



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTA DAL
Prof. GUIDO RACCELLI

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA
DIRETTA DAL
Prof. UMBERTO GABBI

Studi intorno ad alcune malattie tropicali della Calabria e della Sicilia

per opera

di

U. GABBI - FR. LACAVA - F. SCORDO - A. VISENTINI
G. FRANCHINI

Faso. II.



ROMA
TIP. LABICANA - F.lli TEMPESTA
Via de' Delfini, 1
1919

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTA DAL
Prof. GUIDO BACCELLI

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI MESSINA
DIRETTA DAL
Prof. UMBERTO GABBI

Studi intorno ad alcune malattie tropicali della Calabria e della Sicilia

per opera

DI

U. GABBI - FR. LACAVA - F. SCORDO - A. VISENTINI
G. FRANCHINI

Fasc. II.



ROMA
TIP. LABICANA - F.LLI TEMPESTA
Via de' Delfini, 1
1910

Indice dei lavori.

- Prof. U. Gabbi* — Il kala-azar nella seconda infanzia, nell'adolescenza e nell'adulto.
- Prof. U. Gabbi* — La mobilità della milza nel kala-azar. (Nota di semeiotica).
- A. Visentini* — Sulla morfologia e sul ciclo di sviluppo della *Leishmania* osservata nei malati di Calabria e Sicilia. — I^a Comunicazione.
- Prof. U. Gabbi e Dott. A. Visentini* — Il kala-azar italiano è trasmissibile al cane. Nota preliminare.
- F. Scordo* — Prime ricerche sul ricambio materiale di un caso di kala-azar.
- G. Franchini* — Lipuria in un caso di kala-azar complicato da anchilostomiasi.
- A. Visentini* — Sull'anatomia patologica del kala-azar osservato in Calabria e Sicilia.
- F. Scordo* — Contributo alla conoscenza della patologia dei reni e delle capsule surrenali nel kala-azar.
- Prof. U. Gabbi e Dott. F. Lacava* — Nuovi esempi clinici di Bottone d'Oriente.
- Idem* — Studio istologico dei bottone d'Oriente e dell'adenite sintomatica.
- Prof. U. Gabbi* — Studi sulla febbre del Mediterraneo in Italia nel triennio 1896-1909.

Al Lettore

Grazie alla grande liberalità e benevolenza del nostro sommo Clinico, Guido Baccelli, ed all'aiuto finanziario dei Ministeri dell'Interno e della Pubblica Istruzione si è istituita nella Clinica Medica di Roma una Sezione delle malattie tropicali con laboratorio e due piccole sale per accogliere gli infermi.

A dimostrare la legittimità e la utilità della creazione di una tale sezione venne già pubblicato un primo fascicolo di studi clinici, nel quale si illustravano numerosi esempi di una malattia non bene etiologicamente determinata, il kala-azar, e vennero fatte pure conoscere due nuove malattie della punta meridionale d'Italia e delle isole: la febbre dengue ed il bubbone climatico.

In questo secondo fascicolo diamo la dimostrazione di esempi clinici di kala-azar dell'adolescente e dell'adulto contro l'avviso contrario di studiosi del tema un po' precipitosi nel concludere, — e riferiamo gli studi sulla morfologia della Leishmania osservata nei malati di kala-azar di Sicilia e di Calabria e sull'anatomia patologica nonchè i primi risultati delle ricerche sul ricambio materiale. Con documenti clinici e prove batteriologiche annunciamo la esistenza colà di una quinta malattia tropicale: il bottone d'Oriente.

In un terzo fascicolo che vedrà tra breve la luce accanto a studi sull'anchilostomiasi e sul ricambio materiale nella febbre di Malta, illustriamo nuovi esempi clinici di kala-azar ed anchilostomiasi che si riscontrano in uno stesso infermo, come già osservarono i Medici inglesi nell'India. Inoltre faremo conoscere un caso clinico di una forma morbosa che si osserva con una certa frequenza in Sicilia (Messina ed isole Eolie) e che è rappresentata da una macropoliadenite e splenomegalia con ricorrenze febbrili, la quale, a differenza di forme consimili, è a focolai endemici ed è suscettibile di guarigione.

Il compito che ha imposto ed impone la rivelazione e lo studio di queste malattie è grave. Ma la fede che gli onesti, nel nome della scienza e del bene sociale, ci assistano, è grande, come è grande e crescente l'entusiasmo che ci fortifica e vivifica nel lavoro indefesso.

Già gli studi nostri sul kala-azar hanno provocato un vivo fervore di studi e sono da un anno in qua più di dodici le pubblicazioni che han veduto la luce intorno a questa infezione fatalmente liecellatrice.

Uopo è che in ogni angolo dell'Italia inferiore e nelle isole si raccolgano esempi per determinare la diffusione della malattia che miete parecchie migliaia di giovani vite e della quale è ignota la via di penetrazione del virus che la determina, e completamente inefficace la terapia!

Delle verità scientifiche accolte nei primi due fascicoli, accadrà quel che ebbe a verificarsi di quelle esposte e documentate nei fascicoli che dedichiamo alla febbre di Malta. Un cerchio di dubbi e di critiche subito si cresce che non tardò ad essere spezzato dall'opera di studiosi sinceramente amanti della verità scientifica. Oggi sono i Medici Condotti della Italia meridionale e della Sicilia che intendono di riunirsi per misurare la diffusione della proterva infezione e per accingersi a combatterla!

Con nuove forme morbose che vanno sotto falso nome e che sveleremo, noi non dubitiamo che anche da noi gli studi prenderanno più ampio sviluppo e s'imporrà a chi presiede al Governo la necessità di un Istituto che misuri la diffusione delle malattie tropicali che abbiamo entro i nostri confini, che avvii ai mezzi di difesa e che ci tolga da una inferiorità, di fronte alle nazioni Europee colonizzatrici, che è davvero inesplicabile.

A Guido Baccelli che ci assiste del suo alto consiglio, ed incoraggia colla sua grande autorità questi studi, vadano i sensi della nostra indelebile gratitudine!

Roma. Maggio 1910

Prof. U. Gabbi

SEZIONE DI MALATTIE ESOTICHE
DEL R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
DIRETTO DA GUIDO BACCELLI

Il kala-azar nella seconda infanzia nell'adolescente e nell'adulto

CONTRIBUTO CLINICO DEL PROF. U. GABBI (DIRETTORE)

Nella mia seconda comunicazione su questo argomento io descrivevo un caso di kala-azar con reperto di Leishmania nella milza, in un giovane di 18 anni ritenuto affetto da malaria prima, eppoi da pseudoleucemia splenica. Espressi allora il dubbio che la infezione da Leishmania si potesse riscontrare, sebbene con minor frequenza, anche nell'adulto e lo fondavo sulla osservazione di casi di individui ritenuti morti per malaria grave ed incurabile sebbene, vita durante, non si fossero trovati nè parassiti, nè pigmento nel sangue e nella milza. Ugualmente mi sorprendevo il reperto di tumori cronici di milza in individui morti per malattie comuni abitanti in paesi dove si poteva escludere la malaria grave.

A queste mie vedute nella discussione interessante, che su questo tema si accese al Congresso di Budapest, si associò il Laveran, il quale ritenne prematuro escludere che la infezione si potesse riscontrare nell'adolescente e nell'adulto. Le mie previsioni cominciarono a confermarsi quando potei constatare la malattia in una bambina di undici anni ed in una ragazza di tredici segnalate a me dal valentissimo collega Dott. Lacava di Bovalino e quando potei constatarla in un malato di 38

anni a Messina, segnalatomi dal Dott. Occhipinti (1). La ragazza di undici anni venne accolta nel passato mese di Dicembre nella Clinica Medica di Roma in una saletta messa a mia disposizione dall'insigne Maestro Professore Baccelli, quella di 13 vi è stata accolta da poco. Il malato di 38 anni di Messina presenta una complicazione epatica sulla quale è necessario m'intrattenga in altra mia comunicazione, e che viene a confermare alcune vedute sulle cirrosi epatiche di origine splenica che Rummo ha di recente espresso nelle belle ed interessanti Lezioni pubblicate su questo oscuro e ponderoso tema. Esporrò anzitutto in maniera brevissima la storia delle due inferme perchè essa verrà illustrata in un lavoro d'insieme sulle malattie tropicali trovate a Bovalino dal valentissimo Dott. Lacava, il quale in una ha osservato una complicità dell'apparato circolatorio fino a qui non segnalata.

Così dirò brevissimamente della storia dell'adulto.

Ecco intanto i minimi cenni delle storie cliniche.

OSSERVAZIONE I^a. — F. Jemma di Bovalino di anni *undici*.

Nulla nel gentilizio. Cadde malata ai primi di Marzo 1909 per una forma febbrile irregolare che si ritenne prima logicamente di natura malarica. Una puntura della milza nell'estate ed una fatta a Roma nel Dicembre stabilirono la presenza della Leishmania.

In Clinica l'inferma ebbe febbre mite, irregolare. Ne uscì volontariamente il 24 Dicembre.

OSSERVAZIONE II^a. — Francesca P. di anni *tredici* da Bovalino.

Nulla di notevole nel gentilizio. Non precedente malaria. L'inferma è accolta in casa della nonna a Bovalino ed è da più mesi sofferente di febbre irregolare e di anemia. Da una puntura splenica praticata il 2 Marzo 1910 venne assodata la presenza della Leishmania. Essa è stata accolta nei primi di Aprile nella Clinica Medica di Roma.

OSSERVAZIONE III^a. — A. T. di anni 38, faccendiere, di Messina.

Nulla nel gentilizio. Mai malaria, nè sifilide.

La malattia cominciò nel Luglio 1908 con febbre, anemia, milza

(1) Già nel I^o fascicolo di studi sulle malattie tropicali della Calabria e della Sicilia è descritto un caso di kala-azar in una bambina di 8 anni. Essa è morta per stomatite ulcerosa alla fine di febbraio di quest'anno.

grossa ed abbondanti epistassi e petecchie cutanee. Una cura arsenicale energica lo fece migliorare. Collo spavento del terremoto itterizia, che con alti e bassi non è più dileguata. Vennero fatte quattro punture spleniche: in tre vennero trovati parassiti liberi ed endocellulari, però scarsi. Dopo ogni puntura seguiva febbre con brivido!

Sono quattro, adunque, gli esempi clinici su circa una sessantina fino a qui segnalati, i quali dimostrano che la *età* non ha quel valore assoluto di differenziazione tra kala-azar indiano ed italo-tunisino, che le si è voluto concedere, nell'attesa di trovare differenze morfologiche e biologiche nel parassita che genera la malattia (1).

A proposito appunto dell'età mi preme di ricordare che anche nell'India la malattia attacca più comunemente i bambini. Il Dottore Markham Carter, Direttore dell'Istituto Pasteur nell'India nel rassegnare i caratteri differenziali tra kala-azar e bottone di Oriente (2) ha scritto che sono i « *children most commonly attacked* », conforme alle principali pubblicazioni monografiche dei Medici inglesi. Grande o piccino, adulto o bambino che sia, l'Europeo che immigra nell'India può essere colpito dalla malattia. Invero il malato che dette a Leishman gli elementi della sua importante scoperta era proprio un soldato inglese che si ammalò nell'India e che morì nell'Ospedale militare di Netley vicino a Londra. Nè mancano altri esempi in Europei: io li ho raccolti nella monografia sul kala-azar che vedrà tra breve la luce. La Leishmania Donovaniana adunque attacca anche gli Europei.

Dobbiamo ora riferire che abbiamo potuto studiare attentamente il parassita tolto dalla milza e dal midollo osseo, studiarne la evoluzione (3) e riconoscere che non offre alcuna differenza morfologica con quello descritto da Leishman e da Nicolle, il quale pure non trova differenze tra la Leishmania sua e quella del kala-azar indiano.

Noi abbiamo potuto riprodurre la infezione nei giovani cani - nei quali una puntura del midollo osseo precedente aveva escluso una Leishma-

(1) U. Gabbi. Focolai endemici della varietà febbrile dell'anemia splenica infantile (Policlinico, Gennaio 1909). Ulteriore contributo ecc. (Maggio 1909. Policlinico).

(2) Markham Carter. Oriental sore of Northern India (Brit. med. Journal 11 Sept. 1909. N. 2541).

(3) Vedi più avanti.

niosi spontanea (Basile nel Laboratorio di Grassi ha trovato frequente la Leishmaniosi nei cani di Bordonaro e di Roma) - noi abbiamo veduto svilupparsi il parassita nel mezzo di Novy-Nicolle; noi abbiamo infine in un caso accolto nella Clinica Medica di Roma e che finì al tavolo anatomico trovate *analoghe lesioni anatomiche* descritte dai Medici inglesi e dal Nicolle, ma soprattutto e meglio di tutti dal Pianese.

La malattia qui da noi colpisce i bambini con prevalenza molto maggiore di quella che si dichiara avvenire nell'India. Ma è qui bene mettere in rilievo il fatto che le malattie tropicali quando si diffondono nei paesi temperati perdono, di solito, della loro gravezza. La malaria dei paesi tropicali è assai più grave di quella dei climi temperati pur essendo identici i parassiti che la generano. La febbre del Mediterraneo da noi non dà la mortalità del due per cento, nè le forme nervose gravissime che dà a Malta e nei paesi tropicali dove si è riscontrata, ed il micrococco è lo stesso! Così le epidemie di dengue osservate a Costantinopoli ed a Messina non hanno presentato la gravità che presentano nella Siria, nell'Egitto, ecc. La virulenza del germe si attenua principalmente per influenza del clima e secondariamente della razza. Questo spiega, forse, i due fatti che osserviamo più nettamente tra noi: l'uno che l'infezione colpisce a prevalenza organismi deboli (bambini), l'altro che da noi nemmeno nei bambini ha dato luogo ad epidemie diffuse.

Un'ultima osservazione. Che non l'età, ma la natura del germe infettante debba essere il vero elemento di differenziazione della malattia non può cadere dubbio. Orbene: vi sono malattie che come la tifoide ed il reumatismo articolare acuto, non colpiscono che con rarità estrema i bambini nei primi anni della vita (Jemma), ma chi ha mai pensato a farne, per il solo fatto della età, una malattia diversa da quella dell'adulto? In senso inverso il fatto ha il suo riscontro nel kala-azar. La differenziazione delle due malattie deve riposare e fondarsi su differenze *morfologiche* e *biologiche* del parassita. Le morfologiche non esistono e quelle biologiche sono ancora troppo minime per assegnare carattere differenziale ai parassiti e quindi alle sindromi cliniche che, viceversa, sono *identiche* nei tratti fondamentali nel kala-azar dell'India, di Tunisi, e dell'Italia meridionale.

L'insistere, proprio nei primi momenti dello studio di una malattia da poco tempo identificata, nel differenziare il kala-azar indiano da quello tunisino ed italico, ed il ritenere che da noi *solo* i bambini ven-

gono colpiti può costituire un danno, quello cioè di sospendere ogni ricerca di possibili casi nell'adolescente e nell'adulto. Poichè è bene che il lettore sappia (1) e conosca le gravi difficoltà che si incontrano nell'Italia meridionale nella ricerca dei casi di questa malattia. Vi è nella gente che vi abita una istintiva ripugnanza all'Ospedale, la quale germina principalmente dal sentimento di famiglia in essa altissimo, e qualsiasi insistenza in un malato perchè vi acceda ed il mostrare per lui vivo interesse è cagione di allarme anzichè di fiducia. Si teme di divenire soggetti da esperimento in questi casi; si teme di essere sezionati se vi si muore! Se io sono riuscito ad osservare oramai più di ventiquattro esempi con dimostrazione della Leishmania io lo debbo anzitutto all'aiuto che queste mie ricerche hanno avuto dai Medici pratici, condotti o liberi esercenti, Medici veramente colti e studiosi ai quali non sò trovare altro modo di manifestare il mio plauso e la gratitudine che pubblicandone il nome degnissimo (2). Per giungere alla puntura splenica ho dovuto dare soccorsi pecuniari alle famiglie e ricordare la gentile pietà e l'interesse altissimo di una Donna Augusta che, dopo il terremoto, è in quella provincia venerata come una Madonna!

È così che io ho potuto raccogliere i casi descritti più addietro. Si comprende che alle Cliniche ed all'Ospedale dei bambini non debbano essere ricoverati che dei bambini ed è appunto perciò che i Pediatri non possono certificare se negli adolescenti e negli adulti vi siano casi della malattia. Essi hanno modo di decidere se la varietà febbrile dell'anemia splenica infettiva di Cardarelli e Fede è una malattia a sè indipendente dalla apiretica. Jemma in un suo recente lavoro lo afferma in maniera nettissima, come già il Nicolle a Tunisi.

(1) Anche il Feletti al Congresso di Medicina Interna tenuto a Milano nel 1909 - Ottobre - affermò la difficoltà in discorso!

(2) Dott. Francesco Lacava, Bovalino - Dott. Agatino Castronovo, Messina - Dott. Genaro Balsamo, Siderno - Dott. Eugenio Occhipinti, Messina - Dott. F. Caristo, Roccella Jonica - Dott. Giuseppe Pugliatti, Messina.

(3) Jemma in un suo recente scritto afferma che l'anemia splenica (?) infantile da parassiti di Leishman sia affatto distinta dal kala-azar. Ma il lettore troverà inesplicabile che egli nel titolo abbia messo accanto a quella denominazione anche quella di (kala-azar?), se le malattie sono affatto distinte. (Policlinico Sez. pratica. Fasc. 12°. 1910.)

Io continuerò quindi ancora ad adoperare il nome di kala-azar perchè, come ha scritto Nicolle, « ce terme est simple et ne préjuge rien », e perchè il parassita da me trovato è lo *stesso* nei bambini, nell'adolescente e nell'adulto. Se nelle sue attitudini biologiche si mostrerà diverso dal parassita del kala-azar indiano adotterò quella denominazione che sarà universalmente accettata. Perchè infine, sembra a me che sia ancora troppo poco il materiale clinico raccolto per pronunciare una sentenza colla certezza che non andrà sottoposta a revisione!

*
* *

I due casi trovati in adolescenti additano un compito netto e preciso. Chi prima della scoperta del kala-azar si fosse imbattuto in casi identici, avrebbe fatto diagnosi di malaria o di clorosi febbrile. La nessuna influenza curativa del chinino e dei ricostituenti avrebbe fatto concludere o per una malaria insanabile, o per una clorosi febbrile sintomatica di qualche tubercolosi latente. Casi come i due descritti possono essere presenti anche nei paesi malarici (*nell'India dov'è kala-azar, v'è malaria*) - ed è bene che lo sappiano i preposti alla lotta antimalarica. Il consiglio dato da Gosio di fare in ogni malarico dei preparati di sangue deve essere accompagnato da quest'altro, di praticare cioè la puntura della milza nei casi di malaria ribelle ad ogni cura.

In questo modo potremo vedere quanta sia la diffusione del kala-azar fra noi e stabilire la percentuale nelle varie età e, misurato il pericolo, chiamare a raccolta studiosi e filantropi per combatterlo con una sapiente organizzazione.

Roma, Marzo 1910.

La mobilità della milza nel kala-azar

Nota di semeiotica

PROF. U. GABBI

Nell'esame obbiettivo dei malati di kala-azar un fenomeno ha richiamato la mia attenzione, quello cioè della mobilità della milza anche quando questa appariva modicamente tumefatta. Già lo avevo notato anche nei casi nei quali, prima del 1908, io diagnosticavo la malattia quale varietà febbrile dell'anemia splenica infantile; ma allora non ne avevo osservato che di assai avanzati nel decorso della malattia e tutti con milza assai ingrandita. Al peso aumentato di questa io ascrivevo la genesi del fenomeno e quindi ad un rilasciamento meccanico dei suoi mezzi di fissazione. Ma l'attenzione portata in questi ultimi tempi sopra un numero più ragguardevole di malati, e qualcuno pochi mesi dopo l'inizio del male, mi ha fatto constatare che tale mobilità si verifica anche in bambini dai 7 ai 12, ai 15 mesi, colpiti dall'infezione Leishmaniana, e con milza tumefatta. Lo spostamento del viscere avveniva tanto nello spostamento laterale destro del tronco, come anche sotto l'impulso della mano. Evidente il fenomeno in 5 bambini, uno dei quali rimase nella clinica medica per circa un mese; in esso il fenomeno stesso era di palmare evidenza.

Anche nella bambina Jemma pure ivi accolta, come in una ragazzetta di tredici anni si è osservato uno spostamento anche di 4 cm., pur non essendo la milza che modicamente tumefatta (13 X 7) e non essendo stato ancora in entrambe usato il busto. Esclusa quindi come causa o l'azione meccanica del busto, o il peso del viscere assai ingrandito, un altro elemento doveva entrare in causa.

È noto come nella malattia del Glénard si ammetta l'intervento dello stato anemico come coefficiente della mobilità e spostamento dei

visceri addominali, segnatamente per gli effetti di essa sulla resistenza dei legamenti. Pensando a ciò parmi che il minuscolo aumento di peso del viscere abbia effetto fuori di proporzione in confronto al fatto della possibile influenza, che il notevole stato anemico prodotto dalla *Leishmania* può esercitare sui sistemi di fissazione dei visceri. Questi, come è noto, sono però tanto maggiormente resistenti quanto più inoltrata è l'età. Nei bambini di pochi mesi di vita la resistenza è minima e basta certo anche il modico aumento di volume del viscere splenico per ottenere il fenomeno sopra accennato. Non ho, in questi casi, osservato il fenomeno pure nel fegato, ma debbo subito affermare che il fegato non si presentava affatto modificato nel suo volume.

Nel kala-azar non si osserva la perisplenite che in maniera affatto eccezionale: nella pseudoleucemia splenica invece il reperto è assai più frequente. Se ulteriori indagini confermeranno quanto ho osservato, allora si avrà un altro elemento di differenziazione tra anemie gravi con splenomegalie da *Leishmania*, e quelle non da *Leishmania*.

Roma, Marzo 1910.

Sulla morfologia e sul ciclo di sviluppo della *Leishmania* osservata nei malati di Calabria e di Sicilia

Dott. ARRIGO VISENTINI, Assistente

I^a Comunicazione

Nel corso dell'anno 1909 le indagini del Gabbi e de' suoi scolari (1), in alcuni paesi della costa calabra e della provincia di Messina, rivelarono numerosi casi di quella forma di anemia infettiva da *Leishmania* (kala-azar), sulla cui presenza in quella regione il Gabbi stesso due anni prima aveva lanciato il grido d'allarme. E nel villaggio di Bordonaro (Messina) il Gabbi (2) riscontrò la esistenza di un vero e proprio focolaio endemico di kala-azar ed altri malati si osservarono in quasi ogni borgata dove fu possibile istituirne la ricerca.

Della maggior parte di questi casi io ebbi l'opportunità di eseguire preparati microscopici con il sangue ottenuto mediante la puntura della milza, di altri casi io potei agevolmente vedere i preparati eseguiti dal mio Maestro Prof. Gabbi.

Esaminando questo ricco materiale di studio io ho notato alcune particolarità non del tutto prive di interesse nel riguardo della morfologia della *Leishmania*, agente specifico del kala-azar in Italia. A questa varietà di forme io ho accennato in una mia pubblicazione precedente (3)

(1) Studi intorno ad alcune malattie tropicali della Calabria e della Sicilia — Roma Tip. Labicana, 1910.

(2) Gabbi U. Focolai endemici della varietà febbrile dell'anemia splenica infettiva dei bambini. Il Policlinico (Sezione Media), A. 1909.

(3) Visentini A., Contributo alla conoscenza del kala-azar in Italia. Roma, Tip. Labicana 1910.

ed ho fin d'allora affermato come esse si possano interpretare quali stadi di un ciclo di sviluppo che il parassita compie nell'uomo.

Su questo argomento io ritorno qui con osservazioni più numerose e più accurate, specialmente dopo che una recente autopsia, che illustrerò in una prossima pubblicazione, mi ha permesso, con opportuni raffronti, di stabilire meglio l'identità ed il significato delle forme che il parassita di Leishman può presentare. Ciò ha tanto maggiore importanza in quanto noi non possiamo ancora, nello stato attuale delle nostre conoscenze, decidere in modo assoluto se la *Leishmania* osservata nei nostri casi debba identificarsi con una delle specie note oppure costituisca una specie a sè.

L'agente specifico della splenomegalia tropicale, endemica nelle regioni tropicali dell'Asia, nell'Assam in ispecie, e conosciuta con il nome indigeno di kala-azar o febbre dum-dum, è stato trovato come è noto, nel 1900 da Leishman in un soldato proveniente dalle Indie e morto in Inghilterra di questa malattia. Nel 1903 è stato descritto dallo stesso Leishman, da Donovan e da Marchand e dopo d'allora infezioni da *Leishmania* hanno riscontrato Rogers a Calcutta, Castellani a Ceylan, Philipps in Arabia e in Egitto, Cathoire, Laveran e Nicolle in Tunisia, Pianese a Napoli, Gabbi in Sicilia e in Calabria e di recente Sluka e Zaril ne hanno descritto un caso a Vienna.

Laveran e Mesnil interpretarono questo protozoo come un piroplasma (*Piroplasma* Donovan); ma Ross pensò che si trattasse invece di uno sporozoo e ne fece un genere a sè denominandolo: *Leishmania* *Donovani*.

Rogers nel 1904 riuscì a coltivarlo od ottenne, nel suo speciale mezzo di cultura (sangue al citrato di soda), delle forme caratteristiche allungate e munite di flagello, per cui si dovette piuttosto ascrivere questo parassita ai flagellati. Donovan infatti (4) pone la *Leishmania* tra i Mastigofori, affine al genere *Herpetomonas*. Allo stato di Gregarina essa si troverebbe nell'uomo, e nell'uomo essa compirebbe una parte del suo ciclo vitale, riproducendosi agamicamente per un processo di segmentazione longitudinale del corpo.

Altre specie s'aggiunsero a quella *Donovani*. Wright ha trovato nel così detto Bottone d'Oriente o d'Aleppo un parassita analogo dal

(1) Donovan C., Journ. Trop. Med. Hyg.; t. VII, 1909.

punto di vista morfologico a quello del kala-azar e ne ha fatta una specie a sè *Leishmania tropica*. Frattanto il Bottone d'Oriente è stato pure osservato in Tunisia da Nicolle (1), che ne ha anche coltivato il parassita e dal Gabbi e dal Lacava (2) in questi ultimi tempi a Bovalino in Calabria con analogo reperto parassitario.

Nicolle, soprattutto per il fatto che il kala-azar tunisino colpisce finora solo i bambini, mentre quello indiano si osserva in individui di di tutte le età, ha fatto una specie a sè del parassita da lui studiato, *Leishmania infantum*. Altre differenze, ma *non ancora bene accertate*, sarebbero che la *Leishmania infantum* può infettare il cane e la scimmia, mentre ciò non avverrebbe con la *L. Donovan* (Patton, Donovan) e che la prima si può coltivare bene nel mezzo Novy-Neal-Nicolle (agar-sangue di coniglio), mentre la seconda si sviluppa solo nel terreno culturale di Rogers. La *L. tropica*, del bottone d'Oriente tunisino, si sviluppa pure bene nel mezzo N N N.

Pianese a Napoli ha osservato casi di Leishmaniosi solo in bambini al disotto di quattro anni, tanto che ha creduto di dover dare a questa forma morbosa un nome a sè, *Anaemia infantum* a *Leishmania*.

Le osservazioni cliniche del Gabbi e dei suoi scolari (l. c.), oltre che aver messo in luce la impressionante diffusione della malattia sul litorale della Calabria e della Sicilia, hanno dimostrato che la *Leishmania* trovata nel mezzogiorno d'Italia se colpisce in prevalenza i bambini, talora non risparmia, benchè assai più di rado, gli adolescenti e gli adulti (3), le ricerche sperimentali del Gabbi e mie (4) hanno stabilito che essa può infettare anche il cane. Nel tempo stesso il Basile (5) ha trovato nel cane una infezione spontanea da *Leishmania* e il

(1) Nicolle Ch., Archives de l'Inst. Pasteur de Tunis - 1908.

(2) Gabbi U. e Lacava F., Il primo caso di Bottone d'Oriente in Italia. Rend. R. Acc. dei Lincei. Vol. XIX, s. 5ª. Sed. 6 marzo 1910.

(3) Gabbi U., Il kala-azar nella seconda infanzia, nell'adolescenza e nell'adulto.

(4) Gabbi U. e Visentini A., Il kala-azar italiano è trasmissibile al cane. Pathologica, A. II, N. 34, 1910.

(5) Basile C., Alcune osservazioni sulla presenza di *Leishmania* nei cani. R. Acc. Lincei 4 Febbraio 1910.

Feletti (1) a Catania è riuscito a coltivare la *Leishmania* nel mezzo Novy-Neal-Nicolle.

Il protozoo che noi troviamo in Calabria e in Sicilia, conviene subito riconoscerlo, *non presenta alcuna differenza morfologica* sia negli strisci come nelle sezioni degli organi, con la *L. donovani*, nè con la *L. infantum* (Nicolle) di Tunisi.

Ciò risulta evidente dal confronto dei nostri preparati con quelli gentilmente inviatici da Nicolle e da Patton.

I parassiti sono di solito endocellulari. Cristophers in India ne ha stabilito la sede, confermata da Nicolle e dal Pianese (2 e 3), nel protoplasma di grandi mononucleati, negli endoteli vasali, non nei globuli rossi come avrebbero osservato Laveran e Mesnil. Nel sangue circolante si trovano raramente ed anche qui sempre contenuti in leucociti.

Negli strisci di sangue splenico, ottenuto in vita mediante la puntura della milza, come pure negli strisci di milza, fegato, midollo osseo ecc., eseguiti direttamente con questi organi dopo la morte, si trovano senza dubbio accanto a forme endocellulari anche molte forme libere, però si è facilmente indotti a sospettare che queste rappresentino una conseguenza meccanica dell'esecuzione del preparato, per disfacimento di quei mononucleati grandi che in qualche caso contengono parassiti in numero enorme e che sono evidentemente fragilissimi. Infatti nei preparati meglio riusciti, quando è conservata anche perfettamente la struttura degli elementi del sangue, il numero delle forme incluse è sempre maggiore e piuttosto rare sono quelle libere, inoltre queste si trovano di solito attorno a mononucleati più o meno alterati e qualche volta è evidente in modo assoluto come nella figura II, che si tratta di mononucleati parassitiferi con protoplasma leso dal meccanismo della preparazione sì che una parte dei corpi di *Leishman*, prima contenuti nella cellula, è fuoruscita dall'interno di essa.

Nelle sezioni degli organi le *Leishmanie* sono di solito endocellulari. È vero che qualche volta si ha l'impressione di vedere qualche parassita o gruppo di parassiti isolati, ma con un esame più attento si

(1) Feletti R., Contributo allo studio delle *Leishmanie*. Pathologica. A. II, N. 32, 1910.

(2) Pianese G., Atti R. Acc. Med.-Chir. di Napoli. 31 maggio 1908.

(3) Pianese G., Atti R. Acc. Med.-Chir. di Napoli. I, 1909.

può quasi sempre stabilire come essi abbiano sede in frammenti di protoplasma che il taglio ha allontanato dal resto del corpo cellulare, il quale viene a trovarsi o nella sezione precedente o in quella successiva. Io non escludo con questo che si possano rinvenire dei corpi di Leishman anche liberi: il processo di moltiplicazione del parassita conduce necessariamente alla rottura, quasi direi allo scoppio del protoplasma della cellula ospite per l'enorme aumento del numero delle Leishmanie incluse ed in questo caso si ha certo la fuoriuscita dei germi che alla loro volta invadono le cellule vicine. Nelle sezioni si osserva appunto che le cellule parassitifere si trovano a gruppi nel parenchima dell'organo.

Negli strisci, specialmente di materiale ottenuto con la puntura splenica, non è raro trovare delle speciali formazioni tondeggianti, a contorno non sempre ben definito, a struttura finamente granulosa, contenente di solito parecchi corpi di Leishman, spesso in via di sviluppo, così da dare l'immagine di eleganti rosette, qualche volta assai suggestive per la loro somiglianza con gli stadi di sporulazione del parassita malarico. Sono quelle formazioni che Laveran e Mesnil hanno interpretato pure come stadi di sporulazione della *Leishmania* e che Nicolle chiama parassiti contenuti in ganghe, che egli crede frammenti di protoplasma delle cellule ospiti.

Per lo più cellule ospiti sono mononucleati grandi, qualche volta di dimensione enorme, quando è grande il numero dei parassiti che contengono (Fig. I): ed allora il protoplasma si presenta tenue ed appare come una vescicola ripiena di questi caratteristici corpi, mentre il nucleo, di dimensioni normali, è spinto alla periferia. Quando i parassiti sono così numerosi (anche 150-200) non è difficile osservare tra di essi delle forme che diversificano dalla struttura tipica e che con molta verosimiglianza si devono interpretare, come vedremo in appresso, come stadi di divisione.

Corpi di *Leishman* si possono anche trovare entro linfociti grandi, entro forme di passaggio ed anche, più di rado, entro polinucleati (Fig. III e IV). Non ne ho mai riscontrati nei globuli rossi e neppure inclusi nei megacariociti, nè nel nucleo delle cellule.

Colorati con il Giemsa i parassiti si presentano per lo più come corpicciuoli qualche volta rotondi, ma di solito di forma ovale, di dimensioni oscillanti fra 3 e 4 μ di massimo diametro e 2-3 μ di larghezza, costituiti da un protoplasma omogeneo o finissimamente gra-

nuloso che assume una lievissima tinta azzurra. Nell'interno del protoplasma cellulare si trovano per lo più due masse cromatiche ben distinte, un *nucleo* ed un *micronucleo* o *blefaroplasta*. Il nucleo ha forma talora arrotondata, talora ovale e qualche volta appare anche bernoccolato; misura 1-2 m. di massimo diametro e di solito si trova a metà circa della cellula, addossato ad uno de' suoi bordi. In esso si differenzia un corpo più intensamente colorabile, per lo più eccentrico, arrotondato oppure in forma di bastoncino. Esso assume un tono di colorazione identico a quello del piccolo cariosoma o blefaroplasto.

Questo, ordinariamente situato vicino al nucleo, possiede un'affinità cromatica maggiore di esso, così che assume una tinta molto più intensa e con una tonalità tendente al rosso, ma non mi è mai riuscito di ottenere nè ci vedere preparati in cui il micronucleo presentasse quel colore rosso vivo che possiede, colorato con il Romanowski, per esempio, il blefaroplasta dei tripanosomi. Talora ha la forma di un bastoncino ed in questo caso può disporsi parallelo, obliquo o perpendicolare all'asse maggiore del nucleo.

La forma di *Leishmania* descritta è quella tipica, quale si riscontra nel più dei casi entro e fuori del protoplasma dei grandi mononucleati sui preparati per strisciamento; ma accanto a queste si trovano, come dissi, altre forme che più o meno si differenziano da quella fondamentale ed è su queste appunto che io desidero richiamare qui l'attenzione.

La *forma* dei parassiti oltre che tondeggiante o fusiforme può essere anche a pera e ve ne sono di quelli che presentano un estremo che va assottigliandosi e incurvandosi leggermente come rappresentano le figure 6 e 14; per questi parassiti si può escludere una alterazione meccanica della forma poichè si tratta di preparati in cui tutti gli elementi sono ben conservati ed in uno stesso striscio si vedono queste forme disposte in direzioni anche diverse.

Le più importanti varietà riguardano però la struttura del protozoo, il nucleo ed il blefaroplasta. Vi sono dei parassiti — ed in questo caso è frequente la forma tondeggiante — che possiedono un solo corpo cromatico, il blefaroplasta manca. Anche in questi si differenzia per lo più nell'interno del nucleo una massa che si colora più intensamente e talora si presenta a foggia di bastoncino. In altri parassiti il nucleo mostra in un punto del suo contorno una piccola prominenzia, che in altri ancora si trova più evidente e con i caratteri di un vero e pro-

prio blefaroplasto; il bastoncino, sempre più intensamente colorato del nucleo, può essere già nettamente differenziato e rimanere però ancora unito al nucleo per un suo estremo; infine nella maggior parte dei parassiti esso si trova completamente isolato.

Si ha così una serie di figure (1-5) che dimostrerebbero come il blefaroplasto abbia origine dal nucleo, come una parte peculiare della sua cromatina già differenziata nell'interno di esso, la quale ad un certo momento ed in condizioni, che per ora sfuggono, fuoriesce nel protoplasma, destinata a compiere, in altri stadi di sviluppo, un' importante funzione (così nelle *Leishmanie* in cultura il flagello si stacca dal blefaroplasta).

Il nucleo presenta ancora altre importanti modificazioni. In alcuni parassiti (fig. 6 e 7) si vede che la sostanza cromatica va raccogliendosi in due masse sempre più distinte e individualizzate e tutto il nucleo assume un po' l'aspetto di biscotto. Altrove, e sono forme codeste non molto frequenti nei preparati ma pure che si ripetono con assoluta costanza in tutti i casi, la differenziazione del nucleo in due corpi distinti ancora uniti in un punto (a cifra 8) è evidentissima (fig. 8) e prelude ad uno stadio ulteriore in cui si trovano due nuclei in un solo parassita (fig. 9-12, 21 b). Il blefaroplasta intanto rimane nel protoplasma per lo più disposto perpendicolarmente ai nuclei, spesso vicino ad uno di essi oppure teso come un ponte tra i due nuclei risultanti dalla divisione descritta. Il parassita rappresentato dalla fig. 12 ha dimensioni all'incirca doppie di un parassita ordinario e fa parte di un gruppo di corpi di *Leishman* fuorusciti da un grande mononucleato, tutti perfettamente conservanti la loro tipica struttura. In esso si vede che il blefaroplasta, posto tra i due nuclei, già va differenziandosi in due corpi cromatici distinti, due blefaroplasti. In questa forma, come anche in altre, presso uno degli estremi del parassita si vede un piccolo corpo puntiforme, debolmente colorato e circondato da un alone chiaro.

Alla divisione del nucleo e del blefaroplasta si accompagna o segue anche la divisione del protoplasma, iniziandosi con un accenno di strozzatura secondo un piano longitudinale, corrispondente a quello dell'avvenuta bipartizione del nucleo, secondo l'asse maggiore del parassita. La divisione del protoplasma appare prima ad un estremo e poi segue per tutto il corpo fino all'altro estremo, sicchè risultano delle forme a V, come quelle raffigurate in 13, 14, 15, dove i due parassiti risultanti dalla

divisione e già perfettamente differenziati rimangono tuttora uniti ad un estremo, precisamente come avviene della stessa *Leishmania* nel processo di divisione allo stadio di flagellato ed in molti protozoi, per es. dei tripanosomi o delle spore di taluni sarcosporidi.

Risultano così due *Leishmanie* che rimangono avvicinate, come nelle figure 16 e 17, spesso con i blefaroplasti rivolti l'un verso l'altro (fig. 21 e 22), se contenute nel protoplasma di un mononucleato oppure in una *ganga*.

Si tratterebbe dunque di un processo di divisione amitotica a cui prenderebbe parte prima il nucleo, poi il blefaroplasta ed il protoplasma del protozoo.

Ma non sempre si hanno forme risultanti, costituite da due nuclei e due blefaroplasti: come vi sono parassiti senza blefaroplasta, così vi sono anche, sempre piuttosto rare, delle forme (fig. 20 a) in cui è in corso od è già avvenuta la scissione diretta del nucleo senza che si sia differenziato il blefaroplasta (fig. 16, 17 ed in uno dei parassiti della fig. 13).

La fig. 18 rappresenta invece tre parassiti, rarissimi, con due blefaroplasti ed un solo nucleo.

È in essi avvenuta una divisione precoce del blefaroplasto? Il significato di questo micronucleo, le circostanze nelle quali esso si differenzia rimangono tuttora ignote e solo ulteriori ricerche dirette allo studio del ciclo di sviluppo completo della *Leishmania* potranno forse portar luce su questi punti ancora oscuri.

Ho già detto più sopra come tutte le forme fin qui descritte si osservino sia nel protoplasma delle cellule ospiti, sia in quei corpi costituiti da un numero vario di parassiti, che si incontrano abbastanza di frequente nei preparati per strisciamento e che danno spesso l'immagine di rosette (fig. 19-23).

Queste, secondo alcuni autori, sarebbero l'espressione di uno stadio vero e proprio del parassita (divisione multipla), secondo Nicolle invece non rappresenterebbero che frammenti di protoplasma di mononucleati parassitiferi, separati ed allontanati per il meccanismo dello striscio dalla cellula d'origine, interpretazione che il Nicolle conforta con un disegno molto dimostrativo (fig. I A della tavola XIV della sua memoria) (1).

(1) Nicolle, Ch. Le kala-azar infantile - Ann. de l'Inst. Pasteur. T. XXIII, 1909.

In queste forme multiple, che possono contenere un numero vario di Leishmanie, di solito i singoli parassiti non hanno tutti dei contorni sempre ben differenziati ed alcuni si trovano in stadi di divisione evidente (fig. 21). Si ha così l'impressione di gruppi di parassiti in un periodo di riproduzione abbastanza rapido; non è però il caso di parlare di un processo di sporulazione, poichè si tratta sempre della divisione binaria dei singoli parassiti, la quale si compie secondo le modalità sopra descritte ed anche in tempi diversi: infatti in una stessa rosetta possiamo incontrare quasi tutto il ciclo di sviluppo.

Senza voler concludere in modo assoluto sulla natura e sul significato di queste formazioni multiple, è certo che esse non presentano mai quel contorno rigido che è caratteristico dei parassiti in sporulazione, la sostanza fondamentale che le costituisce ha caratteri istologici analoghi a quelli del protoplasma delle speciali cellule mononucleate che più di frequente contengono i parassiti e nei preparati di succo splenico, anche quando non si tratta di una Leishmaniosi, è tutt'altro che infrequente incontrare dei corpi tondeggianti e finamente granulosi, che si debbono senza dubbio identificare con frammenti di protoplasma dei leucociti e che per i loro caratteri non si possono differenziare dalla così detta ganga di Nicolle. Io ho raccolto materiale estratto con la puntura splenica in soluzione fisiologica ed in liquidi conservatori così da poter osservare gli elementi istologici isolati, evitando l'insulto meccanico dello striscio: mi sono limitato a far ciò in un solo caso, ma non sono riuscito a veder libero alcuno di questi corpi a rosetta.

Nelle cellule ospiti il parassita di Leishman (sia fagocitato od invadesso i mononucleati - è questione che io lascio da parte) trova senza dubbio delle condizioni di vita che ne permettono lo sviluppo, fino a dar luogo a delle vere colonie composte di qualche centinaio di individui; nel protoplasma della cellula ospite vi sono gruppi di parassiti in divisione disposti qualche volta, per le modalità stesse secondo le quali la scissione si compie (prima ad un estremo del protoplasma e poi all'altro estremo), a rassomigliare una margherita, precisamente come si osserva nella stessa Leishmania allo stato di flagellato in cultura. È probabile che, infranta la cellula ospite, questi parassiti rimangano associati in gruppi così costituiti, conservando una zona di protoplasma divenuto quasi il loro terreno di cultura e forse un po' modificato della loro presenza, oppure senza ganga protoplasmatica, come si vede nella figura 21.



Le forme di *Leishmania* qui descritte, dai preparati di milza, fegato, midollo osseo, ghiandole linfatiche ecc., degli ammalati di kala-azar provenienti dalla Calabria e dalla Sicilia, attesterebbero dunque il compiersi, nell'uomo, di un processo di divisione binaria amitotica, riconosciuto anche, nelle sue linee generali dal Feletti (l. c.) e coincidente con quanto hanno descritto gli autori inglesi nel kala-azar indiano e Nicolle in quello tunisino.

È stabilita così una nuova analogia tra la *Leishmania* osservata da noi e quella che è agente specifico della stessa malattia del Nord Africano e nell'Asia.

In questi ultimi tempi, come dissi più addietro, il Gabbi e il Lavaca (l. c.) hanno descritto in Calabria una malattia cutanea identica, dal punto di vista clinico, con il Bottone d'Oriente o d'Aleppo ed hanno trovato abbondantissima, come agente di essa, una *Leishmania* che provvisoriamente, per analogia, chiamarono tropica. Per la gentilezza degli autori della importante scoperta, io ho esaminato i preparati e mi sembra che anche questa *Leishmania* non sia morfologicamente differenziabile dall'altra e che ripeta gli stessi stadi di sviluppo da me sopra esposti.

Nel ciclo che il parassita di Leishman e Donovan compie nell'uomo rimangono però alcuni punti oscuri, soprattutto riguardo al significato e all'importanza che ha il blefaroplasta. Io ho qui richiamato l'attenzione sul fatto che esistono forme con blefaroplasta e forme senza blefaroplasta in tutti gli stadi di sviluppo (fig. 15, 17, 20a), ma noi non possiamo certo per ora dare importanza a questa differenza morfologica, stabilire cioè se essa debba essere un criterio che distingue due intere categorie di elementi. O piuttosto ciò non dipende invece dal fatto che i parassiti che possiedono un nucleo soltanto non si sono trovati nelle condizioni (per es. di temperatura) necessarie per il differenziarsi del micronucleo? Oppure questo, che ha preso origine dal nucleo, ritorna dopo il processo di divisione, al suo punto di partenza?

È noto a noi soltanto che variando le condizioni di temperatura ad un optimum di 18° - 22° ed in ambiente adatto (mezzo di cultura di

Rogers e di Novy-Neal-Nicolle) le Leishmanie si trasformano in flagellati ed il flagello trae origine, si stacca dal blefaroplasta (*).

Tale fatto ha un significato importante: esso indica che, affinché si compia intero il ciclo di sviluppo di questo protozoo, occorre con ogni probabilità un ospite, che deve essere di necessità un animale a sangue freddo. Secondo Patton questo ospite è il *Cimex rotundatus* e secondo Donovan (1) esso è, in Madras, pure un cimice, il *Conorrhinus rubro-fasciatus*.

Il cane, da Nicolle a Tunisi e dal Basile in Sicilia e Calabria trovato infetto spontaneamente da una Leishmania e dal Nicolle e dal Gabbi e da me riconosciuto suscettibile di infezione sperimentale da parte del virus umano, evidentemente non è che un depositario, come l'uomo, del protozoo, il quale ripete nel cane lo stesso ciclo di sviluppo che si osserva nell'uomo.

Il campo ora aperto è dunque ancora fertile per nuove ricerche e di nuove osservazioni.

(*) Nelle Leishmanie, che sono, come è noto, prive di membrana ondulante, il micronucleo anziché blefaroplasta, dovrebbe più propriamente chiamarsi mastigoplasta.

(1) Donovan, *The Lancet*, 20 nov. 1909.

Spiegazione delle figure (Tav. 1)

Fig. I-IV. Elementi che contengono parassiti. Ob. imm. om. 2 mm.
Oc. comp. 12 Zeiss.

Figura 1-17. Ciclo di sviluppo della Leishmania nell'uomo. 1-6 e 8-17.
Oc. com. 18. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss; 7 Oc. comp. 12.

Fig. 18. Parassiti con due blefaroplasti. Oc. comp. 18. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss.

Fig. 19-23. Forme a rosetta. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss. 19 e 21 oc. comp. 18; 20, 22 e 23 oc. comp. 12.

Tutti i preparati sono stati colorati con il metodo Romanowski-Giemsa ed i parassiti disegnati con la camera lucida di Koritska, tenendo il foglio a livello del preparato.

Il kala-azar italiano è trasmissibile al cane

NOTA PRELIMINARE DEL PROF. U. GABBI E DEL DOTT. ARRIGO VISENTINI.

Nicolle a Tunisi ha dimostrato che mediante iniezioni intraperitoneali od intraepatiche di materiale proveniente dalla milza o dal fegato di bambini ammalati di kala-azar si può provocare nel cane e nella scimmia una tipica infezione da *Leishmania*. Come è noto, egli con un esame sistematico di molti cani di Tunisi, di Gafsa e di altri paesi ha potuto riscontrarne alcuni spontaneamente infetti da *Leishmaniosi*. Tale infezione spontanea fu dal Basile, allievo del Grassi, trovata a Bordonaro ed a Siderno, dove si incontrano anche esempi di kala-azar. Il cane adunque che vive in contatto con l'uomo è talora ospite del parassita di *Leishman-Donovan*, in Tunisia o nella punta Meridionale d'Italia. Patton invece in India non è riuscito a provocare nel cane una infezione sperimentale da *Leishmania*. Le sue esperienze però si limitano a pochissimi cani e non sono, per ragioni che già uno di noi espose in un recente lavoro, affatto decisive. Accolti alcuni malati di kala-azar provenienti da Bovalino (Calabria) nella Clinica Medica di Roma, abbiamo avuto l'opportunità di iniettare per via endovenosa in alcuni cani (1) il succo ottenuto colla puntura della milza, nel quale si trovavano numerosi corpi di *Leishman-Donovan*. Dopo pochi giorni abbiamo fatta un'altra iniezione endovenosa con sangue splenico proveniente da un altro caso di kala-azar (certa Costa Giuseppa del Camaro, villaggio presso Messina). Venuta a morte questa inferma abbiamo iniettato nella cavità peritoneale degli stessi animali, 5 cc. di una densa emul-

(1) In questi colla puntura del fegato e del midollo osseo precedente l'esperimento non venne trovato alcun parassita simile alla *Leishmania*.

sione di fegato e di milza, entro la quale a *Leishmania* si trovava in numero veramente enorme.

Gli animali iniettati si mantennero tutti apparentemente in buona salute. Unico fatto degno della maggiore attenzione fu la temperatura: questa ha oscillato fra 38 e 38,8 nel primo mese dopo la iniezione, poi è salita a 39 con rare remissioni al disotto di questo grado, ed attualmente, al finire del secondo mese, oscilla attorno a 39,5 raggiungendo anche 39,8-40,5.

L'esame del sangue circolante ripetuto più volte ha mostrato in circolo un numero maggiore di mononucleati grandi di quel che non si osservi, di solito, nel cane, però non fu dato mai di rinvenire in essi la *Leishmania*. In uno di questi cani alla distanza di 52 giorni dalla prima iniezione venne praticata la puntura del fegato. Sugli strisci del materiale così ottenuto, fissati in alcool metilico e colorati col Giemsa, riscontrammo in alcuni mononucleati grandi dei caratteristici parassiti di *Leishman*. In una prossima pubblicazione torneremo in estenso sui risultati riferendo l'ulteriore decorso della infezione, come anche faremo conoscere le nostre indagini sia sull'anatomia patologica dell'infezione che sulla morfologia della *Leishmania* nel cane.

Per ora basta a noi lo stabilire che « la infezione da *Leishmania* osservata in Sicilia e Calabria è trasmissibile al cane ».

Roma, 24 febbraio 1909.

Prime ricerche sul ricambio materiale in un caso di kala-azar

DOTT. FRANCESCO SCORDO, AIUTO

L'anemia febbrile da Leishmania (Kala-azar) da poco tempo osservata dal mio Maestro Gabbi in Calabria e Sicilia è stata oggetto di vari lavori pregevoli, i quali denotano il vivo interesse che questa forma morbosa ha destato. I focolai endemici osservati dal Gabbi nelle provincie di Messina e di Reggio fanno intravedere quanto questa malattia debba essere diffusa; e già autorevoli ricercatori attestano l'esistenza di altri casi nelle provincie di Catania e di Palermo.

Non vi è dubbio che nuovi numerosi contributi sulla diffusione di questa grave forma morbosa nell'Italia meridionale ci verranno dati da ogni parte allorchè maggiormente diffusa sarà la conoscenza del quadro nosologico, e resi più facili i mezzi per una sicura diagnosi.

Frattanto non sarà priyo d'interesse presentare queste prime ricerche sul ricambio materiale, che io potuto fare in una ragazza accolta in Clinica; in essa la puntura splenica da dato reperto positivo per i corpi del Leishman.

L'inferma nella quale ho fatto queste ricerche era una ragazza di 11 anni. Sebbene fosse abbastanza docile e si attenesse alla dieta prescritta, pure fu rigorosamente sorvegliata affinchè non vi fosse alcuna infrazione. Allorchè furono iniziate le ricerche la paziente era già da 3 giorni sottoposta al vitto, che ha tenuto eguale per tutto il periodo d'osservazione. Dalla quantità di ciascun alimento veniva tolto un decimo il più omogeneamente possibile col resto della vivanda. L'insieme di tutte questi parti, dopo essere tagliuzzato veniva portato a bagno-maria fino a completa secchezza, e quindi nella stufa a 105° per alcune ore. La quantità di cibo secco da cui si prendevano i campioni per le varie determinazioni era di 2 giorni consecutivi. I campioni erano

presi dopo aver ben bene pestato la sostanza secca in un mortaio fino a ridurla il più possibile omogenea.

Appena incominciato il periodo d'osservazione furono somministrati per bocca pochi grammi di carbone vegetale in soluzione gommosa per determinare esattamente il momento della comparsa delle feci appartenenti al periodo di ricerca. Uguale cura si ebbe allorchè si è chiuso il detto periodo, il quale è durato 8 giorni, cioè dall'11 al 18 dicembre. Le feci venivano diligentemente raccolte e previa aggiunta di piccola quantità d'acido solforico, tenute a bagno-maria fino a secchezza; quindi si mettevano nella stufa a 105° per alcune ore, come si è fatto per il cibo. Dopo pestate e ridotte in polvere omogenea servivano alle varie determinazioni.

Per le urine si raccoglieva la quantità delle 24 ore: esse venivano tenute in luogo fresco e per impedire maggiormente qualsiasi alterazione, si aggiungevano pochi centigrammi di timolo. Al mattino, alle 7, cioè prima di prendere alimento o bevanda di sorta, s'invitava la paziente a svuotare la vescica. Un esame attento e ripetutamente condotto sulle urine, prima di iniziare le ricerche e durante il periodo delle medesime, non ha fatto rilevare presenza di sangue, di pigmenti biliari, di urobilina, nè di altro componente patologico se si eccettuano tracce d'albumina e un leggero aumento dell'indacano nei giorni che precedettero il periodo d'osservazione. L'eccesso d'indacano scomparve del tutto in breve, l'albumina diminuì sensibilmente fino a non potersi più apprezzare coi comuni esami, ancor prima d'iniziare le ricerche.

Prima di esporre i metodi ed i risultati riferirò in breve la storia clinica del soggetto.

Storia clinica — Gemma Filomena di anni 11, da Bovalino.

Anamnesi remota — *Precedenti ereditari*. Avo paterno morto in tarda età pare per *angina pectoris*. Nonna paterna morta di polmonite a circa 50 anni. Nonno materno morto in età piuttosto giovane di malattia imprecisabile. L'ava materna è vivente e sana, ed ha l'età di 65 anni. Il padre dell'età di 49 anni è sano e robusto e fa il contadino. La madre, da cui sono raccolte queste notizie anamnestiche ha 44 anni e gode ottima salute. Essa ha condotto vita piuttosto sfrapazzosa. Ebbe 8 gravidanze condotte tutte a termine. Dei figli, 5 maschi

e 3 femmine, restano soltanto un maschio e due femmine, 3 sono morti in tenera età per malattie del tubo gastro-intestinale; uno è morto all'età di 13 anni e 5 mesi pare di meningite; una femmina è morta a 22 anni repentinamente. Il medico chiamato fece diagnosi di rottura della milza. Dei viventi una è la nostra paziente, un'altra ha 19 anni e un terzo ha 8 anni. Anche questi ultimi due non sono di salute cagionevole.

Precedenti personali. — La bambina nacque a termine di parto naturale ed ebbe allattamento materno. Da lattante e anche dopo godette ottima salute. A detto della madre fu sempre ben nutrita e di buon colorito. A 5 anni cambiò abitazione e nella nuova dimora ebbe a soffrire ripetutamente di febbri alte con brivido; queste in seguito cessarono e diedero luogo a piccoli rialzi termici, accompagnati da malessere e spossatezza. Nulla si può riferire sulle condizioni della milza. Ritornata dopo un anno alla primitiva dimora i soliti disturbi si dileguarono e la bambina si riebbe in salute. Fino all'inizio della presente malattia ed anche durante questa, la paziente attese ai piccoli lavori dei campi. Si nutrì sempre deficientemente per qualità e talora anche per quantità, perchè, dice la madre, fu sempre di poco appetito.

Anamnesi prossima. — Circa 9 mesi addietro senza causa apprezzabile l'inferma fu colta da malessere, perdita d'appetito, forte senso di debolezza e quindi da febbre elevata con leggieri brividi e dolore moderato al quadrante superiore sinistro dell'addome. Il medico ordinò il chinino per bocca ed in seguito fece 5 iniezioni ipodermiche dello stesso medicamento. La febbre si ridusse a pochi decimi e l'inferma potè lasciare il letto; residuarono però il malessere e la facile stancabilità; in seguito si manifestò pallore sempre più crescente e tumore di milza. Continuando questi disturbi fu fatto nell'Agosto un consulto e fu praticata la puntura splenica con risultato positivo per i corpi del Leishman. Dall'Agosto fino all'ingresso in Clinica - 28 Novembre 1909 - le condizioni generali si mantennero presso a poco immutate.

Stato presente. — Ragazza di statura media, rispetto all'età, di costituzione scheletrica regolare, con stato della nutrizione deficiente, masse muscolari ridotte e pannicolo adiposo scarso. Colorito della pelle e delle mucose visibili intensamente pallido. Il pallore è di una tinta speciale tendente alla cerea. Il polso al momento dell'esame batte 124 pulsazioni; nella stessa unità di tempo si svolgono 24 atti respiratori.

Il polso è piuttosto piccolo, frequente, breve, facilmente comprensibile. Il respiro è a tipo costo-addominale.

Capo. — Psiche integra. La ragazza è sveglia e non dà segni di malessere o di abbattimento. Non v'è cefalea. Cranio regolarmente conformato; faccia con tratti mimici simmetrici e sinergici. Nulla a carico degli organi di senso specifico. Bocca regolarmente conformata, dentatura sana e completa. Nulla a carico della faringe.

Collo. — Nulla subbiettivamente. All'esame oggettivo si ha di notevole alla palpazione numerose ghiandole alquanto ingorgate, specialmente lungo il fondo posteriore dello sterno-cleido-mastoideo, ed all'ascoltazione dei vasi uno spiccato rumore di trotto.

Torace. — Piuttosto piccolo, di forma regolare, simmetrico. Nulla degno di nota tanto subbiettivamente che obbiettivamente da parte dell'apparato respiratorio. All'ispezione del cuore si nota un lieve scuotimento diffuso dell'area cardiaca; non si osserva l'ictus della punta. Nulla alla palpazione. Colla percussione si rileva un leggiero aumento dei diametri cardiaci. All'ascoltazione si ha il primo tono soffiante su tutti i focolai; il soffio non si apprezza lungo le solite linee di propagazione; il secondo tono è rinforzato alla base, specialmente sulla polmonare.

Addome. — L'inferma non si lamenta di alcun disturbo nell'ambito addominale. All'esame obbiettivo esso mostrasi tumido. La metà sinistra è alquanto più sporgente della destra, per il grande tumore splenico. Lievemente marcata la rete venosa sottocutanea. Non si palpano ghiandole ingorgate. Nessun segno di raccolta liquida nella cavità peritoneale. Lo stomaco è nei limiti fisiologici. Il fegato ha il limite d'ottusità assoluta in alto al bordo inferiore della 5^a costa sulla mammillare, in basso deborda appena dall'arcata costale. La milza di consistenza dura quasi lignea, ha il polo superiore all'8^a costa sull'ascellare media; il polo inferiore trovasi 3 dita al disotto dell'ombelico trasversa. Il diametro longitudinale misura 20 cm., il trasverso circa 13 cm.

Gli arti con masse muscolari deficienti e pannicolo adiposo scarso non offrono particolarità degne di rilievo.

Esami speciali. — Esame dell'urina. Colore: giallo ambra. Aspetto: quasi limpido. Densità 1021, Reazione: acida. Albumina: lievissimo

inalbamento. Glucosio: assente. Pigmenti biliari: assenti. Urobilina: assente. Indacano piuttosto abbondante. Urea: 15,2 g/100. Cloruri: normali. Fosfati terrosi: scarsi. Fosfati alcalini: normali.

Esame del sangue: Emoglobina 20. Globuli rossi 2.5000.000. Globuli bianchi 15.3000. Rapporto 1.163. Val glob. 9,50.

Formula leucocitaria: Linfociti 15 g/100; Mononucl. medii 12 g/100; Mononucl. grandi 9 g/100; Polinucleati neutr. 58 g/100; Forme di passaggio 6 g/100.

Esame delle feci. — Negativo per il sangue e per le uova d'elminti.

Decorso in Clinica. — L'inferma durante la sua degenza in Clinica migliorò progressivamente nelle condizioni generali. Il pallore però è rimasto immutato così pure il tumore splenico. La curva termica oscillò di pochi decimi intorno ai 37°. Non si ebbero mai sudori. Il polso sempre valido e ritmico si mantenne frequente (100-110) Il respiro fu sempre pressochè normale.

L'appetito fu discreto. In tutto il periodo di degenza guadagnò in peso kg. 1,800. Durante il periodo d'osservazione guadagnò kg. 0,600

*
* *

Nelle ricerche non mi sono limitato all'azoto ed ai suoi vari gruppi, ai grassi, al fosforo ed allo zolfo, ma ho pure preso in considerazione il calcio ed il magnesio.

Per le varie determinazioni mi son servito dei seguenti metodi. Per valutare l'azoto tanto degli alimenti come delle feci ho adoperato il metodo del Kjeldhal-Argutiski. Per ottenere il grasso dal cibo ho fatto uso dell'estrattore del Soxhlet; anche per estrarre il grasso dalle feci ho fatto uso dello stesso apparecchio; però le feci nella quantità di 5 grammi, tolti il più omogeneamente possibile dalla massa, venivano mescolati ad arena di vetro ben lavata e sgrassata con etere in una capsulina di vetro, nella quale si metteva dell'alcool acidulato con acido cloridrico per rendere solubile nell'etere tutto il grasso. Le capsule dopo essere state tenute a bagno-maria fino alla scomparsa dell'alcool si mettevano per qualche ora nella stufa a 105°. Il tutto triturato in un piccolo mortaio di vetro ed avvolto in carta bibula veniva portato all'estrattore del Soxhlet.

L'anidride fosforica tanto degli alimenti che delle feci fu determinata nel modo seguente: due grammi di sostanza venivano messe in un bicchiere e, dopo aggiunta di una piccola quantità (8-10 c. c.) di acido nitrido puro, si mettevano a bagno-maria, ove si tenevano fino a che non si svolgevano più vapori nitrosi; dopo si raccoglieva il residuo con acqua distillata e si filtrava; il lavaggio del bicchiere e del filtro si ripeteva fino a che il filtrato non dava più reazione acida. A questo filtrato si aggiungeva della soluzione ammonico-magnesiaca fino ad avere evidente reazione alcalina. Si otteneva così un precipitato. Passate 24 ore si filtrava su filtro a ceneri note, avendo cura di lavare ripetutamente con acqua distillata il filtro per portar via le piccole tracce di solfato di magnesio che potevano trovarvisi: calcinando il filtro in crogiolo di platino si otteneva il pirofosfato di magnesio. Per passare da questo all'anidride, conoscendo i due pesi molecolari, basta una semplice proporzione.

Per dosare il cloro nelle feci e nel cibo si carbonizzavano lentamente 5 grammi dell'una o dell'altra sostanza; quindi si portavano in un piccolo mortaio di vetro e dopo aggiunta di acqua distillata bollente si filtrava: sul filtrato, previa acidificazione con acido acetico, si determinava il cloro facendo uso di una soluzione N_{10} di nitrato d'argento.

Per ottenere il calcio dagli alimenti e dalle feci si prendevano 5 grammi della sostanza e si calcinavano con nitrato di soda e carbonato sodico. Il residuo raccolto e sciolto con acqua fortemente acidulata con acido cloridrico veniva filtrato; al filtrato si aggiungeva ammoniacca per neutralizzare gli acidi capaci di sciogliere l'ossalato di calcio; dopo si aggiungeva tanto acido acetico quanto era sufficiente per avere reazione acida; in ultimo si aggiungeva una soluzione al 10/10 di ossalato d'ammonio fino ad avere un precipitato biancastro. Dopo 24 ore si filtrava su filtro a ceneri note e si lavava ripetutamente il filtro con acqua distillata fino a che nel filtrato non si aveva più la minima traccia di cloruri. Il filtro seccato e quindi bruciato in crogiolo di platino, detratto il peso delle proprie ceneri, ci dava il valore dell'ossido di calcio in 5 g. di sostanza.

Il liquido ottenuto dalla suddetta filtrazione ha servito per dosare la magnesia. Esso si concentrava fino ad avere un volume di 100-150 c. c., poscia vi si aggiungeva ammoniacca in eccesso e soluzione satura di fosfato sodico; dopo 12 ore si raccoglieva il precipitato su filtro a

ceneri note e si lavava con acqua ammoniacale fino a che l'acqua di lavaggio non conteneva più cloruri; per ultimo calcinando e pesando, detratto il peso delle ceneri del filtro, si aveva il valore del pirofosfato di magnesia, e quindi quello dell'ossido.

L'azoto totale delle urine fu determinato collo stesso metodo che fu adoperato per l'azoto degli alimenti e delle feci. L'azoto non precipitabile e quello ureico fu determinato col metodo dello Schöndorf. Per l'acido urico si è adoperato il metodo di Hopkins; per l'ammoniaca quello di Schlösing. Per il zolfo totale mi son servito del metodo del Mohr; con quello del Salkowski ho valutato l'acido solforico preformato. L'anidride fosforica totale fu determinata col metodo del Neubauer, così pure l'acido solforico legato alle basi alcaline, sul filtrato ottenuto dopo aver precipitato con ammoniaca i fosfati alcalino-terrosi. Il cloro delle urine fu ottenuto col metodo del Mohr; la calce e la magnesia si sono valutate su 100 c. c. di urina filtrata; vi si aggiungeva ammoniaca quindi acido acetico ecc., come si è fatto per il cibo e per le feci.

(seguono 2 quadri)

ENTRATA									USCITA										
DATA	Giorno di osservazione.	Alimenti	Azoto gr.	Grassi gr.	P ₂ O ₅ gr.	Cloruri gr.	Ca O gr.	Mg. O gr.	Urine							Feci			
									Quantità c. c.	Azoto gr.	Solfo totale gr.	P ₂ O ₅ totale gr.	Cloruri gr.	Ca. O gr.	Mg. O gr.	Feci secche gr.	Azoto gr.	Grassi gr.	P ₂ O ₅ gr.
11-XII 1909	I.	Pane g. 315 Verdura 90 Biscotti 36 Mines. 544 2 uova 910 Prosc. g. 54 Carne 80 Vino 90 Burro 36 Acqua 700 Patate 54	32.788	92.40	5.581	23.342	1.832	1.204	850	8.687	2.043	0.994	9.940	0.148	0.182	93	4.676	26.87	2.584
		Id.																	
12 » »	II.	Acqua c. c. 750							1020	8.711	2.136	0.816	11.758	0.168	0.207				
		Come sopra tranne la carne																	
13 » »	III.	Acqua c. c. 780	29.806	89.46	5.325	22.698	1.460	1.318	950	8.645	2.054	0.903	9.887	0.154	0.214	75	3.570	22.35	1.846
		Come il 1. giorno																	
14 » »	IV.	Acqua c. c. 810							1050	8.697	2.614	1.103	10.941	0.172	0.209				
		Id.																	
15 » »	V.	Acqua c. c. 890	34.282	94.68	5.684	19.188	1.510	1.247	960	10.214	2.503	1.248	8.775	0.161	0.199	50	2.975	16.57	1.659
		Id.																	
16 » »	VI.	Acqua c. c. 925							1150	12.397	2.699	1.208	11.115	0.179	0.236				
		Id.																	
17 » »	VII.	Acqua c. c. 700	33.946	93.62	5.727	24.570	1.538	1.310	950	8.130	2.206	1.140	9.477	0.163	0.202	61	3.500	13.92	2.345
		Id.																	
18 » »	VIII.	Acqua c. c. 860							1200	8.904	2.337	1.140	13.104	0.178	0.247				

			ASSORBIMENTO						BILANCIO				
Cloruri	Ca. O	Mg. O	Azoto	Crassi	P ₂ O ₅	Cloruri	Ca. O	Mg. O	Azoto	P ₂ O ₅	Cloruri	Ca. O	Mg. O
gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	Q.	Q.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
1.112	1.274	0.125	28.112	65.53	2.997	22.230	0.558	0.079	10.714	1.187	0.532	0.242	- 0.310
1.053	1.327	0.518	26.236	67.11	3.479	21.645	0.133	0.800	8.994	1.473	0.817	- 0.194	0.377
0.878	0.970	0.684	31.307	78.11	4.025	18.310	0.540	0.563	8.760	1.569	- 1.570	0.200	0.128
0.936	1.269	0.589	30.446	79.70	3.382	23.634	0.296	0.721	13.412	1.102	1.053	- 0.072	0.272

Azoto urinario

Giorno di osservazione	Quantità dell'urina in c. c.	Azoto Totale	Azoto non precipitabile	Azoto precipitabile	Azoto ureico	Azoto degli Amido-acidi	Azoto dell'ammoniaca	Acido urico	Azoto dell'acido urico	Rapporto fra N. ureico e N. totale	Rapporto fra N. degli amido-acidi e N. totale	Rapporto fra N. dell'ammoniaca e N. totale	Rapporto fra N. dell'acido urico e N. totale
I.	850	8.687	6.664	2.023	6.188	0.476	0.923	0.542	0.180	71.23	5.47	8.75	2.07
II.	1020	8.711	6.569	2.142	6.000	0.369	1.040	0.594	0.198	68.89	6.53	9.83	2.27
III.	950	8.615	5.852	2.793	5.386	0.266	0.943	0.632	0.210	64.62	3.08	8.58	2.43
IV.	1050	8.967	6.321	2.646	6.174	0.147	1.000	0.660	0.220	68.85	1.64	9.18	2.45
V.	960	10.214	7.526	2.688	7.123	0.403	0.928	0.674	0.224	69.71	3.84	7.48	2.19
VI.	1150	12.397	8.372	4.025	8.211	0.162	1.017	0.786	0.262	66.23	1.30	6.75	2.11
VII.	950	8.130	6.916	1.214	6.783	0.133	0.840	0.571	0.190	83.43	1.64	8.51	2.34
VIII.	1200	8.904	7.056	1.848	6.888	0.168	0.979	0.776	0.258	77.36	1.89	9.05	2.90

Media del rapporto fra N. ureico e N. totale 71.29
 » » N. degli amido-acidi e N. totale 3.173
 » » N. dell'ammoniaca e N. totale 8.566
 » » N. dell'ac. urico e N. totale 11.542

Solfo Urinario

Gior. di osservazioni	Quantità Urina c. c.	Solfo totale gr.	H ² SO ⁴ totale gr.	H ² SO ⁴ preformato gr.	H ² SO ⁴ combinato gr.	Solfo neutro	Rapporto fra H ² SO ⁴ combinato e H ² SO ⁴ preformato	Rapporto fra Zolfo neutro e Zolfo totale
I.	850	2.043	1.909	1.816	0.093	0.134	5.12	6.56
II.	1020	2.136	1.922	1.836	0.086	0.214	4.68	10.02
III.	950	2.054	1.886	1.806	0.080	0.168	4.43	8.18
IV.	1050	2.614	1.934	1.829	0.105	0.680	5.74	26.02
V.	960	2.503	2.039	1.936	0.103	0.464	5.32	18.54
VI.	1150	2.699	2.157	2.044	0.113	0.542	5.53	20.08
VII.	950	2.206	1.870	1.804	0.066	0.336	3.66	15.23
VIII.	1200	2.337	1.903	1.840	0.063	0.434	3.42	18.57

Media del rapporto fra H² SO⁴ combinato e H² SO⁴ preformato = 4,737

" " " " Solfo Neutro e Solfo totale = 15,4

Acido fosforico

Giorno d'osservazione	Quantità Urina c. c.	P ² O ⁵ totale gr.	P ² O ⁵ legato alle basi alcaline gr.	P ² O ⁵ legato alle basi alcalino terrore gr.	Rapporto fra P ² O ⁵ totale e N. totale
I.	850	0.994	0.714	0.280	11,44
II.	1020	0.816	0.612	0.204	9,37
III.	950	0.903	0.665	0.238	10,45
VI.	1050	1.103	0.893	0.210	12,50
V.	960	1.248	0.960	0.288	12,22
VI.	1150	1.208	0.92	0.288	9,74
VII.	950	1.14	0.808	0.332	14,02
VIII.	1200	1.14	0.900	0.24	12,80

Media del rapporto fra P² O⁵ totale

" N. totale = 11,542

Riassunto del ricambio

	Entrata g.	Uscita g.	Assorbi- mento g.	Media gior- naliera di assorbi- mento g.	Perdita 0/0 g.	Bilancio g.
Azoto	130.822	14.721	116.101	14.512	11.252	41.880
Grassi	370.160	79.710	290.450	36.306	21.530	—
P ² O ⁵	22.317	8.434	13.883	1.735	37.792	5.331
Cloruri	89.798	3.979	85.819	10.727	4.431	0.822
Ca O	6.340	4.840	1.500	0.188	76.341	0.177
Mg O	5.079	2.916	2.163	0.270	57.413	0.467

Dal riassunto si ha dunque che il bilancio dell'azoto fu positivo - gr. 41.800 - con una media giornaliera di gr. 5,235; egualmente positivo fu il bilancio del fosforo con un risparmio totale di gr. 5,331.

Il bilancio dei cloruri, della calce e della magnesia fu pure positivo colle rispettive quantità di gr. 0,822; 0,177 e 0,467. Colle feci si ebbe la perdita percentuale di gr. 14,51 0/0 d'azoto, gr. 21,53 di grassi e gr. 37,79 di anidride fosforica. Colle urine furono eliminate in media per giorno gr. 9,298 d'azoto; di questi il 71,39 0/0 appartiene all'urea, il 3,17 0/0 ai composti amido-acidi, l'8,57 0/0 all'ammoniaca e l'11,54 0/0 all'acido urico. Lo zolfo totale fu emesso nella media giornaliera di gr. 2,324. Fra acido solforico combinato e acido solforico preformato vi fu il rapporto medio di gr. 4,737 0/0; fra zolfo neutro e zolfo totale si ebbe il rapporto di gr. 10,4 0/0. L'anidride fosforica appartenente ai fosfati alcalini fu il 76,5 0/0. Il rapporto fra l'anidride fosforica totale e l'azoto totale fu dell' 11,542 0/0.

La media giornaliera dei cloruri eliminati nell'urina fu il 10,625. La calce e la magnesia furono eliminate colla media giornaliera rispettiva di gr. 0,165 e gr. 0,212.

Sebbene si sia qui dinanzi ad un bilancio in generale positivo, pure l'esame dei dati offrirà qualche fatto degno di nota.

Prima di tutto qualche parola sui caratteri fisici dell'urina.

La quantità giornaliera di questa, data l'età della paziente, si mantenne generalmente nei limiti normali, solo qualche giorno fu alquanto superiore alla norma. Le oscillazioni termiche non eran tali da portare alterazioni quantitative nell'eliminazione dell'urina, nè v'erano nel nostro caso altri fattori che avessero potuto recare delle perturbazioni. Nelle anemie croniche non v'è diminuzione d'urina, come da alcuni è stato asserito; ed allorchè si sono stabilite delle ricerche esatte nelle forme più varie ed anche gravi d'anemie croniche la quantità d'urina è risultata uguale ed anche maggiore della normale, giacchè v'è in generale negli stati anemici una tendenza a bere molta acqua con successiva emissione di molta urina (v. Noorden). Il nostro caso conferma ancora una volta questi dati. Nulla di anormale nel colore dell'urina essendosi mantenuto sempre di un colore giallo-ambra. Mai fu osservato dicroismo. Anche l'aspetto fu sempre quasi limpido. La densità oscillò pochissimo: 1016, 1017 -. La reazione fu costantemente acida.

Venendo ai componenti chimici notiamo che l'azoto eliminato colle urine fu in quantità normale; l'eliminazione ebbe andamento costante, giacchè se si tolgono i giorni 5° e 6° nei quali si ebbe un sensibile aumento, la quantità ha oscillato fra gli 8 e i 9 gr.

Quanto ai vari gruppi azotati c'è da osservare innanzi tutto che il rapporto azoturico è appena del 71,30%, che quindi l'azoto non ureico raggiunge il 29,70%, cifra presso a poco doppia della normale. Questi dati parlano di una diminuzione dei processi ossidativi. Stando alle asserzioni del Bauer, secondo il quale ogni anemia porta con sè diminuzione dei processi ossidativi del corpo, avremmo già la spiegazione del fatto, ma queste asserzioni furono contraddette dalle ricerche del Finkler e del Lukjanow anche per quel che riguarda i primi momenti dopo un salasso; alle quali ricerche bisogna aggiungere nel campo sperimentale su animali le numerose esperienze del Gürber, il quale, come gli ultimi due, asserisce di non aver trovato diminuzione alcuna d'ossidazione nell'organismo. Venendo poi alle ricerche condotte su individui ammalati di gravi anemie croniche troviamo che fin dal 1869 Pettenkofer e Voit avevano osservato in un caso grave di leucemia che nonostante la grande scarsità dei globuli rossi le combustioni avvenivano quasi come in un soggetto normale tenuto alla stessa dieta.

Anche il Kraus e il Chvostek con esatte misurazioni sul consumo d'ossigeno in numerosi casi d'anemia grave - leucemia, anemia perniciososa, clorosi, anemie secondarie -, ed il Bolland e il Geppert con determinazioni sullo scambio gassoso nella clorosi, nella leucemia ed anemia da anchilostomi non trovarono difetto nei processi di combustione dell'organismo. L'aumento dell'attività del cuore e del respiro compensano in questi casi il difetto nel sangue degli elementi apportatori l'ossigeno (Jürgensen).

Ed è appunto a questo aumento di attività che si deve talora l'aumento del consumo di ossigeno notato in alcune ricerche - casi del Bolland e del Geppert - (v. Noorden). Non vanno dimenticati poi altri fattori che tendono a ristabilire l'equilibrio, quali un più forte consumo dell'ossigeno del sangue (Finklers) e un autoregolazione delle combustioni da parte delle cellule (Pflüger-Voit). Però nonostante che l'ossigeno possa essere apportato alle cellule dell'organismo anemico in quantità normale pei fatti compensativi, come or ora abbiamo detto, avviene che l'impadronirsi dell'ossigeno da parte delle cellule quando questo ha poca tensione nei capillari, induce a poco a poco un'alterazione nel loro ricambio materiale per aumento del lavoro (v. Hösslin).

A questa deviazione dei processi normali del ricambio da parte del protoplasma cellulare, dobbiamo con ogni probabilità ascrivere il difetto d'ossidazione che talora si riscontra nelle anemie gravi. Però noi non crediamo che nel nostro caso si debba dar molto valore a questo fattore, ma attribuiamo nella maggior parte questo difetto di combustione alle alterate condizioni epatiche; alterazioni le quali sappiamo essere talora imponenti nel kala-azar, come ebbero anche occasione di osservare al tavolo anatomico in un caso di decesso in Clinica (degenerazione grassa del fegato).

E che questo difetto di ossidazione debba in massima parte attribuirsi al fegato lo provano i dati dell'ossidazioni dello zolfo come meglio vedremo in seguito.

Di fronte alla diminuzione dell'urea troviamo un aumento di ammoniaca la quale fu emessa colla media giornaliera di gr. 0,958, quantità da considerarsi superiore alla norma, data anche l'età della paziente. Quale spiegazione dobbiamo dare di questo fatto? Dobbiamo ritenere come cagione il vitto? L'introduzione abbondante di carne agisce come l'introduzione di acidi facendo aumentare l'ammoniaca nelle urine (Coranda

v. Noorden), giacchè dalla scomposizione dell'albumina e dei proteidi si originano acido solforico e acido fosforico (Coranda, Auerbach). Ma la quantità di carne ingerita giornalmente dall'inferma non può dirsi abbondante.

Anche il movimento termico non fu tale da far pensare che vi sia stato diminuzione d'alcalinità del sangue (Pflüger, Zuntz, Senator, Geppert, Minkowski, Jaksch, Kraus ecc.) per aumento di penetrazione in esso di acidi anorganici che si formano nei tessuti e nel sangue stesso, per la distruzione patologica dell'albumina, senza dire di alcuni acidi organici che non vengono bruciati nel corpo e che si riscontrano in quantità notevole nell'urina dei febbricitanti, (acido fenico, ecc. acetico, ecc. acetacetico) dal quale reperto si può concludere per un rispettivo aumento patologico nel sangue. L'acido in tal caso fissa nel sangue l'ammoniaca aumentandone l'eliminazione colle urine (Walter Coranda, Gätgens, S. Jolin).

È da ritenersi che nel nostro caso questo fattore sia piuttosto la probabile insufficiente funzionabilità epatica, come più sopra fu detto, giacchè secondo l'ipotesi dello Schmiedeberg e le classiche ricerche dello Schröders è principalmente nel fegato che avviene la formazione dell' urea per sintesi.

L'acido urico eliminato nella quantità media di gr. 0,654 per giorno offre un lieve aumento nella media normale d'eliminazione, aumento che talora si osserva nelle anemie in genere. (V. Noorden).

Il zolfo totale e l'acido solforico totale furono eliminati in quantità pressochè normale; così pure il rapporto del 21 0/0 fra H^2SO^4 totale e azoto totale, non differisce molto dal rapporto fisiologico stabilito dallo Zülzer. Il rapporto fra zolfo neutro e zolfo totale non è aumentato; si è ottenuto in media il 15,4 0/0, cifra che sta fra quelle normali dateci dallo Stadthagen (14 0/0) e dal Salkowski (16,3 0/0). Si avrebbe dunque nel nostro caso un rapporto normale delle combinazioni dello zolfo fra loro.

Questi risultati attestano una regolare combustione da parte dei tessuti del corpo (Salkowski, Rudenko, Reale).

Il comportamento dello zolfo, il quale attesta un regolare andamento dei processi ossidativi, e il diminuito rapporto fra urea e azoto totale, il quale indicherebbe il fatto opposto, mostrano una contraddizione più apparente che reale, giacchè mentre la combustione dell'uno avviene nei tessuti del corpo, l'altra si forma in gran parte nel fegato e si è già detto

a proposito dell'ammoniaca come era da ammettere una difettosa funzionalità epatica.

L'acido solforico combinato fu sempre scarso; ciò significa che non ci furono abnormi processi putrefattivi intestinali.

L'eliminazione di anidride fosforica totale per le urine fu scarsa e il rapporto normale del 17-20 0/0 (Zülzer) nel nostro caso scende all'11,5 0/0 circa.

Questo fatto può in parte ascriversi alle non del tutto perfette condizioni dei reni, poichè nei giorni che precedettero il periodo di osservazione vi furono nelle urine, come già si è detto, tracce d'albumina ed in parte alla fissazione di acido fosforico da parte della calce eliminata piuttosto abbondantemente per la via intestinale.

L'acido fosforico legato alle basi alcaline fu eliminato colla proporzione all'incirca di 3:1 su quello eliminato colle basi alcalino-tenore, rapporto all'incirca normale. La diminuzione dell'anidride fosforica totale e il rapporto di 1:3 fra i fosfati alcalino-terrosi e i fosfati alcalini ci dice già che la calce e la magnesia eliminata per le urine deve essere molto scarsa. Così infatti stanno le cose, avendosi in media per giorno rispettivamente l'eliminazione di gr. 0,165 per la calce e gr. 0,212 per la magnesia.

L'eliminazione dei cloruri non offre nulla degno di rilievo, essa ha seguito di pari passo l'introduzione di essi cogli alimenti. Nelle anemie croniche con vitto costante non v'è alcuna causa che disturbi il bilancio del cloro (v. Noorden, Stroh, Lipmann, Wulf, Honigmann, Eichhorst, Sticker ecc.).

Nel nostro caso ci troviamo al disotto del rapporto stabilito dal Poehl fra urea e cloruri. Secondo cui nei casi normali l'urea sarebbe il doppio dei cloruri. Questo nostro reperto attesta ancora una volta che nella paziente non vi fu distruzione dei tessuti, la quale distruzione avviene generalmente a carico dei muscoli e del grasso, tenuti poveri di cloro, (V. Noorden); ove ciò fosse avvenuto la quantità d'urea eliminata sarebbe stata con ogni probabilità più del doppio di quella dei cloruri.

Anche il lieve movimento termico non sembra avere avuto influenza nell'eliminazione del cloro; quest'influenza si ha nelle febbri acute di breve durata (v. Noorden) e non dura oltre i tre giorni come ha osservato il Lehmann.

Quanto alle feci osserviamo che la perdita di 1,48 0/0 in media per giorno è alquanto superiore alla norma, ma non in tale quantità da dover ritenere deficiente l'assorbimento per l'azoto, considerando che parte dell'azoto eliminato colle feci è stato assorbito e poi riversato nell'intestino; pertanto questa parte è da ritenere come un vero prodotto del ricambio materiale (v. Noorden, Reale).

I grassi hanno dato una forte perdita (21,53 0/0); però anche qui l'assorbimento è meno cattivo di quello che a prima vista appare, perchè dalla cifra del grasso andrebbero sottratte quelle della colesterina e della lecitina senza dire di componenti di minor valore. È certo però che nonostante la sottrazione di questi valori, la cifra della perdita percentuale resta sempre alta e deve parlarsi di un vero e proprio difettoso assorbimento. Non è impossibile che ci si trovi qui di fronte ad uno di quei casi di anemia nei quali pur essendo normale l'assorbimento dell'albumina e degli idrati di carbonio è cattivo l'assorbimento dei grassi (v. Noorden). Questo reperto si è pure avuto nella clorosi (Wallerstein). F. Müller ritiene che in questi casi l'anemia arteriosa determini un difettoso funzionamento dell'epitelio intestinale, il quale difettoso funzionamento apparirebbe per primo un cattivo assorbimento del grasso.

Altra ragione non saprei invocare, ove non si voglia anche qui pensare alla deficiente frazionalità epatica.

Scarso fu pure l'assorbimento del fosforo e l'eccessiva perdita del 37,79 0/0 trova solo spiegazione nell'abbondanza del calcio nelle feci. In questo caso però piuttosto che ad un mancato assorbimento per ritenzione dell'acido fosforico da parte della calce nell'intestino mi pare più probabile pensare ad un ritorno nel lume intestinale dell'acido fosforico assorbito trascinato dalla calce, allorchè questa vi si riversa coi succhi.

Nonostante la forte perdita il bilancio del fosforo si mantenne positivo, data la scarsa eliminazione per le urine.

Quanto al cloro nelle feci esso fu eliminato in quantità piccola; l'assorbimento, come già abbiamo visto, fu ottimo ed il bilancio lievemente positivo.

L'eliminazione della calce è avvenuta per la maggior parte, come d'ordinario, per le feci. Per il suo assorbimento valga quanto abbiamo detto più sopra a proposito dell'assorbimento del fosforo, e cioè che essa si ritrovi nell'intestino dopo essere stata assorbita ed entrata in circolo. Per questo modo di comportarsi della calce sta in favore la com-

parsa nelle feci della calce proveniente dalla distruzione dei tessuti del corpo nel digiuno — casi di F. Müller e del Munk. — Anche i sali di calcio iniettati per via sottocutanea od endovenosa passano presto e nella loro maggior quantità nell'intestino; con ogni probabilità vi passano attraverso il grosso intestino ed in quantità minore attraverso l'intestino tenue (E. Voit, C. Voit, Tereg ed Arnold, Forster Bijgl, Rey, Rùdell).

Il Bilancio della calce è stato lievemente positivo.

L'eliminazione della magnesia nel nostro caso avvenne in quantità molto maggiore colle feci che colle urine, contrariamente a quello che fu osservato da Fr. Müller, cioè che la magnesia si elimina per la maggior parte colle urine e solo in piccola quantità per le feci. Però già prima il Bertram nel 1878 aveva ottenuto risultati del tutto opposti: nei suoi casi il 29-38 0/0 della magnesia ingerita veniva emessa colle urine ed il 62-71 0/0 colle feci. Presso a poco agli stessi risultati è giunto il Renvall nel 1904; senza dire del Blumberg il quale nei lattanti trovò che la magnesia al pari dello calce si eliminava principalmente per le feci — 72 0/0 e perfino il 94 0/0 —. Nel nostro caso si è avuto il 36-37 0/0 emesso colle urine e il 63-64 0/0 colle feci, cioè a dire che i nostri risultati sono presso a poco uguali a quelli del Bertram e del Renvall. Ciò non toglie che l'assorbimento possa essere stato buono, invocando anche per questa sostanza quello che si è detto per il calcio e per il fosforo.

*
* *

Da quanto abbiamo brevemente esposto sull'andamento delle condizioni generali della paziente durante la sua degenza in Clinica e dalle cifre ottenute colla bilancia — la paziente ha guadagnato durante tutto il tempo di degenza in Clinica Kg. 1.800 — si scorge chiaramente che alla nostra inferma si trovava in un periodo di risparmio organico. I dati delle nostre ricerche rispondono a quanto era da aspettarsi offrendoci un bilancio generale positivo. Certamente non può essere questo il quadro abituale in una forma morbosa in cui l'anemia ed il deperimento organico si svolgono con tanta rapidità e con tanta gravezza. Non è azzardato quindi supporre che in determinati periodi il bilancio dell'azoto, del fosforo e delle altre sostanze debbano offrire un manifesto *deficit*, comunque siano le condizioni d'assorbimento.

Noi sappiamo che in altre forme morbose ad andamento cronico progressivo il bilancio azotato ecc. non sempre è negativo; si hanno da parte dell'organismo non solo dei periodi di sosta, ma anche dei periodi di risparmio. Nulla dunque di strano che questo fenomeno possa avverarsi in un infermo di kala-azar. D'altra parte è da notare che la nostra inferma da insufficienti o inadatte condizioni di vitto passò ad un vitto piuttosto abbondante e molto nutritivo. Oltre a ciò durante la sua permanenza in Clinica è stata se non a letto in relativo riposo di fronte alle abitudini di vita nel suo paese nativo, ove per quasi tutto il giorno, come abbiamo detto, era occupata in piccoli lavori campestri.

La temperatura oscillò sempre di pochi decimi intorno ai 37° e solo una volta raggiunse i 38° nel giorno 13 Novembre. Sicchè anche da questo lato ci trovavamo in condizioni favorevoli. Tutto considerato si spiega benissimo il nostro reperto di un bilancio positivo. D'altra parte riescirebbe difficile pensare ad una costante perdita per quanto piccola di qualsivoglia essenziale elemento in forme morbose di durata piuttosto lunga e talora propriamente lunga.

Lipuria in un caso di kala-azar complicato da anchilostomiasi

Dott. GIUSEPPE FRANCHINI

In un caso di kala-azar (bambina di 13 anni) complicato da anchilostomiasi, ho trovato grasso nell'urina. Questa non appariva lattescente come nella chiluria, ma assai torbida, giallastra e quasi filante quando si versava da un vaso all'altro. Sulla superficie del liquido apparivano piccole goccioline adipose. L'urina non conteneva che tracce minime di albumina, era ricca di urati (gr. 0.96 di acido urico nelle 24 ore) e di fosfati (gr. 2,54 in P^{2+} O^{5-}) quasi tutti appartenenti ai terrosi. Al sedimento nulla di notevole. Che si trattasse di grasso, lo dimostrarono le prove principali usate per distinguere tale sostanza. Già all'esame del sedimento questo appariva cosparso di piccole goccioline. L'urina (circa 500 cm³.) trattata e sbattuta con etere diventava più chiara e l'etere assumeva un colorito gialliccio. Evaporato l'etere, rimaneva in fondo al recipiente una piccola massa data da grasso e specialmente da oleina e da palmitina. Furono fatte pure ricerche di controllo con urine assai torbide, molto pigmentate ed anche itteriche che non dimostrarono mai alcuna modificazione trattate con etere, nè questo si tinse in giallo come coll'urina della suddetta paziente.

Durante il periodo delle ricerche, la malata si trovava in condizione piuttosto gravi con febbre e grande anemia; il grasso fu riscontrato anche prima che si somministrassero medicine sia durante l'alimentazione gastrica che durante quelle rettale fatta allorché la paziente non poté più tollerare cibo per bocca. È da notarsi che la dieta della malata era forse ricca di idrati di carbonio, ma scarsissima di grassi. Le ricerche furono prolungate per parecchi giorni, e la quantità di

grasso fu più abbondante durante il periodo di peggioramento della paziente, ma non scomparve del tutto neanche nel successivo periodo di miglioramento.

Non è certo mia intenzione di trattare qui del significato e della patogenesi della lipuria. Tale alterazione del ricambio è rara e si è riscontrata qualche volta nelle nefriti quando vi siano degenerazioni intense dell'epitelio renale, nel diabete, più di frequente, in qualche caso di anemia perniziosa e nelle filariosi. Venendo al nostro caso, non si può parlare nè di degenerazione renale perchè negativo a tale proposito fu l'esame dell'urina e del suo sedimento, nè di diabete perchè non fu mai riscontrato zucchero. L'esame del sangue ed in seguito il decorso della malattia hanno fatto escludere l'anemia perniziosa.

Restano adunque da considerarsi l'anchilostomoanemia ed il kala-azar. Nella prima forma morbosa per quanto io sappia ed abbia ricercato nella letteratura, non è mai stato riscontrato grasso nell'urina. Quanto all'altra forma, essa non è ancora ben nota, e gli studi si sono volti più alla parte clinica, batteriologica ed ematologica che alla parte chimica. Io non intendo certo di dire che la lipemia si debba trovare in tale malattia, ma solamente, come ho già accennato, mi preme fare notare il fatto, che potrebbe avere importanza, anche perchè sia tenuto presente nei nuovi casi che si presentassero in seguito all'osservazione.

Sull'anatomia patologica del kala-azar

osservato in Calabria e Sicilia

Dott. ARRIGO VISENTINI, Assistente

Il grande movimento di studi e le pubblicazioni oramai numerose sul kala-azar in Sicilia e Calabria, a cui ha dato impulso il Gabbi (1), richiamando vivamente l'attenzione su questa malattia già eziologicamente identificata a Napoli dal Pianese, hanno dimostrato quale sia la sua diffusione nel Mezzogiorno d'Italia, quale importanza essa abbia come coefficiente di morbidità e mortalità infantile in quella regione e quanti problemi scientifici e pratici ad essa si connettano.

Malgrado però i numerosi casi di anemia da *Leishmania* riscontrati dal Gabbi e da' suoi scolari (nella provincia di Messina e in Calabria), dal Feletti a Catania, diagnosticati mediante la puntura della milza, in nessuno dei malati venuti a morte fin qui (quasi tutti) è stato concesso dalla famiglia il permesso di fare un'autopsia anche parziale. Soltanto al Jemma (2), che in una recentissima pubblicazione ha descritto sette casi di anemia da *Leishmania* in bambini a Palermo, riuscì di praticare una necroscopia, senza però che lo studio istologico degli organi potesse mettere in evidenza alcun fatto nuovo che modificasse e completasse il quadro anatomico-patologico della malattia, dal Pianese ampiamente tratteggiato e illustrato con mano maestra.

Uno speciale interesse ha presentato un caso accolto al principio di quest'anno nella Sezione per lo studio delle malattie tropicali

(1) Gabbi U. Vedi « Studi intorno ad alcune malattie tropicali della Calabria e della Sicilia », Fasc. I.

(2) Jemma R. Sull'anemia splenica infantile da parassiti di *Leishmania* (kala-azar ?) *Riforma medica* A. 26, N. 13.

della Clinica Medica di Roma, e venuto al tavolo anatomico dopo breve tempo. Accingendomi a descriverne il reperto, io credo necessario richiamare alla mente la sintomatologia dell'infezione da *Leishmania*, che in tutti gli ammalati ha caratteri presso che costanti. Mi limito qui però a ricordarne solo in modo sommario la storia clinica, anche perchè essa è riportata in una recente pubblicazione dello Spagnolio (1), che ha diagnosticato il caso.

Si trattava d'una bambina, C. G. di mesi 25, dal Camaro Superiore (Messina). Appartenente ad una famiglia sana, senza malattie ereditarie, presenta d'interessante nell'amnesi che un fratello è morto a circa 1 anno a mezzo di età della stessa malattia. I due bambini vissero insieme 5 mesi. La malattia cominciò con i sintomi d'una enterite e febbre. Si aggiunsero poi anemia, tumefazione dell'addome per ingrossamento della milza, emorragie sottocutance agli arti ed alle spalle, ulcerazioni ed emorragie gengivali, decadimento progressivo della nutrizione. La malattia ha continuato così con periodi di miglioramento e di peggioramento, con un andamento però inesorabile di progressiva gravità.

Venuta a morte nella Clinica Medica di Roma, dov'era stata accolta nel frattempo, si poté fare un'autopsia quasi completa.

Non si aperse il cranio per divieto da parte della famiglia, ci si limitò alla sezione dell'addome e all'estrazione di tutti gli organi compresi quelli del torace e del collo attraverso alla breccia addominale.

Il cadavere si presentava di costituzione e di statura regolare, in uno stato di nutrizione abbastanza buono, con la cute pallidissima, non edematosa, presentante poche macchie ipostatiche al dorso. Il torace era slargato alla base, l'addome tumefatto, di volume veramente enorme.

L'aumento di volume di questo era dato dalla grossezza imponente del fegato e della milza, gli organi che destavano il maggiore interesse.

La *milza* occupava tutta la loggia splenica e si protendeva nella cavità addominale fin sotto la cicatrice ombelicale. Molto aumentata di volume, misurava in lunghezza 18 cm., 10 cm. di larghezza, 7 cm. di spessore massimo. Pesava gr. 630.

(1) Spagnolio G., Gazzetta medica italiana, A. 1910.

La capsula era fortemente tesa, liscia, assolutamente priva di aderenze ed attraverso ad essa traspariva il colorito del tessuto splenico rosso violaceo intenso.

In sezione si vedeva la polpa splenica molto molle, procidente dalla superficie del taglio, colore di feccia di vino. I corpuscoli malpighiani erano in alcuni punti molto ben visibili ed ipertrofici, in altri non si vedevano affatto; per tutta la superficie di sezione ma in modo speciale in alcune parti si notavano dei punticini intensamente colorati in rosso. Il reticolo connettivale era molto ben visibile ed aumentato.

Il *fegato* era molto ingrandito: misurava cm. 15X10X7 e pesava gr. 360. La consistenza dell'organo era diminuita. La capsula si presentava a superficie completamente liscia, senza aderenze, di colorito d'un rosa pallido variegato. In sezione presentava un colorito gialliccio lievemente roseo, qua e là si notavano delle piccole chiazze più grigie e numerosi punticini rossi raggiati che facevano l'impressione di emorragie puntiformi; i vasi biliari bene visibili, iniettati dalla bile. Il lobulo epatico non si poteva riconoscere bene dovunque.

La cistifellea, modicamente ripiena, conteneva una bile tenue, scarsamente colorata in giallo, ricca di muco.

Ghiandole linfatiche. I gangli linfatici mesenteriali erano tutti alquanto ingrossati, piuttosto molli, d'aspetto encefaloso. Invece tutte le ghiandole che si trovano all'ilo della milza e tutta la catena che accompagna i vasi splenici lungo il pancreas si presentavano anche macroscopicamente assai modificate (vedi Fig. 3): oltre che tumefatte, esse apparivano d'un colorito rosso cupo con numerosissime punteggiature grigiastre. I gangli linfatici peribronchiali, quelli del cavo ascellare, degli inguini, pure un po' ingrossati eran molli, d'aspetto pressochè normale.

Il *midollo osseo* del femore e delle coste era molle, di colorito rosso cupo.

Oltre gli organi ematopoietici, furono esaminati altri organi fra cui il massimo interesse ha presentato il *rene*. Di esso e delle *capsule surrenali* il Dott. Scordo ha fatto oggetto di uno studio istologico personale, per cui io mi limiterò a riportare qui in modo sommario il reperto da lui descritto.

Macroscopicamente, il *rene* si presentava di grossezza normale, di colore rosa pallido con qualche emorragia puntiforme sia sottocapsulare che nella sostanza midollare dell'organo.

Capsule surrenali, intestino, apparato urogenitale perfettamente normali.

Pancreas: peso gr. 24, d'aspetto normale.

Nelle *cavità pleuriche* era contenuto del liquido sieroso color citrino, limpido, in scarsissima quantità.

Polmoni liberi nelle cavità pleuriche senza alterazioni apparenti.

Cuore: peso gr. 70, leggermente aumentato di volume complessivo. Le cavità ventricolari erano dilatate in modico grado, il miocardio ipertrofico.

Timo: permanente ed ipertrofico.

Tiroide: normale.

Ho fatto su portaoggetti numerosi strisci di milza, midollo osseo, fegato, e ne ho fissato alcuni in alcool metilico ed etilico assoluto Merk; altri ancor umidi in sublimato alcoolico Schaudinn, evitando così l'essiccamento del materiale, precedente la fissazione.

Pezzi dei vari organi sono stati fissati in tutti i liquidi conservatori più comuni (alcool assoluto, formalina, liq. di Zenker, di Flemming, alcool ammoniacale). Ottimi risultati ho ottenuto anche qui con il sublimato alcoolico di Schaudinn: esso dà una buona fissazione degli elementi cellulari e dei parassiti e permette ottime colorazioni successive, anche con il liquido di Giemsa.

Sugli strisci i parassiti presentano in complesso gli stessi caratteri che nei preparati ottenuti colla puntura a scopo diagnostico in vita. I parassiti sono qui, e si comprende, molto più numerosi e quando gli elementi cellulari sono ben conservati, in rapporto ad un minimo di insulto meccanico nell'atto della esecuzione del preparato, le forme endocellulari del parassita prevalgono e quelle libere sono scarse. Anche sugli strisci dei vari organi si trovano quelle forme che permettono di stabilire come nell'uomo si compia una parte del ciclo di sviluppo del protozoo, con ogni probabilità, una riproduzione agamica per divisione binaria. Io non avrei qui che a ripetere quanto ho esposto in una precedente pubblicazione (1). Altrettanto deve ripetersi riguardo alla morfologia del parassita per quanto si osserva nelle sezioni dei vari organi. Buone colorazioni ho ottenuto anche qui con il metodo di Giemsa, mediante differenziazione sia in acqua acidulata con acido

(1) Visentini A., *Riforma medica* 1910, N. 19.

acetico, sia in acetone. Del resto, come sempre in istologia, ciò che più importa per mettere in evidenza i parassiti, è la fissazione e le modificazioni ultime portate dal Giemsa (1) al suo metodo permettono di raggiungere assai facilmente lo scopo, quando si facciano sezioni abbastanza fine. Ma i preparati istologici mi hanno permesso di osservare altri fatti interessanti, anche perchè, completando il quadro anatomicopatologico, conducono ad una concezione più precisa della malattia.

Milza. Nelle sezioni, la milza appare fortemente iperemica ed è alterata la struttura fondamentale dall'organo. Le vene sono dilatate e ripiene di sangue; la infiltrazione sanguigna di tutta la milza è così spiccata che il reticolo della polpa splenica forma maglie molto ampie, così da dare in qualche punto l'apparenza di veri e propri laghi di sangue in cui si notano scarsi elementi di tessuto splenico. Il reticolo è ispessito solo in modica misura; attorno a qualche arteria si nota un inizio di sclerosi. La enorme dilatazione dei seni venosi permette di riconoscere meglio la struttura del reticolo e gli elementi che lo costituiscono: addossate alla parete connettivale si trovano cellule endoteliali a protoplasma abbondante come rigonfio; altre cellule a contorno irregolare, talora di forma raggiata, evidentemente appartenenti al reticolo presentano protoplasma più abbondante della norma e pure di aspetto come rigonfiato. Dove la dilatazione dei seni e la distensione del reticolo è maggiore, specialmente in vicinanza della capsula della milza, si osservano larghe zone di parenchima con cellule in degenerazione grassa e gli elementi che contengono il grasso sono appunto quelli testè descritti, a protoplasma rigonfio, cellule endoteliali e cellule fisse del reticolo, principalmente. Sono anche questi stessi elementi contenuti nella polpa, grandi mononucleati (macrofagi) rotondegianti, a contorno regolare, di 30-40-45 m. di massimo diametro, e le altre cellule a contorno irregolare, spesso raggiate, probabilmente appartenenti al reticolo, che, come si può vedere in altri preparati, contengono i parassiti di Leishman in numero più o meno grande, ma non mi è riuscito a stabilire se negli elementi parassitiferi esiste anche nello stesso tempo la degenerazione grassa descritta sopra.

I follicoli sono assai scarsi e ridotti di volume, rappresentati per lo più da un piccolo accumulo di linfociti tutto attorno all'arteria centrale,

(1) Giemsa G., Deutsch. med. Wochschr. 1910, N. 12.

essendo la zona periferica di essi come disgregata per la dilatazione vasale e l'iperemia dei seni.

Di solito, nelle cellule dei follicoli non si trovano parassiti.

I megacariociti sono scarsi e non contengono parassiti, rarissime le cellule pigmentifere e globulifere.

Fegato. Esaminando sezioni di fegato, colorato con i metodi più comuni, anche di pezzi provenienti da vari punti dell'organo, si nota dovunque un'infiltrazione parvicellulare notevolissima, nelle gittate di tessuto connettivo che partono dalla capsula ed intorno ai vasi, di cui essa accompagna a guisa di manicotto le diramazioni. La struttura del lobulo epatico non è dappertutto bene evidente; dove però è possibile riconoscere la struttura tipica dell'organo si constata che i vasi presentanti all'intorno questa infiltrazione cellulare sono quelli periportal, mentre la vena centrale del lobulo è indenne.

I capillari del fegato sono dilatati con endotelio rigonfio, che ne occupa quasi completamente il lume; di queste grosse cellule mononucleari molte si trovano staccate dalle pareti vasali nell'interno dei capillari stessi.

Quà e là per tutto il fegato, specialmente in prossimità della capsula, si trovano delle piccole emorragie in cui si notano dissociate anche molte cellule epatiche più o meno alterate. Vi sono però delle intere porzioni dell'organo dove le emorragie mancano affatto.

La colorazione con il Sudan III per la ricerca della degenerazione grassa mi ha permesso di osservare un fatto su cui in modo particolare richiamo l'attenzione, un'alterazione vasale che può dare spiegazione delle emorragie osservate in questo caso negli organi interni e che in altri casi si trovano sulla cute e sulle mucose, come sintoma assai frequente. Si può dire che in ogni sezione di fegato è dato riscontrare qualche vaso, arterie e vene di piccolo calibro, che presentano una degenerazione grassa della parete, localizzata talora alla media, subito all'infuori della elastica interna, talora anche all'intima, più frequente nei piccoli vasi, nei vasa vasorum, ove la degenerazione interessa tutta la parete. Con il metodo di Weigert si osserva che le tuniche elastiche vasali sono per lo più integre, solo in qualche vaso la elastica interna appare spezzata: in un punto ho potuto stabilire che si trattava di un vaso che in altri preparati con il Sudan presentava la degenerazione grassa della parete.

La cellula epatica è alterata, il protoplasma torbido in degenerazione grassa, in qualche punto gli elementi cellulari si presentano atrofici, appiattiti, così che il tessuto epatico ha profondamente modificata la sua struttura, assumendo nei preparati che hanno subito lo grassamento nel passaggio attraverso alla serie degli alcool, quasi l'aspetto d'un tessuto alveolare.

Il connettivo è aumentato specialmente nelle gittate che si staccano dalla capsula attorno ai vasi e ai grossi dotti biliari, là dove si trova la infiltrazione parvicellulare sopra descritta. Specialmente il metodo Traina dimostra un certo aumento del reticolo connettivale epatico.

Nel fegato si trovano in discreto numero i parassiti di Leishman, localizzati in grandi cellule analoghe a quelle della milza, aderenti alla parete dei capillari epatici (cellule di Kupffer, cellule endoteliali). Di solito queste cellule parassitifere si trovano per lo più unite in gruppi con parassiti talora numerosissimi, mentre in intere zone dell'organo non è possibile rinvenire neppure una Leishmania. Dove i parassiti sono più numerosi, anche più gravi sono le alterazioni che presenta il parenchima epatico.

Nel midollo si trovano parassiti in discreto numero entro cellule identiche a quelle sopra menzionate, molto meno numerose però che nella milza e nel fegato.

Gangli linfatici. Evidente è l'aumento del connettivo. Anche nei gangli di tutte le regioni esaminate (vedi sopra) si trovano i parassiti di Leishman.

Rene. Presenta i segni di una netrite acuta. Anche nel rene si rinvenivano parassiti in discreto numero.

Timo. Anche in quest'organo esistono numerosi parassiti. Rarissimi sono i corpi di Hassal.

Pancreas, Capsule surrenali, Tiroide: normali.

Muscoli. Fra le fibre muscolari, intorno ai vasi, si osserva in qualche punto infiltrazione parvicellulare e rarissimi corpi di Leishman.

*
* *

Il quadro delle alterazioni istopatologiche da me osservate nel caso di anemia infettiva da Leishmania che è oggetto di questa nota, in complesso rientra nelle descrizioni che hanno dato gli autori inglesi

nel kala-azar indiano, Nicolle in quello tunisino ed il Pianese nei casi da lui osservati al tavolo anatomico a Napoli. Ciò ancora una volta dimostra la grande analogia che esiste fra tutte le forme di *Leishmania*, abbiano esse la loro sede nell'India tropicale, sulle coste settentrionali dell'Africa e nei paesi del mezzogiorno d'Italia. Come è identico, dal punto di vista morfologico, l'agente specifico della malattia, così nel loro complesso si corrispondono perfettamente anche le lesioni che la sua presenza determina nell'organismo da esso invaso. I dati di fatto da me posti in evidenza però completano in alcuni particolari il quadro anatomo-patologico dell'infezione da *Leishmania* e danno una base anatomica ad alcuni dei sintomi che fanno parte della descrizione clinica della malattia.

Il parassita nel caso da me osservato aveva sede in in quasi tutte le regioni del corpo e, come già hanno notato i precedenti autori, in quasi tutti gli organi: nei muscoli periferici, nel rene, nei gangli linfatici dell'addome, come in quelli peribronchiali, delle ascelle e del collo. Il maggior numero di parassiti si trovava nella milza, nel fegato ed in ordine di frequenza venivano il midollo osseo e gli altri organi. Si tratta dunque di una infezione generale dell'organismo colpito, localizzata in tutto il sistema vascolare sanguigno e linfatico, pur avendo essa negli organi ematopoietici la sua sede principale.

Questa eccezione dell'anemia da *Leishmania* ha fondamento in tutte le osservazioni istopatologiche fin qui compiute, sia che si trattasse di kala-azar indiano, o tunisino od italiano. Non sarebbe quindi fuori di luogo abbandonare l'aggettivo « splenica » con che molti autori accompagnano la denominazione di anemia da *Leishmania*. Vi sono dei casi in cui non la milza, ma il fegato è l'organo che contiene il maggior numero di parassiti, e che essendo maggiormente ingrossato domina la sindrome addominale; in altri casi è invece il midollo osseo quello più infetto.

La milza nel caso attuale presentava leggera fibroademia, aumento del tessuto elastico, diminuzione del tessuto linfoide splenico, imponente infiltrazione sanguigna ed enorme dilatazione dei seni, in alcuni punti degenerazione grassa degli elementi cellulari del reticolo e degli endoteli. Mancava ogni traccia di perisplenite. Tutto ciò spiega i caratteri che in questa malattia la milza presenta in vita: la sua consistenza, la sua mobilità (Gabbi), soprattutto il fatto notevolissimo e parecchie

volte osservato che la milza in uno stesso ammalato anche a breve distanza di tempo può presentare assai diverso volume, ridursi di parecchi centimetri di diametro in 1-2 giorni, per ingrossare con la stessa rapidità.

L'iperemia e l'enorme dilatazione di seni venosi, la degenerazione grassa specialmente sottocapsulare degli endoteli delle trabecole, ci spiega la possibile esistenza di focolai emorragici nella milza e ci avverte come la puntura di questo organo a scopo diagnostico costituisca talora un pericolo non lieve potendo evidentemente determinare emorragie parenchimatose anche mortali.

Il fegato era molto ingrossato, iperemico, con numerose emorragie puntiformi. Il parenchima presentava degenerazione grassa, in qualche punto con grave atrofia delle cellule epatiche: esisteva inoltre una incipiente iperplasia connettivale e, come in un caso osservato da Nicolle, una infiltrazione leucocitaria di tutti i capillari del viscere, ma specialmente perivascolare, come un manicotto che accompagnava i vasi periportali. Numerosi erano i parassiti localizzati nelle cellule parassitifere raggruppate qua e là specialmente dove le lesioni degenerative erano più gravi.

L'ingrossamento del fegato non è costante nell'anemia da Leishmania ed il quadro istopatologico descritto può essere anche quello dell'anemia infantum pseudoleucemica di Jaksch (Pianese). Noi non possiamo dunque all'infuori del riconoscimento del parassita specifico trovare nel fegato un elemento di diagnosi differenziale sicuro fra le due forme morbose e ciò per l'osservazione mia, quanto per quella di Nicolle. Corrisponde questa diversità del comportamento del fegato da caso a caso ad una diversa localizzazione iniziale dei parassiti in rapporto con il fatto che questi sono talora più numerosi nella milza, talora nel midollo osseo, talora nel fegato? o piuttosto ciò non dipende dalla possibile coesistenza di infezioni secondarie come nel mio caso?

Frattanto nessuna meraviglia che esistano casi sicuri di anemia da Leishmania con fegato grosso ed altri con fegato nei limiti normali.

Le alterazioni del fegato danno poi spiegazione di un'altro fatto recentemente constatato dallo Scordo che ha per primo studiato il ricambio materiale di un caso di kala-azar: egli ha osservato un difetto marcato nei processi di sintesi e di ossidazione da parte del fegato, mentre i processi ossidativi da parte delle cellule dell'organismo erano pressochè normali.

La degenerazione grassa della parete dei vasi specialmente di piccolo calibro, qua e là localizzata nel fegato, nel rene, nella milza ecc., dove contemporaneamente esistevano focolai emorragici, può spiegare oltre che le emorragie degli organi interni, anche quelle della cute e delle mucose, sintoma che non è costante nel kala-azar, ma che per la sua frequenza è parte integrale del quadro clinico di questa malattia.

Su un ultimo fatto credo opportuno richiamare l'attenzione. Io ho avuto l'opportunità nel caso ora descritto di studiare la morfologia del parassita di Leishman in vita mediante la puntura splenica a scopo diagnostico, sia su strisci eseguiti con frammenti degli organi stessi. Sorprende in questi preparati, senza dubbio di una stessa specie parassitaria, la diversità di grandezza a seconda della tecnica seguita, a secondo del fissatore usato. Mentre i parassiti ottenuti con la puntura splenica non si differenziano affatto, nè per le dimensioni nè per la struttura, da quelli del kala-azar indiano e tunisino pure su preparati per strisciamento del sangue splenico, nelle sezioni questi stessi corpi di Leishman appaiono molto più piccoli sia nel loro complesso sia per le dimensioni del nucleo e del blefaroplasta. I parassiti nelle sezioni corrispondono invece perfettamente a quelli che si riscontrano pure nelle sezioni di organi nei preparati del Pianese.

L'azione dei liquidi fissatori deve essere evidentemente causa di questa differenza di dimensioni del parassita la quale dunque non dev'essere invocata come carattere morfologico (Pianese) che distingue la Leishmania che si incontra in Italia da quella agente specifico del kala-azar delle Indie. Dal punto di vista morfologico, conviene ripeterlo, nessuna differenza esiste fra questi parassiti osservati in malati analoghi, ma in regioni tanto lontane.

Contributo alla conoscenza della patologia dei reni e delle capsule surrenali nel kala-azar

D^r. F. SCORDO, Aiuto

Un caso di decesso in Clinica di una bambina di 25 mesi affetta da anemia infettiva da Leishmania (kala-azar) ci ha fornito l'occasione di studiare istologicamente le alterazioni dei vari organi, rivolgendo in particolar modo l'attenzione sulla diffusione in essi dei corpi del Leishman. Dal canto mio ho fatto oggetto di studio i reni e le capsule surrenali; il resto venne trattato dal Visentini.

Non sto a ripetere la storia clinica dell'inferma C. G., essendovi un breve riassunto nel lavoro del Visentini. Per notizie più diffuse invio alla pubblicazione dello Spagnolio (1).

*
* *

Alla necropsopia entrambi i reni non offrivano alterazioni nè di volume nè di forma. La superficie era perfettamente liscia; la capsula normale. Al taglio il colorito degli organi in parola era rosa-pallido; qua e là, tanto nella sostanza corticale quanto nella sostanza midollare si notavano alcune emorragie puntiformi. Null'altro di notevole era dato di osservare macroscopicamente.

Dirò brevemente che i pezzi furono fissati nei varii liquidi fissatori più in uso — formalina, liqu. di Zenker, liqu. di Flemming, alcool assoluto, sublimato alcoolico dello Schaudinn. — Le colorazioni sono state quelle opportune per le varie ricerche.

(1) Gazzetta Medica Italiana 1910.

Ecco quanto ci è dato di osservare dal lato istopatologico.

Anzi tutto il protoplasma degli epiteli dei tubuli contorti si mostra torbido, le cellule sono aumentate nel loro volume, tanto che in alcuni punti han quasi occluso il lume dei tubuli stessi e si osserva la comparsa di numerosi granuli che talora ricoprono i nuclei. Ci troviamo dunque di fronte ad un manifesto rigonfiamento torbido.

Inoltre si rinvencono con assai grande frequenza dei focolai d'infiltrazione parvicellulare. La sede di questi focolai è prevalentemente pericanalicolare, ma non manca nè è scarsa anche intorno ai glomeruli. È specialmente intorno ai tubuli contorti che l'infiltrazione parvicellulare è più marcata. Oltre a ciò nella capsula del Bowman si ha la presenza di albumina coagulata. Vi sono dunque in breve i segni di una nefrite acuta.

Qua e là nella sostanza corticale si trovano negli spazi intertubulari, attorno ai vasi e nella parete di essi, piccolissime zolle e goccioline di grasso (V. T.). Non ho mai osservato in tutta la serie dei preparati grasso dentro le cellule dei tubuli. Del resto anche gli spazi intercanalicolari in cui trovansi il grasso non sono molto frequenti nè la sostanza grassa vi abbonda.

Per ultimo non sono rari ad osservare focolai emorragici (V. T.) negli spazi intercanalicolari. L'origine di questa emorragia è con ogni probabilità da ricercarsi nella degenerazione grassa delle pareti dei vasi, come più sopra abbiamo notato.

Ciò che più m'importa di dire e che fu mio primo scopo di ricerca è il reperto positivo dei corpi del Leishman nel rene. Questi corpi a dir vero non si rinvencono molto frequentemente, almeno nei preparati che ho avuto sott'occhio. Però non mancano dei punti in cui essi sono aggruppati in discreto numero, come si può osservare nella tavola qui annessa. Le Leishmanie si trovano per lo più nel protoplasma delle cellule dei tubuli contorti e nel connettivo intertubulare, intorno ai vasi; solo di rado esse si rinvencono nella capsula del Bowman. Null'altro di notevole si è osservato da parte dei reni.

Quanto alle capsule surrenali, normali per volume e per forma, non offrivano all'esame macroscopico particolarità degne di nota se si eccettuano rare emorragie puntiformi tanto nella zona corticale che in quella midollare, ma prevalentemente in quest'ultima.

All'esame microscopico si nota una anormale quantità di grasso, il

quale si osserva in tutte le tre zone della corticale. Nella zona reticolata il grasso, che normalmente vi si rinviene in piccole goccioline, non è nel nostro caso uniformemente distribuito, ma in modo molto irregolare: a zone del tutto o quasi del tutto prive di grasso fanno seguito delle zone con grasso in discreta e talora in grande quantità, raccolto tanto in fini goccioline quanto a zolle, sia nelle cellule che negli spazi intercellulari. Certo è difficile decidere fin qui se si sia in presenza di un fatto patologico, trattandosi di un organo che normalmente secerne sostanze lipoidi; rimane sempre il dubbio che piuttosto che di un fatto patologico si tratti invece di un aumento dell'attività delle cellule secernenti queste sostanze lipoidi. Però sta il fatto che in alcune zone, o meglio in alcuni gruppi cellulari l'abbondanza del grasso spicca sul resto del preparato; in altri termini mentre questa produzione di sostanze lipoidi si scorge limitata a piccole goccioline dentro le cellule della stanza reticolata e fascicolata, in alcuni punti qua e là è così abbondante da far pensare ad una vera e propria infiltrazione grassa, che Oppenheim e Loeper ritengono essere frequente nelle anemie gravi ed in generale in quegli stati morbosi che sono accompagnati da anossiemia.

Che nel nostro caso ci fosse una infiltrazione grassa credo sia dimostrato dal fatto che queste sostanze lipoidi sono più che altro abbondanti nella zona glomerulare; quivi a grosse gocce ed a zolle in alcuni punti occupano quasi per intero gli spazi intercellulari; seguendo poi i setti connettivali ed i vasi scendono per quasi tutta la zona fascicolata fino a raggiungere i limiti della zona reticolata. Pertanto non crediamo di essere in errore asserendo che esisteva un'infiltrazione grassa, non generalizzata ma che colpiva solo alcuni punti delle capsule surrenali.

Oltre a ciò nella zona reticolata si osservano qua e là delle piccole emorragie di data non recentissima, poichè vi si trovano pure ed in discreta copia dei granuli di pigmento ematico. Piccole emorragie aventi gli stessi caratteri si trovano pure nella sostanza midollare oltre a minutissime e scarse goccioline di grasso.

*
* *

Tali sono le alterazioni che mi fu dato di osservare; va da sè che dal reperto di un sol caso non è lecito affermare che le suddette alterazioni siano costanti nel kala-azar e tanto meno che l'insieme di

esse sia patognomonico; solo il reperto dei corpi del Leishman, ha tal valore, ma neppure di questo sono in grado di affermarne la costanza, sebbene sia propenso ad ammetterla.

Mia intenzione era solo portare un contributo alle conoscenze istopatologiche dei reni e delle capsule surrenali nel kala-azar. Inoltre mi ero prefisso di far ricerca in essi dei corpi di Leishman e di osservarne la frequenza, il che prima di adesso credo non sia stato fatto.

Nuovi esempi clinici di bottone d'Oriente

PROF. DR. U. GABBI E DR. FR. LACAVA

Nei paesi tropicali, dove la malaria ed il kala-azar sono endemici e presentano gravi ricorrenze epidemiche, si osserva anche il bottone d'Oriente.

Questa triade di forme morbose non offre che rare eccezioni, le quali perciò nulla tolgono alla importanza, puramente scientifica, della loro associazione in quelle regioni. Importanza scientifica diciamo e con voluto pensiero. Invero sono tre malattie, senza dubbio alcuno, dovute all'inoculazione d'un germe, a mezzo d'un insetto succhiatore di sangue (solo quello della malaria sicuramente noto); sono tre malattie dovute a Protozoi ed in due di esse, il kala-azar ed il bottone d'Oriente, il microrganismo che le genera, la *Leishmania*, è grandemente affine.

Il reperto nei nostri paesi malarici dei casi di kala-azar faceva logicamente pensare che ai due anelli della catena morbosa non dovesse mancare il terzo: il bottone d'Oriente.

Toccò ad uno di noi (Dr. Lacava) di osservarne un primo esempio a Bovalino e due altri in seguito; toccò all'altro di noi (Prof. Gabbi) di vederne un primo caso a Bordonaro (focolaio endemico di kala-azar) a lui segnalato dal Dr. M. Signer.

Nella nostra comunicazione all'Accademia dei Lincei (3 aprile 1910) abbiamo dato notizia preliminare del primo caso. In questa lo riferiremo nuovamente e vi aggiungeremo le storie cliniche dei tre altri nuovi esempi che si sono osservati in *persone che mai hanno abbandonato il loro paese, nè mai sono venute in contatto con persone provenienti da località dove domina endemico il bottone d'Oriente*.

Ecco intanto le storie cliniche dei 4 casi.

OSSERVAZIONE I. Francesco A. di anni 19, scalpellino di Bovalino (Calabria).

Nella sua famiglia non eredità tubercolare, nè sifilide. Nella sua infanzia non malattie d'importanza e soprattutto non malattie del sistema linfatico. Ma suo fratello presentò malattia identica a quella che in lui descriveremo e della quale è guarito.

L'infermo circa cinque mesi fa vide apparire all'altezza dell'articolazione del pugno destro, nella pelle che ricopre l'estremità del radio una intumescenza piccola dapprima, lievemente pruriginosa ed indolente, la quale è andata aumentando e sporgendo sulla cute, questa interessando e con questa spostandosi. Essa andò lievemente coprendosi di squamme e di croste: tutte le volte che, per urti o sfregamenti, queste ultime si staccavano gemeva sangue e la crosta si riproduceva.

L'esame obiettivo fa rilevare che l'intumescenza è dura ed indolente e presentante nel centro una piccola ulcera crateriforme, a margini taglienti, a fondo rosso sporco. I ganglii epitrocleari corrispondenti alla sede della lesione sono tumefatti. Nel secreto dell'ulcera e nel sangue con esso uscente abbiamo messo in evidenza parassiti morfologicamente identici alla *Leishmania tropica*.

Il malato, insieme a quello della osservazione che segue, venne accolto nella Clinica medica di Roma. Col pus si è innestato la cute del sopracciglio di una scimmia e si sono fatte culture.

OSSERVAZIONE II. Ferdinando C. di anni 16 contadino (Bovalino).

Nulla d'importante è a rilevare nell'anamnesi familiare e remota dell'infermo; non esiste nè tubercolosi, nè sifilide negli antenati. Il soggetto è di valida costituzione scheletrica e con normale stato di nutrizione, l'attuale malattia non ha esercitato alcuna influenza nelle sue condizioni generali che sono state e sono tuttavia buone.

Cinque mesi fa nello spazio interdigitale fra il pollice e l'indice della mano destra cominciò a notare una piccola tumefazione leggermente pruriginosa e del tutto indolente. La tumefazione d'un colorito rosso vivo è andata crescendo di volume fino ad assumere le proporzioni attuali.

L'esame obiettivo fa rilevare alla regione anzidetta una infiltrazione della cute grossa quanto una nocciuola, di consistenza dura, quasi cartilaginea, spostabile. La superficie si presenta coperta di cute sana tranne che al centro in cui si nota una crosta ematica ed al disotto di

questa una piccola ulcera crateriforme, il cui fondo secerne scarso liquido sieropurulento. Spesso la crosta col grattamento o per altro trauma, durante il lavoro manuale, si distacca ed allora, a spese della secrezione sierosanguinolenta dell'ulcera, una nuova crosta si costituisce a ricoprirla. I ganglii linfatici dell'arto corrispondente sono interessati e quello epitrocleare si presenta lievemente tumefatto.

L'esame degli strisci fatti colla secrezione sieropurulenta e col sangue proveniente dal fondo dell'ulcera ha messo in evidenza la *Leishmania tropica*.

OSSERVAZIONE III. Teresa S. di anni 7 da Bovalino.

I genitori sono viventi e sani: non esiste tubercolosi o sifilide in famiglia. La bambina non ebbe finora alcuna malattia d'importanza.

Da otto mesi i genitori hanno notato nella regione media della fronte una piccola tumefazione, di forma ovale, di consistenza dura, spostabile colla cute, la quale è andata lentamente aumentando di volume, ma senza dare alcun notevole disturbo. Le condizioni generali della bambina si mantennero sempre buone ed i genitori solo si preoccuparono quando videro che non guariva. La tumefazione, grossa più d'un lupino, ha superficie pianeggiante, ricoperta di molte piccole croste biancastre, facilmente staccabili e di una crosta ematica centrale ai disotto della quale è una ulcerazione piccola, a fondo roseo secernente liquido sieropurulento, nel quale l'esame microscopico rilevò un numero veramente enorme dei caratteristici parassiti del bottone d'Oriente.

OSSERVAZIONE IV. Giuseppe N. d'anni 56 suonatore ambulante di Bordonaro.

Il soggetto ha libero da eredità tubercolare il gentilizio, ma parecchi anni fa fu colpito da sifilide della quale fu a lungo curato. Abita nel paese di Bordonaro dove domina endemico il kala-azar.

Dieci mesi fa comparve sul polso destro una piccola tumefazione della cute un pò pruriginosa ed indolente, la quale a poco a poco ingrossò così da apparire come un lupino. La pelle che la ricopriva era rossa e dopo un certo tempo si ulcerò nella parte centrale. Col sospetto di una lesione sifilitica — unica in tutto il corpo! — si fece una cura antisifilitica dal Dr Signer, ma senza frutto. L'infermo la lasciava scoperta. La lesione si allargò sino ad avere le dimensioni di due centesimi. Essa andò grado a grado quasi spontaneamente guarendo sostituendosi una cicatrice che iniziò dal centro. Nel momento nel quale

fu veduto, la cute in un punto del margine, era rossa e crostosa. Qui si staccò la crosticina e nel liquido quasi sanguinolento si misero in evidenza i parassiti del bottone d'Oriente.

L'esame degli apparati organici del soggetto non mostrarono lesioni di sorta. La cute, in tutto il resto del corpo, sana.

Anche nella nostra piccola casistica appare chiaro che le sedi ordinarie del bottone — faccia e mani — sono pure colpite. L'andamento clinico è come quello descritto dai trattatisti di malattie tropicali.

In Calabria questa lesione è nota col nome di *coccio calloso* (1).

In tutti i casi venne, adunque, messo in evidenza nel pus dell'ulcera superficiale e nel sangue liberatosi colla asportazione di croste la *Leishmania* scoperta dal Whright — sia libera, che entro elementi cellulari ed in taluno di questi in numero veramente enorme.

Si tratta realmente della *Leishmania tropica*? Noi lo crediamo con quasi assoluta certezza per le due seguenti ragioni: la prima perchè ne è identica la morfologia: la seconda perchè la sindrome, la lesione macroscopica, la sua sede coincidono con quelle del bottone d'Oriente dei paesi tropicali. Una risposta decisiva alla domanda potremo darla quando avremo i risultati sia della inoculazione del virus raccolto sul bottone fatta sul sopraciglio di una scimmia, come anche quello delle tentate cultura su mezzi nutritivi appropriati.

Il reperto del bottone d'Oriente in due paesi dove il kala-azar è endemico potrà anche illuminare la questione che si dibatte tra Nicolle e noi, se cioè il kala-azar indiano e quello italico e tunisino siano malattie differenti. Certo che l'accennato reperto fra noi delle due forme cliniche porta a pensare che forse anche la *Leishmania* del nostro kala-azar sia sorella e non sorellastra di quella che produce il kala-azar indiano (2).

(1) Alcuni colleghi ci hanno fatto vedere ed inviato pus tolto da ulcere lupose nel dubbio di bottoni ulcerati. I risultati furono, com'era da attendersi, negativi. Il bottone d'Oriente se curato, guarisce presto, e di solito, spontaneamente entro un anno.

(2) Solo a Tunisi e qui da noi si è sollevato il dubbio della identità del parassita con quello indiano. In nessun'altra regione dove si riscontrano casi di kala-azar tale questione è stata mai sollevata. (Creta, Candia).

Daremo in seguito notizia dei nostri studi, ma fin d'ora formuliamo l'augurio che si porti dai cultori della scienza e dai medici pratici attenzione alla forma morbosa da noi svelata, la quale deve pure fra noi, avere una diffusione meno ristretta di quella che alle prime potrebbe apparire.

Anche con questa malattia tropicale si rende evidente la necessità che tutti portino il frutto delle loro osservazioni cliniche per delineare il meglio possibile questo capitolo di patologia che ci era sino a qui quasi interamente ignoto.

Roma, aprile 1910.

Studio istologico del Bottone d' Oriente e dell' adenite sintomatica

PROF. UMBERTO GABBI E DOTT. FR. LACAVA

A — Esame del bottone

Nella Clinica Chirurgica di Roma venne estirpato il bottone d' Oriente al malato del quale venne dato all'Accademia dei Lincei una comunicazione preliminare nella prima domenica dello scorso Aprile.

Il bottone venne fissato in sublimato alcoolico Schaudinn, poi fatto passare nella serie degli alcool, e quindi incluso in paraffina.

Le sezioni vennero colorate:

- a)* con i metodi comuni; emallume eosina ecc;
- b)* coi metodi di van Gieson e di Traina per il connettivo;
- c)* col metodo di Weigert per la fibrina ed il tessuto elastico;
- d)* col metodo di Giemsa — ultima modificazione — per i parassiti di Whright.

Ecco i risultati in compendio.

All'esame delle sezioni si nota che lo strato cutaneo superficiale è scomparso. Lo strato delle cellule reticolate appare in alcuni punti assottigliato, in altri inspessito ed è qui che si trova una infiltrazione di elementi cellulari rotondi. Lo stato papillare appare rigonfio e così l'interpapillare.

Nel reticolo Malpighiano appaiono i segni dell'infiltrazione edematosa: le cellule sembrano gonfie e con contorni poco netti; il pigmento nelle cellule profonde non si osserva quasi affatto.

Tanto i vasi che gli spazi linfatici appaiono dilatati e riempiti di numerosi elementi cellulari (linfociti) specie attorno ai follicoli dei peli. Le cellule dei follicoli sembrano presentare segni di riproduzione.

Nel connettivo sottocutaneo si osservano zone necrotiche ed in vicinanza di esse, meno raramente nel centro, delle vere cellule giganti le une con nucleo in gemmazione, le altre con nuclei o frammenti di nuclei.

Non abbiamo veduto cellule ripiene di parassiti come negli strisci, ma quà e colà fra gli elementi cellulari.

Col metodo di Weigert si constata che in qualche punto lo strato elastico è alterato.

Quanto ai vasi sanguigni si osserva in qualche tratto un restringimento, in qualche altro una vera e propria obliterazione, la quale deve, come la flogosi, determinare necrosi delle corrispondenti zone di tessuto (capillarite obliterante).

Queste lesione istologiche sono identiche a quelle che furono già segnalate da Riehl prima di tutti e poi da Unna, Leloir, Kuhn, Ullmann, Plehn e Jeanselme.

B - Esame del ganglio infiammato (*g. epitrocleare*)

L'esistenza di una linfangioite e di una adenite più o meno cospicua nel bottone d'Oriente furono segnalate da tempo, ma solo Jeanselme ne ha fatto uno studio accurato.

Per uno studio nosografico completo di questo — come di altri casi che trovammo in Calabria e Sicilia — estirpammo il ganglio epitrocleare (Dott. Lacava) e ne esaminammo il succo e la lesione istologica.

Il ganglio, un po' duro, lasciò gemere un po' di succo col quale preparammo vari strisci che colorammo col Giemsa.

All'esame troviamo:

a) presenza di numerosi parassiti di Wright di solito raccolti in accumuli, raramente isolati.

b) cellule linfatiche a piccolo nucleo, poche a grosso nucleo e ben poche conservanti il protoplasma.

c) qualche raro globulo rosso.

Non abbiamo trovate grandi cellule mononucleate ripiene di Leishmanie, ma pensiamo che esse dovettero essere presenti, però distrutte dall'azione meccanica dello striscio. Abbiamo però trovato qualche polinucleato, ed in uno di essi osservammo una tipica Leishmania,

Non fu dato di rinvenire in parecchi strisci alcuna formazione a rosetta.

Il parassita ha presentato le sue note caratteristiche, ma abbiamo notato che il blefaroblasto in qualche caso non presentava contorni netti.

Il *ganglio* venne fissato e colorato cogli stessi metodi usati per il bottone. All'esame delle sottili sezioni troviamo:

- 1) aumento degli elementi cellulari della sostanza follicolare.
- 2) tumefazione delle cellule endoteliali dei seni tra loro addossate, di rado disgiunte (catarro dei seni).
- 3) grande ricchezza in linfociti della linfa in arrivo.
- 4) aumento lieve del connettivo delle maglie.

Nelle sezioni colorati col metodo Giemsa, ultima modificazione, non si osservano che scarse Leishmanie.

Non osservammo nè emorragie, nè zone necrotiche.

Le nostre osservazioni istologiche confermano quelle descritte dal Jeanselme, l'unico che se ne sia occupato prima di noi. L'adenite e la linfangioite non sono rare come pensa Plehn. Noi l'abbiamo trovata presente in tre dei quattro esempi che abbiamo finora studiato.

Studi sulla febbre del Mediterraneo in Italia nel triennio 1906-1909

PER IL PROF. UMBERTO GABBI

La mia relazione sulla febbre di Malta al Congresso di Medicina interna tenuto in Roma nel 1906, ha dato la spinta ad una serie veramente importante di studi sopra un argomento rimasto per molti anni in una singolare incertezza clinica ed in una grande oscurità etiologica.

Le mie seguenti affermazioni:

1°) che la cosiddetta “ *febbre infettiva*, o *febbre sudorale*, o *febbre continua epidemica* „ che si osservava in Sicilia e Calabria non potesse essere, nel maggior numero dei casi, che febbre di Malta;

2°) che la “ *febbre di Napoli* „ pure non fosse nella grande maggioranza dei casi che “ febbre di Malta „;

3°) che la capre indigeni e le incrociate fossero come le Maltesi, spontaneamente infette dal bacillo melitense;

4°) che la infezione melitense non fosse limitata alla Sicilia ed all'Italia Meridionale, ma con ogni probabilità si trovasse, sebbene meno frequentemente, anche nell'Italia Media e Superiore ed in qualche altra isola oltre la Sicilia, ebbero conferme da ogni parte.

La letteratura di questi tre ultimi anni, che ho raccolta, lo dimostrerà in una maniera limpidissima,

*
**

Dopo i miei lavori Giuffrè riprese a studiare coi suoi allievi un argomento nel quale egli aveva, alcuni anni prima, dato due pregevoli pubblicazioni, colle quali dimostrava clinicamente che la febbre miliare, la “ febbre infettiva „, la “ febbre miliare „ ecc. non erano che febbre di Malta. La conferenza da lui tenuta all'Accademia Medica di Palermo

(1909) racchiude quanto è stato fatto intorno all'argomento in Italia prima e dopo la scoperta di Bruce. I suoi allievi Pirrone, Venzo, Palumbo hanno portato i primi contributi intorno alle opsonine nell'infezione melitense, ed alla frequenza di essa nelle capre.

Trambusti ha pubblicato insieme ai suoi allievi degli studi veramente interessanti intorno all'anatomia patologica dell'infezione nel coniglio, alle lesioni delle cellule nervose ad opera del bacillo melitense, al potere emolitico dei prodotti tossici di esso, alla sua morfologia. Nella sua monografia egli ha desunto da una statistica dell'ufficio municipale d'Igiene una mortalità dell'infezione Bruciana che è in contrasto colla benignità che presenta specialmente fra noi in Sicilia. Insieme al suo allievo Donzello egli studia ora il problema della sieroterapia e noi ci auguriamo che egli possa essere più fortunato di Eyre, il quale ha con altri finora lavorato invano anche ad una possibile vaccinazione preventiva.

Pollaci, pure a Palermo, ha contribuito da solo e coi suoi allievi allo studio della morfologia e della vitalità del bacillo melitense, alla sierodiagnosi con liquido da vescicatorio, al potere agglutinante di alcuni liquidi nella febbre mediterranea.

Chimera, dell'Istituto d'Igiene, ha studiato un tema molto importante nei rapporti della profilassi, quello cioè di stabilire la percentuale delle capre infette a mezzo del Zammit-test, percentuale bassa in confronto a quella della Sicilia Orientale e della Calabria.

Feletti, a Catania, ha pubblicato diversi contributi clinici dai quali risulta che la febbre sudorale, o continua epidemica di Tomaselli, non è che la febbre di Malta. Dai suoi allievi vennero studiate la formula ematologica e la resistenza dei globuli rossi, già studiate nella mia Clinica, la deviazione del complemento e la importanza della latto-reazione, dal Pulvirenti saviamente modificata.

A Messina nel mio Istituto, vennero fatte dal Dott. Scordo, Assistente, delle ricerche sulla densità, alcalinità, viscosimetria del sangue, e dal medesimo Dott. Scordo delle indagini sul ricambio materiale, che videro la luce or non è molto per estenso e che in sunto furono comunicate al Congresso di medicina Interna nel 1908.

A Napoli la polemica promossa da Scalese e Castellino ha provocato un vivace risveglio sopra un argomento intorno al quale 35-40 anni prima fiorì tutta una letteratura di splendidi studi clinici ai quali si le-

gano i nomi di Borrelli, Fazio, Rummo, v. Schrön, Cantani, Cardarelli, Capozzi, De Renzi ed altri ancora. Arnaldo Cantani, juniore, studiando il lato ancora inesplorato dall'argomento, con indagini condotte con grande rigore scientifico e con mirabile acume, ha dimostrato che la febbre di Napoli non è che febbre di Malta in molti, moltissimi esempi. Le sue ricerche vennero confermate da Montefusco e da Rummo segnatamente è stato fatto un mirabile studio sulle febricole, studio che dovrebbero consultare tutti gli studiosi del problema delle febbri infettive.

Nella Clinica di De Renzi il Lucibelli ha fatto uno studio sulla sieroreazione di Wright, i cui risultati debbono essere accolti con grande riserva perchè sono in aperta contraddizione con una dottrina che è universalmente accettata. Il Cantani in un suo recente studio sul valore della emo-diagnosi nelle diverse forme di febricole ha sollevate opportune critiche al lavoro del Lucibelli e, se non erro, anche il Dott. Evangelista. Devesi pure al Cantani uno studio accurato sul potere pirogeno del b. melitense, intorno al quale ho portato io stesso un contributo con un mio lavoro sull'ascesso epatico. A Roma dopo gli studi di Arcangeli e di Cippitelli abbiamo avuto nel 1909 il contributo clinico del Dott. Trulli con due casi: l'uno del Reparto Ospedaliero del Prof. Ascoli, l'altro del Reparto Ospedaliero del Prof. Zeri.

A Firenze, nella Clinica Medica, si sono studiati altri casi dopo i primi osservati alcuni anni or sono, e lo Stefanelli ha pubblicato uno studio assai ben fatto sulla sierodiagnosi di Wright.

A Lucca il Bruschini ha osservato diversi esempi clinici di febbre di Malta; a Pisa, in provincia, ne è stato osservato pure qualche esempio; a Bologna dopo il caso illustrato dal Gnudi più nessun'altro. A Trieste recentemente ne illustrò alcuni casi il Dott. Gioseffi.

La letteratura italiana sul tema non riguarda soltanto la distribuzione geografica, ma anche la patogenesi e la diagnostica, che è stata indubbiamente in qualche punto fatta meglio conoscere da noi che dai Membri della commissione inglese per lo studio della febbre mediterranea. Certo l'anatomia patologica sperimentale è stata studiata in Italia meglio che altrove.

La breve rivista dimostra quanto si è fatto. Ma resta ancora molto e molto da fare. Infatti rimane da stabilire qual'è il principale veicolo del micrococco nel nostro organismo, qual'è la relativa importanza del

latte delle capre infette, della mosca e delle zanzare nella genesi della malattia, per il fatto da me constatato a Messina ed in Calabria, che le febbri melitensi si riscontrano numerose anche quando di mosche e di zanzare non vi è che qualche raro esemplare.

A Malta i casi si sono ridotti dal 70^o al 7-8^o quando si abolito l'uso del latte di capra, epperò c'è ragione di ritenere che quest'ultimo rappresenti la sorgente la più cospicua dell'infezione. Importa inoltre stabilire la frequenza della febbre mediterranea di fronte alla febbre tifoidale e paratifoide ed uscir da incertezze che impediscono di dar principio ad una lotta fondata su dati positivi. A mio giudizio la frequenza della prima supera d'assai quella della seconda. Anche in questi ultimi mesi io ho potuto studiare delle piccole epidemie in parecchi paesi della provincia di Messina (Giardini, Barcellona, Milazzo, San. Filippo Superiore) ed in qualcuno della punta Calabria. Come mi ha scritto l'insigne Collega De Renzi, quest'anno vi fu a Napoli una mite, ma diffusa epidemia.

Il danno individuale e sociale che provoca la febbre del Mediterraneo è di poco inferiore a quello che provoca la infezione malarica. Sembra a me che s'inponga il problema della profilassi tanto più che quello della terapia razionale rimane sempre un pio desiderio e l'antica formula curativa: " letto e latte e cambiamento d'aria „ domina ancora come prima la situazione.

Se si riuscirà a studiare bene la estensione della malattia da noi, e la percentuale delle capre infette, l'adozione delle principali misure profilattiche poste in atto a Malta, e indubbiamente efficaci, sarà il primo passo verso la liberazione da una malattia che per la sua resistenza ai medicamenti e pel suo ricorso di mesi e di anni rappresenta un danno economico individuale e sociale relevantissimo, specie nelle regioni meridionali d'Italia già per altre cause afflitte da una rilevante depressione economica. Un fatto poi degno del più alto encomio è questo che in Inghilterra si pensa di mandare una nuova commissione coll'intento di studiare il modo col quale la capra si infetta col micrococco. E noi quando cominceremo a difendere le popolazioni dell'Italia meridionale?

(1) In Sardegna è presente pure la febbre mediterranea come risulta da osservazioni non pubblicate dal Prof. Casagrande di Cagliari.

27783



TAV. I.

Fig. I-IV. — Elementi che contengono parassiti. Ob. imm. om. 2 mm. Oc. comp. 12 Zeiss.

Fig. 1-17. — Ciclo di sviluppo della Leishmania nell'uomo, 1-6 e 8-17. Oc. comp. 18. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss; 7 Oc. comp. 12.

Fig. 18. — Parassiti con due blefaroplasti. Oc. comp. 18. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss.

Fig. 19-23. — Forme a rosetta. Ob. imm. om. 2 mm. Zeiss. 19 e 21 oc. comp. 18; 20, 22 e 23 oc. comp. 12.

TAV. II.

Fig. 1. — Kala-Azar. Milza.

Fig. 2. — Idem Fegato.

Fig. 3. — Idem Gangli linfatici intorno all'arteria splenica.

TAV. III.

Fig. 1. — Kala-Azar. Rene. Emorragia. Oc. 6 comp. Ob. 5 Koristka.

Fig. 2. — Idem Rene. Grasso negli spazi intercanalicolari. Oc. 4 comp. Ob. 7 Koristka.

Fig. 3. — Idem Parassiti del Leishman nel rene. Oc. 6 comp. Ob. imm. Om. 1, 15 Koristka.

















