

12/

MSHCB 76/

32

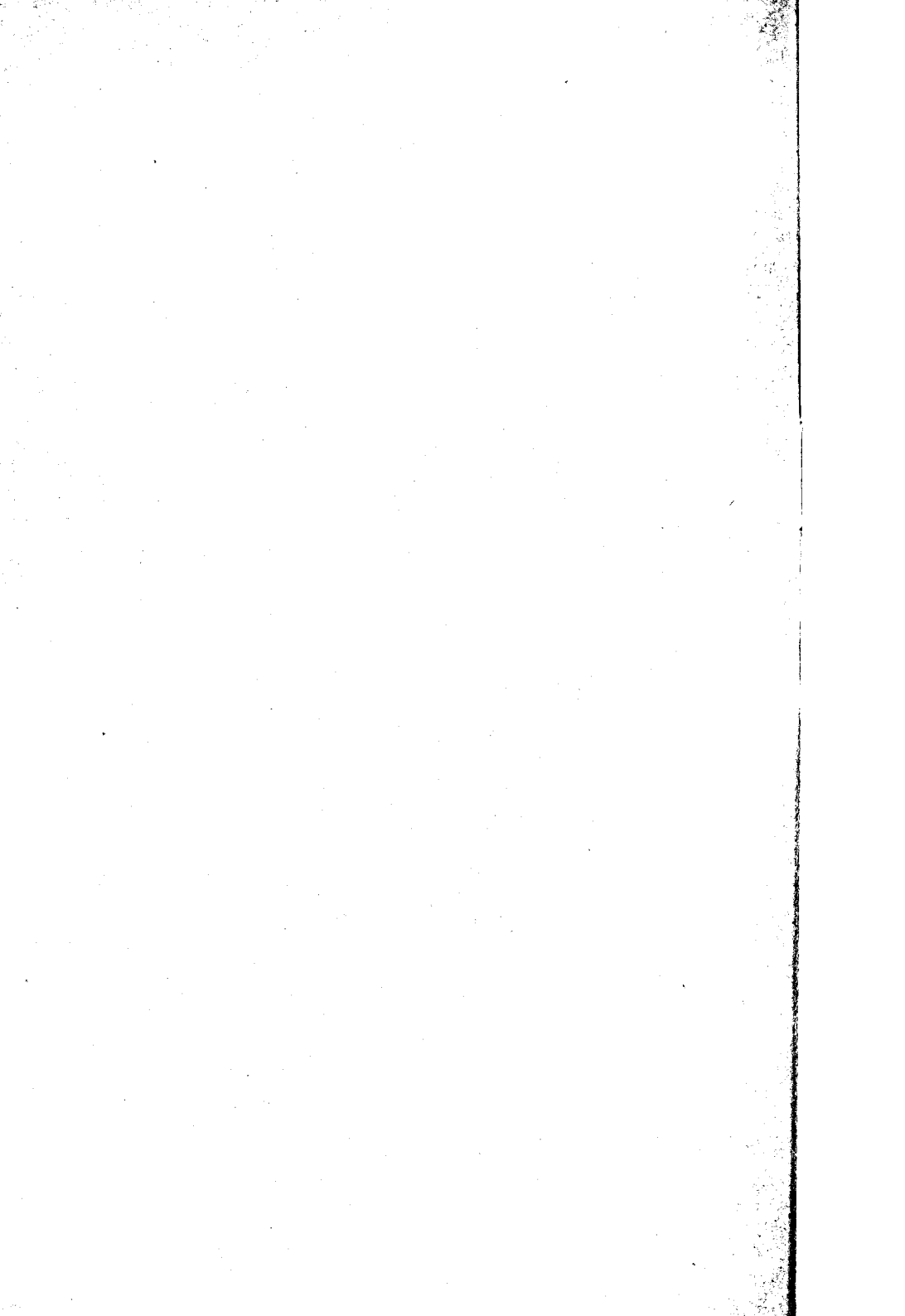
DOTT. PERICLE POZZILLI

L'ematologia nella pellagra

Estratto dalla *Rivista Ospedaliera* (Sezione scientifica), anno 1916, n. 4



ROMA
TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTERO E C.
Via Umbria
—
1916



DOTT. PERICLE POZZILLI

L'ematologia nella pellagra

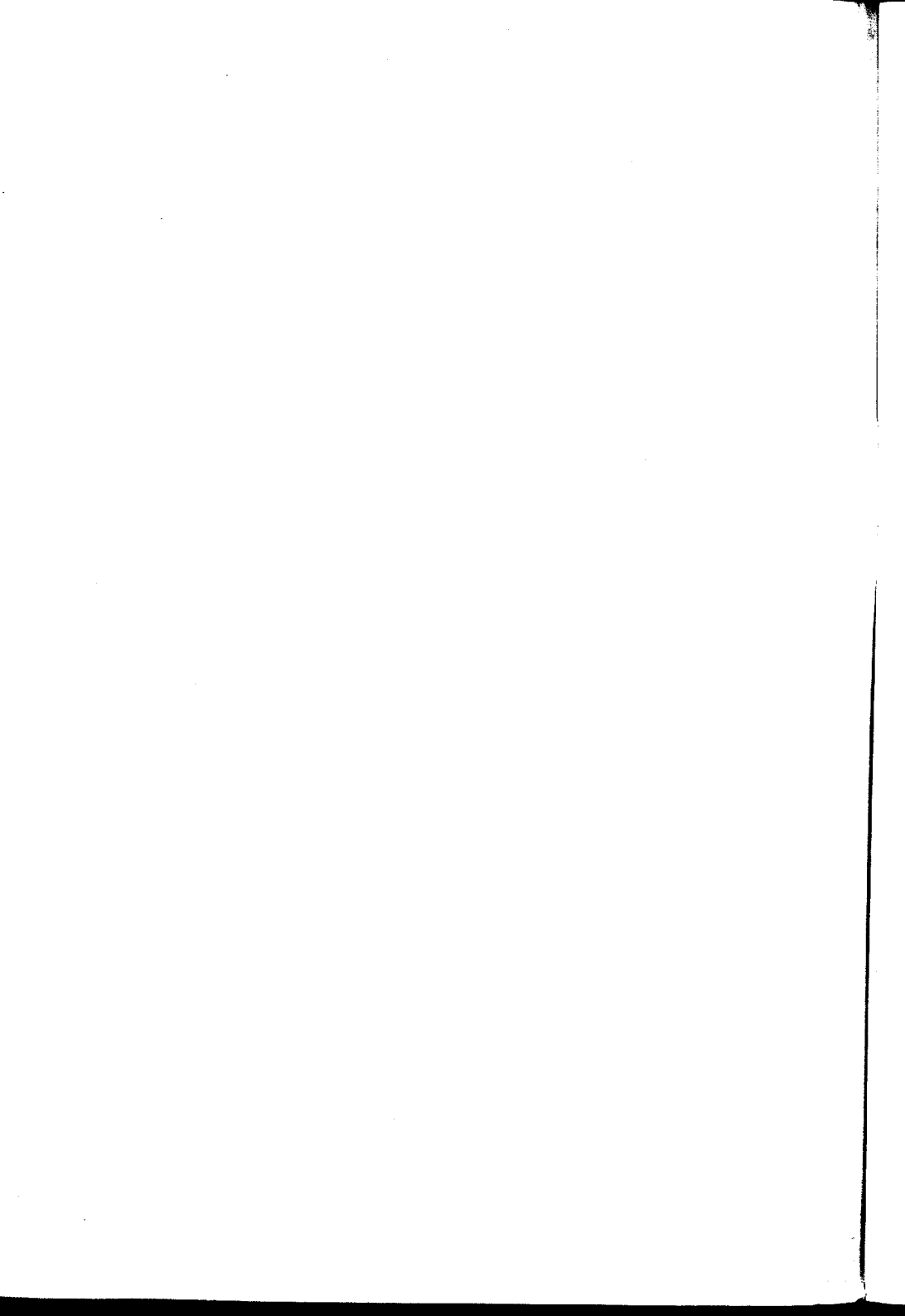
Estratto dalla *Rivista Ospedaliera* (Sezione scientifica), anno 1916, n. 4

ROMA

TIPOGRAFIA NAZIONALE DI G. BERTRIO E C.

Via Umbria

1916



ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. E. ROSSONI

L'ematologia nella pellagra

per il dott. PERICLE POZZILLI.

Le numerose teorie formulate sull'etiologia della pellagra, le vivaci polemiche accese fra gli studiosi in ogni epoca, l'interesse e le discussioni che nuove ipotesi hanno suscitato recentemente, dimostrano quanto complesso e ancora oscuro sia il problema etiologico di questa malattia; e per quanto la dottrina del tossicozeismo sia la più universalmente accettata, perchè sussidiata da numerosi e convincenti dati di fatto, verso un nuovo orientamento sono informate le recenti ricerche di alcuni studiosi, attratti da ipotesi suggestive.

Ricordiamo brevemente la importanza che la teoria lombrosiana attribuisce ai veleni svolgentisi dal mais guasto, l'invocata importanza dei composti fenolici (Gosio), e dei glucosidi (Di Pietro), l'alto valore patogenetico attribuito da Ceni e Besta ai tossici delle spore aspergillari introdotte col mais, la dottrina del maidismo semplice (De Giaxa), quella fotodinamica del Rambitschek e l'altra dell'auto intossicazione gastro-enterica maidica del Neusser.

Dopo le ricerche del Maiocchi, che fin dal 1881 isolò dal sangue di sette pellagrosi durante il periodo esantematico il « bacterium maidis », che il Cuboni riscontrò nel mais e descrisse, senza averlo potuto rintracciare nel pellagroso, e che il Paltauf identificò col bacillo della patata, constatando che non è un reperto costante nelle feci dei pellagrosi, il Tizzoni, in collaborazione con Fasoli e Panichi isolò un germe speciale (streptobacillo), del quale descrissero i particolari caratteri morfologici e culturali, dimo-

strandò la possibilità di determinare l'infezione nella cavia anche per via gastrica quando si aggiunga all'alimentazione ordinaria molto granturco. Ramella conseguì un reperto batteriologico positivo in tre casi di pellagra grave, reperto dimostrante caratteri morfologici uguali a quelli descritti da Tizzoni, per quanto non abbia potuto ottenere l'infezione nella cavia nè conservare tale germe in cultura pura. Il Marchi nel 1887 descrisse un micrococco rintracciato nei vasi dei pellagrosi, e più recentemente P. Marie avrebbe osservato un micrococco che però non riuscì a coltivare. James I. Wolfe poté constatare un germe uguale a quello isolato dal Tizzoni e ritiene dimostrato che l'agente della pellagra sia un batterio.

Il Sandwith fin dal 1904 emise l'ipotesi che alla diffusione di un eventuale virus pellagrogeno potessero concorrere i diversi parassiti del granturco. Nel 1905 il Sambon dichiarava che la pellagra doveva ritenersi una malattia parassitaria trasmessa da un insetto ematofago del genere dei simulidi. Il parassita, per talune analogie cliniche e anatomo-patologiche, dovrebbe appartenere ai protozoi. Uno dei reperti che ha confortato l'orientamento del Sambon e della scuola inglese con Sandwith e Manson è stato anche notato da Terni, da Gregorescu e da Galascescu: una polileucocitosi da grandi mononucleari nell'essudato degli eritemi pellagrosi, reperto che il Terni, in ulteriori ricerche col Fiorani riscontrava anche nel sangue circolante. L'aumento dei grandi mononucleari ha fatto pensare al Greene che la pellagra si dovrebbe ascrivere alle malattie del tipo della malaria.

Anche Alessandrini riteneva la pellagra un morbo di origine parassitaria: il parassita sarebbe stato una filaria, poichè l'Alessandrini aveva quasi sempre constatato larve di *filariidae* nelle acque dei pozzi o dei fossi ove è endemica la pellagra.

Lavinder ritiene la teoria aspergillare e maidica non sufficientemente dimostrata, e, per l'analogia di questa malattia con la sifilide, il Kala-azar, la tripanosomiasi, la malaria, ecc., si domanda se il parassita della pellagra non sia da cercarsi in un ospite intermedio. Tuttavia al Congresso di Alabama affermò che egli non aveva potuto ottenere una cultura del microrganismo del Tizzoni, che Wood ed altri riferivano di aver frequentemente isolato dal sangue di pellagrosi. Bass ha fatto culture di organi e inoculazioni in animali, anch'egli con risultati negativi.

Recentemente Alessandrini e Scala, nelle comunicazioni alla R. Accademia medica di Roma, il 25 maggio 1913, affermano che la pellagra è l'effetto di una intossicazione cronica di cui è causa la silice in soluzione colloidale in acque di determinata soluzione. L'argilla sarebbe quindi la causa prima del male. L'acqua piovana reagendo su di essa argilla, che è un silicato di alluminio, provoca una idrolisi da cui si forma acido silicico ed allumina idrata, che possono passare nell'acqua nella forma colloidale; e perchè queste sostanze si precipitano a vicenda nell'acqua, rimane solo l'eccesso di silice su quella necessaria per la precipitazione dell'allumina. Naturalmente questa concezione teorica venne suffragata da esperienze. Si

iniettò negli animali la silice in soluzione colloidale: cavie, conigli, cani e scimmie diedero reazioni pellagriformi.

Il meccanismo di azione è il seguente: la pellagra ha la sua origine in una acidosi minerale che deve essere di grado più elevato di quella che si ha nelle condizioni di sanità dell'organismo, perchè la silice colloidale fissa cloruro di sodio più del necessario sulle sostanze proteiche dei tessuti, da cui una liberazione di acido cloridrico più elevata e la intossicazione acida. Si è pensato anche alla cura iniettando il citrato trisodico. Essendo la pellagra un'acidosi, deve logicamente trattarsi con un alcali.

La profilassi è resa facilissima: si tratta dell'aggiunta di ciottoli calcari nelle raccolte di acque pellagrogene.

Questa per sommi capi la nuova teoria delle acque pellagrogene, che ci sembra abbia bisogno ancora di qualche conferma.

Ma non è nostro intendimento discutere tutte queste diverse ipotesi, e criticare i fatti che possono deporre per le une piuttosto che per le altre; ci siamo così limitati ad enunciare appena le varie teorie etiologiche della pellagra, poichè noi vogliamo piuttosto volger lo sguardo alla lunga serie di ricerche collaterali, le quali, non toccando direttamente il problema etiologico, hanno però cercato di portare argomento a sostegno o contro le nuove ipotesi. Voglio cioè dire delle ricerche ematologiche, sotto il punto di vista morfologico e biologico.

*
* *

Numerosi sono gli studi ematologici riguardanti la pellagra.

Riassumendo in una rapida rassegna i lavori sull'argomento, ricorderemo, tra gli studi prevalentemente morfologici e batteriologici, quelli di Lombroso, Seppilli, Capezzuoli, Agostini, Babes e Sion, D'Ancora, Randi; da costoro, i cui risultati sono pressochè uguali, fu osservata ipoglobulia, poichilocitosi, diminuzione del tasso emoglobinico. Il Seppilli notò numero normale dei globuli bianchi.

L'Agostini riscontrò impallidimento dei globuli rossi, debole tendenza a disporsi in pila, grande abbondanza di piccoli globuli, leucociti grandi con grandi granulazioni e abbondante pigmento.

Lucatello con opportune ricerche emometriche e ferrometriche stabiliva fino dal 1901 che nella pellagra la quantità di ferro ematico non corrisponde a quello contenuto nell'emoglobina, come normalmente, ma lo supera: v'è quindi in circolo ferro emoglobinico che non è eliminato nè per la bile nè per le urine.

Carletti ha trovato costantemente una lieve diminuzione dei globuli rossi, molta variabilità nei globuli bianchi, mai una leucocitosi, costante diminuzione del tasso nell'emoglobina (65-70 %), con indice colorimetrico basso (0.75-0.80 %). Morfologicamente: abbondanza di microciti, aumento di mononucleati, eosinofili rari.

Fiorini e Gavini oltre all'aver osservato ipoglobulia, stabilivano che se la pellagra non porta leucocitosi, provoca invece una tipica mononucleosi e determina una decisa eosinofilia. Dopo di essi, Sambon affermava il costante aumento dei leucociti grandi mononucleari nel periodo iniziale e acuto della pellagra, richiamando su questo fatto l'attenzione degli studiosi e interpretandolo come indice della esistenza di uno sporozoo specifico, causa, secondo il Sambon, della malattia.

Fratini osservò quasi costantemente una diminuzione del numero dei globuli rossi (3-4 milioni e mezzo) e dell'emoglobina (55-90 %), lieve aumento degli eosinofili.

Grigorescu e Galascescu in Rumenia, e fra noi il Terni constatarono aumento dei grandi mononucleari, e lo ritennero elemento prezioso per la diagnosi differenziale degli eritemi pellagrosi dalle forme similari e d'altra natura. Ad analoghe conclusioni giunsero Gabresco e Slatineano per quanto riguarda la leucocitosi e l'eosinofilia.

Masini ha trovato cospicua eosinofilia, con ciclo corrispondente all'aumento e alla diminuzione delle tossine pellagrogene; secondo questo A. potrebbe servire talvolta a stabilire una diagnosi precoce differenziale.

Peserico constatò linfocitosi con lieve diminuzione dei polinucleati neutrofili, aumento dei linfociti, e forme di passaggio.

Walker ha osservato nelle negre pellagrose la presenza di globuli rossi nucleati, oltre ad una lieve diminuzione del contenuto emoglobinico.

Recentemente Perroncito ha confermato le osservazioni del Sambon; e mentre per il Lavinder la leucocitosi sarebbe rara, egli ha trovato aumento del numero totale dei globuli bianchi e aumento dei mononucleati nelle prime fasi della malattia; i globuli rossi presentano spesso le granulazioni basofile.

Dalle osservazioni di Savini-Loiani risulta una diminuzione notevole del tasso emoglobinico e del numero dei globuli rossi, con poichilocitosi e presenza di emazie nucleate: oscillazioni irregolari nella cifra dei globuli bianchi con prevalenza della leucocitosi, modificazioni nella formula leucocitaria con eosinofilia ed aumento delle mastzellen.

Vidoni e Gatti conclusero che la oligoemia e la frequente poichilocitosi non rivestono carattere specifico restando entro i dati comuni delle anemie essenziali; hanno confermato il reperto di Peserico sul diverso comportamento verso le sostanze coloranti dei polimorfi neutrofili, nei preparati colorati col May-Grünwald, tendendo ad identificarli coi leucociti iodofili; ed hanno trovato diminuzione dei neutrofili, aumento dei linfociti e dei grandi mononucleari, rarissimi gli eosinofili.

Maj ha constatato aumento dei grandi mononucleari e delle forme di passaggio; aumento delle cellule eosinofile nei periodi di miglioramento della malattia; leucopenia, con degenerazione della formula leucocitaria; poichilocitosi, oligocromemia.

Bianchi e Agazzi hanno osservato, non però come fatto costante, ipoglobulia e oligoemia in numero relativamente scarso di casi; poche modificazioni di globuli rossi, in nessun caso emazie nucleate, nè granulazioni basofile. Diminuzione dei polimorfi neutrofili e aumento progressivo dei grandi mononucleari; nessuna modificazione metacromatica. I linfociti sono talora in lieve diminuzione, normali gli eosinofili.

Tanto il Maj che Bianchi e Agazzi non riuscirono ad isolare microrganismi di qualsiasi natura.

*
*
*

Data la frequente discordanza dei reperti, ai quali abbiamo brevemente accennato, ho creduto anch'io opportuno esaminare coi vari metodi più indicati il sangue dei pellagrosi, avendo di mira il contegno dei singoli elementi morfologici e l'eventuale presenza di forme parassitarie.

La tecnica delle ricerche fu la stessa in tutti i casi: conteggio dei globuli rossi, dei globuli bianchi, formula leucocitaria, emoglobinometria coi soliti metodi clinici.

Di ogni malato si faceva prima il preparato a fresco, con colorazione vitale (Brilliantcresylblau), tenendo presente il carattere del sangue appena estratto; quindi preparati colorati, per ogni osservazione, con la soluzione Giemsa, con la triacida di Ehrlich, e con le colorazioni di May-Grünwald e di Unna-Pappenheim.

Le osservazioni furono eseguite complessivamente su 20 pellagrosi; ed ho preferito riunirle in un quadro riassuntivo, per aver meglio sott'occhio i risultati delle ricerche: nel riassunto sono anche indicati i risultati delle ricerche biologiche, eseguite sugli stessi pellagrosi, e di cui parleremo in seguito (I).

Il sangue appena estratto (con la puntura del polpastrello di un dito, per le ricerche morfologiche, e con la puntura venosa, siringa Tursini, per quelle biologiche) non ha dato quasi mai differenziazioni di carattere: raramente si è avuta lieve emofilia, come pure in qualche caso soltanto, per un'anemia molto accentuata, si è osservata notevole scorrevolezza del sangue.

L'esame dei preparati a fresco, praticato anche più volte nello stesso ammalato, non ha fatto mai rilevare forme protozoarie; si notarono invece poche tra le più comuni alterazioni degli elementi morfologici: e cioè qualche volta macrociti, altre volte microciti, rara poichilocitosi, spesso disposizione delle emazie in pile confluenti anzichè isolate (tipo flemmasico).

La numerazione degli elementi morfologici dimostra spesso oligoemia, con lieve leucopenia.

(I) La maggior parte di queste ricerche furono eseguite mentre io era medico primario a Copparo (Ferrara).

Profondamente alterata si dimostra invece la formula leucocitaria, e cioè diminuzione notevole dei polinucleati, aumento dei grandi linfociti e degli eosinofili; si mantengono quasi normali i piccoli linfociti, come pure le forme di passaggio e le mastzellen.

La diminuzione del tasso emoglobinico accompagna sempre le forme di pellagra grave; è anche frequentemente dimostrabile nelle forme lievi.

Il valore globulare è costantemente inferiore all'unità. Rara oligocromemia.

Spesso abbiamo riscontrato leucociti sudanofili, a piccole granulazioni, giammai però tali da far pensare ad un processo tossinfettivo, com'è generalmente accertata la loro significazione semeiologica.

Più interessanti sono le ricerche biologiche sul sangue dei pellagrosi, intese a mettere in rilievo taluni fenomeni che potrebbero essere interpretati come appartenenti al vasto campo delle reazioni immunitarie.

Ricorderemo brevemente le osservazioni dei vari autori, facendo seguire le nostre conclusioni.

D'Abundo fin dal 1892 concludeva ammettendo la *tossicità* del siero dei pellagrosi uguale alla norma; mentre il Ceni, Antonini e Mariani constatarono una tossicità più elevata del normale. Questi due ultimi inoltre osservarono che il siero di pellagrosi esercita un'azione antitossica specifica: ad analoghe conclusioni giunsero M. Serena, V. Babes ed E. Manicattide. Questi autori cercarono di dimostrare la specificità delle antitossine con numerose esperienze praticate su animali, ai quali venivano iniettati rispettivamente i soli estratti maidici, gli estratti uniti a siero di pellagrosi guariti, e gli estratti uniti a siero di individui sani; e conclusero che l'azione tossica degli estratti maidici poteva essere neutralizzata dal siero di pellagrosi guariti.

Antonini e Mariani trattarono ammalati di tifo pellagroso con siero di pellagroso guarito e ne osservarono una evidente azione disintossicante.

Così pure S. Gatti e gli americani H. P. Cole e Gilman y Wintrop, proseguendo il metodo sieroterapico, vennero ad analoghe conclusioni.

Da questi fatti bisogna ritenere evidente la eventualità di un aumento della tossicità del siero di sangue dei pellagrosi, anche se non sia possibile dimostrarlo in tutti i casi: quanto più intense e gravi sono le alterazioni anatomo-cliniche, tanto maggiore deve essere la possibilità che aumenti il potere tossico del siero. Antonini e Mariani osservarono appunto che la tossicità del siero dei pellagrosi era in rapporto con la gravità del quadro clinico; e il Carletti constatò nella pellagra iniziale come la sierotossicità non fosse mai aumentata, ma fosse invece quasi sempre normale.

Certo non è possibile negare l'esistenza, nel siero dei pellagrosi, di una tossina e di una antitossina. Anche noi, nelle nostre ricerche, abbiamo potuto constatare che nell'organismo del pellagroso circolano sostanze tossiche, le quali hanno rapporto col mais guasto ingerito; e che possono determi-

nare da parte dell'organismo la formazione di antitossine specifiche. Ma non possiamo però dire se le sostanze tossiche circolanti derivino direttamente dal mais guasto o da microrganismi in esso esistenti; e cioè non possono questi fenomeni della tossicità del siero dei pellagrosi illuminarci sulla eventuale esistenza di rapporti etiologici tra mais e pellagra.

In tutto il succedersi di ricerche di questi ultimi anni, tutti e tre i gruppi appartenenti alle *lisine*, e più precisamente le *emolisine*, le *agglutinine* e le *batterioline* furono studiate e provate nel siero di sangue dei pellagrosi. L'esito incerto e talora discordante ottenutosi è da riferirsi sia ai metodi di ricerca non sempre uguali, sia alla mancanza di uno studio completo sull'argomento.

D'Ormea si occupava tra i primi di questo studio, e concludeva che il potere litico del siero era nei pellagrosi uguale al normale. Carletti avrebbe invece osservato che il siero di pellagroso ha un potere isoagglutinante un po' maggiore del siero normale verso i globuli rossi di individuo ammalato, ma non pellagroso.

G. e S. Gatti studiarono pure le proprietà emolitiche del siero di sangue dei pellagrosi, e conclusero che il siero di sangue di pellagroso in tutti i vari quadri clinici in cui ci si presenta la malattia, ha un potere emolitico superiore al normale; ciò che dimostra, secondo essi, la presenza di uno speciale anticorpo emolizzante sia sopra i globuli di esseri della stessa specie, sia di specie diversa (isolisi ed eterolisi); il siero di sangue di pellagroso non è mai autolitico. Riguardo ai globuli rossi di animali anche D'Ormea rinvenne lieve azione emolitica, ma questa era uguale, per intensità, a quella del siero di individuo sano.

Recentemente Zuccari ammette nel siero di pellagroso, oltre ad un potere agglutinante superiore al normale, la presenza di una antiemolisina che conferisce ai globuli rossi di coniglio una resistenza notevolissima, e ciò non soltanto nei casi acuti, ma anche in quelli ad andamento cronico; tale constatazione verrebbe però a perdere del suo valore diagnostico avendo osservata mancanza di emolisi anche in individui certamente non affetti da pellagra.

Infine Tizzoni, studiando l'estensione di questi fatti e le circostanze nelle quali si determinano, ha potuto affermare « che nel sangue dei pellagrosi esiste un'antiemolisina che annulla il potere emolitico delle eterolisine normali ». Però anch'egli ritiene che nulla possiamo affermare fino a che non sia stato dimostrato con maggior numero di osservazioni la specificità e l'estensione di questa reazione immunitaria del sangue, in modo che essa possa rischiarare i casi dubbi e servire anche per la diagnosi precoce della pellagra.

I contraddittori risultati di questi autori dimostrano come anche intorno all'argomento delle proprietà emolitiche del siero dei pellagrosi esistano delle divergenze. Noi, rinnovando le ricerche sulla constatazione di eventuali emolisine specifiche, e cercando di differenziare e di stabilire la na-

tura e l'origine de' vari ambocettori emolitici, abbiamo seguito i metodi di ricerca di G. e S. Gatti, osservando anzitutto l'avvenuta o non avvenuta dissoluzione dei globuli rossi, e facendo poi un accurato esame delle emazie depositate al fondo della provetta. Possiamo concludere per la presenza di un anticorpo emolitico, quasi costantemente osservata; non abbiamo però riscontrato alcun rapporto fra ambocettori emolitici e i vari elementi invocati come causa della pellagra. Così pure non abbiamo potuto constatare nessun potere agglutinante nel siero dei pellagrosi, per quanto talune volte si sia presentata lieve agglutinazione.

Accanto a queste ricerche, molti autori hanno rivolto i loro studi alla indagine delle *citoprecipitine*, mettendo a reagire il siero di sangue di pellagroso col plasma cellulare estratto dai visceri di altro pellagroso.

D'Ormea osservò che il siero di pellagroso possiede una precipitina per il plasma cellulare de' propri tessuti, con una certa prevalenza di azione sugli organi lesi (autocitoprecipitina). Egli potè inoltre osservare che la stessa precipitazione viene prodotta anche dal siero di un altro pellagroso (eterocitoprecipitina). Alcune esperienze hanno indotto il D'Ormea a ritenere queste precipitazioni come probabilmente specifiche. G. e S. Gatti, che studiarono pure le citoprecipitine, constatarono nel siero l'esistenza di un anticorpo precipitante; non eseguirono indagini intorno alla specificità di questo anticorpo.

Ma già nel 1901 Lucatello, iniettando siero di sangue di pellagroso nei conigli in modo da provocare fenomeni reattivi di natura immunitaria, trovò che il siero dei conigli mescolato con siero di pellagroso dava luogo ad un precipitato. La importante constatazione indusse l'A. a proporre la ricerca delle precipitine come mezzo diagnostico.

Il Centanni, cui spetta il merito di avere acutamente studiati i fenomeni citoprecipitanti, ammette che le autocitoprecipitine rappresentino i prodotti di reazione dell'organismo verso elementi organici provenienti dagli organi malati. Ora questi organi possono ammalare sia per l'azione di molteplici sostanze tossiche di natura chimica, sia per azione di vere e proprie tossine batteriche. Da ciò si comprende che anche questo fenomeno immunitario non può essere invocato a favore delle nuove teorie etiologiche piuttosto che a favore delle teorie maldiche, poichè le sostanze presenti nel siero di pellagroso e che determinano la formazione delle precipitine, possono derivare da corpi proteici sia del mais che batterici.

Gosio e Paladino poterono stabilire nel siero di pellagroso la proprietà precipitante per gli infusi di mais, proprietà dovuta agli anticorpi che si trovano nell'uomo e negli animali nutriti col mais, quando le condizioni anatomiche e funzionali dell'apparato digerente non siano integre; poichè mentre ad organo digerente integro le albumine del mais non entrano in circolo come tali, vi entrano non denaturate, ad organi lesi, eccitando da parte dell'organismo quella particolare reazione che ha il suo esponente nella comparsa delle specifiche precipitine.

Camuzzi ripeté molte delle esperienze di Gosio e Paladino e conseguì la conferma di tali reperti.

Carletti riferisce brevemente i risultati delle sue esperienze, seguendo la tecnica indicata da Centanni e D'Ormea: la precipitazione del plasma pellagroso a mezzo del siero di sangue di altro pellagroso non avvenne in modo costante. Con gli estratti di ammalati non pellagrosi la precipitazione avvenne meno frequentemente; tutti i sieri però dimostrarono di possedere proprietà precipitanti ora per uno ora per un altro plasma cellulare. Egli conclude che le eterocitoprecipitine non solo non sono sempre presenti nel siero pellagroso, ma si possono mettere in evidenza anche in sieri non pellagrosi.

Ad analoghe conclusioni giunge Emilio Maj, per le reazioni di precipitazioni.

Le mie ricerche istituite in tutti i casi osservati non hanno dato costante presenza di eterocitoprecipitine, per quanto in taluni sia stata assai intensa la reazione: da ciò penso che non è possibile ammettere una specificità di reazione immunitaria, pure ammettendo l'esistenza di citoprecipitine nel siero di sangue di pellagrosi.

Ora prendiamo in esame un altro fenomeno biologico, che venne soltanto di recente studiato, anche in rapporto alla pellagra: voglio dire della *reazione di Wassermann*. La dubbia constatazione di anticorpi specifici nel siero del pellagroso, l'importanza a cui il fenomeno, se confermato, potrebbe assurgere oggidì, l'alto valore diagnostico al quale può essere collegata questa constatazione, hanno indotto anche me ad applicare il metodo della fissazione del complemento allo studio biologico della pellagra.

C. C. Bass di New Orleans (Complement fixation in pellagra: further observations) volle indagare se nella pellagra fosse dato constatare una reazione di Wassermann positiva, analogamente a quanto può osservarsi talora in alcune altre malattie protozoarie (framboesia, tripanosomiasi, malaria, febbre ricorrente). Usando come antigene la lecitina egli constatò positiva la reazione in sei casi esaminati. Egli desume la spiegazione che la lecitina serva come antigene nella pellagra dal fatto che nel processo distruttivo del sistema nervoso una grande quantità di lecitina si rende libera, quindi il sangue conterrebbe molto ambocettore antilecitinico. Ma Howard Fox (The Wassermann reaction — Noguchi modification in pellagra) in trenta casi esaminati rinvenne una sola forte reazione positiva, tanto che ritenne in quel caso coesistesse infezione sifilitica.

Carletti, nelle sue ricerche eseguite sia col metodo originale di Wassermann sia con antigene lecitinico, è indotto ad escludere che nella pellagra si possa avere una reazione positiva. I risultati delle sue esperienze, data la loro uniformità, si possono riassumere così:

« La reazione di Wassermann (metodo originale) fu costantemente negativa in tutti i venti casi esaminati.

« La reazione di W. usando come antigene la lecitina fu negativa in un sol caso ».

Lucatello e Carletti si sono proposti, in un altro lavoro, da una parte di indagare se gli organi di pellagroso contengano un antigene specifico, e dall'altra se nel siero dei pellagrosi esistano degli ambocettori specifici verso detto antigene. La tecnica impiegata fu la stessa che il Wassermann consiglia per la sierodiagnosi della sifilide. Gli antigeni vennero preparati con estratti di organi di una giovane donna morta per tifo pellagroso. Essi poterono bensì constatare nella pellagra il fenomeno della fissazione del complemento, usando come antigeni estratti di organi di pellagroso, ma osservarono che le reazioni non sono costanti, si presentano ora con un antigene, ora con un altro e non sono strettamente specifiche. Le conclusioni di questi AA. sono quindi riservate riguardo alla importanza e specificità del fenomeno; comunque queste indagini, almeno per ora, non possono portare nessuna luce al problema etiologico della pellagra.

Recentemente Emilio Maj proseguì tali ricerche; ed afferma che nei suoi casi di pellagra la reazione di W. si è sempre manifestata in generale assai debole, anche nella scarsa percentuale verificatasi positiva; in 2 casi soltanto la reazione fu nettamente positiva.

Le nostre ricerche sono state fatte su tutti e venti i casi osservati, sperimentando sempre con la reazione originale di Wassermann, senza alcuna modificazione. La modificazione di Noguchi, usata dall'Howard Fox, è bensì degna di considerazione, come osserva il Citron, ma anche ad essa vennero fatte obiezioni che infirmano talora l'attendibilità dei risultati. Lo Sleevijt infatti scrive come col metodo di Noguchi si possano avere indicazioni non specifiche, quali non si osservano con la reazione originale di Wassermann.

I risultati delle mie ricerche possono riassumersi così: la reazione di Wassermann nella pellagra è quasi costantemente *negativa*; in due soli casi in cui essa risultò positiva, ma assai debolmente, non è da escludersi *eredo-lue*. Essa non ha quindi per la pellagra alcun valore specifico; e — conformemente alle conclusioni di Carletti — ritengo che l'esito negativo della ricerca è contro l'ipotesi di Sambon che la pellagra sia una malattia determinata da protozoi.

A conclusioni analoghe venne pure Carletti, dopo aver fatto altre ricerche, impiegando il metodo della reazione *microstagninica*. M. Ascoli ha dimostrato come durante il compiersi di fenomeni immunitari abbiano luogo dei processi di ordine fisico-chimico. La dimostrazione è data dal confronto della tensione superficiale dei sieri, prima e dopo che essi sono stati addizionati col rispettivo antigene. Se hanno luogo dei fenomeni immunitari si osserva costantemente una diminuzione della tensione superficiale. Questa viene valutata in base al numero di gocce che fuoriesce da uno stalagmometro di Traube. Nel campo della pellagra le ricerche si limitano a quelle eseguite dal Carletti e dall'Alvisi.

Sono assai interessanti le ricerche del Carletti, i cui risultati furono sempre nel modo più solenne negativi. Egli ha sperimentato diversi sieri pellagrosi con antigeni rappresentati da estratti di cultura di *penicillium glaucum*, *aspergillus fumigatus*, da organi di coniglio intossicato con mais guasto, da infuso acquoso di mais sano e da organi di donna morta per tifo pellagroso. Dai risultati costantemente negativi di Carletti si può desumere che, con la reazione meiostagminica non è possibile svelare alcun fenomeno di ordine immunitario, quando si addiziona siero di pellagroso con estratti di culture penicillari o aspergillari e con estratti di visceri di pellagroso.

Anche l'esito delle ricerche dell'Alvisi, su 10 casi osservati, è stato negativo; egli del resto pensa giustamente che anche un esito positivo sarebbe stato ben lungi dal risolvere il quesito inerente alla etiologia della pellagra, poichè solo l'avvento costante del fenomeno con un determinato antigene comincerebbe ad assumere importanza specifica.

Nelle nostre prove la reazione meiostagminica è stata altrettanto negativa, sia usufruendo di un antigene alcoolico di milza di pellagroso, sia usando il prodotto di distillazione di una infusione alcoolica ed acquosa di mais guasto.

Infine una ultima ricerca biologica abbiamo voluto fare nel sangue dei pellagrosi, voglio cioè dire del *potere antitriptico*. A me è sembrata interessante tale ricerca, specie in riguardo alla cachessia cui vanno incontro quasi tutti i pellagrosi. Fin dal 1912 ricercai il potere antitriptico anche pei pellagrosi (Pozzilli. *Sul valore antitriptico del siero di sangue nelle malattie infettive acute*); in nessuno di essi si è riscontrato aumento dell'antitripsina, anzi in generale il comportamento del potere antitriptico era normale. Se vogliamo ammettere nel caso dell'antitripsina del siero la esistenza di una reazione chimica irreversibile tra il fermento e l'antitripsina funzionante da antifermento, dobbiamo concludere che anche per il potere antitriptico del siero di sangue nei pellagrosi non è possibile ammettere una reazione di specificità.

* * *

Concludendo, possiamo dire che il reperto ematologico nella pellagra non presenta nessun carattere speciale, dal punto di vista morfologico; che fra le molte reazioni di natura immunitaria che furono studiate nella pellagra, la maggior parte non assume preciso carattere di specificità. Sol tanto poche reazioni si svolgono nel sangue dei pellagrosi, ed è dubbio se sieno in rapporto diretto con la causa pellagrogena o se invece non rappresentino che fenomeni secondari o concomitanti.

Certo è che queste conclusioni negative possono essere invocate come argomento indiretto a favore della ipotesi che la pellagra sia determinata da veleni ifomicetici.

Casi osservati	Condizioni fisiche e psichiche dell'infermo	Caratteri del sangue appena estratto	Preparati a fresco	Numerazione		Formula		
				Eritrociti	Leucociti	Polinucleari	Linfoc. grandi	Linfoc. piccoli
I. U.	Arteriosclerosi diffusa. . .	Normale	Microciti rari Poichilocitosi	3 256 432	6 930	70 %	5 %	20 %
II. U.	Deperimento gravissimo: piroisi, diarrea	Scorrevole	Nulla di notevole	3 955 000	6 003	60 %	4 %	22 %
III. D.	Diarrea — Marasmo incipiente	Normale	Macroцитi	4 200 000	7 020	65 %	3 %	18 %
IV. U.	Arteriosclerosi grave — Edema agli arti	Lieve emofilia	Tipo flemmasico	3 807 142	5 500	70 %	4 %	21 %
V. D.	Deperimento gravissimo — Psicosi	Nulla di notevole	Microciti Poichilocitosi	3 200 500	6 018	60 %	4 %	24 %
VI. D.	Depressione — Rallentamento psico-motorio. Paraparesi — Riflessi esagerati	Nulla di notevole	Poichilocitosi	3 400 120	7 200	63 %	4 %	28 %
VII. D.	Cachessia	Nulla di notevole	Microciti	4 150 000	6 300	70 %	2 %	20 %
VIII. U.	Stato di nutrizione scadente — Diarrea	Lieve emofilia	Macroцитi	4 200 650	7 100	65 %	3 %	25 %
IX. U.	Pellagra cronica	Nulla di notevole	Poichilocitosi	3 800 140	6 500	60 %	5 %	20 %
X. D.	Stato confusionale	Scorrevole	Microciti	3 215 000	6 400	70 %	6 %	21 %
XI. D.	Diarrea — Marasmo	Nulla di notevole	Poichilocitosi	4 150 600	7 020	60 %	2 %	26 %
XII. D.	Arteriosclerosi diffusa	Nulla di notevole	Microciti	3 150 340	6 260	55 %	4 %	20 %
XIII. U.	Tifo pellagroso	Lieve emofilia	Poichilocitosi	3 182 142	5 385	60 %	3 %	21 %
XIV. D.	Tifo pellagroso	Normale	Poichilocitosi	4 120 180	6 780	70 %	4 %	22 %
XV. D.	Arteriosclerosi — Marasmo	Normale	Tipo flemmasico	3 230 000	7 125	72 %	6 %	18 %
XVI. D.	Arteriosclerosi diffusa.	Normale	Nulla di notevole	3 125 125	6 180	60 %	3 %	22 %
XVII. D.	Diarrea — Marasmo	Normale	Poichilocitosi	4 180 145	7 230	70 %	4 %	20 %
XVIII. D.	Cachessia	Lieve emofilia	Nulla di notevole	3 265 830	6 845	63 %	5 %	24 %
XIX. U.	Arteriosclerosi grave	Lieve emofilia	Tipo flemmasico	4 235 000	6 382	70 %	3 %	20 %
XX. U.	Psicosi pellagrosa	Nulla di notevole	Poichilocitosi	4 125 820	6 300	60 %	4 %	22 %

leucocitaria			Emo- metria	Valore globula- re	Emazie	Colorazione vitale	Tossici- tà	Emolisi	Precipi- tine	Aggluti- nazione	Reazione Wassermann	Reazione metostagmica	Reazio- ne anti- triptica
Eosino- fili	Forme di passag- gio	Mast- zellen											
5 %	1 %	0	75	0 60	Oligocro- memia	Non leuco- citi suda- nofili	Lieve aumen- to	Positiva	Presente	Nega- tiva	—	—	Normale
3 %	0	0	65	0 44	Nulla di no- tevole	Scarsi suda- nofili	Lieve aumen- to	Positiva	Presente	Debole	—	—	Normale
7 %	2 %	1 %	55	0 50	Oligocro- memia	Sudanofili	Aumen- to	Positiva	Presente	Assente	—	—	Normale
4 %	1 %	0	70	0 45	Nulla di no- tevole	Assenza di sudanofili	Aumen- to	Nega- tiva	Scarsa	Scarsa	±	—	Dimi- nuita
2 %	0	0	60	0 70	Oligocro- memia	Scarsi suda- nofili	Lieve aumen- to	Positiva debole	Presente	Scarsa	—	—	Normale
1 %	3 %	0	60	0 50	Nulla di no- tevole	Assenza	Aumen- to	Debole	Scarsa precip.	Debole	—	—	Normale
5 %	1 %	1 %	50	0 44	Oligocro- memia	Pochi suda- nofili	Aumen- to	Debole	Presente	Debole	—	—	Normale
4 %	0	0	60	0 70	Nulla di no- tevole	Scarsi suda- nofili	Aumen- to	Positiva	Presente	Nega- tiva	—	—	Dimi- nuita
4 %	0	1 %	75	0 80	Nulla di no- tevole	Assenza	Lieve aumen- to	Positiva	Presente	Nega- tiva	±	—	Normale
4 %	1 %	0	60	0 45	Oligocro- memia	Assenza	Aumen- to	Nega- tiva	Presente	Assente	—	—	Normale
3 %	0	0	60	0 40	Nulla di no- tevole	Scarsi suda- nofili	Aumen- to	Positiva	Presente	Assente	—	—	Normale
6 %	3 %	1 %	65	0 70	Nulla di no- tevole	Assenza	Lieve	Debole	Scarsa	Assente	—	—	Normale
7 %	4 %	0	70	0 50	Nulla di no- tevole	Scarsi suda- nofili	Aumen- to	Positiva	Presente	Presente	—	—	Aumen- to lieve
6 %	3 %	0	65	0 80	Nulla di no- tevole	Sudanofili	Aumen- to	Positiva	Presente	Presente	—	—	Normale
3 %	0	0	70	0 50	Oligocro- memia	Assenza	Lieve	Debole	Assenza	Assenza	—	—	Normale
4 %	1 %	1 %	50	0 60	Nulla di no- tevole	Assenza	Lieve	Positiva	Assenza	Assenza	—	—	Normale
5 %	0	0	65	0 70	Nulla di no- tevole	Assenza	Lieve	Positiva	Assenza	Assenza	—	—	Normale
4 %	1 %	1 %	60	0 45	Oligocro- memia	Assenza	Lieve	Positiva	Assenza	Assenza	—	—	Normale
3 %	0	0	50	0 70	Nulla di no- tevole	Assenza	Aumen- to	Debole	Scarsa	Assenza	—	—	Normale
3 %	1 %	0	68	0 60	Nulla di no- tevole	Assenza	Aumen- to	Debole	Scarsa	Assenza	—	—	Normale

