como, 1917.
- 85) GOLDMANN A. BURFORD T. H.: « Cholesterol pleural effusion », 3 cases with cure by decortication. *Dis. Chest*, 18, pag. 586-594, dicembre, 1950.
- 86) GRIGAUT A.: « Le cicle de la cholestérinémie », *Stenheil*, Paris, 1911 (citato da IZAR).
- 87) GRIGAUT A.: *Thèse d'agr.*, 1926. Paris.
- 88) GRUND e JASTROWITZ: « Zur Kenntnis pseudo chylöser ergüsse » (*Zeitz. f. Klin. Med.*, B 100, H 5, 1924, pag. 521).
- 89) GUCCIONE: « Gli effetti dell'asportazione delle capsule surrenali nel coniglio sui vasi e sui principali sistemi organici », (*Polie. Sez. Med.*, 1927, n. 8-10-11).
- 90) GUÉNEAU DE MUSSY: *Clinique Medical*, (v. Vol.).
- 91) HARA T. e MUNEHISA K.: « Cholesterol pleurisy », case: Nagasaki, Igakkway, Zani. 16, pag. 876-877, March. 25, 1938.
- 92) HARVIER et PINARD: « Pathologie de la plèvre », in *Nouveau Traité de Med.* di ROGER, WIDAL et TEISSIER, fasc. XII, 1923.
- 93) HASERBROEC: (citato da MALAGUTI).
- 94) HEDESTROM: « Cholesterinkristalle in pleuraexudate », UPSALA, LAKARE. *Förenings Zor-handlingen*, 1908.
- 95) HESS: « Cholesterinkristalle in pleuraexudate », (GESELLE, in *Med. u. Kinderheil*, in Wien, 30 april 1908, in *Deut. Med. Woch.*, 1908, n. 33, pag. 1454).
- 96) HOLL-FOWWEATER: *Journ. Pathol. and. Bacter.*, 1940, pag. 37.
- 97) HÖRSTMANN, LOESCHKE: *Zentrabl. Tuberc.*, vol. 50, pag. 626, 1941.
- 98) HUEC e VERSÉ: *Verhand. d. deutsch. pathol.*, Gesellsch., XX Tag, 1925 (relazioni sintetiche).
- 99) IZAR G.: « La varietà colesterinica della pleurite essudativa », *Folia Medica*, nn. 2-3, 4-5, 1920.
- 100) IZAR G.: « La pleurite cronica colesterinica e pseudocolesterinica », (Relazione fatta al XX Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Trieste, 6-9 ottobre 1910).
- 101) KLEMPERER: « Cholesterinhaltiges pleuraexudate » (*Vrein f. inn. Med.*, in Berlin 25 gennaio 1909, in *Deutsche Med. Wochen.*, 1909, n. 10, pag. 459).
- 102) KRAFFCZYK: « Ueber cholesterinhaltiges pleuraexudate », *Folia Medica*, Bd. 99, S. 391.
- 103) KUSUL K. e KOMATSU T.: « Cholesterol pleurisy », case, Nagasaki, Igakkwai Zani, 14 pag. 1304-1305, August 25, 1936.
- 104) KUSUL K. e KOMATSU T.: « Cholesterol pleurisy, case (A. V. WRIA). *Duodecim* 52 P. 289-293, 1936.
- 105) LAGOS GARCIA C.: « Devrale pleural con colesterina », *La Semana Medica*, Buenos Ayres, XXXIII, p. 325-327, 1926.
- 106) LAMBLING: *Precis de Biochimie*, Paris Masson, Ediz., 1921.
- 107) LEKER: *Lehrbuc. d. Alleg. Chirurg.*, vol. II, pag. 4, 1938.
- 108) LESNÉ E., CLEMENT R. et HEREAUX A.: « Chyliform pleurisy in case of asystole », *Bull. de la Soc. de Pediatrie de Paris*, 25 pag. 349-354, 1927.
- 109) LETTRÉ e INHOFFEN H. T.: « Ueber sterine Gallensäuren und verwandte », *Naturstoffe* F. Enke Verlag, Stuttgart, 1936.
- 110) LOEPER, LEMAIRE e LESURE: *Compt. rendue de la Soc. de Biol.*, vol. 98, 1928, pag. 98 e 101, *Acta medica Latina*, 1928, vol. I, pag. 3.
- 111) LOEPER, DECOURT e LESURE: *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 1925, vol. 92, pag. 1348 e 1579.
- 112) LOMBROSO: *Archiv. Inter. de physiol.*, 1923-27 e *Compt. rendue de la Soc. de Biolog.*, 1929, vol. 101, pag. 449.
- 113) LORENZEN J. N.: « Cholesterin pleurisy » case. Hospitalstindende, Kromagen 78. pag. 219-220, Febbraio 18, 1935.
- 114) MAYOR: *Bull. of the Jonn's Hopkins Hospit.*, 1924.
- 115) MAC MEANS: *Journal of experim. Med.*, 1916, n. 23.
- 116) MAC NEER: *Deutsch Med. Wochenscr.*, n. 21, 1913.
- 117) MAININI C.: « Pleuresias a colesterina y tuberculosis », *La Semana Medica*, Buenos Ayres, A. XXXIII, n. 8, pag. 1534-1543, 1925.
- 118) MAININI C.: *Soc. Medical des Hopitaux de Paris*, 37, pag. 1534, 1925.
- 119) MAIOLO B.: « La pleurite colesterinica », Ricerche e osservazioni cliniche, *Folia Medica*, A. IX, n. 2, pag. 47-61, 1923.
- 120) MALAGUTI A.: « Contributo allo studio dei versamenti pleurici a contenuto colesterinico. *Giornale di Clinica Medica*, vol. X, 1924.
- 121) MALAGUTI A.: « La pleurite colesterinica », *Archiv. di Patolog. e Clinica Medica*, vol. 8, pag. 465-490, 1929.
- 122) MANGES A.: « A case of. cholesterin pleurisy », *Mt. Sinai. Hosp. Reports*, 1901-2.
- 123) MANNHILL: « La importanza del sistema reticolo-endoteliale, nel riassorbimento dei lipoidi », *Gazzetta Internaz. di Medic. e Chirurgia*, 1926, n. 14.
- 124) MARINO S.: « Contributo allo studio del metabolismo della colesterina », *Poliel. Sez. Med.*, n. 34, pag. 16-23, 1927.

- 125) MATTHES: « Trattato di diagnostica differenziale delle malattie Interne ». Vallardi Edit., 1923, pag. 329.
- 126) MAZZEO M.: « Le variazioni quantitative della colesterina nel sangue e negli organi nel corso di alcune infezioni ». *Rassegna di Terapia e Patologia Clinica*, n. 3, pag. 286. 295, 1931.
- 127) MAZZEO M.: « La colesterina nel sangue e negli organi di animali infettati di tubercolosi ». *Annali di Igiene*, n. 41, pag. 381-392, 1931.
- 128) MAZZEO M.: « Sulla colesterina ». *Folia Medica*, vol. 17, pag. 763-785, 1931.
- 129) MÈHU: « Des liquides de l'hydrocèle de la tunique vaginale et de l'hydrocèle enkystée ». *Arch. Gen. de Med.*, 1875, vol. I, pag. 527.
- 130) MÈHU: « Analyses des liquides pleurétiques chargés de matières grasses ». *Archiv. Gen. de Med.*, 1886, vol. II.
- 131) MEIER: *Muench. Med. Wochenschr.*, pag. 1243, 1928.
- 132) MELLI G.: « La genesi degli essudati e dei trasudati ». *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1927, pag. 489-515, vol. VI, fasc. V.
- 133) MELNIKOFF-SOLWEDENKOFF: (citato da DANIEL e PUDEK).
- 134) MENASCI: « Sul significato fisiopatologico della colesterina ». *Pensiero Medico*, 1926, n. 30.
- 135) MOLL H. H. e FOWWEATER: « Choletero! effusion ». *Journ. Pathol. e Bacter.* 51, pag. 37-42, July, 1940.
- 136) MONRO T. K.: « Case of chocolate coloured, cholesterol containing pleural effusion ». *Glasgow Med. Journ.*, n. 108, pag. 213-215, 1927.
- 137) MORUZZI G.: « Contribution a l'étude des mécanismes régulateurs de la cholestérine exogène dans l'organisme animal ». *Archiv. Ital. di Biol.*, n. 85, pag. 145-152, 1931.
- 138) MÜLLER: E.: « Ueber die quantitative Extraktion des Cholesterins und seiner Ester aus Geweben und Körperflüssigkeiten. Z. tchr. f. ». *Biol. Bd.* 88, S. 132, 1928.
- 139) MÜLLER E.: (citato da ZOIA).
- 140) MUNCK: (Citato da ZOIA).
- 141) NAGANO J. e TACHEUCHI M.: « A case of cholesterol pleurisy found at autopsy of gastric cancer ». *Gan.* pag. 287-9 (da Army Medical Library).
- 142) NAGANO J.: *Cholesterol pleurisy*, 2 case, *Kekkaku* (Abstract Sect) 18, p. 31-32, July, 24, 1940.
- 143) NATALI A.: « Pleuriti colesteriniche ». *Riv. Ospedal.*, vol. XII, n. 11, pag. 333-340, 1922.
- 144) NAUNYN: « Ueber die Chemie der Tansudate und des Eiters ». *Reichert's Dubois Archiv.*, 1865, pag. 166 e seguenti).
- 145) NEUBER: (citato da MALAGUTI).
- 146) NITZESCU, CADARIU e BENETATO: *Comp. rend. de la Soc. de Biol.*, 1925, vol. 92, pag. 296 e 1929, vol. 101, pag. 71.
- 147) NOMURA: *Tohoku Jour. Exper. Med.*, 1924, pag. 677.
- 148) OETTINGER: (citato da COYON, FIESSINGER e MEGNANT e nella Tesi di TRICAUD).
- 149) OKUBO: *Tohoku Jour. Exper. Med.*, 1924, pag. 171.
- 150) ORSI e VILLA: « Sulla patogenesi dei versamenti ». Studio comparativo dei caratteri fisici e dei componenti chimici del sangue e dei versamenti delle grandi sierose. *Folia di Clin. Chim. e microsc.*, vol. II 1927, pag. 505.
- 151) ORSI e VILLA: Studio comparativo dei caratteri fisici e componenti chimici del sangue e dei versamenti delle sierose. *Folia di Clin. Chimica e microscopica*, fasc. IV, 1926, pag. 190.
- 152) PETERS'N e WILLIS: *Archiv. Intern. di Med.*, 1926, vol. 38, e 1927, vol. 39.
- 153) PISSAVY et MONCEAUX: « La caroténémie des tuberculeux ». Ses rapports avec l'hypocholesterinémie. *Presse Medic.*, 1927, n. 79.
- 154) PONTICACCIA: « La reazione eosinofila pleuroematca nel corso del pnx artificiale ». *Giorn. di Clin. med.*, 1927, fasc. XVIII.
- 155) POUPY: « Epanchement chyliforme de la plèvre ». (These de Paris, 1898-99 citato da TRICAUD).
- 156) PRIMANGELI: *Policl. Sez. Pratica*, n. 41, pag. 1128, 1934.
- 157) PUNTE VELOSO S.: « Devrames qu'iliformes de la pleura ». *Archiv. de Med. e Chir.*, y Espec., n. 34, pag. 167-171, 1931.
- 158) REALE: « Fisiopatologia della colesterina ». *Il Morgagni*, 1924, n. 10.
- 159) REICHER: *Verhandl der Kongress F. Inn. Med. Wiesbaden*, 1911.
- 160) REICHSTEIN: *Ergebn. d. Vitamin u. Hormonforsch.* I, pag. 334, 1938.
- 161) RICCI M.: « Su di un caso d'iperite colesterinica ». *Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia*, n. 13, 15 luglio 1951, pag. 391-394.
- 162) ROGER e BINET (e coll.): « Numerosi lavori riassunti nel volume di Roger: « Questions actuelles de biologie Médicale ». Masson, 1924.
- 163) RONA e PAULOVIC: *Bioch. Zeitschr.*, 1922, vol. 80 a 84,

- 164) ROSENBAUGH: « Die Erkrankungen des Brustfalls ». (*Nothnagel Handbuch*, 1894. Bd. 14. I.T.S., 33).
- 165) ROUILLARD J. et NATIVELLE: « Un cas de pleurésie à cholestérine: présence d'un ferment lypasique dans l'épanchement ». *Bull. et Mémoires des Hôpitaux de Paris*, n. 51, pag. 1717-1721, 1928.
- 166) RUPPERT: « Ueber Cholesterinexudate in den pleurahöhlen ». *Munch. Med. Wochenschr.*, S. 510, 1918.
- 167) SAGARA I. J.: « Cholesterol pleurisy; case. Kekkaku ». (*Abstract Sect.*) 16, pag. 44-45, June 24, 1938.
- 168) SAYAGO G., VILLAR DEL I. J.: « Colesterol y tuberculosis ». *Prensa Medic Argent.*, n. 18, pag. 1293-1302, 1932.
- 169) SCHAEDE: *Physikal. Chemie in d. inner. Med.*, 1923.
- 170) SCHULMANN: « Pleural effusion, largely cholesterol ». *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, vol. 68, pag. 1256, 1917.
- 171) SECCHI: « Sul contenuto di coleslerina nel s'co di sangue in condizioni patologiche ». *Gazzetta Intern. di Medicina e Chirurgia*, 1913, n. 26.
- 172) SECCHI: « La coleslerina nell'organismo umano normale e malato ». *Gazzetta Intern. di Medicina e Chirurgia*, 1913, N. 27, 28, 29, 30, 31.
- 173) SEU: « La coleslerinemia dell'uomo dopo la splenectomia ». *Policl. Sez. Chirur.*, 1926, n. 7.
- 174) SHARPE: « Two cases of cholesterol pleural effusion ». *Brit. Med. Journ.*, pag. 462, 1919.
- 175) SHOPE: *Journ. of Biol. Chemistry*, vol. 80, pag. 127, 1928 (citato da B. VÈRE).
- 176) SICHET P.: « Pleurite con coleslerina in essudato. Clujul Medical ». *Clinica dermatologica*, Cluj (Romania), 16, pag. 191-192, aprile 1935.
- 177) SINGER E. O. A. and WHITBY E. V.: « Encysted pleural effusion containing cholesterol ». *Brit. Med. Journ.*, II, pag. 646, 1925.
- 178) SOSSI O.: « Considerazioni su alcuni casi di pleurite coleslerinica ». *Annali dell'Istituto « Carlo Forlanini »*, 13-3-1951, pag. 247-255.
- 179) STEIN: *American. Rev. Tubercul.*, 1947, pag. 305.
- 180) STEIN H. F.: « Cholesterol effusion: case ». *Amer. Rev. of tuberc.*, 56, pag. 305-307, ottobre, 1947.
- 181) STEIN H. F.: « Cholesterol-thorax in tuberculosis (cholesterol pleurisy): Reports of a Case ». *Archiv. of Intern. Med.*, n. 49, pag. 421-428, 1932.
- 182) STOCKMANN: « Les pleurésies à cholestérine ». *Thèse de Paris*, 1924.
- 183) TANNHAUSER: *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 141, pag. 290, 1923.
- 184) TESTI: « Pleurite ad essudato chiliforme ». *Gazzetta Intern. di Medicina e Chirurgia*, 1912, n. 22.
- 185) TRICAUD: « Les pleurésies à cholestérine ». *Thèse de Lyon*, 1927.
- 186) TUKEWITCH: *Biochem. Zeitschr.*, vol. 213, 1929, pag. 439.
- 187) UMBER: *Berliner Med. Gesel.*, 19 marzo 1920, rif. in *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1920, n. 24, pag. 569.
- 188) VASATURO: « La pleurite coleslerinica ». *Studium*, n. 2, 1925.
- 189) VATE: « Pleurésie purulente latente ». *Thèse de Nancy*, 1889, citato da TRICAUD.
- 190) VIGNOLO-PALOMBELLA: « La presenza e l'importanza degli eosinofili nei versamenti ». *Atti della Società Italiana di Medicina Interna*, Edit. Pozzi, 1928, parte I, pag. 259.
- 191) WEEMS: « Cholesterolhydrothorax: observations upon a case ». *The Americ. Journ. of Med. Sciences*, vol. 516, pag. 20, 1918.
- 192) YWATA Y. e MUNEHISA K.: « Pleurite coleslerinica con interessanti sintomi clinici ». *Nagasaki Igakkwai Zani*, 15, pag. 903-905, June 25, 1937.
- 193) ZOIA L.: *Il Morgagni*, 1899, n. 11-12.
- 194) ZUCCOLA: « Su un caso di peritonite coleslerinica ». *Tuberculosis*, fasc. XII, 1924.
- 195) ZUNZ E., GOWAERTS P. e PERMANS M.: « Un cas de pleurésie à cristaux de cholestérine ». *Travaux de l'Amb. de l'Océan*, fasc. I, pag. 229-247, 1918. Citato da BIGNAMI e da CHAUFFARD e GIRARD.

BIOCHIMICA DEI VERSAMENTI E DEL COLESTEROLO

- 1) ABERHALDEN E. and WELLS: *Fermentforschung A.*, 76, 1921.
- 2) ACHARD CH., BOUTARCH A. e ROY M.: *Bull. Accadem. Medic. de Paris*, III, 569, 1934.
- 3) AMMON ROBERT e JARMA MAIRE: « The Enzymes. Chemistry and Mechanism of action vol. I, parte I, pag. 436. Edit. by James B. Sumner, Karl Myrback.
- 4) ANTIGNETTI L.: *Pathologica*, 27-182, 1935.
- 5) ANTONIANI e ZANELLI: Studio sulla coleslerina cerebrale umana. *Rend. della R. Accademia dei Lincei. Classe Scienze Fisiche*, Serie 6^a, 2^o semestre. 1932.
- 6) ARTOM: *Archiv. Intern. de Physiol.*, 45, 32, 1937.

- 7) ARTOM.: Convegno Volta sulla nutrizione. R. Accademia d'Italia, Roma, 1937.
- 8) ARTOM.: *Rivista Scientifica*, 2, 3, 1937.
- 9) ARTOM.: *Rivista di Patologia Sperimentale*, 8, 84, 1937.
- 10) ARTOM.: *Nature*, 139, pag. 836, 1937.
- 11) BECK LAUBER: « Zur Frage der aktuellen Reaktion von Körperflüssigkeiten. (Gelenkexudaten secreten usu). *Archiv. Klin. Chir.*, 155, 469-485, 1929.
- 12) BURGHIM: *Klin. Wochenschr.*, n. 18, 1929, e n. 9, 1931. « Sulla colesterina nei tessuti neoplastici ».
- 13) BASTEN G.: *Arch. Pathol. Anat. Physiol.* (Wirchow's), 220, 176, 1915.
- 14) BERGMANN W.: *Journ. of Biol. Chem.*, 107, pag. 527, 1934. « Colesterina nel *Bombix mori* ».
- 15) BEUMER e LEHMANN: *Beitschr. f. d. ges. Exper. Mediz.*, 37, pag. 274, 1923.
- 16) BICK: « Contributo sperimentale alla artrite, Influenza dei fattori "trauma e acidosi" sulla produzione dell'artrite deformante ». *Archiv. Ital. di Chirurg.*, 31, pag. 251-267, 1932.
- 17) BIERICH H. S.: *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 201, p. 157, 1913. « Colesterina nei tessuti neoplastici ».
- 18) BLOOR: *Physiol. Review.*, 19, pag. 557, 1939. « Legame degli acidi grassi con la colesterina per il loro trasporto nel sangue ».
- 19) BOLAFFI: *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 30, pag. 170, 1929. « Colesterina nei tessuti neoplastici ».
- 20) BÜRGER e OETER: *H. S. Zeitschr. phys. Chem.*, pag. 182-184, 1929.
- 21) BUTERNANDT: *Ein Querschnitt durch die neueste Medizin.*, pag. 46, 1940, Edit. Fischer, Jena.
- 22) CAILLEAU: *Annales Institut. Pasteur*, 59, pag. 137 e 293, 1937 e *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 127, 1938.
- 23) CANOVA-AGNELLO: « Alcuni caratteri fisici e chimici dell'empima tubercolare studiati anche a varia altezza ». *Annali Istituto « C. Forlanini »*, pag. 232-244, 1939.
- 24) CANTAROW A.: *Americ. Journ. Clin. e Pathol.*, 8, pag. 142, 1933.
- 25) CASASSA P. M.: « I versamenti delle grandi cavità sierose ». Edit. Ratterro, Torino.
- 26) CIONINI A. e BARONE V. G.: *Archiv. Scienze Mediche*, 56, pag. 51, 1932.
- 27) CITROMBERG S.: *Biochem. Zeit.*, 45, pag. 281, 1912.
- 28) CLEMENT G. and FRISCH A. M.: *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 140, pag. 472, 1946.
- 29) CRISTIANI v. *Zeitschr. S. Krebsforsch.*, 42, pag. 317, 1935. « La colesterinosterasi di fetterebbe nel sangue dei cancerosi ».
- 30) CRISTIANI v. *Wiener Klinische Wochenschr.*, 8, pag. 243, 1937.
- 31) DAM e STARUP: *Biochem. Zeitschr.*, 274, pag. 117, 1934. « Assorbibilità della colesterina e della sitosterina ».
- 32) DE BLASI A.: « Ricerche sulla reazione attuale del pus ». *La Clinica Chir.*, X, 4, pag. 397-418, 1934.
- 33) DE FRANCESCO: « L'importanza della reazione chimica attuale dei tessuti articolari nella patologia delle artrosi ». *Fisiologia e Medicina*, 4, pag. 527-551, (20 agosto 1939).
- 34) DE LIETO VOLLARO: *Archivio di Oftalmol.*, 20, 1913. « Sulla colesterinasi oculare ».
- 35) DERRIEU Y., JAYLE e FRIZET P.: *Compt. de la Soc. de Biol. de Paris*, 126, pag. 366, 1937.
- 36) DOGIELLO G. C. e TODOROW T.: *Rivis. di Clinica Medica*, 35, pag. 168, 1934-1942.
- 37) DOMAGK: *Verhandl. d. d. Pathol. Ges.*, 31, pag. 121, 1938. « Azione cancerogena dei lipidi ».
- 38) DONNAN e COLL.: *Zeitschr. f. Elektrochem.*, 17, 252, 1914.
- 39) DONNAN e COLL.: *Chem. Reviews*, 1-73, 1924.
- 40) ENDERLEN, THANHAUSER e JENKE: *Klin. Wochenschr.*, n. 50, 1926 e *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, 130, pag. 292, 1928.
- 41) FOÀ C.: *Giornale R. Accademia Medica*, Torino, 25 maggio 1915.
- 42) FONTAINE T., LE BRETON E. and PANATALEON J.: *Compt. rendue de la Soc. de Biol.*, 137, pag. 611, 1943.
- 43) FRAZER e STEWART: *Journ. of Physiol.*, n. 90, 1937. « Sulla natura degli emocroni nel sangue ».
- 44) GILLIGAN D. R. e ALTSSCHULE M. D.: *Journ. Clin. Invest.*, 43, pag. 501, 1939.
- 45) GRIGAUT: *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, n. 68, 1916.
- 46) HAANSTEEN e CRANNER: *Ber. d. bot. Ges.*, 37, pag. 380, 1919.
- 47) HAEFLER C.: « Physikalisch, chemische Probleme in der Chirurgie », Berlin, Springer, 1930.
- 48) HAEFLER C.: « Untersuchungen zur Molekularpathologie der Gelenkexudate und ihre klinischen Ergebnisse ». *Archiv. f. Klin. Chir.*, 156, pag. 20-42, 1929.
- 49) HAEFLER C.: « Zur Frage der aktuellen Reaktion der Gelenkexudate und der Technik

- ihrer Messung, und zur Frage der Saurewirkung als Ursache der arthritidis deformans ». *Deutsc. Zeit. f. Chirurg.*, 209, pag. 211-239, 1928.
- 50) LEVERSY e LUNDGAARD: *Nature*, 140, pag. 275, 1937.
 - 51) HÜTHLE: *Zeit. Physiol. Chem.*, 21, pag. 342, 1895-96.
 - 52) IMAIZUMI M.: *Journ. Biochem. Japan*, 27, pag. 2227, 1938.
 - 53) KENNAWAY e SAMPSON: *Journ. of Pathol. a. bacter.*, 31, pag. 609, 1928. « Derivati cancerogeni dalla colesterina ».
 - 54) KLEIN V. Z.: *Physiol. Chem.*, 1, pag. 254, 1938.
 - 55) KLEIN V. Z.: *Physiol. Chem.*, pag. 259-268, 1939.
 - 56) KONDO K.: *Biochem. Zeitschr.*, 26, pag. 243 e 27, pag. 427 e 436, 1910.
 - 57) LASCH CH.: « Die bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration in Gelenkergüsse ». *Archiv. f. Klin. Chir.*, 141, pag. 124-129, 1926.
 - 58) LE BRETON E. and PANTALEON J.: *Comp. rend. de la Soc. de Biol.*, 38, pag. 138, 1944, e *Archiv. f. Physiol.*, 1, pag. 63, 1947.
 - 59) LE BRETON E. and PANTALEON J.: *Archiv. sci. Physiol.*, 1, pag. 199, 1947.
 - 60) LETTRÉ H. u. INHOFFEN H. H.: Ueber sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe. F. Enke Verlag. Edit. Stuttgart, 1936.
 - 61) LETTRÉ H. u. INHOFFEN H. H.: *Annal review of Biochem.*, 3, pag. 87, 1941.
 - 62) LIEBERMANN e BURCHARDS: *Berlin*, 18, pag. 1804, 1885.
 - 63) LOEB J.: *Journal of. Gen. Physiol.* 3-4, 1922.
 - 64) LUSTIG B. e MANDLER: *Biochem. Zeitschr.*, 249, 1932. « Colesterina nei tessuti neoplastici ».
 - 65) MAGISTRIS H.: *Erg. d. Physiol. di Ascher-Spiro*, 31, 1931. « Interessante monografia sui lipoidi in biologia ».
 - 66) MAZZA e MALAGUZZI-VALERI: *Archiv. di Scienze Biologiche*, 1939. « Azione della lipasi pancreatica sugli esteri colesterinici ».
 - 67) MELLI G.: « Di alcune proprietà chimico-fisiche degli essudati e trasudati ». *Lo Sperimentale*, pag. 560-573, 1926.
 - 68) MELLI G.: « La genesi degli essudati e trasudati ». *Archiv. di Patologia e Clinica Medica*, pag. 489-515, 1927. In questo lavoro è riportata un'ampia bibliografia sull'argomento, comprendente 142 lavori, alla quale rimandiamo il lettore.
 - 69) MUELLER J. M.: *Journ Biol. Chem.* 27, p. 463, 1916.
 - 70) NEDVEDSKI S. W.: *Zur Physiol. Chem.*, 69, p. 236, 1935.
 - 71) NGUYEN VAN THOAI: *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 139, p. 467, 1943.
 - 72) NOMURA T.: *Tohku J. Exper. Med.*, 4, p. 677, 5, p. 323, 1924.
 - 73) PANTALEON J.: *Doctoral Thesis.*, Paris, 1944.
 - 74) POLETTINI: *Tumori*, 25, p. 122, 1939.
 - 75) QUAGLIARELLO G. e CEDRANGOLO F. e SENISE C.: « Idrolisi e sintesi enzimatica degli esteri colesterinici ». *Boll. della Società Italiana di Biologia Sperimentale*, Vol. XVI, p. 446-447, 1941.
 - 76) QUAGLIARELLO G. e CEDRANGOLO F.: « L'azione idrotropa del glicolato di sodio e della bile sul colesterolo e suoi esteri ». *Bollettino della Società Italiana di Biol. Sperimentale*, 16, p. 446, 1941.
 - 77) REICHE F.: *Zeit Klin. Med.*, III, p. 455, 1929.
 - 78) REICHESTEIN: *Egebn. d. Vitamin. u. Hormonforsch.*, I, p. 334, 1938.
 - 79) REJSEK: *Journ. of. Biol. Chem.*, 120, p. 625, 1937.
 - 80) REMESOWW: *Biochem. Zeitschr.* 171, p. 89, 1926.
 - 81) REMESOW: *Ber. d. d. Chem. Ges.* 67, p. 134, 1934. Un sol di Colesterina ha certe proprietà enzimatiche, ad esempio: catalasiche.
 - 82) RIEGEL C. I. S., RAYDIN. and. ROSE J.: *Biol. Chem.* 120, p. 523, 1937.
 - 83) RITTENBERG and. SCHOENHEMER: *Journ. of. Biol. Chem.*, 121, p. 235, 1937.
 - 84) ROBINSON: *Journ. Sol. Chem. Inds.*, 53, p. 1062, 1934.
 - 85) ROCHE J., OLMER J. e SAMUEL: *Bullet. Société Chimie et Biol.*, 21, p. 1264, 1939.
 - 86) ROFFO: *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 49, p. 341, 1939. Azione cancerogena di un derivato frenantenico con spettro definitivo nell'ultravioletto formato per ossidazione della colesterina.
 - 87) ROFFO: *Boll. Intern. di Medicina Sperimentale*, Buenos Ayres, 46, p. 589, (1937). Azione Cancerigena della colesterina irradiata nei ratti (colesterinolisi).
 - 88) ROFFO: *Bollett. Intern. di Med. Exper.*, Buenos Ayres, 48, p. 407, 1939 e *Prensa Medica Argentina*, 26, p. 619, 1939. Azione cancerogena dei grassi bolliti in cui si avrebbero prodotti di colesterinolisi.
 - 89) ROFFO: *Bollett. del Instit. de Med. Experim.* de Buenos Ayres. 1928-32. « Colesterina nei tessuti neoplastici ».
 - 90) RONA e DEUTSCH: *Biochem. Zeitschr.* 171, pag. 89 1926.
 - 91) RONDONI P.: *Biochimica*, U.T.E.T., V^a Edizione 1945,

- 91) ROSENHEIM: *Journ. Soc. Chem. Indust.* 51, p. 464, 1932.
- 92) ROSENHEIM e KING: *Annal Review of Biochem.*, 3, p. 87, 1934.
- 93) SALKOWSKI: *Pflüger's Archiv. f. d. ges. Physiol.* 6, p. 207, 1872.
- 94) SAVIANO M. e BACCARI V.: « Ricerche sulla scissione e la sintesi enzimatiche degli esteri colesterinici ». *Archiv. di Scienze Biol.*, Vol. 31, p. 22-27, 1946.
- 95) SCAGLIETTI-CASUCCIO: « Determinazione del Ph negli essudati osteo-articolari » *Riforma Medica*, 52, p. 210-212, 15 febbraio 1936.
- 96) SCHADE NEUKIRCH e HALPERT: *Zeit. f. ges. Experim.*, n. 24, 1921.
- 97) SCHÖNHEIMER R. and YUASA D.: *Zeit. Physiol. Chem.*, 19, p. 180, 1929.
- 98) SCHÖNHEIMER R. von BEHRING U. and HUMMEL R.: *Zeit. Physiol. Chem.*, 192, p. 117, 1930.
- 99) SCHÖNHEIMER R.: *Science*, 87, p. 221, 1938 e *Journ. of Biol. Chem.*, III 112-113, 1935-36.
- 100) SCHÖNHEIMER R. e SPERRY W. M.: *Journ. of Biol. Chem.* 106, p. 745, 1934.
- 101) SCHRAMM G. and WOLFF A.: *Zeit. Physiol. Chem.* 263, p. 61, 1940.
- 102) SCHRAMM G. and WOLFF A.: *Zeit. Physiol. Chem.* 263, p. 73, 1940.
- 103) SHULTZ J. H.: *Biochem. Zeit.*, 42, p. 255, 1912.
- 104) SINCLAIR R. G.: *Journ. of Biol. Chem.*, 114 e 115, 1936.
- 105) SINCLAIR R. G. and CHIPMAN L.: *Journ. of Biol. Chem.*, 167, n. 773, (1947).
- 106) SINCLAIR R. G.: *Physiol. Reviews*, 14, p. 351, 1934.
- 107) SYM: *Enzimologia*, Vol. 1, p. 1936 e seg.
- 108) SPERRY W. M. and STOYANOFF V. A.: *Jour. Biol. Chem.*, 126, p. 77, 1938.
- 109) SPERRY W. M.: « Cholesterol esterase in blood ». *Journ. of Biol. Chemis.* Vol. III, p. 467-478, 1935.
- 110) TARANTINO: « La reazione attuale dei liquidi articolari in varie forme di atropatie ». *Arch. e Atti della Soc. Ital. di Chirurg.*, Vol. 42, p. 688-697, 1935.
- 111) THANNHAUSER S. J.: *Deutsch. Archiv. Klin. Med.*, 141, p. 290, 1923.
- 112) THANNHAUSER S. J. and SHABER H.: *Klin. Wochenscr.*, 5, p. 252, 1926.
- 113) TRINCAS M. e PESCATORI F.: « Il valore del Ph. negli essudati pleurici e polmonari ». *La Clinica*, Anno III, Marzo 1937, n. 3, p. 282-285.
- 114) UTZINO S. u. TSUNOO S.: *Zeit. Physiol. Chemis.* 1937.
- 115) VERCELLONE A.: « Sull'esterificazione enzimatica delle sterine ». *Biochimica e Terapia Sperimentale*, p. 207-212, 1938.
- 116) VERHANDL: *Deutsch. Pathol. Gesellsch.* XVIII, 163, 1923. Arco corneale per deposito di esteri colesterinici.
- 117) VILLA: *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, Fasc. 5, 1926.
- 118) WILLSTÄTTER: Baman. e Rohedewald *Zeit. Physiol. Chemisc.*, 188, p. 107, 1930, 204, p. 181, 1932.
- 119) WILLSTÄTTER e MAYER C.: 41, p. 2199, 1908 Berlin.
- 120) WILLSTÄTTER e ROHDEWALD: *Enzimologia*, 8, 1, 1940.
- 121) WILLSTÄTTER e ROHDEWALD: *Untersuchungen ueber Enzyme*. Springer, Berlin, 28.
- 122) WAREMBOURG e Coll.: *Therapie*, X, 1955, pag. 9-31.
- 123) WINDAUS H. S.: *Zeitschr. f. Physiol. Chemis.* 241, p. 100, 1936.
- 124) ZANOLI: « Ricerche chimiche e biologiche nel pus tubercolare ». *Chirur. degli Organi di Movimento*, Vol. II, p. 274-300, Aprile 1927.
- 125) ZIRILLI G.: « Il comportamento del Ph. nei liquidi parapneumotoracici semplici e purulenti ». *Annali Istituto Forlanini*, 1942, p. 10-20

Ref. 1. R. A. 12 491

TIP. U. QUINTILY ROMA

