



MONOGRAFIE MEDICO-CHIRURGICHE D'ATTUALITÀ

COLLEZIONE DEL "POLICLINICO",

Prof. ETTORE MARCHIAFAVA

*Min. 67
9-91*

LA PERNICIOSITÀ NELLA MALARIA

(Con tre grafiche nel testo e una Tavola a colori fuori testo)



:: ROMA ::

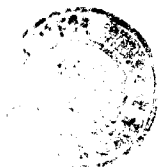
Casa Editrice LUIGI POZZI

:: ROMA ::

Prof. ETTORE MARCHIAFAVA

LA PERNICIOSITÀ NELLA MALARIA

(Con tre grafiche nel testo e una Tavola a colori fuori testo)



ROMA
CASA EDITRICE LUIGI POZZI
 1928

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, 1926 -- Stab. Tip. Ditta Armani di M. Courrier.

Per invito del Prof. VITTORIO ASCOLI, direttore della Scuola superiore di Malariologia, nell'estate decorsa, ebbi l'onore di tenere, nell'aula della Clinica medica, una conferenza sulla « Perniciosità nella Malaria ». Dall'Editore del giornale medico Il Polielinico ebbi poi l'invito di ampliare quella conferenza, onde averne un opuscolo per i medici, che praticano nelle regioni malariche. Ho fatto volentieri il lavoro richiesto, giovandomi precipuamente del Trattato « La Infezione malarica » scritto da Amico Bignami e da me e pubblicato nel 1902 (F. Vallardi, Milano) e aggiungendo le più importanti osservazioni e ricerche posteriormente pubblicate.

Si è affermato di recente che non sono i casi di perniciosità che attestano la gravità dell'endemia e la deficiente vigilanza medica e che la perniciosità colpisce ed elimina gl'individui già indeboliti da malattie o da intossicazioni e però di poco valore sociale. Ora ciò non corrisponde veramente alla realtà, dalla quale in vece è manifesto che molte vite sane e robuste sono ancora spente dalla malaria dopo pochi giorni dall'avvenuta infezione e che di sicura efficacia per diminuire la mortalità da malaria è la vigilanza medica, competente, assidua, fornita di tutti i mezzi necessari.

Non mi è sembrato quindi inopportuno questo lavoro riassuntivo sulla Perniciosità, del quale sarò largamente compensato se tornerà gradito ai benemeriti Colleghi, che prestano l'opera loro benefica, spesso salvatrice, nelle purtroppo non poche regioni d'Italia, ove ancora domina la malaria grave.

Roma, Marzo 1928.

E. MARCHIAFAVA.

INDICE

	Pag.
PLURALITÀ DEL PARASSITA MALARICO: <i>Plasmodium malariae</i> della Quartana; <i>Plasmodium vivax</i> della Terzana comune; <i>Plasmodium praecox</i> o <i>falciparum</i> delle Febbri estivo-autunnali	8
SEDE ENDOGLOBULARE DEI PARASSITI MALARICI	9
LA PERNICIOSITÀ SOLTANTO DAL PARASSITA ESTIVO-AUTUNNALE: <i>Plasmodium fal-</i> <i>ciparum</i>	10
CARATTERI MORFOLOGICI E BIOLOGICI DI QUESTO PARASSITA	11
Ciclo asessuato: forme aneboidi; globuli rossi ottorati; sede della moltiplicazione	12
Ciclo sessuato: gameti e loro varie forme. Quando i gameti comin- ciano a vedersi nel sangue della periferia	13
Sporulazione senza pigmentazione	15
GLOBULI BIANCHI E FAGOCITOSI	16
DECORSO CLINICO DELLA INFEZIONE MALARICA ESTIVO-AUTUNNALE	17
Terzana estivo-autunnale o maligna e sua distinzione dalla Terzana comune dal <i>Plasmodium vivax</i>	18
Curva febbrile caratteristica della Terzana maligna	19
Reperto parassitario del sangue in rapporto alle vicende degli accessi febbrili	20
Varie interpretazioni della curva febbrile	20
Quotidiana estivo-autunnale	21
Febbri irregolari estivo-autunnali	22
Infezioni miste	23
Subcontinuità nella infezione estivo-autunnale e sua varia genesi	24
Stagioni e periodo della infezione, nei quali si manifesta la perniciosità	26
Proprietà biologiche del parassita estivo-autunnale per la interpre- tazione della sua malignità	28
Perniciöse subcontinue e sue varie forme: tifoidea, itterica, pneu- monica	29
Perniciöse comitata e sue varie forme: comatosa, delirante, tetanica, di aspetto meningitico, emiplegica, afasica, bulbare, anginoide, sin- copale, emorragica, colerica, dissenterica, scarlattinoide, emoglobi- nurica. Perniciöse larvata	31

	Pag.
Reperto parassitario del sangue nelle perniciose	45
Anemia malarica e postmalarica	47
Sindromi nervose postmalariche	49
Diagnosi e Prognosi delle perniciose	51-52
ANATOMIA PATOLOGICA DELLA MALARIA PERNICIOSA	53
Cervello: alterazioni endovascolari, vascolari, extravascolari; emor- ragie puntiformi; alterazioni regressive delle cellule nervose. Inte- stino nella perniciose colerica. Milza. Midollo delle ossa. Fegato. Localizzazioni parassitarie. Localizzazione placentare e malaria congenita	54-60
PROFILASSI DELLA PERNICIOSITÀ	61
CENNO SULLA CURA	63

LA PERNICIOSITÀ NELLA MALARIA

Lo scopo di questo breve scritto è, come si è detto, quello di riassumere per i medici pratici le nozioni fondamentali sulla Perniciosità malarica fondate sopra i fatti rivelati dagli studi recenti, che illuminano le osservazioni cliniche dei Maestri antichi. Molte delle cose, che saranno dette, si trovano nel Trattato sulla Malaria scritto da AMICO BIGNAMI e da me e pubblicato nel 1902.

Si manifesta la Perniciosità nella infezione malarica quando insorgano sintomi di tale gravezza da minacciare la vita, da quasi preannunciare l'esito letale. È conosciuto da tutti i medici che la infezione malarica si presenta sotto varie forme cliniche, caratterizzate precipuamente dal vario ritmo febbrile. Ventiquattro secoli or sono, IPPOCRATE nel libro 1° degli Epidemici Cap. 24 lasciò scritto: la quartana di tutte le febbri la più sicura; la terzana genuina non è letale; la semiterzana fra tutte la più funesta.

Prima di parlare della Perniciosità nella malaria, deve decidersi se questa infezione sia una entità patologica etiologicamente unica, come la difterite, il colera, il tetano, la meningite cerebro-spinale epidemica, nelle quali malattie, qualunque ne sia la forma; dalle abortive, alle gravi, alle sideranti, si ritrova sempre lo stesso germe patogeno: il bacillo della difterite, il bacillo virgola, il bacillo del tetano, il micrococco gonococciforme, sebbene di alcuni di questi microrganismi patogeni si distinguano vari tipi per le reazioni biologiche; ovvero differente sia la etiologia delle varie forme. Ora dalle prime ricerche di GOLGI sui parassiti della quartana e della terzana comune e dalle ricerche di MARCHIAFAVA e CELLI sul parassita delle febbri estivo-autunnali, risultava la esistenza di tre specie del parassita animale, scoperto da A. LAVERAN nel 1880, gli « *animacula quaedam, quae oculi consequi non possunt* » di VARRONE e di LANCISI. LAVERAN lo chiamò *Eumatozoa della malaria*. Il nome di *Plasmodium Malariae* fu dato al parassita della malaria nel 1885,

considerando specialmente le amebule endoglobulari, quando del parassita s'ignorava la struttura e non si conoscevano altri parassiti dei globuli rossi. Si trovavano peraltro analogie nella fitopatologia, che insegnava la esistenza di malattie delle piante provocate da parassiti endocellulari come la *Plasmiodiophora Brassicae* e l'*Aphelidium deformans*, i quali, penetrati nelle cellule delle foglie delle piante si nutrono della clorofilla, la convertono in pigmento nero e poi si moltiplicano per divisione, proprio come fa il parassita malarico che penetra entro il globulo rosso, si alimenta della emoglobina, che converte in melanina e poi si moltiplica per divisione. Per avere accennato a questa analogia noi fummo aspramente criticati. Ma la critica non fu giusta; come sarebbe ingiusto se si volesse criticare tutta quella falange di studiosi di genetica, che indagano se le leggi della eredità, scoperte da MENDEL nella coltivazione dei piselli, trovino le loro applicazioni nell'uomo. Non si prevedeva che il nome di *Plasmodium* sarebbe rimasto a designare il parassita malarico nelle sue tre specie. È una conferma che i nomi, come i libri « *habent sua fata* ».

Esistono realmente le tre specie parassitarie ricordate o si tratta di un parassito unico, come ha sostenuto il suo scopritore, con modificazioni più o meno transitorie delle proprietà morfologiche e biologiche, onde la trasformazione da una forma in un'altra, il suo polimorfismo? Vi sono dunque gli unicisti come LAVERAN e GRASSE; vi sono i pluralisti, come GOLGI, che, il primo, distinse per caratteri morfologici e biologici il parassita della quartana da quello della terzana comune; e ai pluralisti apparteniamo anch'io e BIGNAMI dalla scoperta di GOLGI e dopo aver messo in evidenza il parassita delle febbri estivo-autunnali.

Nel Congresso internazionale della malaria del 1925, intorno la questione della unicità e pluralità del parassita malarico, fece una lucida relazione il prof. M. MARCHEUX dell'Istituto Pasteur di Parigi. Egli, con giusto spirito critico, addusse gli argomenti avversi e favorevoli alla pluralità dei parassiti malarici e, dopo aver dimostrato che i secondi erano di maggior valore dei primi, concluse per la pluralità e nella dottrina della pluralità, dopo la discussione, seguita alla relazione, convenne la maggioranza dei congressisti. I precipui argomenti per la pluralità sono come è noto: a) la stabilità e la determinatezza dei caratteri morfologici e biologici delle singole specie, onde la facile distinzione fra le stesse quando se ne abbia la pratica; b) la costanza dei caratteri delle singole specie

nella inoculazione da uomo ad uomo nel ciclo asessuato e dall'uomo alla zanzara e da questa all'uomo nel ciclo sessuato; c) il rapporto intimo delle singole specie con tipi clinici determinati, onde dalla conoscenza parassitaria si può indurre la forma clinica e viceversa; d) le endemie circoscritte e le epidemie famigliari di un solo tipo febbrile senza che si osservi la trasformazione di un tipo in un altro; e) un rimedio, lo stovarsolo, specifico per una specie, la terzana comune, non è efficace per le altre specie. Dunque il parassita malarico si distingue in tre specie, ben distinte l'una dall'altra: cioè, secondo la classificazione di GRASSI e FELETTI: il *Plasmodium malariae* della febbre quartana; il *Plasmodium vivax* della febbre terzana comune; il *Plasmodium praecox* o *falciparum* delle febbri estivo-autunnali. In tutte e tre queste specie si compiono, com'è noto, due cicli di vita: asessuato o pirogeno entro il corpo dell'uomo; sessuato, che inizia nell'uomo e si termina nel corpo della zanzara, onde ritorna nell'uomo per ricominciare il ciclo asessuato.

I movimenti ameboidi dei parassiti entro il globulo rosso nel ciclo asessuato, la flagellazione dei gameti ed altre funzioni della vita vegetativa e della conservazione della specie in questi parassiti si possono riconoscere, com'è naturale, soltanto con l'esame a fresco nel sangue ancor vivo. Questo esame a fresco, con il quale si sono fatte le precipue scoperte sul parassita malarico, che permette di studiare il parassita vivo, non deve essere omissa se vuolsene avere una idea veramente esatta, prima di passare alle colorazioni adatte dei preparati di sangue, di vario spessore, disseccati per mettere in evidenza la struttura del parassita, la quale risulta essenzialmente del citoplasma e del nucleo.

Il parassita malarico nelle varie specie, nei vari cicli nell'uomo ha la sua sede entro il globulo rosso e, naturalmente, prima di essere dentro deve entrarvi. E così avviene che si veggano parassiti giovani sulla superficie dei globuli rossi nell'atto di penetrarvi. Quanto si è discusso intorno la sede del parassita, cioè, se dentro o soltanto aderente al globulo rosso! Omai il dibattito è composto per la sede endoglobulare. Io ricordo che, per la dimostrazione della sede endoglobulare, agli argomenti desunti dalle osservazioni nel sangue degli ammalati, aggiungeva un'osservazione, che si può fare agevolmente in casi di pernicioso mortale nei preparati di midollo delle ossa o di milza schiacciati dolcemente fra il porta e il coprioggetto. Si vedono allora fra le isolette del tessuto splenico o midollare correnti liquide, nelle quali sono trascinati globuli rossi con parassiti dive-

nuti sferici, perchè morti, i quali, anche quando i globuli rossi, che li contengono, battono contro ostacoli, non si distaccano mai dai globuli rossi; ciò che dovrebbe certamente avvenire se fossero soltanto aderenti. E poichè sono entro i globuli rossi si vedono come sballottati nel protoplasma di quei globuli rossi, che si vedono trascinati dalla corrente.

*
* *

Premesse queste cose, ormai notissime a tutti, si deve affermare subito che la perniciosità vera si verifica soltanto nella infezione malarica provocata dalla terza specie parassitaria, cioè dal *Plasmodium praecox* o *falciparum*, come risulta dalla esperienza di 43 anni. Ed è per questo, che io, dovendo parlare della perniciosità, dovrò occuparmi soltanto di questa specie parassitaria, lasciando da parte le altre due specie; il *Plasmodium malariae* e il *Plasmodium vivax*; dalle quali mai sono provocate infezioni perniciose vere. Può avvenire che nelle infezioni quartanaria e terzanaria semplice, specialmente in questa, durante gli accessi febbrili, in alcuni soggetti, come i bambini e i vecchi, possano insorgere sintomi di una certa gravatezza; ma questi dileguano presto con il cadere della febbre nè mai preannunziano un esito letale. Sembrerebbe superfluo di ritornare su questo argomento, almeno per i nostri Colleghi italiani, se non vi fosse qualche autore come il DEADERICK (*A practical study of Malaria*. Philadelphia-London, 1909), il quale ritiene che la quartana e la terzana semplice possono dare luogo alla perniciosità, come del resto si riteneva da medici antichi e recenti pure di grande autorità. Di autopsie con il reperto parassitario della terzana semplice ricordo di averne eseguito una soltanto ed era in un caso di emoglobinuria da chinina con una delle più gravi nefriti emoglobinuriche che io abbia veduto.

Il Parassita, onde procede la perniciosità, il *Plasmodium falciparum*, si differenzia nettamente dalle altre due specie per caratteri morfologici e biologici nei due cicli. Fra i caratteri morfologici del ciclo asessuato ricorderò due che hanno interesse pratico. Il primo è che nell'acme dell'accesso febbrile le forme uniche o predominanti, che si trovano nel sangue della periferia, sono i plasmodi senza pigmento, prima aderenti e poi nell'interno dei globuli rossi, che si muovono più o meno vivacemente come piccole amebe e, nel riposo, prendono la forma discoide e poi di *anelli*, dalla quale forma si vedono riprendere il movimento ameboide. Io descrissi le

forme ameboidi ed anulari endoglobulari nella *Gazzetta degli Ospedali*, nel 1884; quelle stesse forme che poi si descrissero in Germania nel 1897 come *ringförmige Parasiten*. La pigmentazione è sempre in ritardo, in confronto di ciò, che avviene nelle altre specie. Nei preparati colorati con i metodi noti, come quelli di ROMANOWSKI e di GIEMSA gli anelli si colorano in turchino più spessi in una metà, con uno e talora anche più granuli di cromatina vivamente colorati in rosso rubino. La importanza del reperto, spesso unico, delle forme ameboidi senza pigmento, endoglobulari non fu riconosciuta da tutti e di ciò è prova che da qualche autore di grande fama si consigliava, per orientarsi più rapidamente nella diagnosi di malaria, di aggiungere al preparato fresco di sangue una goccia d'acqua, onde, nella dissoluzione dei globuli rossi, si rendessero più evidenti i parassiti pigmentati, che si riteneva esistenti nel plasma tra i globuli rossi. Ora se ciò si praticasse nei casi di malaria grave recente, quando nel sangue non esistono che le piccole amebe endoglobulari senza pigmento, si comprende che la diagnosi di malaria non si potrebbe fare quando forse se ne ha la maggiore urgenza. Allo stadio di amebule endoglobulari senza pigmento, segue lo stadio della pigmentazione con finissimi granuli neri per lo più periferici, continuando la stessa mobilità del parassita e poi questo diviene rotondeggiante, della grandezza per lo più di un terzo del globulo rosso, con un blocchetto di pigmento centrale o eccentrico mentre il globulo rosso si conserva ancora colorato dall'emoglobina. Con le colorazioni ricordate si riconosce che anche in questi stadi di vita ulteriori, i parassiti risultano dal citoplasma turchino e dalla cromatina rossa, la cui quantità aumenta con il procedere dello sviluppo del parassita. Un altro carattere morfologico in rapporto con il *plasmodium praecox* è rivelato dalla sua azione sopra i globuli rossi, i quali non rimangono del volume normale come nel *plasmodium malariae* nè si rigonfiano come nel *plasmodium vivax*; ma, invece, spesso si rimpiccoliscono, si raggrinzano, diventano rugosi e prendono un colore giallo-cupo come quello dell'ottone ed è, per questa somiglianza di colore, che da noi furono chiamati *globuli rossi ottonati*. Il numero di questi globuli rossi così alterati parassitiferi è maggiore sulla fine dell'accesso. La presenza nel sangue della periferia di molti globuli rossi ottonati è già sufficiente per la diagnosi della infezione estivo-autunnale.

Fra i caratteri biologici di questo parassita il più notevole è la sede della moltiplicazione, per la quale si formano e dai parassiti

e dai globuli rossi, che si disfanno, le sostanze tossiche pirogene. Ora la fase di moltiplicazione, per la scissione, di questa specie parassitaria non si osserva di regola nel sangue della periferia, come facilmente occorre di vedere nei parassiti della quartana e della terzana comune, perchè la sede regolare della sua moltiplicazione è nei vasellini degli organi interni. Per tale fatto in principio si rese difficile la conoscenza del ciclo di vita di questa specie parassitaria, perchè, come si è detto, l'esame del sangue della periferia ne dimostrava soltanto le forme giovani e alcune delle adulte. Fu l'anatomia patologica che rivelò la sede della moltiplicazione; perchè nell'autopsia di morti di pernicioso, mentre nel sangue della periferia erano soltanto le forme pigmentate descritte e non quelle di moltiplicazione, queste si vedevano accumulate nei vasellini degli organi interni come il cervello, l'intestino, gli organi emopoietici, ecc. Tale proprietà biologica del parassita estivo-autunnale fu messa in evidenza nella prima descrizione che fu data del parassita nel 1889. Non tutti gli autori riconoscono che questo carattere biologico sia proprio, com'è realmente, del *Plasmodium falciparum*, onde questo si distingue dalle altre due specie. Così W. E. DEEKS in un opuscolo sulla malaria stampato a Boston (*Malaria its cause, prevention, and cure. Published by United Fruit Company, Boston, 1925*) con bellissime figure; quando parla del parassita della terzana benigna, il *Plasmodium vivax*, dice che la sporulazione di questo parassita avviene di regola nei vasellini minuti dei visceri e che quindi raramente si vede nel sangue periferico del dito o dell'orecchio e ritiene che la causa dell'accumularsi delle forme sporulanti nei vasellini dei visceri interni sia il maggior volume dei globuli rossi che le contengono. Quando poi il detto autore descrive il parassita delle febbri estivo-autunnali, nulla dice della sede della sporulazione, la quale per altro viene da lui ricordata nella descrizione dei sintomi della febbre estivo-autunnale. Ora è vero che il *plasmodium vivax*, nelle forme adulte e sporulanti tende ad accumularsi nei visceri interni, così che il sangue della milza ne contiene un numero assai maggiore del sangue periferico; ma in questo, di regola, si può osservare tutto il ciclo di vita del parassita nei suoi vari stadi come fu dimostrato primamente da GOLGI. Quindi ciò, che DEEKS dice del *Plasmodium vivax* si conviene al *Plasmodium falciparum*. Quanto poi alla causa addotta da DEEKS dell'accumularsi delle forme adulte e sporulanti nei visceri interni, giova osservare che non è il volume maggiore dei globuli rossi ma la di-

minuzione o la perdita di altre proprietà fisico-chimiche, con la viscosità della superficie, che provoca quel fenomeno. Se fosse il solo aumento del volume, allora nelle anemie gravi perniciose, nelle quali sono circolanti numerosi globuli rossi giganti con e senza nucleo (megaloblasti, megalociti), questi si dovrebbero facilmente arrestare nei vasellini, con alterazioni secondarie nei visceri corrispondenti; ciò che non avviene.

Le forme di sporulazione del *Plasmodium falciparum* si presentano a fresco come un accumulo di corpicciuoli rotondi od ovoidi raccolti intorno ad un blocchetto di pigmento nero ed occupanti nell'insieme da un terzo alla metà del globulo rosso in cui albergano. Il numero delle spore varia tra limiti piuttosto ampi: da 10, 12 a 24, 30 e anche più; dallo studio di perniciose con molte sporulazioni nei vasellini cerebrali ci è sembrato che il numero medio sia da 14 a 16. Nei seni placentari ne furono contate da 10 a 30. Nei preparati colorati si vede come ciascuna spora è formata da un nucleolo di cromatina circondata da uno strato sottilissimo di protoplasma turchino. È importante di notare che, anche a sporulazione completa, il globulo rosso ospite conserva la colorazione emoglobinica e ciò si riconosce nettamente anche nei vasellini degli organi, specialmente del cervello nelle perniciose. Ciò dimostra che nella infezione da *plasmodium falciparum* non tutta l'emoglobina si converte in melanina per opera dei parassiti e che, nel disfacimento dei globuli rossi per la liberazione delle spore, la emoglobina residuale deve diffondersi nel plasma, onde una emoglobinemia transitoria, come fu verificata nelle sue ricerche da DIOXISI. Con questo fatto stanno in rapporto la pigmentazione ocracea, che si aggiunge alla melanotica, negli organi emopoietici e nel fegato, la bile copiosa e densa nelle vie biliari e nella cistifellea e la frequente colorazione itterica nei febbricitanti per questa infezione.

Le cose dette finora riguardano il ciclo asessuato del *Plasmodium praecox*. Le forme del ciclo sessuato di questa specie parasitaria sono di varia forma e si riconoscono facilmente: forme semilunari, ovoidi, fusate, rotonde, ma specialmente semilunari onde il nome di *P. falciparum*. Nei preparati colorati con i metodi ricordati queste forme hanno il protoplasma turchino, la cromatina rossa e il pigmento aghiforme o in grossi granuli; e sono distinti i gameti femminili o macrogameti con il protoplasma fortemente colorato in turchino e il pigmento centrale da nascondere il nucleo



cromatinico scarso, dai gameti maschili o microgameti con il protoplasma pallidamente colorato in turchino con il pigmento sparso nel citoplasma o raccolto ai due poli e la cromatina abbondante e filamentosa. Da questi gameti maschili nei preparati freschi dopo pochi minuti si vedono emettere flagelli e i flagelli, formati da un filamento cromatinico avvolto da un sottilissimo strato protoplasmatico, sono gli elementi della fecondazione, dei macrogameti, il cui sviluppo ulteriore, fino alla formazione degli sporozoit, che infettano l'uomo, avviene nell'anofele. Durante l'osservazione microscopica dei preparati freschi di sangue con gameti, si può assistere alla emissione da questi di corpicciuoli jalini rotondi, i quali si distaccano dall'orlo delle semilune, dei corpi fusati, rotondi e dei flagellati e vi rimangono in numero di due o tre accanto aggruppati e, come si vede nei preparati colorati, risultano di granuli di cromatina con sottile alone di protoplasma. I gameti, ora descritti, la cui sede di formazione è il midollo delle ossa (G. BASTIANELLI, BIGNAMI), si osservano nel sangue periferico dopo alcuni cicli asessuati, dopo alcuni giorni dall'inizio della malattia. Questo fatto, da noi messo in evidenza nel 1889, nella prima comunicazione sul parassita delle febbri estivo-autunnali, è stato confermato dagli osservatori posteriori ed ha una grande importanza pratica e direi anche sociale, perchè una cura pronta e bene eseguita impedisce la formazione e la comparsa nel sangue dei gameti, per i quali la malaria si diffonde dagli ammalati ai sani. Secondo P. MUELENS, dell'Istituto di Amburgo (1), la plasmochina (preparato sintetico della chinolina) ha un'azione specifica contro i gameti adulti resistenti alla Chinina; quindi, egli dice, se la plasmochina venga data in casi recenti con molti anelli nel sangue (*schizonti*), si previene la formazione dei gameti, i quali non compariscono nel sangue circolante neppure nelle recidive se la cura si continui con la plasmochina. Si comprende bene la grande importanza di questo trattamento curativo se la efficacia specifica ne verrà confermata. Che le forme sessuali del parassita appaiano nel sangue alcuni giorni dopo l'inizio della malattia è confermato anche dalla malaria sperimentale provocata dalla puntura di zai-

(1) « The treatment of natural malaria infection in human beings with Plasmochin ». Report issued from the Clinical Division of the Tropical Institute Hamburg, and published by the Winthrop Chemical Company, Inc. New York. (Citato dall'*United Fruit Company, Medical Department*, 1926, Boston).

zare infette. Onde viene la conseguenza che il malarico nei primi giorni di malattia è incapace di trasmettere la infezione alle zanzare, che ne succhiassero il sangue. Se verrà pure confermato il fatto che nei malarici curati con la plasmochina i gameti non si vedono neppure nelle recidive, se ne comprende il significato per la genesi di queste. È noto come si ritenga da parecchi ricercatori che la genesi delle recidive sia in rapporto con la partenogenesi dei macrogameti. Ora nessun autore ha dato una descrizione convincente di un processo di vera sporulazione delle semilune e dei corpi, che ne derivano e da qualche autore si ammette, pur dicendo di non averla mai veduta. Dopo tanti risultati negativi, anche recentemente ho osservato un caso di recidive invernali d'infezione estivo-autunnale con molte semilune, senza poter mai vedere un accenno di sporulazione di quei corpi nè prima nè durante l'accesso febbrile, nel quale era immancabile la presenza delle amebule endoglobulari. Se sarà confermato che per il trattamento con la plasmochina si possano verificare recidive senza semilune, impedito nello sviluppo o distrutte dall'azione elettiva del rimedio, la interpretazione delle recidive per la partenogenesi mancherà del suo fondamento.

Nel 1885 si osservò da noi un caso di perniziosa con sporulazioni senza pigmento. Ora questa sporulazione apigmentata è stata confermata da altri malariologi e recentemente da M. MARCHOUX, che ha studiato la malaria nei paesi tropicali, particolarmente nel Senegal, nel suo recente trattato (*Le Paludisme par M. Marchoux Professeur à l'Institut Pasteur*, Paris, Baillière et Fils, 1926), ove la dottrina della malaria è esposta nella maniera più chiara e completa con osservazioni e vedute originali personali. È probabile che il ciclo di vita del parassita, quando si compia senza la formazione del pigmento, sia più rapido. Si conobbe in seguito che negli animali occorrono parassiti dei globuli rossi, che compiono il loro ciclo di vita senza pigmentarsi, come ha dimostrato DIONISI, cui si deve la scoperta della malaria nei pipistrelli, in una specie di pipistrello (*vesperugo noctula*), nel quale si trova un parassita dei globuli rossi somigliantissimo ai parassiti estivo-autunnali dell'uomo e che non si pigmenta.

Quando si pensi a ciò che avviene nel sangue per la infezione malarica — un parassita animale entro i globuli rossi: la conversione della emoglobina in melanina; la moltiplicazione dei parassiti e il contemporaneo disfacimento dei globuli rossi che li albergano con

la liberazione del pigmento nel plasma; la presenza di parassiti liberi o di frammenti di parassiti, e di globuli rossi parassitiferi così alterati da essere divenuti corpi estranei nel circolo — si comprende come l'organismo debba mettere in azione mezzi di difesa, dei quali disponga, per detergere, purificare il sangue di tante scorie, onde è inquinato e reintegrarlo nella crasi normale. Questa funzione spetta ai globuli bianchi del sangue, non a tutti, agli endoteli e alle cellule della milza, del fegato e del midollo delle ossa, i quali costituiscono la parte essenziale del sistema reticolo-endoteliale, che entra in condizione di reazione e di proliferazione. Da questo sistema provengono i leucociti grandi mononucleari, i monociti così detti macrofagi, perchè maggiormente esercitano la funzione fagocitaria; la quale spetta eziandio, ma in grado minore, ai leucociti polinucleari e alle forme di passaggio. L'aumento nel sangue dei grandi mononucleari ha, come è noto, importanza diagnostica per la malaria. Già prima della scoperta del parassita malarico si conosceva la melanemia per la presenza in circolo di cellule bianche contenenti granuli e zolle di melanina. Nel 1879 (Commentario clinico di Pisa), dallo studio del midollo delle ossa in casi di pernicioso, potei stabilire che il pigmento nero, la melanina, si forma non, come si credeva, dopo l'eritrorressi o dalla emoglobina dissociata dagli stromi globulari, ma che invece la conversione della emoglobina in pigmento nero avviene gradatamente entro gli stessi globuli rossi. Io ricordo, e l'ho descritto, di avere osservato sotto il microscopio il processo della fagocitosi dei globuli bianchi contro i parassiti malarici usciti dai globuli rossi. Nella infezione estivo-autunnale la fagocitosi avviene non soltanto del pigmento nero, ma pure dei globuli rossi parassitiferi, specialmente gli ottonati, dei parassiti liberi e di residui dei globuli rossi e dei parassiti dopo la sporulazione. La fagocitosi in questa infezione si compie in tutto il letto vasale ma preferibilmente, come si è detto, in alcuni visceri come il fegato, da parte delle cellule di KUPFER, il midollo delle ossa, la milza, nella quale si vede una veramente grande quantità di macrofagi pigmentiferi, parassitiferi e globuliferi. Da ciò risulta che almeno in questo gruppo di febbri i reperi della fagocitosi del sangue della periferia si devono considerare come episodi di un processo che si compie a preferenza nei vasi dei visceri interni.

*
* *

Quale il decorso clinico e, in particolare, il ritmo della temperatura in rapporto al ciclo di vita di questo parassita a sporulazione occulta per chi si limita alla osservazione del sangue della periferia?

Parlando delle febbri, che nelle endemie malariche si osservano nell'estate e nell'autunno, G. M. LANCISI nel secolo XVII^{mo} scriveva: «*advento vero aestu, febres continuæ atque etiam exitiales urgent, longe tandem deteriores evasuræ et plane pestilentes circa æquinoctium autumnale...*». DUTROULAU e STERNBERG, a proposito di queste febbri dicevano «*è il chaos*». E così era infatti, perchè alla malaria si attribuivano infezioni di altra etiologia ed altre infezioni si ritenevano per infezione malarica; onde descrizioni e classificazioni molteplici, oggi soltanto d'interesse storico. Dopo la scoperta del parassita, LAVERAN scriveva che in queste febbri l'andamento della temperatura è atipico con predominanza del tipo quotidiano; altri autori le dicevano addirittura irregolari. Di questo avviso erano molti medici degli ospedali di Roma, e in un lavoro uscito nel 1890 dalla clinica medica, si concludeva che «*questa specie parassitaria provoca un andamento febbrile tanto spariato che da nessuna delle tabelle della temperatura si può indurre quanto tempo impieghi il parassita per giungere dalla fase iniziale di ameba alla fase finale di sporulazione... non si osserva mai un andamento ritmico della temperatura*». Questo era lo stato delle cognizioni intorno le febbri estivo-autunnali quando, nella stagione malarica del 1891, da uno studio fatto con BIGNAMI in quell'anno e continuato negli anni seguenti, risultò che il tipo predominante e il più importante a conoscersi nella infezione dal parassita estivo-autunnale, messo in evidenza due anni prima, era il tipo *terzanario*. Noi chiamammo questo tipo febbrile «*terzana estivo-autunnale* o *terzana maligna*». Fu detta *terzana estivo-autunnale* perchè è in queste stagioni che domina endemica e *terzana maligna* perchè da questa hanno precipuamente origine le infezioni gravi e perniciose o per distinguerla dalla *terzana semplice* o *benigna* o *primaverile*, che non manifesta mai il carattere pernicioso. Altri nomi si proposero a designarla, come di *bidua estiva* da BACCCELLI, di *subterzana* da altri e R. KOCH, che nel 1897 ridescrisse questo tipo febbrile, lo chiamò *febris tropica*. Nel nostro Trattato sulla Malaria si possono leggere le osservazioni critiche su queste denominazioni nuove della *terzana estivo-autunnale* o *maligna*,

onmai così chiamata da quasi tutti gli autori italiani e stranieri e riconosciuta come fu da noi descritta con grande utilità per la diagnosi della malaria grave e perchè da quel tipo febbrile derivano tutte le curve termiche complicate, delle quali, conosciuto quello, si può anche dare la interpretazione.

La terzana maligna o estivo-autunnale, si distingue dalla terzana comune o anche primaverile (perchè è nella primavera che se ne vedono in maggiore numero, per lo più recidive): *a) per la lunga durata dell'accesso*: cioè, di 24, 36 e anche più ore, con apiressie brevi ed oscure. Si riconosce il tipo terzanario dal tempo che intercede fra l'inizio di un accesso e l'inizio dell'accesso seguente e allora si vede chiaramente, nelle forme pure, che gli accessi insorgono a giorni alterni; *b) per i caratteri della curva febbrile*, nella quale si possono distinguere cinque stadi: cioè, l'invasione febbrile; il periodo di stato con oscillazioni della temperatura; la pseudo-crisi; l'innalzamento precritico; la crisi (vedi figure 1 e 2); *c) per i sintomi dell'accesso*: spesso manca il brivido o è lieve; tutti i sintomi dell'accesso — cefalea, mialgie, nausea, vomito, sete ardente, diarrea, epistassi, ambascia, ecc. — sono di maggiore frequenza e più gravi che nella terzana comune. Come i brividi all'inizio dell'accesso così i sudori alla fine, sono spesso lievi o anche mancanti.

Il parassita della terzana estivo-autunnale vive due giorni e gli stadi del suo ciclo vitale in rapporto con le vicende febbrili si possono seguire solo in parte nel sangue della periferia. Nell'acme dell'accesso, si vedono le amebule senza pigmento endoglobulari con vivaci movimenti ameboidi, nel riposo di forma discoide o anulare, le quali, nei preparati colorati con il metodo ROMANOWSKI o GIEMSA, si mostrano come anelli turchini con il nucleo o i nuclei cromatinici rossi; in seguito si vedono le amebule ancora mobili con granulini finissimi di pigmento raccolti alla periferia e poi forme con blocchetto di pigmento nel centro o alla periferia, grandi per lo più un terzo del globulo rosso e globuli rossi parassitiferi ottonati numerosi in precedenza dell'accesso. Rara a vedersi, come si è detto, è la sporulazione nel sangue periferico e si può indurre che avvenga nei vasellini degli organi interni dalla presenza nel sangue periferico delle ultime forme ricordate. Quando nel sangue periferico si vedono le forme parassitarie rotonde, immobili con la massolina centrale o periferica di pigmento e, con queste forme, parecchi globuli rossi ottonati parassitiferi si può pronosticare la imminenza di un nuovo attacco, il quale inizia con la maturazione

di una nuova generazione parassitaria. Ciò è dimostrato dall'esame del sangue della milza durante la vita e dal contenuto parassitario dei vari organi in quei casi d'infezione letale, nei quali mentre il

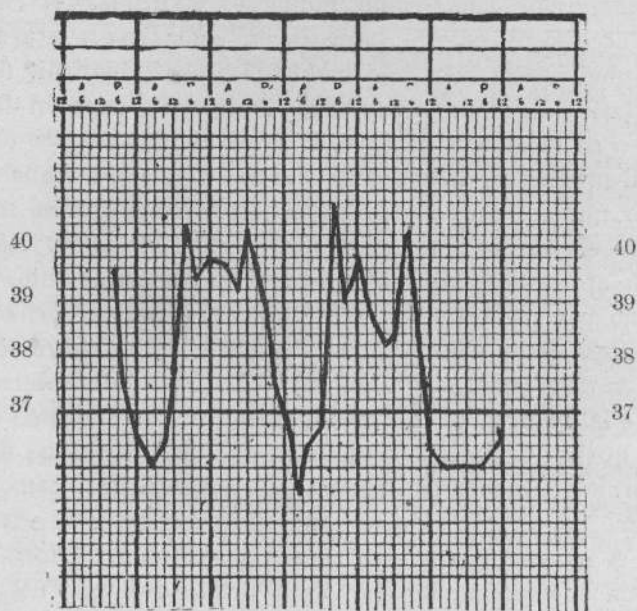


FIG. 1. — Terzana maligna.

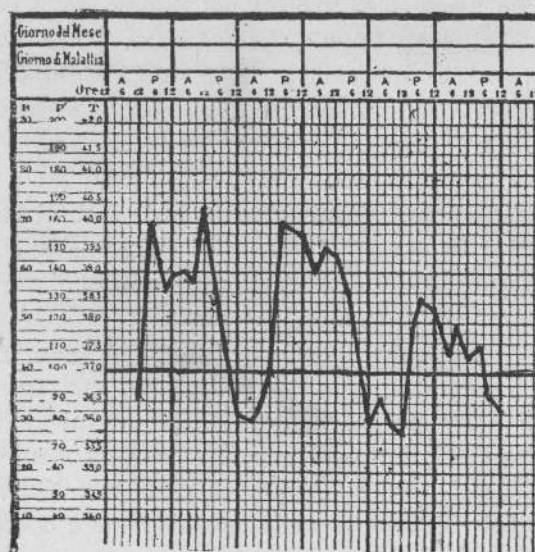


FIG. 2. — Terzana maligna.

sangue della periferia contiene forme parassitarie, in maggior numero con pigmento, e molte in globuli rossi ottonati, la polpa splenica, i capillari del cervello, della mucosa intestinale, del grasso addominale contengono numerose sporulazioni. Nel principio dell'accesso il reperto parassitario suole essere scarso, scarssimo e può anche mancare, mentre i globuli bianchi, dei quali abbiamo fatto menzione, contenenti il pigmento nero in forma di granulini o di massoline rotonde, si cominciano a vedere e aumentano con il progredire dell'accesso. Nei casi tipici di *terzana maligna* il maggior numero dei fagociti pigmentiferi suole vedersi in prossimità della elevazione pre-critica della curva termica. Nel breve periodo di *apiressia* i fagociti diminuiscono notevolmente, di rado scompaiono per mostrarsi di nuovo più numerosi al principio del nuovo accesso. Dopo alcuni giorni dall'inizio della febbre si presentano nel sangue periferico le forme gametiche, particolarmente le *semilune* e talora tutte le fasi di vita, che, nel loro sviluppo *endoglobulare*, a quelle forme si avviano; non che quelle, che ne derivano, cioè le forme rotonde e le flagellate, le quali ultime, come è noto, non esistono nel sangue circolante ma si formano 10, 15 o 20 minuti dopo che si è fatto il preparato fresco di sangue. Le forme gametiche, come si è accennato, hanno il primo sviluppo nel midollo delle ossa. Si è già detto della importanza clinica ed epidemiologica del fatto, confermato dalle osservazioni recenti, come quelle di P. MUHLENS, che i gameti si vedono nel sangue della periferia soltanto alcuni giorni dopo l'inizio della febbre.

Si può dare una spiegazione della lunga durata dell'accesso febbrile? Nel reperto parassitario, ora ricordato, s'innestano modificazioni varie, fra le quali la presenza di forme adulte pigmentate durante l'accesso febbrile, specialmente se prolungato; il ricomparsire ad accesso inoltrato di queste forme e di globuli rossi ottonati e, sebbene assai raramente, di forme di scissione anche fino alla elevazione precritica. Queste osservazioni inducono a ritenere che la moltiplicazione, per divisione, in questa specie parassitaria non avviene quasi contemporaneamente in tutti i parassiti quando pure esista una sola generazione, come nelle altre due specie; manca, come si dice, il completo allineamento nella sporulazione, la quale continua a piccoli scaglioni, a gruppi, e probabilmente, all'ultimo gruppo sporulante si deve la elevazione precritica. Questa maniera di comportarsi del *Pl. praecox* nella sporulazione è confermata dal-

l'esame del contenuto dei vasellini sanguigni p. es. del cervello in alcuni casi di perniciosa: in quei vasellini si vedono parassiti già sporulati in grande numero e insieme parassiti prossimi alla sporulazione e parassiti adulti con blocchetto di pigmento centrale, che si avviano alla sporulazione.

Varie interpretazioni furono date dalla curva febbrile della terzana maligna diverse dalla nostra: per alcuni si tratta di una quotidiana subentrante; V. ASCOLI la considera come una terzana subentrante; cioè, un aggruppamento di due accessi terzanarii, il secondo dei quali subentrante, provocato da due generazioni parassitarie una, onde procede la elevazione iniziale, l'altra, dalla quale origina la elevazione precritica, che sarebbe l'inizio del secondo accesso. Ma, quando si vedono nell'acme di un accesso febbrile soltanto o in grandissima prevalenza, anche senza pigmento e all'avvicinarsi del nuovo accesso soltanto, o in grande prevalenza, forme rotonde adulte con granulini o con blocchetto di pigmento; quando si vedono il cervello e gli altri organi di perniciosa con i vasellini sovrapposti di parassiti tutti o quasi tutti nello stesso stadio di vita, come si può ritenere che nella terzana maligna sia la regola la presenza di due generazioni parassitarie come nel tipo doppio della terzana semplice non raramente subentrante? Aggiungo inoltre che quando in casi, per vero rarissimi, gli accessi della terzana estivo-autunnale sono brevi si ha la curva di una terzana semplice, come fu veduto anche da altri ed in questi casi, senza l'esame del sangue, si pensa piuttosto a questa seconda terzana. Se non che, lasciando da parte altre considerazioni critiche, qualunque sia la interpretazione degli accessi febbrili della terzana maligna, il fatto importante per la pratica è il saperli riconoscere non soltanto quando sono genuini ma eziandio attraverso le modificazioni, che possono presentare; delle quali le principali sono: la mancanza della elevazione precritica, la esagerazione della pseudo-crisi onde la parvenza di attacchi quotidiani, ravvicinati due a due; la breve durata dell'accesso, onde il tipo di terzana semplice già ricordato.

Oltre il tipo terzanario descritto si è ammesso da noi e da altri anche un tipo quotidiano della infezione estivo-autunnale da distinguersi bene dalle quotidiane di origine terzanaria e quartanaria. Nella quotidiana tipica l'attacco di regola è breve, fatto da una sola elevazione termica, senza oscillazioni notevoli; il parassita compie il suo ciclo in 24 ore; la moltiplicazione avviene nei visceri

interni; i gameti sono come quelli della terzana maligna; il reperto parassitario del sangue suole essere sempre positivo in qualunque momento del decorso della infezione. Questo tipo quotidiano è indubbiamente più netto nelle recidive invernali e primaverili come fu veduto anche da R. KOCH. In un lavoro recente (*La plasmodina nella cura della infezione malarica - Rivista di Malariologia*, marzo-aprile 1927), G. ANTONELLI ricorda parecchi casi d'infezione malarica da *Plasmodium praecox* recidiva, con febbre a tipo nettamente quotidiano. L'americano GRAIG, che nel suo Trattato sulla malaria estivo-autunnale (*The estivo-autumnal Malarial Fevers*, New York, 1901) di parecchi anni or sono, ammetteva chiaramente il tipo quotidiano; nell'anno passato, in un suo manuale sui protozoi parassiti, persiste nella distinzione della terzana e della quotidiana estivo-autunnale; la prima provocata dal *Plasmodium falciparum*, la seconda dal *Plasmodium falciparum quotidianum* differenti per caratteri morfologici, per la durata del ciclo di vita e per il diverso tipo febbrile. Non ho letto il secondo libro di GRAIG, ne ho però veduto un riassunto nel *British Medical Journal*. Si è discussa la questione se la specie parassitaria estivo-autunnale sia da considerarsi come semplicemente variabile nella durata del ciclo di vita, onde i due tipi febbrili descritti o non sia da distinguersi in due varietà molto affini. Il fatto che il tipo quotidiano suole vedersi più frequentemente nelle recidive delle febbri da *plasmodium falciparum*, farebbe inclinare più per la prima interpretazione. Ricordiamo che, sebbene lo studio dei parassiti, fatto nel decorso degli accessi della quotidiana e della terzana, dimostri che nella prima il parassita compie il suo ciclo in 24 ore, nella seconda in 48 ore; la diagnosi differenziale microscopica fra le due forme parassitarie nel ciclo sessuato è difficile e i gameti sono della stessa forma. Ai caratteri differenziali ricordati (ciclo di vita di 24 ore, reperto parassitario del sangue sempre positivo) si deve aggiungere il volume minore dei parassiti adulti e la minore quantità di pigmento.

Come nelle infezioni quartanarie e terzinarie comune così, e assai più frequentemente, nella infezione estivo-autunnale possono aver luogo febbri intermittenti irregolari. Si è già fatto cenno delle irregolarità, che originano dalle modificazioni delle curve febbrili degli accessi e da quelle nella successione degli accessi. Si deve peraltro aggiungere che esistono pure curve irregolari intermit-

tenti, di cui non può facilmente riconoscersi la origine dai tipi regolari. Così si possono osservare serie di accessi, che cominciano ad ore diverse, hanno varia durata e modificazioni svariate nelle curve. Fra queste forme irregolari ve ne sono alcune che sono irregolari soltanto per rispetto ai tipi noti. Così si è osservato più volte un tipo febbrile, nel quale gli accessi si ripetono ad intervalli di 36 ore: mentre il primo attacco comincia p. e. alle 6 ant., il secondo comincia alle 6 pom. del giorno seguente; il terzo alle 6 ant. del quarto giorno e così di seguito. Questo tipo febbrile, nè terzario nè quotidiano, potrebbe chiamarsi *subterzano*. Poichè in queste e in altre febbri irregolari si trovano gli stessi parassiti estivo-autunnali descritti, sembra che la causa della irregolarità non possa trovarsi che nella variabilità della durata di vita degli stessi parassiti e molto più nel fatto che i parassiti non sono distinti in gruppi moltiplicantisi tutti presso a poco nello stesso tempo; ciò che è indispensabile per aversi tipi intermittenti nettamente periodici.

Alla infezione estivo-autunnale possono complicarsi la infezione terzanaria comune o la quartanaria e anche ambedue. Se ciascuna specie parassitaria compiesse il suo ciclo evolutivo, secondo il numero delle generazioni, risulteranno andamenti febbrili irregolari intermittenti e subcontinui, da non potersi ricondurre a quelli irregolari da un tipo solo. Nella pratica, queste curve, singolarmente complesse per le infezioni miste, raramente s'incontrano, perchè delle specie parassitarie coesistenti una di regola è la predominante e da questa procede il tipo febbrile. Non è raro di osservare nelle infezioni estivo-autunnali in mezzo ai numerosi parassiti, che loro appartengono, alcune scarse forme di parassiti della terzana comune e della quartana, le quali nessuna influenza esercitano sul tipo febbrile e presto scompaiono come fossero so-praffatte dalle prime. Ma, sebbene non di frequente, occorrono pure infezioni miste, nelle quali le singole specie sono insieme attivamente patogeni: in un caso da noi osservato quando cessava l'accesso provocato dai parassiti terzanarii estivo-autunnali subentrava quello dei parassiti quartanarii, dei quali le forme sperulanti si vedevano insieme alle forme pigmentate adulte dei parassiti estivo-autunnali.

Delle febbri intermittenti irregolari o subcontinue originate da un'infezione mista rende ragione l'esame microscopico del sangue, con la dimostrazione delle varie specie parassitarie e del vario nu-

mero delle generazioni. Secondo la nostra esperienza la infezione mista più frequente è quella dei parassiti estivo-autunnali con i parassiti della terzana comune e che si osserva in ispecie nella prima parte della stagione estiva. Se non che le forme parassitarie della terzana comune sono generalmente scarse e presto scompaiono dal sangue. La infezione terzanaria può nondimeno rimanere latente, come si dimostra dal fatto che può rendersi attiva di nuovo dopo alcune recidive della infezione estivo-autunnale e così dare luogo a quello alternarsi delle infezioni, che fu uno degli argomenti ritenuti più validi dai sostenitori della unicità del parassita malarico. Ma, in realtà, non si tratta di altro che della esistenza di più infezioni malariche nello stesso organismo, le quali alternativamente si fanno patologe e i parassiti corrispondenti alternativamente compariscono nel sangue circolante. Può anche avvenire, e non tanto raramente, che la infezione estivo-autunnale si spenga e rimanga latente la sola infezione terzanaria comune con tarde recidive nella primavera avanzata.

Le febbri estivo-autunnali, con gli accessi intermittenti descritti, a tipo terzanario o quotidiano, possono nascere o divenire continue, come meno frequentemente avviene nelle infezioni quartanaria e terzanaria semplice, e allora si chiamano *subcontinue* per significare la continuità che procede da una febbre di sua natura intermittente. Il passaggio della intermittenza alla subcontinuità può verificarsi: *a*) per prolungamento degli accessi, onde la congiunzione degli stessi e quindi una febbre continua, della quale sarà talvolta difficile riconoscere il tipo originario dal solo esame della curva termica subcontinua; distinguere i singoli accessi e in questi differenziare la elevazione iniziale dalla precritica; *b*) per subentranza o anticipazione degli accessi cioè quando comincia il nuovo attacco prima che il precedente sia terminato (vedi fig. 3); *c*) per raddoppiamento degli accessi da due generazioni parassitarie. Le febbri subcontinue estivo-autunnali hanno sempre la impronta della gravità mentre in quelle delle altre febbri malariche si ha la « *continuitas benigna* » di TORTI. La durata dipende dal trattamento: se questo venga fatto con il rimedio specifico, la febbre cessa presto; senza tale cura la malattia si prolunga e si aggrava gradatamente o in breve tempo fino a prendere l'aspetto pernicioso. I sintomi sono quelli della terzana maligna, però di maggiore gravezza e senza le intermittenze o le remissioni che in queste

si verificano nelle brevi apiressie. Il reperto parassitario nel sangue, specialmente se esistano due generazioni, suole essere complesso; ma, ciò che è utile per la pratica, sempre positivo. Infatti nelle subcontinue o si ha una sola generazione parassitaria, nella quale la moltiplicazione dei parassiti seguita a compiersi per un tempo più lungo di quello che suole avvenire nella terzana estivo-autunnale intermittente, o si hanno due generazioni parassitarie o, infine, si trovano parassiti in vario grado di sviluppo, e riesce impossibile distinguere le varie generazioni. Così il reperto parassitario costante

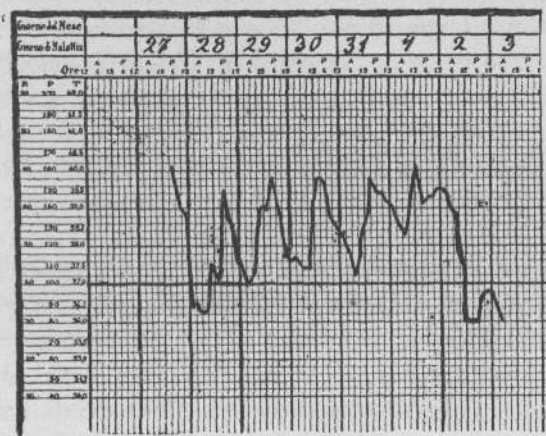


FIG. 3. — F. subcontinua di origine quotidiana.

varia nella qualità e nella quantità, secondo la genesi della subcontinua.

Ora, come si è detto, è in questo gruppo di febbri malariche, provocate dal *Pl. falciparum*, a tipo intermittente o subcontinuo, che può soltanto manifestarsi la perniciosità. Mentre oggi conosciamo il parassita, onde procede la perniciosità, prima delle indagini recenti sulla etiologia della malaria la perniciosità si attribuiva a cause endogene ed esogene. Così BACCELLI affermava che la perniciosità era la conseguenza della debole resistenza dell'organo, dal quale sorge il sintoma pernicioso, come il coma, la diarrea coleriforme. Altri pensavano che la perniciosità procedesse da condizioni esterne come gli eccessivi calori estivi, i bruschi e forti cambiamenti di temperatura ecc.

Due cose importanti devo dire subito intorno la perniciosità. La prima è che la perniciosità, nei nostri climi, si manifesta nell'estate e

nell'autunno, raramente nel primo e anche più nel secondo mese d'inverno. Ricordo di aver veduto un solo caso di pernicioza emorragica nel mese di febbraio. Non mi è occorso mai di vederla durante l'inverno inoltrato e la stagione di primavera nelle recidive della infezione estivo-autunnale. Credo di non sbagliare dicendo che i casi di pernicioza in primavera sono errori di diagnosi, come quei non pochi che si facevano prima della scoperta del parassita. Di una pernicioza deve darsi la prova: in vita con l'esame del sangue e, dopo la morte, con i preparati dei visceri: milza, cervello, ecc. che dimostrino le alterazioni specifiche. La seconda cosa, che dà la spiegazione della prima, è che la perniciosità si manifesta di regola nelle infezioni recenti e nelle prime recidive. Ciò è provato dalla clinica e dall'anatomia patologica: la clinica lo rileva dall'anamnesi e dal grado del tumore splenico; l'anatomia patologica precipuamente dal tumore splenico. La milza, nelle pernicioze, presenta i caratteri del tumore acuto; ricorda la milza tifosa, con la differenza che la polpa è più molle, talora diffluente e il colore è di regola nero (milza nera). Non ricordo di aver fatto l'autopsia di una pernicioza con tumore cronico, antico della milza. Ora, mentre per noi l'insorgenza della perniciosità nella infezione recente è quasi una legge, non sembra altrettanto in altri climi; perchè nel recente trattato già citato di MARCHOUX è detto che le sindromi pernicioze, che sono dall'autore annoverate fra le complicazioni, qualunque sia la loro natura e la loro evoluzione, non si producono mai *d'emblée* in un primo accesso o in una prima serie di accessi; ma si manifestano nelle recidive e spesso dopo un grande numero di recidive. Le pernicioze, secondo l'autore, sono più comuni nei vecchi malarici, nei quali la malattia si svolge quasi senza febbre e porta ad una decadenza dell'organismo; un giorno, per una influenza nociva qualsiasi, i parassiti si sviluppano attivamente e compariscono le complicazioni, fra le quali la pernicioza. Ciò che scrive il malariologo francese dell'Istituto Pasteur sarà, secondo la sua esperienza, nei climi tropicali, ove egli ha fatto le sue ricerche sulla malaria, ma è completamente contrario alla nostra esperienza. Se fosse vero presso di noi ciò che dice il Prof. MARCHOUX, il tumore splenico, nei casi letali, dovrebbe essere sempre subcronico o cronico e le pernicioze si dovrebbero osservare più nell'inverno e nella primavera, quando si manifestano soltanto le recidive, che nell'estate e nell'autunno quando soltanto si manifestano le forme primitive. Ora è il contrario che avviene. Noi soste-

niamo che è specialmente negli organismi vergini da un'infezione malarica pregressa, che i parassiti estivo-autunnali si moltiplicano con maggiore attività raggiungendo talora quantità enormi, ed agiscono con maggiore virulenza, onde lo sviluppo della pernicioso. E invece con la persistenza della infezione nell'organismo, che questo acquista una immunità relativa, parziale, una *immunità* contro la perniciosità della infezione, come n'è dato giornaliero esempio dagli abitatori dei luoghi malarici. A ciò io ripensava nell'aprile scorso quando mi capitò di osservare un recidivo d'infezione estivo-autunnale con tipo quotidiano, nel cui sangue, oltre parecchie forme semi-lunari, si osservavano numerosi plasmodi senza pigmento in movimento o in forma di anelli. Poteva essere il reperto di una infezione grave, anche pernicioso e l'ammalato, un giovane di 31 anni, che aveva preso l'infezione nell'estate precedente, sedeva tranquillo vicino a me mentre io osservava al microscopio il suo sangue. Voglio aggiungere che nell'anno passato ricevei un opuscolo del dottore A. GAGE del *Médical Department* della *Limited Fruit Company*, che ha praticato nelle regioni del Guatemala e dell'Honduras; nel quale opuscolo sono esposti vari casi di pernicioso algida osservati in quelle regioni. Ebbene in tutti i casi l'anamnesi rivelava che la infezione era recente, durava da pochi giorni e la milza era poco debordante o non si riusciva a palparla. In tutti i casi si trovò il *Plasmodium falciparum*. E perchè non ricordare, a questo proposito, anche F. TORTI? Questo insigne maestro, la cui esperienza sulla perniciosità della malaria doveva essere non comune, come risulta dall'opera sua *Therapeutice specialis ad febres periodicas perniciosas* (Modena, 1730), nelle numerose storie addotte delle perniciose, di tutte le forme, da lui vedute, spesso nota quanto tempo dopo l'inizio della malattia si svolgesse l'accesso pernicioso. Or bene in parecchi casi è detto che la manifestazione della perniciosità avvenisse al terzo, al quarto accesso, dopo 9, 10, 13 giorni dal primo accesso. E che si trattasse di vere perniciose malariche non vi può essere ombra di dubbio: tanto chiara, precisa e viva è la descrizione che F. TORTI ne ha lasciato nel suo libro. E lo stesso autore aggiunge che nella recidiva la malattia di regola soleva divenire più mite e non provocava quindi sintomi perniciosi. Una dimostrazione di ciò, che si è detto, viene anche data da quei casi di pernicioso da noi osservati nei pastori, che, sullo scorcio dell'autunno, sani e robusti scendono dalle montagne salubri nell'Agro Romano nella illusione che non si prendano più le febbri.

E, invece, alcuni di essi dopo pochi giorni cominciano a febbricitare e, se non sono curati a tempo, muoiono di perniciosa e, all'autopsia, si trovano milze poco ingrandite, mollissime, melanotiche. L'ultimo caso di perniciosa, a mia cognizione, si è manifestato nell'estate decorsa in una donna intorno ai 50 anni, la quale, venuta in Roma da una regione malarica, dopo otto giorni cominciò a febbricitare; ebbe quattro accessi di terzana estivo-autunnale senza prendere mai chinino e al quinto accesso si manifestò una sindrome perniciosa cardiaca con ottundimento cerebrale e durante l'accesso si ebbe l'esito letale, sebbene si facessero iniezioni di chinina. L'esame del sangue, fatto poche ore prima della morte, dimostrò un reperto abbondante di parassiti estivo-autunnali tutti del ciclo asessuato. La milza non era accessibile alla palpazione.

Se, come è omai ammesso generalmente, il *Plasmodium falciparum* è la sola specie, che valga a provocare la perniciosità, si possono in questo parassita rilevare proprietà biologiche differenti da quelle delle altre due specie, dalle quali proprietà possa darsi una spiegazione della sua maggiore azione patogena, che può divenire letale? Le proprietà biologiche delle quali si può giudicare, sono: 1) la maggiore attività di moltiplicazione; 2) la maggiore tossicità. La maggiore attività di moltiplicazione viene indotta: a) dalle cariche parassitarie spesso veramente enormi nelle perniciose se si tenga conto dell'esame del sangue della periferia e dell'esame del contenuto parassitario in tutti i visceri; b) dal periodo più breve d'incubazione, la quale, secondo la mia esperienza, nella infezione spontanea, è dagli otto ai dieci giorni, mentre è più lungo nella terzana comune e nella quartana. Ora la durata della incubazione significa il tempo necessario perchè il parassita, moltiplicandosi, raggiunga la quantità necessaria a provocare i sintomi della infezione; c) dal maggior numero di spore, il quale mentre nel *plasmodium praecox* può essere di 24 fino a 32, nel *plasmodium vivax* è da 16 a 20 e nel *plasmodium malariae* è da 8 a 12; 3) la maggiore tossicità è largamente dimostrata dalla gravità delle sindromi, dalle successioni morbose frequenti come le anemie gravi, le sindromi del sistema nervoso centrale e periferico; dalle alterazioni regressive; da quelle dei globuli rossi, che ha la sua massima espressione nei globuli rossi ottonati, alle alterazioni degenerative, fino alla necrosi, dei parenchimi viscerali come il fegato, i reni, il cuore e anche delle cellule nervose dei centri. Un altro indizio della malignità del pla-

smodium praecox è dato dalla maggiore resistenza alla azione dei sali di chinina, in confronto delle altre specie, specialmente nelle forme perniciose, come ha verificato anche V. ASCOLI (Comunicazione al Congresso sulla Malaria).

* *

Dirò brevemente delle manifestazioni cliniche della perniciosità.

Si è già detto che il tipo febbrile estivo-autunnale, di natura sua intermittente può, per la varia genesi ricordata, divenire subcontinuo (continuità dalla intermittenza). Ora la perniciosità può manifestarsi o nel decorso di una febbre subcontinua o in un accesso febbrile di solito terzario. Nel primo caso è la perniciosa subcontinua o *solitaria*, con la quale denominazione si è voluto significare che la perniciosità è provocata dalla intensità della infezione, con aggravamento, rapidamente progressivo, di tutti i sintomi che l'accompagnano, febbre subcontinua *quae*, come scriveva G. M. TORTI, *continuitatem acquirit simul et acutiem ac pravitatem*. Dalla perniciosa che si manifesta nel decorso di una febbre subcontinua, si distingue la perniciosa *comitata* che insorge, in un accesso intermittente e si dice *comitata*, perchè accompagnata da un sintoma o una sindrome spiccata, di particolare gravezza, predominante, che dà l'impronta all'accesso pernicioso.

La perniciosa subcontinua, la quale, come dice TORTI in un altro punto « *prava natura sua ad acutam, malignam et perniciosam vergit* » la cui genesi, secondo lo stesso TORTI, è più frequentemente « *per viam paroxysmorum subingredientium* » è caratterizzata, come diceva BACCELLI, da una generale condizione morbosa, che può simulare un'altra malattia e, secondo questa somiglianza, la subcontinua prende il nome di *tifoidica*, di *biliosa* o *itterica*, di *pneumoniaca*. Nella *subcontinua tifoidica* se non si tiene in giusto conto l'anamnesi e il decorso della malattia il medico è facilmente indotto a fare la diagnosi di febbre tifoide. Fin dal 1866 BACCELLI richiamò l'attenzione dei pratici sulla subcontinua tifoide ed esposero più volte i criteri clinici, per i quali si potesse, attraverso l'immagine ingannevole, riconoscerne la natura malarica e differenziarla dalla febbre tifoide. I sintomi di maggior valore per la diagnosi differenziale sono, secondo il clinico romano: l'origine spesso intermittente della febbre, la temperatura alta fin dal primo giorno, le remissioni irregolari della febbre, la tinta subitterica iniziale,

l'insorgere rapido dei fenomeni cerebrali, l'assenza della diarrea o, se questa esista senza i caratteri della diarrea tifosa, la tumefazione del fegato compagna del tumore splenico, il decorso non ciclico. Oggi la diagnosi, oltre che dall'attento esame dei sintomi ricordati, si può fare di regola al primo esame microscopico di un preparato di sangue.

Nella *subcontinua biliosa* o *itterica* si manifesta una itterizia intensa con urine fortemente colorate contenenti urobilina e anche bilirubina, albuminuriche; con tumore manifesto della milza e del fegato; con vomito e dejezioni diarroiche con molta bile. In seguito si aggiungono sintomi cerebrali specialmente lo stupore, il delirio; si manifestano emorragie per lo più dalla mucosa nasale. Se la cura è pronta e bene eseguita l'esito è fausto. Questa forma di subcontinua, della quale io ho veduto parecchi casi, ha somiglianza e si è talora confusa con l'ittero febbrile infettivo o, come oggi si dice, morbo di WEIL. In un caso, nel quale si era fatta questa diagnosi, l'esame del sangue, dopo alcuni giorni dall'inizio della malattia, fece riconoscere la natura malarica e la cura specifica salvò l'infermo. In un caso di subcontinua itterica con coma terminale, durata sei giorni, all'autopsia, oltre la invasione parassitaria, si rinvennero necrosi diffuse nel fegato e degenerazione grassa nel cuore e nei reni come nell'ittero maligno.

La *subcontinua pneumoniaca* è stata descritta da MORTON, da BACCELLI, da CRAIG, da V. ASCOLI. È una forma rara. BACCELLI la designò come una febbre malarica accompagnata di sintomi di congestione polmonare, i quali possono dileguare per virtù del trattamento specifico. La congestione, spesso migrante si manifesta per un dolore toracico gravativo, l'affanno, la cianosi, lo sputo sanguigno e per i noti sintomi fisici. BACCELLI distingue la subcontinua pneumoniaca dalla proporzionata pneumonitica, nella quale ad una polmonite si complica l'infezione malarica.

La durata della perniciosa subcontinua dipende dalla cura: anche quando il decorso è inoltrato, fatta la diagnosi, una cura bene eseguita tronca in breve tempo la malattia. Se non venga curata con la chinina, si può prolungare per parecchi giorni con esito letale. Noi ricordiamo di un caso di subcontinua tifoidea, curata come una febbre tifoide, nel quale l'esito letale avvenne dopo 12 giorni di degenza nell'ospedale. All'autopsia si ebbe il reperto caratteristico di una malaria perniciosa grave. Quale differenza fra

questa perniciosità subcontinua e la perniciosità comitata, nella quale la vita dell'infermo si decide in poche ore! E in queste forme di perniciose subcontinue, nelle quali, come si è accennato, si fanno più di frequente sbagli di diagnosi nel senso di considerarle quali febbri derivanti da altre infezioni come la tifoide, l'ittero febbrile. Più volte è avvenuto che infermi ritenuti come tifosi o settici o affetti d'ittero grave sono stati salvati, anche dopo parecchi giorni di malattia, dall'esame microscopico del sangue, il quale, come si è detto, nelle subcontinue può offrire reperti parassitari complessi dipendenti dalla presenza di più generazioni parassitarie.

A ciò, che si è detto intorno la perniciosa subcontinua, nelle sue varie forme cliniche, corrispondenti alle sindromi dominanti, si deve aggiungere che nel decorso della subcontinua può insorgere all'improvviso uno dei sintomi della malignità delle perniciose comitate, delle quali ora parleremo, onde la distinzione fra le perniciose subcontinue e le comitate si oscura e quasi scompare. Tale eventualità era stata già rilevata da altri medici esperti nella clinica della malaria, fra i quali da FRANCESCO PIZZINOTTI, che fu medico degli ospedali di Roma nella prima metà del secolo passato, e il quale notava che la perniciosa comitata può avere un tipo subcontinuo, come la perniciosa subcontinua può presentare taluno dei sintomi delle comitate. Se non che la distinzione fra le due perniciose rimane e la più corrispondente alla realtà consiste in ciò, che nella subcontinua, con l'oscurarsi e divenire continuo del tipo febbrile intermittente, è, di solito, graduale lo sviluppo, la manifestazione della perniciosità; basti ricordare la subcontinua tifoidea; mentre nella perniciosa comitata, per l'insorgere subitaneo, spesso inopinato, del sintoma della perniciosità, è rapido talora quasi fulmineo il passaggio da una condizione di relativa tranquillità ad una condizione di pericolo imminente. Ciò, del resto, risulta già dalle parole dello stesso TORTI, per il quale mentre la subcontinua da intermittente « *sensim in continuam, acutam et malignam migrat* » o, come dice in altro punto, « *ad acutam, malignam et perniciosam vergit* » si avvia, cioè, alla perniciosità; la perniciosa comitata « *talís repente fit*... » si fa tale d'improvviso. Non è il tipo e il grado della febbre ma la gravatezza dei sintomi, minacciosa della vita, con il diverso modo d'insorgere, che dà l'impronta alla perniciosità.

La perniciosa comitata « *quæ*, come scrive TORTI, *talís repente fit ob adjectum ferale aliquod et peculiare symptoma, morbo ipso,*

quem mentitur, deterius» insorge spesso, come si è detto, in maniera inopinata, brutale; e ciò dimostrano quei casi, nei quali il lavoratore dei campi è colpito dalla perniciosa mentre attende alla mietitura e un malarico cade, come un apoplettico, sulla strada, mentre si avvia all'ospedale. Eccone un esempio: un lavoratore proveniente dalla campagna Romana il giorno 12 gennaio 1911 uscito dalla stazione di Roma, si distese sul marciapiedi, dove le guardie di città lo trovarono in istate soporoso e lo portarono all'ospedale, ove morì 24 ore dopo nel coma. L'autopsia dimostrò una intensa iperemia dei centri nervosi; la milza poco ingrandita con la capsula tesa, sottile così da lasciar trasparire la polpa di colore rosso nerastro; il fegato con melanosì diffusa e con la cistifellea piena di bile densa, fortemente colorata. L'esame microscopico rivelò una enorme localizzazione parassitaria nei centri nervosi, nella milza, nel midollo delle ossa; in minor quantità in altri organi. Nella massima parte i parassiti erano adulti con il blocchetto di pigmento e prossimi alla scissione e si vedevano i vasellini del cervello sovrappiù e disesi da globuli rossi contenenti parassiti nello stesso stadio di vita. Nelle vene periferiche parassiti scarsi con granulini di pigmento, alcuni con blocchetto nero centrale. La morte è avvenuta alla fine dell'accesso quando si stava maturando la generazione parassitaria per un nuovo accesso. Questo caso è anche un esempio di perniciosa nella infezione malarica recente al principio della stagione invernale. Se la manifestazione della perniciosità comitata spesso avviene inopinata; al medico esperto, dall'esame dell'anamaleto e dall'esame del sangue, prima dell'accesso, si affacciano non di rado segni, i quali, come dice TORTI, sono *l'ætriguus mus, qui feralè dabit augurium*». Ciò dimostra il caso seguente. Durante la guerra un generale dell'esercito di 64 anni, prese la infezione malarica, della quale non aveva mai sofferto, in un breve soggiorno in sito molto malarico e la malattia si manifestò dopo 9-10 giorni d'incubazione. Chiamato nell'apiressia fra il secondo e il terzo accesso trovai l'infermo, sebbene senza febbre, in condizioni preoccupanti, specialmente per l'ottundimento del sensorio e il grave abbattimento: il sangue era ricco di amebe con pigmento in granulini o in blocchetto centrale, di globuli rossi ottonati, di leucociti melaniferi, reperto foriero di un accesso grave. Si fece subito la iniezione di due grammi di chinino, la quale dose fu ripetuta per 12 giorni in due volte e quindi lo spe-

cifico venne somministrato per bocca alla dose di un grammo al giorno per un mese e poi a giorni alterni per un altro mese. Poco dopo la prima iniezione, iniziò un accesso prolungato e grave, al quale seguirono due leggeri accessi, dopo i quali non si è avuta più febbre. Tutto fa pensare che il malato sarebbe stato vittima della perniciosità se non si fossero fatte a tempo la diagnosi e la cura.

Se è vero che la perniciosità, come si è detto, si manifesta nella infezione recente è anche vero che ciò non avviene al primo insorgere della febbre, *d'emblée*, ma di regola dopo alcuni, anche pochi giorni dall'inizio della malattia; cioè dopo due, tre, quattro, cinque... accessi, non curati o curati male, e può, anche dopo un accesso senza sintomi preoccupanti, insorgere brutalmente l'accesso pernicioso. Perniciosa vero nel primo accesso non abbiamo veduto; dobbiamo però aggiungere che nel passato abbiamo osservato casi, nei quali l'attacco pernicioso è stato preceduto da due accessi e in alcune gravi epidemie anche da uno, secondo la relazione che veniva data dai congiunti. Numerosi sono gli esempi, che potremo addurre, di perniciose dopo pochi giorni di malattia come i due seguenti: una donna di anni 50 addetta ai lavori della campagna il giorno 19 novembre 1906 è accompagnata all'ospedale; era ammalata dal giorno 13 con diarrea e grave prostrazione; quando entrò nell'ospedale era in uno stato di collasso, che si aggravò rapidamente e nell'algidismo avvenne l'esito letale il giorno seguente, senza alcun giovamento da una cura specifica energica. All'autopsia la milza aumentata di volume pesava 360 grammi, con la capsula tesa, liscia, trasparente e la polpa splenica mollissima rosso nerastra. Nel cervello i vasellini ripieni di globuli rossi contenenti parassiti quasi tutti adulti con blocchetto di pigmento. L'altro caso riguarda un uomo di 56 anni. Fu condotto all'ospedale da un compagno di lavoro il 16 dicembre 1911 ed era ammalato dal giorno 12 dello stesso mese. Quando entrò nell'ospedale era febbricitante (38,6), in istato di stupore, si lamentava ed era agitatissimo; la cute terrea, le sclerotiche subitteriche. Nel sangue numerosi parassiti estivo-autunnali, tutti del ciclo asessuato. Lo stupore passò nel coma e nel giorno seguente avvenne la morte, anche in questo caso riuscendo vana la cura specifica. Nel cervello i vasellini ripieni di globuli rossi nella fase della scissione; la milza poco ingrandita, con la capsula liscia, tesa, la polpa fluente di color cioccolata. Il fegato con melanosì diffusa e la cistifellea turgida di bile densa di colore bruno.

Si comprende come la perniciosa comitata prenda vario nome secondo la qualità del sintoma o della sindrome che l'accompagna. La migliore divisione delle perniciose comitate è quella che si fonda sull'organo o sul sistema onde trae origine il sintoma o la sindrome culminante.

Le perniciose comitate il cui sintoma origina dalla offesa del sistema nervoso sono: l'*apoplettica*, o *letargica* o *comatosa*; la *delirante*; la *tetanica*; la *meningitica* (meningismo cerebrale) specialmente nei fanciulli; la *bulbare*; e altre forme. In queste perniciose sono il coma, il delirio, la sindrome tetanica, il meningismo, il complesso sintomatico di una paralisi bulbare che danno l'impronta alle singole perniciose. A CASTELLANI (comunicazione fatta al Congresso internazionale della malaria) aggiunge la perniciosa *idrofbica* da lui osservata nel *Ceylan*. V. ASCOLI ha descritto un caso di *perniciosa epiletticoide*, nel quale gli attacchi epilettici si ripeterono con frequenza fino all'esito letale. Delle perniciose, di origine cerebrale, si può vedere un primo accesso, al quale segue un'apiressia breve con la scomparsa del coma e poi insorge un secondo accesso con lo stesso sintoma e di maggior gravezza, spesso con esito letale che può anche verificarsi al primo accesso.

Delle perniciose di origine cerebrale la più frequente a vedersi è la *comatosa*, il cui sintoma culminante è il coma, nel quale l'ammalato cade non di rado dopo alcuni sintomi forieri come la cefalea intensa, la diminuzione della vista, lo stupore, la sonnolenza, il delirio. Nel coma gli ammalati sono in posizione supina, come immersi in sonno profondo, con le pupille ristrette talora ineguali; la respirazione rara e profonda; il polso suole essere in principio raro, duro, pieno. Spesso manca la reazione a qualsiasi stimolo, nè i più forti eccitamenti valgono a riscuotere gli ammalati dal profondo letargo; i riflessi profondi e superficiali sono spesso aboliti e dei superficiali talora sono aboliti gli addominali mentre persiste il cremasterico. Si notarono talora spasmi di alcuni gruppi muscolari; ma di regola la risoluzione muscolare è completa. Sulla faccia e nella congiuntiva si vedono spesso emorragie puntiformi, le quali sono rivelate nella retina dall'esame oftalmoscopico. Lo stato comatoso ha varia durata: talvolta di poche ore, talora di uno, due e anche più giorni e si risolve o termina con la morte. Nel secondo caso la respirazione diviene periodica o breve, superficiale, irregolare; il polso filiforme; sopravviene il rantolo tracheale men-

tre un sudore viscido ricopre tutto il corpo, che si raffredda gradatamente e dopo un'agonia, generalmente lunga, la vita si spegne. Quando l'accesso tende alla risoluzione, dal coma si passa al sopore, alla sonnolenza; gli ammalati cominciano a muoversi, aprono gli occhi e gradatamente riacquistano la intelligenza sorpresi di trovarsi nell'ospedale, quando, come spesso avviene, vi furono portati incoscienti. Come incominciano a parlare presentano spesso bradiloquia, scandimento, insufficienza motoria delle labbra e della lingua. Alla cessazione del coma può seguire il delirio, ora accompagnato da tale agitazione che gli ammalati tentano di fuggire. Noi ricordiamo un caso nel quale al coma seguì il delirio, che si fece sempre più grave, con agitazione somma e grida acute e frequenti e che, nel collasso, terminò con la morte.

Si osservano peraltro perniciose, cui conviene il nome di *deliranti*, perchè il delirio è il sintoma dominante e può prendere l'aspetto del delirio acuto; al delirio, dopo una varia durata, segue una condizione di grave abbattimento e talora di sopore e di coma. Abbiamo osservato casi con allucinazioni e stati di eccitamento anche furibondo; e gli ammalati emettevano acute grida e tentavano di fuggire dall'ospedale. Se non che si osservano accessi, nei quali il delirio si mantiene calmo, spesso gaio, talora con frequenti tentativi di levarsi e uscire per andare alle consuete occupazioni. Nei casi fausti al delirio segue, alla fine dell'accesso, un sonno profondo, dal quale gli ammalati si risvegliano nel benessere; ma la morte può avvenire nell'accesso preceduta dal coma di varia durata.

Nella *Perniciosa tetanica*, osservata anche da ZIEMANN nel Camerun, gli ammalati, fin dal principio dell'accesso sono assopiti o delirano; quindi sopravviene il trisma e le contratture dei muscoli del tronco e degli arti; il ventre è avvallato con le pareti non cedevoli; gli occhi deviati in varie direzioni. Le contratture presentano delle remissioni durante l'accesso, ma non cessano completamente; nei momenti di esacerbazione aumenta la rigidità del tronco, il bacino si solleva e si ha l'opistotono. L'attacco tetanico può risolvere lentamente con un sonno ristoratore o avvenire l'esito letale con temperature assai elevate. Una perniciosa tetanica fu da noi osservata in un giovane robusto di 20 anni colto dall'accesso mentre attendeva al lavoro di fornaciaio, dopo aver sofferto di due accessi di febbre, con esito letale al secondo giorno. L'esame

microscopico del cervello dimostrò una copiosa invasione parasitaria nei vasellini sanguigni. Era una sola generazione di parassiti; perchè così nel cervello come in altri organi si trovarono tutte forme con blocchetto di pigmento.

La *perniciosa eclamptica* suol verificarsi di preferenza nei fanciulli. Durante l'accesso i piccoli ammalati sono assopiti e hanno attacchi di convulsioni clonico-toniche generali di varia durata, ai quali segue un aumento del sopore o uno stato comatoso, nel quale, nei casi infausti, avviene la morte.

Alle perniciose con sintomi d'irritazione cerebrale si aggiungono altre, nelle quali il malato presenta un aspetto veramente meningitico e anche queste forme occorrono più frequentemente nei fanciulli e nei giovani. In questi casi, senza l'esame del sangue, se non si conosce bene la storia della malattia si può cadere in errore. Gli ammalati hanno vomito, polso raro, cefalea, delirio, rigidità della nuca, la cui compressione risveglia dolore rivelato dalla contrattura della faccia e poi sopore, convulsioni, paralisi vescicale, iperestesia, ventre avvallato; da ultimo il polso diviene frequente, aritmico e può succedere un coma profondo. Tale quadro meningitico si svolge rapidamente nelle varie sue fasi e può simulare la meningite epidemica a decorso fulmineo. In uno dei casi da noi veduti, nell'acme dell'accesso febbrile, alla cefalea, al delirio e alla rigidità della nuca si aggiunsero movimenti atetoidiformi degli arti superiori. Nei casi favorevoli la grave sindrome meningitica scompare con la cessazione della febbre.

Si osservano anche forme perniciose, nelle quali si manifestano sintomi di localizzazione cerebrale isolati o congiunti ai sintomi di alterazione cerebrale diffusa già ricordati. E così si hanno le perniciose *emiplegiche*, nelle quali al sopore si aggiunge la emiplegia spesso con emianestesia; la *perniciosa afasica*, nella quale l'afasia motoria si osserva sola o congiunta con emiplegia o la monoplegia brachiale destra; la *perniciosa cieca*, nella quale al delirio o al sopore si aggiunge la completa cecità, che di regola scompare cessato l'accesso.

Non è rara ad osservarsi la perniciosa con una *sindrome bulbare* e con me l'hanno descritta BASIANELLI, RIGNAMI, ORLANDO ed altri. Quando un medico s'imbatte per la prima volta in questa forma di perniciosa può sospettare a prima vista che si tratti di un individuo affetto di paralisi bulbare acuta; ma il sospetto

dilegua dopo un esame accurato e al vedere che la sindrome gradatamente si attenua e anche si risolve alla fine dell'accesso. I sintomi principali sono: i disturbi disartrici sino all'anartria, la voce fioca, la bocca semiaperta dalla quale scorre abbondante saliva, la deglutizione stentata e abolita; sintomi dovuti alla paralisi dei muscoli delle labbra, della lingua, del palato molle, della faringe e della laringe. Spesso si aggiungono anche sintomi d'indebolita innervazione dei muscoli oculari. Se l'accesso tende all'esito letale, a quei sintomi bulbari si aggiungono il sopore, la respirazione difficile e stertorosa, il polso aritmico e frequente, il sudore viscido. Se l'esito sarà fausto, allora, cessata la febbre, il malato si libera dalla condizione di somma gravezza; ma i sintomi bulbari, sebbene notabilmente attenuati, spesso persistono per alcuni giorni e quindi dileguano gradatamente: prima la disfagia, quindi la disartria, la voce nasale, la paresi del facciale inferiore. Due o tre settimane possono decorrere fino alla scomparsa completa. I disturbi disartrici sogliono persistere con maggiore tenacia come ha veduto PANICHI. Se la infezione malarica non fu ben curata, nelle ricadute e anche nelle recidive si può osservare una esacerbazione o anche un ritorno degli stessi sintomi. Alla sindrome bulbare nella infezione malarica estivo-autunnale fa riscontro quel complesso sintomatico di origine bulbare osservato in altre malattie da infezione come il tifo, nel quale fu descritto da EISENLOHR (cit. da OPPENHEIM, *Malattie nervose*, 6ª edizione). A me è capitato di osservarlo nella erisipela e nella influenza (*Gazzetta degli Ospedali*, 1912); in ambedue i casi con esito in guarigione.

Occorre inoltre di osservare nella infezione malarica in atto altre sindromi nervose complesse, che spesso ricordano sindromi nervose note come l'atassia cerebellare, l'atassia acuta, la corea elettrica, la sclerosi a placche, ecc., che dileguano con la cura specifica. Nel trattato sulla malaria con BIGNAMI si sono descritte alcune di queste sindromi nervose complesse nella malaria grave e si è riportata la descrizione che ne hanno fatto parecchi colleghi degli ospedali di Roma (ANGELINI, BASTIANELLI, BIGNAMI, BARDELLINI, CHIARINI, SCHÜPFER, TORTI, ecc.).

Dal cuore ha origine la *perniciosa anginoide*, nella quale l'infermo presenta i sintomi di un attacco anginoso che dilegua alla fine dell'accesso. Affine alla perniciosa anginoide è la *perniciosa cardiologica*, nella quale il malato prova un fierissimo dolore nella

regione epigastrica che s'irradia nel torace fino al collo, con polso filiforme e con sintomi di collasso. TORTI ha descritto una *perniciosa sincopale*, nella quale si manifestano frequenti lipotimie, in una delle quali può avvenire la morte. Nell'apiressia, dopo l'accesso sincopale, il malato può entrare in una tranquillità relativa, della quale, dice TORTI, il medico non deve fidarsi e ritardare l'uso del farmaco specifico. Si osservano casi d'infezione malarica letale, nei quali domina la sindrome della insufficienza acuta del cuore con polso molto frequente e aritmico e i segni della dilatazione dell'organo. A proposito di queste sindromi perniciose di origine cardiaca è opportuno di ricordare che BIGNAMI ha osservato in un caso di perniciosa i vasellini del miocardio, con gli endoteli pigmentati, ripieni e distesi da globuli rossi parassitiferi con leucociti melaniferi. Ciò farebbe pensare che quelle sindromi anginoidi o d'insufficienza miocardica possono anche avere origine da ostacoli transitori alla libera circolazione del sangue in alcuni distretti del miocardio provocati dal sovrappiombamento dei vasellini di globuli rossi, che stentano a trapassare, perchè hanno perduto le loro proprietà vitali e di fagociti melaniferi.

Dall'apparecchio *vascolare sanguigno* hanno origine le *perniciose emorragiche*, nelle quali il sintoma minaccioso è dato dalle emorragie non soltanto sulla pelle, ma da tutte le mucose e anche dall'utero, onde gli aborti. Le emorragie possono essere così abbondanti da determinare un'anemia acuta letale. Il solo caso di perniciosa da me osservato nel mese di febbraio fu nel 1888 ed era appunto una *perniciosa emorragica*, che non sarà inutile di ricordare. Si trattava di una donna dimorante da pochi mesi con il marito agricoltore in una borgata della campagna romana. Dopo avere sofferto per alcuni giorni di cefalea esacerbante nelle ore pomeridiane, fu presa la sera del 15 febbraio da grave malessere e da epistassi, la quale, cominciata come leggero gemizio, si fece sempre più copiosa. Trasportata a Roma il giorno seguente nel pomeriggio, alla prima visita si trovò l'inferma debolissima, che parlava a stento e mandava lamenti; l'epistassi continuava copiosa e si era aggiunta emorragia dalle gengive continua; la pelle, più nel collo, nel petto e nell'addome, gremita di emorragie di varia grandezza; la temperatura 40°; il polso piccolo frequente, la respirazione affannosa; la milza si palpava sotto il bordo costale. Si fece il tamponamento delle cavità nasali e si ordinarono due

grammi di solfato di Chinina. Nella notte grave agitazione con subdelirio, e si aggiunsero enterorragie e vomiti sanguigni. Al mattino la depressione delle forze era allarmante, il sensorio ottuso, la temperatura 39°,8. L'esame del sangue dimostrò numerosissime forme di amebe endoglobulari, senza pigmento e poche con blocchetto di pigmento centrale, rarissime anche nella scissione. Allora si somministrarono per via ipodermica quattro grammi di bicloroidrato di chinina durante la giornata. Verso la mezzanotte, con sudore, cessò la febbre e si arrestarono le emorragie. Nel giorno seguente l'inferma si era un poco riavuta; si manifestò un leggero attacco febbrile; si proseguì l'uso della Chinina. L'ammalata profondamente anemica e debolissima, al terzo giorno dell'apiressia, ebbe un aborto di tre mesi. All'aborto seguì emiparesi destra con parziale afasia in prevalenza sensoriale. Da questa paresi si riebbe in un mese circa, mentre miglioravano la sanguificazione e le condizioni generali. Rimasero però per lungo tempo una debolezza psichica con facile emotività e un complesso di sintomi (scandimento della parola, esagerazione enorme dei riflessi, ecc.) da ricordare il quadro della sclerosi a placche. E anche di queste successioni morbose guarì completamente e non ebbe recidive malariche.

Dall'*apparecchio digerente* ha origine la *perniciosa colerica*. Sono state descritte anche perniciose *enterorragiche* e *dissenteriche*, nelle quali l'emorragia e i sintomi dissenterici cessavano alla fine dell'accesso. Nella perniciosa colerica sembra di avere innanzi il colera vero con le dejezioni come acqua di riso, il vomito, i crampi dolorosi, il viso cianotico, la voce fioca, l'algidismo, ecc. A. CASTELLANI (loc. cit.) racconta di un caso di perniciosa colerica osservato nel Ceylan, durante una epidemia di colera: mentre tutti i sintomi facevano pensare al colera, l'anamnesi di attacchi febbrili pregressi, il tumore splenico, il sangue gremito di globuli rossi con amebule senza pigmento (anelli) guidarono alla diagnosi differenziale. Si è notato che nella perniciosa colerica le dejezioni, da principio copiose e come acqua di riso, si fanno in seguito scarse muco-sanguinolenti, nelle quali l'esame microscopico dimostra leucociti rigonfi e vacuolizzati, cellule globulifere e *globuli rossi entro i quali si possono facilmente riconoscere i parassiti malarici*. Un caso di perniciosa colerica, singolare per la circostanza in cui avvenne, fu osservato in Grosseto da V. ASCOLI. Si trattava

di una donna di 37 anni nella cui famiglia la malaria era comparsa da 10 giorni e già tre persone erano morte al 4° accesso di pernicioso colerica; la donna, che aveva avuto già tre accessi di febbre, si presentò all'ospedale temendo che sopraggiungesse anche a lei il quarto accesso e l'uccidesse. Fu curata subito con l'iniezione di Chinino; ma troppo tardi, perchè sopravvenne poco dopo un accesso di pernicioso colerica con esito letale. L'esame del sangue in vita e i risultati dell'autopsia dimostrarono sicuramente la infezione malarica.

Si sono descritte *perniciose dissenteriche* con dejezioni frequenti muco-sanguinolente, con dolori addominali, tenesmo, vomito anche muco-sanguinolento. In queste perniciose con febbre elevata, l'infermo è prostrato con polso piccolo e frequente; l'algidismo e la cianosi possono sopravvenire come sintomi di grave peggioramento. TORTI la vide ripetersi più volte nello stesso infermo e cessare per la somministrazione della corteccia di China. Secondo KELSCH e KIENER febbri intermittenti a forma dissenterica si osservano frequentemente nel Madagascar.

Si manifestano poi altre forme perniciose, delle quali la genesi è oscura e non si può designare l'organo o il sistema, onde si manifesta la sindrome perniciosa. Fra queste è la pernicioso *algida*, la quale fra le perniciose è quella, che, per consenso di tutti i medici, che l'hanno osservata, produce la più triste impressione così da non dimenticarla più dopo averla veduta una sola volta. Sebbene come si è detto, l'algidismo si manifesti non raramente in altre perniciose, come la colerica; nella pernicioso *algida*, propriamente detta, sono l'algidismo e i sintomi del collasso, che insorgono primitivamente e dominano il quadro clinico. *Frigus quoddam mortiferum incipienti paroxysmo jungitur*, come scrive TORTI, e l'ammalato cade in una condizione di profondo abbattimento, indifferente, apatico, come rassegnato al suo destino; la pelle è fredda e cianotica, ricoperta di sudore viscido, gli occhi infossati, il naso affilato, la voce fioca, il polso filiforme impercettibile. GAGE (loc. cit.) si è giovato nella pernicioso *algida*, oltre le iniezioni endomuscolari di chinina, delle iniezioni di stricnina e ABRAMI e SENEVET (citati da MARCHOUX), i quali secondo la loro concezione anafilattica dell'accesso febbrile malarico, attribuiscono la genesi dell'algidismo ad uno *choc colloidale* nel senso della scuola di WIDAL, ebbero risultati veramente soddisfacenti dalle iniezioni di adrenalina.

TORTI descrive una *perniciosa diaforetica*, nella quale al sudore profusissimo si aggiungono dopo qualche tempo, i sintomi del collasso e l'inferno, con la mente integra, come dice TORTI, che ne soffrì « *sentit se paulatim mori* ».

È stata descritta da MORTON una febbre malarica grave « *cum efflorescentia febrem scarlatinam simulante* » e BASTIANELLI e BIGNAMI descrissero una infezione malarica con esantema diffuso a tutto il corpo simile alla scarlattina e con eritema delle fauci. Quando già da tre giorni era iniziata la desquamazione a larghe falde, l'eritema recidivò con la presenza nel sangue di numerosi parassiti estivo-autunnali. Questo eritema scarlattinoide recidivante nella infezione malarica ricorda quei casi rari della stessa eruzione, che sono stati descritti dopo altre malattie infettive come il reumatismo articolare acuto, la febbre tifoide, la polmonite.

La febbre estivo-autunnale può avere come sintoma dominante la emoglobinuria, cioè la emissione di urine rosso-scuire, perchè contenenti emoglobina in varia quantità. Le urine in tutti i casi studiati in Roma da BIGNAMI, all'esame spettroscopico, hanno dato lo spettro della metamoglobina eccetto un caso lieve, nel quale si ebbe soltanto lo spettro dell'ossiemoglobina. Il sedimento delle urine suole essere molto abbondante ed è formato da ammassi di granuli emoglobinici con numerosi cilindri ed epiteli renali impregnati di emoglobina. Se è omai assicurato che la emoglobinuria nella malaria, nel maggior numero dei casi è provocata dalla Chinina (TOMASELLI, 1874) somministrata nella infezione in atto o ad infezione spenta, non si può dubitare che in alcuni casi è proprio la infezione malarica, senza l'azione della Chinina, che si dimostra la causa della emolisi e della emoglobinuria che n'è la conseguenza. Ciò è stato provato da osservazioni fatte negli ospedali di Roma da BACCELLI, ROSSONI, da me, da BASTIANELLI e da BIGNAMI e da altri anche fuori d'Italia. BIGNAMI, nel capitolo da lui scritto sulla emoglobinuria dei malarici nel 1901, distingue la emoglobinuria con infezione malarica in due forme cliniche, intermittente e protratta e i parassiti nel sangue si possono trovare solo per breve tempo nell'inizio dell'accesso, ovvero se ne può seguire il ciclo durante l'accesso e anche dopo cessata la emoglobinuria. La forma intermittente della emoglobinuria è quella, nella quale per la presenza dei parassiti nel sangue, per la intermittenza della febbre e dei sintomi, che l'accompagnano, per l'azione benefica della Chinina, la etiologia della infezione pa-

rassitaria malarica appare più manifesta. Nel caso di Rossoni in un uomo di 43 anni si osservarono parecchi accessi febbrili, nettamente distinti, con freddo intenso all'inizio, e con sudore alla fine, con emoglobinuria e itterizia senza alcuna somministrazione di Chinina, la quale data poi, quando lo stato anemico e gli altri sintomi indicavano una condizione pernicioso, troncò gli accessi febbrili e con questi, l'emoglobinuria. L'esame del sangue, fin dal primo accesso, aveva rivelato nel sangue la presenza dei parassiti estivo-autunnali. Io ricordo di un noto viaggiatore, il cui nome designa una città del Congo francese, antico malarico con un grande tumore splenico, il quale venuto a Roma circa 34 anni or sono, fu colto da un accesso febbrile con emoglobinuria. L'infermo aveva un fratello medico il quale mi chiamò a visitarlo; riconosciuta nel sangue la presenza dei parassiti malarici (piccole amebe e semi-lune) si fecero le iniezioni di Chinina, perchè il vomito ostacolava la somministrazione per la bocca. Finì l'accesso e gradatamente le urine ripresero il colore normale. La convalescenza fu lunga, si ebbero lievi recidive senza emoglobinuria; ma poi l'infermo si riebbe. Lo rividi in Francia due anni dopo e stentai a riconoscerlo; tanto era di aspetto sano e florido. La milza si poteva palpare nelle inspirazioni profonde.

Sulla patogenesi della emoglobinuria nella malaria si è molto osservato, sperimentato e discusso; ma non si è raggiunta ancora una teoria soddisfacente e in armonia con tutti i fatti. BIGNAMI, nel 1900, pensava che in alcuni individui malarici si producesse gradatamente, come conseguenza di un'alterazione specifica dei globuli rossi, una modificazione del plasma, onde la formazione di una sostanza capace di dissolvere, in condizioni determinate, i globuli rossi anormali, una lisina. Questa sostanza, che, per se sola, non può produrre emolisi, diviene attiva quando intervenga un'altra influenza, che agisca come sostanza addizionale, come complemento, il quale si potrà formare in alcuni casi in conseguenza di una invasione parassitaria, in altri e molto più spesso, per azione della chinina: così i parassiti come la chinina non sono che l'occasione dell'accesso emoglobinurico, non tutta la causa.

Nel Congresso internazionale della Malaria si trattò l'argomento della patogenesi della emoglobinuria da chinina. NOCHT ha seguito l'idea che nella malaria cronica possano formarsi degli ambo- cettori emolitici; cioè, delle autoemolisine, delle quali il potere emo-

litico viene aumentato in un modo qualsiasi dalla chinina, onde, dopo la chinina, si hanno emolisi ed emoglobinuria. Se non si ha la prova di un'autoemolisi nel sangue degli ammalati di emoglobinuria o in casi di malaria, che reagiscono alla chinina con l'emoglobinuria, si è trovata la presenza di autoemolisine nei cadaveri in casi di emoglobinuria, specialmente nella milza, senza peraltro avere la prova che la chinina ne stimolasse l'azione emolitica. Invece nelle ricerche dell'azione della chinina sopra gli ambocettori emolitici sul vivente; cioè con la iniezione nei cani di ambocettori emolitici, preparati con l'iniezione di sangue di cane ai conigli, sia soli, sia con l'aggiunta di chinina, prese tutte le precauzioni necessarie, NOCHT ha ottenuto risultati che dimostrano che i cani trattati con gli ambocettori emolitici, con l'aggiunta di chinina, presentarono di fronte ai cani trattati con i soli ambocettori emolitici, sintomi più intensi di emoglobinemia e, se vi fu emoglobinuria, anche di questo sintoma. Onde egli concluse che se ambocettori emolitici sono presenti nell'organismo, la loro azione viene stimolata dalla chinina e che in molti casi può aversi la emoglobinuria. Queste ricerche non danno peraltro la prova che la patogenesi della emoglobinuria malarica sia la stessa. GHIRON, dai suoi esperimenti, è venuto alla conclusione che *in vitro* è possibile mettere in evidenza la presenza di una emolisina nel siero del sangue di emoglobinurici, purchè questo siero venga a contatto con globuli rossi di malarico, che abbiano precedentemente assorbito una data quantità di cloridrato di Chinina. Il siero di soggetti malarici non emoglobinurici, non spiega azione emolitica. Se non che il problema della patogenesi della emolisi patologica deve essere ancora studiato non soltanto nella malaria di fronte alla serie molteplice dei fatti raccolti, ma eziandio in altre condizioni morbose e precipuamente negli itteri emolitici, nei quali le cognizioni patogenetiche con tutte le indagini fatte, sono ancora frammentarie.

Ciò, che ora ho detto brevemente intorno al manifestarsi della perniciosità nel decorso di una febbre subcontinua o in un accesso intermittente è il frutto della osservazione clinica genuina come ci fu tramandato dai nostri medici antichi particolarmente da F. TORTI e che tutti i medici, in seguito, hanno potuto confermare. Attualmente, per fortuna, le infezioni perniciose non sono così frequenti come negli anni decorsi; ma io, che sono molto vecchio, ricordo bene i numerosi casi, che si vedevano una volta, di perniciosa comi-

tata e subcontinua in tutte le forme, e le indimenticabili lezioni intorno la perniciosità di GUIDO BACCELLI, in una piccola corsia all'ultimo piano dell'antico e glorioso Ospedale di Santo Spirito, al quale il mio pensiero spesso ritorna con sentimento di nostalgia e di riconoscenza. Mentre adunque l'esperienza clinica conferma sempre la verità di questo patrimonio raccolto intorno la perniciosità, conservato con fedeltà da tutti i medici romani (V. ASCOLI, loc. cit.) non si comprende veramente come qualche eminente autore affermi che bisogna romperla con la tradizione antica, che pure è basata sulla osservazione clinica quotidiana nei paesi malarici e si voglia considerare le perniciose come semplici complicazioni e includerle fra sindromi che non hanno alcun carattere di perniciosità. Nel trattato sulla infezione malarica scritto da BIGNAMI e da me si è parlato delle complicazioni nella malaria e abbiamo inteso per complicazioni l'associazione alla infezione malarica di un'altra malattia come la polmonite, la sepsi, la febbre tifoide, la tubercolosi miliare, ecc. Ma non può ritenersi come complicazione un fenomeno strettamente connesso con la natura della malattia come l'insorgere del coma, del delirio, dell'algidismo nella infezione malarica, perchè questi sono la conseguenza dell'azione tossica e talora della localizzazione degli stessi agenti patogeni. Di fronte al vajuolo maligno emorragico si dà forse il nome di complicazioni ai sintomi che lo qualificano e si parla di complicazioni nelle insorgenze del delirio o del collasso nella polmonite? Io credo che converrà meglio per la verità clinica e per la utilità della pratica di continuare a rimanere fedeli agli insegnamenti dei nostri antichi maestri, perchè fondati, come noi possiamo confermare, sulla osservazione al letto degli ammalati, al quale IPOCRATE, che sarà sempre, come disse WILLIAM OSLER, una forza vivente, o *living force*, condusse la medicina liberata dalle speculazioni filosofiche ed è così che nei libri degli epidemici Egli potè descrivere la malaria perniciose e il tumore della milza.

Le infezioni perniciose si dicono *febbri perniciose* perchè sono di regola accompagnate dalla febbre. Occorrono per altro casi rari, nei quali la febbre è assente e allora si parla di *perniciose larvate o note*, le quali possono presentare varie forme: paralitiche, deliranti, ecc. Riassumo due casi: un uomo di media età, pallido, debole, entra nell'ospedale di S. Spirito lamentandosi di forte cefalea;

non ha febbre, non si palpa la milza. Poche ore dopo diviene emiplegico a sinistra con emianestesia e, continuando l'apiressia, perde la conoscenza. L'esame del sangue rivelò la presenza di numerose amebule endoglobulari, la maggior parte senza pigmento. Si fecero in principio iniezioni endovenose di chinina. Dopo due giorni erano scomparsi i sintomi cerebrali, ma rimase uno stato anemico grave, onde si riebbe gradatamente. Il secondo caso mi capitò durante la guerra: in un ospedale militare presso il fronte fu portato un soldato con sintomi di disorientazione; era pallido terreo, non rispondeva alle domande, parlava da solo, si alzava di letto, come un sonnambulo, per girare nella corsia e orinava e defecava sul pavimento. Quando io lo vidi era completamente apirettico, come era sempre stato dall'ingresso nell'ospedale e il polso non era frequente. Nel sangue si videro numerosi plasmodi senza pigmento, con scarso semilune. La cura pronta ed energica portò la guarigione. Mi è occorso di osservare nello scorcio della stagione autunnale, specialmente quando questa fu umida e dominata dal vento di scirocco, parecchi casi di pernicioso gravissima senza febbre o con lievi elevazioni di temperatura, con sintomi di collasso, ai quali si aggiunse, talora rapidamente, il coma terminale. All'autopsia si possono vedere in questi casi reperti parassitari assai abbondanti.

*
**

I dati parassitari delle infezioni perniciose sono: 1) la presenza del parassita estivo-autunnale, del *plasmodium praecox*; 2) il reperto parassitario di regola abbondante, il quale si rileva quando si tenga conto tanto dell'esame del sangue periferico quanto del contenuto nei vasellini dei visceri. Sul primo dato non v'è omai più dubbio. Quanto al secondo giova fare alcune osservazioni. In uno dei primi casi di pernicioso da me veduto, 42 anni or sono, in Sezze, uno dei paesi sopra le paludi pontine, dopo la scoperta del parassita malarico, si trattava di un bambino nel coma profondo portato sulle braccia della madre; l'esame del sangue dimostrava un così grande numero di amebe senza pigmento endoglobulari, da far comprendere subito la gravità della infezione. Nei preparati colorati con il bleu di metilene si vedevano molti globuli rossi con uno, due e anche tre anellini turchini senza pigmento. E questo è ciò che

più frequentemente si vede nel sangue nelle perniciose nell'acme dell'accesso. Vi sono però casi, nei quali il reperto parassitario del sangue periferico non è copioso, anzi scarso; se però avviene l'esito letale, prima d'iniziare la cura o dopo non molto tempo che fu iniziata, è abbondante il reperto parassitario dei vasellini dei visceri, spesso con grande prevalenza in quelli dei centri nervosi. Talora ho veduto un'abbondante quantità di parassiti nel grasso addominale interno. Si deve inoltre aggiungere che si vedono casi d'infezione perniciosa, che avvengono nell'inizio della malattia, con reperti parassitarii scarsi e con lieve melanososi degli organi emopoietici. In questi casi è nei vasellini della corteccia cerebrale, ove di solito si osservano parassiti con blocchetto di pigmento. Si è già ricordato che al principio dell'accesso il reperto del sangue della periferia suole divenire scarsissimo e in alcuni casi essere negativo mentre possono trovarsi globuli bianchi melaniferi. Però, ad accesso inoltrato, ritornano a vedersi le amebe giovani che vanno aumentando di numero col progredire dell'accesso per compiere il loro ciclo di vita. L'esame del sangue nelle perniciose con febbre intermittente rivela la presenza dei parassiti tutti o quasi tutti nello stesso stadio di vita, così da permetterci di affermare che si trovi *una sola generazione parassitaria* come risulta anche *post mortem*. Nelle perniciose con febbre subcontinua l'esame del sangue può dimostrare i parassiti in vario grado di sviluppo, cioè più generazioni di parassiti.

Nel maggior numero delle perniciose la quantità dei globuli bianchi pigmentati suole essere notevole. Ciò, che più colpisce, è la presenza dei grandi macrofagi descritti contenenti, oltre il pigmento nero, globuli rossi parassitiferi specialmente ottonati e anche sporulazioni. Nelle perniciose il numero delle cellule bianche mononucleari grandi può essere di 25-34 per cento (BASTIANELLI) come è stato recentemente confermato da altri (V. MARCINOUX). Sono cellule destinate alla fagocitosi, che entrano in circolazione per chemiotassi, originate dalla milza e dal midollo delle ossa e, come si dice oggi, dal sistema reticolo-endoteliale di quegli organi. In alcuni casi di perniciosa si sono veduti nel sangue del dito cellule endoteliali pigmentate e globulifere, distaccate dalla parete vasale; ma della misura, con la quale si esercita la pigmen-

tofagia degli endoteli vasali, può dare una chiara visione soltanto lo studio anatomico-patologico.

La durata dell'attacco pernicioso può essere breve, oscillando intorno la durata dell'accesso tipico, assai più frequentemente terzario e può essere a decorso protratto; persistere, cioè, per tre o anche più giorni con febbre continua, la cui curva presenta remittenze più o meno accentuate. Nella perniciosa comitata intermittente l'attacco è unico se la cura venga fatta bene e a tempo; altrimenti si ripete una seconda volta ed eccezionalmente una terza volta con esito letale, il quale può verificarsi anche in un primo accesso. Il sintoma o la sindrome, che dà l'impronta alla perniciosità, insorge nell'inizio dell'attacco o nel decorso di questo, talora nella elevazione precritica; dopo la crisi quel sintoma scomparire; più spesso si mitiga pronto a ritornare, con la stessa o anche con maggiore gravezza, nell'attacco successivo.

L'offesa grave e profonda, che la malaria perniciosa apporta all'organismo e agli organi, ond'ebbero origine i sintomi perniciosi si rileva dalle successioni morbose, che non raramente seguono agli attacchi perniciosi, come lo stato anemico grave e, dopo le perniciose di origine cerebrale, le sindromi nervose di varia forma e di varia durata.

Intorno alle anemie, le quali in nessuna infezione si producono con tanta rapidità e in tale misura come nella malaria, specialmente in quella estivo-autunnale, dopo gli studi di KELSCH (1875) sulla perdita accessuale dei globuli rossi nei malarici primitivi, recidivi e cachettici, si devono ricordare le ricerche di DIONISI («Sperimentale», anno XLV, «Polislinico», 1901) dalle quali, ricordandone soltanto alcune, risultò la rapida e grave diminuzione dei globuli rossi nelle infezioni malariche acute. Così, per dare un esempio della intensità della perdita iniziale di una infezione estiva, DIONISI trovò in un caso, tre giorni dopo l'inizio della febbre, la cifra dei globuli rossi ridotta a 2,625,000 e in un altro caso, solo dodici ore dopo, la cifra abbassata di un milione. Nelle infezioni perniciose si osservano in generale diminuzioni anche più rapide e più intense come viene riferito da DIONISI. È importante di notare che, quando in seguito ad un certo numero di accessi, l'ammalato è caduto in un grado medio di anemia,

le perdite, per gli accessi di febbre successivi, sono molto meno gravi che nel principio. Così anche nelle perniciose, se queste occorrono in soggetti già anemizzati da precedenti accessi, la diminuzione dei globuli rossi non suole essere tanto grave come quando si manifestano in principio della infezione in soggetti fino allora sani. Queste anemie acute si producono nello stesso modo anche nelle perniciose afebrili.

Nella infezione estivo-autunnale la riparazione del sangue avviene, secondo le ricerche di DIONISI (loc. cit.) e POLETTI (Atti della R. Accademia di Siena 1891), più lentamente che nella quartana e nella terzana comune. Nel lavoro di DIONISI, che ha tenuto esatto conto delle varie cause di errore per la valutazione del numero degli elementi figurati del sangue, si riferiscono numerose osservazioni che lo dimostrano. Così in un caso di febbre estivo-autunnale, in cui la cifra dei globuli rossi era caduta a 2,300,000; dopo otto giorni di apiressia e di benessere, con la cura ferruginoso-arsenicale, si trovarono soltanto 2,370,000 globuli rossi. Si deve però aggiungere che nella rigenerazione del sangue si notano notabili differenze individuali. Vi sono dei casi, e sembrano i più frequenti, nei quali l'aumento dell'emazie si fa con lentezza e poi più rapidamente e con tali cifre da far pensare con DIONISI a vere *crisi ematoblastiche*. Le variazioni dell'emoglobina (ROSSONI 1894) sono in generale parallele a quelle del numero dei globuli rossi. Soltanto in alcune condizioni e propriamente durante la rigenerazione il valore globulare si può trovare inferiore al normale, come suole avvenire nel periodo della ricostituzione nelle anemie secondarie.

Con le variazioni della ricchezza globulare sono in intimo rapporto le variazioni della densità del sangue (VIOLA, 1894-95, *Politico-clinico; Gazzetta degli Ospedali*), onde le notabili diminuzioni della densità nelle perniciose. Così in un caso di perniciose con grande numero di parassiti, dopo sei ore circa di febbre la densità scese di gradi 10,83. Inoltre con l'abbassamento della densità, per il succedersi degli accessi, VIOLA ha trovato, un aumento della resistenza globulare come se, per la invasione parassitaria e per le sostanze tossiche andassero distrutti i globuli rossi meno resistenti.

Nel periodo di riparazione dopo le infezioni gravi acute si trovano nel sangue globuli rossi nucleati, normoblasti e macrociti po-

licromatofili; indizio di una aumentata attività eritropoietica del midollo delle ossa.

All'anemia malarica, diretta conseguenza della infezione, possono seguire stati anemici differenti per gravezza, durata ed esito; stati anemici, i quali poi divengono autonomi, perchè si continuano anche dopo la scomparsa della infezione e possono seguire le infezioni acute e le croniche; le prime quando la infezione ha continuato per parecchi giorni senza cura e molto più se si sono aggiunte emorragie. BIGNAMI e DIONISI hanno distinto queste *anemie postmalariche* in tre tipi dal decorso clinico e dai differenti caratteri del sangue: nel primo tipo, di varia durata con esito in guarigione, l'esame del sangue dimostra i caratteri delle anemie secondarie con la presenza di normoblasti; nel secondo tipo, più grave, al quale sono maggiormente disposti i vecchi e le donne gravide, si trova nel sangue, con maggiore riduzione del numero dei globuli rossi, la presenza di globuli rossi nucleati per lo più megaloblasti, di megalociti policromatici e nei casi letali il midollo delle ossa corte e lunghe è rosso con degenerazione megaloblastica; nel terzo tipo egualmente grave, nel sangue non si trovano nè globuli rossi nucleati, nè macrociti e della assenza di questi elementi e della diminuzione dei neutrofilii polinucleari si ha la ragione nella condizione aplastica del midollo delle ossa. Se il punto di partenza di questi tipi di anemia, specialmente del secondo e del terzo, per fortuna assai rari, è dato dalle alterazioni provocate negli organi emopoietici dalla malaria, nuovi fattori causali devono indubbiamente intervenire, come la gravidanza, il lavoro eccessivo con alimentazione insufficiente e cattiva ed altri, che per ora ci sfuggono.

Quanto alle sindromi, che rivelano la intensità dell'offesa patita per la infezione dal sistema nervoso, si è già detto di quelle che accompagnano le più frequenti infezioni perniciose e che a volte dileguano presto, altre volte persistono, attenuandosi, per un tempo vario. Si deve peraltro aggiungere che sindromi nervose possono manifestarsi dopo la infezione estivo-autunnale grave, scomparsi i parassiti dal sangue, da doversi chiamare postinfettive. I disordini psichici, le frequenti sindromi cerebellari, le sindromi bulbari, le sindromi di sclerosi a placche, di atassia acuta, di corea elettrica, la polineurite nelle varie sue forme, ecc. sono le più comuni successio-

ni morbose nel sistema nervoso in conseguenze della malaria, delle quali si hanno numerose descrizioni e parecchie veramente importanti dei medici degli Ospedali di Roma (ANGELINI, G. BASTIANELLI, BIGNAMI, CHIARINI, FICACCI, PANICHI, PECORI, SCHUPFER, ecc.). Per dare un esempio di una successione morbosa letale, ricorderò il caso di un giovinetto, il quale, superato un attacco di perniciosa comatosa, dopo un periodo di prostrazione e di abbattimento, continuando l'apiressia e trovandosi nel sangue soltanto scarse forme gametiche, manifestò un delirio allucinatorio grave, che mise l'infermo in tale stato di agitazione da essere obbligati ad assicurarlo nel letto; il delirio si protrasse per tre giorni e finì con la morte, preceduta da un breve periodo d'iperpiressia. All'autopsia si trovò il cervello pallidissimo, i vasellini endocerebrali con l'endotelio pigmentato, senza parassiti i quali non si trovarono neppure in altri organi, mentre nel midollo delle ossa molte erano le forme semilunari nei vari stadi di sviluppo endoglobulare. Il mio rimpianto amico FERRARESI osservò due casi di psicosi postinfettiva nella malaria. In uno si trattava di una donna di 35 anni, la quale, dopo un attacco di perniciosa, a decorso protratto, rimase molto anemica, moralmente depressa, lamentandosi, senza ragione, di essere abbandonata da tutti. Alla melanconia seguì un periodo di eccitazione, nel quale rifiutava di prendere cibo, credeva che le si volesse rapire la figlia che aveva al seno e tentava di fuggire dall'ospedale per sottrarsi alle persecuzioni. Poi gradatamente si calmò, riprese ad alimentarsi e col miglioramento della sanguificazione e della nutrizione ritornò la integrità della mente.

Per la genesi di queste ed altre sindromi nervose, che succedono alla infezione malarica, molti degli autori danno la precipua importanza all'azione di agenti tossici sopra i centri nervosi. Senza volere escludere la intossicazione, sulla cui natura nulla sappiamo di positivo, non si devono dimenticare le alterazioni dimostrate dall'anatomia patologica nelle perniciose nei centri nervosi, fra le quali le alterazioni dei vasellini sanguigni, le emorragie puntiformi, le degenerazioni delle cellule nervose, onde si può trovare, almeno in parte, la origine delle sindromi ricordate. Giova ricordare infine come non si possa escludere che nei vecchi con sclerosi delle arterie e aneurismi miliarici del cervello, avvengano, durante l'attacco pernicioso, emorragie cerebrali: questa verosimilmente fu la

genesì della emiparesi verificatasi in una vecchia donna da noi veduta durante un attacco di perniciosa comatosa. La stessa genesi fu sospettata da THAYER in un caso di emiplegia destra con afasia avvenuta durante un parossisma di terzana in un uomo di 53 anni, e in seguito, non completamente risolta.

*
* *

Nella breve descrizione delle perniciose subcontinue si è fatto cenno della diagnosi differenziale della subcontinua itterica e della subcontinua tifoide per la distinzione della prima dall'ittero infettivo febbrile e della seconda dalla febbre tifoide. Aggiungiamo ora che la febbre tifoide può associarsi alla febbre malarica, onde risulta quella forma che WOODWARD chiamava *typho-malarial fever*, e può seguirla come recidiva nella convalescenza.

Quanto alla diagnosi differenziale fra gli attacchi perniciosi e le malattie, che eventualmente da quelli possono essere simulate, ricordiamo che si devono prendere in considerazione l'apoplessia cerebrale, la insolazione, la meningite, il tetano, la paralisi bulbare acuta, il delirio acuto nelle perniciose di origine dai centri nervosi; il colera, la dissenteria nelle perniciose di origine intestinale e poi la uremia, la scarlattina, il morbo maculoso di WERLHOF sotto la forma di *purpura fulminans*. L'apoplessia cerebrale si può sospettare quando gli ammalati di perniciosa, specialmente se di età avanzata, sono nel coma profondo, con risoluzione muscolare completa, con respirazione difficile, interrotta, stertorosa. Per la diagnosi differenziale ricordiamo le perniciose con emiplegia, che risolve al cessare dell'accesso febbrile. Nella perniciosa colerica si può rimanere incerti della diagnosi avanti ad alcuni infermi, che hanno vomiti, diarrea copiosa, come acqua di riso, sono algidi, cianotici, con crampi alle sure. In questi casi l'esame del sangue ha il massimo valore. Non deve peraltro dimenticarsi che il colera può associarsi alla infezione malarica: in una epidemia non grave di colera verificatasi in Roma, molti anni or sono, nell'ospedale di S. Spirito fu osservato un caso di quest'associazione: mentre l'esame del sangue dimostrava la presenza dei parassiti malarici, l'esame batteriologico delle dejezioni isolava il bacillo del colera. Ciò, che si è detto per la perniciosa colerica, deve ripetersi per la perniciosa dis-

senterica, a proposito della quale ricordiamo che nei globuli rossi delle deiezioni dissenteriche possono vedersi nella malaria i parassiti endoglobulari. Si è descritta una pernicioso emorragica nella quale il sintoma della gravezza è dato dalle emorragie sulla pelle e dalle mucose di tutti gli organi e dai reni; emorragie, che possono continuare per due o tre giorni nella pernicioso con il tipo della terzana maligna. Ora in questi casi si può pensare alla porpora emorragica nella forma peracuta, fulminea. Nel caso di pernicioso emorragica già narrato, in una signora, nel mese di febbraio, si pensava appunto a quella malattia maligna sempre letale, quando l'esame del sangue, con un reperto abbondante di parassiti estivo-autunnali, rivelò la natura malarica di quella porpora emorragica. Può anche avvenire che, durante la stagione della infezione malarica grave, si faccia la diagnosi d'infezione malarica nel morbo maculoso o in altre malattie con diatesi emorragica acuta. Noi ricordiamo un caso di *leucemia acuta* in una giovine accompagnata da emorragie cutanee e retiniche, e dallo stomaco, dalle gengive, dai genitali, nel quale si era diagnosticata una infezione malarica emorragica, perchè esisteva anche una febbre ad andamento irregolare fino al disopra di 40; si palpava la milza ingrandita e si era nella stagione delle febbri. L'esame del sangue dimostrò con l'assenza dei parassiti malarici l'enorme aumento delle cellule bianche mononucleate (linfemia).

*
* *

Quale la prognosi nella pernicioso già sviluppata? Se all'accesso pernicioso ha preceduto un altro accesso con gli stessi sintomi allora la prognosi è più grave. Inoltre la prognosi deve essere guidata da un esame accurato di tutti i sintomi specialmente di quelli, che derivano dai perturbamenti delle funzioni nervose e circolatorie: il coma profondo con la respirazione difficile, interrotta, stertorosa; la risoluzione muscolare completa con abolizione dei riflessi superficiali e profondi; la dilatazione del cuore; il polso piccolo e frequente, i segni del collasso, specialmente l'algidismo e la cianosi col sudore freddo e viscido sono sintomi che indicano al medico di quale severità deve essere circondata la sua prognosi. Se l'esame del sangue rivela la presenza di molti parassiti adulti con blocchetto

di pigmento e molti globuli rossi parassitiferi ottonati, si potrà pre-
dire un ulteriore aggravamento e un prolungamento dell'attacco
oltre la durata del tipo corrispondente. Se non che l'esperienza in-
segna che occorrono casi di pernicioso, in cui la diminuzione no-
tabile dei parassiti e anche la loro scomparsa nel sangue della peri-
feria non sono indizi da consentire sempre la prognosi di un esito
fausto e di ciò noi sappiamo le ragioni: o i parassiti si sono rifu-
giati in grande numero nei vasellini degli organi interni e fra questi
di frequente, in maggior copia, nei centri nervosi o l'organismo soc-
combe per alterazioni rivelate dall'anatomia patologica o, come si
deve supporre allo stato delle nostre cognizioni, ad una grave in-
tossicazione. Secondo la forma dell'attacco pernicioso varia anche
la prognosi. Nessuna pernicioso è assolutamente letale: una perni-
cioso comatosa con polso piccolo e frequente, con respirazione ster-
torosa; una pernicioso colerica giunta pure all'algidismo e alla cianosi
possono terminare con la guarigione, se si arrivi in tempo con
la cura e questa venga bene eseguita. Se si volesse fare una gra-
duazione delle perniciose dalle meno alle più gravi per la prognosi,
si potrebbero, secondo la nostra esperienza, classificarle così: cere-
brali, coleriche, algide. Di queste ultime si ricordi l'andamento in-
sidioso e come la tranquillità dell'infermo possa trarre in inganno
allontanando il sospetto dell'imminente esito letale; oltre l'algidismo
diffuso a tutto il corpo, il polso filiforme, la cianosi, l'alto
freddo sono tali sintomi da rendere quasi vana ogni speranza di
guarigione.

*
* *

Per intendere il complesso dei fatti anatomo-patologici nella
malaria, giova ricordare che questa infezione ha la sua sede nel
sangue e proprio entro i globuli rossi; che le alterazioni degli or-
gani emopoietici e di tutti gli altri organi sono secondarie alla
discreasia parassitaria; che queste alterazioni sono regressive fino
alla necrobiosi; che alle alterazioni regressive succedono le progres-
sive, le proliferative a scopo di difesa e di riparazione e che pro-
cessi flogistici non sono mai direttamente provocati dagli agenti
patogeni della malaria. Dell'anatomia patologica della malaria ri-
corderò alcune delle cose più essenziali.

Nei centri nervosi si manifestano alterazioni che si possono distinguere in *endovascolari*, *vascolari*, *extravascolari*. Le *alterazioni endovascolari* sono date dal contenuto di globuli rossi parassitiferi e i parassiti possono trovarsi nei vari stadi del loro ciclo di vita, dall'amebula senza pigmento alla sporulazione, più frequentemente in uno solo, raramente in più stadi. Così nei vasellini si trovano nei globuli rossi colorati dall'eosina parassiti senza pigmento, di forma sferica, o parassiti con pigmento in granuli o in massoline raccolte nel centro o situate alla periferia del corpo parassitario o infine si osservano parassiti nella segmentazione con i corpicciuoli figli perfettamente distinti e le massoline di pigmento nel centro. In alcuni tratti dei vasellini si possono vedere sporulazioni libere così ravvicinate da formare accumoli di corpicciuoli figli in così grande copia da parere veri trombi di merozoiti. Nei preparati di cervello colorati con l'eosina e l'ematosilina si riconosce che i globuli rossi i quali ospitano i parassiti, qualunque ne sia lo stadio di vita, conservano il colore emoglobinico. Si è detto che occorrono casi di perniciose, nei quali i capillari del cervello con gli endoteli pigmentati sono ripieni e distesi da globuli rossi *tutti* contenenti parassiti, i quali sono *tutti* adulti con il blocchetto di pigmento. Ora occorre di vedere più spesso che il blocchetto è situato alla periferia del corpo del parassita così da ricordare la sede del nucleo nelle cellule plasmatiche. La presenza nelle perniciose, anche letali, di una sola generazione parassitaria, come s'induce dal vedere, così nel cervello come negli altri organi, i parassiti *tutti* nello stesso stadio di vita, merita di essere ricordata per altre questioni, che a questo fatto si connettono. S'intende che si considerano i parassiti nello stesso stadio di vita pur quando vi siano piccole differenze di sviluppo; così le forme ameboidi senza pigmento e quelle con fini granuli di pigmento; le forme sporulanti nei vari momenti della sporulazione (1). Nei reperti di parassiti nella sporulazione, si tro-

(1) Nella scorsa estate, per cortesia del mio amico prof. A. DIONISI, ho potuto esaminare nel suo Istituto i preparati microscopici di tre casi di perniciose dei quali egli aveva fatto l'autopsia in quella stagione. In tutti i casi la perniciosità si era sviluppata nella infezione recente con tumore splenico acuto e si trovò una sola generazione parassitaria; perchè in due casi si trovarono nel cervello e nella milza tutti i parassiti con blocchetto

vano, come si è detto, numerose spore libere, delle quali in alcuni tratti dei vasellini si vedono *accumoli come formanti trombi di spore*. È importante l'esame comparativo del sangue contenuto nelle arterie della base del cervello e del sangue dei vasellini endocerebrali: mentre in quello sono globuli rossi parassitiferi tra globuli rossi normali; nei vasellini endocerebrali sono assai più copiosi i globuli rossi parassitiferi e talora soltanto questi. Ciò dimostra che nei vasellini del cervello trapassano i globuli rossi dotati della normale elasticità e che lentamente vi trascorrono i globuli rossi contenenti parassiti, che ivi trovano le condizioni favorevoli alla loro moltiplicazione, verificandosi così quasi una stasi di globuli rossi parassitiferi, alterati nelle loro proprietà fisiche, specialmente quando i parassiti sono prossimi alla scissione, onde la maggiore difficoltà di circolazione dei globuli rossi, che li contengono. Quando si ha sotto gli occhi questo reperto microscopico del cervello, come non pensare alla sua importanza nella patogenesi dei sintomi cerebrali, p. es. il coma tanto frequente nelle perniciose e che può manifestarsi, come abbiamo veduto, in maniera fulminante? Secondo il vario reperto parassitario il cervello ha un vario colore, ora iperemico ora rosso plumbeo.

Le *alterazioni vascolari* si trovano manifeste negli endoteli, i quali sono più o meno ricchi di pigmento e presentano alterazioni regressive. Si comprende che tali alterazioni endoteliali devono contribuire alla lentezza del procedere o all'arresto dei globuli rossi parassitiferi. Come si è detto, cellule endoteliali pigmentifere possono distaccarsi e, trasportate dalla circolazione, vedersi nel sangue della periferia.

Le *alterazioni extravascolari* sono precipuamente le emorragie puntiformi e le alterazioni regressive delle cellule nervose. Le emorragie puntiformi si osservano nella sostanza bianca del cervello, del cervelletto, del tronco del cervello e del midollo spinale; mancano nella sostanza grigia; e sono diffuse o circoscritte in alcune delle regioni sottocorticali. Ho osservato casi nei quali tutta la so-

di pigmento nel centro o alla periferia e nel terzo caso tutti i parassiti erano senza pigmento o con granellini finissimi di pigmento. In questo ultimo caso nel midollo delle ossa si videro rare semilune in via di formazione endoglobulare: onde la conferma che la infezione era recente.

stanza bianca dell'encefalo era fittamente gremita di emorragie puntiformi, così che le perniciose, nelle quali si osserva tale estensione di emorragie isolate e confluenti, si potrebbero chiamare veramente *perniciose apoplettiche*. Le piccole emorragie, come si riconosce all'esame microscopico, sono disposte ad anello intorno ad un piccolo focolaio necrotico della sostanza cerebrale, nel cui centro è un vasellino sanguigno chiuso da parassiti pigmentati e da cellule bianche melanifere, con gli endoteli pigmentati e rigonfi. Si tratta, secondo la patogenesi messa in evidenza da BIGNAMI e da NAZARI, di piccoli punti necrotici, dei quali è causa l'arresto della circolazione nei vassellini precapillari e intorno ai quali si produce l'emorragia ad anello dai vasi collaterali. Più tardi intorno ai piccoli centri necrotici ha luogo una proliferazione degli elementi della nevroglia con formazione di cellule granulose. Questi focolai di gliosi si fermano dattorno ai punti necrotici pur quando non avvenga la emorragia. Nel Congresso antimalarico del 1925, BIGNAMI ha sostenuto che sono questi focolai di gliosi dattorno alle parti necrotiche, che M. DÜCK ha descritto come granulomi malarici dei cervelli nella infezione perniciosa. La sede esclusiva delle emorragie puntiformi nella sostanza bianca trova la sua spiegazione nella difficoltà che vi è in quella sostanza all'attuarsi di una circolazione collaterale per alimentare la vita delle parti sottratte alla propria circolazione. E poichè ciò può rapidamente verificarsi nella sostanza grigia, assai più ricca di vasi sanguigni, manca in questa la ragione delle emorragie. Le descritte emorragie puntiformi, come si è detto, ora si vedono numerose in tutta la sostanza bianca dell'encefalo in alcune perniciose comatose letali, talora sono limitate a singole regioni come nella capsula interna, nel ponte, nel cervelletto. Ora queste emorragie, secondo la loro localizzazione, non devono essere dimenticate nella patogenesi di alcune sindromi nervose durante e dopo gli attacchi perniciosi, in particolare le sindromi bulbari e cerebellari.

Le alterazioni regressive fino alla *necrosi* delle cellule nervose furono osservate in molti casi di perniciosa da BIGNAMI, da MONTI e da altri. BIGNAMI le ha vedute più volte ed io le osservai la prima volta in un caso di perniciosa con sintomi spiccati di paralisi bulbare nei nuclei dell'ipoglosso e del facciale e furono osservate nelle cellule di PURKINJE nelle sindromi cerebellari.

Queste alterazioni regressive avvengono nel protoplasma e nel nucleo. In un caso di pernicioso comatoso letale, a decorso protratto, nel quale esisteva una invasione parassitaria di tutti i visceri, più del cervello, i cui vasellini, con gli endoteli pigmentati e rigonfi, erano addirittura *bloccati* da parassiti endoglobulari adulti con il blocchetto di pigmento o sporulanti, BIGNAMI vide nei preparati, colorati con il bleu di metilene o con il rosso magenta, evidenti alterazioni delle cellule nervose, specialmente delle piramidali grandi e piccole: il protoplasma granuloso, con la scomparsa dei corpi cromatici di NISSL o rarefatto, come spungo o come diviso in goccioline; il nucleo con caratteri di carioressi e di cariolisi. Tali alterazioni cellulari, che possono trovarsi disseminate nella corteccia, pur quando l'invasione parassitaria sia totale, ricordano quelle descritte nelle ischemie sperimentali; onde, pure ammettendo un'azione tossica, non si può escludere, per la loro genesi, il fattore del blocco vascolare di globuli rossi con parassiti adulti o sporulanti.

Nei centri nervosi sono state descritte come provocate dalla malaria le meningiti purulente acute. Ora, poichè la infezione malarica, come si è detto e come già diceva G. BACCILLI e come noi abbiamo sempre confermato, non ha azione flogogena, ma provoca soltanto alterazioni degenerative necrobiotiche cominciando da quella dei globuli rossi, si deve ritenere, senza alcun dubbio, che le infiammazioni, che si manifestano nel decorso di qualsiasi specie d'infezione malarica, sono complicazioni di altra etiologia. Così nelle bronco-polmoniti, che spesso si verificano nelle infezioni perniciose a decorso protratto, la origine è sempre dovuta a germi flogogeni, specialmente al diplococco e così deve essere nelle meningiti purulente.

Nella pernicioso colerica le alterazioni più importanti, che si sono osservate nelle pareti intestinali, sono due: cioè, l'accumulo nei vasellini della mucosa e specialmente dei villi intestinali di globuli rossi tutti contenenti parassiti spesso in una sola fase di vita, anche nella sporulazione e di globuli bianchi melaniferi e globuliferi più numerosi nelle vene e poi la necrosi diffusa dell'epitelio e dello strato superficiale della mucosa, onde si ha la spiegazione della diarrea coleriforme. Col reperto endovascolare della mucosa ora descritto contrasta quello della sottomucosa e delle altre tonache, i cui vasi sanguigni contengono fra globuli rossi

parassitiferi molti globuli rossi normali, con abbondanza di cellule bianche ricche di pigmento.

È pieno d'interesse lo studio istologico della milza e del midollo delle ossa nella malaria perniciosa. In questi organi, per le reiterate invasioni parassitarie, per il deposito di leucociti carichi di tutte le scorie, che hanno raccolto circolando nel sangue, si osservano insieme processi degenerativi necrobiotici e processi proliferativi, onde la duplice genesi del tumore splenico. I processi proliferativi avvengono precipuamente negli elementi cellulari che formano in quell'organo e negli altri organi emopoietici il così detto sistema reticolo-endoteliale, del quale primeggiano e sono sicure le funzioni fagocitaria ed emocateretica, come risulta anche dalle molteplici ricerche sperimentali. Nell'esame degli *strisci* della polpa splenica ottenuta per la puntura della milza durante la vita o *post mortem*, il fatto, che maggiormente colpisce, è la presenza di cellule mononucleate di proporzioni gigantesche con grande nucleo ed abbondante protoplasma, entro il quale sono contenuti il pigmento in sferule o zolle informi, globuli rossi ottonati, globuli rossi con parassiti in vario stadio di vita, anche nella sporulazione e parassiti liberi. Di queste cellule bianche gigantesche, veri macrofagi, alcune hanno il nucleo pallido e segni evidenti di degenerazione o di avviamento alla necrosi, altre sono completamente necrotiche. E quindi alla distruzione dei globuli rossi si aggiunge la morte dei globuli bianchi, che avviene dopo che hanno compiuto la funzione depuratrice della crasi del sangue; a loro succedono, a ripetere la funzione fagocitaria, altre cellule del reticolo, recentemente proliferate, come si riconosce dalle numerose cariocinesi delle cellule della polpa splenica.

Nel fegato, nella malaria perniciosa, si vede la melanosi diffusa, per il colore rossigno ardesiaco di tutto l'organo e all'esame microscopico la dilatazione dei capillari con gli endoteli pigmentati distesi da globuli rossi parassitiferi, da macrofagi pigmentati e necrotici; la pigmentazione delle cellule stellate di KUPFER; le alterazioni regressive e anche progressive delle cellule epatiche, il cui protoplasma contiene piccole zolle di pigmento ocraceo, che dà la reazione del ferro e che in massima parte procede dai globuli rossi precocemente alterati, *globuli rossi ottonati*. La pigmentazione nera e ocracea degli endoteli e delle cellule di KUPFER è spesso così in-

tensa da offrire la migliore rappresentazione istologica del così detto *blocco* o saturazione di quegli elementi per l'accumulo nel loro protoplasma di tanti elementi corpuscolari di origine endogena; cioè, granuli e particelle di pigmento nero, pigmento ocraceo, frammenti di globuli rossi, di globuli bianchi, di parassiti, ecc. La genesi del pigmento ocraceo si trova nella fagocitosi, che si compie dai macrofagi della milza sopra i globuli rossi con parassiti giovani senza pigmento e del disfacimento dei globuli rossi con residuo di emoglobina anche dopo avvenuta la sporulazione. E così si spiega anche, come si è detto, la ricchezza della bile densa e fortemente colorata, che nelle infezioni perniciose si trova raccolta nella cistifellea e nelle vie biliari, onde la frequente colorazione itterica, assai intensa nelle subcontinue itteriche, perchè, per la distruzione dei globuli rossi, maggior quantità di sostanza colorante della bile, di bilirubina, si forma entro le cellule epatiche e, secondo gli studi recenti, anche o esclusivamente nelle cellule di KUPFER. Se non intervengono nuovi attacchi febbrili alla melanosi diffusa del fegato segue gradatamente la melanosi perilobulare, onde la distinzione nettissima dei singoli lobuli; poi la melanosi anch'essa scompare; ma se la infezione ha durato lungo tempo con non interrotte recidive, rimane il tumore cronico malarico del fegato, che può persistere per mesi ed anche per anni. Il fegato allora si presenta aumentato di volume e di peso fino a 3-4 kg.; la superficie è liscia; la superficie di sezione dimostra i lobuli distinti, di poco sollevati. All'esame microscopico si riconosce la lieve iperplasia del connettivo perilobulare, la ipertrofia dei lobuli, la dilatazione dei capillari contenenti molti globuli bianchi, e la presenza di cisti linfatiche e di falsi angiomi. Questo è l'aspetto della epatomegalia malarica cronica ben diverso dalle epatiti e dalle cirrosi di altra etiologia, ipertrofiche ed atrofiche e alle quali la malaria è completamente estranea. È importante di notare che in questi casi si trova talora una manifesta ipertrofia dei reni, senza alterazioni nefritiche o notevole aumento del tessuto connettivo (NAZARI).

Già da ciò che si è detto del reperto parassitario nelle febbri estivo-autunnali e dell'anatomia patologica si è rilevato che la distribuzione parassitaria nel sangue e negli organi non è uniforme. Molto spesso si ha l'occasione di osservare casi, nei quali si deve proprio parlare di localizzazioni parassitarie e queste possono verificarsi come si è veduto negli organi emopoietici, nei centri ner-

vosi, nell'intestino, nel cuore, nel grasso addominale interno. Questo tessuto grasso presenta allora un colorito rossigno scuro e, all'esame microscopico, si vedono i vasellini sanguigni ripieni di globuli rossi parassitiferi più spesso adulti e nella sporulazione, mentre le vene contengono molti leucociti melaniferi e parassitiferi. Questa localizzazione nel grasso addominale fu già osservata nel 1894 da DOCK. È stato descritto da EWING (*American Journal of the Medical Sciences*, October 1901) un caso di nefrite emorragica acuta in una pernicioso tifoidea con esito letale, nel quale caso si trovò una enorme localizzazione di parassiti estivo-autunnali nei capillari dei reni, che presentavano gravi alterazioni regressive e numerose emorragie puntiformi.

Si osserva inoltre una frequente localizzazione, alla quale si connette la questione della malaria congenita, ed è la localizzazione placentare. La quale avviene nella infezione malarica, maggiormente nella pernicioso, perchè il lento procedere del sangue materno nei seni placentari favorisce il tardo cammino e l'arrestarsi dei globuli rossi parassitiferi per le ragioni accennate. La localizzazione è limitata alla placenta materna: il contrasto fra questa e la placenta fetale è manifesto, come si vede chiaramente nella bella figura che illustra il lavoro di S. SERENI sulla trasmissibilità della malaria dalla madre al feto (Boll. della R. Accademia Medica di Roma, 1903). E ciò avviene perchè i globuli rossi parassitiferi, i parassiti liberi, come il pigmento non passano dai seni materni nell'interno dei vasellini dei villi, come non vi passano le particelle corpuscolari di qualsiasi natura, perchè la placenta materna vi oppone una barriera insuperabile. Ed è così che dai molti medici, che hanno avuto occasione di osservare il sangue di neonati da madri con malaria in atto o il sangue e gli organi di feti trovati nell'utero di donne morte di pernicioso, non si è veduta mai la trasmissione della malaria dalla madre al feto, e si dubita di una malaria congenita. Ai casi negativi osservati in Roma da BIGNAMI, da SERENI e da altri si possono aggiungere quelli di B. BLACKLOCK e R. M. GORDON (*Riv. di Malarologia*, maggio-giugno 1926), i quali in Freetown (Sierra Leone) esaminarono 155 placente, delle quali 59 erano ricche di parassiti della specie *Pl. praecox* nella sezione materna, mentre n'erano completamente privi i vasi dei villi della placenta dalla parte fetale dello strato sincizio trofoblastico. Le forme sporulanti, da 10 a 30 merozoiti, abbondavano nella placenta, mentre erano assenti nel sangue periferico delle

donne. Ora nessuno dei neonati di quelle donne, con la placenta malarica, presentò parassiti nel sangue dei vasi ombelicali o in quello periferico e neppure si trovarono parassiti malarici o alcun segno di malaria nelle autopsie dei feti, dei neonati morti o morti poco dopo la nascita. Se non che si trovano nella letteratura casi di malaria congenita con rinvenimento nel sangue del cordone ombelicale degli stessi parassiti circolanti nel sangue materno. In un caso recente pubblicato dal dott. ADAM della scuola di Medicina di Dakar nel Senegal (*Chimicum Scriptiones collectae*, anno 1925, Amsterdam), la malaria congenita è sicuramente dimostrata: una donna partorisce in pieno accesso malarico da *plasmodium praecox*; nel sangue del cordone ombelicale del neonato si trova lo stesso parassita, riconosciuto due giorni dopo nel sangue della periferia dello stesso neonato. Ora, ammesse le cognizioni che noi abbiamo intorno la morfologia e la fisiologia della placenta, si deve ammettere che, nei casi di malaria congenita, sia avvenuta in quell'organo un'alterazione circolatoria, onde la rottura in qualche punto delle pareti vasali e quindi l'adito aperto ai parassiti malarici dal sangue materno nel sangue fetale. La frequentissima infezione malarica nei bambini di pochi giorni di vita, durante l'epidemia malarica in case malariche, non hanno alcun valore per la dimostrazione della malaria congenita, perchè è ben noto come la puntura dei teneri bambini da zanzare infette sia un fatto comune nelle case dove soggiornano malarici, tanto più se la madre sia malarica. Si può così concludere che la trasmissione della malaria dalla madre al feto avvenga soltanto eccezionalmente e per condizioni patologiche della placenta.

*
**

La profilassi della perniciosità nella malaria, prescindendo ora dalle misure profilattiche della malaria in genere, è la cura *pronta e bene eseguita* della malaria estivo-autunnale. A raggiungere questo scopo è di suprema necessità la vigilanza medica sopra i lavoratori, i quali, in buona salute, entrano nelle contrade malariche, come avviene dei pastori, che nello scorcio di autunno con le loro greggi scendono dalle montagne salubri ai pascoli dell'Agro Romano credendo che la endemia sia cessata; e tale severa vigilanza deve proseguire fino al termine dell'autunno e non smettersi nell'inverno e nella primavera per la cura delle recidive, per la così detta *bonifica umana* diretta a diminuire il numero dei portatori di germi, onde traggono origine le nuove epidemie. Bisogna non dimenticare che il lavoratore ignaro o sprezzante del pe-

ricolo, continua spesso a lavorare finchè le forze lo sorreggono e così si spiegano le perniciose, che colpiscono i lavoratori o nell'avviarsi al luogo del lavoro o durante il lavoro o nel ritorno. Io ricordo in tempi, omai passati, il numero grande di lavoratori della terra colpiti dalla perniciosa, che, durante la endemia, venivano trasportati sopra carri negli ospedali, non di rado moribondi o anche morti lungo il tragitto. Ho raccontato di quel povero lavoratore, che, venuto a Roma per essere ricoverato in un ospedale, scese dal treno e, appena uscito dalla stazione, cadde come un apoplettico, perchè il suo cervello fu *bloccato* da una colossale invasione parassitaria. Se egli fosse stato curato a tempo sarebbe egli morto così miseramente? Altrettanto si potrebbe domandare per gli altri disgraziati lavoratori, che ho veduto morire di perniciosa pochi giorni dopo il loro ingresso nella campagna romana. La efficacia nelle regioni malariche di una vigilanza sufficiente, competente, assidua, perseverante in tutte le stagioni è dimostrata dalla diminuzione della morbosità e della mortalità nell'Agro Romano da quando vi è notabilmente progredita la organizzazione dell'assistenza sanitaria, come risulta dalle recenti pubblicazioni (1) dall'Ufficio d'Igiene del Governatorato di Roma del Direttore Prof. PECORI e dell'Ispettore dei servizi sanitari dell'Agro Romano Dott. ESCALAR. Fra le cose interessanti ed utili in quelle relazioni, ricordo come venga riferito che nell'anno 1926, oltre alla diminuzione notevole delle infezioni primitive e delle recidive, si verificasse una prevalenza delle forme primaverili benigne sulle forme estivo-autunnali, onde vengono le perniciose. Se tale prevalenza progredisce fino alla dominanza completa, il tipo attuale della malaria dell'Agro Romano si muterebbe nel tipo della malaria mite nell'Italia Settentrionale dove pure in tempi passati dominava la malaria grave e TORRI poté scrivere il suo libro sulla cura delle perniciose. La conferma della efficacia della adeguata vigilanza medica per la diminuzione della mortalità nelle regioni di malaria grave si trova nelle conclusioni della Commissione della Malaria dipendente dalla Lega delle Nazioni, riferite nella relazione di S. P. JAMES alla Sezione di medicina tropicale del Congresso dell'Associazione Medica Inglese in Edinburgo nel luglio scorso (*Brit. Med. Journal*, agosto 1927). In una di quelle conclusioni è detto che *niente è più impressionante*

(1) Relazione sulla campagna antimalarica del 1926. - L'organizzazione della lotta antimalarica nel territorio del Governatorato di Roma, 1927.

del carattere mite delle manifestazioni della malaria nelle località dove sono medici forniti di tutti i mezzi necessari per la diagnosi e la cura, paragonato con le manifestazioni gravi e spesso letali in una località malarica, ove manchi un aiuto medico competente e adeguato ai bisogni. Sulla inestimabile importanza della cura tempestiva della malaria grave merita di essere ricordato ciò che ne diceva G. M. LANCISI (*De Noxiis paludum effluviis*, 1718): se prima dell'uso della corteccia di china «*vix ulli fuerunt, quos a tani diro malo (perniciosa) sola natura vindicavit*» dopo che se ne cominciò l'uso «*si cui, propter incuriam vel serum Medici adventum, tardius propinabatur ejus salus pterunq̃ desperanda*». Con queste parole il nostro LANCISI dà un severo monito ai medici che praticano nelle regioni di malaria grave!

*
**

Poche parole sulle precipue norme della cura nelle perniciose.

Nella terzana semplice, nella quartana e anche nella terzana estivo-autunnale senza sintomi di gravezza o reperti parassitari imponenti, è norma di dare la chinina *hora ingruentis paroxysmi*, come consiglia TORRI, per il quale la corteccia di china agisce «*non in febrim, sed in solam causam febris*» e deve continuare l'uso, dopo la cessazione degli attacchi febbrili, per distruggere, come si esprimeva lo stesso TORRI, quel resto di fermento, onde si maturano le recidive. La spiegazione della efficacia maggiore del rimedio specifico, quando venga somministrato prima dell'accesso, ci viene data dalla conoscenza che la moltiplicazione dei parassiti malarici avviene intorno l'inizio dell'accesso febbrile e che la massima e più rapida azione parassitocida della Chinina si esercita sulla fase di vita e-stra-globulare, che segue la scissione; cioè, sulle forme giovanissime quando sono libere nel plasma sanguigno o invadenti i globuli rossi. Sulle altre fasi di vita del ciclo sessuato la Chinina agisce diversamente: è attiva negli stadi dello sviluppo e della nutrizione, è inattiva ad arrestare nelle forme adulte la fase riproduttiva, il processo della sporulazione; onde avviene che, non ostante la somministrazione della Chinina parecchie ore prima dell'accesso aspettato, questo si manifesti perché, per la sporulazione avvenuta, si sono diffuse nel sangue le sostanze pirogene e che in alcuni casi di pernicioza letale si osservi il blocco dei vassellini cerebrali di parassiti nella fase della sporulazione, pur dopo la somministrazione della Chinina fatta a dose generosa. Nei parassiti estivo-autunnali, più che alterazioni morfologiche, si

riconoscono alterazioni biologiche: la Chinina impedisce nelle forme giovani ameboidi endoglobulari lo sviluppo ulteriore e quindi muoiono o nei globuli rossi ottinati o nel plasma dopo avere abbandonato i globuli rossi, che avevano invaso, con l'emoglobina integra. L'uscita delle piccole amebe dai globuli rossi si può osservare al microscopio ed è probabile che quei globuli rossi, liberati dai parassiti, continuino a vivere e a funzionare, onde il duplice vantaggio della Chinina. I gameti adulti resistono alla Chinina. Si è già detto che sopra queste forme del ciclo asessuato sembra che la Plasmochina di recente scoperta (MUEHLENS) abbia un'azione elettiva.

Alla norma della somministrazione della Chinina tre o quattro ore prima della insorgenza dell'accesso febbrile si deve fare eccezione nella infezione estivo-autunnale con febbre subcontinua o intermittente con sintomi perniciosi e quando il reperto parassitario è tale per quantità e qualità da far prevedere un aggravamento progressivo, quando, cioè, si è indotti al giudizio del *periculum in mora*. Si darà allora la Chinina senza indugio alla dose, negli adulti, di due grammi da ripetersi dopo otto, dodici ore. In seguito, finchè durerà la febbre e per 10 giorni dopo la cessazione della febbre, si darà la chinina nella dose di due grammi al giorno. La cura successiva si farà come nelle febbri estivo-autunnali non perniciose; si darà, cioè, la Chinina nella dose di un grammo al giorno per un mese e poi, a giorni alterni, per un altro mese. Con questa cura di regola si guarisce la perniciose, la febbre scompare dopo uno, due, al massimo tre accessi febbrili sempre più attenuati per i sintomi e per la durata. Si è detto che la Chinina è più attiva sulle forme appena nate dalla sporulazione libere nel plasma o già aderenti ai globuli rossi nell'atto di penetrarvi. Ora, poichè nella terzana maligna la sporulazione suole continuare nel decorso dell'accesso per gruppi digradanti nel numero, onde la lunga sua durata e le oscillazioni della temperatura, si comprende come la Chinina sia data, con maggiore fiducia nella sua efficacia, anche durante l'accesso febbrile.

Si è parlato della infezione malarica accompagnata dall'emoglobinuria in diretta dipendenza della prima. Di fronte a tale manifestazione della malaria, prudente ed accorta sarà la condotta del medico. Il quale deve sapere: che la chinina somministrata per curare la malaria in atto può provocare l'emoglobinuria, an-

che letale; che la chinina può aggravare una emoglobinuria malarica, già esistente; che la chinina può guarire la malaria e far cessare la emoglobinuria com'è dimostrato da storie di sicura origine; che infine la chinina che, somministrata in un attacco malarico, ha provocato la emoglobinuria, può essere completamente innocua data nella stessa dose e anche maggiore in attacchi successivi, come ha veduto recentemente anche NAZARI in un caso da lui osservato. Ora nella emoglobinuria in un accesso malarico dimostrato dall'esame positivo del sangue, esclusa la precedente somministrazione della chinina, questa sarà somministrata con prudenza vigilandone gli effetti sulla guida dell'esame del sangue, pronti a sospenderne l'uso e limitarsi ad una cura sintomatica, se se ne vedesse un aggravamento. Nella *Rivista di Malariaologia* (maggio-giugno 1926) è riferito che MÜHLENS e SEARSIC hanno osservato in Dalmazia due casi di emoglobinuria guariti con piccole dosi di Chinina.

La via di amministrazione della Chinina più naturale e più semplice è per la bocca e il sale di Chinina (solfato, bisolfato, cloridrato) viene dato o in soluzione o nelle ostie sottilissime. Io ricordo la così detta *acqua amara*, che si dava negli ospedali di Roma e della quale ogni cucchiaino conteneva 50 centigrammi di bisolfato di Chinina. La sicura efficacia della Chinina e, prima di questa, della polvere di corteccia di China introdotta per la via gastrica è dimostrata dalla esperienza di secoli e non si comprende come da alcuni medici si voglia quasi proscriverla. Ma si comprende pure da ciò, che si è detto intorno le sindromi delle perniciose, che spesso il rimedio specifico non possa essere dato per la bocca e allora si è obbligati ad introdurlo nell'organismo per le iniezioni ipodermica, intramuscolare o anche endovenosa. Nella perniciose con algidismo, quando il grave collasso fa ritenere che l'assorbimento della Chinina debba essere lento e incompleto, sembra che la iniezione endovenosa abbia una particolare indicazione. Se non che nell'opuscolo di GAGE già citato, sono riferiti cinque casi di guarigione di perniciose algide trattati con le iniezioni intramuscolari di Chinina e con le iniezioni ipodermiche di stricnina e di canfora e con la ipodermoclisi se la copiosa bevanda non veniva tollerata dallo stomaco. Cessata la febbre venne continuato l'uso della Chinina per bocca nella dose di due grammi al giorno per parecchie settimane di seguito.

La cura pronta della perniciosità nelle regioni malariche diverrà più agevole se a tutte le stazioni sanitarie in quelle esistenti, saranno annessi ospedaletti da campo con difesa meccanica vigilata con disciplina militare. Così si avrebbe non soltanto il grande vantaggio della cura tempestiva, certamente salvatrice, ma eziandio il risparmio del trasporto degli infermi in condizioni gravi negli ospedali della città più vicina e il grande insegnamento dato alle popolazioni rurali dalla preservazione del medico e delle persone alla sua dipendenza dalla malaria per l'adempimento di tutte le norme profilattiche, che a questo scopo sono necessarie.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Le figure, dal numero 1 al 12, furono eseguite da preparati di sangue a fresco; le altre seguenti, dal numero 13 al 21, da preparati colorati con il metodo di ROMANOWSKY. Tutte furono prese dal Trattato *Infezione malarica* di BIGNAMI e MARCHIAFAVA.

- Fig. 1, 2, 3. Globuli rossi con uno o due parassiti senza pigmento, anebroidi e anulari.
- » 4. Globulo rosso ottonato con parassita anulare.
 - » 5. Parassita endoglobulare con granolini di pigmento alla periferia.
 - » 6. Parassita endoglobulare con pigmento centrale.
 - » 7. Sporulazione endoglobulare con blocchetto di pigmento.
 - » 8. Gamete semilunare endoglobulare.
 - » 9. Macrogamete semilunare con pigmento centrale.
 - » 10. Microgamete semilunare con pigmento sparso.
 - » 11, 12. Microgameti rotondi nel momento della flagellazione. Accanto al corpo parassitario della fig. 12 un gruppetto di corpicciuoli rotondi fuoriusciti durante la osservazione microscopica.
 - » 13, 14. Parassiti giovani anulari senza pigmento. Citoplasma turchino; cromatina rossa.
 - » 15. Parassita anulare con blocchetto di pigmento.
 - » 16. Sporulazione endoglobulare. Il globulo rosso conserva la colorazione emoglobinica.
 - » 17. Microgamete endoglobulare.
 - » 18. Microgamete con quattro flagelli. Lo straterello di citoplasma che suole avvolgere il filamento cromatinico dei flagelli non si vede nella figura.
 - » 19. Vasellino di un villo intestinale nella perniciosità colerica. Parassiti endoglobulari rotondi con blocchetto pigmentario periferico.
 - » 20. Vasellino del cervello con sporulazioni e gruppi di spore libere, tra le quali sono accumulati di pigmento. Perniciosità comatosa.
 - » 21. Vasellino del cervello con sporulazioni, delle quali alcune ancora endoglobulari. Un parassita endoglobulare con pigmento centrale. Endoteli pigmentati. Perniciosità comatosa.





1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



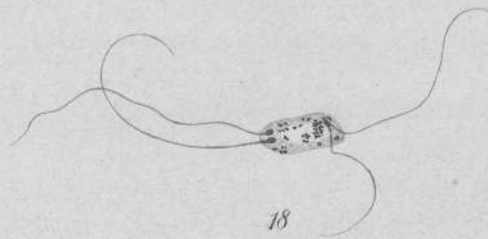
13



14



15



18



16



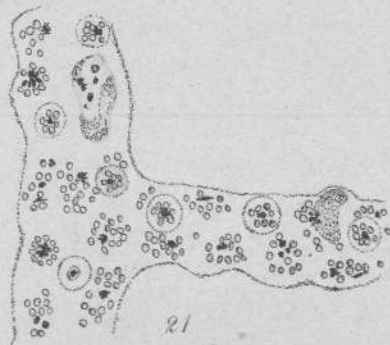
17



19

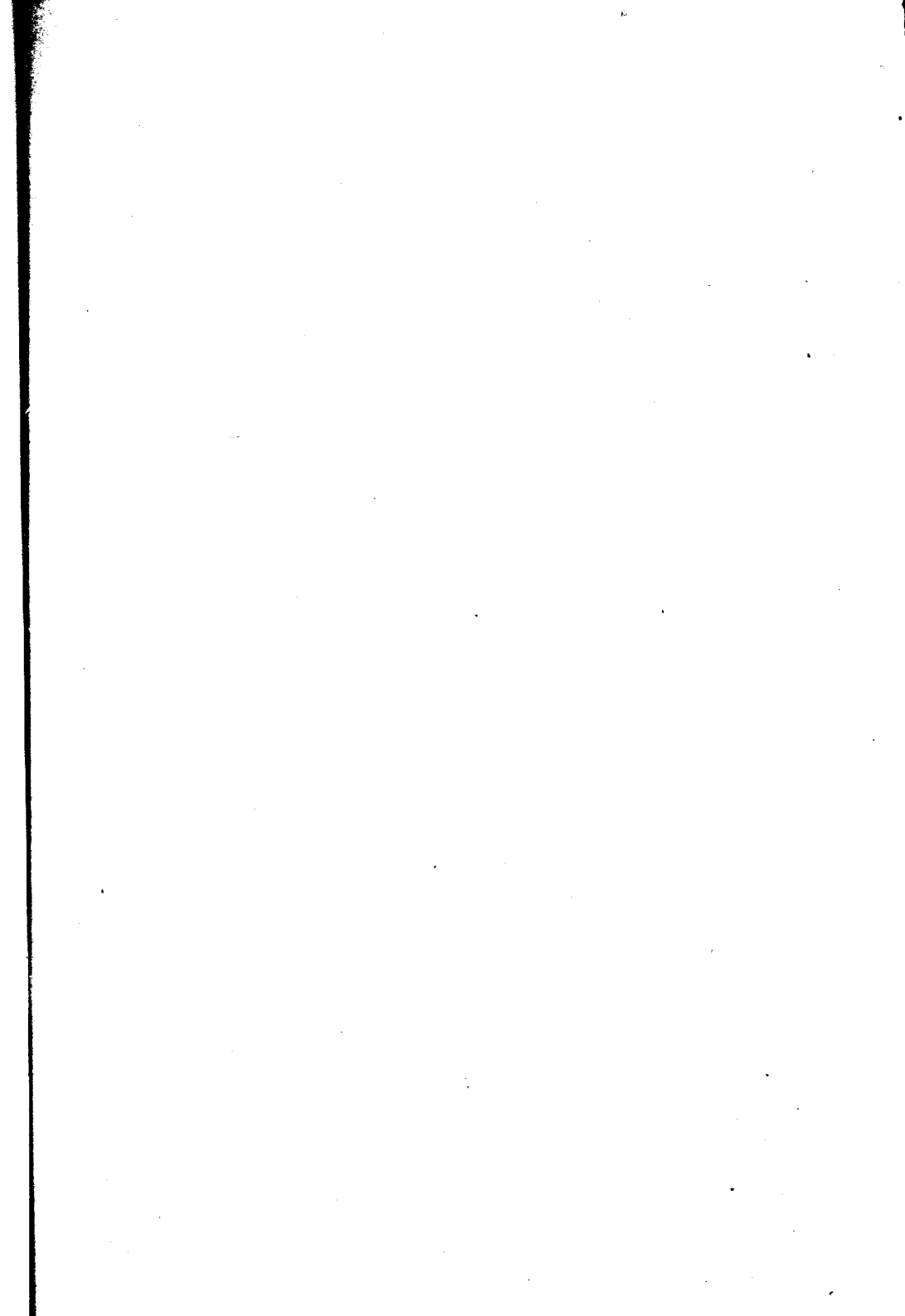


20



21





PREZZO L. 12