

Istituto di Patologia e Clinica Medica della R. Università di Messina
diretto dal Prof. G. IZAR

SEBASTIANO FAMULARI

assistente

TIBERIO GULLUNI

assistente volontario

Significato semiologico della contrattilità splenica e della
contemporanea reazione ematica adrenalina in soggetti
asplenomegalici ed in alcune forme di splenopatie

ESTRATTO DAL "MORGAGNI",
N. 34 — 1929



SOCIETÀ EDITRICE LIBRARIA

* * MILANO - VIA AUSONIO, 22 * *

1929

La milza, organo eminentemente linfoide per la ricchezza di vasi sanguigni, viene anche considerata una ghiandola vascolare sanguigna.

A tale riguardo non ci sembra fuor di luogo rievocare alcune particolarità anatomiche dell'organo inerenti al piano delle nostre ricerche.

Dalla faccia interna della capsula fibrosa che avvolge la milza si distaccano numerosissimi prolungamenti trabecolari (*trabeculae lienis*), che si portano nell'interno dell'organo. Del pari la tunica fibrosa della milza, in corrispondenza dell'ilo, si riflette sui vasi sanguigni e con questi penetra nell'interno dell'organo formando delle guaine cilindriche che con essi si dividono e si suddividono; ciascuna di queste guaine contiene nella sua parte centrale, in mezzo ad un tessuto connettivo lasso, un'arteria, una vena, ed uno o due canalicoli linfatici. Queste ramificazioni vascolari e connettivali si dividono e si suddividono, dando origine a prolungamenti che si anastomizzano e s'intrecciano in tutti i sensi. Si forma così un sistema di cavità od areole, sede del tessuto proprio della milza.

Nei seni venosi di questo tessuto si trova una grande quantità di sangue stagnante che fa assumere alle cavità che lo contengono aspetto di veri e propri serbatoi sanguigni.

Gli elementi cellulari liberi che si trovano nel reticolo della polpa, sono rappresentati da linfociti, che sono i più numerosi, da leucociti

mononucleati di grande volume, da leucociti polinucleati, meno numerosi dei precedenti, contenenti parecchi nuclei, da fagociti e splenociti, che sono cellule linfatiche contenenti nel loro protoplasma, per averli incorporati, dei residui di emazie o di pigmento.

Molti eritrociti della polpa vengono ad acquistare caratteri particolari; infatti fra quelli di aspetto normale se ne trovano altri in diverso modo alterati: deformati, decolorati, ridotti allo stato di semplici frammenti, sia liberi, sia conglobati nel protoplasma di qualche fagocito.

In generale questo particolare stato dei globuli rossi si attribuisce all'attività ematolitica della milza, di distruggere fra i globuli rossi del sangue quelli più vecchi ed inetti. Tali globuli, caduti nella polpa, sono organi funzionalmente morti e destinati a scomparire.

Istologicamente le capsula fibrosa della milza, capsula di Malpighi, ed i suoi prolungamenti sono essenzialmente formati da fibre connettivali e da fibre muscolari lisce.

Tutta la vasta e complessa impalcatura connettivale e vascolare su descritta, che a prima vista sembrerebbe avere esclusivamente ufficio di sostegno per il tessuto proprio della milza e mansioni circolatorie per quanto riguarda il sistema vasale, possiede invece anche un'altra ed importante funzione.

Infatti, è cosa nota da lungo tempo, la milza, in condizioni fisiologiche, per l'attività della muscolatura della sua capsula, delle trabecole, e dei vasi, sotto l'influenza di molteplici fattori, viene a subire movimenti di contrazioni e contemporanee modificazioni di volume.

Così il Roy, mediante il metodo pletismografico applicato in sito ha potuto mettere in rilievo negli animali spontanee variazioni di volume dell'organo.

Il Brucke, negli animali narcotizzati, ha dimostrato che mettendo a nudo la milza, questa viene a subire movimenti di contrazione sotto l'azione di una corrente indotta.

Tali ricerche furono continuate da altri Autori, che giunsero alle medesime conclusioni.

Verso la fine del secolo XIX il Cl. Bernard ed il Bian avevano anche sospettato che la milza fosse un serbatoio di riserva sanguigna contrattile.

Anche nell'uomo diversi ricercatori hanno messo in rilievo che in seguito ad iniezione di adrenalina la milza si riduceva nel suo volume (Dazzi, Schenk, Meyer, Frey, Oebuc, Abel, Pagniez). Alcuni fra questi hanno pure rilevato che la contrazione splenica adrenalinica determina un aumento di globuli bianchi con linfocitosi, considerando il fenomeno come una mobilitazione e successivo passaggio in circolo di elementi linfoidei esistenti nelle lacune della milza (Dazzi, Frey, Agemann, ecc.).

Questi ultimi Autori, sfruttando tale principio, hanno tentato di applicare il metodo in clinica per valutare il grado di funzionalità della milza, stabilendo che un aumento di leucociti inferiore a 1.500 dimostra un'alterazione della sua struttura e della sua funzionalità, mentre un aumento superiore è indice di integrità funzionale dell'organo.

Successive ricerche hanno dimostrato che la leucocitosi adrenalinica può mancare anche in soggetti con milza normale, mentre può essere presente in soggetti con affezioni spleniche ed anche in splenectomizzati (Aybar, Kreuter, Schenk, Pagniez, Cosse, Escalier).

Studi successivi sul potere contrattile della milza hanno preso in esame, quale effetto della fisiologica contrattilità splenica, non più gli elementi bianchi ma gli eritrociti, che stagnanti in gran numero negli stazi lacunari, vengono attivamente versati in circolo ad ogni contrazione dell'organo. Il Barcroft, nel cane, ha dimostrato che in condizioni normali la milza è tenuta distesa da una grande quantità di sangue contenuto nella sua polpa e che l'emorragia, il salasso, l'intossicazione da ossido di carbonio, il lavoro muscolare sono fattori capaci di provocare una contrazione della milza e quindi passaggio in circolo di globuli rossi. Il che spiega in modo facile la poliglobulia che si riscontra talvolta in tali condizioni.

Secondo Binet la milza è da considerarsi anche come organo di riserva per le piastrine le quali anch'esse vengono versate in circolo dalle contrazioni spleniche.

Anche l'iperglobulia che segue a forti depressioni atmosferiche (alpinisti, aviatori) è spiegata con una contrazione meccanica della milza.

Le più recenti ricerche al riguardo sono quelle del Greppi, il quale ha potuto mettere in rilievo che nei tumori di milza da stasi, e in particolare nella splenomegalia tromboflebitica, sotto l'azione dell'adrenalina la milza reagisce con contrazioni energiche seguite da spiccata riduzione dello organo, rilevabile sia all'esame semiologico sia radiologicamente, a cui si associa una modificazione importante nello stato volumetrico del sangue.

Questa speciale reazione ematica adrenalinica viene così ad assumere un altissimo valore diagnostico, sia nei casi in cui la sintomatologia cardinale della splenomegalia tromboflebitica non è ancora manifesta e quindi la diagnosi clinica non è assolutamente possibile, sia come contributo al diagnostico differenziale tra la splenomegalia da stasi e le numerose forme di splenomegalia di natura produttiva o infiltrativa che danno luogo a tumori compatti.

Successivamente il Villa, in un caso di voluminoso tumore splenico con quadro clinico differente da quello tromboflebitico, mediante l'iniezione di 1 mmgr. di adrenalina sotto cute, ottenne una spiccatissima e transitoria riduzione dell'organo seguita da notevoli e molteplici modificazioni della massa sanguigna in toto.

Per consiglio del nostro Maestro abbiamo sperimentato in Clinica la prova all'adrenalina per studiare se fosse possibile valutare con questo metodo, in base al grado di contrattilità e alle reazioni ematologiche, lo stato anatomico e funzionale dell'organo.

Le ricerche sonostate condotte in un certo numero di soggetti a milza clinicamente normale, da servire come controllo dal punto di vista della reazione ematologica dato che in condizioni normali non è possibile mettere in rilievo la riduzione di volume della milza, provocata dalla adrenalina, e su un primo gruppo di splenopatie ed elemento etiologico vario. Ci fu data pure occasione di fare delle ricerche su di un soggetto splenectomizzato da 8 anni.

* * *

TECNICA.

A soggetto a digiuno, dopo avere precedentemente alla prova eseguito l'esame morfologico del sangue, delimitata esattamente la milza e rilevate le sue caratteristiche, si iniettano per via endovenosa $\frac{2}{10}$ di mmgr. di adrenalina Clin.

A intervalli consecutivi di 10, 20, 30, 60 minuti dall'iniezione, utilizzando quattro pipette contaglobuli per ciascun soggetto, si pratica il conteggio dei globuli rossi e si allestiscono strisci per la formula leucocitaria, mentre per i globuli bianchi, dopo alcuni saggi preliminari, i conteggi furono ridotti a due, con intervallo di 30 a 60 minuti dall'iniezione.

In parallelo a queste ricerche si procede all'esame semiologico della milza per mettere in rilievo le eventuali modificazioni avvenute.

Il comportamento della pressione sanguigna prima e dopo l'iniezione e la reazione generale determinata dalla adrenalina escludono in modo formale qualsiasi causa di errore dovuto a mancata o diminuita attività dell'ormone.

Abbiamo preferito la via endovenosa allo scopo di avere una reazione uniforme intensa ed immediata evitando così tutte quelle possibili cause di errore inerenti all'assorbimento della adrenalina, iniettata sotto cute (ossidazione).

* * *

CASO I. Saltamacchia Nunzia — Diagnosi clinica: ptosi viscerum.

Milza di volume normale, leggermente ptosica, palpabile nelle profonde inspirazioni. Pr. Mx. 160.

Iniezione endovenosa alle 9.46' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 210.

TAVOLA I.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10'	20	30	60
4.280.000	5.010.000	5.480.000	5.800.000 aumento ↓ 1.520.000	4.300.000

GLOBULI BIANCHI												
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti		
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	
Prima	9400	65	6110	2	188	—	—	29	2726	4	376	
Dopo min.	10	—	67	—	2	—	—	27	—	4	—	
	30	9400	66	6204	2	188	—	—	28	2632	4	376
	60	9600	64	6144	—	—	—	—	25	2400	10	960

Subito dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, palpazione, ambascia precordiale, midriasi.

La milza non si riesce più a palpare durante le profonde ispirazioni fin dopo un'ora circa dall'iniezione. In seguito riassume i caratteri primitivi.

CASO 2.^o. Longhitano Orazio — Diagnosi clinica: ulcera gastrica-vagotonismo.

Milza nei limiti. Pr. Mx. 170.

Iniezione endov. alle ore 9.11' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 260.

TAVOLA II.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
5.420.000	5.820.000 aumento ↓ 400.000	5.410.000	5.490.000	5.490.000

GLOBULI BIANCHI

Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	12200	68	8296	—	—	—	—	22	2684	10	1220
Dopo min.	10	70	—	—	—	—	—	20	—	10	—
	30	13200	78	10296	—	—	—	17	2244	5	660
	60	15800	59	9322	—	—	—	26	4108	15	2370

Subito dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, palpitazione, midriasi.

Caso 3.^o. Luciano Lavinia — Diagnosi clinica: invaginazione ceco-colica cronica.

Milza nei limiti. Pr. Mx. 150.

Iniezione endov. alle 10.4' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 200.

TAVOLA III.

GLOBULI ROSSI

Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
5.570.000	6.000.000	6.250.000 aumento ↓ 650.000	6.200.000	5.800.000

GLOBULI BIANCHI

Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	6000	66	3960	—	—	3	180	25	1700	6	360
Dopo min.	10	64	—	—	—	3	—	27	—	6	—
	30	5900	76	4484	—	—	—	16	944	8	472
	60	6100	67	4087	1	61	1	61	21	1281	10

Subito dopo l'iniezione: leggero pallore del volto, lievissima ambascia precordiale, midriasi.

Caso 4.^o. Garofalo Salvatore — Diagnosi clinica: catarro bronchiale cronico.

Milza nei limiti. Pr. Mx. 130.

Iniezione endov. alle 10.20' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 200.

TAVOLA IV.

GLOBULI ROSSI

Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
5.250.000	6.440.000 aumento ↓ 1.190.000	6.160.000	6.310.000	6.300.000

GLOBULI BIANCHI

Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	7000	59	4130	1	70	—	—	35	2450	5	350
Dopo min.	10	47	—	2	—	—	—	25	—	26	—
	30	8000	50	4000	—	—	—	40	3200	10	800
	60	7000	61	4270	—	—	—	38	1960	11	770

Subito dopo l'iniezione: pallore del volto, palpitazione, ambascia precordiale, midriasi.

Caso 5.^o. Marisco Giuseppina — Diagnosi clinica: avvelenamento acuto per permanganato di potassio.

Milza nei limiti. Pr. Mx. 170.

Iniezione endov. alle ore 9.57' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 220.

TAVOLA V.

GLOBULI ROSSI

Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
5.240.000	5.900.000 aumento ↓ 660.000	5.450.000	5.420.000	5.100.000

GLOBULI BIANCHI											
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	6800	76	5168	—	—	—	—	22	1496	2	136
Dopo min.	10	77	—	—	—	1	—	50	—	2	—
	30	6800	80	5540	—	—	—	17	1156	3	204
	60	7200	74	5328	—	—	—	19	1368	7	504

Subito dopo l'iniezione: pallore del volto, palpitazione, senso di svenimento, midriasi.

* * *

Nei cinque soggetti a milza clinicamente normale si è avuta una cospicua reazione ematica adrenalina nei riguardi del numero delle emazie, con un aumento di 1.520.000 nel primo caso, di 400.000 nel secondo caso, di 650.000 nel terzo, di 1.190.000 nel quarto e di 660.000 nel quinto.

Questi risultati mettono in evidenza una notevole diversità di reazione da soggetto a soggetto, spiegabile solamente con il diverso grado di stasi splenica fisiologica, non potendosi invocare altri fattori inerenti allo stato anatomico della milza stessa o ad una minore o maggiore attività della adrenalina.

La massima reazione si è avuta nel primo soggetto con milza ptosica, in una particolare condizione anatomica cioè, che favorisce certamente la stasi.

Infatti, il Weidreik ammette una doppia circolazione splenica: una attraverso i capillari ed i seni venosi, un'altra attraverso la polpa splenica, ed ammette pure che il circolo collaterale attraverso la polpa non sia aperto in modo continuo alla massa circolante, ma rappresenti un sistema di cavità nelle quali può raccogliersi e stagnare del sangue di composizione diversa da quello circolante.

Durante la contrazione splenica il sangue dei due sistemi può mescolarsi e passare in circolo: la successiva dilatazione apre invece la via ai globuli rossi che provengono dal circolo generale.

Dal punto di vista morfologico, nei preparati allestiti dopo la iniezione di adrenalina si sono riscontrati numerosi eritrociti con le caratteristiche degli elementi rossi della polpa splenica: fra essi in scarso numero gli elementi decolorati, più numerosi gli eritrociti frammentati.

Il numero degli elementi bianchi negli stessi soggetto a milza

normale, ha subito solo piccole variazioni in seguito al trattamento adrenalino (da 400 a 1.000 leucociti), appena superiori alle oscillazioni inerenti all'errore personale. È forse questa la ragione principale per cui vari Autori hanno negato alla adrenalina capacità mobilizzatrice sui globuli bianchi.

Ma quando si pensa che, dopo l'iniezione, i vari conteggi vengono eseguiti su di uno stesso volume di sangue di composizione molto differente da quello primitivo per il cospicuo aumento dei globuli rossi, si è indotti a concludere che l'aumento degli elementi bianchi sia reale e di molto maggiore di quello rilevato dai conteggi.

L'aumento più forte dei leucociti si è avuto nel secondo soggetto affetto da ulcera gastrica con sindrome vagotonica. Ci limitiamo a mettere in rilievo i reperti numerici senza trarre delle ingerezze col quadro vagotonico. Non è però improbabile che in questo caso lo stimolo adrenalino abbia provocato una forzata e più spiccata eccitazione simpatica con irritazione del midollo delle ossa e conseguente aumento dei leucociti polinucleari (Falta, Bertelli, Sveeger).

In quanto alla formula leucocitaria nei soggetti a milza normale le nostre osservazioni farebbero ritenere che l'adrenalina determini un aumento degli elementi mononucleari, sia a carico dei soli linfociti, sia a carico dei soli monociti, sia infine con aumento contemporaneo di entrambi.

Ma nel secondo e nel terzo soggetto vi fu aumento anche degli elementi polinucleari, sicchè in linea generale si può ritenere che la formula leucocitaria adrenalina assume instabili deviazioni sia verso le forme cellulari polinucleari che mononucleari, e il fatto potrebbe essere spiegato con una non uniforme distribuzione dei vari sistemi nella massa sanguigna mobilizzata.

L'aumento dei leucociti non si verifica dopo un periodo di tempo ben determinato, ma dopo un tempo variabile dai 10' ai 60' dall'iniezione.

Clinicamente non è stato possibile valutare variazioni nel volume della milza; solamente nel primo soggetto, in cui vi era una lieve ptosi splenica, non siamo riusciti, durante la prima ora dall'iniezione, a palpare la milza, che avanti l'iniezione debordava di 1 cm. dalla arcata costale nelle profonde inspirazioni.

* * *

Caso 6.º. Letteria Liotta — Soggetto splenectomizzato nel 1921 per morbo di Banti.

Condizioni attuali soddisfacenti. Pr. Mx. 160.

Iniezione endov. alle 10.30' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina Pr. Mx. 270.

TAVOLA VI.

GLOBULI ROSSI												
Prima		Dopo minuti										
		10	20	30	60							
3.470.000		3.480.000	3.400.000	3.500.000	3.410.000							

GLOBULI BIANCHI													
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti		Cellule endoteliali	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	6500	76	4940	—	—	—	—	21	1365	—	—	3	195
Dopo min. 10	—	49	—	2	—	—	—	41	—	6	—	2	—
30	8600	67	5761	—	—	—	—	29	2494	4	344	2	172
60	7700	69	5313	—	—	—	—	23	1771	7	539	2	154

Subito dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, palpitazione, midriasi.

In questo soggetto la reazione ematica, nei riguardi dell'aumento degli elementi rossi, è completamente mancata.

Si è invece avuto un notevole aumento degli elementi bianchi (2.000) che all'esame della formula leucocitaria appare quasi in totalità dovuto ad aumento dei linfociti.

Questo fatto ci induce ad ammettere che la linfocitosi non sia esclusivamente una reazione specifica adrenalina della milza, ma sia in parte legata ad altri organi produttori, come le ghiandole linfatiche, sulle quali, forse, agirebbe la adrenalina con lo stesso meccanismo con cui agisce sulla milza.

* * *

CASO 7.º. Albertini Vittorio — Diagnosi clinica: malaria estivo-autunnale (recente) con forme sessuate nel sangue.

Milza aumentata di volume: il bordo inferiore arriva a due cm. al di sopra dell'ombelicale trasversa, di consistenza aumentata, mobile, indolente, a superficie liscia; il limite anteriore-superiore trovasi al 7.º spazio intercostale all'esterno dell'ascellare anteriore. Pr. Mx. 149.

Iniezione endov. alle 9.52' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 210.

TAVOLA VII.

GLOBULI ROSSI												
Prima		Dopo minuti										
		10	20	30	60							
3.850.000		4.920.000 aumento ↓ 1.070.000	4.150.000	4.000.000	3.960.000							

GLOBULI BIANCHI													
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti		Splenciti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	5600	35	1900	—	—	—	—	45	2500	20	1100	—	—
Dopo min. 10	—	20	—	—	—	—	—	55	—	15	—	2	—
30	5000	53	2968	—	—	—	—	35	1900	12	672	—	—
60	5400	56	3024	—	—	—	—	32	1728	12	648	—	—

Subito dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, ambascia precordiale, midriasi.

Milza ridotta di volume in tutti i suoi diametri dopo 10' dall'iniezione: il polo inferiore è risalito di 3 cm. mentre il limite superiore si è abbassato di 2 cm.: la consistenza è aumentata. Dopo un'ora dall'iniezione la milza tende a riacquistare il volume primitivo.

A carico della serie rossa, nei preparati colorati e in special modo dopo mezz'ora dall'iniezione, si riscontrano numerosi eritrociti deformati, di cui alcuni con parassiti in varie fasi di sviluppo, altri ridotti in frammenti di varie dimensioni. Si nota pure aumento delle forme sessuate.

I conteggi dimostrano, dopo dieci minuti dall'iniezione, un cospicuo aumento di globuli rossi (1.070.000), che successivamente va diminuendo per rendersi appena sensibile alla fine dei 60 minuti.

A carico della serie bianca si ha aumento transitorio, appena sensibile, dei linfociti dopo 10' dalla iniezione mentre successivamente la formula s'inverte con aumento dei polinucleati.

In questo caso si sono anche messe in evidenza dopo dieci minuti dalla iniezione delle cellule bianche a nucleo voluminoso, molto granuloso, con protoplasma pallido, contenente dei frammenti di emazie a reazione tintoriale alterata, elementi che per i caratteri morfologici si identificano come cellule proprie della milza (splenciti).

Sulla natura di queste cellule si discute ancora se devono es-

sere considerate quali grandi mononucleati formati dai follicoli oppure quali cellule dell'endotelio del reticolo; la maggiore parte però degli ematologi tende ad accettare la seconda ipotesi, attribuendo alla milza, quando gli splenociti si trovano in aumento, una maggiore attività cateteretica.

A lato a queste modificazioni ematiche vanno modificazioni sensibili nel volume della milza, che subisce una netta e transitoria riduzione durante la prima ora dall'iniezione per ritornare successivamente allo stato primitivo.

Queste notevoli e rapide variazioni di volume fanno ritenere che il sistema trabecolare della milza ancora non abbia subito profonde modificazioni anatomiche ed istologiche sino ad assumere i caratteri di un vero e proprio tumore compatto, con ispessimento connettivale delle guaine perivasali e del sistema dei setti, come suole avvenire nelle forme di splenomegalia da malaria cronica.

L'intensità della reazione ematica e la spiccata riduzione splenica portano alla diagnosi anatomo-clinica di malaria con milza iperemica-edematosa, per deposizione nella polpa di un gran numero di globuli rossi, di cui molti parassitati, in parte conservati, in parte alterati.

**

CASO 8.º. Brancato Carmelo — Diagnosi clinica: Malaria cronica.

Milza aumentata di volume: deborda dall'arcata costale di circa 4 cm.: di consistenza dura: mobile, indolente, a superficie liscia: il limite superiore arriva al 7.º spazio intercostale tra l'ascellare anteriore e l'emiclaveare. Pr. Mx. 150.

Iniezione endov. alle 10.25' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx: 280.

TAVOLA VIII.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
2.900.000	3.180.000	3.190.000 aumento ↓ 290.000	3.150.000	2.950.000

GLOBULI BIANCHI											
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	5800	64	3712	—	—	—	—	32	1856	4	232
Dopo min.	10	—	41	—	—	—	—	52	—	6	—
	30	6200	68	4216	—	—	—	31	1922	1	62
	60	6008	71	4686	2	132	—	—	25	1650	2

Subito dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, ambascia precordiale, palpitazione, midriasi.

La milza si riduce appena di volume; il polo inferiore sale di 1 cm., il limite anteriore-superiore rimane presso a poco invariato, la consistenza rimane anch'essa invariata; dopo trenta minuti la milza acquista il volume primitivo.

In questo caso si ebbe dunque, rispetto alla reazione ematica dei soggetti a milza normale, scarsa reazione ematica, molto minore di quella ottenuta nel caso precedente, mentre in parallelo il volume splenico subisce una riduzione appena sensibile.

Anche in questo caso si osservò transitoria linfocitosi, più intensa che nel caso precedente.

Questi dati inducono ad ammettere che la milza sia sede di un processo fibroadenico diffuso con tendenza all'ispessimento dello stroma e ad iperplasia della polpa, poco sensibile allo stimolo adrenalinico.

**

CASO 9.º. Tuminello Caterina — Diagnosi clinica: infezione Bruceana in atto.

Milza aumentata di volume: il polo inferiore deborda di 2 cm. dall'arcata costale: poco dolente, mobile, superficie liscia, consistenza molle. Il margine antero-superiore giunge al 7.º spazio sull'ascellare anteriore Pr. Mx. 125.

Iniezione endov. alle 11.30' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 185.

TAVOLA IX.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
4.100.000	4.500.000	4.850.000 aumento ↓ 750.000	4.450.000	4.180.000

GLOBULI BIANCHI											
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	5600	34	1504	—	—	—	—	61	3416	5	280
Dopo min. 10	—	31	—	—	—	—	—	61	—	6	—
30	5800	30	1740	—	—	—	—	68	3944	2	116
60	6000	38	2280	—	—	—	—	60	3600	2	120

Dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, ambascia precordiale, midriasi.

Milza ridotta in tutti i suoi diametri dopo 10' dall'iniezione: il polo inferiore si riesce a palpare solamente durante le profonde inspirazioni, di consistenza aumentata; il margine antero-superiore si abbassa di circa 1 cm. (8.° spazio intercostale. La riduzione è temporanea: dopo un'ora la milza ritorna al volume primitivo.

In questo caso la reazione ematica adrenalina dimostra un aumento di 750.000 eritrociti dopo 10' dall'iniezione, con presenza di numerosi elementi alterati, e leggera linfocitosi dopo 30 minuti dall'iniezione.

La milza ha subito una transitoria ma spiccata riduzione di volume.

In base a questi due fattori, abbiamo modo di ritenere che nel nostro caso la splenomegalia non è dovuta ad un processo produttivo, ma piuttosto legata a fenomeni di stasi per iperemia attiva. Infatti nelle poche osservazioni giunte al tavolo anatomico risulta che le piccole arterie, le venule e le lacune venose sono piene di sangue, la polpa splenica infarcita di globuli rossi (Carbone).

* *

CASO 10.°. Gazzara Antonino — Diagnosi clinica: Cirrosi epatica.

Milza aumentata di volume: il polo inferiore deborda di due centimetri dall'arcata costale: mobile, indolente; superficie liscia, consistenza aumentata; il limite antero-superiore trovasi al 7.° spazio intercostale sull'ascellare anteriore. Pr. Mx. 120.

Iniezione endov. alla 9.55' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 170.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10 ¹	20 ¹	30 ¹	60 ¹
4.630.000	4.810.000 aumento ↓ 210.000	4.780.000	4.800.000	4.450.000

GLOBULI BIANCHI													
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofilii		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti		Splenociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	6000	65	3900	—	—	—	—	29	1740	6	360	—	—
Dopo min. 10	—	66	—	—	—	—	—	29	—	5	—	I	—
30	7200	58	4176	—	—	—	—	36	2592	6	432	—	—
60	6400	71	4544	—	—	—	—	26	1664	3	192	—	—

Dopo l'iniezione si ha: pallore del volto, palpazione, senso di costrizione al torace, midriasi.

La milza mantiene presso che invariato il suo volume. La reazione ematica, nei riguardi dell'aumento dei globuli rossi, è scarsa (210.000) e rari nei preparati colorati sono gli elementi rossi alterati rispetto ai casi precedenti.

Dopo 30' si ha aumento transitorio di linfociti con presenza di 1 splenocito.

La mancata riduzione splenica fa pensare che la milza sia invasa da un processo produttivo con tendenza all'ispessimento e alla sclerosi, con integrità anatomica parziale della polpa, dato l'aumento in circolo di eritrociti.

Per spiegare infatti l'aumento anche lieve degli elementi rossi bisogna ammettere che la milza, pur non variando in modo semiologicamente sensibile di volume, sia stata sede di contrazioni attive, capaci di mobilizzare una modica quantità di sangue stagnante. In altri termini si può ritenere che il processo iperplastico connettivale non sia ancora giunto alla fase terminale, perchè in questi casi con cirrosi avanzata al tavolo anatomico si nota una sclerosi diffusa dei follicoli periavventiziali, delle arterie penicillari della polpa, ispessimento nastriforme dei filamenti del reticolo, assenza totale di stasi venosa con seni ristretti a spese dei cordoni della polpa; stato anatomico che, a nostro modo di vedere, non può più permettere al-

cuna reazione splenica adrenalinica, sia nei riguardi della reazione ematica, sia nei riguardi del suo potere contrattile. E infatti i dati anamnestici rilevano che la malattia rimonta ad un tempo piuttosto breve.

* *

CASO 11.º. Barbera Antonino — Diagnosi clinica: cirrosi ipertrofica.

Epatomegalia, subittero. Milza aumentata di volume: deborda di 3 cm. dall'arcata costale, mobile, indolente, di consistenza aumentata, a superficie liscia: il limite antero superiore trovasi nel 7.º spazio intercostale all'esterno dell'ascellare anteriore. Pr. Mx. 100.

Iniezione endov. alle 10.15' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 170.

TAVOLA XI.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
3.150.000	3.880.000 aumento ↓ 730.000	3.340.000	3.400.000	3.080.000

GLOBULI BIANCHI											
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofili		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	8200	83	6806	—	—	—	—	12	984	5	410
Dopo min. 10	—	81	—	—	—	—	—	16	—	3	—
30	10200	79	8058	—	—	—	—	19	1938	2	204
60	11400	87	9918	—	—	1	114	9	1026	3	342

Subito dopo l'iniezione si ha pallore del volto, ambascia precordiale, senso di costrizione al torace, palpazione, midriasi.

La milza si riduce transitoriamente di oltre un cm. in tutti i suoi diametri.

Dai risultati ottenuti in questo caso si rileva che alla discreta, reazione ematica adrenalinica non viene, almeno apparentemente a corrispondere una proporzionata riduzione splenica.

Considerando infatti la sola reazione ematica si dovrebbe pensare ad una milza da stasi (aumento di 730.000 eritrociti).

Considerando invece la scarsa riduzione splenica seguita alla iniezione, dovremmo pensare di essere di fronte ad una milza fibroadenica, che attraversa però la prima fase evolutiva.

Probabilmente nel nostro caso saranno in giuoco entrambi i fattori: stasi della polpa e fibroadenia del sistema trabecolare: la prima, sarebbe indice di integrità assoluta anatomica della polpa, la seconda, espressione di diminuito potere contrattile dell'organo.

A carico della serie bianca in questo caso, si nota, come per il caso di ulcera gastrica, un forte aumento dei polinucleati dopo 30' e 60' dall'iniezione, mentre vi è un modico aumento dei linfociti dopo 30' dall'iniezione. Non possiamo escludere che se questa più spiccata leucocitosi sia da mettere in rapporto con uno stato vagotonico da ittero, data la coincidenza di questa sindrome con quella dell'ulcera.

* *

CASO 12.º Carmela Tuccio — Diagnosi clinica: morbo di Hanot.

Ittero. Fegato aumentato di volume. Milza aumentata di volume: il polo inferiore arriva a 2 cm. al di sotto dell'ombelicale trasversa: poco dolente, mobile, di consistenza aumentata, a superficie liscia; il margine anteriore segue la linea mediana con assenza di incisure: il limite superiore arriva al 6.º spazio intercostale sull'emiclaveare. Pr. Mx. 115.

Iniezione endov. alle 10.30' di $\frac{2}{10}$ di mgr. di adrenalina. Pr. Mx. 210.

TAVOLA XII.

GLOBULI ROSSI				
Prima	Dopo minuti			
	10	20	30	60
3.470.000	3.740.000 aumento ↓ 270.000	3.690.000	3.680.000	3.460.000

GLOBULI BIANCHI													
Tempo	Globuli bianchi	Neutrofili		Eosinofili		Basofili		Linfociti		Monociti		Cellule endoteliali	
		%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.	%	N. ass.
Prima	7400	80	5920	—	—	—	—	13	962	5	370	2	148
Dopo min. 10	—	63	—	—	—	—	—	34	—	2	—	1	—
30	7600	70	5320	—	—	—	—	30	2280	—	—	—	—
60	7800	79	6162	—	—	—	—	21	1638	—	—	—	—

TABELLA RIASSUNTIVA

Caso	Diagnosi	Indice splenomegalico (1)	Riduzione splenica adrenalinica	Reazione ematica		Significato della prova
				aumento gl. rossi	aumento gl. bianchi	
1	Ptosi viscerum	0	—	1.500.000	200	Milza normale
2	Ulcera gastrica. Vagotonismo	0	—	400.000	3600	Milza normale
3	Invaginazione cecocolica cronica	0	—	600.000	100	Milza normale
4	Catarro bronchiale cronico	0	—	1.100.000	1000	Milza normale
5	Avvelenamento acuto per perman- ganato di potassio	0	—	660.000	400	Milza normale
6	Soggetto splenectomizzato	—	—	Negativa	2100	— — —
7	Malaria estivo-autunnale recente con forme sessuate nel sangue	2	Accentuata	1.070.000	—	Milza iperemica edematosa
8	Malaria cronica	2	Appena sensibile	900.000	800	Milza fibroadenica con tendenza allo ispessimento dello stroma e ad iperplasia della polpa.
9	Infezione bruceana recente	1	Accentuata	700.000	400	Milza da stasi per iperemia attiva
10	Cirrosi epatica	1	Quasi nulla	210.000	1200	Milza con processo iperplastico connettivale non giunto ancora alla fase terminale
11	Cirrosi ipertrofica	1-2	Riduzione sensibile	730.000	3200	Milza con stasi della polpa e fibroadenia del sistema trabecolare.
12	Morbo di Hanot	3	Discreta	270.000	400	Milza fibroadenica suscettibile ancora di riduzione parziale

Classificazione delle milze (Rochefallon): 0, non palpabile; P, palpabile solo con una forte ispirazione; 1, il punto più basso della milza si trova, con una leggera pressione, nella metà superiore dello spazio fra l'arcata costale e l'ombelico; 2, il punto inferiore della milza si trova nella seconda metà dello spazio fra l'arcata costale e l'ombelico; 3, il punto inferiore della milza si trova al di sotto dell'ombelico nella prima metà dello spazio, interposto fra l'ombelico e l'arcata pubica; 4, la milza entra nella fossa iliaca, seconda metà del suddetto interspazio.

Subito dopo l'iniezione si ha palpazione, pallore al volto, mi-driasi.

Dopo 10' dall'iniezione la milza viene a subire un discreto grado di riduzione; il polo inferiore risale in alto di circa 3 cm., il margine anteriore della linea mediana si porta fra le linee parasternale ed emi-claveare, il limite superiore si abbassa di circa 1 cm. dalla sesta alla settima costola, la consistenza aumenta. Anche in questo caso la riduzione è transitoria.

Considerando l'enorme splenomegalia e la non indifferente riduzione adrenalinica ottenuta si potrebbe ammettere di essere di fronte ad una milza da stasi, ma se si tiene conto della reazione ematica (aumento di 270.000) si deve escludere questa possibilità.

I risultati ottenuti in questo caso sono diametralmente opposti a quelli del caso precedente in cui, ad una modica riduzione segue una reazione ematica spiccata. Questa è la prova più dimostrativa per ammettere che i tumori di milza esclusivamente e parzialmente fibroadenici siano suscettibili di riduzione parziale in seguito all'iniezione di adrenalina.

CONCLUSIONI.

I risultati ottenuti portano alle seguenti conclusioni: L'iniezione endovenosa di $\frac{1}{10}$ di mgr. di adrenalina a soggetti asplenomegalici provoca un tumultuario aumento degli elementi figurati circolanti, che per speciali particolarità bisogna ritenere di origine splenica, quale prodotto di contrazione attive della milza sotto lo stimolo ormonico.

In base a questa reazione ematica provocata si deve ritenere che la milza, in condizioni fisiologiche, sia un organo dove possono raccogliersi elementi figurati del sangue.

L'aumento bisogna intenderlo come globale e transitorio, sia nei riguardi delle emazie, che dei leucociti.

Nei preparati, allestiti durante il periodo della reazione ematica, si riscontrano numerose emazie che hanno caratteri morfologici speciali, per essere alcune decolorate, altre ridotte in frammenti di varie dimensioni: forme che mancano nei preparati allestiti prima dell'iniezione, mentre si trovano in abbondanza nella polpa splenica.

La formula leucocitaria nel periodo di reazione ematica acquista caratteri di grande instabilità verso le varie forme cellulari con prevalente e transitorio aumento delle forme mononucleate, talvolta dei soli linfociti, talvolta dei soli monociti, tal'altra di entrambi questi elementi cellulari.

Nel soggetto splenectomizzato l'iniezione di adrenalina rimane senza alcuno effetto nei riguardi dell'aumento degli elementi figurati circolanti. Questo fatto viene a confermare che mancando il serbatoio sanguigno contrattile viene anche a mancare la reazione ematica.

Il sensibile aumento degli elementi linfoidei osservato nel soggetto splenectomizzato ci induce a ritenere che la reazione linfocitaria adrenalinica non sia una reazione specifica della milza, ma che va in parte attribuita al sistema ghiandolare linfatico, su cui forse l'adrenalina agisce con lo stesso meccanismo con cui agisce sulla milza.

Nei soggetti con modiche splenomegalie, indipendentemente dall'elemento etiologico, la reazione ematica nel riguardo degli eritrociti, è legata in linea generale allo stato anatomico della milza.

Infatti nelle forme di splenomegalia da malaria recente (caso n. 7) ed in quella da infezione melitense (caso n. 9.^o) la intensa reazione ematica ottenuta (aumento di 1.070.000 eritrociti nel 1.^o e di 750.000 nel 2.^o) e la contemporanea e netta riduzione del volume della milza, stanno a dimostrare che in entrambi i casi la milza è sede di un processo edematoso congestizio del tessuto proprio, paragonabile ad una vera e propria stasi, che l'adrenalina è capace di vincere transitoriamente, mediante le contrazioni provocate.

Nei casi invece di splenomegalie notevoli la scarsa reazione ematica dimostra che la milza più rimanere clinicamente insensibile o parzialmente o appena sensibile alla adrenalina.

In tutti questi casi la milza è sede di un processo produttivo.

Quando il processo produttivo è nella prima fase evolutiva e manca ancora l'addensamento o la sclerosi, la milza è suscettibile ancora di riduzione parziale (morbo di Hanot): quando invece il processo attraversa una fase avanzata con tendenza all'ispessimento ed alla sclerosi la milza diventa clinicamente insensibile o appena sensibile, secondo il grado di evoluzione del processo (milza cirrotica, milza da malaria cronica).

Per potere spiegare la lieve reazione ematica ottenuta sia nel caso di splenomegalia cirrotica che nel caso di splenomegalia malarica, bisogna ammettere che la milza ha subito delle contrazioni, che sfuggendo all'indagine semiologica hanno lasciato invariato il volume dell'organo e che la polpa splenica non ha ancora, dal punto di vista anatomico, subito alterazioni profonde.

In questi casi i caratteri morfologici degli eritrociti mobilizzati sono identici.

Lo stesso non si può dire sulla formula leucocitaria, per la comparsa in circolo in alcuni casi di splenociti.

A tali elementi non si può dare alcun significato speciale ma solamente è da attribuire ad essi valore nei riguardi della loro origine e provenienza.

Le ricerche si sono iniziate al principio dell'anno in corso, ma la vastità dell'argomento, in rapporto alla brevità di tempo e al limitato materiale di ricerca, non ci ha permesso ancora di estendere gli studi ad altre e forse più importanti forme di splenomegalie a tipo produttivo e infiltrativo.

RIASSUNTO.

Dalle ricerche esperite gli AA. concludono che dal grado della contrazione splenica e dall'intensità della reazione ematica si possono trarre utili elementi di giudizio sullo stato anatomico della milza.

BIBLIOGRAFIA.

- OEHME, *Über die diagnostische Verwendung von Adrenalin besonders bei Milztumoren*; — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1917, vol. 122.
- SANGUINETTI, *Il meccanismo della leucocitosi adrenalinica*, — *Policl. Sez. Med.*, 1921.
- LAIGNEP M., LAVASTINE, *Patologie du sympathique*, pag. 562.
- BOLAFFI, *Le funzioni della milza*. — *Arch. Pat. e Clin. Med.* — vol. IV, 1925.
- PAGNIES-COSTE-ESCALIER, *Contractilité de la rate*; — *Presse Medic.*, 1925, n. 99.
- TANNHAUSER, *Die Adrenalinprose im Dienste der bakteriologischen Blutdiagnostik*. — *Klin. Wschr.*, 1926, n. 48.
- BARCROFT, *Presse Medic.*, 1926, citato da Binet.
- ESPOSITO, *Contrattilità della milza e conseguenti modificazioni ematiche per azioni dell'adrenalina*, — *Giorn. Clin. Med.*, 1926.
- BINET-CARDOT-FOURNIER, *Spleno contraction et poliglobulie par l'adrenaline et l'extrait de genet.* — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVI, n. 8.
- TERZANI, *Lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla fisiologia della milza*. *Riv. Clin. Med.* — 1927, n. 2-3-4.
- GREPPI E CORRIAS, *L'importanza della milza nella reazione leucocitaria all'adrenalina* — *Folia clinica - Chimica e Microscopia*, vol. II, fasc. III, 15 giugno 1927.
- BOLLER, *Ein Beitrag zur Differentialdiagnose der Tumoren im linken Hypochondrium* — *Klin. Woch.*, 1928, n. 13.
- FRUGONI, *Splenomegalia tromboflebitica e pielotromboflebite da diffusione* — *Lez. di Clin. Med.*, 1927-28.
- GREPPI, *Tumore di milza contrattile e suoi rapporti con la splenomegalia tromboflebitica* — *Relazione, Congresso Medicina interna*, Wiesbaden, aprile 1928.
- GASPARINI, *Studi sulla contrattilità della milza nell'uomo* — *Morgagni*, n. 23, 1928.
- VILLA, *Il significato semiologico della contrazione di volume della milza mediante adrenalina per la diagnosi delle splenomegalie voluminose* — *Cuore e Circolazione*, fasc. IX, Anno XII.
- SCIMONE, *La splenocontrattilità adrenalinica nella pratica clinica*. *Minerva Medica*, n. 12, 1929.