

95. Oreste ZARDI. — Il tasso fibrinogenemico ed i fenomeni fibrino e fibrinogenolitici in rapporto con l'emocoagulazione in conigli infettati sperimentalmente con leptospire.

Riassunto. — L'A. non ravvisa alcun rapporto tra fibrinogenemia, fibrino-fibrinogenolisi plasmatiche e turbe dell'emocoagulazione nei conigli infettati sperimentalmente con leptospire, ma giustifica l'alterata emostasi con il diminuito tasso protrombinemico e con l'angiopsatirosi.

Résumé. — L'auteur n'a pu trouver aucun rapport entre fibrinogénémie, fibrino-fibrinogénolyse plasmatiques et dérangements de l'hémo-coagulation chez les lapins infectés expérimentalement avec des leptospires, mais il justifie l'altération hémostatique par la diminution du taux protrombinémique et par l'angiopsathyrose.

Summary. — The writer finds no relation between fibrinogenaemia, plasma fibrino-fibrinogenolysis, and blood clots, in rabbits experimentally infected with leptospirosis, and explains the haemostatic changes by the lowered prothrombinaemic rate and by angiopsatirosis.

Zusammenfassung. — Der Verfasser sieht keine Beziehung zwischen plasmatischer Fibrinogenämie und Fibrino-Fibrinogenolyse einerseits und Störungen der Blutkoagulation bei experimentell mit Leptospiren infizierten Kaninchen, rechtfertigt jedoch die veränderte Hämostase mit dem verminderten protrombinämischen Gehalt und der Angiopsathyrosis.

Le malattie emorragiche da prolungato tempo di coagulazione possono essere l'espressione di un unico movente patogenetico oppure anche di un meccanismo più complesso, legato alla compartecipazione di tutte le quattro fasi della coagulazione: trombogenetica, fibrinogenetica, piastrino-angiopatica, fibrinolitica.

Le possibilità patogenetiche dell'aumento del tempo di coagulazione sono perciò varie e possono riguardare il difetto di produzione, di eliminazione o di assorbimento della vitamina K (diminuita attività idiopatica o secondaria della cellula epatica, malattie ostruenti delle vie biliari, enterocolopatie con difetto di assorbimento) con evidente diminuito tasso protrombinico; il disturbo dell'azione catalizzatrice degli ioni-calcio nel

sangue; la deficienza dell'attività tromboplastica delle piastrine; l'aumento dei fattori inibitori (antitrombina); la deficienza o l'assenza del fibrinogeno; la diminuzione della tromboplastina plasmatica.

Non va disgiunto anche l'importante ruolo del complesso istovascolare che, o primitivamente per una sofferenza costituzionale, diatesica, familiare od ereditaria, o secondariamente, forse nel quadro di una mesenchimopatia sistemica, giuoca nel determinismo delle malattie emorragiche nell'uomo.

Pur essendo la letteratura ricca di studi sulle curve dell'emocoagulazione, mi è sembrato interessante studiare la fibrinogenopoesi e la attività litica plasmatica nelle emorragie secondarie degli animali.

Diatesi emorragiche da afibrinogenemie complete sono state descritte eccezionalmente da RABE e SALOMON ⁽¹⁾, OPITZ e FREI ⁽²⁾, MACFARLANE ⁽³⁾, SCHONOLZER ⁽⁴⁾, GLANZMANN, STEINER, KELLER ⁽⁵⁾; fenomeni emorragici da fibrinogenopenie gravissime sono state studiate da RISAK ⁽⁶⁾, PALIARD, MARTIN, JEUNE e REVOL ⁽⁷⁾, SEVERINO ⁽⁸⁾, BIDDAU e AMMANNITI ⁽⁹⁾, TROPEANO ⁽¹⁰⁾, JEANNERET e RUTISHAUSER ⁽¹¹⁾.

Un caso di leucemia acuta con tempo di emorragia indeterminabile anche dopo trentasei ore, con afibrinemia completa, è stato studiato da JANBON, BERTRAND e MIROUZE ⁽¹²⁾, ed un caso di carcinoma prostatico metastatizzato, pure con afibrinemia totale ed emorragie infrenabili, da JURGENS e TRAUTWEIN ⁽¹³⁾.

Sono stati descritti però anche casi di normofibrinogenemia con porpora trombolitica da REIMANN ⁽¹⁴⁾, nonché diversi casi di fibrinogenemia normale con notevole diatesi emorragica da CROIZAT e FAVRE-GILLY ⁽¹⁵⁾ e da CROIZAT, REVOL e FAVRE-GILLY ⁽¹⁶⁾, e perfino di marcata iperinosi con fenomeni emorragici in leucemia acuta da CROIZAT e FAVRE-GILLY ⁽¹⁷⁾ e nel granuloma di Hodgkin da ZARDI ⁽¹⁸⁾.

⁽¹⁾ Deutsches Arch. f. klin. Med., 132: 240 (1920).

⁽²⁾ Jahrb. f. Kinderth., 94: 374 (1921).

⁽³⁾ The Lancet, 1: 309 (1938).

⁽⁴⁾ Deutsches Arch. f. klin. Med., 184: 496 (1939).

⁽⁵⁾ Schweiz. med. Wchnschr., 70: 1243 (1940).

⁽⁶⁾ Ztschr. f. klin. Med. 128: 605 (1933).

⁽⁷⁾ Lyon med., 162: 208 (1938).

⁽⁸⁾ Pediatria, 45: 627 (1937).

⁽⁹⁾ Arch. ital. pediat. e puericolt., 11: 374 (1946).

⁽¹⁰⁾ Rivista di Clin. Medica, 48: 318 (1948).

⁽¹¹⁾ Helvt. med. acta, 13: 309 (1946).

⁽¹²⁾ Le Sang, 19: 693 (1948).

⁽¹³⁾ Deutsches Arch. f. klin. Med., 169: 28 (1930).

⁽¹⁴⁾ Acta med. Scandinav., 107: 93 (1941).

⁽¹⁵⁾ Le Sang, 19: 637 (1948).

⁽¹⁶⁾ Le Sang, 19: 26 (1948).

⁽¹⁷⁾ Le Sang, 7: 417 (1949).

⁽¹⁸⁾ Il Progresso Medico, 10: 1 (1954).

L'attività fibrinolitica abnorme quale fattore concausale dell'alterata coagulazione del sangue è stata studiata da NOLF^(19, 20, 21, 22) e da NOLF e ADANT⁽²³⁾, GOODPASTURE⁽²⁴⁾, EMILE-WEIL, BOCAGE, ISCH-WALL⁽²⁵⁾, ROSENMANN^(26, 27), TAGNON⁽²⁸⁾, TAGNON, DAVIDSON, TAYLOR^(29, 30), TAGNON, LEVENSON, DADIDSON e TAYLOR⁽³¹⁾, TAGNON e PALADE⁽³²⁾, TAGNON e PETERMANN⁽³³⁾, MENEGHINI⁽³⁴⁾, RATNOFF⁽³⁵⁾, RATNOFF, HARTMANN e CONLEY⁽³⁶⁾, GRIFONI, VANACORE e DE GASPERI⁽³⁷⁾, SERAFINI, MENÈ e MARAZZA⁽³⁸⁾.

Nella mia nota sulla fibrinogenemia del granuloma di Hodgkin e sui fenomeni litici plasmatici per il fibrinogeno e per la fibrina in rapporto con le turbe della coagulazione del sangue ho però escluso che tali fattori fossero una concausa patogenetica.

Non pare che siano state fatte ricerche in questo campo nelle malattie infettive e tanto meno nelle leptosirosi.

Ho pertanto voluto eseguire ricerche sperimentali sui conigli per vedere se una alterata fibrinogenopoesi o una abnorme attività litica plasmatica per il fibrinogeno o per la fibrina avessero avuto ragione, sia pure come fattori coadiuvanti, dei fatti emorragici che solitamente accompagnano le infezioni da leptospire.

Ho innanzitutto eseguito controlli su sette conigli normali per accertarmi che la fibrinogenemia, la protrombinemia e il tempo di ricalificazione non subissero variazioni degne di nota anche dopo prelievi piuttosto cospicui ed alla distanza di pochi giorni l'uno dall'altro, quali mi proponevo di fare nelle mie esperienze. Da tali controlli ho rilevato che in media la fibrinogenemia nei conigli si aggira sui g 5-5,50 per mille e che nello stesso coniglio non varia sensibilmente da un prelievo

⁽¹⁹⁾ Arch. internat. Physiol., 3: 4 (1905).

⁽²⁰⁾ Arch. internat. Physiol., 6: 415 (1908).

⁽²¹⁾ Arch. internat. Physiol., 6: 306 (1908).

⁽²²⁾ Schweiz. med. Wschr., 75: 78 e 110 (1945).

⁽²³⁾ Le Sang, 22: 257 (1951).

⁽²⁴⁾ Bull. John Hopk. Hosp., 23: 330 (1914).

⁽²⁵⁾ Presse Med., 30: 353 (1922).

⁽²⁶⁾ Biochem. Z., 112: 98 (1920).

⁽²⁷⁾ Biochem. Z., 290: 213 (1937).

⁽²⁸⁾ J. Lab. e clin. Med., 27: 4119 (1942).

⁽²⁹⁾ J. clin. Investig., 21: 525 (1942).

⁽³⁰⁾ J. clin. Investig., 22: 127 (1943).

⁽³¹⁾ Am. j. med. Sc., 211: 88 (1946).

⁽³²⁾ J. clin. Investig., 29: 317 (1950).

⁽³³⁾ Proc. Soc. exper. Biol. e Med., 70: 339 (1949).

⁽³⁴⁾ Arch. Maragliano, 4: 771 (1949).

⁽³⁵⁾ J. ex. Med., 87: 199 (1948).

⁽³⁶⁾ J. exper. Med., 91: 123 (1950).

⁽³⁷⁾ Il Polic., sez. med., 60: 69 (1953).

⁽³⁸⁾ Progr. med., 23: 714 (1953).

all'altro. Il tempo di Quick nelle varie determinazioni ha dato sempre valori costanti di 12 secondi, quello di Howell valori oscillanti dai 60 ai 76 secondi. Non è stata riscontrata alcuna attività litica plasmatica abnorme in nessuno dei diversi prelievi eseguiti.

Ho allora proceduto ad infettare dodici conigli inoculando in cavità peritoneale un cm³ di coltura di leptospire per ciascun coniglio così suddivisi: 3 conigli con *L. ictero-haemorrhagiae* ceppo « Laura », 3 con *L.i.h.*, ceppo « Wijnberg », 3 con *L. pomonae*, ceppo « Mezzano 1 », e 3 con *L. bataviae*, ceppo « Pavia ».

Ancor prima dell'inoculazione ed in settima e nona giornata da essa, furono fatti i prelievi di sangue per la determinazione della fibrinogenemia, della fibrino- e fibrinogenolisi, nonché della protrombina e del tempo di ricalcificazione.

Sul siero del secondo e del terzo prelievo venne determinato anche il tasso delle agglutinine rispetto al ceppo di leptospire impiegato per l'infezione dei singoli animali ed i titoli di positività furono relativamente bassi per entrambi i ceppi di *L.i.h.*, molto più alti per gli altri due ceppi.

E' da rilevarsi che la *L.i.h.* è in genere più patogena per gli animali che le altre due specie, e che dei due ceppi di *L.i.h.* impiegati nelle prove, quello « Laura » è di recente isolamento e notevolmente patogeno, mentre quello « Wijnberg » è coltivato da diversi anni in laboratorio e la sua virulenza è piuttosto scarsa.

Nessun ceppo è stato in grado di determinare la morte del coniglio, per lo meno nel periodo di tempo in cui gli animali sono stati impiegati per l'esperienza. Alla fine di questa, i conigli sono stati sacrificati per sottoporli ad autopsia la quale ha messo in rilievo numerose e fini punteggiature emorragiche a carico di entrambi i polmoni nei conigli infettati con *L.i.h.*, ceppo « Laura », focolai che risultarono meno intensi e meno estesi nei conigli infettati con *L.i.h.*, ceppo « Wijnberg ». Nei conigli invece infettati con *L.b.*, ceppo « Pavia », le disseminazioni emorragiche sembrarono ancora più scarse. Quelli infettati con *L.p.*, ceppo « Mezzano 1 », non presentarono alcun focolaio emorragico all'infuori di uno di essi.

I preparati istologici del fegato non hanno messo in rilievo alterazioni degne di nota se si eccettua qualche sporadica e limitata invasione linfocitaria delle vie biliari nei conigli infettati con *L.i.h.*, ceppo « Laura »; a carico degli altri organi (rene e surrene) non venne riscontrato nulla.

La fibrinogenemia è andata aumentando nei singoli conigli dopo l'infezione. Tale aumento è stato più marcato nei conigli infettati con *L.i.h.*, ceppo « Laura », nei quali ha oltrepassato anche i g 2 per mille

Grafico 1.

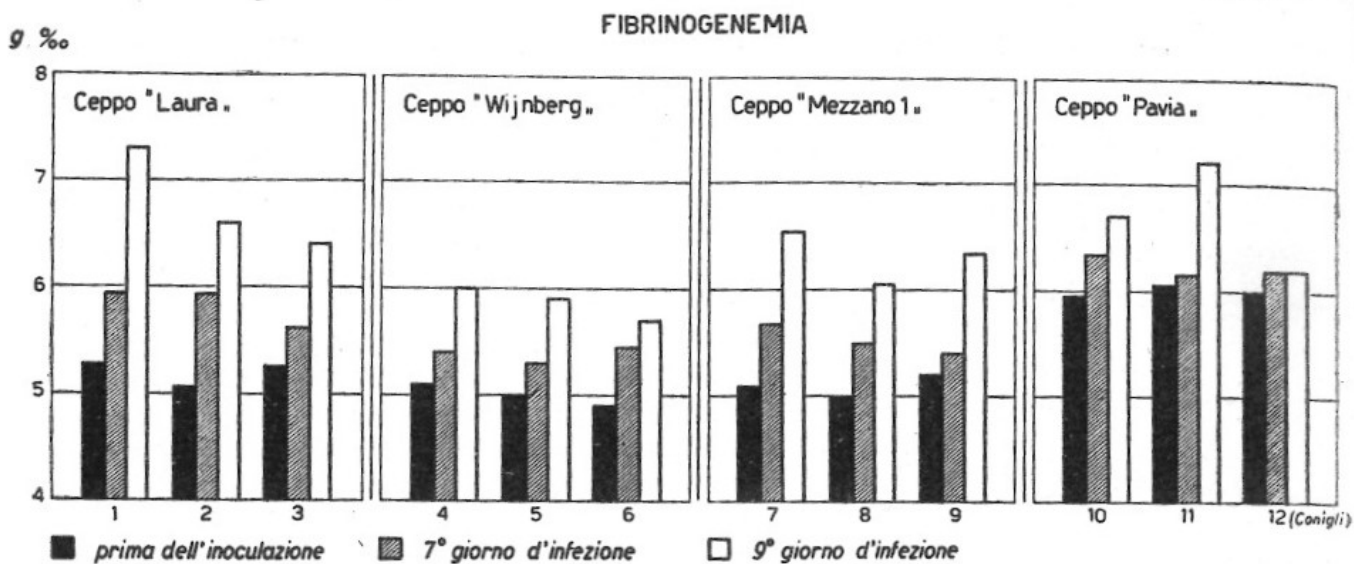
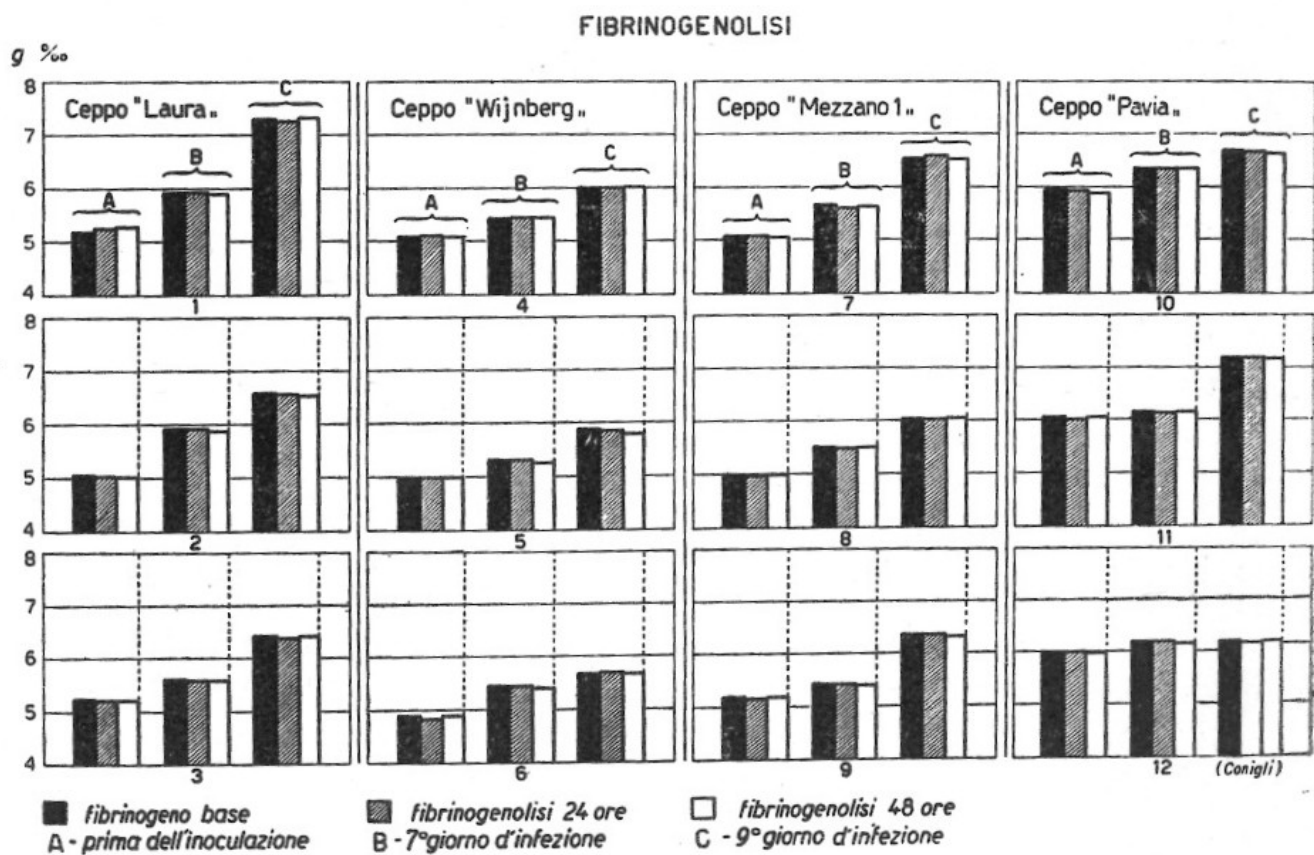


Grafico 2.



rispetto al tasso fibrinogenemico normale; in quelli infettati con *L.p.*, ceppo « Mezzano 1 », i g 1,45; negli infettati con *L.b.*, ceppo « Pavia », i g 1,20 e negli infettati con *L.i.h.*, ceppo « Wijnberg », i g 0,90 (vedi grafico 1).

La fibrino- e fibrinogenolisi sono state negative anche alla quarantottesima ora dopo il prelievo, (vedi grafico 2 e 3).

Anche il tempo di ricalcificazione non ha presentato variazioni patologiche dopo l'infezione (vedi grafico 5).

Grafico 3.

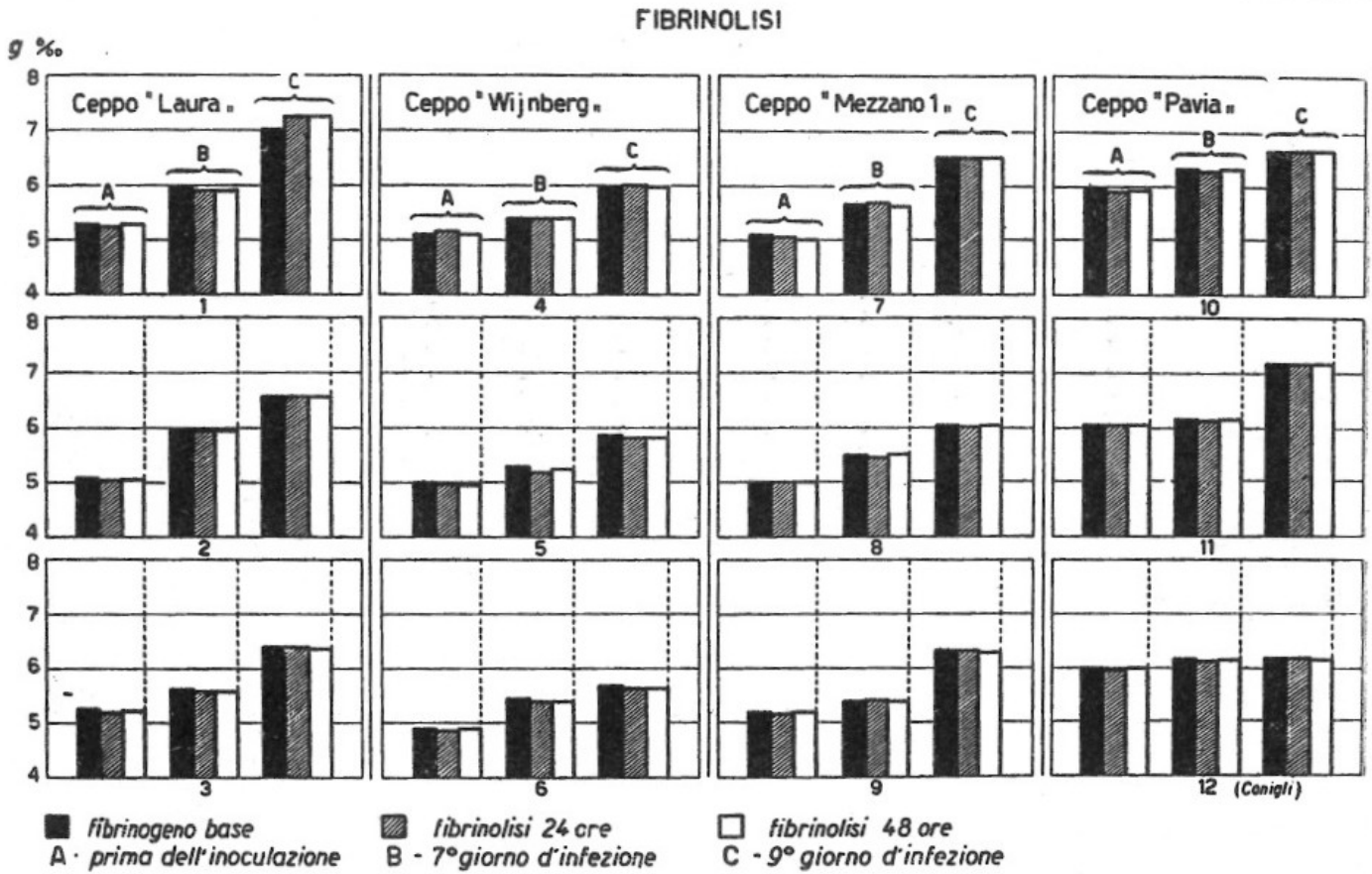
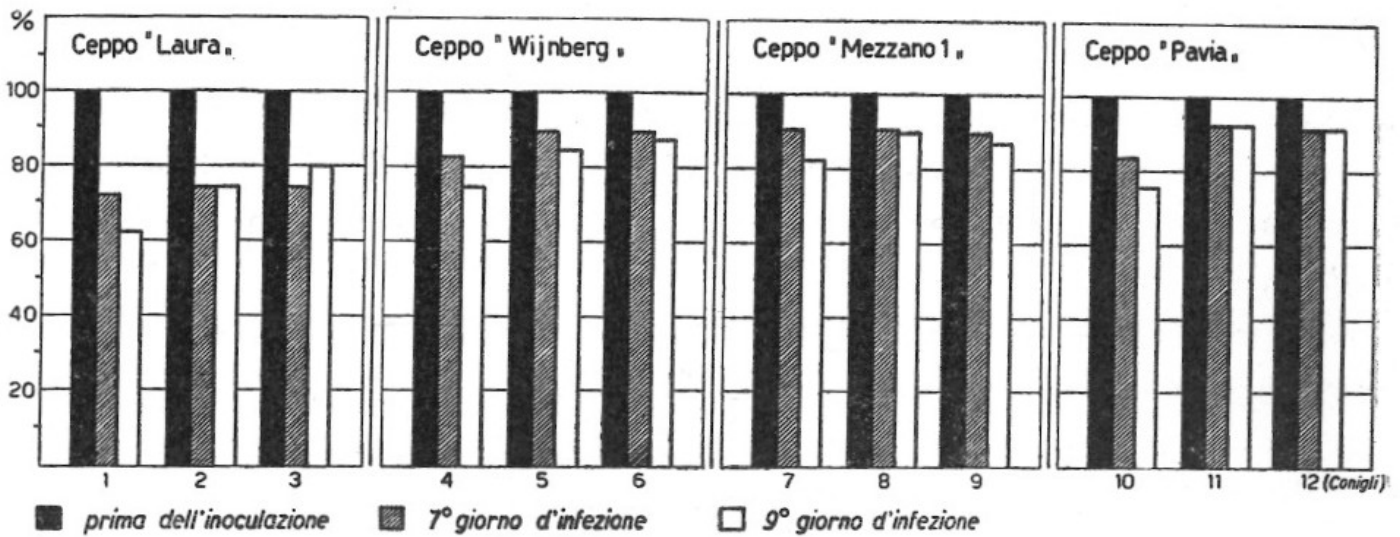


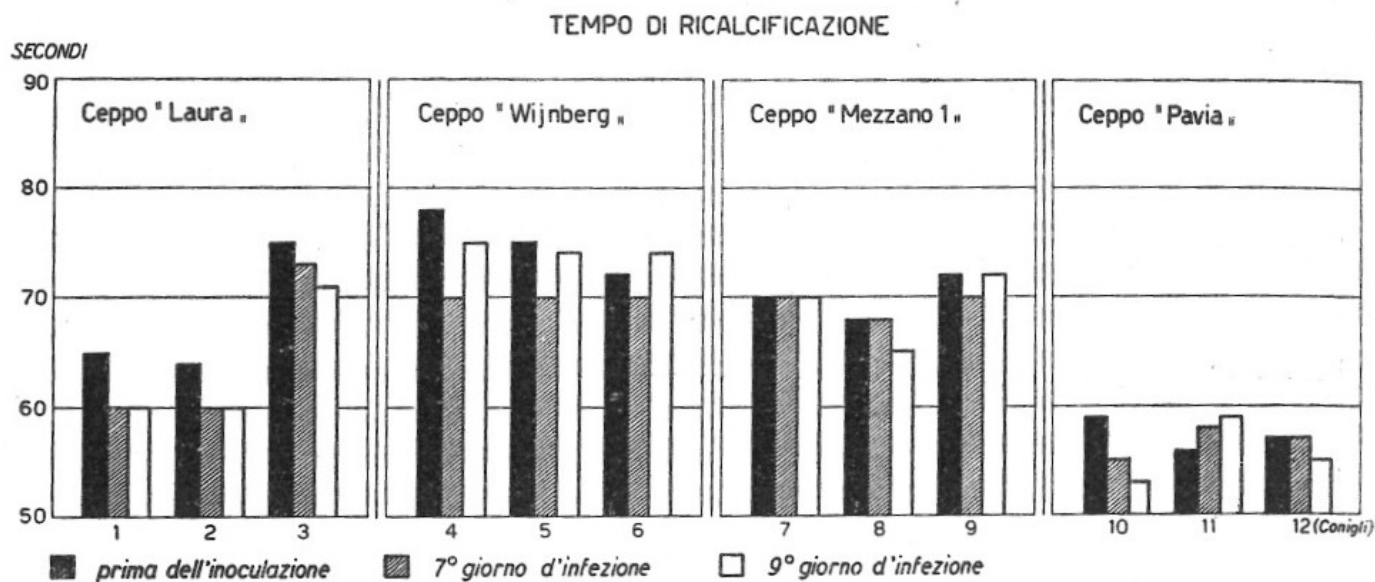
Grafico 4.

PROTROMBINEMIA



Il tasso protrombinemico invece è andato progressivamente diminuendo dopo l'infezione raggiungendo perfino valori del 37% in meno nei conigli trattati con *L.i.h.*, ceppo « Laura »; il 25% in alcuni trattati con *L.i.h.*, ceppo « Wijnberg »; il 24% in un coniglio infettato con *L.b.*, ceppo « Pavia » ed infine il 17% negli infettati con *L.p.*, ceppo « Mezzano 1 » (vedi grafico 4).

Per quanto riguarda la fibrinogenemia si può rilevare che, nonostante le dimostrate turbe della coagulazione del sangue (esame autopti-



co, tasso protrombinemico), essa è in costante aumento, il quale molto probabilmente tiene conto della progressiva accentuata infezione.

Questi risultati, per quanto taluni AA. ravvisino nella fibrinogenopenia, anche non grave, e nella abnorme fibrinogenolisi plasmatica un quasi necessario fattore concausale per l'instaurazione di fenomeni emorragici, mi confortano nella opinione secondo la quale tali turbe non troverebbero solitamente giustificazione nella alterata fibrinogenoiesi bensì nella ipoprotrombinemia associata ad anormalità del fattore vasale. In ciò concorderei in linea di massima con STEFANINI e PETRILLO⁽³⁹⁾ per i quali nè protrombinopenia nè ipoinosi si accompagnano a manifestazioni emorragiche senza la contemporanea presenza di una fragilità vasale e con COPPO⁽⁴⁰⁾ laddove afferma che « un difetto anche totale della coagulazione non basta perchè compaiano emorragie spontanee se l'albero vascolare è integro e resistente ».

L'alterata emocoagulazione riscontrata nei conigli infettati con leptospire è molto probabilmente dovuta a protrombinopenia e ad anomalie di natura istovascolare, per cui concluderei che in generale la coagulazione del sangue risente più della diminuita protrombinemia e delle discrasie vasali che della abnorme fibrinogenoiesi, a meno che la fibrinogenemia non scenda oltre i g 0,50 per mille.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di microbiologia.

⁽³⁹⁾ Giornale di Clin. Med., 28: 37 (1947).

⁽⁴⁰⁾ La Medicina Intern., 12: 281 (1941).