PROF. DOTT. FELICE JERACE
della R. Università di Roma

LE RECENTI CONQUISTE SUL CICLO EVOLUTIVO DEI PARASSITI MALARICI

(NUOVA CONCEZIONE PATOLOGICA DELLA MALARIA)

Estratto da « Le Forze Sanitarie », n. 22 del 30 novembre 1939-XVIII.

STAB. TIP. « EUROPA » - ROMA, VIA S. MARIA DELL'ANIMA, 45

PROF. DOTT. FELICE JERACE
della R. Università di Roma

LE RECENTI CONQUISTE SUL CICLO EVOLUTIVO DEI PARASSITI MALARICI

(NUOVA CONCEZIONE PATOLOGICA DELLA MALARIA)

Estratto da «Le Forze Sanitarie», n. 22 del 30 novembre 1939-XVIII.

STAB. TIP. «EUROPA» - ROMA, VIA S. MARIA DELL'ANIMA, 45

Introduzione. — Nessuno avrebbe pensato fino ad alcuni anni addietro, che vi fosse ancora qualche cosa da aggiungere a quanto era già noto sul ciclo di evoluzione dei parassiti malarici.

Si riteneva generalmente che, dopo la scoperta dei parassiti e del loro doppio ciclo di evoluzione nell'ospite vertebrato ed in quello invertebrato, la lotta contro la malaria sarebbe stata assai più agevole e che in un periodo di tempo relativamente breve si sarebbe arrivati alla totale scomparsa della malattia. Sembrò in quel tempo che, con un rimedio di sicura azione parassisticida, quale la chinina, non dovesse rimanere difficile prevenire e guarire definitivamente la malattia.

La lotta contro la malaria venne allora iniziata ed estesa con grande impegno e fiducia in tutto il mondo: la chinina venne distribuita a profusione, si organizzarono campagne dirette a prevenire ed a curare energicamente il male, ed a combattere i vettori dell'infezione. Ingenti somme sono state da allora profuse dai Governi dei diversi Stati; ma, dopo 50 anni circa, si deve purtroppo riconoscere che, fatta eccezione per i luoghi ove si è intervenuti con opere di grande bonifica, nonostante il danaro speso e l'abnegazione di coloro che della lotta contro la malaria hanno fatto lo scopo della loro esistenza, il problema fondamentale è rimasto press'a poco, nelle sue linee fondamentali, quello di una volta, nel senso che non si riesce tuttora nè a prevenire l'insorgere della malattia, nè ad impedirne le recidive.

Lo scetticismo sulla insufficienza delle conoscenze acquisite intorno ai problemi della malariologia, appare giustificato dalle dimostrazioni di alcune cifre che sono bene eloquenti: negli Stati Uniti d'America, ad esempio, è stato calcolato che la malaria costa ogni anno alla Nazione circa 100 milioni di dollari tra morti, perdite di giornate lavorative, provvidenze antimalariche di vario genere, riduzione del valore dei territori, ecc.; SINTON calcola che in India essa costi ogni anno al Governo britannico non meno di 6 milioni di sterline; in Italia essa produceva infiniti danni, ai fini dell'incremento demografico e dello sviluppo agricolo, economico e sociale di vaste regioni, rese squallide, deserte e improduttive dell'imperversare del flagello.

Malgrado le ingenti somme che i Governi delle varie Nazioni spendono annualmente da circa 50 anni per provvidenze antimalariche, un recente censimento faceva ascendere il numero dei malarici, esistenti nel mondo, a circa 800 milioni, cioè a più di un terzo della popolazione totale, con 3.500.000 decessi annuali. Nel solo Impero indiano SINTON calcola che vi siano ogni anno 100 milioni di persone che soffrono di malaria.

Tra i vari lati oscuri che la malaria presentava, uno dei più enigmatici era quello dell'insuccesso, praticamente costante, della profilassi causale dell'infezione. E' opinione ormai condivisa dalla grande maggioranza dei malariologi, e sancita dall'esperienza, che non è possibile, mediante la somministrazione di rimedi antimalarici, pur di provata efficacia curativa, prevenire la malattia nei soggetti che si espongono alla puntura di zanzare infette. Con ciò non si vuole intendere che la profilassi fallisca sempre; ma è certo che l'insuccesso va considerato come regola ed il successo come eccezione.

L'introduzione della malarioterapia nella cura della paralisi progressiva ha offerto un largo campo sperimentale in questo senso, ed i vari ricercatori che hanno condotte esperienze con la chinina e con l'atebrin hanno tutti concordemente espresso opinione sfavorevole circa l'efficacia della profilassi antimalarica causale.

Gli sporozoiti non penetrerebbero nei globuli rossi. — L'insuccesso della profilassi medicamentosa indusse S. P. JAMES, nel 1931, ad esprimere i suoi dubbi circa l'esattezza delle nostre conoscenze su ciò che avviene degli sporozoiti inoculati dalle zanzare nel sangue o nei tessuti dell'ospite. Bisogna riconoscere che i dubbi in proposito da lui sollevati, non erano infondati, poichè, sebbene lo SCHAUDINN nel 1902 avesse descritto il meccanismo della penetrazione degli sporozoiti nei globuli rossi ed in qual modo vi si trasformassero in parassiti endoglobulari, nessuno dopo di lui era più riuscito a ripetere tali osservazioni. JAMES avanzò allora l'ipotesi che gli sporozoiti venissero trasportati dalla corrente del sangue alle cellule del reticolo-endotelio dei polmoni e di altri organi, ove avrebbe avuto inizio un ciclo di evoluzione simile a quello dei parassiti del genere *Haemoproteus*, conosciuti più comunemente sotto il nome di *Halteridium*. I merozoiti originati dalla sporulazione avrebbero poi invaso gli eritrociti.

Bisogna ricordare che già nel 1900 il GRASSI, prima che lo SCHAUDINN rendesse note le sue osservazioni,

aveva espresso, circa il destino degli sporozoiti, l'opinione che « certamente gli sporozoiti, come dimostra il loro nucleo, non sono trasformabili direttamente in elementi del ciclo monogonico ordinario; deve avvenire perciò almeno una generazione con caratteri particolari ».

Ma quando si ebbe conoscenza delle esperienze dello SCHAUDINN, l'ipotesi del GRASSI venne dimenticata; nè egli stesso ritornò più sull'argomento; la penetrazione degli sporozoiti nelle emazie sembrò un fatto dimostrato.

Bisogna ricordare che l'ipotesi d'un particolare ciclo di evoluzione dei parassiti negli organi interni, anzichè nelle emazie, era stata adombrata anche da GOLGI e da CARDUCCI, per spiegare l'insorgenza delle recidive.

Comunque, appare ormai certo e dimostrato da numerose esperienze eseguite da diversi ricercatori, che non è possibile veder penetrare gli sporozoiti nei globuli rossi, come SCHAUDINN aveva sostenuto.

Così RAFFAELE (dell'Istituto di malariologia « E. Marchiafava » diretto dal sen. prof. G. BASTIANELLI), mettendo degli sporozoiti a contatto con globuli rossi, ha osservato che non solo non vi sono mai penetrati, ma che non hanno mai subìto modificazioni, nè di forma nè di struttura, sebbene venissero tentati i più vari accorgimenti di tecnica.

Di fronte a numerose esperienze negative, RAFFAELE pensò, sempre più, alla possibilità di una fase particolare di evoluzione degli sporozoiti. Difatti, dovendo ammettere che i parassiti conducessoro originariamente vita libera, sembrava assai più verosimile pensare che l'adattamento fosse avvenuto entro quelle cellule la cui precipua funzione consiste nell'opporsi all'invasione di elementi estranei all'organismo. Egli ritenne poco probabile che i movimenti dai quali sono animati gli sporozoiti costituissero un elemento sufficiente ad indicare che la loro penetrazione nelle cellule ospiti sia un fenomeno attivo, piuttosto che passivo: anzitutto, questi movimenti sono per lo più lievissimi, e se mai hanno uno scopo, deve esser quello di agevolare la loro penetrazione nelle ghiandole salivari, ove divengono infettanti (*metaciclici*) come hanno dimostrato SANDICCHI e JERACE, dopo la rottura delle cisti nell'emocele delle zanzare. Difatti i movimenti si osservano più facilmente negli sporozoiti giunti da poco entro le ghiandole salivari, che in quelli i quali vi dimorano da parecchio tempo.

In base ai risultati dei suoi esperimenti, RAFFAELE ritenne più logico pensare, come lo JAMES, che gli sporozoiti penetrassero dapprima nelle cellule del reticolo-endotelio, per iniziarvi la loro evoluzione, che li avrebbe trasformati in elementi atti a penetrare nei globuli rossi.

Il singolare ciclo evolutivo di un parassita della malaria aviaria. — Un dato di fatto favorevole a tale ipotesi era costituito da alcune osservazioni, da lui eseguite sulla biologia speciale di un parassita degli uccelli, *Plasmodium elongatum*: nell'esaminare gli organi interni di uccelli morti d'infezione, egli potè constatare come, in tutti gli organi, e specialmente nel fegato, nella milza, nel midollo delle ossa e nei polmoni, vi fosse un reperto ricchissimo di elementi parassitari sprovvisti di pigmento e di dimensioni assai più cospicue degli schizonti che si rinvenivano in circolo entro i globuli rossi. Poichè, come aveva già osservato HUFF, questo parassita si rinveniva in circolo a preferenza entro cellule rosse immature, RAFFAELE ritenne, in primo tempo, che il singolare reperto osservato negli organi interni fosse in relazione alla peculiare tendenza di questo parassita ad invadere gli eritroblasti, e che l'assenza di pigmento fosse in relazione al grado di maturità dell'emazia ospite; ma osservazioni più estese e minuziose gli fecero rilevare come *P. elongantum*, oltre ad invadere le emazie immature, evolvesse anche in cellule endoteliali ed in cellule a grosso nucleo irregolare, somiglianti ai monociti del sangue. Concluse quindi che questo parassita avesse un ciclo particolare di evoluzione negli elementi del reticolo-endotelio, nel quale egli scorse una prova della possibilità invocata di una fase di evoluzione dei parassiti malarici negli organi interni, derivante dagli sporozoiti; queste varie osservazioni furono da RAFFAELE rese note nel 1934.

Nulla tuttavia provava che altri parassiti, oltre *P. elongatum*, avessero una simile fase di evoluzione negli organi interni e RAFFAELE iniziò ricerche su uccelli morti di infezione prodotta da un altro parassita, *P. relictum*, le quali però ebbero esito negativo. Ciò non deve meravigliare, perchè le numerose ricerche eseguite nei laboratori di tutto il mondo sugli organi interni di uccelli morti in seguito a questa infezione (dato che *P. relictum* è il parassita più comunemente usato per le ricerche di laboratorio), avrebbero certamente già messo in evidenza siffatto particolare ciclo evolutivo, qualora fosse stato facile ad osservarlo, come lo era quello di *P. elongatum*. Le stesse considerazioni valevano per la malaria umana, sulla quale esistevano migliaia e migliaia di osservazioni, riguardanti morti di perniciosa.

Durante l'incubazione non vi sono parassiti nel sangue. — Continuando le sue ricerche era stato osservato dal RAFFAELE che, aumentando il numero degli sporozoiti inoculati, non era possibile abbassare la durata del periodo di incubazione al di sotto di un certo limite, come se, in realtà, non vi fosse alcuna evidente relazione tra il numero di sporozoiti inoculati e la durata del periodo d'incubazione, la qual cosa non si accordava con la diretta penetrazione degli sporozoiti nei globuli rossi.

Mediante una serie di esperienze, inoltre, egli aveva dimostrato come, prelevando il sangue da individui inoculati con sporozoiti ed iniettandolo in altri individui, non si riusciva a provocare l'infezione se non 3-4 giorni dopo l'inoculazione e che il risultato era lo stesso se gli sporozoiti venivano immessi direttamente

in circolo. Se, invece degli sporozoiti, si inoculava, in un individuo, sangue infetto, per via endomuscolare, già poche ore dopo il suo sangue aveva, invece, la capacità di infettare un individuo nuovo. Tale differenza di risultati nei due casi non avrebbe dovuto esservi, se gli sporozoiti fossero penetrati direttamente nei globuli rossi, come fanno i parassiti inoculati col sangue, poichè questi producono merozoiti che invadono subito le emazie.

Le esperienze condotte in un primo tempo negli uccelli, e che erano state eseguite con lo stesso risultato anche dal KIKUTH in Germania, vennero poi ripetute da RAFFAELE e DE SANCTIS-MONALDI nell'uomo. Da paralitici inoculati con sporozoiti di *P. vivax* vennero fatte delle trasfusioni di 250 cc. di sangue in altri paralitici e l'attecchimento della malattia si ottenne solo dopo il 4° giorno d'incubazione: era quindi evidente che la trasformazione degli sporozoiti in parassiti endoglobulari richiedeva almeno 4 giorni di tempo.

L'insuccesso degli esperimenti sugli sporozoiti, la scomparsa rapida di essi dal sangue e la mancanza di potere infettante del sangue per alcuni giorni dopo avere inoculato gli sporozoiti (fase negativa), rappresentavano elementi bastevoli a far ammettere l'esistenza di una fase particolare di evoluzione dei parassiti malarici e ad incoraggiare ulteriori ricerche in proposito.

La scoperta dei parassiti apigmentati negli organi interni. — Fu iniziata, allora, una serie di esperienze negli uccelli sulle infezioni da *P. relictum*, parassita che, come si è visto, ha un comportamento molto simile a quello dei parassiti umani. In questi esperimenti RAFFAELE potè constatare che negli organi interni degli uccelli inoculati si trovavano dei parassiti sprovvisti di pigmento, molto somiglianti a quelli già osservati nelle infezioni da *P. elongatum;* tale reperto era osservabile specialmente durante il periodo iniziale dell'infezione, ma in realtà gli schizonti apigmentati non si osservano mai quando l'infezione si è molto diffusa nel sangue.

Alle ricerche di RAFFAELE su *P. elongatum* e *P. relictum*, vennero dietro quelle di JAMES e TATE, dell'anno successivo, su un parassita dei polli, *P. gallinaceum*; ed esse dimostrarono come nelle infezioni da questo parassita vi fosse un ricco reperto di schizonti apigmentati negli organi interni, somiglianti a quelli già descritti dall'autore italiano; TATE confermò poi le osservazioni di RAFFAELE su *P. relictum*, ed esse vennero successivamente confermate anche da KIKUTH e MUDROW, i quali osservarono, a loro volta, una fase apigmentata di evoluzione nelle infezioni da un altro parassita dei passeracei: *P. cathemerium*. BRUMPT, infine, confermò le osservazioni di JAMES e TATE, su *P. gallinaceum*.

Riguardo agli schizonti apigmentati nelle varie specie di parassiti, essi hanno caratteri morfologici così simili, che non è necessario intrattenersi su ciascuna specie separatamente.

Nel loro assieme, gli schizonti apigmentati hanno, all'ingrosso, una certa somiglianza con i parassiti endoglobulari; ma se ne distinguono subito, oltre che per il carattere fondamentale, *l'assenza del pigmento*, anche per il colorito più intenso ed uniforme del citoplasma e per le cospicue dimensioni. Il più delle volte si rinvengono liberi nella sostanza strisciata, ma a volte conservano i loro rapporti con le cellule ospiti; queste sono in maggioranza cellule endoteliali, non raramente tuttavia hanno l'aspetto di grandi mononucleati.

Il numero di merozoiti cui dà origine ciascuno schizonte apigmentato è variabile, ma è sempre molto maggiore di quello delle forme eritrocitiche; va da 30 a 60 merozoiti; certe volte, specie in *P. gallinaceum*, sembra anche maggiore, ma può darsi che in tali casi si tratti di diversi parassiti a contatto tra loro.

I merozoiti prodotti da ogni generazione apigmentata in parte penetrano nei globuli rossi ed in parte, presumibilmente, ritornano entro nuove cellule degli organi interni, ove ripetono il ciclo primitivo.

I canarini inoculati con sporozoiti, nelle osservazioni di RAFFAELE, praticamente sempre mostrano le forme apigmentate.

Nelle infezioni da *P. relictum*, le forme apigmentate si rinvengono sempre in numero scarsissimo. Il fegato e la milza sono gli organi ove riesce relativamente più facile reperirle; nel midollo delle ossa riesce molto più difficile. Il periodo in cui la loro ricerca è relativamente più facile è verso il 6°-7° giorno dopo l'inoculazione degli sporozoiti, e sono tanto più facilmente osservabili, quanto maggiore è la dose di sporozoiti inoculata. Gli elementi apigmentati non si osservano a lungo negli organi interni; col progredire dell'infezione del sangue il loro numero diventa sempre più scarso, ed essi finiscono con lo scomparire apparentemente del tutto, così che, come ho già detto, non si trovano di solito nei canarini morti per l'infezione.

Un simile comportamento induce a pensare che i merozoiti originati dagli schizonti apigmentati, dopo le prime generazioni, vadano per la maggior parte in circolo entro i globuli rossi e che il numero di essi che ritorna nelle cellule del reticolo-endotelio sia molto esiguo, per cui il reperto degli organi interni si riduce sempre più, sino a divenire negativo.

Sede e significato dei parassiti apigmentati. — Quando si è riferito sulla evoluzione dei Plasmodidi negli organi interni, si è detto che le forme apigmentate si sviluppano entro le cellule del reticolo endotelio. Tale affermazione, ripetuta più volte dal RAFFAELE nelle varie note pubblicate su tale argomento, è stata criticata. Si è detto anzitutto che il principio di un sistema reticolo-endoteliale non è stato sinora accettato da tutti gli istologi e che molti sono contrari ad ammetterlo; in secondo luogo, parrebbe che l'interpretazione data ad alcune delle cellule non sia conforme ai canoni dettati dai morfologi.

Bisogna notare che le ricerche di RAFFAELE si sono svolte nell'ambito di carattere specialmente parassito-

logico, e quindi fuori della dibattuta questione dell'esistenza o meno del sistema reticolo-endoteliale e della sua definizione. Le forme apigmentate furono trovate certamente nelle cellule di Kupffer, negli endoteli dei seni della milza, in quelli dei capillari cerebrali ed entro cellule molto simili, per l'aspetto del citoplasma, agli istiociti, cellule che vengono generalmente ascritte al sistema reticolo-endoteliale. Naturalmente, a volte non riesce facile definire, negli strisci di organi, l'esatta natura di alcune delle cellule che contengono i parassiti, anche perchè non sempre valgono a riconoscerle gli stessi criteri morfologici delle cellule del reticolo-endotelio umano. James e Tate, per evitare la scabrosa questione del reticolo-endotelio, hanno denominato le forme apigmentate «forme eso-eritrocitiche», cioè non contenute entro i globuli rossi; denominazione certamente felice, ma che tuttavia non risolve le difficoltà.

Circa l'origine ed il significato degli elementi apigmentati, Raffaele ritiene che non vi sia alcun dubbio che essi rappresentino la prima fase di trasformazione degli sporozoiti. A conferma di tale affermazione, stanno tutte le varie esperienze esposte in precedenza sulla «fase negativa» del sangue durante il periodo d'incubazione, quelle che dimostrano come in *P. relictum* le forme apigmentate si osservino dopo l'inoculazione di sporozoiti, ed il fatto da lui osservato in *P. elongatum* e da Kikuth e Mudrow in *P. cathemerium*, che cioè le forme apigmentate si rinvengono negli organi interni, prima che compaiano le forme endoeritrocitiche in circolo. James e Tate non sono riusciti, in *P. gallinaceum*, ad osservare le forme apigmentate prima che compaiano i parassiti in circolo; ma ciò dipende probabilmente dalle maggiori dimensioni degli animali, che rendono più difficile la ricerca. Siccome non può esservi dubbio che esse possano versarsi in circolo, come viene dimostrato dalla rapidità con cui a volte si diffondono nei vari organi, non v'è nulla di strano che si possano rinvenire anche in animali inoculati con sangue. Vi sono però parassiti, e sono quelli nei quali le forme apigmentate hanno diffusione maggiore, in cui la loro frequenza in circolo è maggiore che in altri. Così nelle infezioni da *P. relictum* è certamente molto difficile ottenere le forme apigmentate negli organi interni con inoculazione di sangue.

Solamente per *P. relictum* il numero e la diffusione di tali forme nel sangue sono piuttosto limitati; per cui vi è una minore probabilità di trasmetterle.

Le due fasi del ciclo monogonico o asessuale. — Secondo Raffaele, non si può assolutamente pensare che i parassiti dei globuli rossi possano ritrasformarsi in elementi apigmentati, poichè se ciò fosse, il reperto negli animali inoculati con sangue dovrebbe essere costantemente positivo, il che certamente non è. Egli crede, anzi, che si possa riuscire ad eliminare del tutto gli elementi apigmentati dal sangue ed ottenere delle infezioni che, trasmesse direttamente da animale ad animale, non dànno più luogo al reperto parassitario degli organi interni.

Da queste osservazioni egli conclude che il ciclo monogonico dei Plasmodidi degli uccelli è costituito da due fasi: 1) *una fase monogonica primaria apigmentata*, che deriva dagli sporozoiti, la quale si svolge nelle cellule del reticolo-endotelio; 2) *una fase monogonica secondaria pigmentata*, che si svolge nei globuli rossi.

Lo scopo delle ricerche eseguite negli uccelli è stato, com'è ovvio, quello di dimostrare in essi ciò che *a priori* appariva difficile dimostrare nell'uomo. Si può dire, anzi, che buona parte delle conoscenze sull'infezione dell'uomo siano derivate da ricerche sulla malaria aviaria, e tutto fa sperare che anche questa volta esso abbia potuto spiegare uno dei punti oscuri della malaria umana.

La scoperta di parassiti apigmentati nell'uomo. — Dopo le ricerche su *P. relictum*, Raffaele ha ritenuto che i parassiti dell'uomo dovessero avere un comportamento dello stesso genere, per cui le forme apigmentate avrebbero dovuto essere osservabili, prevalentemente se non esclusivamente, nel periodo iniziale dell'infezione; non era possibile, infatti, ammettere che un ciclo di vita dei parassiti così caratteristico, fosse sinora sfuggito all'osservazione.

Le ricerche sull'uomo sono, facilmente si comprende, molto ardue; le cospicue dimensioni degli organi e l'estensione del sistema reticolo-endoteliale nell'uomo, rendono la ricerca irta di difficoltà. Per avere delle probabilità di successo, la ricerca va eseguita durante il periodo d'incubazione della malattia ed il materiale utilizzabile per la ricerca, che si può ricavare dalla puntura di organi, quali il fegato e la milza, è così scarso, che praticamente non vale la pena di eseguirle. Il midollo delle ossa, invece, meglio si presta allo scopo, grazie alla facilità di esecuzione della puntura sternale, che fornisce relativamente un materiale abbastanza ricco e adatto all'osservazione. Disgraziatamente però il midollo delle ossa è in genere la sede meno preferita di evoluzione delle forme apigmentate, da quanto si può dedurre dallo studio delle infezioni degli uccelli. Nello stesso *P. cathemerium* il reperto del midollo delle ossa è relativamente scarso; nell'uomo quindi le probabilità di rinvenirvi degli elementi del ciclo apigmentato sono certamente minime.

Nonostante le difficoltà in questo campo, le ricerche sono state intraprese. Tutte le indagini eseguite da Raffaele per osservare la penetrazione degli sporozoiti umani nei globuli rossi avevano dato lo stesso risultato negativo che negli uccelli, ed avevano potuto dimostrare l'esistenza nella malaria umana di una prolungata «fase negativa» del sangue durante l'incubazione, ricerche che collimavano con altre identiche eseguite in America da Boyd e che sono state confermate da Ciuca e suoi collaboratori in Romania.

Furono allora inoculati dei paralitici con alte dosi di sporozoiti di *P. vivax* o di *P. falciparum*, praticando poi la puntura dello sterno verso il 5° giorno d'incubazione, e cioè quando dalle ricercre eseguite si era potuto stabilire che si versavano in circolo i primi pa-

rassiti; per aumentare le probabilità di successo, RAFFAELE ritiene conveniente di aspettare che si compiano almeno le prime due generazioni della fase apigmentata; tuttavia in alcuni pazienti la puntura dello sterno venne ripetuta a varie distanze di tempo.

In prolungate ricerche RAFFAELE è riuscito a trovare, tanto in pazienti inoculati con sporozoiti di *P. vivax*, quanto in quelli inoculati con *P. falciparum*, alcune forme molto simili a quelle rinvenute negli uccelli, e che egli ritiene rappresentino elementi della fase apigmentata dei parassiti malarici umani. Naturalmente, come era da aspettarsi, non sono stati rinvenuti che pochissimi elementi; ma essi tuttavia sembrano bastevoli a dare la dimostrazione dell'esistenza di questa fase di evoluzione nell'uomo.

E' probabile inoltre che nell'uomo, come avviene negli animali, vi siano casi nei quali la diffusione dei parassiti negli organi interni sia maggiore che in altri, e che aumentando il numero delle esperienze e delle osservazioni, aumenteranno le conferme. Non è improbabile che nei bambini molto piccoli il reperto degli organi interni debba essere più facile ad osservare, ma è molto difficile sperimentare su tali soggetti.

Del tutto recentemente, TARSITANO e LUCREZI (1939) e JERACE (1939) hanno segnalato nei malarici reperti di forme apigmentate nel sangue circolante, e CASINI (1939) entro gli endoteli cerebrali in un caso di malaria cronica.

Conclusioni. — Le varie ricerche esposte hanno dunque messo in rilievo, negli animali e nell'uomo, l'esistenza di una fase particolare apigmentata di evoluzione dei parassiti malarici, la quale spiegherebbe il perchè dell'insuccesso della profilassi causale dell'infezione, nonchè della prevenzione delle recidive.

Alla luce delle nuove conoscenze tutto il capitolo della patologia della malaria deve essere posto su basi nuove. La malaria, che sinora era considerata come una classica malattia parassitaria del sangue — tanto che i parassiti malarici erano chiamati *ematozoi* — ora diviene una infezione assai più complessa, che coinvolge tutto il sistema reticolo-istiocitario.

I parassiti del ciclo apigmentato sono apparentemente poco sensibili all'azione dei rimedi antimalarici finora conosciuti: quindi gli sforzi delle ricerche chemioterapiche dovranno, ora, essere diretti a trovare dei rimedi attivi sulle forme apigmentate. Solo allora si potrà praticare una profilassi causale efficace e prevenire le recidive e la cronicizzazione dell'infezione.