

mon 74/13

Istituto di Patologia Medica e Metodologia clinica della Regia Università di Roma
Direttore: Sen. Prof. NICOLA PENDE

MARIO SPOSITO

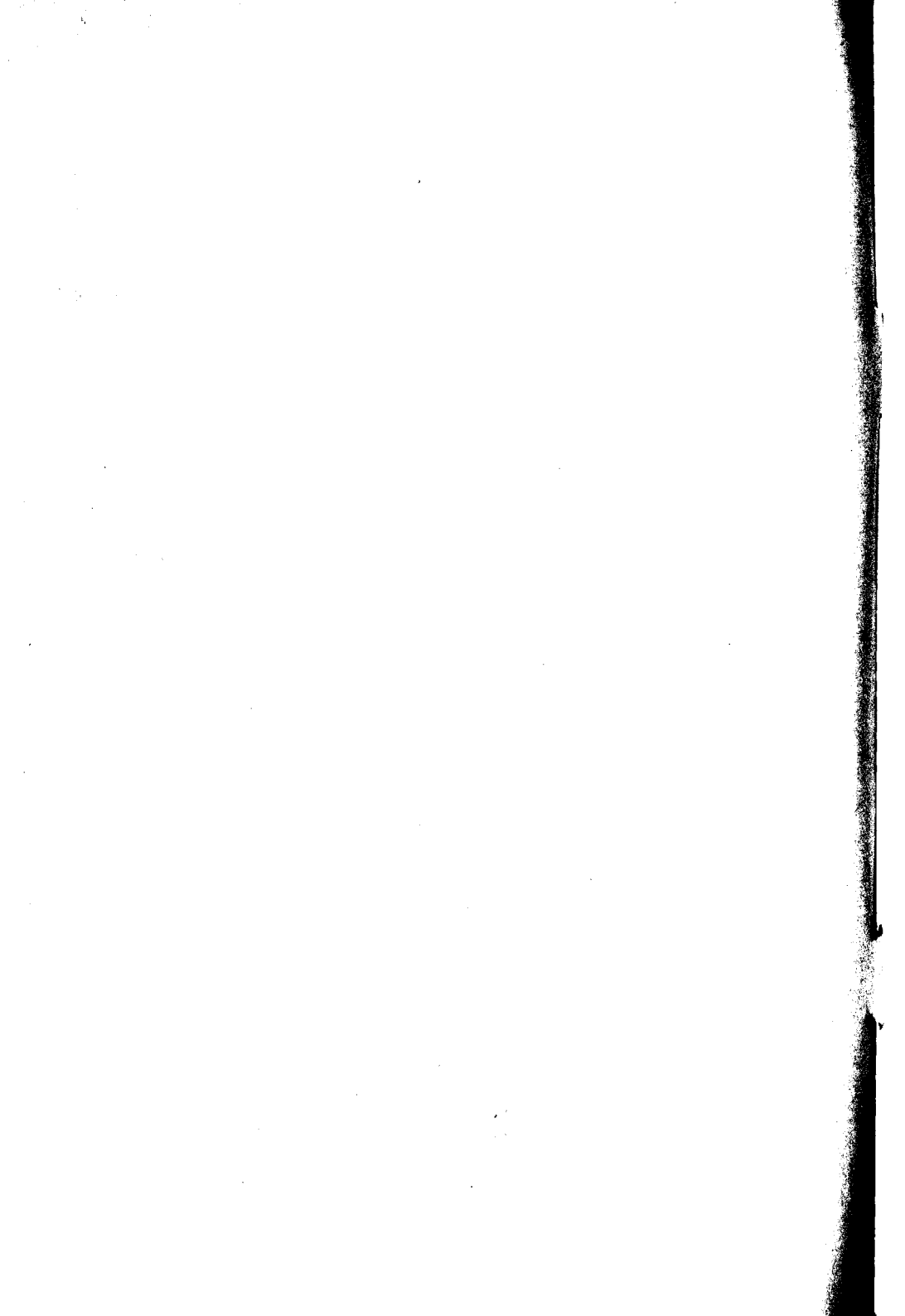
LA LEISHMANIOSI VISCERALE NELL'ADULTO
STUDIO CLINICO ED ANATOMOPATOLOGICO

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXIII (VIII della Nuova Serie) - 1942-XX



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA



LA LEISHMANIOSI VISCERALE NELL'ADULTO

STUDIO CLINICO ED ANATOMOPATOLOGICO

MARIO SPOSITO — ASSISTENTE

Il capitolo delle leishmaniosi si può dire di recente inquadramento pure essendo malattia di antichissima data riconosciuta specialmente in Oriente e più specificatamente in India. Il loro nome corrente infatti di Kala-Azar ha un'etimologia indiana ed equivalente, secondo alcuni, a malattia nera (Kala = nero, Azar = malattia). Forse ad indicare l'esito letale a più o meno breve scadenza della malattia stessa.

Ma con la scoperta dell'agente etiologico da parte di LEISHMAN, DONOVAN e LAVERAN aumenta il quadro nosografico delle leishmaniosi in senso lato ed al tipico Kala-Azar indiano si aggiunge il Kalazar mediterraneo o infantile, anche esso viscerale nonché le forme cutanee altrimenti chiamate bottone d'Oriente o leishmaniosi cutanea americana.

Il quadro schematico quindi delle leishmaniosi si fissa nei seguenti punti: 1) *forme viscerali* comprendenti: a) Kalazar indiano o leishmaniosi viscerale degli adulti (da Leishmania Donovanii); b) Kalazar mediterraneo o leishmaniosi viscerale dei bambini (da Leishmania infantum); 2) *forme cutanee* comprendenti: a) leishmaniosi cutanea o bottone di oriente (Leishmania tropica di Wrigth); b) Leishmaniosi americana o rinofaringite ulcerosa o espundia (Leishmania tropica varietas americana).

Si veniva cioè a creare nella classificazione tra le forme viscerali una divisione schematica etiologica geografica, patogenetica, d'età e clinica. Però tale schematismo coi vari studi è andato man mano cadendo. Infatti le ricerche più moderne hanno dimostrato come l'elemento etiologico non sia differente nelle varie manifestazioni cliniche, ma che

i vari tipi di leishmanie siano morfologicamente e culturalmente identici [AUBRY e BENHAMOU (44)]. Non solo ma da alcuni AA. è affermata l'unità etiologica anche con le leishmaniosi cutanee. Quindi la questione del Kalazar viscerale veniva ristretta ad un campo puramente statistico, in quanto si diceva che quello indiano colpiva gli adulti mentre quello mediterraneo i bambini. Questo schema classico usato anche in diagnostica differenziale, secondo cui la leishmaniosi mediterranea colpiva esclusivamente il bambino, è venuto attaccato dai casi di leishmaniosi nell'adulto autoctoni pubblicati in questi ultimi anni. In tale maniera si è venuto delineando un nuovo quadro clinico nel capitolo della leishmaniosi viscerale mediterranea, la divisione cioè tra il Kalazar infantile e le forme dell'adulto.

Mentre frequenti però sono le forme viscerali nel bambino molto rare sono quelle nell'adulto.

FENICIA poteva raccoglierne in Italia 79 casi pubblicati dal 1903 al 1937 di cui però ben 39 tra i 10 e i 20 anni, 23 fra i 20 e 30 anni, 7 tra i 30 e 48 anni, 6 tra i 40 e i 50 anni, 2 tra i 50 e i 60, 1 tra i 60 e i 70 anni. Da allora in Italia ne sono stati pubblicati pochi altri [(MONTANARI (103), SCAFFIDI (104), SAVAGNONE (105), PICCINELLI (106)].

Ricordo solamente il caso di PICCINELLI di una donna 24-enne vivente in Roma, per l'eccezionale abbondante reperto parassitifero ematico e la associazione con una infezione tifosa, guarita in breve tempo sia dal tifo che dalla leishmaniosi.

Le osservazioni anatomopatologiche sono rare in Italia.

Credo perciò degno di interesse rendere noto un caso di leishmaniosi in uomo di 40 anni con contemporanea infezione malsuona in cui la terapia antimoniale non sortì alcun beneficio.

Prima di descriverlo credo opportuno riportare il quadro clinico ed anatomopatologico ancora non ben chiarito della leishmaniosi viscerale quale nell'adulto si presenta.

ETIOLOGIA.

Le leishmaniosi viscerali sono causate da un parassita protozoario: leishmania Donovanii pel Kalazar indiano e leishmania infantum per quello mediterraneo.

Morfologia. — Si presenta differentemente negli organi e nelle culture :

a) Negli organi ha l'aspetto di corpicciuoli circolari od ovalari della grandezza di 2-4 μ . Essi hanno nell'interno due masse di cromatina facili a mettere in evidenza una poco colorata che è il nucleo, l'altra bacilliforme molto colorata che è il blefaroblasto. Il nucleo può essere centrale od eccentrico e si colora in violetto col Giemsa, il blefaroblasto si presenta invece sempre eccentrico rispetto al nucleo e da esso si stacca il rizoplasto, vestigia del flagello che assume invece un colore rosso. Si ritrova sempre incluso nelle cellule (mononucleati, macrofagi degli organi, cellule endoteliali, raramente nei leucociti).

b) Nelle culture si sviluppa un flagellato di 10-20 μ di lunghezza dotato di grande mobilità con un citoplasma granuloso con un flagello anteriore con grosso nucleo, privo di membrana ondulante con blefaroblasto bacilliforme al polo anteriore. Si moltiplica per divisione semplice o multipla.

Culture. — Le culture furono ottenute dapprima da NICOLLE (1908) poi da NICOLLE e SICRE su terreni di Novy-MacNeal-Nicolle in cui si conservano per molto tempo. Il parassita si sviluppa ad una temperatura ottimale di 22 gradi ed è ucciso col calore a 45°. La luce non ha nessuna azione sul suo sviluppo mentre le radiazioni ultraviolette sono mortali se prolungate per 40'; così pure i parassiti sono uccisi da soluzioni di carbonato di sodio all'1 % o d'acido cloridrico al 5 %.

PATOGENESI.

Riguardo alla patogenesi del Kalazar indiano si disputava nel campo le due ipotesi di MANSON e LOW (1903) che riteneva la leishmaniosi come una infezione attraverso il tubo digerente e quella di ROGERS (1905) secondo la quale il veicolo della Leishmaniosi doveva identificarsi con la cimice.

Riguardo al Kalazar nostrano già BASILE in Italia e SERGENT, LUÉRITIER e LEMAIRE erano stati indotti dalle loro esperienze a prender posizione contro l'ipotesi di ROGERS, ma la scoperta dei vettori del parassita si deve ad ADLER e THEODOR. Essi infatti dimostrarono in una serie di lavori molto

interessanti e scrupolosamente redatti (2-3) che la trasmissione della leishmaniosi mediterranea avviene per opera di un flebotomo e precisamente del *Ph. perniciosus* e in minor grado per opera del *Ph. Maior*. Tali ricerche erano un naturale seguito di quelle iniziate per la leishmaniosi cutanea e che già avevano dimostrato la trasmissibilità attraverso i flebotomi. SINTON (4) aveva infatti dimostrata la trasmissione della leishmania tropica da parte del *Ph. Sergent* ed aveva indicato il *Ph. argentipes* nelle Indie, il *Ph. chinensis* in Cina e il *Ph. perniciosus* nel Mediterraneo. Per le Indie e per la Cina l'ipotesi di SINTON fu suffragata dalle esperienze di KNOWLES, NAPIER e SMITH (5), HERTIG (6), PATTON e HINDLE (7). Possiamo ora quindi considerare varie specie di flebotomi come trasmettitori dei parassiti della leishmaniosi. I flebotomi sono ditteri della famiglia delle Psychodidae, sottofamiglia Phlebotreminae, sottordine Nematoceri. Sono insetti piccoli lunghi circa 2 mm. di colore giallo chiaro con ali caratteristiche orientate in alto e distanziate ad ali d'angelo che oltrepassano l'addome in lunghezza piuttosto appuntite. Tali insetti compaiono in estate in grande quantità da maggio ad ottobre, preferiscono le camere da letto e le stalle cercando i luoghi oscuri. Pungono i mammiferi di notte in completa oscurità e solamente le femmine sono emofaghe. Le punture in genere passano inosservate; le larve sono deposte nei posti più sporchi ed umidi.

I corpi di Leishman pervenuti nel tubo digerente del flebotomo emettono un flagello poi si dividono, si allungano e si trasformano fino alla forma di leptomonade piccola, matura che compare quattro giorni dopo il pasto infettante. Essa è localizzata al cardias ma si sposta cranialmente, talchè al quinto giorno si trova nella parte anteriore dell'apparato boccale dell'insetto per cui l'inoculazione con la puntura è fatale. Non si hanno mai formazioni sporigene. Qui si innesta il problema del serbatoio del parassita che è necessario nel suo ciclo. Infatti se le forme di leishmaniosi asiatica sono endemiche a carattere continuo ed i vettori (*Ph. argentipes*, *chinensis*, *mongolensis*) si ritrovano in tutte le epoche dell'anno, sicchè il virus viene propagato da uomo a uomo, le forme viscerali mediterranee invece hanno un carattere squisitamente stagionale. Infatti la morbilità si accentua nella seconda metà dell'inverno ed all'inizio della primavera. Dob-

biamo allora domandarci dove sverna il parassita dato che le larve non sono infestate nè infestabili. Anche a questo riguardo numerose sono state le ipotesi: si pensò ai gechi, ai cammelli, ad alcune piante dell'Africa [LARROUSE (8)]; ora si ritiene che sia il cane. Da quando infatti NICOLLE e COMPTE (1908) indentificarono la leishmania infantum come responsabile della leishmaniosi canina e viscerale dell'uomo, era logico avanzare l'ipotesi che il cane fosse la riserva del virus [NICOLLE e MANCEAUX (9)]. Tale ipotesi suffragata da numerose ricerche sperimentali [BASILE (10), PULVIRENTI (11), PANTÒ (12)] concorda anche col quadro geografico di diffusione della malattia perfettamente sovrapponibile con quello della leishmaniosi canina [REDAELLI (13)], e d'altra parte ricerche di ADLER e THEODOR (14) dimostrarono che la pelle del cane infetto anche se macroscopicamente integra è ricchissima alle volte più della milza di parassiti che culturalmente e biologicamente non si possono distinguere dalla leishmania infantum.

Possiamo quindi concludere riguardo alla maniera di diffusione e trasmissione del parassita della leishmaniosi in maniera unicista riguardo ai vari tipi di Leishmanie. Varie specie di flebotomi infettano l'uomo e si infettano per il Kalazar indiano direttamente da un altro uomo; dal cane infetto invece per il Kalazar mediterraneo. Questa teoria unicista che si riporta ad un unico agente morbigeno e ad una unica modalità di trasmissione trova però l'ostacolo clinico delle varie forme specialmente per quanto riguarda la leishmaniosi cutanea e la viscerale. A questo proposito ci sembra suggestiva l'ipotesi di NAPIER e KRISHNAN (15). Questi Autori pensano che la leishmania deposta dal flebotomo sulla cute resterebbe localizzata al punto inoculato; la mobilitazione di essa sarebbe sempre condizionata all'intervento di una concausa morbosa, in genere una malattia intercorrente (tifo, malaria) per cui nei soggetti non immunizzati si avrebbe l'insorgenza del Kalazar, in quelli relativamente immuni soltanto una estensione della manifestazione cutanea.

ANATOMIA PATOLOGICA.

Poche sono in Italia le osservazioni anatomo-patologiche riguardo la leishmaniosi viscerale dell'adulto.

a) *Fegato e milza*. — La prima osservazione in Italia è stata quella di FULCI e BASILE (16) nel 1911 che sezionando il cadavere di un giovane di 19 anni misero in evidenza una cospicua splenomegalia di consistenza aumentata con follicoli poco evidente e connettivo sviluppato; il fegato era di colorito ocraceo e non manifestava alterazioni di alto grado ma solamente scarsi depositi emosiderinici. In seguito FRANCO (17) osservava in un suo caso splenomegalia con follicoli e trabecole poco visibili senza però fibroadenia e parassiti soprattutto nelle cellule del reticolo di Tigri. Più interessanti erano le sue osservazioni a carico del fegato che si presentava grande, congesto con cirrosi allo stadio di infiltrazione parvicellulare ed in alcuni casi, ma mai notevolmente, si poteva notare una tendenza alla neoformazione biliare. I parassiti si trovavano esclusivamente nelle cellule di Kupfer.

A carico della milza in due casi di GIUNTI (18) si ritrovavano sempre iperplasia connettivale, aspetto lacunare dell'organo, residui di formazioni linfatiche e ispessimenti dell'arteria centrale dei follicoli malpighiani.

Costante l'aumento del numero e del volume degli elementi istiocitari sempre ripieni di parassiti. In un caso poi sempre il GIUNTI descrive a carico del fegato un aspetto microscopico molto simile ad una vera cirrosi con alterazione cioè della normale struttura epatica, infiltrazione di piccole cellule rotonde e plasmacellule negli spazi portobiliari ed iperplasia del tessuto reticolare con cellule gremite di parassiti.

Ma le osservazioni sono numerose in India dove molti AA. su molto materiale hanno potuto studiare ampiamente il quadro anatomopatologico dell'epatosplenomegalia leishmaniosica. Pur tuttavia un quadro tipico non si può ancora dettare neppure col prezioso apporto dell'anatomia patologica della leishmaniosi del cane. Anche negli animali infatti lo stesso aspetto macroscopico dell'organo varia a seconda dello stadio e delle acuzie dell'infezione [TOMMASELLI (19)]. D'altra parte REDAELLI (20) che ha studiato a fondo l'argomento, arriva a parlare di focolai infiammatori nodulari nel fegato che avrebbero il significato di tubercoli-parassitiferi e che costituirebbero una vera e propria epatite diffusa specifica.

In una recente nota di LENZI (21) l'autore riportando due casi di l. v. in adulti, riassume la questione anatomopatologica osservando come l'ipertrofia della milza è costante e spesso

enorme, ma la sua consistenza non è aumentata in tutti i casi. Infatti nei casi a più lento decorso la consistenza della polpa è più solida: il reticolo quindi si iperplasmizzerebbe col durare dell'infezione aumentando la durezza dell'organo [CHRISTOPHERS (22)]. Inoltre il LENZI mette in particolare rilievo un dato già descritto da GIRAUD e CANDIÈRE (23), la sclerosi cioè dell'arteria centro follicolare e l'aumento del connettivo perifollicolare con formazione di un anello più o meno completo alla periferia del corpuscolo di Malpighi (aspet en cocarde).

Riguardo al fegato mentre DIONISI (24) non ha osservato in modo costante alterazioni del tessuto connettivo degli spazi interlobulari, ROGERS (25) parla di vera cirrosi di tipo intra-lobulare; FRANCO (17) invece, di cirrosi allo stadio di infiltrazione parvicellulare e di neoformazione biliare; reperti questi ritrovati anche da BRAHAMACHARI (26).

Volendo riassumere le alterazioni più caratteristiche e frequenti nella l.v. dell'adulto a carico degli organi ipocondriaci possiamo dire:

1) *Milza*. — Si presenta sempre notevolmente aumentata di volume, di consistenza notevolmente aumentata nei casi di leishmaniosi a lungo decorso, piuttosto molle in quelli acuti. I follicoli sono poco visibili, la capsula inspessita, la polpa rattenuta; questo specialmente evidente quanto più vecchia è l'infezione. Microscopicamente possiamo ritenere come dati fondamentali: l'iperplasia del sistema reticolare con cellule istiocitarie gremite di parassiti, l'aspetto a tipo lacunoso con cellule di rivestimento parassitifere, l'aumento del connettivo perifollicolare con sclerosi dell'arteria centro-follicolare.

2) *Fegato*. — Ingrandito con margini arrotondati, aumento di consistenza, al taglio già i rilievi macroscopici possono indicare fatti degenerativi e iperplasia connettivale. Microscopicamente: iperplasia reticolare con elementi istiocitari ripieni di parassiti, cirrosi di tipo parvicellulare o intra-lobulare, vari stadi degenerativi a carico delle cellule parenchimali.

3) *Midollo osseo*. — I più svariati quadri morfologici midollari sono stati descritti nella l.v.

I più vecchi lavori di SEVERINO (27) JEMMA e DI CRISTINA (28), MARTELLI (29), parlano di una ipoplasia mieloidica ed eritroblastica e BARBIERI (30) e RUFFINO (31) osservano che l'emopoiesi è tanto meno attiva quanto più il midollo è infarcito di parassiti. Tale quadro si allaccia molto bene al reperto periferico del sangue: anemia cioè con forte leucopenia neutrofila, monocitosi e raramente cellule reticoloendoteliali in circolo [CAS e HU (32), DI CAPUA (33), BASERGA (34)]. Si deve quindi interpretare il reperto anatomico patologico del midollo come una mielosi a tipo aplastico o ipoplastico dovuta ad uno sviluppo dell'elemento primitivo midollare verso la forma non ematica ma reticolo endoteliosa. E che l'anemia e la leucopenia debbano interpretarsi in questo senso è confermato anche dal reperto di scarse o mancanti cellule pigmentifere nella milza (VISENTIN, SEVERINO, ecc.) e i lavori di DI CRISTINA (35) e LONGO (36) che dimostrano una scarsità o assenza di neoproduzione leucocitaria per sostanze stimolanti la leucopoiesi.

Ma non sempre il quadro midollare è di tipo aplastico. Esistono infatti descrizioni di midolli iperfunzionanti. E questi si possono bene spiegare [BASERGA (34)] tenendo presente la varia intensità dello stimolo del parassita sul midollo o meglio sullo emoistioblastio. Infatti a varia intensità varia può essere anche la risposta della cellula primitiva midollare quando ancora l'orientamento alla funzione fagocitaria delle leishmanie non è ancora massivo, l'emoistioblastio può e si evolve ancora in senso emopoietico.

4) *Ghiandole linfatiche.* — Scarsa e discordante è la letteratura riguardo alle ghiandole linfatiche.

REDAELLI (37) studiando sperimentalmente nel cane conclude l'analisi riassumendo i fatti costanti in:

a) tumefazione delle ghiandole dovuta a tumefazione dei follicoli ed ingrandimento dei setti interlacunari e delle lacune della polpa. Tale tumefazione è dovuta all'aumento delle cellule linfoidi nei follicoli e delle cellule reticolari e plasmatiche nei setti interlacunari;

b) mai fibroadenia nè fatti regressivi come nella milza;

c) parassiti presenti solo negli emoistioblasti proliferati nei setti interlacunari della midollare mentre sono assenti in quelli del reticolo follicolare.

I fatti non osservati costantemente sarebbero invece :

- a) spiccata funzione eritropoietica ;
- b) gran quantità di globuli rossi ;
- c) funzione emocateretica ;
- d) presenza di cellule globuloparassitifere.

Tuttavia mentre il REDAELLI ritrova queste alterazioni diffuse nel sistema linfoghiandolare, nella anatomia patologica del bambino le alterazioni sarebbero localizzate alle ghiandole dell'ilo della milza [FRANCO (38)], nell'uomo, poi, in un caso pubblicato da LENZI (39), si parla invece a proposito di alcune linfoghiandole di fibroadenia in fase più o meno avanzata e nei cordoni midollari di ispessimento della trama reticolare con presenza di cellule del reticolo iperplastiche ed alcune parassitate.

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSTICA.

1) *Incubazione.* — Molto varia nella leishmaniosi. Si calcola un periodo medio di 1-2 mesi. Esistono però casi di dieci giorni di incubazione come di anni. Particolarmente frequenti queste incubazioni molto lunghe nelle forme dell'adulto.

2) *Periodo prodromico.* — Mal conosciuto e con sintomi non tipici : malessere, stanchezza, dimagrimento, turbe del tubo digerente (anoressia, qualche scarica diarroica) ; alle volte temperatura sub-febrile. Tali segni non permettono una diagnosi e perciò passano inosservati o portano facilmente ad errori diagnostici.

3) *Periodo di stato.* — Possiamo schematizzare così :

- a) sintomi essenziali : febbre, anemia, epatosplenomegalia ;
- b) sintomi secondari ed accessori ;
- c) segni ematologici ;
- d) modificazioni umorali ;
- e) segni diagnostici parassitologici.

Febbre. — Estremamente difficile è, studiando i casi pubblicati di leishmaniosi v. a., dare un quadro grafico della temperatura. Possiamo dire che la febbre è caratterizzata

dalla precocità e dalla irregolarità. In genere tocca alte cuspidi fino verso i 40°, rapidamente, molto spesso senza brivido, alle volte con brivido (più frequente nell'adulto che nel bambino) ma mai manca la profusa sudorazione alla sua defervescenza per crisi. Tali accessi febbrili sono in genere rapidi di 1-2-5 ore e lasciano posto in genere ad una spiccata ipotermia (35-36°) oppure ad una temperatura subfebbrile. Il numero e la durata di questi nella stessa giornata sono molto vari; infatti mentre nella leishmaniosi del bambino la irregolarità degli accessi e il loro numero è molto notevole, nell'adulto si osserva più frequentemente un solo accesso nelle 24 ore con completa apiressia intermedia. Alle volte anzi si può presentare un solo accesso quotidiano che riproduce così il quadro della intermittenza quotidiana della malaria. La durata dei periodi globali è molto varia ed irregolare. Sono descritti infatti casi di tipica ondulanza [CORONA (40), ASCOLI (41), SORGE (42)], casi di remissione di tempo variabilissimo; in un caso [SORGE (43)] fu osservata completa apiressia dopo un primo periodo febbrile fino alla morte.

Splenomegalia ed epatomegalia. — Nelle leishmaniosi la splenomegalia è sempre molto accentuata. Nel bambino è assai cospicua, comincia con i primi accessi febbrili, si ingrandisce in seguito sempre più indurendosi fino ad occupare tutta la fossa iliaca sinistra. Nell'adulto possiamo dire che la splenomegalia è costante [ricordiamo una sola osservazione quella di LOW (45) in cui mancava], ma nel complesso meno sviluppata che nel bambino. Nella gran parte dei casi pubblicati essa sorpassa l'ombellicale trasversa ed è quindi circa 6 cm. dall'arcata costale. La grandezza poi della splenomegalia come pure la sua consistenza non sono come nel bambino proporzionali alla durata e gravità della malattia, ma piuttosto all'andamento della malattia stessa ed ai periodi di remissione febbrile. La milza è ingrandita in tutti i suoi diametri, non deformata, liscia, in qualche raro caso modicamente dolente specialmente nel periodo di incremento febbrile.

L'epatomegalia modica, con fegato di consistenza aumentata a margini regolari, indolente, si può dire costantemente associata alla splenomegalia. In Italia solamente ARESU (46) e CORONA (47) riportano due casi senza epatomegalia.

Più interessante è invece un quadro clinico della l.v. che si osserva quasi esclusivamente nell'adulto: le cosiddette *forme epatiche del Kalazar* dell'adulto. In queste forme per prime messe in evidenza da POINSO (48) e GIRAUD (49) l'epatomegalia che normalmente è modica, supera la splenomegalia e si associano spesso fenomeni di insufficienza epatica. In Italia riguardo a queste forme sono da ricordare: il caso di GUERRICCHIO (50) in cui il fegato debordava di 14 cm. dall'arcata costale ed esisteva pure ittero, prurito, urobilinuria e pigmenti biliari nelle urine e reazione Hiymans positiva pronta nel siero, ed ancora quelli simili di ASCOLI (51) e SORGE (52).

Quanto al problema se si possa instaurare una cirrosi da l. abbiamo già visto come i pareri anatomo-patologici siano molto discussi e disparati. Ma restringendo qui la discussione al campo puramente clinico e comprendendo col nome di Cirrosi anche le sclerosi e pseudocirrosi-epatiche, dobbiamo ammettere se pur rara ed eccezionale la possibilità che la l.v. dell'adulto possa portare ad un quadro clinico di ascite ed insufficienza epatica. In Italia ben pochi sono i casi pubblicati che si possono riavvicinare a questo tipo: ricordiamo solamente un caso di GABBI (53) in un uomo di 38 anni in cui si parla di cirrosi epatica complicante il quadro del Kala-Azar, quello di MANORI (54) in giovane di 13 anni con modica ascite e quello di CORONA (47) con fegato non palpabile ed ascite notevole.

Anemia. — È un sintomo costante più marcato però nelle forme dei bambini che si accentua col progredire della malattia. Si manifesta con un pallore variamente descritto dagli AA.: ferreo, grigiastro, tendente al bruno, giallastro, oeracco, cereo, cera vecchia, pallido lucido, PIERI (55) insiste su un colorito tipico «laiteux» più accentuato sulle mucose intorno alla congiuntiva degli occhi.

B) Segni secondari ed accessori.

1) *Condizioni generali.* — Molto varie a seconda dello stato della malattia. In genere astenia e dimagrimento molto accentuati. Non mancano casi però in cui le condizioni generali si mantengono buone e i pazienti possono lavorare durante gli intervalli dei rialzi febbrili.

2) *Cute e mucose.* — Oltre all'anemia che si manifesta col caratteristico pallore, di notevole importanza sono le pigmentazioni (secondo alcuni anzi il nome di Kala-Azar dipenderebbe da tale manifestazione) di colorito ocraceo, di grandezza variabile; la loro importanza diagnostica è però limitata data la poca frequenza di comparsa. Sulla cute possono ancora presentarsi petecchie e manifestazioni emorragiche in periodo terminale interpretabili come fatti di insufficienza epatica. Ancora a carico della cute PIERI (55) segnala seppure raramente delle formazioni nodulari intorno alle labbra, sulle mani, ecc. non ulcerate, in cui si potrebbero dimostrare le leishmanie. Sarebbero quindi interpretabili come forme associative con la leishmaniosi cutanea.

3) *Sottocutaneo.* — Alle volte edemi alle gambe e ai piedi, al sacro, più raramente alla faccia di natura diserasica.

4) *Apparato linfatico.* — Spesso nella l. si può mettere in evidenza micropolioadenopatia diffusa. Nell'uomo l'ipertrofia linfatica è poco frequente, poco marcata all'inizio, più evidente nel periodo di stato. FENICIA (56) esaminando la letteratura dice che in 26 casi si poteva riscontrare questo dato clinico ed ASCOLI (51) e TINTI (57) in due casi riferiscono di una iperplasia diffusa anche profonda di tutto il sistema linfoghiandolare. Ma concludendo possiamo dire che se nel bambino l'ipertrofia ghiandolare linfatica è quasi costante, nell'adulto invece lo è poco.

5) *Sistema respiratorio.* — È colpito specialmente dalle complicanze nelle fasi finali della malattia. Bronchiti, broncopolmoniti sono infatti frequentissime quando l'ammalato è molto defedato e si avvia all'exitus.

6) *Sistema circolatorio.* — Pochi dati si rinvencono: soffi anemici ed una certa tachicardia anche nei periodi non febbrili sono reperti di facile riscontro.

7) *Apparato digerente.* — Qui profondamente la l. dell'adulto si differenzia da quella del bambino. Infatti è tipico nel bambino più nel periodo iniziale che in quello successivo la manifestazione gastro-enterica mentre questa è assai spesso mancante nell'adulto. A parte la anoressia, e la lingua saburratale, nelle statistiche italiane riportate dal FENICIA (56)

si ritrova solamente un caso di stomatite a tipo Vincent, due soli casi di fenomeni dispeptici e 12 casi con qualche disturbo diarroico nei primi tempi. In genere il vomito e la diarrea con feci dissenteriformi indicano nell'adulto forme molto gravi e a prognosi infausta. Per pura curiosità riportiamo l'ipotesi di HARTMANKEPEL (60) di una appendicite da leishmania quale complicanza nel Kala-Azar, non confermata del resto e poco verosimile.

8) *Apparato urinario.* — Poco si può dire a carico dell'apparato urinario: frequente l'albuminuria con lieve cilindruria, mai ematuria. Qualche dolore lombare specialmente durante la terapia con tartaro stibiato.

9) *Apparato osteo-articolare.* — NICOLLE (58) ricorda un caso di reumatismo articolare acuto però non più confermato. Facili dolori articolari febbrili con sintomatologia simile alle artriti infettive nella cui genesi però non si può escludere l'intervento di fatti di intolleranza verso le cure anti-monialiali.

10) *Sistema nervoso.* — Rarissimi nell'adulto a differenza del bambino stati soporosi o agitati. Interessante un solo caso di reperto anatomopatologico di leptomeningite con leishmanie nel liquor di BASILE, LA CAVA e VINCENTINI (59).

C) *Reperti ematici.*

1) *Globuli rossi.* — L'anemia è sempre presente nel Kala-Azar dell'adulto anche se in cifre meno sensibili di quelle del bambino. Infatti bisogna ricordare numerosi casi in cui l'anemia era pochissimo evidente [GRAZIANO (61), D'AGOSTINO (62), FRANCO (63), PONTANO (64) e SANFILIPPO (65)]. L'anemia si associa a modica aniso e poichilocitosi senza però policromatofilia.

2) *Emoglobina.* — I valori dell'emoglobina sono diminuiti parallelamente al numero delle emazie in maniera che non si hanno variazioni notevoli del valore globulare.

3) *Globuli bianchi e formula leucocitaria.* — Può dirsi caratteristica la leucopenia accentuata tanto nei bambini che nell'adulto. I valori medi di tale leucopenia si possono

fissare tra i 1000 e 5000 globuli bianchi. Non mancano però i casi di cifre molto più basse: un caso di PIERI (55) arrivò a 400 ed in Italia CORONA (47) riscontrò 700 globuli bianchi e BIANCHI 850. GIRAUD (49) nell'adulto non dà importanza prognostica sfavorevole alla leucopenia accentuata a differenza del bambino in cui del resto i valori dei globuli bianchi non arrivano a cifre così basse. Possiamo dire quindi [nonostante i casi in cui si ritrovò leucocitosi: GIRAUD 12800 (49), GABBI 15300 (53)], che la leucopenia molto marcata sia caratteristica della leishmaniosi: anzi ROGERS (66) dice che un rapporto tra globuli bianchi e rossi inferiore a 1:1500 sia un segno quasi certo di leishmaniosi.

Per quanto riguarda la formula leucocitaria la granulopenia e monocitosi rappresenta la formula tipica. La granulopenia può scendere a cifre del 50-40 %; secondo D'OELSNITZ (67) è più accentuata nell'adulto che nei bambini e può arrivare fino a circa il 20 %, cifra questa che in Italia è stata ritrovata solamente da CORONA (47). L'inversione della formula è dovuta ad un aumento accentuatissimo dei linfociti più raramente dei monociti che possono arrivare alle cifre dell'85 %. RUMPELMAYER e GUIBERTEAU (68) hanno osservato un caso di monocitosi del 160 %, FRANCHINI e GIORDANO (69) del 70 %.

4) *Piastrine.* — Diminuito è il numero delle piastrine ma eccezionalmente in maniera così accentuata da arrivare al numero critico. Sono eccettuati naturalmente i casi con manifestazioni emorragiche.

5) *Prove emogeniche.* — Non presentano di regola variazioni dalla normalità. Sempre in rari casi emorragipari si è avuta la prova del laccio positiva e il tempo di sanguinamento aumentato.

Abbiamo già visto come la maggior parte degli AA. interpreta la patogenesi del quadro ematico periferico, cioè come una forma di mielosi globale, aplastica o ipoplastica. Pur tuttavia vogliamo qui ricordare specialmente per quanto riguarda la leucopenia che alcuni AA. si distaccano da questa concezione. MAGGIORE e SINDONI (70) infatti interpretano la leucopenia come dovuta ad aumentata leucolisi per presenza di leucotossine ritrovate anche da ARENA (71); del resto anche LONGO (73) sostenitore invero della ipoplasia mic-

loide ammette la possibilità che la leucopenia possa essere provocata in parte anche da fattori leucotossici.

D) *Modificazioni umorali.*

1) *Dosaggio dei protidi del siero.* — Si intendono per protidi del siero l'insieme delle sostanze di natura azotata allo stato colloidale. Se ne possono distinguere due gruppi: a) siero albumine che restano solubili in una soluzione di solfato di sodio anidro a 22,2 % a 37° e il cui punto isoelettrico è di 4,7; b) siero globuline che nelle condizioni precedenti precipitano e il cui punto isoelettrico è 5,4. La quantità totale delle proteine sieriche è di 80 gr. di cui 50 sono albumine e 30 globuline. Il rapporto quindi tra albumine e globuline è intorno a 1,65 (CORDONNIS). Tale equilibrio subisce delle variazioni patologiche: a) nelle nefrosi in cui si ritrova ipoproteinemia e diminuzione delle albumine; b) in molte malattie infettive come tubercolosi, sifilide, infezioni acute, tifo, cirrosi epatica, ecc. dove si trova una protidemia normale o aumentata con aumento delle sieroglobuline. Il Kala-Azar rientra in questo secondo gruppo. Per primi infatti LLOYD e PAUL (74) ed in seguito KAY CHARUBIATO (75), NAPIER (76), GILLE e NOUCHY hanno ritrovato una inversione del quoziente albumine:globuline, ma i pareri sono invece divergenti riguardo al contenuto totale delle proteine. BENHAMOU e AUBRY (44), MONDALIGAR e BARBIERI (77) le hanno trovate diminuite, LLOYD e PAUL invece normali.

2) Sporadici e senza importanza sono i reperti di variazioni riportate da qualche autore su modificazioni della glicemia e colesterinemia. La bilirubinemia è in genere se pur leggermente aumentata ed OLIVA (78) conclude da questo dato per un netto aumento dei processi di distruzione globulare nei casi per lo meno da lui studiati.

E) *Sintomi diagnostici parassitologici e di laboratorio.*

1) *Ricerca dei parassiti.* — È il solo segno di certezza. Si può fare: a) nel sangue: ritrovare la leishmania negli strisci è cosa estremamente rara. Per facilitare questa ricerca i vari autori hanno consigliato vari artifici. NAPIER e

GURTA (76) hanno ritrovato più spesso i parassiti facendo lo striscio dopo 10' da una iniezione endovenosa di antimonio pentavalente.

BRAMACHARI consiglia una iniezione di adrenalina mezz'ora prima dell'esame di sangue. ROW fa invece la micro-leucocitocultura che consiste nel centrifugare il sangue prelevato per 10' dopo l'aggiunta di citrato di sodio al 10 % e coltivare il fondo del centrifugato su terreno N.N.N. a 24-20°. La cultura va osservata dopo 3-4 giorni. Certo è che mentre alcuni autori stranieri trovano la ricerca del parassita nel sangue fruttuosa, in Italia solamente in 4 casi si è vista in circolo la leishmania [FRANCHINI e GIORDANO (69), GRAZIANO (61), LURIDANA e SATTA (79), PICCINELLI (106)]; b) nel midollo; c) nel fegato; d) nella milza sono i punti di elezione della ricerca del parassita; e) nei gangli linfatici: è un metodo praticato da GIRAUD (80) e che esegue con la semplice puntura dei gangli tumefatti; f) sulla pelle: BENHAMOU, FAUGERES e CHOUSAT hanno proposto anche la ricerca dei parassiti frizionando la cute ed osservando le scaglie epidermiche asportate. Ma dagli stessi autori si conviene della nessuna importanza pratica della ricerca.

2) *Ricerche sussidiarie di laboratorio.* — Risalgono tutte alla osservazione fatta nel 1917 da BRAHMACHARI che il sangue degli ammalati di Kala-Azar messo a contatto con l'acqua distillata, floccula intorbidandosi. Ne sono state dedotte le seguenti reazioni:

a) la prova della precipitazione delle globuline: una quantità di siero è diluita due-tre volte con acqua distillata. In caso positivo la soluzione diviene ben presto torbida;

b) la prova detta globulin test: se si versa dolcemente dell'acqua distillata sul menisco superiore di siero di sangue di paziente affetto da Kala-Azar si forma nel punto di separazione dei due liquidi un anello opaco;

c) globulin opacity test: variante quantitativa della precedente;

d) prova della formol-glucogelificazione o Aldehyd test, proposta da GATÈ e PAPACOSTAS (1920) per la diagnosi della sifilide e modificata da NATIER e MACKIE (1926) per il Kala-Azar. Versando due gocce di una soluzione di formolo al 40 % in 20 gocce di siero si forma rapidamente una gelificazione e

quindi una colorazione bianca caratteristica in sei ore. La reazione non ha valore se si forma tardivamente (dopo 24 ore) in quanto anche il siero di sifilitici può gelificare tardivamente, ma in ogni modo in esso manca la colorazione biancastra ;

e) reazione di Chopra Gupta e David : versando sul siero in esame dolcemente una soluzione di sale di antimonio dall'1 al 4 % della categoria dell'urea-stibamina si nota immediatamente all'unione dei due liquidi un precipitato molto denso. È una reazione molto precisa specialmente se si ottiene il risultato a diluizioni di 1 : 1000. In suo favore sono le statistiche e gli studi di BAE, DOSTIDAN BAGAKHI (81) su numerosi casi in India ;

f) reazione al sulfarsinolo di Caminopetros. Aggiungendo quantità crescenti di siero da esaminare ad una soluzione di sulfoarsinolo all'1,4 % con siero normale o non si ottiene flocculazione o si ottiene una flocculazione che scompare alla 3^a-5^a goccia di siero. Usando invece siero di ammalati di Kala-Azar abbiamo flocculazione dalla prima goccia che perdura, anzi si accentua, fino alla 20^a goccia ;

g) reazione al peptonato di ferro di AURICCHIO e CHIEFFI (82).

Questi AA. studiando la reazione di Henry per la malaria come FRENZE l'aveva studiata nella tripanosomiasi, l'applicarono alla leishmaniosi usando peptonato di ferro Merk in soluzione di 1 : 600. La tecnica è la seguente : si pone a contatto 0.20 cc. di siero in esame prelevato a digiuno e inattivato con 1 cc. della soluzione di peptonato di ferro. Nei casi positivi si ottiene una intensa flocculazione in un tempo variabile da 10 a 40' in termostato a 37'. Le flocculazioni che si ottengono oltre i 40' non hanno alcun valore diagnostico.

Il meccanismo di azione andrebbe riferito al tasso euglobulinico del siero di sangue notevolmente aumentato nella leishmaniosi, e forse anche all'aumento del potere complementare del sangue. Ai favorevoli controlli di numerosi autori [MIGGIANO (89), VERDE (90), SEVERINO (91), PIETRUZZELLA (92), AVERNA (93), GIRAUD, CIANDO e BERNARD (96-97)] si oppongono le osservazioni di GENTELLI (94-95), COLARIZZI e SCAPATICCI (98), LUCREZI e LORICA (99) che avrebbero trovata la reazione positiva in condizioni morbose diverse (lebbra, tabe dorsale, malaria, ecc.). Anche AIELLO (100)

ha trovato che la reazione non è sicuramente specifica, mentre CHIEFFI riferisce che LURRY SUN ha avuto risultati ottimi in confronto con altre reazioni in 5000 leishmaniotici.

Recentemente LO PRESTI SEMINERIO (11) esaminando su un numero molto elevato di sieri (circa 3000) conclude che la reazione di AURICCHIO e CHIEFFI si dimostra molto sensibile (41 casi di leishmaniosi fortemente positiva) ed ha un bassissimo grado di aspecificità nei bambini (circa 0,70 % su 409 controlli).

EVOLUZIONE, DECORSO E COMPLICAZIONE.

Il periodo di stato che abbiamo preso in esame dura di media 5-6 mesi. Possiamo quindi dire che nell'adulto la l.v. ha un decorso cronico o raramente subacuto a differenza delle forme dei bambini in cui se pur raramente si può osservare un decorso acuto. Nel periodo di stato se il malato è curato può passare alla guarigione, altrimenti si avvia fatalmente alla morte. Infatti le condizioni generali decadono, l'anemia si fa intensa, il dimagrimento notevole, l'organismo va incontro alla morte o per cachessia o per complicazioni intercorrenti.

Le complicanze più frequenti sono: le polmonari, fortunatamente però meno frequenti che nel bambino.

GIRAUD parla anche di edema della glottide. Altre complicazioni assai frequenti sono le infezioni microbiche da piogeni facilitate dalla leucopenia intensa e dalle condizioni di anergia e defedamento del malato.

Riguardo alla durata però della malattia i dati sono un po' contrastanti. Si passa infatti dal decorso di alcuni mesi [SORGE (42-43), PONTANO, TRUCCO e FAGGIANI (83), SPAGNOLO (84)] a quelli di diversi anni [3 anni D'AGOSTINO (62), 4 anni ASCOLI (51)]. Pur tuttavia dalle statistiche italiane possiamo dire che la durata media della malattia si può calcolare da intorno a 1-2 anni sempre che non intervenga in periodo di stato la cura oppure una grave malattia intercorrente.

ASSOCIAZIONI MORBOSE.

Ci piace qui accennare specificatamente riguardo ad uno dei nostri casi alle associazioni morbose della leishmaniosi.

Per la malaria PIERI pensa alla impossibilità di vita

contemporanea dei due parassiti nell'organismo e cita a tale proposito le esperienze di RUBELLI secondo i cui lavori l'infezione di uno dei parassiti costituirebbe un reale ostacolo all'associazione delle due malattie. Ma certo anche volendo accettare questa opinione non si può negare che seppur rarissima l'associazione possa esistere, FENICIA (56) riporta infatti due casi pubblicati in Italia in cui fu possibile mettere in evidenza, naturalmente nello stesso tempo, entrambi i parassiti.

Ma se anche l'associazione col tifo è rara manca nella letteratura per lo meno in quella italiana qualsiasi accenno alla associazione con la febbre di malta. Solamente gli AA. francesi ammettono, seppur con scetticismo, tale rara possibilità. Il nostro caso è, per quanto mi consta, il primo descritto.

Per l'associazione con la tubercolosi ZUCCARELLI (85) in Francia ha potuto mettere in evidenza una forma associata con tubercolosi e intradermoreazione alla tubercolina positiva, mentre in Italia sono descritti casi da CORONA (40), da FRANCO e MANAI (86).

TERAPIA.

La terapia della leishmaniosi è dovuta a DI CRISTINA e CARONIA (1914) riprendendo la terapia di VIANA (1913) nella Leishmaniosi cutanea. Con la terapia antimoniale la mortalità è discesa dal 95 % a circa 10,20 % specialmente per le forme infantili. DI CRISTINA e CARONIA infatti riportano statistiche di 2000 casi in cui hanno ottenuto circa il 90 % di guarigione. Come preparati si possono usare i trivalenti tipo tartaro stibiato, o pentavalenti (tipo neostibosan). I preparati più comuni sono :

1) tartaro stibiato o tartrato doppio di antimonio e potassio (contenente il 36,6 % di antimonio). Si usa per via endovenosa alla dose di gr. 0,01-0,02 per volta fino alla dose di gr. 0,60-0,90 aumentando la dose ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di gr. 0,14 per volta. Si raggiunge così una dose complessiva per ciclo di circa 0,60-0,90 ;

2) tartrato di antimonio e di sodio sotto il nome di stibyl contenente il 37,9 % di antimonio) si può usare alle dosi di gr. 0,10-0,20 per volta fino a raggiungere la dose di 70-100 ctgr. per ciclo.

Qualora non si voglia usare la via endovenosa ma la intramuscolare, si usano invece preparati pentavalenti e organici ;

3) stibenyl (acetil-amino-fenil stibiato di sodio) in soluzione al 2-3 % per iniezione intramuscolare ogni 2-3 giorni alla dose di 0,05 fino a 0,15 ;

4) neostibosan (p. amino-fenil-stibiato di dietilamina) che negli adulti si dà alle dosi di gr. 0,20-0,45 per iniezione 1 ogni tre-quattro giorni. Si fanno in genere 8-12 iniezioni. Bisogna dire riguardo alla cura che essa è efficace solamente se instaurata precocemente. Ma spesso all'inizio della cura i risultati stentano a comparire ; si ha anzi alle volte una ri-acutizzazione della sintomatologia. I malati infatti si fanno più pallidi, più astenici e la febbre presenta cuspidi più alte.

Dopo però 1-3 settimane l'effetto non tarda a manifestarsi. La prima a risentirne è la febbre, quindi le condizioni generali e il quadro ematico ; in ultimo la splenomegalia.

Riguardo al quadro ematico si ritiene anzi che l'aumento dei leucociti rappresenta un buon segno prognostico di terapia. Per lo splenomegalia poi essa è molto poco influenzata dalla cura.

Pur tuttavia volendo fare un paragone dell'efficacia della terapia antimoniale fra le forme del bambino e dell'adulto, riportiamo per esteso le parole di IZAR : « mentre il trattamento col tartarostibiato nel bambino iugula rapidamente la febbre, migliora la crasi sanguigna, fa scomparire i disturbi accessori delle mucose del tubo digerente ed in un tempo relativamente breve riduce il tumore splenico, nell'adulto un trattamento relativamente più intenso modifica di ben poco il quadro morboso, la febbre cede solo dopo lungo tempo, l'anemia migliora solo lentamente, il tumore splenico resta pressochè immutato ». La resistenza della epatosplenomegalia è spiegata da ASCOLI nel senso che le alterazioni anatomo-patologiche nell'adulto sono in analogia con quello che si osserva nella malaria irreversibili o quasi : però d'altra parte BENHAMAU e MORAND (88) fanno notare che con una cura protratta per molto tempo si può ridurre anche notevolmente la epato-splenomegalia.

Vogliamo in ultimo qui accennare ai fenomeni di intolleranza ed alle controindicazioni della cura antimoniale.

I fatti di intolleranza si possono comprendere in immediati: tosse, cianosi, vomito, e tardivi molto gravi consistenti in tosse, dispnea, vomito, febbre molto alta fino a 40°, 41°, cianosi intensa; tali manifestazioni possono risolversi in 24 h ma possono portare a morte in 2 o 3 giorni. Le controindicazioni sono date da nefropatie, da stati di intensa anemia, da manifestazioni dissenteriche gravi, ed infine dall'esistenza di necrosi estesa dei tessuti molli ed ossei.

CASO CLINICO

Molè Domenico, a. 40, nato in provincia di Catanzaro, ammogliato con prole, operaio pirotecnico. In questi ultimi dieci anni ha vissuto nell'Isola d'Elba come detenuto.

Madre vivente e sana, padre morto di ictus: due fratelli e tre sorelle viventi e sani. Un fratello morto a 28 anni di nefrite. Quindici anni fa sposò donna sana da cui ebbe due figli che sono vivi e sani. Successivamente la moglie morì di parto. Ha sposato una seconda moglie che ha avuto un aborto.

Ha prestato servizio militare.

Discreto mangiatore, forte bevitore prima della malattia attuale.

Nega lues e blenorragia.

Non ricorda nessuna malattia degna di nota.

Nel 1928 sentendo dei dolori trafittivi alla spalla destra gli fu visto scopicamente il torace e gli fu notato, a quanto riferisce, una lieve velatura dell'apice d.

Da circa un anno il p. è malato di febbre malsana di cui dice di essere guarito da pochi giorni in seguito a cambiamento d'aria (era stato precedentemente curato con vaccino).

Quattro giorni fa avvertì dolore acuto alle tonsille e al faringe che non permetteva nemmeno la deglutizione. Ha avuto epistassi. La voce dopo due giorni è divenuta afona ed è comparsa tosse con escreato non caratteristico e dolori vaghi all'emitorace d. Febbre tra 38 e 39°. Tre giorni fa ha avuto una lipotimia: è caduto e si è ferito lievemente allo zigomo destro. Subito dopo è tornato in sé. Alvo stitico, urine rossastre, appetito conservato (fig. 1).

ESAME OBIETTIVO.

Condizioni generali assai scadute.

Decubito indifferente.

Sensorio vigile.

Psiche normale.

Cute: liscia, elastica, sottocutaneo scarso; sistema pilifero bene sviluppato.

Apparato linfoghiandolare: nelle comuni stazioni linfoghiandolari si palmano piccoli linfonodi senza speciali caratteri.

Muscolatura: ipotonica ipotrofica.

Ossa ed articolazioni: N. N.

Capo: pupille uguali ben reagenti alla luce ed alla accomodazione. Lingua umida patinosa; faringe e retrobocca iperemici.

Apparato respiratorio: torace scarno, le due metà si espandono bene con gli atti del respiro F.V.T. ben trasmesso su tutto l'ambito, suono di percussione normale; all'ascoltazione murmure vescicolare normale su tutto l'ambito.

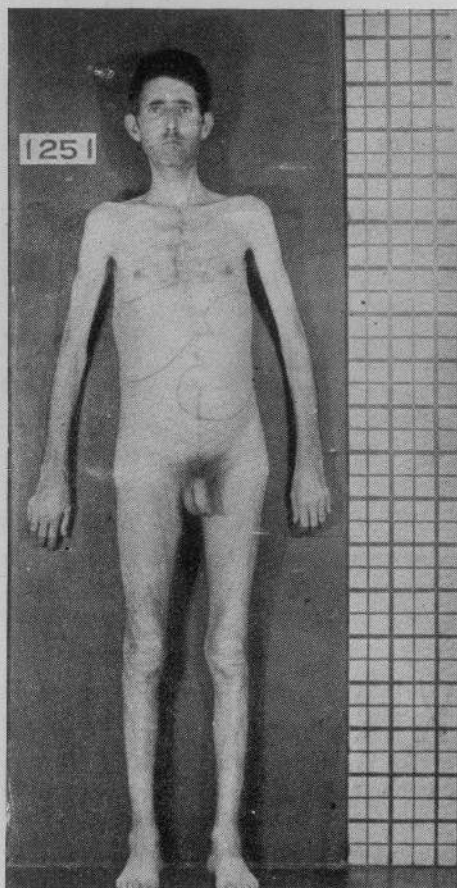


Fig. 1.

Formula leucocitaria: N. 40 %; L. 35 %; M. 20 %.

Forma di passaggio: 5 %.

Resistenza glob.: 0,36/0,42 %.

Pr. art.: 95/60.

Azotemia: gr. 0,52 %.

R. Wassermann: ritardo dell'emolisi.

Esame laringe: il p. presenta laringite catarrale acuta con paresi reumatica delle corde vocali.

Sierodiagnosi positiva per la febbre di Malta da 1:100 a 1:3200.

Apparato cardiovascolare: l'atto della punta si palpa e si fissa al 5° spazio intercostale un dito all'interno dell'emiclaveare. Aia cardiaca nei limiti. Toni netti su tutti i focoli.

Addome: di forma e volume normale, trattabile, indolente.

Fegato: in basso si palpa 3 dita dall'arco di consistenza aumentata, indolente, in alto è alla 5ª costa sull'emiclaveare.

Milza: in basso a due dita sotto l'ombellicale trasversa di consistenza aumentata, leggermente dolente. In alto all'8ª costa sull'ascellare media.

Apparato urogenitale e sistema nervoso: N. N.

RICERCHE DI LABORATORIO.

Esame urine:

densità 1021;
reazione acida;
albumina tracce;
urobilina +++;
sedimento: qualche leucocito;
cristalli di acido urico.

Esame ematocritometrico:

glob. rossi 2.360.000;
» bianchi 3.000;
Hb 45 %;
val. glob. 0,99;
piastrine 90.769.

Data la sierodiagnosi positiva per la febbre di Malta fino a 3200 come abbiamo potuto prendere atto da un esame effettuato in laboratorio degno di fiducia, abbiamo interpretato nei primi giorni la febbre come dovuta alla brucellosi. Stavano però contro di essa l'enorme splenomegalia, che, contrariamente a quella della malsue, la quale mai raggiunge tanto volume, era dura-fibrosa. Si trattava in complesso di un soggetto molto deperito con epatosplenomegalia enorme, con leucopenia e linfomonocitosi, febbre a tipo irregolare, alternata a periodi di apiressia completa, con grave astenia. Contro la malsue stavano appunto le gravi condizioni del malato e la enorme splenoepatomegalia.

L'esame dello striscio fece escludere una malaria: una sierodiagnosi praticata da noi risultò positiva per la febbre di Malta e negativa per il tifo. Lo striscio del sangue esclude una forma sistemica emolinfopoietica. Si pensò ad una forma di linfogranulomatosi maligna varietà splenomegalica e la leucopenia bene quadrava con questa ipotesi oppure ad una forma aleucemica od infine ad una leishmaniosi viscerale e che la malsue non fosse che una associazione morbosa. Da tener presente che si era ammalato mentre era nell'Isola d'Elba in carcere. Si decise di pungere la milza, ma il risultato fu negativo anche perchè non riuscimmo ad estrarre che qualche goccia di sangue. Il giorno dopo praticammo nuovamente puntura della milza e del midollo.

Sia con l'una che con l'altra si sono messe in evidenza grosse cellule a tipo istiocitario nel cui protoplasma si vedono numerose leishmanie Donovan. A differenza di ciò che accade di norma le leishmanie sono molto più numerose nello striscio splenico che in quello midollare.

Per maggiore conferma seminammo succo splenico in terreno N.N.N. La cultura eseguita nell'Istituto di Parassitologia dal Dott. STARKOFF diede risultato positivo per la leishmania Donovan. Il ceppo ancora si conserva a distanza di quasi un anno e mezzo.

Non appena accertata la diagnosi il 27 dicembre 1940 si inizia la terapia specifica con Stybionale endovena. Durante questi giorni la temperatura ha raggiunto il massimo giornaliero di 37,8-38°, contemporaneamente si sono eseguite le seguenti prove:

Prove della precipitazione della globuline: $+++$.

Prova detta «globulin test»: $++$.

Prova di Gatè e Papacostas: $++$.

Reazione di Auricchio e Chieffi: $++$.

Glicemia: gr. 0.80 $\%$.

2.1.41 Curva glicemica (gr. 1.5 pro kg. di peso):

prima	gr. 0.75 $\%$;
dopo 1 h	gr. 1.15 $\%$;
dopo 2 h	gr. 1.05 $\%$;
dopo 3 h	gr. 0.90 $\%$;
dopo 4 h	gr. 0.60 $\%$;
Colisterinemia	gr. 1.20 $\%$.

Il 12 gennaio 1941, dopo una iniezione di tartaro stibiato, il p. ha forte brivido, febbre a $39 \frac{1}{2}$ che rimette la sera per ricomparire nuovamente al mattino seguente. Si continua ancora ugualmente ogni tre giorni iniezione di tartaro stibiato senza che il m. abbia mai più avuto nuove cuspidi febbrili. Dopo il primo ciclo di ctg. 60 il malato non presenta alcun miglioramento. Il volume della milza permane immutato. Un nuovo esame di sangue dà valori press'a poco identici al primo. Si ripete un secondo e poi un terzo ciclo di tartaro stibiato endovenoso per un totale di gr. 1.80.

Alla fine del terzo ciclo:

Gl. rossi 2.250.000	Neutrofili 38
Gl. bianchi 2.400	Linfociti 40
Vol. gl. = 0.8	Monociti 22
Hb = 40	

La puntura della milza mostra ancora numerose leishmanie donovani nel protoplasma degli splenociti.

Dopo un periodo di riposo si decide di usare un altro preparato antimoniale il Neo-Stibosan, ma nemmeno questo ha alcuna efficacia sul decorso progressivo astenizzante e cachettizzante della malattia. La febbre scompare del tutto. Contemporaneamente lo stato generale subisce profondo aggravamento. Compare diarrea. Si formano ascessi vasti sulla parete addominale, con fuoriuscita di pus poco denso, verdastro: qualche petecchia. Un esame di sangue praticato il 7 marzo 1941 dà:

Gl. rossi 1.300.000	Neutrofili 50
Gl. bianchi 3.200	Linfociti 35
Vol. gl. 0.29	Monociti 15
Hb 25	

Contemporaneamente ha epistassi ed emorragie gengivali. Si ricorre a trasfusione di sangue, ma le condizioni precipitano, il polso si fa frequentissimo, compare qualche aritmia ed il 17 marzo 1941 si ha l'exitus.

L'autopsia praticata dal Ch.mo Prof. SOTTI ha fatto rilevare :

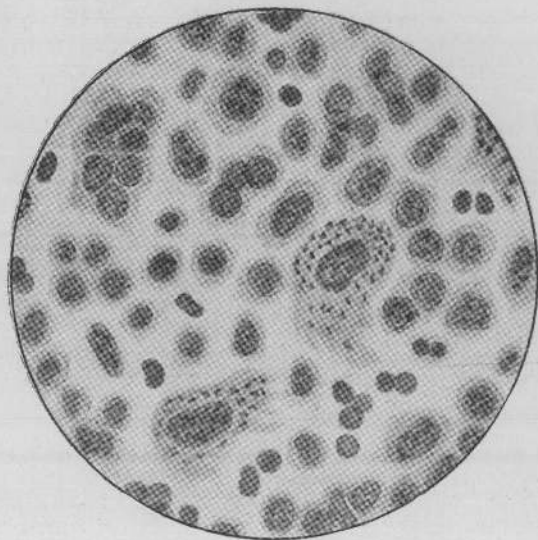


Fig. 2. — Striscio di midollo sternale.

All'esame esterno del cadavere si rivela che la rigidità cadaverica è risolta agli arti inf. persistente ai sup. e alla mandibola; il cadavere è pallido, denutrito; scomparsa del pannicolo adiposo; sull'addome nella metà s. alterazioni cutanee ricoperte da croste pigmentate e una vasta soluzione di continuo a due dita trasverse dalla spina iliaca ant. sup. al pube lunga circa 11 cm. a margini slabbrati. Un'altra soluz. di continuo non ricoperta da croste asciutte non aderente ai piani sottostanti alla spina iliaca ant. sup. e post.

Torace : cilindrico, scarno; spazi intercostali ampi.

Cranio : dolicocefalo regolare; diploe scarsa. Seno long. vuoto anteriormente. Posteriormente sangue non coagulato di colorito piceo; tensione della dura non modificato e così pure il colorito.

All'isp. della base del *cervello*, nessuna modificaz. di colorito e di consistenza dei vasi del circolo della base: leptominge del midollo cervicale pigmentata; pie meninge sottili e bene svolgibili; circonvoluzioni bene disegnate, solchi bene marcati; non aumento del liquido subaracnoideo. Modico aumento del liquido nel corno post. dei ventr. lat.; sostanza nervosa poco consistente; nulla alla reg. talamica e alla capsula interna; pavimento del IV ventr. di ampiezza normale; cervelletto edematoso poco consistente.

Aperta la *cavità addominale*, epiploon represso, stomaco disteso e abbassato, epiploon pure abbassato; milza col suo margine inf. sorpassa l'ombelicale trasversa, presenta una incisura profonda nella faccia ant. dove è impegnato il grasso gastro-colico; fegato non deborda dall'arco costale. Aperta la *cavità toracica* non presenza di liquido nelle cavità pleuriche; margini polm. ant. avvicinati, espansi, pallidi, con segni di autracosi. Normale il liquido nel pericardio, non aderenze tra i due foglietti del pericardio e del pericardio con le pleure.

Cuore: piuttosto piccolo, apice formato da due ventr. qualche placca di epicardite nella faccia post., sigmoidi aortiche bene distensibili; aperto il ventr. S. si conferma che esso è piuttosto piccolo, con atrofia delle carni del cuore anche con interessamento dei papillari accorciati e di colorito bruno. Nulla alla mitrale. Qualche placca di deg. grassa nell'intima dell'aorta. Piccole placche poco rilevanti sull'endocardio parietale del ventr. d. Nulla alle sigmoidi della polmonare e alla tricuspide. Atrio destro un po' dilatato a parete uguali; con un taglio nelle carni del cuore si dimostra intensa pigmentazione.

Polmone sinistro: qualche aderenza all'apice sulla sup. inf. del lobo sup. Enfisema bolloso sotto pleurico; enfisema a piccole bolle sottopleuriche a diffusione perilinfatica sempre nella base del polmone, che in alto è scolorato, pallido. Le bolle di enfisema sono elegantemente disegnate dalla pigmentazione antracotica; sempre sul margine sup. una zona di colorito giallastro sottopleurico per inclusione di tessuto adiposo; alla base ipostasi ed emorragie. Tutto il polmone presenta l'aspetto di un infarcimento emorragico a focolai mul-

tipli che interessano tutto il lobo inferiore con un taglio in altri punti si conferma questo reperto.

Polmone destro : lobo sup. completamente deformato da un'enfisema bolloso sottopleurico a grosse vesciche grandi quanto un piccolo mandarino all'apice contornate da altre più piccole a distribuzione perilinfatica nella parte marginale. Sul marg. ant. vescicole di enfisema sottopleurico con particolari caratteristiche di distribuzione marginale : emorragie interstiziali diffuse specie alla base, mentre in alto è risparmiato.

Milza : assai aumentata di volume in tutti i diametri : diametro long. 26 cm., trasverso compresa una lobazione interna voluminosa verso il polo inf. 17 cm., antero-posteriore 6 cm. ; la sierosa è opaca non uniformemente : verso i margini e nella parete inf. di meno, in alto e post. la capsula è assai ispessita ; margini rotondeggianti ; all'ilo formazione ovolare, grande quanto un fagiolo rossastra. La consistenza dell'organo non è aumentata. Sotto la capsula suggellazioni emorragiche di varia forma, piccole in alto. In trasparenza si vedono anche aree di colorito diverso : tali aree interessano solo la capsula non approfondendosi nel parenchima. Al taglio si conferma che la consistenza non è aumentata anzi è diminuita ; colorito diverso tra la parte più superficiale e quella ilare ; in entrambe la polpa è assai vascolarizzata. Nella parte corticale esiste un aspetto di infiltrazione emorragica diffusa che maschera i follicoli e le trabecole che non si vedono. Peso dell'organo gr. 2400.

Nel *grembiule epiploico* numerose ghiandole ingrossate, piuttosto pallide, di consistenza non aumentata, tumide ; con un taglio si dimostra che le caratteristiche macroscopiche di quelle più voluminose e delle più piccole sono uguali ; note di tumefazione a carattere subacuto ; qualche infiltrato emorragico nel grasso mesenterico, ma nelle ghiandole nessun segno di emorragie.

Surrene S. : di vol. normale di consistenza discreta ; tra le due sostanze sono conservati i loro limiti : scomparsa di lipoidi nella corticale.

Surrene D. : stessi fatti associati da un rammollimento istolitico.

Rene S. : di volume normale, di forma un po' allungata ; con fatti degenerativi nella corticale ; nessuna alteraz. del parenchima in superficie, nè retrazioni : uno scoloramento diffuso del parenchima.

Rene D. : di vol. aumentato, consistenza leggermente aumentata ; fatti degenerativi meno evidenti per una congestione di entrambe le sostanze.

Glandole peripancreatiche : assai aumentate di vol. sucrose, alcune iperemiche.

Fegato : assai aumentato di vol. per quanto non protrudente dall'arco costale ; periepate lucido ; consistenza aumentata ; sotto il periepate aree di colorito diverso. La superficie di sezione ha un aspetto finemente granuloso e presenta una congestione marcata di tutto il parenchima ; peso gr. 2330.

Aperto lo *stomaco*, questo presenta una gastrite ulcerativa in tutto l'organo e si estende anche al duodeno ; le ulcere sono di varie forme e ampiezza, a margini lisci, senza infiltrato nel fondo e neppure nei margini ; sulla sierosa nessuna lesione particolare.

Dalla *vescica* fuoriesce urina torbida ; sulla mucosa nessuna alterazione : nulla alla *prostata*.

Aperta la *laringe* un'alterazione di tipo ulcerativo, necrotico, fetida, subito sotto le pliche ariepiglottiche ; nulla all'epiglottide e alle corde vocali, all'infuori di una condizione di edema.

Aperto l'*intestino* modificazioni di colorito per un diverso contenuto di sangue, ma non vi sono fatti ulcerati ; fatti solamenti iperemici e di edema della mucosa.

ESAME ISTOLOGICO (*).

Furono prelevati frammenti di fegato, di midollo osseo, di milza e di polmone in punti diversi e dopo adatta fissazione ed inclusione in paraffina le sezioni dei vari organi furono colorate con opportuni metodi. I risultati dell'esame istologico si possono così riassumere :

(*) L'esame istologico è stato eseguito dal Ch.mo Prof. Guido Sotti che ringrazio vivamente.

Fegato. — A piccolo ingrandimento il disegno lobulare apparisce dovunque bene conservato e la capsula liscia, tesa non ispessita alla superficie esterna, senza rientranze. Soltanto in punti circoscritti al disotto della glissoniana si osserva qualche esile tralcio di connettivo che di poco si approfonda ed una modica iperemia passiva, senza particolari modifiche di struttura delle trabecole, all'infuori di una lieve riduzione di volume per atrofia. Le vene centrolobulari dilatate risultano in parte vuote, in parte contengono sangue ovvero ombre di globuli rossi. Anche nei sinusoidi intertrabecolari esiste una condizione di stasi — non uniformemente distribuita — alla quale si accompagnano segni di atrofia del parenchima a focolaio. In alcuni punti si osservano focolai circoscritti di infiltrazione grassa interstiziale. Non presenta modificazioni nè infiltrati leucocitari a manicotto intorno ai vasi. Soltanto negli spazi di Kiernan esistono numerosi infiltrati istiocitari. Nessuna alterazione di tipo cirrotico, nè a tipo di infarto quali furono descritte rispettivamente da ROGERS e da BRAHMACHARI. Così pure non si apprezzano modificazioni di numero e di struttura delle fibre a graticcio.

Diagnosi istologica: iperemia passiva ed atrofia del parenchima epatico con zone di infiltrazione grassa a focolaio. Reazione istocitaria circoscritta agli spazi di Kiernan.

Midollo osseo. — Nelle varie sezioni il tessuto midollare si presenta friabile, iperemico, con elementi un poco dissociati, e non così numerosi come si riscontrano talora nelle leishmaniosi decorrenti nell'infanzia. Gli elementi più numerosi sono di tipo linfocitario. Comparativamente ad altri casi le cellule di tipo negacariocitico sono piuttosto scarse e alterate. L'alterazione riguarda il citoplasma, irregolare di configurazione e non abbondante. I nuclei non presentano le ordinarie gemmazioni, quelle tipiche incisive e lobazioni che costituiscono il carattere fondamentale di questi elementi. I quali sono in alcuni punti frammentati irregolarmente per un processo di carioressi, oppure conglutinati in modo che la cromatina apparisce come un blocco unico intensamente colorato non differenziato. Anche gli elementi endoteliali del reticolo non sono molto numerosi. E lo stesso si può dire delle cellule parassitifere ovvero in attività macrofagica.

Diagnosi istologica : scarsa reazione del sistema reticolo endoteliale in rapporto alla forma parassitaria. Lesioni di tipo regressivo del sistema megacariopoietico.

Milza. — Capsula non ispessita. A piccolo ingrandimento il reperto che può richiamare l'attenzione è quello dei seni dilatati, ripieni di sangue, con qualche cellula voluminosa di tipo endoteliale desquamata. Poco evidenti le trabecole. I follicoli malpighiani non appaiono ingranditi. In numero ridotto, non lasciano riconoscere il centro germinativo e non presentano segni di fibroadenia, nè cellule parassitifere. La struttura dell'organo è molto modificata per la iperplasia degli elementi del reticolo che si presentano raggruppati quasi in forma di noduli, costituiti da grosse cellule con abbondante protoplasma, spesso parassitifere. Malgrado la notevole replezione dei seni venosi non si notano emorragie nè granuli di pigmento epatico libero nè cellule in attività eritrofagica.

Diagnosi istologica : splenomegalia endoteliale di tipo congestizio da leishmania.

Polmone. — Le alterazioni principali sono rappresentate dalla presenza di numerosi globuli rossi non alterati, di plasma sanguigno coagulato, di intensa desquamazione dell'epitelio alveolare in numerosi gruppi di alveoli e di fatti infiammatori in atto nei piccoli bronchi.

Diagnosi istologica : edema ed emorragia alveolare. Alveolite desquamativa. Bronchite catarrale.

Il decorso clinico e la sintomatologia presentano alcuni dati che credo opportuno far rilevare.

In primo luogo la sierodiagnosi positiva per la febbre di Malta, diagnosticata sierologicamente. La sierodiagnosi fu confermata in clinica, sebbene, data la vaccinazione subita essa non avesse più alcun valore. Da notare inoltre che una nuova sierodiagnosi praticata dopo circa un mese e mezzo risultò negativa : il qual reperto l'attribuiamo molto probabilmente al progressivo scadimento delle condizioni generali che hanno determinato uno stato di anergia. Finora questo è il primo caso di associazione maltese leishmania. La conferma poi dell'associazione morbosa l'abbiamo avuta all'autopsia praticata dal Ch.mo Prof. SOTTI in cui invece di una

milza aumentata di consistenza, abbiamo trovato una milza molle, con suggellazioni emorragiche e polpa diffuente con i caratteri più della milza da melitense che da leishmania in cui esiste generalmente una iperplasia del reticolo, aumento del connettivo perifollicolare e quindi un aumento della durezza dell'organo.

In secondo luogo è da osservare la completa inefficacia della terapia antimoniale. Le dosi sono state generose, il medicamento è stato cambiato: nessun giovamento ne ha tratto il paziente, nemmeno temporaneo. La febbre ha seguito il suo decorso con piccole puntate, mentre lo stato anemico progrediva e le condizioni generali sempre più scadevano. Forse la resistenza alla terapia è stata determinata dalla associazione morbosa o forse anche dalle gravi condizioni in cui era ridotto il malato, o forse più che altro dal fatto che essa fu iniziata tardivamente ad oltre 1 anno di distanza dall'apprezzamento obbiettivo della esistenza di una enorme epatosplenomegalia.

Negli ultimi giorni il malato ha avuto epistassi, emorragie gengivali e petecchie, il qual reperto come afferma FENICIA, sebbene con meno frequenza che nel bambino, è stato incontrato in diversi casi (14) di leishmaniosi viscerale in adulto.

Come precedentemente abbiamo accennato in Italia poche sono le osservazioni anatomo patologiche di leishmaniosi viscerali in adulto. Il nostro caso presenta perciò un interesse particolare. Nel fegato non abbiamo potuto riscontrare alcuna lesione di tipo cirrotico come sono state descritte in Italia dal GIUNTI e da FRANCO. Il fegato anzi era aumentato a volume, di consistenza granulosa. Non esistevano infiltrazioni linfocitarie nè modificazioni del connettivo interstiziale, ma solo numerosi infiltrati istiocitari negli spazi di Kiernan.

Nella milza non si è riscontrato segno di fribroadenia. L'unica tipica alterazione era determinata da una notevole iperplasia degli elementi del reticolo che si presentano in forma di noduli costituiti da grosse cellule con protoplasma abbondante in cui si notano delle leishmanie. La diffusa infiltrazione istiocitaria insieme con la replezione dei seni venosi modificano profondamente la struttura dell'organo.

Nel polmone nessuna lesione caratteristica abbiamo riscontrato. REDAELLI cita la osservazione di PIANESE che ha

trovato una volta nel polmone alcune leishmanie nell'interno di un elemento mononucleato. Uguali reperti hanno trovato DIONISI (24), BRAHMACHARI (26) e LOMBARDO (102). STARKOFF (103) nella leishmaniosi sperimentale del cane ha trovato delle ben definite alterazioni consistenti in perivascularite granulomatosa leishmaniotica con granuloma peribronchiale secondario. Nel nostro caso nulla di ciò e nemmeno nei casi studiati da altri (24, 26, 102, etc.).

A carico del midollo osseo si è riscontrato ipoplasia midollare con relativa scarsezza delle cellule di tipo megacariocitico.

RIASSUNTO

Dopo una messa a punto sulle conoscenze della leishmaniosi viscerale nell'adulto, l'A. descrive dal lato clinico e anatomico-patologico un caso di Leishmaniosi viscerale in uomo di 40 anni contemporaneamente sofferente di febbre di Malta.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SERGENT, LHERITEN e LEMAIRE. — «Bull. Soc. Path. exoth.», vol. 5, 1912, pag. 595.
- (2) ADLER e THEODOR. — «Proc. Roy. Soc. B.», vol. 108, 447, 1931.
- (3) ID. ID. — «Proc. Roy. Soc. B.», vol. 108, 453, 1931.
- (4) SINTON. — «Indian. II Med. Research.», vol. 12, 701, 1925.
- (5) KNOWLES, NAPIER e SMITH. — «Ind. Med. Gaz.», pag. 593, 1924.
- (6) HERTZ e JOUNG. — «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 23, 6, 11, 1926; 24, 827, 1927.
- (7) PATTON e HINDLE. — «Proc. Roy. Soc.», 101, 1927, pag. 369; 102, 68, 1927.
- (8) LANOUE. — «These de Paris», 1921.
- (9) NICOLLE e MONCEAUX. — «Dren. Ist. Rast.», 24, 673, 1910.
- (10) BASILE. — Rend. R. H. dei Lincei 6 febbraio 1910.
- (11) PULVIRENTI. — «Pathologica», 60, 1911.
- (12) PANTÒ. — «Gazz. Osp. e Clin.», marzo 1912.
- (13) REDAELLI. — In «Ricerche e studi sulla leishmaniosi viscerale del Mediterraneo». Ed. Muglia, 1933.
- (14) ADLER e THEODOR. — «Proc. Roy. Soc. B.», 110, 402, 1932.
- (15) NAPIER e KRISHNAN. — «Indian. Med. Gaz.», 66, 603, 1931.
- (16) FULCO e BASILE. — Citato da LENZI, 21.
- (17) FRANCO. — «Arc. portug. des Sc. Col.», 1922.
- (18) GIUNTI. — Citato da LENZI, 21.
- (19) TOMMASELLI. — «Policl. Sez. Prat.», 1910.
- (20) REDAELLI P., PRIMO A. — «Lo sperimentale», 1935.
- (21) LENZI. — «Rass. Int. Clin. e Terap.», 13, 547, 1939.
- (22) CHRISTOPHERS S. R. — «Scient. Mem. by Off. the Med. er India», n. 8, 1904; n. 11, 1904.
- (23) GIRAUD e CANDIÈRE. — Citato da LENZI, 21.

- (24) DIONISI A. — « Lo Sperimentale », 1913.
- (25) ROGERS. — Citato da 55.
- (26) BRAHMACHARI U. — A Treatise on Kala-Azar. Ed. Bale e Danielson, Londra, 1928.
- (27) SEVERINO. — Anemia splenica e morbi affini. Napoli, Detken Ed., 1911.
- (28) JEMMA e DI CRISTINA. — « Annal. d. Cl. Med. », 1910.
- (29) MARTELLI. — Malattie del sangue. UTET, 1915.
- (30) BARBIERI. — Atti XII congresso italiano, ottobre 1927.
- (31) RUFFINO. — « La Pediatria », 30, 773, 1932.
- (32) CASH e HU. — Comunicazione in BRAHMACHARI: A treatise on Kala-Azar. Londra, Bale e Danielson, 1928.
- (33) DI CAPUA. — « La Pediatria », 869, 1223, 1938.
- (34) BASERGA. — Ricerche e studi sulla leishmaniosi viscerale del Mediterraneo. Luglio Ed. 1933.
- (35) DI CRISTINA. — « La Pediatria », 12, 1912.
- (36) LONGO. — « Riv. Clin. Pediatr. », 1912.
- (37) REDAELLI. — Leishmania viscerale dell'adulto. Luglio 1933.
- (38) FRANCO. — Citato da REDAELLI, pag. 41.
- (39) LENZI. — « Cl. e Terap. », luglio 1939.
- (40) CORONA. — « Riv. Sanit. Siciliano », 1930.
- (41) ASCOLI. — « Forze Sanitarie », 99, 1933.
- (42) SORGE. — « Riforma medica », 4, 1930.
- (43) ID. — « Minerva Med. », aprile 1931.
- (44) AUBRY e BENHAMOU. — « L'Algerie Medical », 52, 1932.
- (45) LOW. — « Trans. Roy. Soc. Trop. Med. e Hyg. », 3, 305, 1929.
- (46) ARESU. — « Atti soc. Cultori scienze med. », dicembre 1929.
- (47) CORONA. — « Riforma med. », 46, 1931.
- (48) POINSO. — Citato da 55.
- (49) GIRAUD. — Citato da 55.
- (50) GUERRICCHIO. — « Riforma medica », 17, 1935.
- (51) ASCOLI. — « Forze sanitarie », 4, 1934.
- (52) SORGE. — « Riv. Sanit. Siciliano », 1935.
- (53) GABBI. — Il Kalar-Azar nella seconda infanzia, adolescenza e adulti. Tip. Vaticana, Roma, caso n. 2.
- (54) MANAT. — « Riv. d. malariologia », 5, 1932, caso n. 1.
- (55) PIERI. — « Boll. med. », 44, 738, 1938.
- (56) FENICIA. — « Clin. Med. Ital. », 5, 1937.
- (57) TINTI. — « L'Ospedale G. Ciano », 1933, n. 9.
- (58) NICOLLE. — Citato da 55.
- (59) BASILE, LA CAVA, VICENTINI. — Citati da FENICIA.
- (60) ARTMANKEPEL. — Citato da PIERI.
- (61) GRAZIANO. — « Cultura medica moderna », n. 6, 1930.
- (62) D'AGOSTINO. — « Morgagni », n. 42, 1930.
- (63) FRANCO. — « Fisiologia e medicina », 1935.
- (64) PONTAN. — Citato da 56.
- (65) SANTILIPPO. — « Gaz. Osp. e Clin. », n. 9, 1929.
- (66) ROGERS. — Citato da 55.
- (67) D'ELSINITZ. — Diagnostique e trat. de R. A. Paris 1933.
- (68) RUMPELMAYER e GUIBERTEAU. — Citati da 55.

- (69) FRANCHINI e GIORDANO. — « Policl. Sez. Prat. », 3, 1930.
- (70) MAGGIORE e SINDONI. — « La pediatria », 2, 82, 1917.
- (71) ARENA. — « La Pediatria », 35, 465, 1927.
- (73) LONGO. — « Riv. Clin. Ped. », dicembre 1912.
- (74) LLOYD e PAUL. — Citati da 56.
- (75) RAY CHAMBRATA. — Citato da 56.
- (76) NAPIER e GURTA. — « Indian Jour. of. Med. Rev. », 1930.
- (77) MONDALEGAI-BARBIFRI. — Citato in 55.
- (78) OLIVA. — « Minerva Medica », 21, 1934.
- (79) LUSIDANA e SATTA. — « La diagnosi », 24, 1926.
- (80) GIRAUD. — Soc. d'Hyg. e Med. Colon. Marsiglia ottobre 1937.
- (81) BAE e Coll. — « Indian med. gaz. », 63, 370, 1928.
- (82) AURICCHIO e CHIEFFI. — « La Pediatria », n. 8, 1934.
- (83) TRUCCO e FAGIANI. — « Osp. Maggiore », n. 6, 1934.
- (84) SPAGNOLIO. — Malaria e Malattie dei paesi caldi. 8, 1911.
- (85) ZUCCARELLI. — Citato da 55.
- (86) FRANCO e MANAI. — « Boll. Soc. It. Med. Ig. Colon. », supp. al fascicolo IV d. Clin. Med., 1930.
- (87) IZAR. — « Riforma medica », n. 40, 1930.
- (88) BENHAMOU e MORAND. — Traitement du Kalar-Azar. « Algerie Med. », 1932.
- (89) MIGGIANO. — « Boll. Soc. It. di Pediatria », 6, 1935.
- (90) VERDE. — « La Pediatria », fasc. 8, 1935.
- (91) SEVERINO. — « Boll. Soc. It. di Pediatria », 3, 1936.
- (92) PITRUZZELLA. — « La Pediatria », 4, 1936.
- (93) AVERNA. — « La Pediatria », 7, 1940.
- (94) GENTILI. — « Soc. Med. chir. di Pisa », dic. 1938.
- (95) ID. — « Boll. Acc. Pugl. di scienze », 1-2, 1934.
- (96) GIRAUD, CIANDO e BERNARD. — « Soc. The Part. Escot. Paris », 13, 11, 1935.
- (97) ID. ID. ID. — « Marseille Médical », 7, 1935.
- (98) COLARIZI e SCAPATICCI. — « Atti R. Ac. Med. Roma ».
- (99) LUCREZI e LORIGA. — « Policl. prat. », 1, 1937, 36, 1940.
- (100) AIELLO. — « Giorn. Batt. Imm. », fasc. 3, 1936.
- (101) LO PRESTI SEMINERIO. — « La Pediatria », luglio 1942.
- (102) LOMBARDO G. — « Pathologica », 1913.
- (103) MONTANARI A. — « Giorn. di Clin. Med. », 1940, pag. 1044.
- (104) SCAFFIDI V. — « Boll. Sc. Med. Chir. », Catania, 1939, n. 3, 134.
- (105) SAVAGNONE L. — « Policlinico », n. 31, 1935.
- (106) PICCINELLI. — « Policl. sez. prat. », 1938.

347659

