

ISTITUTO D'IGIENE SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTO DAL PROF. A. CELLI.

A. CELLI E F. S. SANTORI

INTORNO ALLA SIERA
DELLA MIA

CON DUE TAVOLE

*Estratto dal "Bullettino della R. Accademia Medica di Roma
Anno XXII - 1896-97 - Fasc. I.*

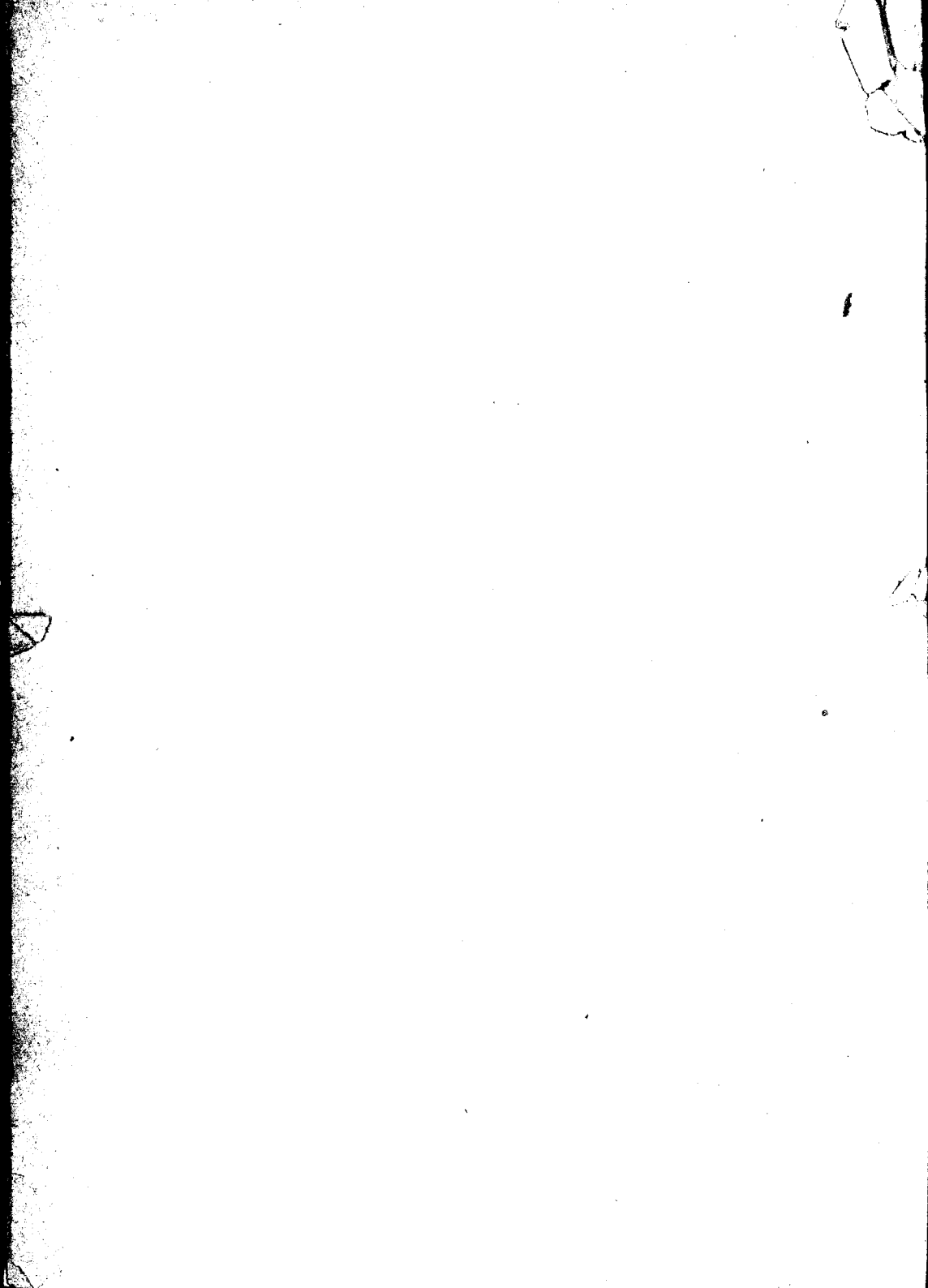


ROMA
TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via degli Avignonesi, 32

1897







ISTITUTO D'IGIENE SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTO DAL PROF. A. CELLI.

A. CELLI E F. S. SANTORI

INTORNO ALLA SIERO-PROFILASSI DELLA MALARIA

CON DUE TAVOLE

Estratto dal Bullettino della R. Accademia Medica di Roma
Anno XXII - 1896-97 - Fasc. I.

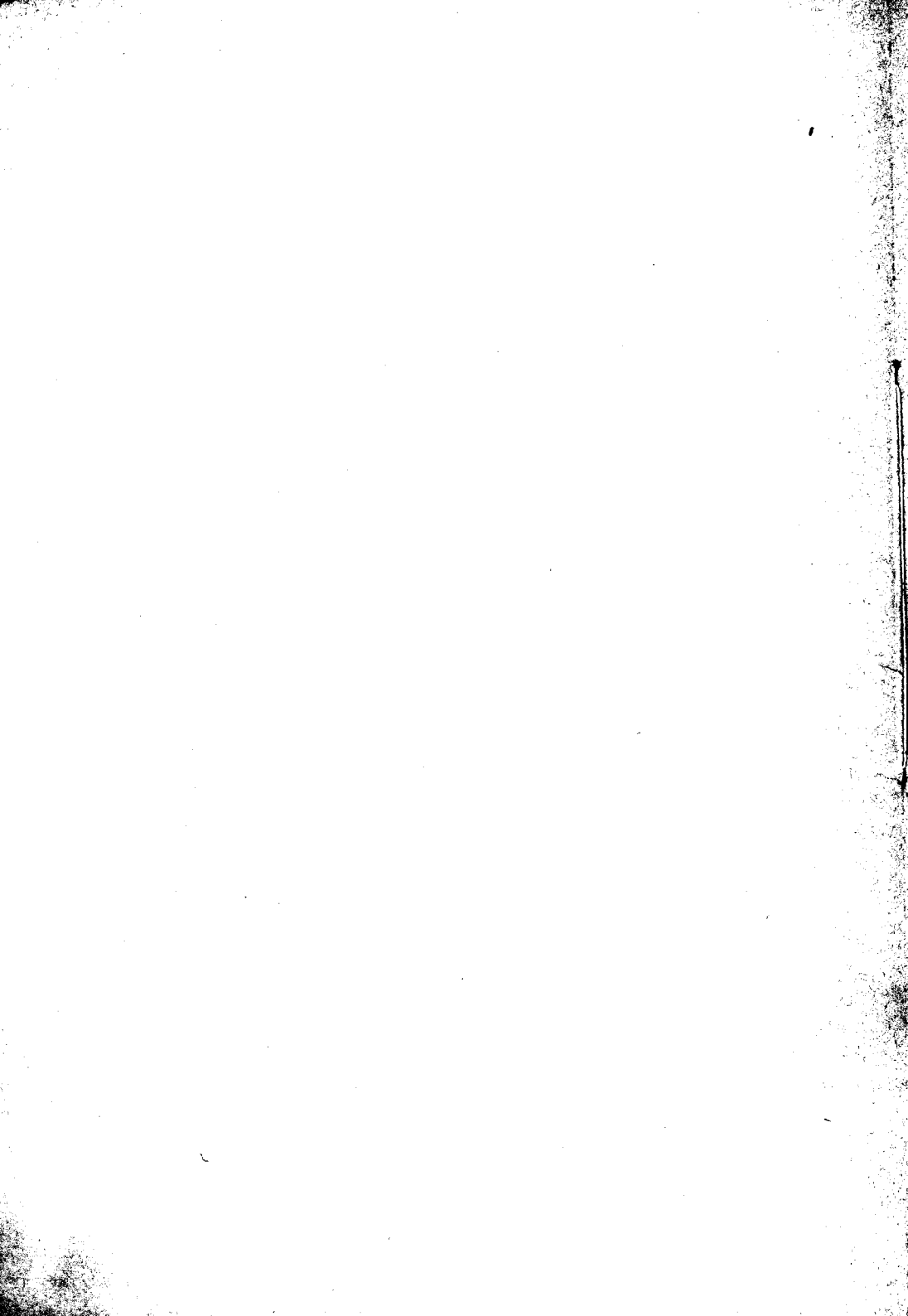


ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via degli Avignonesi, 32

1897



A. GELLI e F. S. SANTORI. — Intorno alla siero-profilassi della malaria.

(Con due tavole.)

Non è praticamente utile andar cercando sieri terapeutici contro la malaria quando abbiamo un rimedio così sovrano, se bene adoperato, com'è il chinino; e invece, dopo l'insuccesso o la difficile riuscita d'ogni profilassi tentata finora, sarebbe oltre ogni dire utile potere artificialmente determinare una siero-immunità. Trattandosi d'una malattia propria del sangue, e in specie del globulo rosso, sarebbe anche scientificamente assai importante di poterla ottenere; e per riuscirvi i tentativi possono intanto esser fatti:

a) per mezzo del siero di sangue d'animali, per immunità congenita od acquisita, refrattari alla malaria dell'uomo e a quella dei mammiferi;

b) per mezzo del siero d'animali guariti da uno o più attacchi di malaria dei mammiferi (bovini, ovini, cani), perfettamente analoga alla malaria dell'uomo;

c) per mezzo del siero d'animali inoculati col materiale dell'infezione malarica umana.

Cominciammo dal provare il:

I.

***Trattamento preventivo col siero di sangue
d'animali immuni.***

Si sa che nelle infezioni batteriche il siero di sangue di animali naturalmente immuni ha poca o niuna azione preventiva o curativa specifica, essendo che le sostanze che producono una data immunità esistono soltanto in embrione nell'organismo sano (1).

(1) V. G. BIANCHI MARIOTTI. - *Contributo allo studio del siero di sangue di animali non trattati, ecc. Annali d'igiene sperimentale, vol. VI, 1896.*

Ma d'altra parte in un'infezione come la malaria, causata non da bacteri ma da sporozoi, potrebbero non valere tutte le stesse leggi che regolano le immunità batteriche attive o passive, e per altre vie si potrebbe arrivare alla siero-profilassi d'una vera e propria malattia del sangue.

Sapevamo pure che il siero del sangue degli animali naturalmente immuni aveva fallito nella terapia delle febbri primaverili (1); ma d'altro verso, pensavamo, il meccanismo dell'immunizzazione in questa malattia causata da protozoi potrebbe essere diverso da quello di guarigione, come il chinino, ottimo rimedio curativo, è inefficace invece quale preservativo.

Tentammo quindi vedere se e quale azione avessero le iniezioni preventive di siero del sangue di bufale, buoi e cavalli, viventi e vissuti in perfetta salute nelle Paludi Pontine e a Maccarese, cioè nelle località di malaria più grave, attorno a Roma.

Per cominciare a decidere così importante questione sceglieremo due vie: quella sperimentale, inoculando cioè, dopo il trattamento siero preventivo, sangue malarico; e l'altra diremmo naturale, iniettando cioè prima e all'inizio della stagione delle febbri gli stessi sieri a persone costrette poi a vivere d'estate e d'autunno in luoghi assai malarici della Campagna. La prima via è scientificamente più sicura della seconda, ma si allontana alquanto dal modo d'infezione naturale, versando nel sangue in un solo istante una più o meno grossa carica di parassiti malarici in sviluppo.

a) *Trattamento siero-preventivo dell'infezione sperimentale.* — Avemmo la fortuna di poter scegliere 6 persone, di salute perfetta, non colpite mai, per lo passato, dalla malaria, e viventi in luogo salubre.

Incominciammo il trattamento ai primi di luglio e lo proseguimmo in agosto, settembre e ottobre; iniettavamo nel tessuto sottocutaneo dell'addome, dapprima ogni 10 e poi ogni 8, 6, 4 giorni, da 9 a 10 c. c. di siero di recente preparato e conservato sterile.

A due iniettammo il siero di sangue di bufala, a due altri il siero di sangue di cavallo, e agli ultimi due il siero di san-

(1) Tesi di laurea del dott. Carra. Roma, 1895.

gue di bue. L'iniezione non diede luogo mai a disturbo di sorta, eccetto qualche rara e lieve reazione locale. Mai albuminuria nè altro disordine urinario.

Quando eravamo arrivati già ad iniettare, in varie volte, circa 130 gr. del siero, inoculammo a tre il sangue di un quartanario: agli altri tre proseguimmo le iniezioni di siero ogni 4 giorni. Quando nei primi tre avevamo felicemente superato, senza aver febbre, il più lungo periodo finora conosciuto d'incubazione della quartana, inoculammo agli altri tre e ad un controllo il sangue di un caso grave di febbre estivo-autunnale.

Dopo l'inoculazione del sangue, in uno (R. E.) rallentammo, in altri (B. A., C. G.) proseguimmo il trattamento del siero.

Ecco, in breve, i risultati che avemmo:

1. *Varietà parasitaria estivo-autunnale* (Terzana maligna). — Sangue della vena mediana straordinariamente pieno di forme rotonde con blocchetto di pigmento ed in sporulazione. Nessuna forma semilunare.

Se ne inoculano sottocute cmc. 1,5 a F. G. di controllo, e a F. P. (siero di cavallo), a B. A. (siero di bufala), a M. B. (siero di bue).

Come la tavola III ci dice:

Nel controllo la febbre venne 43 ore dopo l'inoculazione;
Nell'iniettato preventivamente col siero di

Cavallo	la febbre venne 30 ore dopo l'inoculazione		
Bufala	idem	6 giorni	idem
Bue	idem	17 giorni	idem

L'esame del sangue, anche in queste febbri sperimentali, fece vedere la stessa varietà parasitaria inoculata. L'azione del chinino prontamente e ripetutamente somministrato, confermò la diagnosi, e ne assodò la terapia, non avendosi avuta che una sola ricaduta nel 3° dopo un mese, e subito domata.

2. *Varietà parasitaria primaverile* (quartana). — Sangue preso dalla vena cefalica poco prima dell'accesso febbrile e molto carico di forme mature e in via di sporulazione.

Se ne inoculano sottocute c. c. 4 a R. C. (siero di bufala) G. L. (siero di bue), V. E. (siero di cavallo).

La tabella IV dimostra come a tutti tre gli individui iniet-

tati col siero la febbre venne dopo 25 giorni dall'inoculazione del sangue quartanario. Nei primi due gli accessi febbrili furono perfettamente analoghi, nell'ultimo l'accesso primo fu lieve, il secondo accesso non venne, e si ebbe invece il terzo, 31 giorni dopo l'inoculazione del sangue malarico.

L'esame del sangue anche in questa 2^a serie di febbri sperimentali fece rivedere la stessa varietà parassitaria quartanaria che fu inocolata. Appena fatta la diagnosi, furono praticate le iniezioni di chinino; e così, seguitando a somministrarlo per bocca non si ebbe in alcuno nè recidiva nè ricaduta.

Per dare il giusto valore a cotesti risultati bisogna confrontare la durata delle incubazioni avute da noi con quelle che si ebbero nelle esperienze di altri.

Bastianelli e Bignami (1) nei loro accurati *studi sull'infezione malarica* hanno riassunto in un quadro 20 esperienze in proposito fatte dal Gerhardt e poi nella clinica medica di Roma (Gualdi e Antolisei, Baccelli, Antolisei e Angelini), dal Bein, e da loro stessi. Alle dette esperienze devono esserne aggiunte fra le prime una di Marchiafava e Celli nella quale (2) il periodo d'incubazione fu molto breve (3), e due del Di Mattei (4), che, inoculando sangue quartanario ebbe una incubazione di 15 giorni, e inoculando sangue con semilune ebbe una incubazione di 16 giorni.

Da tutte le varie esperienze d'inoculazione del sangue malarico risultano i seguenti limiti del periodo d'incubazione:

Per la Quartana:

massimo giorni 15, minimo 11, media giorni 13;

Per la Terzana:

massimo giorni 12, minimo 6, media giorni 10;

(1) *Bull. dell'Acc. Med. di Roma*, anno XX, 1894.

(2) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. X, 1895.

(3) Le prime esperienze di malaria sperimentale con il controllo dell'esame del sangue furono quelle condotte nel 1885 a Santo Spirito da Marchiafava e Celli colla cooperazione di Mariotti e Ciarrocchi. Essendo altro però lo scopo, non fu tenuto conto del periodo d'incubazione. - V. *Nuove ricerche sull'infezione malarica*. - *Archivio delle Scienze Mediche*.

(4) *Riforma Medica*, N. 121, maggio 1891.

Per le Febbri estivo-autunnali :

massimo giorni 5 (1), minimo 1, media giorni 3.

Invece nelle nostre esperienze si è avuto per la quartana un periodo d' incubazione lungo più che il doppio la media suddetta, e 10 giorni più lungo di quello massimo avuto finora ; per la febbre estivo-autunnale, mentre nell' individuo di controllo e in quello iniettato col siero di sangue del cavallo si ebbe un brevissimo periodo di soli 1-2 giorni, negli altri due si è avuto in uno (B. A. siero di bufala) l' incubazione di 6 giorni, e nell'altro (M. B. siero di buc) una incubazione nientemeno che di 17 giorni, più lunga cioè che la massima osservata finora nella stessa quartana.

Bastianelli e Bignami osservarono pure che la durata della incubazione, per una stessa varietà parassitaria, è in ragione inversa della quantità di materiale inoculato. Secondo questa legge, nei casi nostri ne' quali inoculammo sangue assai carico di parassiti, e in una delle più abbondanti quantità che siansi mai inoculate, avremmo dovuto avere, come avemmo difatti nell' individuo di controllo, e in quello iniettato con uno dei sieri (cavallo), la minima durata del periodo d' incubazione, invece di quelle eccezionalmente lunghe che abbiamo osservato.

Possiamo dunque concludere che *col preventivo trattamento d'alcuni sieri d'animali naturalmente immuni dalla malaria, si riesce a prolungare insolitamente nell'uomo il periodo d' incubazione delle febbri malariche sperimentali.*

Dalle suddette esperienze risulta pure che non tutti i sieri adoperati si comportano ugualmente. Così il siero di sangue di cavallo non ha alcuna azione di rimpetto all' infezione grave o estivo-autunnale, e viceversa meglio degli altri agisce contro l' infezione mite o primaverile.

(1) Nell' infezione naturale delle febbri estivo-autunnali, Marchiafava ha potuto in un caso ben constatare che il periodo d' incubazione non aveva superato i 10 giorni. Un individuo che abitava di solito luoghi sani, andò per sole poche ore a dormire presso Sermoneta, luogo terribilmente malarico, ritornando subito in luogo sano. Dopo 9 giorni ebbe un po' di malessere, al decimo giorno lo scoppio della febbre. - R. Accademia Medica di Roma. - Seduta del 29 novembre 1896.

Quest'apparente contraddizione ci dice che il prolungamento della durata d'incubazione della malaria deve essere attribuito non ai sieri soltanto, ma eziandio ai diversi poteri di resistenza individuale congenita contro questa malattia.

Fra queste speciali condizioni organiche risulta nelle nostre esperienze quella che comprendiamo sotto la generica parola di età, la quale finora, rispetto alla malaria dell'uomo (1), non fu valutata abbastanza. Difatti nella prima serie il più lungo periodo d'incubazione fu nel più vecchio degli inoculati; e nella seconda serie s'ebbe anche nel più vecchio la più durevole azione d'un siero (cavallo), che s'era mostrato inefficace contro la malaria grave. Cosicchè *la varia durata del periodo d'incubazione della malaria sperimentale sarebbe la risultante di una azione reciproca dei sieri e delle condizioni individuali congenite di resistenza specifica, come, ad esempio, l'età.*

Potremo con questi sieri elevare anche i poteri fisiologici di resistenza contro l'infezione naturale?

Non sappiamo ancora abbastanza la maniera e la via per le quali quest'infezione naturale si produce. È ben difficile però che l'invasione dei germi specifici nel sangue possa essere così pronta e così, in una sol volta, abbondante come nell'infezione sperimentale, e in specie ne' casi nostri, nei quali fu così abbondante la quantità di parassiti inoculati. Non è quindi del tutto inverosimile che i summenzionati sieri e specialmente quelli che sonosi dimostrati i più efficaci a ritardare l'infezione artificiale, possano spiegare un'analogia e fors'anche più efficace azione preservatrice dell'uomo nei paesi di malaria, senza, naturalmente, arrivare alle dosi troppo abbondanti e ripetute di siero, che essendo eterogeneo potrebbe in alcuni produrre albuminuria.

Da ciò i tentativi di:

b) *Trattamento siero-preventivo dell'infezione naturale.* — Per le grandi difficoltà che incontravamo, dovemmo limitare le nostre esperienze ad una sola famiglia di Lombardi venuti per la bonifica dell'Agro Romano.

(1) Per la malaria dei bovini (febbre del Texas, ematuria, emoglobinuria dei bovini) sappiamo che relativamente immuni sono le età più giovani.

Il trattamento preventivo durò circa un mese, nella 2^a metà di giugno e 1^a di luglio p. p.

Si ebbero forti reazioni locali e generali, e, sia per questo, sia per restare più vicini alle opportunità della pratica, sia per evitare albuminuria, limitammo a 3-4 le iniezioni sottocutanee di siero di sangue di bufala, a 10 cc. per volta.

Di cinque casi trattati a questo modo si dovette in uno sospendere il trattamento perchè ricominciarono le febbri che, con brevi intervalli, recidivavano dall'inverno passato. In uno si ebbe una leggera febbre che passò con un po' di chinino. Gli altri tre sono stati perfettamente bene. E non è forse da trascurare la coincidenza che in un'altra famiglia lombarda, in una località vicinissima annularono tutti di febbri malariche. Questi dati però son troppo pochi per poterne tirare conclusioni di sorta.

II.

Trattamento preventivo col siero di sangue d'animali guariti da uno o più attacchi di malaria della loro propria specie o razza.

È noto che gli studi emoparasitologici hanno condotto a nettamente distinguere nella parasitologia comparata del globulo rosso una malaria dei batraci e dei rettili, una malaria degli uccelli, una malaria dei mammiferi (vacche, pecore, cani) e una malaria dell'uomo. Ad esempio la malaria dei bovini non indigeni di località malariche (ematuria, emoglobinuria, febbre del Texas, ecc.) è talmente analoga a quella dell'uomo che nell'uno e negli altri si può ugualmente riscontrare la pernicioso emoglobinurica. Un'interessantissima epizoozia di questa malaria bovina potemmo studiare nei mesi scorsi nella campagna di Roma. Quanto prima ne faremo una relazione; intanto sono iniziate le esperienze siero-preventive sia nell'uomo sia negli stessi animali, essendo importante studiare s'è possibile un'immunità passiva negli animali della stessa specie, e nel caso affermativo s'è specifica l'azione dei detti sieri, come per la maggior parte dei sieri antitossici o battericidi, oppure accade qualche reciprocità, come per esempio fra il siero antitetanico e il ve-

leno dei serpenti (naja), fra il siero contro questo veleno e l'abrina (Calmette).

III.

Trattamento preventivo col siero di sangue d'animali inoculati col materiale malarico dell'uomo.

Finora l'inoculazione dei parassiti della malaria dall'uomo agli animali non è riuscita, e riesce soltanto da animale ad animale della stessa specie e razza, per esempio da vacca a vacca suscettibile, da uomo a uomo.

È impossibile quindi ripetere in qualsiasi animale anche dei più vicini all'uomo il classico metodo del Behring.

Si potranno vincere le difficoltà finora insormontabili, distruggendo o alterando i poteri di resistenza, e inoculando abbondanti quantità di materiale infettante (parassiti) o intossicante (toxine)?

I tentativi all'uopo fatti sui cani riuscirono sinora infruttuosi.

Provammo di predisporre questi animali inoculando preventivamente :

a) siero di sangue di pneumonitici ; colture in brodo di diplococco pneumonico ; sputo pneumonico ;

b) sostanze che agiscono sul globulo rosso, come pirodina, acido pirogallico, ossido di carbonio ;

c) sostanze che agiscono sul globulo bianco (leucocitolisi), come peptone ;

d) sostanze che agiscono sulla composizione del sangue, come acido lattico.

Avemmo a collaboratori per le esperienze in a) il dott. Montesano, e per le esperienze in b), c) e d) il dott. Nazari.

Dopo un prolungato trattamento con le dette sostanze e quando dalle condizioni generali (abbattimento, dimagrimento, ecc.) e dall'esame del sangue potevamo avere la piena certezza della azione loro, s'inocularono quantità più o meno grandi [fino a 30 c. c. nella vena crurale, e 30 c. c. sul peritoneo (1)] di san-

(1) Queste grosse quantità di sangue si possono ottenere defibrandolo appena cavato dalla vena, e subito poi inoculando il siero assai sanguinolento che rimane dopo lo s fibrinamento fatto asetticamente.

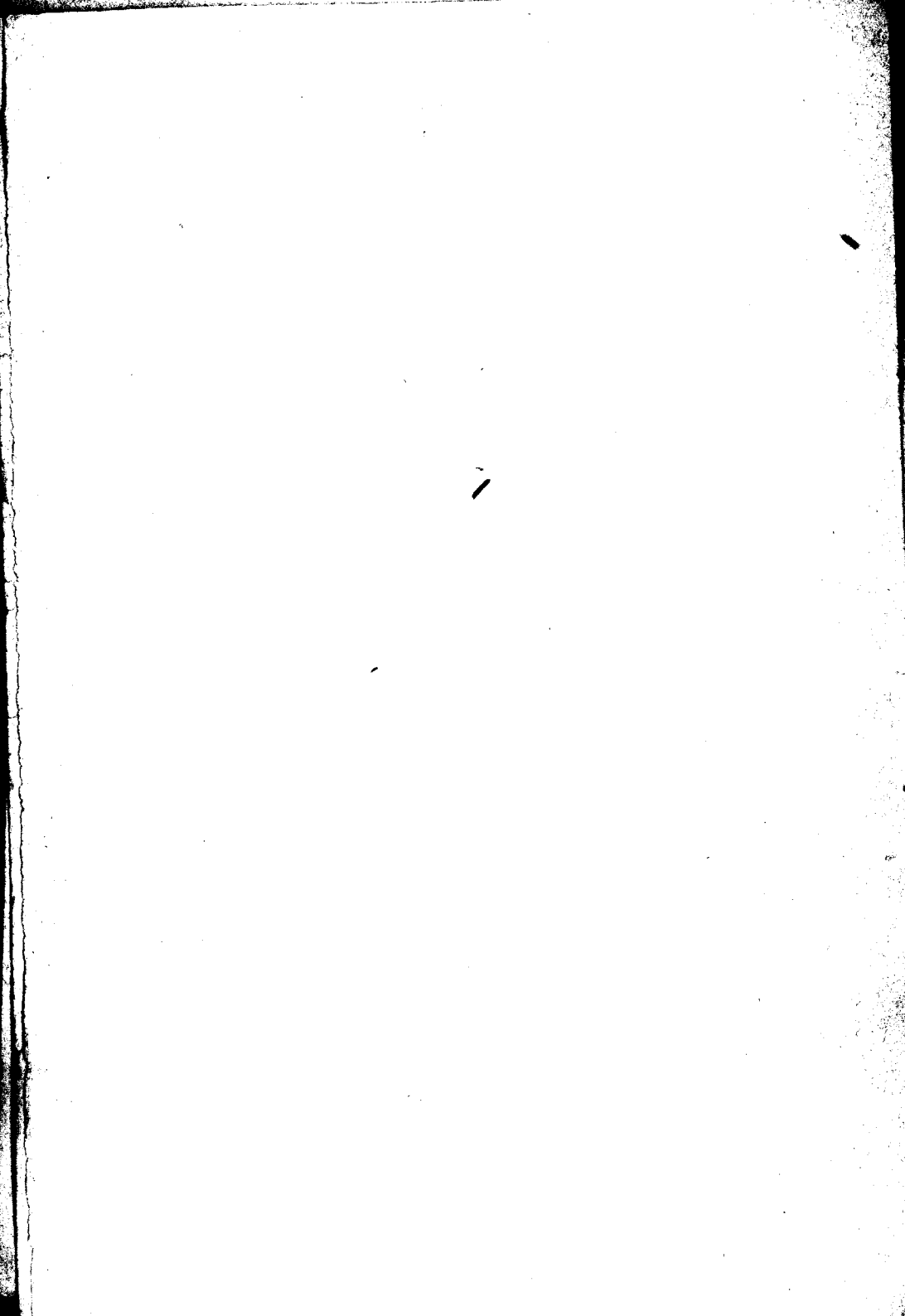
gue carico di forme in maturazione o in sporulazione.

I risultati però furono completamente e sempre negativi. Tuttavia continueremo anche questa III serie di tentativi. Sta di fatto che esistono razze umane (etiopica) e popolazioni indigene di gravi località malariche, le une e le altre assai resistenti alla malaria. Verso la malaria bovina abbiamo delle razze assolutamente refrattarie.

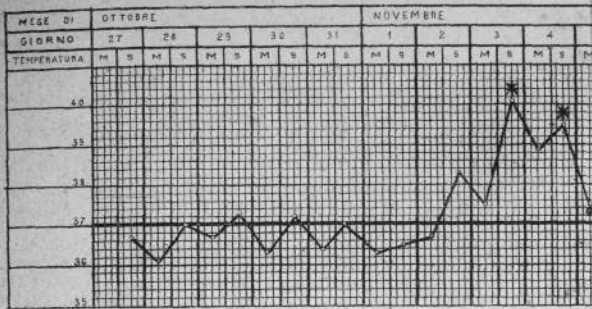
Nel conoscere il meccanismo di questa immunità relativa od assoluta e, s'è possibile, nel riprodurlo o perfezionarlo artificialmente, è posta la base della profilassi razionale d'una malattia ch'è uno dei più tremendi flagelli di tante popolazioni, fra le quali, purtroppo, la nostra.



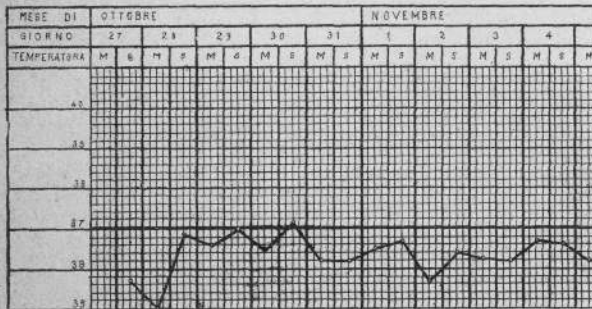
3330



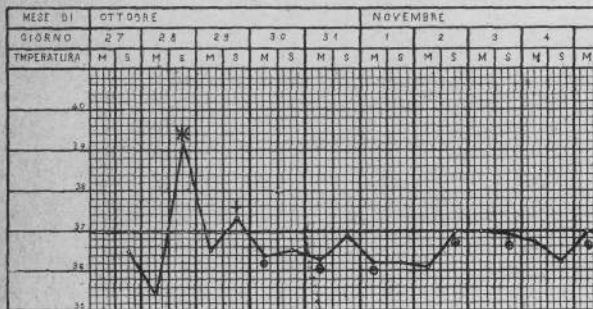
B. A. di anni 45 Siero di Bufalo.



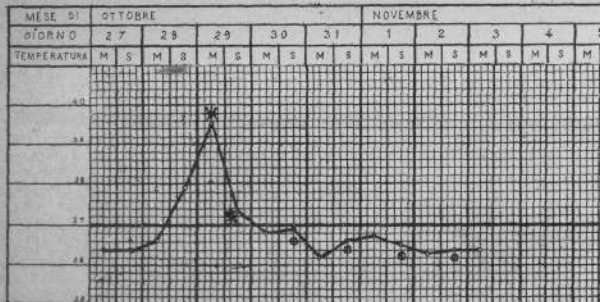
M. B. di anni 54. Siero di Bue.



F. P. di anni 47. Siero di Cavallo.



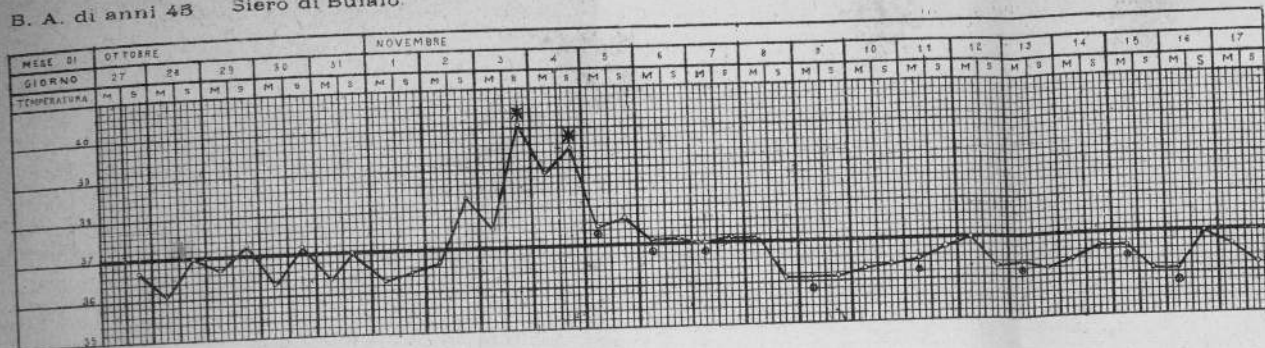
F. G. di anni 45. Controllo



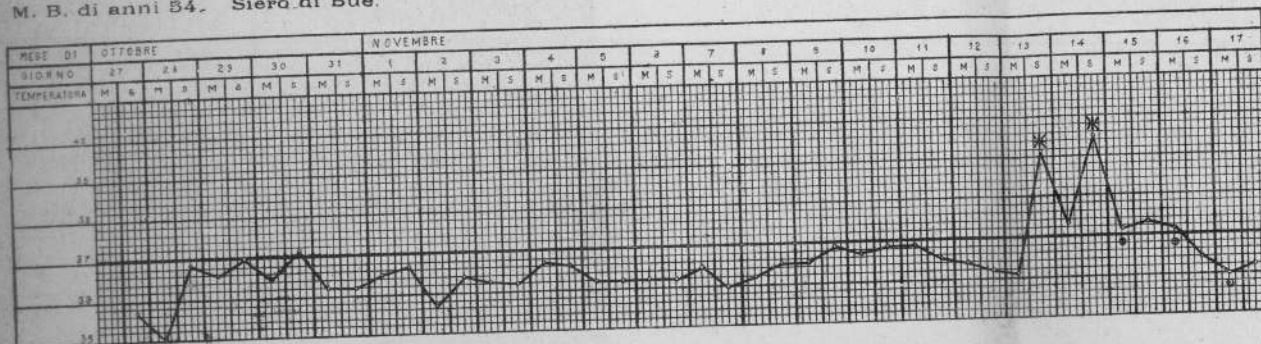
* Iniezione di chinino. @ Chinino per bocca.



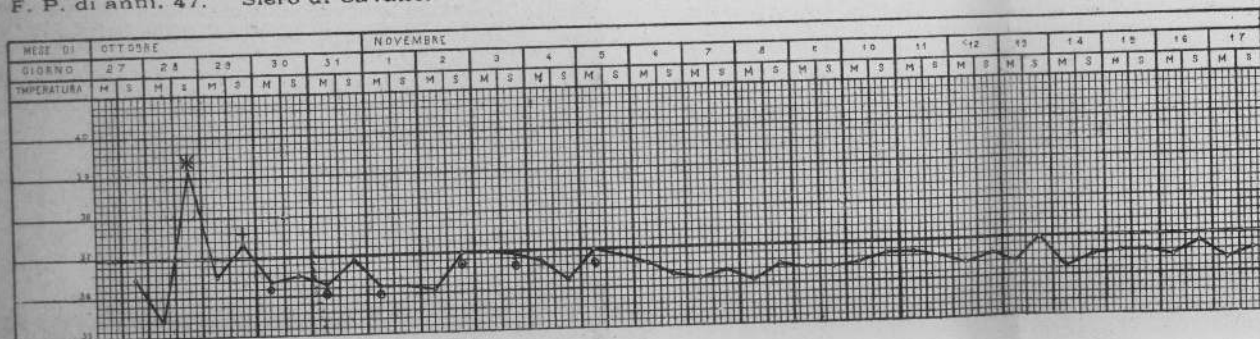
B. A. di anni 43 Siero di Bufalo.



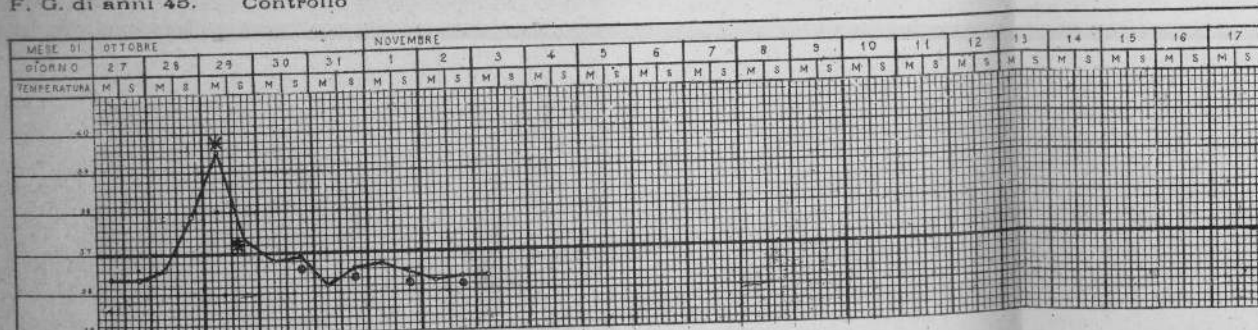
M. B. di anni 34. Siero di Bue.



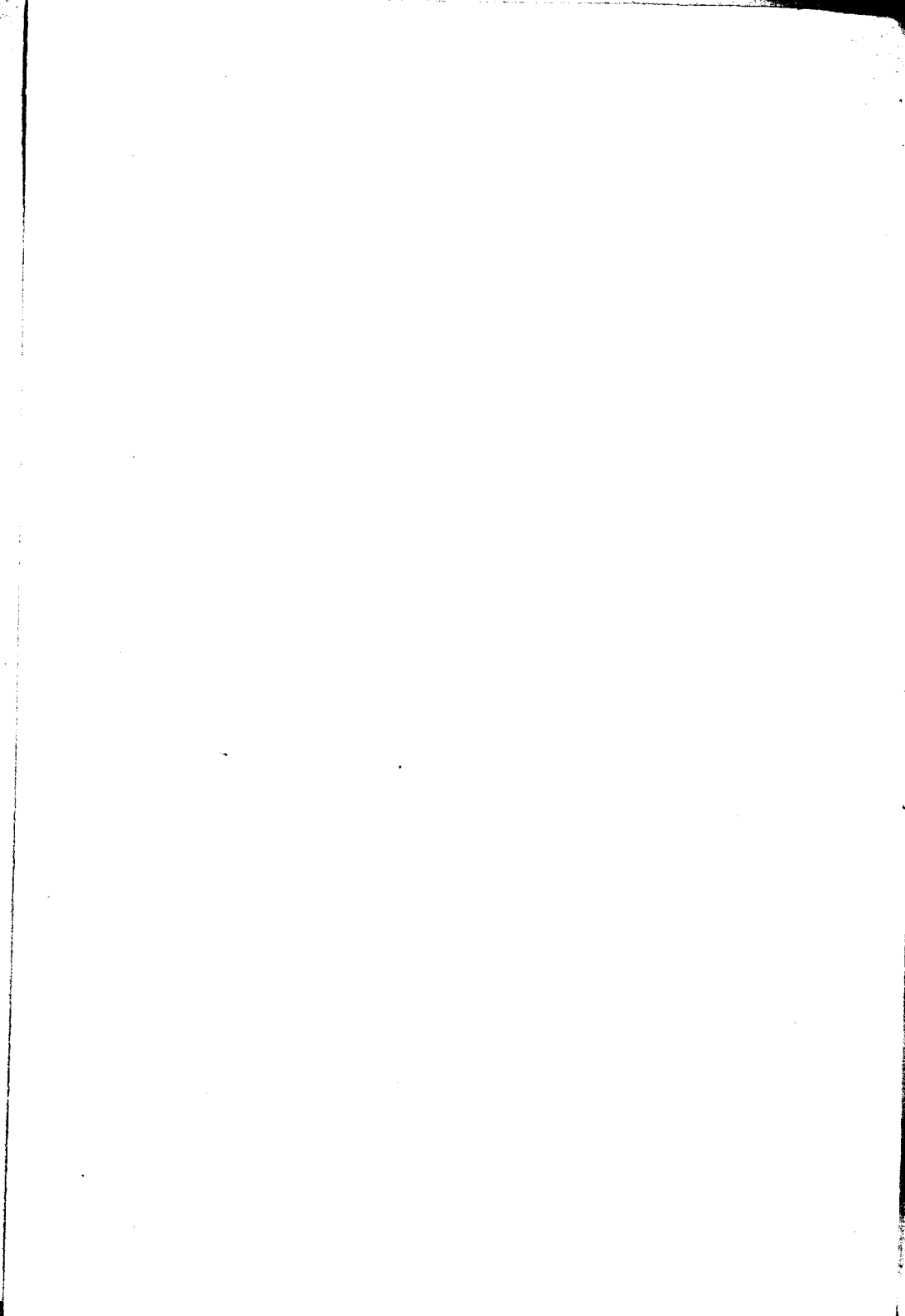
F. P. di anni 47. Siero di Cavallo.



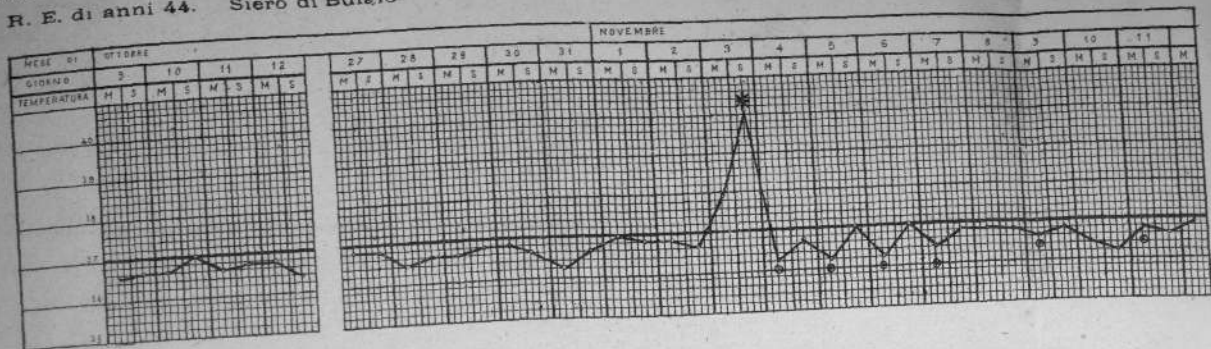
F. G. di anni 43. Controllo



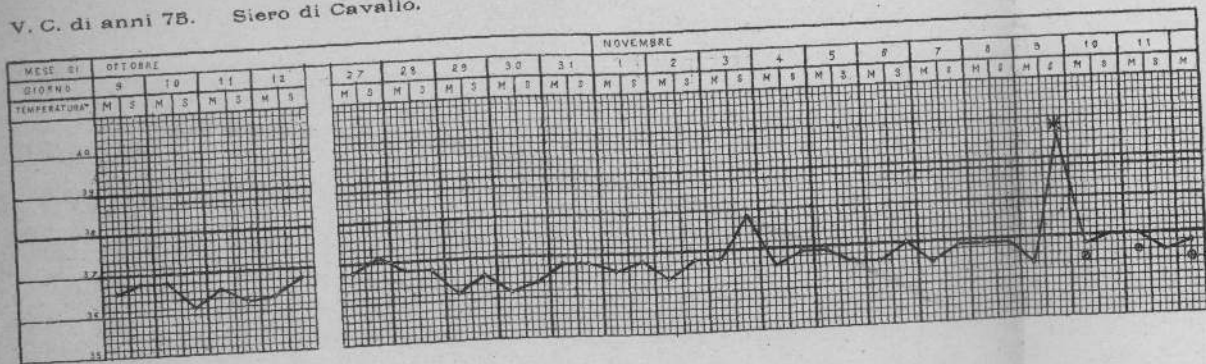
* Iniezione di chinino. © Chinino per bocca.



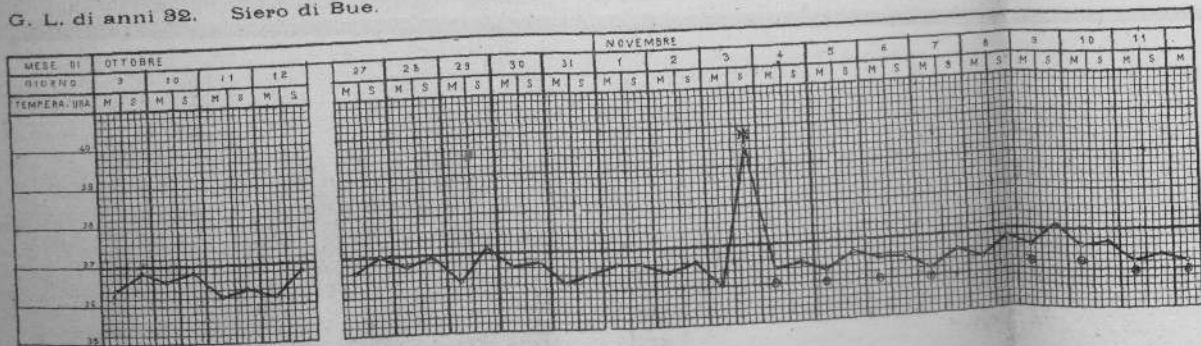
R. E. di anni 44. Siero di Bufalo



V. C. di anni 75. Siero di Cavallo.



G. L. di anni 92. Siero di Bue.



* Iniezione di chinino. © Chinino per bocca.

