



*W. Amico D. G. Galassi
Bignoni M. C.*

ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA NELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

RICERCHE
SULL'ANATOMIA PATOLOGICA
DELLE PERNICIOSE

PER

DOTT. AMICO BIGNAMI

Estratto dagli Atti della R. Accademia Medica di Roma.

Anno XVI, vol. V, Serie II.



ROMA
TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Piazza della Pilotta, N. 7-9

1890

RICERCHE
SULL'ANATOMIA PATOLOGICA
DELLE PERNICIOSE

PEL

DOTT. AMICO BIGNAMI

*Estratto dagli Atti della R. Accademia Medica di Roma,
Anno XVI, vol. V, Serie II.*



ROMA
TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Piazza della Pilotta, N. 7-9

1890

RICERCHE SULL'ANATOMIA PATOLOGICA DELLE PERNICIOSE

PEL

DOTT. AMICO BIGNAMI

La necessità di studiare il parassita della malaria non soltanto nel sangue tolto dal dito ma anche nei varii organi per formarsi un concetto possibilmente completo delle varie fasi della sua vita, risulta da fatti ben accertati riguardanti quella varietà del parassita che dà le infezioni gravi estive ed autunnali.

Mentre nella quartana e in parte anche nella terzana si può seguire con grande facilità passo passo lo sviluppo del parassita nel sangue tolto da un dito, come ha fatto il Golgi, la cosa non è così semplice nè facile nelle febbri gravi estive ed autunnali. In fatti già nel 1887 Marchiafava e Celli¹ descrissero e disegnarono i capillari cerebrali in un caso di perniciosa comatosa, nel quale si vedono quasi tutti i globuli rossi invasi dal parassita, di cui si possono seguire tutte le fasi fino alla scissione senza pigmento: le sporulazioni sono numerosissime come non accade mai di trovare nel sangue del dito. Nello stesso anno questi autori² pubblicarono un nuovo caso di perniciosa, nel quale, mentre nel sangue del dito si ritrovavano numerosissimi globuli rossi con plasmodi pigmentati o no, i capillari del cervello erano ripieni di globuli rossi contenenti plasmodi quasi tutti nei varii stadii della scissione e con blocco di pigmento nel centro.

¹ MARCHIAFAVA e CELLI. Arch. italiennes de biologie. - T. VIII, Fasc. II.

² MARCHIAFAVA e CELLI *Sulla Infezione malarica* - Atti Acc. Med. di Roma, V. III, 1889.

Citerò più oltre altri reperti analoghi, ma questo già basta a dimostrare che nelle infezioni malariche estive ed autunnali, a cui appartengono le perniciose, alcune fasi di vita del parassita si compiono preferibilmente nei vasi di alcuni organi: sicché, sebbene lo studio del sangue estratto dal dito ripetuto accuratamente nei varii momenti della malattia e su molti malati, ci possa dimostrare tutte le forme del parassita, accade molte volte che in uno stesso malato esso ci dimostri soltanto alcuni episodii della vita del plasmodio: si aggiunga che da esso non possiamo che difficilmente giudicare della quantità relativa delle varie forme.

Inoltre alcune osservazioni portano a pensare che la distribuzione dei parassiti nel letto vascolare, il loro accumularsi nelle aree capillari di alcuni organi, possano condurre all'interpretazione di alcuni fatti clinici: ad esempio, per rimanere al reperto del cervello nella perniciosa comatosa, già a molti era sorto il pensiero che per l'accumularsi del parassita nei capillari potesse spiegarsi il coma. Laveran espone questo concetto. Di qui la necessità di studiare la distribuzione del parassita in molti casi e non soltanto nella perniciosa comatosa: infatti è ovvio il supporre, che, come avviene pel coma, così l'accumulo enorme di parassiti in altre aree vascolari e le lesioni secondarie da questo accumularsi prodotte così nei vasi come nel parenchima stesso dei tessuti, possano portare la luce sulla patogenesi di altri sintomi clinici delle perniciose.

Di più: qual'è la legge di questa distribuzione del parassita nel letto vascolare? Già le ricerche di Kelsch sulla melanemia misero in luce i fatti principali intorno alla distribuzione del pigmento nei varii organi dei malarici; da esse come da quelle del Laveran, che in massima parte confermarono i fatti già descritti da Kelsch, risulta che il pigmento si comporta in ultima analisi come le polveri inerti iniettate nel sangue. Ma Laveran conosceva soltanto le forme pigmentate del parassita e non tutte: sicché dopo queste ricerche resta ancora il quesito: qual'è la legge di distribuzione del parassita? e quale importanza ha in questa il fatto dell'essere il parassita endoglobulare?

In oltre, in qual modo avviene l'eliminazione e la distruzione delle varie forme parassitarie? L'inclusione nelle cellule bianche, che già è stata da molti osservatori descritta, avviene in tutti gli organi o preferibilmente in alcuni? E in questo caso, in quale misura nei varii organi?

La risposta a queste e ad altre questioni si trova già in parte in alcuni reperti pubblicati da varii osservatori, che io verrò citando di mano in mano che se ne porgerà l'occasione. Ma questi reperti isolati facevano sentire la

necessità di uno studio metodico dell'anatomia patologica intravascolare delle perniciose fatto possibilmente su tutti gli organi ed in molti casi.

Di qui l'origine e lo scopo del presente lavoro, che io intrapresi l'anno scorso per consiglio del prof. Marchiafava, il quale volle comunicarne alcuni risultati nel congresso di Medicina interna dell'ottobre passato (1889).

Il materiale adoperato proviene in parte dalla ricca raccolta del laboratorio d'Anatomia Patologica, in parte dalle autopsie fatte nell'ultima stagione malarica.

Ho così potuto studiare circa 20 casi di perniciose, parecchi dei quali, però, incompletamente: 14 in modo più completo nei vari visceri. In alcuni casi l'esame è stato fatto così a fresco, come nei pezzi indurati: nel maggior numero soltanto in questi ultimi.

Nella maggior parte dei casi i tessuti sono stati fissati nell'alcool assoluto, alcuni nel liquido di Kleinemberg, altri nel sublimato. Mi sembrano più raccomandabili la fissazione in alcool assoluto e la fissazione in una soluzione di sublimato corrosivo in acqua distillata all'uno per cento, a cui aggiungo cloruro di sodio 0,75 % e acido acetico da un mezzo ad uno per cento. Questo liquido riunisce i vantaggi del liquido di Carnoy e di quello di Deny; cioè penetra facilmente nei tessuti, li fissa rapidamente, conserva i globuli rossi, a cui non vien sottratta l'emoglobina; ciò che per lo studio del parassita endoglobulare della malaria è un notevole vantaggio. In questo liquido, di cui mi son giovato soprattutto per lo studio della milza e del midollo delle ossa, i pezzi restano da un quarto d'ora ad alcune ore secondo il loro volume, quindi vengono passati in alcool iodato ed in alcool assoluto.

Per la colorazione delle sezioni ho adoperato preferibilmente la soluzione acquosa di safranina Adamkiewicz, la soluzione di turchino di metilene con potassa all'1 per 10,000, la vesuvina in soluzione acquosa o il bruno di Bismark e il rosso Magenta di Grubler. Queste due ultime sostanze coloranti, la prima già adoperata da Marchiafava e Celli per lo studio del cervello malarico, sono le preferibili per mettere in evidenza i plasmodi. Nelle forme ameboidi senza pigmento o poco pigmento, per esse si differenzia facilmente una zona esterna più intensamente colorata ed una interna più pallida (ectoplasma ed entoplasma di Celli e Guarneri); le forme semilunari e le ovoidali o rotonde, che appartengono al loro ciclo, si colorano meno intensamente dei plasmodi - qualche volta pare non si colorino affatto: molto più intensamente prendono il colore i corpicciuoli risultanti dalla scissione, specie col rosso Magenta, che li tinge in rosso violaceo.

Nelle preparazioni di alcuni organi, soprattutto della milza e del midollo delle ossa, può essere utile quando si adopera il rosso Magenta o il turchino di metilene il fare una doppia colorazione con una soluzione alcoolica di auranzia; colla quale si ottiene un differenziamento bellissimo dei plasmodi che prendono un color rosso o turchino più o meno vivo, dal globulo rosso, che si colora in giallo oro pallido.

Riferisco come esempio i reperti microscopici di alcuni casi di pernicioza estiva, di alcuni casi di pernicioza occorsa nell'autunno inoltrato, e, come termini di paragone, di un caso di pernicioza guarita e di uno di infezione malarica non pernicioza, nei quali la morte del paziente occorre per polmonite.

Osservazione 1. - PERNICIOSA COMATOSA, 11 luglio 1889. — Morte al primo accesso.

Cervello. - Nella sostanza grigia i capillari sono ripieni di globuli contenenti plasmodi per lo più pigmentati: generalmente sono corpicciuoli con un blocco di pigmento centrale di varia grandezza, molti sono in scissione: alcuni capillari contengono soltanto corpi in scissione. Qua e là si vedono blocchi di pigmento simili a quelli, che stanno nel centro dei corpi in scissione, ammassati presso la parete e nascondenti in parte i nuclei degli endoteli, in modo che sembrano inclusi nelle cellule endoteliali. Altri capillari sono ripieni di corpi con pigmento granulare o in bastoncelli irregolarmente disperso o ammassato nel centro del corpicciuolo: alcuni di questi ultimi sono in scissione.

Si vedono in oltre sezioni trasverse di capillari piene di blocchi di pigmento simili a quelli occupanti il centro delle sporulazioni (apparentemente ostruiti): in altri si vedono gruppi di corpicciuoli colorati come le spore, dispersi irregolarmente, e frammentati ad essi blocchetti di pigmento.

Nelle arteriole i parassiti son meno numerosi che non nei capillari: prevalgono per numero i plasmodi endoglobulari senza pigmento; i plasmodi pigmentati si trovano per lo più addossati alla parete vasale.

In alcune vene di piccolo calibro qualche globulo bianco pigmentato.

I sottilissimi capillari della sostanza bianca sono vuoti di sangue.

Le cellule nervose sono apparentemente normali.

Polmone. - Nei grossi vasi arteriosi e venosi scarsi plasmodi senza pigmento: un certo numero di globuli bianchi pigmentati e plasmodioferi specialmente nelle vene. Nei vasi di medio calibro maggior numero di plasmodi generalmente senza pigmento: globuli bianchi pigmentati in discreto numero. Nei capillari dei setti numerissimi globuli bianchi contenenti pigmento o plasmodi pigmentati: molti capillari non contengono che globuli bianchi pigmentati. In altri capillari di maggior calibro si trova invece un discreto numero di globuli rossi con plasmodi senza pigmento, in minor numero i plasmodi pigmentati, qualche sporulazione. I globuli bianchi pigmentati sono in genere mononucleati e non così grandi come quelli che si trovano nella milza e

nel fegato. Da per tutto i capillari sono distesi dal contenuto vasale. Alcune emorragie endoalveolari.

Milza. - Non è molto pigmentata. Le cellule della polpa contengono pigmento generalmente in piccoli blocchi, intorno ad alcuni di questi vi è una zona ialina non colorata: numerosi macrofagi contenenti pigmento o corpi ialini pallidissimi hanno il protoplasma di aspetto uniforme ed il nucleo scolorato o del tutto invisibile. Tra gli elementi della polpa si vede un discreto numero di corpicciuoli endoglobulari con pigmento centrale, o con pigmento a bastoncini disposto irregolarmente: scarse le sporulazioni. Nelle vene di piccolo calibro moltissimi macrofagi, generalmente pochi plasmodi endoglobulari, in alcune vene di medio calibro questi mancano affatto. I linfociti dei follicoli di Malpighi non sono pigmentati. Lo stesso reperto si ha in una piccola milza accessoria.

Fegato. - Nelle diramazioni portali e nei capillari intercellulari si vedono grossi fagociti con pigmento generalmente a piccoli blocchi: pochi fagociti pigmentati piccoli: dei primi molti sono necrotici. Moltissimi globuli rossi hanno aspetto normale: soltanto pochi contengono il parassita. Nelle vene sopraepatiche scarse cellule pigmentate, scarsissimi parassiti. Estese zone di fegato sono necrotiche.

Reni. - Nei capillari intertubulari e nei glomeruli numerosi elementi pigmentati. Nelle vene scarsi globuli bianchi pigmentati: i globuli rossi sono quasi tutti normali. Nelle arteriole invece discreto numero di parassiti quasi tutti con pigmento. Vaste zone di necrosi coagulativa negli epiteli, specialmente dei tubuli contorti.

Osservazione 2. - **PERNICIOSA COMATOSA**, luglio 1889 — Morte al secondo accesso malgrado l'amministrazione del chinino.

Cervello. - Tutti i capillari ed anche i vasi di medio calibro arteriosi e venosi sono gremiti di plasmodi endoglobulari, generalmente senza pigmento o con granolini finissimi di pigmento alla periferia visibili solo coi più forti ingrandimenti. Molte delle amebe non pigmentate raggiungono il volume di un quarto a un terzo del globulo rosso, ed in esse è distintamente visibile una zona esterna più colorata ed una interna meno colorata: l'esterna prende per lo più la forma di semiluna, meno spesso di anello: specialmente in queste forme grandi si vedono nella zona esterna i granuli finissimi di pigmento. Quasi tutti i globuli rossi contenuti nei capillari sono amebiferi.

Qua e là si vede qualche sporulazione senza pigmento: in alcuni capillari accumulati di corpicciuoli liberi irregolarmente disposti, comportantisi coi colori di anilina come le spore: verosimilmente sono sporulazioni disgregate.

Vi è dilatazione degli spazi linfatici perivascolari e pericellulari: in essi sono accumulate in molte parti cellule bianche più numerose del normale. Scarsissime infiltrazioni emorragiche lungo gli spazi linfatici perivascolari delle piccole arterie, fatte in massima parte da globuli amebiferi.

Non rari endoteli carichi di grossi ammassi di pigmento e degenerati (probabilmente residui dell'attacco che ha preceduto quello mortale). Nei vasi più grossi qualche cellula bianca contenente granuli finissimi di pigmento.

Polmone. - I capillari dei setti sono enormemente dilatati: contengono molti globuli rossi amebiferi per lo più senza pigmento o con poco pigmento, un certo numero di

corpicciuoli endoglobulari con pigmento centrale; grandissima quantità di fagociti generalmente di varia grandezza, mononucleati, carichi di pigmento generalmente a piccoli granuli o di globuli plasmodiferi. I vasi arteriosi e venosi, specie i secondi, contengono pochissimi globuli plasmodiferi, non molte cellule pigmentate. Esistono nodi di polmonite catarrale: l'essudato è fatto di leucociti generalmente polinucleati, piccoli, non pigmentati.

Milza. - Tra le cellule della polpa numerosi plasmodi endoglobulari senza pigmento o con un blocchetto di pigmento centrale: numerosi corpi rotondi piccoli con pigmento a bastoncini irregolarmente disseminati; qualche sporulazione con pigmento centrale.

Quasi tutte le cellule della polpa sono pigmentate: la maggior parte sono di media grandezza, mononucleate e cariche di piccoli blocchi di pigmento: accanto a queste ve ne sono di molto più grandi cariche di grossi blocchi di pigmento: buon numero di queste ultime hanno aspetto di zolle necrotiche.

Le vene di medio e grosso calibro contengono grossi leucociti carichi di pigmento generalmente a piccoli blocchi: scarsi i globuli amebiferi.

Fegato. - I capillari sono ripieni di enormi elementi pigmentiferi generalmente con grossi e grossissimi blocchi di pigmento: numerosi gli endotelii pigmentati. Scarsi i parassiti endoglobulari: più scarsi anche nelle vene sopraepatiche, dove il maggior numero di globuli presenta aspetto normale. Nei rami interlobulari della vena porta non molti parassiti endoglobulari pigmentati o no, numerose cellule bianche generalmente pigmentate.

Reni. - Nei glomeruli numerose cellule bianche pigmentate e parassiti con blocco di pigmento centrale. Alcuni endotelii glomerulari sembrano pigmentiferi. Nelle vene e nelle arterie di medio calibro la maggior parte dei globuli rossi appare normale: discreto numero di globuli bianchi pigmentati. I capillari intertubulari contengono molti fagociti pigmentati o globuliferi.

Vaste zone di necrosi coagulativa negli epiteli dei tubuli contorti; accanto ai tubuli con epitelio necrotico se ne vedono altri con epitelio normale.

Osservazione 3. - **PERNICIOSA COMATOSA.** — Primo accesso, morte il 21 luglio 1889.

Cervello. - I capillari e i vasi di piccolo calibro specialmente della sostanza grigia sono ripieni di corpi endoglobulari con pigmento centrale in piccolo blocco o in granuli o in bastoncini finissimi: molte sporulazioni con pigmento centrale. Discreto numero di plasmodi senza pigmento di vario volume, alcuni grandi circa un quarto del globulo rosso. Rare sporulazioni senza pigmento. Nelle piccolissime arteriole sono in maggior numero che non nei capillari le forme non pigmentate generalmente grandi, e con piccolissimi granulini di pigmento alla periferia. Scarsissimi endotelii pigmentati.

Polmone. - Nei capillari dei setti prevalgono le forme pigmentate con pigmento centrale in blocco o a bastoncini: non rare sporulazioni con pigmento centrale. Discreto numero di cellule bianche pigmentate o plasmodifere, ma non così abbondanti come di solito. Qua e là granuli di pigmento apparentemente inclusi nel protoplasma degli endotelii. Nelle vene piccole e di medio calibro rari parassiti, alcuni in sporulazione, moltissimi globuli bianchi pigmentati: molte vene non contengono affatto forme parassitarie. Nelle grosse vene la stessa scarsezza di reperto.

Numerosi nodi di broncopolmonite; l'essudato endoalveolare è fatto da leucociti polinucleati non pigmentati.

Milza. - Tra gli elementi della polpa numerosi parassiti endoglobulari generalmente pigmentati, alcuni in sporulazione: quasi tutti gli elementi della polpa sono globuliferi o melaniferi, generalmente il pigmento è in aghi o in piccoli blocchi, non in grosse masse: alcuni grossi fagociti hanno come una corona di parassiti pigmentati intorno al nucleo. I numerosi globuli rossi che stanno tra le cellule della polpa sono in gran parte di aspetto normale. Nei piccoli vasi invece quasi tutti i globuli rossi sono invasi dal parassita generalmente pigmentato. Nelle vene numerosissimi macrofagi melaniferi o globuliferi, scarsi parassiti endoglobulari e di questi buon numero con pigmento aghiforme disseminato irregolarmente: nelle lacune venose lo stesso reperto; i globuli rossi sono quasi tutti normali. Nei follicoli di Malpighi si vede qua e là qualche globulo rosso amebifero e scarsi leucociti melaniferi, evidentemente dentro i vasi del follicolo.

Fegato. - Nei capillari si vedono, come di solito, enormi fagociti pigmentati o globuliferi, numerosi endotelii pigmentati; il pigmento è in granuli o blocchi generalmente più grossi che non nella milza. Il fegato è povero di sangue, con difficoltà si trovano globuli contenenti parassiti. Nelle vene sopraepatiche, dove il reperto è molto scarso, prevalgono i globuli bianchi melaniferi, sono scarsissime le forme parassitarie. Non si riesce a trovare sporulazioni. Scarsi elementi epatici di aspetto necrotico.

Rene. - Nelle arterie di piccolo calibro scarsi parassiti con pigmento centrale, alcune sporulazioni, alcuni leucociti melaniferi. In alcune vene nessun elemento parassitario, ma parecchi leucociti pigmentati. I capillari intertubulari nella massima parte sono vuoti di sangue. Nei glomeruli è notevole la pigmentazione: si riesce a vedere delle forme parassitarie dentro le anse. Il parenchima renale è in massima parte normale, solo in alcuni tubuli contorti l'epitelio è desquamato.

Osservazione 4. - PERNICIOSA COMATOSA.

Cervello. - Vi si trovano esclusivamente parassiti non pigmentati, dei quali i capillari sono completamente iniettati: moltissimi sono in sporulazione. In alcuni vasi si possono vedere tutti gli stadii dello sviluppo dell'ameba non pigmentata fino alla scissione endoglobulare ed alla disgregazione dei corpi scissi.

In alcuni vasi venosi si trovano leucociti in discreto numero, nessuno dei quali è pigmentato. In alcuni capillari gli endotelii sembrano come rigonfi e col protoplasma grossolanamente granuloso. Nei sottili capillari prevalgono le forme di scissione, nei vasi di maggior calibro le forme di ameba piccola o le grosse amebe endoglobulari, che precedono la scissione.

Milza. - Tra gli elementi della polpa sono numerosissimi i globuli rossi, in massima parte contenenti il parassita. Prevalgono i plasmodi senza pigmento piccoli, generalmente disegnati come un anello nel globulo rosso; numerose sporulazioni generalmente con blocco di pigmento centrale, alcune senza pigmento. Sono abundantissime le forme parassitarie e le sporulazioni specialmente nei piccoli vasi. Oltre i parassiti non pigmentati o con granuli di pigmento alla periferia, e le forme di scissione, si trovano in discreto numero corpicciuoli endoglobulari rotondi con pigmento aghiforme

disperso irregolarmente. Nei grandi spazii venosi si trovano moltissimi globuli rossi di aspetto normale, tra i parassiti prevalgono le amebe non pigmentate, mentre nei vasi più piccoli prevalgono le forme pigmentate. Molti granuli di pigmento libero: relativamente a ciò che si osserva di solito, non molti elementi della polpa sono pigmentati o globuliferi: lo stesso è a dire pel contenuto delle vene, nelle quali non sono numerosi i macrociti pigmentati. I follicoli di Malpighi presentano il solito aspetto. Così nella polpa come nei follicoli si osservano numerose cariocinesi, nuclei frammentati e gemmanti.

Fegato. — È ricchissimo di sangue, e non molto pigmentato. I capillari sono ripieni di globuli rossi, dei quali moltissimi contengono plasmodi senza pigmento o con granulini di pigmento o con blocco di pigmento centrale: si vedono anche sporulazioni endoglobulari: invece non sono così numerosi, come di solito, gli elementi fagocitarii. Oltre a questi si vedono molti globuli bianchi piccoli generalmente mononucleati, senza pigmento: seguono in ordine di frequenza gli endotelii pigmentiferi, quindi i grossi fagociti pigmentiferi e più spesso globuliferi: i globuli rossi inclusi contengono spesso evidenti plasmodi pigmentati e intere sporulazioni: un certo numero degli elementi fagocitarii sono necrotici.

Le piccole arterie epatiche sono piene di globuli contenenti generalmente l'ameba non pigmentata. Nei rami della vena porta abbondano gli elementi bianchi mono o polinucleati di varie dimensioni, dai linfociti ai macrociti: moltissimi non sono pigmentati né globuliferi: prevalgono tra le forme parassitarie i plasmodi senza pigmento.

In questo caso tutto parla per la grande rapidità in cui è avvenuto il diffondersi e l'aggravarsi dell'infezione: la grande quantità di amebe senza pigmento, la sporulazione di queste senza la precedente pigmentazione, la pigmentazione relativamente scarsa del fegato e della milza, la scarsa quantità di fagociti.

Osservazione 5. — **PERNICIOSA COMATOSA**, occorsa in un malarico con infezione recidiva malgrado l'amministrazione del chinino. Morte il 17 agosto.

Cervello. — I capillari, specialmente quelli della sostanza grigia, sono pienissimi di parassiti: per la massima parte sono corpi in scissione con pigmento centrale, endoglobulari o liberi, e corpicciuoli rotondi con blocchetto centrale di pigmento. Si trovano inoltre numerosi plasmodi non pigmentati e qualche volta due o tre nello stesso globulo rosso, specialmente nei capillari più grossi e nelle arteriole, di più un certo numero di corpi rotondi endoglobulari con pigmento a bastoncelli o in granuli disperso irregolarmente. Qua e là accumuli di corpicciuoli risultanti dai corpi in scissione disgregati (spore libere). Nelle vene di piccolo calibro si trovano alcuni leucociti pigmentati. In molti capillari si vedono endotelii pigmentati, alcuni con grosse zolle di pigmento: alcuni di questi capillari sono come varicosi e ostruiti da forme parassitarie; in altri si vedono blocchi di pigmento apparentemente libero, o piccoli accumuli di tre o quattro blocchi di pigmento addossati alla parete vasale e apparentemente liberi.

Nel *bulbo* specialmente nei tagli più alti in corrispondenza del quarto ventricolo, il

reperto è analogo a quello del cervello per la quantità dei parassiti, per la loro distribuzione e per le alterazioni degli endoteli. Nelle sezioni più distali mi pare che la quantità del reperto diminuisca. Specialmente nel nucleo dell'ipoglosso si vedono elementi nervosi pieni di pigmento giallognolo o bruno, che rende irriconoscibile la struttura cellulare e invisibile il nucleo; qua e là irregolarmente disseminati si trovano elementi cellulari convertiti in un ammasso di struttura omogenea in cui non si riconosce nucleo, mentre in altri il nucleo è riconoscibile per una chiazza poco colorata, informe, senza struttura riconoscibile.

Polmone. — Nei capillari dei setti vi è iniezione quasi completa di globuli bianchi pigmentiferi o contenenti globuli rossi con plasmodi generalmente pigmentati: sono elementi per lo più mononucleati, taluni con nuclei irregolari come gemmanti, e più piccoli dei macrociti del fegato. Nelle vene vi sono veri accumuli di elementi pigmentati generalmente addossati nelle pareti vasali; scarsissime forme parassitarie, scarse sporulazioni.

Milza. — Tra gli elementi della polpa grandi quantità di globuli rossi contenenti parassiti; prevalgono i plasmodi senza pigmento o con poco pigmento, ma vi è anche un notevole numero di corpi con pigmento centrale e di sporulazioni, di più corpicciuoli rotondi endoglobulari con pigmento centrale a bastoncelli, e corpi rotondi od ovoidi con pigmento irregolarmente disseminato o disposto a corona. Nelle vene in genere vi è gran numero di globuli rossi normali, sono relativamente scarsi quelli contenenti il plasmodio senza pigmento o pigmentato - forse più scarsi questi ultimi. In alcune vene tutti i globuli rossi hanno aspetto normale. Ma in tutte vi è gran numero di leucociti generalmente mononucleati, carichi di pigmento o di globuli rossi amebiferi, alcuni di grande volume, pochi globuli bianchi piccoli mononucleati e questi senza pigmento.

Nella polpa il massimo numero degli elementi cellulari sono pigmentati, un certo numero convertiti in zolle necrotiche, altri in cariocinesi. Gli elementi dei follicoli non sono pigmentati, molti hanno nuclei gemmanti e frammentati.

Fegato. — I capillari sono molto dilatati per l'iperemia: zone di fegato piuttosto vaste non contengono i soliti macrociti pigmentati; è forse più estesa e frequente la pigmentazione degli endoteli e delle cellule di Kupfer; la maggior parte dei globuli rossi sono normali, alcuni contengono l'ameba per lo più senza pigmento. Nei piccoli rami dell'arteria epatica invece si trovano numerosi parassiti nei varii stadii di sviluppo. Nei rami della vena porta numerosi grandi fagociti pigmentati e globuliferi. Nei rami delle sopraepatiche discreto numero di leucociti pigmentati di medio volume: scarsissimi parassiti.

Reni. Nei capillari intertubulari scarsi parassiti; qua e là blocchetti di pigmento apparentemente inclusi in cellule endoteliali. Nelle grosse arterie quasi tutti i globuli rossi normali; nelle vene piuttosto numerosi leucociti pigmentati, scarsissimi parassiti. Notevole pigmentazione dei glomeruli. Il parenchima, salvo leggere e poco estese alterazioni degenerative, è di aspetto normale.

Osservazione 6. - **PERNICIOSA COMATOSA.** Giovane di 30 anni — robusto, morto in coma, poche ore dopo l'entrata nell'Ospedale, il 2 settembre 1889.

Cervello. - L'iniezione parassitaria dei capillari non è così notevole come di solito nè così completa, però esistono le tracce della invasione in parte scomparsa. Alcuni capillari sono ripieni di globuli contenenti plasmodi senza pigmento o con granulini di pigmento periferico; ma nel maggior numero prevalgono le forme con pigmento centrale in blocco o a bastoncelli, alcune con pigmento aghiforme disseminato per tutto il corpo del parassita; accanto a queste sono molte comuni sporulazioni. Sono frequenti i blocchi di pigmento apparentemente liberi, moltissimi gli endotelii pigmentati rigonfi, ed anche in alcuni vasi si vedono grossi leucociti pigmentati e globuliferi. Qua e là si vedono sezioni trasverse dei capillari che appaiono come ostruiti da questi grossi fagociti pigmentati o dai loro stessi endotelii rigonfi e pigmentati: nelle sezioni di altri capillari si vedono endotelii rigonfi col nucleo molto sporgente verso il lume vasale e il protoplasma fortemente granuloso, ma non pigmentiferi. Nei vasi un po' più grossi pure prevalgono le forme non pigmentate o con granulini di pigmento periferico; vi sono molti endotelii degenerati, alcuni necrotici.

Questo reperto fa pensare a successive invasioni parassitarie. Il reperto del bulbo è simile a quello del cervello.

Milza. - La maggior parte dei globuli rossi interposti agli elementi della polpa splenica hanno aspetto normale: sono relativamente scarsi i parassiti liberi o endoglobulari, tra quelli vi sono parecchie forme semilunari, ma prevalgono i plasmodi senza o con granulini di pigmento. Nella polpa stessa numerosissimi fagociti, dei quali alcuni si presentano come blocchi pallidi pigmentati: sono generalmente i più grossi di questi macrofagi quelli che mostrano il protoplasma pallido con grosse granulazioni poco colorate, mentre del nucleo generalmente unico si vede soltanto il contorno (membrana nucleare) con poche granulazioni colorate: in altri il nucleo non è più riconoscibile.

Accanto a questi elementi degenerati o necrotici si vedono molti elementi splenici mononucleati epitelioidi in cariocinesi: anche alcuni degli elementi pigmentati sono in cariocinesi.

Fegato. - Scarsissimi parassiti endoglobulari, generalmente pigmentati, nei capillari: non si riesce a trovarne nel contenuto di alcune vene sopraepatiche, dove si trovano frequenti i globuli bianchi pigmentiferi e gli endotelii degenerati e pigmentati. Nelle cellule epatiche, specialmente intorno alle vene centrali dei lobuli, sono depositate in accumuli grosse granulazioni pigmentarie giallognole di aspetto emoglobinico, spesso in tanta quantità da nascondere il nucleo.

Polmoni. - Intensa iperemia. Nei capillari dei setti molti globuli bianchi pigmentati, scarsi parassiti endoglobulari generalmente pigmentati. Nei vasi di medio calibro accumuli di fagociti pigmentati generalmente con un solo grosso nucleo. Nei grossi vasi la maggior parte dei globuli rossi hanno aspetto normale: in tutti moltissimi leucociti non pigmentati con grosso nucleo ed una sottile zona di protoplasma. In un nodo di polmonite con essudato fibrinoso scarso, prevalentemente emorragico, mentre si vedono gli alveoli ripieni delle comuni cellule degli essudati (polinucleate, piccole), non pigmentate, si vedono i grossi leucociti pigmentiferi generalmente mononucleati, nei capillari dei setti.

Intestino. - Nei capillari, specialmente in quelli dei villi, numerosissimi parassiti endoglobulari, generalmente pigmentati, alcuni in sporulazione: nei capillari come nei

vasi di medio calibro molti leucociti pigmentati. Nei vasi della sottomucosa scarsissimi parassiti, discreto numero di elementi bianchi pigmentati: endotelii pigmentati e desquamati si trovano frammisti ai globuli rossi. Nei capillari più sottili della mucosa come della sottomucosa e della muscolare si trovano accumuli di pigmento apparentemente libero, come si è notato nel cervello.

Stomaco. - Il reperto è lo stesso di quello descritto per l'intestino, quanto alla distribuzione e alla qualità delle forme parassitarie. La quantità delle forme è però manifestamente minore che non nell'intestino.

Rene. - Scarsi parassiti: non se ne trovano che pochissimi nei grossi vasi arteriosi e venosi: nei capillari intertubulari numerosi leucociti pigmentati: scarsa la pigmentazione dei glomeruli. Non si vedono sporulazioni.

Non gravi alterazioni del parenchima renale, analoghe a quelle già descritte in altri casi (rigonfiamento torbido, vacuolizzazione o necrosi negli epitelii di alcuni tubuli contorti).

Osservazione 7. - **PERNICIOSA COMATOSA** — Uomo giovane robusto, rimasto nell'Ospedale di S. Spirito per due giorni in coma, morto il 7 settembre ma'grado ripetute iniezioni di chinina.

Cervello. - Predominano i plasmodi endoglobulari senza pigmento, molti però hanno granulini di pigmento alla periferia: i capillari ne sono completamente ripieni: molte forme grandi mostrano chiaramente la doppia sostanza in modo che l'esterna più colorata prende l'aspetto di un anello o di una semiluna. Alcune sporulazioni con pigmento centrale. Endotelii pigmentati e degenerati scarsi: altri mostrano la degenerazione torbida del protoplasma anche senza essere pigmentati.

È notevole che anche alcuni grossi vasi sono pienissimi di globuli amebiferi, per lo più il parassita non è pigmentato; contengono anche leucociti pigmentiferi e globuliferi. In alcuni fagociti i globuli rossi scolorati e plasmodiofori si vedono contenuti come in un grande vacuolo.

Polmone. - I capillari degli alveoli sono iniettati prevalentemente di fagociti pigmentati o no, o di grosse cellule bianche di aspetto normale per lo più mononucleate: molte di queste contengono delle zolle ialine della grandezza di un globulo rosso o un po' minori (globuli rossi scolorati): numerosi linfociti non pigmentati. Le cellule bianche polinucleate (i comuni leucociti del sangue) generalmente non sono pigmentate. Esistono nelle parti inferiori dei polmoni nodi di broncopneumonia con essudato cellulare emorragico: l'essudato è costituito dai soliti leucociti polinucleati degli essudati, non pigmentati. Nei grossi vasi specialmente venosi non si trovano che scarsissimi parassiti endoglobulari, in alcune vene nessuno; molti invece sono i leucociti pigmentati o globuliferi, alcuni apparentemente necrotici.

Milza. - Non molto pigmentata, ricchissima di sangue. Nei piccoli vasi e tra le cellule della polpa moltissimi globuli rossi amebiferi: prevalgono i plasmodi senza pigmento o con pochi granulini di pigmento alla periferia, seguono quelli con blocchetto di pigmento centrale: scarissime sporulazioni. Grandissimo numero di macrofagi nella polpa e nei vasi: prevalgono di gran lunga le cellule contenenti un numero variabile di globuli rossi scolorati, nei quali generalmente si riesce ancora a vedere il plasmio-

dio pigmentato o no. Le piccole vene sono molto ricche di globuli bianchi generalmente mononucleati, alcuni grandi pigmentati e globuliferi. Molti di questi elementi fagocitici hanno aspetto necrotico.

Fegato. - È poco pigmentato e relativamente ricco di parassiti. Nei capillari intercellulari moltissimi globuli rossi con plasmodi senza pigmento o con poco pigmento, alcuni in sporulazione. Manca quell'iniezione di fagociti pigmentiferi che spesso si osserva: ma si trovano endotelii e cellule di Kupfer pigmentate: non molti macrociti contenenti globuli rossi amebiferi. Di questi alcuni simili a blocchi necrotici. Numerose cellule epatiche cariche di blocchi di pigmento di aspetto emoglobinico; la pigmentazione è più intensa intorno ai rami dalle vene sopraepatiche.

Intestino. - Non vi sono lesioni grossolane della mucosa. È abbondantissimo nei capillari della mucosa, specialmente in quelli dei villi, il contenuto parassitario: predominano le forme endoglobulari con pigmento centrale, moltissime sporulazioni. Molte cellule pigmentifere. Alcune forme endoglobulari con pigmento a bastoncelli disposti a corona. Nei vasi più grossi, specie nella sottomucosa, le stesse forme parassitarie, ma predominano quelle senza pigmento o con pochi granuli di pigmento. Nei grossi vasi della sottomucosa scarsissimi parassiti, in alcune vene non se ne vedono affatto: qua e là blocchi di pigmento apparentemente libero.

La mucosa è in alcuni punti ricoperta di catarro.

Nello stomaco il reperto è simile a quello dell'intestino per la distribuzione delle forme parassitarie, ma meno ricco.

Rene. - Gravissime alterazioni parenchimali: vaste necrosi coagulative degli epitelii specialmente nei tubuli contorti: cilindri epiteliali e ialini. Nei capillari intertubulari scarsissimi parassiti: molti dei comuni fagociti pigmentati occupano il lume di alcuni vasi: nei vasellini intertubulari più ampi il reperto dei parassiti è anche più scarso: predominano le forme senza pigmento. Nei glomeruli molte anse vasali sono dilatate da elementi pigmentati: scarsi gli endotelii pigmentati nettamente riconoscibili come tali.

Osservazione 8. - PERNICIOSA COMATOSA. — Morte il 23 novembre 1889.

Cervello. - I capillari sono completamente iniettati di parassiti pigmentati endoglobulari: corpi con blocco di pigmento centrale, sporulazioni, corpi rotondi con pigmento agghiforme. La distribuzione dei parassiti nei vasi di vario calibro è la solita.

Intestino. - Nei capillari dei villi numerosissimi parassiti con pigmento centrale, poche forme semilunari, molte forme rotonde ed ovoidi endoglobulari, molte sporulazioni. Non esistono alterazioni necrotiche della mucosa. In alcuni vasi si vedono accumuli di pigmento apparentemente liberi, come occludenti il lume vasale. Nello stomaco, lo stesso reperto.

Nei vasi della sottomucosa, specie nelle vene, la massima parte dei globuli rossi è normale.

Milza. - Ricchissima di parassiti: vi si osservano le stesse forme notate nell'intestino.

Midollo osseo. - Ricchissimo di parassiti: prevalgono le forme semilunari, ovoidi e rotonde piccole, con pigmento disposto irregolarmente e qualche volta mobile, libere od endoglobulari. Seguono per frequenza: forme endoglobulari rotonde con blocco di pigmento centrale o con pigmento a bastoncelli mobilissimo, corpi endoglobulari con

pigmento aghiforme disseminato, sporulazioni endoglobulari o libere, forme a fuso acuminato con pigmento disposto longitudinalmente, in grandi quantità. Vi è pochissimo pigmento libero: non molti globuli bianchi pigmentiferi, moltissimi senza pigmento; alcuni contengono grossissime granulazioni splendenti, e sono o no pigmentati. Pochi globuli rossi nucleati.

Nel sangue del dito prevalgono le forme ameboidi endoglobulari senza pigmento: seguono le forme con pigmento centrale, poche sono le sporulazioni, alcune con un accumulo centrale di aghi di pigmento mobilissimi, poche anche le forme semilunari od ovoidi.

Osservazione 9. - PERNICIOSA COMATOSA. — Morte il 28 novembre 1889.

Nel sangue del dito e dell'avambraccio numerosissime forme ameboidi, scarse semilune.

Il cervello è intensamente melanotico; i parassiti sono rappresentati da forme con blocco di pigmento centrale e moltissime con pigmento centrale a bastoncelli mobilissimi. La mobilità del pigmento persiste per parecchi giorni dopo la morte.

Nella milza prevalgono le stesse forme.

Nel fegato il contenuto vasale dei capillari intralobulari è scarso quanto ai parassiti; molti endoteli e cellule stellate cariche di pigmento; scarsi i macrociti pigmentiferi. Moltissime cellule epatiche sono cariche di blocchi giallognoli splendenti di aspetto emoglobinico; alcuni degli elementi epatici completamente ripieni di frammenti giallo-ottone hanno il nucleo poco colorabile, visibile solo nel suo contorno per la membrana nucleare normalmente colorata; altre in minor numero accanto alle prime mostrano invece un ricco gomitolio cromatico. La pigmentazione preferisce la parte centrale dei lobuli, dove i capillari si vedono più ampi e le cellule epatiche come schiacciate e assottigliate, ed è intensa specialmente intorno ai rami delle vene sopraepatiche.

Nel midollo osseo i piccoli vasi contengono quasi esclusivamente emazie amebifere; prevalgono le forme con pigmento centrale e le sporulazioni; in minor quantità si trovano le forme endoglobulari rotonde con pigmento disseminato e le forme semilunari o fusate: numerosi macrofagi globuliferi e pigmentiferi. Nei vasi più grossi molti globuli rossi hanno aspetto normale. Molti globuli rossi nucleati. Tra gli elementi della polpa midollare si vedono globuli rossi e fagociti pigmentati e globuliferi; molti elementi della polpa hanno il nucleo ricco di sostanza cromatica o in evidente cariocinesi. Gli elementi in cariocinesi non sono pigmentati. Vi è qua e là pigmento in granuli apparentemente libero.

Osservazione 10. - PERNICIOSA COMATOSA in un vecchio di 70 anni, morto circa due ore dopo l'ingresso nell'Ospedale il 31 novembre 1889.

Autopsia: melanosì intensa di tutti gli organi, anche della mucosa boccale, della mucosa prepuziale ecc. Edema sottoaracnoideale e cerebrale. Rene granuloso. Milza grande circa tre volte il volume normale, mollissima; midollo delle ossa ardesiaco, mollissimo.

Il cervello ha tutte le sue aree capillari iniettate da corpi con pigmento centrale endoglobulari e sporulazioni.

Le stesse forme si ritrovano nella milza, dove prevalgono i corpicciuoli rotondi endoglobulari con pigmento a bastoncelli mobili; di più vi sono forme semilunari e corpi rotondi ed ovoidi con pigmento disperso irregolarmente.

Nel fegato, pochi parassiti in confronto di ciò che si trova negli altri organi; prevalgono come nella milza i corpi endoglobulari con pigmento centrale mobile, molti sono liberi. Emazie con plasmodi senza pigmento; forme semilunari ed ovoidi con pigmento a corona. La maggior parte dei globuli rossi è normale. Moltissimi elementi epatici sono carichi di frammenti color giallo-ottone.

Nel polmone, le solite forme con pigmento centrale, sporulazioni, globuli con amebe senza pigmento, molte forme parassitarie libere o contenute in globuli scolorati, scarse semilune, alcune forme endoglobulari con due blocchi di pigmento moventesi.

Midollo osseo. - Nei piccoli vasi tutti i globuli rossi contengono il parassita. In ordine di frequenza si trovano: forme rotonde endoglobulari con pigmento irregolarmente disseminato, anche due dentro lo stesso globulo rosso; forme con pigmento centrale, sporulazioni; forme fusate; numerose spore libere; macrociti generalmente pigmentati nei vari stati di degenerazione e di necrosi. Tra gli elementi della polpa midollare si vedono pochi globuli contenenti parassiti; molti macrociti mononucleati pigmentati. Numerosi elementi midollari sono in cariocinesi o hanno nuclei gemmanti o frammentantisi. Gli elementi in cariocinesi non sono pigmentati.

Osservazione 11. - PERNICIOSA ALGIDA.

Cervello. - Le arterie e i capillari contengono plasmodi endoglobulari piccoli, senza pigmento; manca l'iniezione di globuli rossi amebiferi che si osserva nella perniciosa comatosa. Nei vasi di medio calibro la maggior parte dei globuli rossi ha aspetto normale. La sostanza grigia è povera di sangue. Nulla di notevole negli endotelii cerebrali.

Milza. - È ricchissima di sangue, poco melanotica. Gli elementi della polpa sono allontanati l'uno dall'altro da gran numero di globuli rossi in parte raggrinzati e color oro vecchio, ed in parte normali; vi si trova discreta quantità di globuli amebiferi, e prevalenti quelli con plasmodi senza pigmento; poche forme semilunari e rotonde grandi; forme endoglobulari pigmentate con pigmento centrale o con pigmento a bastoncelli irregolarmente disseminati. Nella polpa è relativamente non grande il numero dei leucociti pigmentiferi; la maggior parte del pigmento è rinchiuso nel parassita od è in granuli apparentemente liberi. Sono molte le cellule globulifere.

Fegato. - È povero di sangue, e non presenta traccia di pigmento. Si trovano pochi globuli rossi amebiferi nei capillari, numerosi endotelii contenenti blocchi ialini o globuli rossi pallidi manifestamente contenenti il plasmodio; negli spazii triangolari grossi leucociti globuliferi; moltissimi linfociti piccoli generalmente mononucleati senza traccia riconoscibile di elementi inclusi. Nelle vene sopraepatiche si vedono numerosi endotelii degenerati contenenti blocchi ialini, macrociti globuliferi, macrociti contenenti globi ialini alle volte molto grandi e respingenti il nucleo verso la periferia del corpo cellulare. Nei rami portalì si trova maggior numero di parassiti endoglobulari senza pigmento che non nei rami delle sopraepatiche.

Rene. - Esaminandone le sezioni cogli oculari 5-7 Hart si notano estese alterazioni del parenchima; rigonfiamento torbido degli epiteli specialmente dei tubuli contorti, estesa degenerazione e desquamazione epiteliale, cilindri granulosi e ialini. I glomeruli sono in parte come allontanati dalla capsula rispettiva da un essudato albuminoso, povero di cellule, generalmente scarso, simile ad un detrito, e qualche volta disposto a forma di semiluna. Nei vasi capillari si trovano scarsissimi parassiti non pigmentati.

In questo caso sono degni di attenzione i fatti seguenti: la maggior parte dei parassiti è rappresentata da forme giovani, la pigmentazione è scarsissima ed è limitata alla milza, mentre manca nel cervello ed anche nel fegato; la fagocitosi è relativamente scarsa; esiste una nefrite acuta, mentre il reperto dei parassiti nei vasi renali è scarsissimo.

Osservazione 12. - CACHESSIA ACUTA AFEBRILE. — Vecchio di 70 anni. — Morte nel coma il 31 agosto 1889.

Cervello. - I capillari, specialmente quelli della sostanza grigia, sono completamente iniettati di parassiti. Si vedono scarsi plasmodi senza pigmento o con pochi granuli di pigmento alla periferia; accanto a queste forme se ne vedono molte che possono essere interpretate come di passaggio alle seguenti che formano il reperto principale; sono forme ovoidali o rotonde o fusate endoglobulari con pigmento a bastoncelli generalmente centrale o più ravvicinato alla periferia, per lo più disposto in un gruppo, qualche volta a corona; rare sporulazioni con pigmento centrale aghiforme, e forme semilunari. Si vedono inoltre endotelii pigmentati e degenerati, qualche granulo di pigmento apparentemente libero: endotelii rigonfi e carichi di blocchi ialini, non pigmentati.

Milza. - Tra gli elementi della polpa si vedono numerosissimi parassiti endoglobulari ovoidi o rotondi con pigmento a bastoncelli disseminati o raccolto al centro come nel cervello; numerose forme semilunari adulte generalmente poco colorate. Nelle vene molti globuli rossi sono apparentemente normali, alcuni contengono plasmodi senza pigmento o con granolini di pigmento alla periferia; ma il reperto principale è fatto, come tra gli elementi della polpa, da corpi ovoidi e rotondi e semilune. Nei cordoni della polpa come nelle vene si vedono inoltre numerosi macrociti pigmentati, grossi blocchi di pigmento apparentemente libero, zolle necrotiche pigmentate. Le mitosi sono scarse.

Fegato. - È ricchissimo di pigmento. I capillari sono quasi tutti ostruiti da macrociti contenenti pigmento brunoastro o nero in grossi e grossissimi blocchi; gli endotelii e le cellule stellate perivasali sono cariche di pigmento. In molti dei macrociti il nucleo è nascosto dall'accumulo del pigmento, altri appaiono come chiazze pallide, poco colorabili coi colori di anilina, senza struttura riconoscibile. I rami della vena porta sono generalmente riempiti dagli stessi grossi macrociti pigmentati, che poi si ritrovano nei capillari, ma contengono anche molte cellule bianche non pigmentate e globuli rossi normali. Sono relativamente scarse le forme parassitarie, rappresentate per lo più da corpi pigmentati endoglobulari o da semilune.

Per vasti tratti di fegato si vedono elementi epatici necrotici, molti dei quali carichi di grosse granulazioni giallo-verdognole.

Rene. — Esiste una grave nefrite interstiziale cronica; è notevole specialmente la periglomerulite; molti glomeruli atrofici; altri ipertrofici; numerosi cilindri ialini. Molti tubuli presentano l'epitelio necrotico, in alcuni punti del rene la necrosi degli epitelii è diffusa. I capillari intertubulari sono ricchi di parassiti; prevalgono le stesse forme notate nel cervello e nella milza; si notano alcune sporulazioni; sono numerose le forme semilunari adulte, scarsissimi i globuli rossi con plasmodi senza pigmento. I glomeruli sono molto pigmentati. Le vene di medio calibro contengono numerosi endotelii desquamati e globuli bianchi pigmentati, pochi parassiti.

Polmone. — I capillari dei setti sono iniettati di sangue contenente le stesse forme parassitarie del cervello, qualche sporulazione, e numerosissime cellule bianche, nella maggior parte delle quali si trovano le tracce della compiuta funzione fagocitaria. Nelle vene di medio e grosso calibro la maggior parte dei globuli rossi ha aspetto normale. Si nota qualche emorragia negli alveoli.

Nel *bulbo* il reperto è perfettamente simile a quello descritto pel cervello.

Osservazione 13. - INFEZIONE MALARICA ACUTA CON FEBBRE QUOTIDIANA. POLMONITE DESTRA in vecchio di 90 anni.

Il cervello è povero di sangue, solo dopo lunghe ricerche si riesce a trovare qualche raro plasmodio senza pigmento endoglobulare; in un preparato si trova una forma con pigmento centrale, in cui non è ben netta la scissione.

Polmone. — Polmonite lobare con essudato prevalentemente cellulare, scarso essudato fibrinoso; nell'essudato numerosissimi diplococchi. Nei vasi venosi e nei capillari dei setti si vedono scarsissimi elementi pigmentiferi e parassiti.

La *milza* è poco pigmentata, non così ricca di sangue come nelle infezioni gravi; tra gli elementi della polpa si trovano pochi globuli rossi, e scarsissimi parassiti pigmentati. Il pigmento è quasi tutto rinchiuso in elementi cellulari ed in finissimi granuli; vi è molto pigmento rugginoso, scarse cariocinesi e frammentazioni nucleari.

Anche il fegato è poco pigmentato; non si riesce a vedervi parassiti endoglobulari o liberi, che in numero scarsissimo.

I *reni* presentano le alterazioni di una nefrite interstiziale cronica, e di una nefrite ricorrente acuta emorragica. Il reperto, quanto al parassita della malaria, è negativo. (nefrite acuta pneumonica?)

Osservazione 14. — Individuo morto di polmonite pochi giorni dopo un attacco malarico pernicioso.

Nel cervello non si trovano parassiti malarici: molti endotelii dei vasi cerebrali sono degenerati, rigonfi, con protoplasma fortemente granuloso, alcuni sono carichi di granulazioni giallognole di vario volume.

La *milza* è non molto melanotica; il pigmento è generalmente rinchiuso nei grossi elementi mononucleati; anche nei vasi venosi si vedono macrociti pigmentati, pochi globuliferi. Parassiti inclusi in elementi cellulari non sono riconoscibili. Esistono molte zolle necrotiche pigmentate, e qualche blocco di pigmento libero. Nelle vene si vedono alcuni corpi rotondi pigmentati, qualche semiluna e qualche corpicciuolo endoglobulare

con pigmento centrale. Molti elementi della polpa splenica mostrano figure cariocinetiche.

Nel fegato, oltre il solito reperto di elementi cellulari pigmentati dentro i vasi, non si vedono che scarsissime semilune.

Polmone. — Polmonite lobare acuta in epatizzazione rossa; l'essudato è prevalentemente cellulare ed emorragico, è molto scarsa la rete fibrinosa, nell'essudato si vedono moltissimi diplococchi che per le colture si dimostrano esser quelli di Fränkel. Nei vasi pochi leucociti melaniferi, alcune forme semilunari e corpi rotondi con pigmento a corona.

Nei reni esistono le alterazioni di una nefrite interstiziale cronica. È notevole la periglomerulite. In oltre: rigonfiamento torbido degli epiteli specialmente nei tubuli contorti, cilindri epiteliali e ialini. È scarso il reperto per ciò che riguarda l'infezione malarica; nei vasi si vedono rarissimi corpi semilunari, e qualche elemento pigmentato nei glomeruli e nei capillari intertubulari.

La studio di questi casi e di altri, che non riferisco per brevità, mi permettono di fare una descrizione riassuntiva delle principali lesioni dei vasi e del contenuto vasale nei varii visceri dei morti di perniciososa.

CERVELLO.

La seguente descrizione si riferisce alla perniciososa comatosa, alla quale forma appartengono la massima parte delle perniciose occorrenti fra noi.

Mentre all'esame macroscopico le alterazioni del cervello sono spesso poco apprezzabili o mancano affatto, il reperto dell'esame microscopico è sempre caratteristico. Un leggero edema sottoaracnoideale, l'iperemia della sostanza cerebrale, talora con edema sono lesioni che si osservano qualche volta: le emorragie puntiformi più di rado (quest'anno ad esempio in nessuno dei casi venuti all'autopsia si son trovate emorragie visibili ad occhio nudo). La melanosi può mancare o non essere apprezzabile ad occhio nudo in casi, in cui all'esame microscopico si trovano anche parassiti pigmentati, e ciò specialmente nelle perniciose che occorrono sul principio dell'estate, ma anche in casi occorrenti a stagione avanzata.

L'esame microscopico invece è sempre caratteristico, e presenta alcuni fatti costanti. Il numero dei parassiti è sempre così grande da sorprendere l'immaginazione di chi fa quest'esame per le prime volte. I vasellini cerebrali sono ordinariamente così ricchi di parassiti, che in alcuni casi riesce difficile o impossibile trovare in alcune aree capillari globuli rossi di apparenza normale: vi è in alcuni casi un'iniezione completa — nel senso

proprio della parola — di forme parassitarie in tutti i capillari cerebrali.

Questa iniezione è generalmente più manifesta nella ricchissima rete capillare della sostanza grigia; i finissimi capillari della sostanza bianca molto spesso sono vuoti di sangue. Salvo in alcuni casi gravissimi, in cui quasi tutti i globuli rossi sono invasi da parassiti, generalmente le arteriole e le venuzze se ne mostrano meno ricche dei capillari propriamente detti.

Quanto alle varie forme del parassita, si ritrovano generalmente le varie fasi della sua vita ciclica, sebbene per lo più una di queste fasi prevalga.

In alcuni casi si trovano esclusivamente parassiti senza pigmento, come nell'osservazione 4. -- nella quale si può seguire tutta l'evoluzione del parassita dall'ameba endoglobulare piccola, a grossi corpi di aspetto anulare o discoide grandi anche più di un quarto del globulo rosso, in cui sono contenuti, senza traccia di pigmento; in alcuni di questi si trova già accennato un principio di scissione, in moltissimi altri la scissione è già completa e si mostra nella caratteristica forma di rosetta senza il blocchetto di pigmento centrale. I singoli corpicciuoli risultanti dalla scissione, sono di forma leggermente ovoidale e presentano una zona esterna che si colora coi colori di anilina più intensamente di una parte centrale splendente: soltanto col rosso Magenta (per quanto a me risulta) avviene l'inverso, la parte centrale prende un colorito rosso brillante. In un caso di pernicioso, di cui il cervello era da lungo tempo conservato nel laboratorio e di cui manca l'esame degli altri organi, i capillari cerebrali sono ripieni di globuli rossi contenenti grossi plasmodi discoidi, grandi da $\frac{1}{4}$ ad $\frac{1}{3}$ del globulo rosso, tutti nella stessa fase di sviluppo, e nessuno pigmentato.

In altri casi i capillari cerebrali contengono quasi esclusivamente parassiti pigmentati. Sogliono prevalere le forme con blocchetto di pigmento centrale o con un piccolo gruppo di aghi di pigmento nel centro, aghi i quali all'esame a fresco si vedono per lo più dotati di un vivissimo movimento.

Sono verosimilmente forme adulte che si avviano alla sporulazione. Altre volte le sporulazioni sono il reperto principale e quasi unico: anch'esse con un blocchetto di pigmento centrale o con un piccolo accumulo di pigmento aghiforme. Queste forme con pigmento centrale si vedono formare il reperto quasi unico del cervello anche in casi, in cui l'esame del sangue tolto dal polpastrello del dito mostra soltanto amebe non pigmentate o con granolini di pigmento periferico.

In un caso di pernicioso apirettica (o cachessia acuta a febbrile - osservazione 12), nel quale si trovano quasi esclusivamente forme appartenenti alla fase semilunare, i capillari del cervello sono gremiti di forme ovoidali o rotonde

o fusate endoglobulari con pigmento a bastoncelli generalmente centrale o ravvicinato alla periferia, per lo più disposto in un gruppo, qualche volta a corona (forme giovani dalla fase semilunare): accanto a queste vi sono alcune sporulazioni con pigmento centrale a bastoncelli, analoghe a quelle che si trovano accanto ai comuni parassiti con blocchetto di pigmento centrale. Salvo queste osservazioni, generalmente non si riesce a trovare parassiti falciformi nel cervello anche quando questi abbondano nel sangue di altri organi e specialmente nella milza e nel midollo delle ossa.

Ma il reperto più frequente è quello di trovare insieme parassiti pigmentati e non pigmentati nelle varie fasi di vita, mentre una forma parassitaria prevale. Allora le forme adulte pigmentate (generalmente con blocco centrale di pigmento) e le sporulazioni occupano di preferenza i capillari, mentre nelle venuzze e nelle arteriole si vedono per lo più prevalere le forme giovani non pigmentate e con granuli finissimi di pigmento alla periferia: la qual cosa forse s'intende, se si ammette che le prime, avendo distrutto ed occupato maggior parte della sostanza del globulo rosso, circolino con maggiore difficoltà delle seconde, e determinino per ciò esse di preferenza quell'intasamento od occlusione dei capillari già tante volte descritto.

Ma qualche volta, sebbene di rado, accade di non trovare tanta invasione parassitaria, ma di poterne ancora scorgere fino ad un certo punto le tracce: come nell'osservazione 6, nella quale, accanto ad un notevole numero di parassiti non pigmentati o con granolini di pigmento alla periferia, si vedono numerosi blocchi di pigmento apparentemente liberi, verosimilmente rappresentanti i blocchi centrali di sporulazioni disgregate, ed accanto a questi endotelii rigonfi e pigmentiferi, ed anche in alcuni vasi leucociti pigmentiferi e globuliferi. Nello stesso modo nella osservazione 2, in cui la morte del paziente è avvenuta nel secondo accesso di un'infezione grave, accanto ad una invasione parassitaria recente, fatta quasi esclusivamente di amebe endoglobulari non pigmentate, si trovano endotelii rigonfi carichi di blocchi di pigmento e degenerati, verosimilmente residui dell'attacco precedente.

Mentre è così grave l'invasione parassitaria, è minima invece, se si paragona a ciò che avviene in altri organi, l'azione fagocitica, la quale nel cervello pare si eserciti specialmente dagli endotelii dei capillari. Molti di questi elementi si presentano rigonfi, pigmentati e coi segni della degenerazione grassa: accade di vedere qualche volta in sezione trasversale dei capillari, i quali sembrano come ostruiti dai loro stessi endotelii così alterati. Un'alte-razione analoga — rigonfiamento torbido, degenerazione grassa — si nota anche in cellule endoteliali non pigmentate. Queste lesioni, molto frequenti a

riscontrarsi si possono studiar bene anche nei preparati a fresco di corteccia cerebrale. Ora nei tratti così alterati, i piccolissimi vasellini cerebrali si rinven- gono talora dilatati e come varicosi, mentre il loro lume è ostruito dall'enorme numero di emazie amebifere o di sporulazioni.

Ma non mancano anche, sebbene siano in numero relativamente piccolissimo, i grossi leucociti pigmentiferi - come ho notato specialmente nella osservazione 6 - in cui alcuni capillari sembrano come occlusi dagli ammassi protoplasmatici di questi elementi.

Quale importanza si possa dare alle alterazioni endoteliali descritte per le alterazioni circolatorie, dirò in seguito.

Ora mi limito a notare, come esse probabilmente entrino in gran parte nella determinazione causale delle emorragie puntiformi. Nei casi sezionati quest'anno si trovano non di rado delle infiltrazioni emorragiche lungo la guaina linfatica perivascolare, questa si mostra distesa e il tessuto nervoso circostante compresso. Si tratta verosimilmente di emoragie per diapedesi secondarie alle lesioni degenerative degli endoteli vasali. Del resto vi è ragione per ritenere, che tali alterazioni vengano con grande rapidità riparate. Ad esempio: nell'osservazione 14 (morte per polmonite alcuni giorni dopo la guarigione di una perniciosa comatosa) non si vede più traccia delle lesioni vasali, che a giudicare per analogia dovevano essersi avverate.

Questo per la perniciosa comatosa.

In un caso di perniciosa algida si trova invece la sostanza grigia povera di sangue: manca la solita iniezione di globuli rossi amebiferi: nei vasi di medio calibro la maggior parte dei globuli rossi è normale, molti contengono plasmodi senza pigmento: non si trovano alterazioni degli endoteli cerebrali.

Un reperto analogo si ha nelle infezioni malariche estive di media intensità: in un caso di quartana (morte per nefrite) nel cervello si trovano solo poche forme pigmentate.

Dunque i fatti conosciuti sino ad ora autorizzano a ritenere la descrizione che ho dato sopra come caratteristica pel cervello della perniciosa comatosa.

MILZA.

Nella milza prevalgono generalmente i fatti che accennano alla fagocitosi del pigmento, dei parassiti, dei globuli rossi necrotici: dico generalmente, perchè vi son casi (ad esempio osservazione 4.) di perniciose gravissime, nei quali si trova la massima parte dei globuli rossi invasi dal parassita, qualche volta

con poca melanosi, tanto che i non numerosi globuli bianchi pigmentiferi, che si ritrovano nella polpa, si debbono verosimilmente riferire a pregressi attacchi febbrili e non all'ultimo attacco mortale.

Il reperto più frequente è questo: i cordoni della polpa sono invasi da una quantità enorme di globuli rossi, che allontanano gli elementi della polpa stessa e in gran parte contengono il parassita: generalmente prevalgono le forme pigmentate, che qualche volta si trovano in due o tre dentro la stessa emazia: ma in alcuni casi (Osservazione 4.) il maggior numero dei parassiti è senza pigmento: qualche volta son numerose le sporulazioni: salvo l'osservazione N. 12, in generale le forme semilunari sono in minor numero delle altre forme, di rado mancano affatto, ma più frequentemente si ritrovano quelle forme, che sono state considerate come forme giovani del parassita semilunare (forme rotonde o fusate od ovoidi endoglobulari con pigmento raccolto nel centro o irregolarmente disseminato).

Accanto ai parassiti endoglobulari sono sempre in numero relativamente scarso o scarsissime le forme libere.

Ma ciò che generalmente nella polpa stessa attrae l'attenzione molto più degli stessi parassiti, è il gran numero di elementi bianchi fagociti. Sono cellule grandissime ricche di protoplasma con nucleo per lo più unico e grande, vescicolare, ricche di granulazioni, talora grossissime, che nei preparati a fresco si mostrano splendenti, e si tingono fortemente col bleu di metilene sciolto in liquido ascitico. Le stesse granulazioni nei preparati a fresco si mostrano qualche volta dotate di un vivacissimo movimento oscillatorio. Questi elementi sono carichi di granuli di pigmento o in grossi blocchi o in aghi e in granulini finissimi: in questo ultimo caso si riconosce nel pigmento la stessa disposizione che ha nel corpo del parassita: non di rado anche, e specialmente a fresco, sono nettamente riconoscibili intere sporulazioni, nella caratteristica forma di rosetta, incluse nei globuli bianchi. Altri fagociti insieme col pigmento o senza di questo, contengono numerosi blocchi emoglobinici splendenti per un riflesso di ottone o di oro vecchio (verosimilmente avanzi di globuli rossi ottonati di Marchiafava e Celli). Altri, infine, contengono uno o molti dischi ialini, che spesso si riconoscono perfettamente come globuli rossi scolorati, i quali non di rado mostrano nel loro interno l'ameba pigmentata o non pigmentata ancora nettamente colorabile.

Mentre in molti casi prevalgono pel numero gli elementi pigmentiferi, in altri son di gran lunga prevalenti le cellule globulifere contenenti o blocchi emoglobinici o dischi di emazie scolorate.

Accanto ai macrociti ben conservati se ne vedono generalmente molti necrotici o necrobiotici: grosse cellule analoghe alle precedenti, in cui il nucleo appare come rigonfio, la sostanza cromatica scarsa o scomparsa affatto, in modo che del nucleo si finisce per non vedere che la membrana: altre in cui il protoplasma ha preso aspetto omogeneo, poco colorabile, e il nucleo è scomparso. In alcuni casi queste zolle necrotiche pigmentate sono in grande quantità. Il pigmento si può trovare talora in grande quantità libero negli spazii intercellulari della polpa.

Sono scarse le cellule bianche pigmentate polinucleate. Le piccole mononucleate — linfociti — non contengono pigmento. Fanno contrasto coi cordoni della polpa i follicoli di Malpighi, i cui elementi linfatici non contengono mai pigmento. Gli elementi pigmentati, che si vedono qua e là frapposti alle cellule proprie del follicolo, sono verosimilmente contenuti nei vasi capillari: cosa che alcune volte si può dimostrare con evidenza.

I capillari sono d'ordinario ripieni di globuli amebiferi, cosa che si può vedere nettamente nei tumori acuti sepravvenuti in milze cronicamente ingrossate, nelle quali il letto vasale capillare è fornito di pareti meglio appariscenti, che non nelle milze normali.

Ma a questo reperto, d'ordinario così ricco, si oppone ciò che si trova nelle vene spleniche specialmente nelle diramazioni piuttosto ampie. In queste, la quantità dei parassiti è sempre relativamente scarsa: in molti casi, come si trova spesso notato nei reperti delle singole osservazioni, non se ne vedono quasi affatto: le vene sono piene di globuli rossi di aspetto normale. Quando vi si trova un certo numero di parassiti questi prendono generalmente la posizione parietale, così che si vedono addossati alle esilissime pareti venose confinanti coi cordoni della polpa, da cui sono separate da un endolelio (apparentemente?) discontinuo. Non vi mancano mai, invece, e spesso sono numerosissimi, i macrofagi carichi di pigmento o di avanzi di emazie, anch'essi per lo più addossati alle pareti vasali. Di tali elementi si trova una grande quantità negli esami a fresco del sangue della vena splenica.

Quasi sempre tra gli elementi della polpa splenica se ne vedono di quelli con nuclei apparentemente frammentati, altri in evidente cariocinesi. La stessa cosa si osserva nei linfociti dei follicoli malpighiani.

Questi fatti spiegano perfettamente i noti caratteri macroscopici della milza nella perniciosa, la sua mollezza quasi fluente per l'enorme ricchezza di sangue dei cordoni della polpa, (iperemia ed edema acuto della polpa), il suo colorito che va dal cianotico, nei casi rarissimi in cui è molto scarso il pigmento (P. algida), all'ardesiaco che è il fatto comune, l'enorme tensione della capsula.

In casi d' infezione malarica meno grave il reperto differisce del precedente soprattutto per la quantità — Ad esempio, nell'osservazione n. 13 (Infezione malarica, Polmonite) la milza è relativamente poco pigmentata, non così ricca di sangue come nelle perniciose : tra gli elementi della polpa pochi globuli rossi : scarsissimi parassiti, alcuni della fase falciforme : molti macrociti pigmentiferi o globuliferi ; il pigmento è generalmente in piccoli granuli, ed è abbondante il pigmento rugginoso.

Finalmente in un caso in cui la morte seguì per polmonite alcuni giorni dopo la guarigione di un attacco pernicioso, si può vedere come vada scomparendo il tumore acuto per la diminuzione nella ricchezza del sangue, il quale cessa d'infiltrare i cordoni della polpa, per la scomparsa dei parassiti, dei quali resta soltanto qualche individuo della fase falciforme, mentre la polpa splenica presenta un accumulo di elementi pigmentati in parte necrotici e blocchi di pigmento libero.

Questi reperti della milza, più che quelli degli altri organi, ci indicano il modo con cui si compie la liberazione dell' organismo del parassita. La quale si fa soprattutto per l' inclusione nei grossi fagociti descritti, e in seconda linea negli endotelii, ed avviene non soltanto delle forme adulte pigmentate, delle intere sporulazioni, come ha notato Golgi nelle terzane e nelle quartane, ma anche dei parassiti endoglobulari piccoli quando i globuli che li contengono subiscono una necrosi precoce (globuli scolorati, globuli ottornati), la qual cosa pare non accada se non in linea secondaria nelle febbri regolari (terzana e quartana).

FEGATO.

La descrizione delle lesioni intravascolari e di quelle del parenchima del fegato è stata fatta recentemente in modo completo da Guarnieri.⁴ Io mi limiterò a notare pochi fatti, che riguardano specialmente le varietà del reperto. Nella maggior parte dei casi, se si lasciano da parte i macrociti pigmentiferi occupanti l'intero lume dei capillari intralobulari, gli endotelii e le cellule di Kupfer pigmentate, il reperto è scarso. La quantità dei parassiti generalmente è molto piccola, in qualche caso (Osservazione 9 ed altre) la maggior parte dei globuli rossi ha l'aspetto normale : quanto alle forme parassitarie vi si osservano generalmente le stesse varietà notate nella milza : soltanto in alcuni casi pare vi prevalgano le forme giovani (amebe senza

⁴ D^r. G. GUARNIERI. Atti della R. Accd. Med. di Roma — 1887.

pigmento o con granolini di pigmento). Queste forme parassitarie si trovano generalmente in maggior quantità nei rami interlobulari della vena porta e nella rete capillare intralobulare; nelle vene sopraepatiche si osservano invece più frequentemente che forme parassitarie, macrocitici pigmentiferi — sempre però in numero manifestamente minore che non nella vena splenica, dalla quale provengono verosimilmente molti dei grossi elementi, che vanno poi a soffermarsi nei capillari intraepatici.

Nella gravità della melanosi vi sono grandi oscillazioni. In un caso di perniciosa algida (Osservazione 11) il fegato non contiene pigmento. In alcuni casi si nota quella occlusione dei capillari intraepatici fatta da macrofagi melaniferi, di cui ha parlato Guarnieri, ma in altri anche di perniciosa gravissima, quella occlusione non esiste in estensione e misura grande (Osservazione 9 ed altre).

Nelle osservazioni già più volte citate di perniciosa guarita (morte per polmonite) pare prevalgano gli endotelii e le cellule stellate pigmentifere ai macrociti endovasali.

Ma soprattutto interessa il reperto che si ha spesso in misura varia negli elementi del fegato. Oltre le zone di necrosi colle sue varie modalità e i fenomeni di rigenerazione cellulare che accompagnano quella, come ha descritto Guarnieri, si ritrovano numerosi elementi epatici carichi di blocchi giallognoli spendenti, i quali colle varie sostanze coloranti si comportano come i frammenti emoglobinici inclusi nelle cellule globulifere: alcuni di questi blocchi sono grandi quasi quanto un piccolo globulo rosso e mostrano un contorno dentellato, come fossero raggrinzati. All'esame a fresco si riconoscono spesso nettamente questi granuli come frammenti di globuli rossi color oro vecchio (globuli rossi ottonati di Marchiafava e Celli) rinchiusi in cellule epatiche. Questa pigmentazione fatta da blocchi d'origine emoglobinica si suole osservare in grado maggiore intorno alla vena centrale dei lobuli, e va digradando verso la periferia: in alcuni casi (Osservazione 9) essa è così intensa e diffusa, che è forse esatto il dire che essa prevale sulla pigmentazione nera intravascolare. È un reperto analogo a quello che si ha nell'anemia perniciosa.¹

La eliminazione pel fegato della sostanza colorante dei globuli rossi amebiferi colpiti da necrosi precoce spiega la policolia, che Kelsch aveva notata nei morti di perniciosa fin dal 1876. Questa osservazione si accorda

¹ V. KLEBS. Lehrb. der allg. Pathol. V. 2°. p. 193.

perfettamente coll'esperienza del prof. Marchiafava, e colla breve esperienza fatta da me nella stagione malarica passata. La cistifellea si trova generalmente distesa dalla bile, il fegato e l'intestino ricchi di bile fluente. A questa policolia si deve probabilmente il colorito itterico o subitterico, che accompagna qualche volta le febbri malariche gravi (ittero emoepatogeno): la quale osservazione non esclude naturalmente la possibilità di altre genesi dell'ittero malarico.

POLMONE.

L'esame dei polmoni dà risultati nei varii casi molto uniformi, e che si possano riassumere così:

La rete capillare degli alveoli è generalmente iniettata di grossi fagociti pigmentati o globuliferi, i quali presentano, come negli altri organi, segni di degenerazione nucleare: sono per lo più meno grossi che non gli enormi macrociti del fegato e della milza, e per lo più forniti di un grosso nucleo vescicolare: rari sono gli elementi bianchi polinucleati, e in questi per lo più si vedono blocchetti di pigmento e non i grandi accumuli di zolle pigmentarie e di globuli rossi alterati e di parassiti, che si vedono nei primi.

Questi macrociti pigmentati si vedono poi raccolti nelle vene in grandi accumuli addossati alle pareti vasali, provenienti verosimilmente dalla rete capillare: qualche volta questi accumuli occupano quasi un terzo del letto vasale visto in sezione trasversa.

Quanto alle forme parassitarie endoglobulari si può dire che nel polmone, nel quale accorre il sangue da tutto il letto vasale dell'organismo, si presentano insieme tutte le fasi di vita del parassita: forse vi predominano quelle forme che nei singoli casi sono in maggior quantità nel cervello: in alcune osservazioni questo fatto è evidente. È anche generalmente evidente il fatto, che i parassiti tendono ad accumularsi nelle arteriole e in alcuni capillari, mentre si trovano in numero molto minore nelle vene, nelle quali invece abbondano i macrociti che hanno incluso i primi, mentre percorrevano la rete capillare.

Di rado si riesce ad accertarsi delle inclusioni del pigmento negli endoteli dei capillari e delle venuzze: e certamente questa funzione degli endoteli ha nel polmone importanza secondaria. Questo accumularsi di enormi quantità di elementi fagocitici nei capillari polmonari è stato notato anche

per altre infezioni: ad esempio, da Hess¹, il quale poco dopo l'inoculazione del carbonchio nella rana trovava i capillari polmonari ripieni di cellule bianche cariche di bacilli: analoghe osservazioni ha fatto il Ribbert² studiando la morte delle muffe nell'organismo: e recentemente Tchistovitch³ ha richiamato l'attenzione sulla importanza del polmone come sede di processi fagocitarii.

Rarissime volte mi è occorso di vedere un leucocito pigmentato dentro un alveolo: e siccome son noti fatti analoghi (ad esempio Hess, sperimentando nella rana, ha visto spesso leucociti contenenti bacilli del carbonchio passare negli alveoli e Siebel vi ha visto i leucociti con granuli di cinabro), così ritengo che nel mio caso non si tratti di un errore di preparazione o di osservazione. Certo però pei macrociti pigmentati del sangue malarico il fatto si deve ritenere eccezionale.

Da questo punto di vista è interessante lo studio dei focolai polmonitici, siano focolai di broncopolmonite molto frequenti nella perniciosa comatosa, siano vere polmoniti erupose (infezioni doppie).

È noto che l'essudato pneumonico nei malarici è prevalentemente cellulare o emorragico, in piccola parte fibrinoso: l'edema spesso è notevole. Ora questo essudato, nell'esame microscopico, si trova costituito dagli ordinari leucociti piccoli polinucleati, mentre i capillari dei setti sono ripieni di macrociti pigmentiferi o globuliferi. Questi di regola non entrano dunque a far parte dell'essudato infiammatorio: la quale osservazione è stata fatta da Marchiafava e Guarnieri in un caso di polmonite in un malarico di cui essi studiarono l'etiologia, e da me l'anno scorso in quattro casi di polmonite eruposa in malarici, ed in alcuni di broncopolmonite.

Questa osservazione è tanto più notevole, in quanto che è noto, che se in un animale s'inietta in grande quantità una sostanza insolubile nella linfa e nel sangue, e poi si produce in qualunque parte del corpo un'infiammazione, una gran parte delle cellule emigrate contengono questa sostanza rinchiusa nel loro protoplasma.⁴

Tchistovitch ha anche trovato che iniettando nella trachea di un coniglio

¹ Dr C. HESS — *Untersuchungen zur Phagocytenlehre*. Vichow's Archiv. Bd. 109.

² H. RIBBERT — *Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper*. Bonn. 1887.

³ TCHISTOVITCH — *Des phénomènes de la phagocytose dans les poumons*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1889. N. 7,

⁴ ZIEGLER. Lehrbuch der allgem. und speciel. Pathol. Anatomie ecc. P. 394.

una coltura di bacillo del male rosso, e nello stesso tempo una soluzione di carminio nella vena ginguolare, dopo 24 ore si trovano negli alveoli grossi leucociti contenenti nello stesso tempo carminio e bacilli.

Da che questa differenza è difficile dirlo; ma il ritrovare i macrociti nella malaria carichi di pigmento o di globuli rossi, in gran parte degenerati o necrotici, può spiegare questo loro modo di comportarsi: si comprende come questi ultimi abbiano perduto la proprietà di attraversare coi loro movimenti la parete capillare: e se si pensa che tra la fase di maggiore attività e quella di necrobiosi, debbano esservi tutti i gradi di passaggio, si può supporre che anche in molti elementi non dimostranti ancora segni manifesti di degenerazione, sia già avvenuta una diminuzione dell'attività motoria.

Ho già notato come sia difficile nel polmone il ritrovare endotelii, i quali sembrano contenere pigmento: anche le alterazioni degenerative degli endotelii, che ho notate nel cervello, qui sono meno frequenti. E forse in conseguenza di queste lesioni occorre ritrovare piccole emorragie negli alveoli o nei broncheoli, le quali — almeno in tutti i casi osservati da me — non hanno che poca importanza clinica: da esse proviene la tinta leggermente sanguigna, ma qualche volta quasi rugginosa, che hanno gli sputi di alcuni malarici con catarro bronchiale durante il corso delle infezioni gravi.

RENE.

Le alterazioni renali in rapporto causale colla infezione malarica acuta sono generalmente miti: e queste difficilmente si possono mettere in rapporto colle lesioni vasali determinate direttamente dalla invasione parassitaria in quest'organo.

Innanzi tutto la quantità dei parassiti, così endoglobulari come rinchiusi dentro cellule bianche, è molto piccola (se si paragona con ciò che avviene in altri organi), e non in relazione colle alterazioni parenchimali, che qualche volta si trovano.

Ciò che colpisce al primo esame microscopico è la pigmentazione dei glomeruli, che però non è costante e varia di quantità secondo la misura della melanemia. I granuli di pigmento talora si vedono distintamente dentro grosse cellule bianche occupanti tutto il lume del vaso glomerulare, altre volte *sembrano* rinchiusi dentro gli stessi endotelii glomerulari: salvo lo sfaldamento e la degenerazione degli epitelii di rivestimento della capsula

per lo più non si osservano altre lesioni. Soltanto nel caso di perniciosa algida, (Osservazione 11) si trova una vera glomerulite con scarsissimo esudato albuminoso e cellulare endocapsulare. È raro, che si riescano a vedere distintamente parassiti malarici dentro i vasi glomerulari. Invece si trovano facilmente nei capillari intertubulari, sebbene in quantità molto minore che non nel cervello, nel polmone e nella milza, parassiti nei varii stadii fino alla sporulazione, e cellule pigmentate. Nelle grosse vene renali essi sono generalmente scarsissimi ed in alcuni preparati non si trovano affatto.

Mentre è modico, come risulta da tutte le descrizioni date sopra, il contenuto parassitario, in alcuni casi sono notevoli ed estese le alterazioni del parenchima. Le quali consistono in una necrosi coagulativa degli epiteliî specialmente dei tubuli contorti, estendentesi talora a molta parte della sostanza tubulare: l'alterazione si presenta a chiazze; vicino a sistemi di tubuli con epiteliî completamente necrotici, se ne vedono altri in cui gli epiteliî sono perfettamente conservati. Non sono frequenti i cilindri ialini, ed i granulosi ed epiteliâli.

Nei reni così alterati non si nota uno speciale accumulo di parassiti più che in quelli i quali non mostrano queste lesioni: la qual cosa ci porta a pensare all'origine tossica di tali alterazioni.

Oltre la perniciosa algida, in un altro caso ho osservato una vera nefrite acuta, ma l'infezione malarica era accompagnata dall'infezione pneumonica. Invece, chi legge le osservazioni su riportate, troverà spesso menzionate lesioni, che non hanno nulla a fare colla malaria acuta: molte perniciose sezionate l'anno scorso occorsero in vecchi con arteriosclerosi più o meno avanzata e con rene arteriosclerotico o con nefrite cronica interstiziale, più o meno grave: sul quale fatto avrò occasione di ritornare.

INTESTINO.

Nella perniciosa comatosa non vi sono generalmente lesioni grossolane visibili ad occhio nudo, salvo in alcuni casi la melanosi.

All'esame microscopico si osserva quanto segue: è abbondante nei capillari della mucosa e specialmente dei villi il contenuto parassitario: generalmente predominano le forme adulte, e son moltissime le sporulazioni (Osservazione 7): molte anche le cellule pigmentate ed i blocchi di pigmento apparentemente liberi. Invece nei grossi vasi della sottomucosa i parassiti sono scarsissimi ed in alcune grosse vene non se ne vedono affatto.

In alcuni punti la mucosa è ricoperta di catarro, e vi si notano necrosi a chiazze circoscritte degli epiteli dei villi.

In un caso di perniciosa colerica all'esame microscopico si vedeva la mucosa dello stomaco e del tenue rigonfia, intensamente iperemica, sparsa di emorragie puntiformi, succulenta e di color rosso bruno ricordante quello della polpa splenica. I follicoli linfatici sono fortemente rigonfi.

L'esame microscopico rivela un accumulo enorme di parassiti nei vasi della mucosa, i quali ne sono come trombizzati, una necrosi superficiale estesissima della mucosa ed infiltrazioni parvicellulari secondarie.

Credo bene riferire il caso per esteso:

Osservazione 15. - SINTOMI DI PERNICIOSA COLERICA — Morte nel coma il 1° settembre 1889.

Cervello. - V prevalgono le forme pigmentate: sono molto numerose le sporulazioni: moltissime le forme con pigmento centrale in blocco o a bastoncelli: endotelii e leucociti pigmentati. Nelle vene, gran numero di globuli rossi normali, del resto le stesse forme parassitarie e di fagociti. Alcune emorragie lungo la guaina perivascolare di alcune arteriole.

Bulbo. - Reperto simile a quello del cervello: ma vi è minore la quantità dei parassiti.

Milza. - È notevole a prima vista pel grandissimo numero di cellule cariche di globuli rossi color oro vecchio, raggrinzati o frammentati in blocchi di varia grandezza: blocchi simili più di rado si trovano apparentemente liberi. Le cellule globulifere sono in maggior numero dentro i vasi, ma anche sono in gran numero nella polpa splenica, per lo più raccolte in piccoli gruppi: alcune si vedono dentro i piccoli vasi dei follicoli: sono in numero molto maggiore dei leucociti pigmentiferi. È grandissima la quantità dei parassiti quasi tutti pigmentati: prevalgono le forme con blocchetto unico di pigmento: molte di queste, endoglobulari si trovano tra gli elementi della polpa; si vedono anche globuli bianchi globuliferi, in cui le emazie incluse contengono il parassita perfettamente riconoscibile, in alcuni casi in sporulazione. Meno numerose sono le forme in sporulazione, e le forme semilunari od ovoidi. Nelle vene di medio calibro prevalgono, come nella polpa, i leucociti globuliferi sui pigmentati: in alcune il massimo numero dei globuli rossi è normale, anche nelle lacune più ricche di sangue la maggior parte dei globuli sono normali. Numerose cariocinesi e nuclei frammentati così elementi della polpa come in quelli dei follicoli.

Polmone. - È molto ricco di elementi carichi di carbone: negli alveoli moltissime *staubzellen* che disturbano l'osservazione. Nei capillari dei setti non è così intensa come di solito l'iniezione di fagociti e di globuli amebiferi: molti leucociti di aspetto normale. Nelle vene di medio calibro molti globuli bianchi, alcuni dei quali pigmentati e globuliferi, la maggior parte normali.

Fegato. - È povero di sangue e pochissimo pigmentato. Nei capillari, relativamente agli altri organi, sono scarsissimi i parassiti; sono generalmente forme endoglobulari

con blocco di pigmento centrale - poche forme semilunari ed ovoidi. Scarsi anche gli endotelii e i leucociti globuliferi e pigmentiferi. Nei rami della v. porta la maggior parte dei globuli rossi sono normali: alcune sporulazioni: anche qui prevalgono gli elementi globuliferi sui pigmentiferi. — La maggior parte delle cellule epatiche è carica di blocchi irregolari col contorno spinoso come di corpi raggrinzati, i quali col bleu di metilene prendono un colore verdognolo, coll'aŕanza un color giallo oro, come i frammenti di globuli ottonati che si trovano nella milza: esaminati a fresco, hanno aspetto emoglobinico. Molti elementi epatici sono vacuolizzati, altri necrotici.

Rene. - Nefrite interstiziale cronica: capsule di Bowman, inspessite: qualche cilindro ialino; poco estese alterazioni degenerative degli epiteli. Scarsa la pigmentazione dei glomeruli: scarissimi i parassiti, specialmente nei grossi vasi, in alcuni dei quali non se ne ritrovano affatto.

Intestino e stomaco. - All'esame macroscopico la mucosa dell'intestino si mostra ricoperta di catarro, rigonfia, e in alcuni tratti con piccole emorragie: il colore è rosso bruno. La mucosa dello stomaco ha lo stesso aspetto. All'esame microscopico cogli obbietti 5-7 Hart.; si vede la mucosa intensamente iperemica: i vasi capillari si mostrano come disegnati da una enorme quantità di blocchetti di pigmento per lo più regolarmente disposti a uguale distanza l'uno dall'altro: questa vera iniezione dei capillari è specialmente notevole nella rete superficiale della mucosa e sopra tutto nei villi, dove si osservano vaste zone superficiali necrotiche, in cui gli elementi epiteliali si mostrano come zolle omogenee, colorate diffusamente dai colori di anilina, senza traccia di nucleo. In queste zone necrotiche, le quali si mettono bene in evidenza specialmente col bleu di metilene (liq. di Löffler) il decorso dei capillari è ancora riconoscibile per l'accumulo enorme di blocchetti di pigmento, che ne segnano il cammino.

L'esame fatto con una lente ad immersione ($\frac{1}{12}$ Zeiss) conferma i fatti esposti. Di più fa riconoscere, che la massima parte dei blocchi di pigmento notati appartiene ad un parassita endoglobulare: generalmente sono forme con pigmento centrale in blocco o in bastoncelli, in minor numero corpi semilunari e rotondi, alcune sporulazioni. Ma in molti punti, specialmente nelle zone necrotiche, si vedono accumuli di blocchetti di pigmento apparentemente liberi, che ostruiscono completamente il lume di alcuni capillari: in altri punti, grossissimi blocchi di pigmento liberi o contenuti in elementi bianchi necrotici. Più di rado nelle zone necrotiche si riconoscono i parassiti pigmentati ancora perfettamente colorabili, ciò che è la regola nei tratti di mucosa normale.

Possiamo dunque parlare di *trombosi parassitarie* e di *trombosi pigmentarie*. In altri capillari si vedono accumulati macrociti pigmentiferi e globuliferi che ostruiscono completamente il lume vasale: questi accumuli, non però così notevoli da occupare tutto il lume del vaso, si osservano più frequentemente nelle vene di medio calibro. (*trombosi fagocitiche*). Col reperto parassitario su descritto fa contrasto ciò che si osserva nei vasi di medio e grosso calibro della sottomucosa, specialmente nelle vene, in cui, mentre son numerosi i globuli bianchi pigmentati, la maggior parte dei globuli rossi hanno aspetto normale.

In vicinanza e sui limiti delle zone necrotiche si vedono scarsi accumuli di elementi d'immigrazione. Nelle zone necrotiche si vedono qua e là accumuli di batterii, generalmente limitati alla superficie, mai estendendosi tanto in profondità da raggiungere

il tessuto limitante : sono bacilli corti e tozzi o catene di microcchi. Un reperto simile a questo, quanto alla distribuzione e alla ricchezza dei parassiti e alle lesioni della mucosa, si trova nei preparati dello stomaco.

MIDOLLO OSSEO.

All'esame microscopico il midollo delle costole si presenta, come è noto, di un colore rosso bruno più o meno intenso, secondo il grado della melanemia. Nelle ossa lunghe, ad esempio nel femore, si ritrova nel maggior numero dei casi il midollo rosso bruno nel terzo superiore ed inferiore dell'osso, mentre nel terzo medio è giallo splendente o di aspetto gelatinoso : da questo al midollo rosso si passa per gradi. In alcuni casi sezionati sul terminare d'autunno (si trattava di individui che avevano avuta per tutta l'estate febbri malariche) per tutta la lunghezza del femore il midollo era rosso bruno, quasi ardesiaco. La consistenza varia : il midollo può esser molle, quasi fluente ; è meno molle, tanto da permettere qualche volta con una certa facilità la dissezione, nei vecchi malarici.

L'esame veniva fatto a fresco, il più delle volte ; soltanto in tre casi (Oss. 8, 9 e 10) è stato fatto anche in sezioni prese dal midollo rosso del femore fissato nella soluzione di sublimato corrosivo, ed indurato in alcool. A questi tre casi si riferisce la descrizione seguente.

L'esame a piccolo ingrandimento dimostra una gravissima pigmentazione ; il cammino dei vasi è disegnato da granuli di pigmento finissimi, mentre al di fuori dei vasi sogliono essere più numerosi i blocchi più grossi. Il tessuto del midollo in piccola parte ha l'aspetto del midollo gelatinoso, in massima parte è costituito da cordoni o accumuli di cellule per lo più pigmentate. All'esame a forte ingrandimento si riconosce che i piccoli vasi sono sovrariempiti di parassiti endoglobulari pigmentati : prevalgono in genere le forme con pigmento centrale e le sporulazioni provenienti da queste ; seguono le forme rotonde endoglobulari con pigmento disseminato e i corpi semilunari ed ovoidi ; sono numerosi i macrofagi globuliferi o pigmentati addossati alla parete vasale. In un caso si vedono tra i globuli rossi numerosissimi corpicciuoli ovoidi e rotondeggianti, i quali per la forma e pel modo di colorarsi si debbono ritenere come spore libere. Non solo nei vasi ma anche al di fuori di questi tra gli elementi della polpa midollare, si trovano forme parassitarie in maggiore o minor quantità ; però più numerosi sono nella polpa stessa i macrociti pigmentati o globuliferi, ed

anche vi si trovano blocchi di pigmento apparentemente liberi. Molti elementi midollari sono in cariocinesi o hanno nuclei gemmanti o frammentatisi; per lo più questi elementi non sono pigmentati: molti macrofagi pigmentati si presentano invece come masse necrotiche.

Non in tutti i casi esaminati abbondano nei vasi midollari i globuli rossi nucleati. Li ho trovati numerosi specialmente in un caso di pernicioza sopravvenuta in un giovane già da lungo tempo malato per una enterocolite ulcerativa.

Tale è il reperto che si ha nel massimo numero dei casi all'esame dei vari visceri nelle perniciose. Ora, da quali fattori dipende la varia distribuzione dei parassiti nei vari visceri e nelle diverse sezioni vasali dello stesso viscere?

I fatti principali concernenti questa distribuzione sono i seguenti: Il reperto dei parassiti è sempre notevolmente più grande nelle arteriole e nei capillari, dove spesso si trovano esclusivamente accumulate forme parasitarie, mentre nei vasi più grandi e nelle vene i globuli contenenti parassiti sono sempre mescolati a grandi quantità di emazie normali. Le forme adulte e le sporulazioni tendono ad accumularsi in alcune reti capillari, specialmente nel cervello dove pel piccolissimo lume dei capillari sono grandi le resistenze circolatorie: dal punto di vista della frequenza delle forme di sporulazione, al cervello seguono il polmone, la milza, il midollo delle ossa, il fegato, l'intestino; in alcuni casi l'intestino ne è più ricco degli ultimi organi. Altre forme — le semilunari e le ovoidi — sono più abbondanti nella milza e nel midollo delle ossa (il fatto per la milza era già stato notato dal Councilman), che non negli altri visceri. Finalmente nella milza, nel midollo delle ossa e nel fegato ai parassiti endoglobulari o liberi sogliono prevalere le forme incluse nei globuli bianchi agenti come fagociti.

In primo luogo noi possiamo pensare, che i globuli amebiferi e le forme pasassitarie in genere si accumulino specialmente là dove sono massime le resistenze circolatorie, le quali resistenze esse non sono capaci di superare così come fanno i globuli rossi normali, di cui non posseggono evidentemente l'elasticità perfetta. Infatti i globuli con parassiti specialmente nelle vene dove il circolo è meno attivo (vene spleniche, midollari) si addossano, come i globuli bianchi, alle pareti vasali e probabilmente per le stesse ragioni. La resistenza, che oppongono alla circolazione i sottilissimi capillari del cervello, è verosimilmente una delle cause del raccogliersi in quest'organo di un enorme numero di parassiti, specie di forme adulte e di spo-

ruzioni. Ma a questa invasione parassitaria seguono in questi organi, come ho descritto, estese lesioni endoteliali sia che gli endotelii si pigmentino o no - lesioni analoghe a quelle osservate nel tifo ricorrente¹; ora queste diventano verosimilmente per sè stesse una nuova ragione del rallentamento circolatorio e dell'accumulo dei parassiti.

La importanza della lentezza del circolo per determinare la localizzazione delle forme parassitarie ci è dimostrata dall'esame dei visceri addominali. Il rene che ha circolo attivissimo, contiene per lo più scarsissimo numero di parassiti; nella milza, nell'intestino ecc. così le forme parassitarie come i loro avanzi racchiusi nei fagociti tendono ad accumularsi. In alcuni casi siamo portati a supporre l'esistenza di speciali cause, le quali han determinato la dilatazione di un'area vascolare (azioni vasomotorie dilatatrici o paralisi vasomotorie?); donde un rallentamento del circolo e l'accumulo in essa di un enorme numero di parassiti, come generalmente non si osserva, ad es. nei vasi dello stomaco e dell'intestino nella perniciosa colerica.

In terzo luogo noi possiamo pensare, che la varia attività con cui nei varii visceri si esercita la fagocitosi, sia un fattore della legge di distribuzione. Infatti noi troviamo per lo più il massimo accumulo di parassiti endoglobulari o liberi nel cervello, dove è minima la quantità degli elementi pigmentiferi o globuliferi.

Ma certamente altri fattori ci sfuggon del tutto. Ad esempio per recentissime esperienze, si parla di un'azione microbica del sangue e del siero di sangue; ora, ammessa quest'azione, si eserciterà essa anche sul parassita della malaria? e si eserciterà poi nello stesso modo nel sangue dei varii visceri, ad esempio nel sangue del cervello e in quello del sistema portale, che per molti caratteri differiscono notevolmente tra loro?

Ci mancano elementi per la risposta a questa come ad altre questioni.

Quanto al prevalere delle sporulazioni e delle forme adulte in alcuni visceri, noi possiamo supporre, che allo sviluppo del parassita sia utile la lentezza circolatoria fisiologica in alcuni organi (milza), e che si stabilisce anche in altri, ad es. nel cervello in seguito all'invasione dei parassiti ed alle lesioni degli endotelii vasali prodotte da quella. Se si ammette che in queste infezioni, nelle quali lo sviluppo del parassita è rapidissimo, le spore riunite tra loro da piccola coesione si disgreghino, appena sono trasportate in un circolo più attivo, si può comprendere fino ad un certo punto, come queste forme si trovino tanto raramente negli esami del sangue tolto dal dito. Ad ogni modo si può affermare che i parassiti della malaria durante le infezioni acute non si distribuiscono perfettamente nello stesso

modo come le polveri inerti iniettate nel sangue. Vi è una certa differenza tra ciò che avviene nelle infezioni di media gravezza e ciò che avviene nelle infezioni gravi (perniciose); nelle prime le forme parassitarie si trovano accumulate specialmente negli organi dove d'ordinario si depositano le sostanze inquinanti il sangue: nelle seconde anche gli altri visceri vengono invasi, come il cervello ecc. Certamente il fatto dell'essere il plasmodio endoglobulare entra come causa nella legge di distribuzione: ma molti altri fattori entrano verosimilmente in azione, dei quali noi soltanto alcuni possiamo mettere in luce.

I risultati delle mie ricerche si accordano in gran parte con ciò che è stato descritto da varii autori intorno all'Anatomia patologica intravascolare della malaria. Riassumerò le cose principali.

Delle ricerche pubblicate prima della scoperta del parassita della malaria intorno alla distribuzione del pigmento nei vari visceri sono specialmente importanti quelle di Kelsch,¹ le quali in molti punti toccano l'argomento di studio che io mi sono proposto.

Quanto alla distribuzione del pigmento, l'autore osserva:

1. che nella milza e nel midollo delle ossa il pigmento si trova sempre dal momento della sua formazione a quello della sua sparizione definitiva incorporato negli elementi propri del tessuto;

2. che nel fegato il pigmento è costante come negli organi precedenti, ma si trova rinchiuso non negli elementi proprii ma nei capillari dell'organo. Tardivamente se ne trova un po' nel tessuto peribulare probabilmente nei vasi linfatici.

3. finalmente che nel polmone, nel rene, nel cuore, nei muscoli, nelle tuniche intestinali il pigmento si trova durante la febbre nel periodo melanemico in modo transitorio ed è sempre intravascolare: scompare quindi per depositarsi nella milza, nel midollo delle ossa, nel fegato.

L'autore nota inoltre, che quanto più ci allontaniamo dalla vena porta per andare ai vasi periferici, più il pigmento diventa raro.

¹ KELSCH. *Contribution à l'anatomie pathologique des maladies endémiques. Observations sur l'anémie, la mélanémie et la mélanose palustre.* Archives de physios. norm. et path. 2^e serie. T. 2.

La vena porta e la splenica sono ricchissime di cellule melanifere: le vene cave, le renali, le vene e le arterie polmonari ne contengono molto meno: nei vasi periferici — vene e capillari degli arti, giugulare — il pigmento è scarso.

Nella milza il pigmento manca generalmente nei follicoli di Malpighi: la più gran massa si trova nei cordoni della polpa: in questa le piccole cellule linfatiche non contengono mai pigmento: qui l'autore descrive le grandi cellule pigmentate. Aggiunge che le vene della polpa spesso non contengono tracce di pigmento, mentre i cordoni della polpa ne sono *saturi*, generalmente contengono molti globuli bianchi.

Nel midollo osseo le cellule melanifere si trovano non solo nelle vene capillari ma anche e *soprattutto* nel tessuto intervascolare.

Nel fegato le grandi cellule pigmentifere riempiono i capillari intralobulari: l'autore crede questo fatto causa di una stasi, che produce la distensione dei capillari e l'atrofia degli elementi epatici, specialmente nel centro dei lobuli: crede ancora, che esista rapporto causale tra la policolia ch'egli ha osservata nelle perniciose e la melanosì epatica.

Su 48 perniciose, in due Kelsch non ha trovato melanosì nel cervello.

Le ricerche di Laveran sull'anatomia patologica delle perniciose in massima parte si accordano con le precedenti di Kelsch.

Nella milza anch'egli nota la mancanza di pigmentazione e la grande scarsità di elementi pigmentati nei follicoli di Malpighi. Quanto al resto dell'organo, nota che gli elementi pigmentati s'incontrano così nella polpa splenica come nell'interno dei vasi.

Nel fegato gli elementi del parenchima generalmente sono sani, la sola alterazione costante consiste nella presenza di numerosi elementi pigmentati nella rete capillare.

Nel rene si trovano corpi pigmentati specialmente nei glomeruli. Nella febbre biliosa ematurica descrive nel rene congestione ed emorragie.

Il tubo digerente non presenta in genere alterazioni. ¹ I vasi sanguigni del peritoneo e dell'intestino racchiudono elementi pigmentati in maggior o minor numero: in un caso il peritoneo era gremito di emorragie.

Nel cervello Laveran nota l'iperemia delle meningi ed afferma che in seguito ad un accesso comatoso molto prolungato si possono osservare le lesioni della meningite acuta (?) ². In sole due perniciose su dodici la colorazione delle circonvoluzioni era normale. Nei capillari si trovano elementi pigmen-

¹ LAVERAN, *Traité des fièvres palustres*, pag. 75.

² LAVERAN. l. c., pag. 81.

tato in maggior o minor numero: alle volte vi è una vera iniezione di corpi pigmentati, la quale dà ragione del coma e degli accidenti cerebrali.

Non esiste altra alterazione del cervello. Gli stessi fatti si osservano nel bulbo e nel midollo. Nel midollo osseo l'Autore nota soltanto la tinta bruna e la presenza di corpi pigmentati.

Ho già citato in principio di questo lavoro le osservazioni di Marchiafava e Celli¹ sul cervello nelle perniciose comatose. Dopo di loro Councilman² descrive i vasellini del cervello pieni di corpi in scissione in un caso di pernicioza, nel quale egli suppone che la morte avvenisse durante il brivido.

Nel sangue della milza Councilman trovò maggior ricchezza di parassiti che non in quello del dito, e specialmente di forme in scissione: in sei casi su nove di febbri intermittenti, e in dieci su dodici di cachessia trovò nella milza molte forme flagellate.

Delle accuratissime ricerche di Guarnieri³ sull'anatomia patologica del fegato ho già avuto occasione di parlare.

Come risulta dalla descrizione che ho dato sin qui, le forme parassitarie delle perniciose son quelle della varietà delle febbri estive ed autunnali (Marchiafava e Celli). Esse si ritrovano molto spesso nello stesso caso in tutte le fasi e in tutte le forme del loro ciclo di vita: talora prevalgono le forme del ciclo rapidissimo, che si compie colla sporulazione di grossi corpi protoplasmatici endoglobulari senza pigmento (Marchiafava e Celli) come nelle osservazioni 2. 3. 4. Ma nel massimo numero dei casi si ritrovano come forme adulte in prevalenza le amebe pigmentate, i corpi rotondi con pigmento centrale, e le sporulazioni pigmentate a rosetta — Così in queste come nei corpi con pigmento centrale, i quali possono variare di volume dentro limiti piuttosto estesi, il pigmento si ritrova o in un piccolo blocco o in un gruppetto

¹ MARCHIAFAVA e CELLI - *Sulla Infezione malarica* - Atti della R. Accad. Med. di Roma V. III 1887, pag. 15 dell'estratto.

Nuove ricerche sull'inf. mal. Arch. per le scienze mediche. 1885. V. IX pag. 325. Nouv. études sur l'infection malarique - Arc. italiennes di biologie 1887.

² COUNCILMANN. Fort. der Medicin 1888. Bd 6. s. 506.

³ G. GUARNIERI Atti dell'accademia medica di Roma 1888.

di aghi o bastoncelli, che a fresco si mostrano talora in movimento di oscillazione o saltatorio vivacissimo.

Le forme semilunari non sono reperto costante: ad esempio non si trovano citate nelle prime quattro osservazioni. Debbo però notare che in queste osservazioni manca l'esame del midollo delle ossa, e che nelle sezioni le forme di Laveran, per la loro pallidezza e la facilità con cui si deformano possono divenire difficilmente riconoscibili. Aggiungo però che con l'esercizio si riesce a vederle nettamente soprattutto per la disposizione del pigmento, e che d'altra parte non abbiamo nessuna ragione per pensare ad una localizzazione esclusiva o quasi di questa fase di vita nel midollo delle ossa, come avviene per alcune fasi di vita degli ematozoi della tartaruga studiati da Danilewski.⁴ Invece nei casi di pernicioza occorsi nell'autunno e sul principio dell'inverno la fase falciforme del parassita si mostra per lo più riccamente rappresentata: sempre però queste forme sono in numero di gran lunga minore a quello delle altre. Esse si trovano generalmente in maggior numero nella milza (come Councilman aveva notato), ed — aggiungo — nel midollo delle ossa: non si trovano quasi mai nel cervello.

In questi ultimi casi occorre anche di notare in grande quantità, specialmente nella milza, e nel midollo delle ossa, parassiti di forma rotonda o leggermente ovoidale endoglobulari, grandi un terzo o poco più del globulo rosso, con pigmento a bastoncelli o ad aghi irregolarmente disperso per tutto il loro corpo: gli aghi del pigmento si mostrano spesso vivacemente oscillanti. Parassiti analoghi si trovano anche in piccolissimo numero nella milza delle osservazioni 1, 2, 3, 4, accanto alle forme con blocchetto centrale di pigmento aghiforme o granulare, mentre mancano le forme semilunari.

Ora quale possa essere il rapporto di successione di queste forme, non si può ricercare che per via d'ipotesi, come tenterò di fare tra breve.

In un sol caso (vedi osservazione 12) tutte le aree vascolari sono gremite quasi esclusivamente di parassiti falciformi nelle loro varie fasi di sviluppo: ed è soprattutto importante in questo l'esame del cervello, nel quale accanto a forme endoglobulari ovoidali o rotonde con pigmento raccolto nel centro o disposto a corona (forme semilunari giovani in via di sviluppo), si notano alcune sporulazioni molto simili a quelle disegnate da Marchiafava e Celli nella loro recente memoria, le quali si debbono verosimilmente ritenere come forme di riproduzione delle giovani forme ovoidi endoglobulari.

⁴ B. DANILEWSKI. Recherches sur les hématozoaires des tortues - Karkoff 1880.

Ed è importante notare come in questo caso, in cui il parassita falciforme di Laveran tiene il campo, non si osservino affatto sporulazioni, le quali differiscano dalle comuni delle febbri gravi, come ad esempio differirebbero quelle sporulazioni delle semilune disegnate dal Canalis.¹

Come varietà morfologiche delle semilune - varietà a cui per ora non sappiamo qual valore si possa dare - noterò inoltre che in alcuni casi e specialmente nei tre ultimi più frequentemente dei corpi *en croissant*, come li descrive Laveran, si trovano forme fusate cogli apici molto assottigliati, le quali si mostrano alquanto più opache di quelli, ricordano più il colore emoglobinico ed hanno il pigmento in aghi irregolarmente disposto o come allineato lungo l'asse maggiore. Nella osservazione 10, che è di perniciosissima e rapidissimamente letale, con uno dei reperti parassitarii più abbondanti che si possano ritrovare, questi corpi a fuso *acuminato* sono molto più numerosi delle vere semilune: nelle sezioni si deformano e si colorano molto debolmente.²

Quanto al comportamento dei corpi semilunari di fronte ai vari reagenti, mi limito a notare come all'azione degli acidi minerali diluiti o degli acidi organici ed all'azione degli alcali diluiti i corpi semilunari non pare resistano di più delle altre forme dei parassiti malarici: si deformano rapidamente e si disgregano. I numerosi tentativi fatti per ottenere su di essi la reazione dello Iodo, sia adoperando il metodo seguito da Vlacowitch ³ sui corpuscoli brillanti della pebrina, sia modificandolo in vari modi, hanno dato sempre risultato negativo.

Ora mentre sul significato e sul ciclo biologico delle amebe di questa varietà parassitaria, tutti si accordano generalmente colle descrizioni di Marchiafava e Celli, intorno al significato delle forme semilunari, che pur appartengono a questa varietà, le opinioni sono tuttora discordi ed incerte per l'insufficienza dei fatti su cui si fondano. Alcune somiglianze nella forma ed alcune particolarità di struttura hanno fatto pensare Celli e Guarnieri ⁴ che le semilune siano da ravvicinare ai corpuscoli falciformi dei coccidii, tra cui l'autorità del Metschnikoff aveva classificato il parassita della malaria;

¹ Dr. P. CANALIS. Studi sulla infezione malarica. Torino 1889.

² ANTOLISEI e ANGELINI hanno notato nei casi gravi queste forme fusate. Vedi Nota sul ciclo biologico dell'ematozoo falciforme - Riforma med. Marzo, 1890.

³ Citato da BALBIANI. *Leçons sur les sporozoaires*. Paris - Octave Doin, 1884.

⁴ CELLI e GUARNIERI. *Sull'etiologia dell'infezione malarica*. Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1889.

ma le ultime osservazioni sulla struttura di questi corpi,¹ e sopra tutto sul significato del loro bordo esterno, il quale verosimilmente spetta al globulo rosso, e produce l'apparenza fallace di una spessa membrana a doppio contorno, hanno allontanato gli osservatori da questo concetto, e li hanno condotti a ritenere questo corpo come una forma adulta di questa varietà parassitaria.

Nell'ultima memoria² Marchiafava e Celli espongono con molta riserva l'ipotesi, che queste forme venienti dalle ameboidi rappresentino ciò che mantiene la provvista dell'infezione, e siano capaci più o meno tardi di dare una nuova generazione di forme ameboidi, con la quale s' inizia una nuova serie di attacchi febbrili. Il Canalis³ invece afferma, che le semilune rappresentano una fase del ciclo di vita del plasmodio compientesi con molta lentezza ed in un tempo variabile, e terminante normalmente con forme di sporulazione, che egli primo ha descritte.

Che le forme semilunari provengano dalle ameboidi è cosa ora generalmente ammessa, ma che le forme semilunari siano capaci di dare nuove generazioni di ameboidi, non si può ancora ritenere come accertato. Due fatti tendono a farlo ammettere: in primo luogo l'esperienza d'inoculazione nell'uomo fatta da Gualdi e Antolisei, ma questa non è (come notano Marchiafava e Celli) esente da obiezioni: in secondo luogo la sporulazione descritta dal Canalis, che fino ad ora nessun altro osservatore ha riveduta. Chi legge la memoria del Canalis e vede i suoi disegni, è subito colpito dalla differenza che passa tra il modo con cui avvengono le ordinarie sporulazioni nei parassiti malarici e quello che egli ha descritto. Si conosceva già dagli studii di Marchiafava, Celli e Golgi che alla sporulazione o scissione precede in tutte le forme pigmentate una nuova disposizione del pigmento, il quale diviene per lo più centrale dopo essersi disposto irregolarmente o in strie radiali. Questo fatto è, se io non erro, spiegato dalle recenti osservazioni di Feletti e Grassi, i quali hanno osservato e descritto la parte che prende nella sporulazione il nucleo, che frammentandosi e distribuendosi nel protoplasma del parassita, è verosimilmente la causa di quelle varie e successive modificazioni nella disposizione del pigmento, già

¹ Vedi l'ultima memoria di MARCHIAFAVA e CELLI, e le ricerche di Antolisei e Angelini.

² CELLI e MARCHIAFAVA. *Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma* - Atti dell'Accademia Medica di Roma, Vol. V., S. 2^a.

³ D.R. PIERLO CANALIS. *Studi sulla infezione malarica*. Torino, 1889.

notate dai primi osservatori. Nella sporulazione invece disegnata dal Canalis, si vede la corona del pigmento rimanere nella sua forma immutata, e il corpicciuolo centrale della semiluna che secondo gli studii di Celli e Guarneri e i recenti di Feletti e Grassi, vien ritenuto come il nucleo, spostarsi generalmente verso la periferia del corpo o restare al centro dello stesso senza prendere alcuna parte alla sporulazione.¹

Innanzitutto io mi proverò a riassumere le cose principali che si conoscono intorno al rapporto di queste forme parassitarie coll'andamento clinico dell'infezione: alcuni di questi fatti erano già noti a Laveran, la maggior parte sono stati messi in luce da Marchiafava e Celli, ed in parte veduti anche da me nella stagione malarica passata. Era noto anche a Laveran che questa forma di parassiti si trova più di frequente nelle infezioni malariche recidive ed ostinate: dobbiamo a Marchiafava e Celli la conoscenza, che questa forma del parassita appartiene a quella varietà, da cui vengono le febbri malariche dominanti in estate ed autunno.

Occorre spesso di trovare nello stesso infermo contemporaneamente le forme ameboidi e le falciformi, l'amministrazione della chinina generalmente fa scomparire le prime, non le seconde. Ma per lo più occorre di osservare, in malati che hanno avuto alcuni attacchi febbrili, durante i quali si segue il ciclo delle forme ameboidi, cessata la febbre per l'azione della chinina o senza di questa, comparire nel sangue forme semilunari in maggiore o minor numero, ed a queste al ricomparire della febbre succedere od accompagnarsi nuove generazioni di forme ameboidi. Durante i periodi qualche volta lunghi ne quali il malato presenta soltanto forme semilunari non vi sono attacchi febbrili; qualche volta l'apiressia è completa, ma spesso vi sono leggere oscillazioni della temperatura, che la sera può gradatamente salire fino ai 38° o ai 38° e alcuni decimi e ricadere per lo più senza sudore. Qualche volta questi malati non si lagnano di alcun malessere, ma per lo più sono abbattuti, deboli, non si rimettono dallo stato di anemia, in cui sono caduti per gli attacchi precedenti, hanno lingua impaniata e soffrono di cefalalgia. Chi esegue ogni giorno accuratamente l'esame del sangue, per ciò che riguarda la quantità delle forme parassitarie, può osservare tre fatti: o le semilune vanno gradatamente diminuendo in modo che dopo un certo numero di giorni non riesce che dopo ripetuti esami di trovarne una sola, quindi scompaiono;

¹ In una recente nota preliminare i professori Feletti e Grassi richiamano l'attenzione sul fatto del nessun intervento del nucleo nella sporulazione descritta dal Canalis.

malgrado la loro scomparsa è possibile che l'infermo abbia nuovi attacchi febbrili: o queste forme vanno gradatamente, qualche volta rapidamente accumulandosi nel sangue sino a formare accumuli enormi, determinando una cachessia mortale, durante la quale non è raro incontrare speciali sintomatologie nervose: o finalmente — e questo è il reperto più frequente, mentre il 2° è il più raro — non si notano modificazioni quantitative apprezzabili, ma il reperto del sangue resta uniforme per un tempo che può essere di alcune settimane, fino a che sottentrano nuovi attacchi febbrili. L'amministrazione della chinina non pare abbia su queste vicende azione distintamente apprezzabile.

Ora poichè l'osservazione diretta di queste forme parassitarie non ha dato sino ad ora nozioni sicure sull'origine, la destinazione ed il significato di esse, è lecito ricercare quale ipotesi si accordi meglio con le osservazioni cliniche su esposte. L'ipotesi che le forme semilunari rappresentino la forma persistente, che mantiene durante i lunghi periodi di apiressia la provvista dell'infezione, include il concetto che le ultime generazioni di forme ameboidi si convertano in parte in semilune, le quali, cessata la febbre, resterebbero anche per intere settimane rappresentanti uniche ed attualmente inattive di una infezione latente. Ma a questo concetto si oppone in primo luogo l'osservazione clinica, secondo la quale per lo più i malati con un certo numero di forme semilunari circolanti nel sangue, presentano i sintomi di una lenta infezione, non certo latente ma in atto. E resterebbe poi inesplicabile il fatto, che qualche volta queste forme, indipendentemente da ogni nuovo attacco febbrile, aumentano enormemente di numero accumulandosi nel sangue. In secondo luogo quella ipotesi include necessariamente il concetto che le *stesse forme semilunari* possano restare circolanti nel sangue per un tempo indeterminato qualche volta molto lungo senza subire alcuna involuzione, nè uno sviluppo progressivo, e senza che nuove se ne producano. Ora a ciò si oppone quel che si conosce intorno al destino dei corpi estranei parassitari o no penetrati in circolazione, i quali in generale tanto più rapidamente vengono depositati negli organi, quanto minore è la loro attività attuale. Nè l'eccezione si spiegherebbe per l'essere le semilune endoglobulari, perchè abbiamo già visto come la facilità e la capacità a circolare vada diminuendo per i parassiti adulti di mano in mano che invadono e distruggono la sostanza del globulo rosso alterandone evidentemente le proprietà necessarie alla normale circolazione. E questo per le semilune è appunto il caso. Le stesse obiezioni si oppongono anche al concetto del ciclo lento delle semilune, del dott. Canalis: non essendo verosimile che queste forme possano

restare per un tempo, che può essere di molti giorni, circolanti nel sangue in uno stato di riposo.

Dunque a spiegare il fatto tante volte osservato della persistenza per parecchie settimane di forme semilunari circolanti nel sangue dei malati, sono indotto a pensare che continuamente se ne producano di nuove; e poichè nel maggior numero dei casi queste forme non aumentano notevolmente di numero, non si accumulano nel sangue, è necessario anche ritenere che continuamente una parte di esse si distrugga. Si è avvezzi a considerare le semilune come le forme resistenti del parassita malarico: se non che recentemente ha acquistato nuovi sostegni l'opinione già emessa da Celli, che le forme flagellate rappresentino un modo di morire del parassita; e chi pensa che questa opinione è fondata sul fatto, che occorre di osservare molto spesso, della disgregazione in masse irregolari del parassita flagellato, e che questa disgregazione si può osservare con altrettanta frequenza nel parassita semilunare, il quale dopo un tempo più o meno lungo si fa rotondo od ovoido, quindi si disgrega o si frantuma, o si converte in corpo flagellato, - dovrà convenire, che se ha base nei fatti la prima opinione sostenuta da Celli e poi da Grassi e Feletti, si deve riconoscere la stessa base nella seconda ipotesi, secondo la quale sarebbe un avvenimento frequente nel sangue la morte dei corpi semilunari.

Occorre spesso nell'esame degli organi delle perniciose di osservare insieme con forme semilunari forme rotonde ed ovoidi endoglobulari con pigmento a bastoncelli irregolarmente disperso o raccolto nel centro: le quali non solo pei caratteri del pigmento ma anche pel modo speciale di rifrangere la luce della loro sostanza, ricordano le forme semilunari, e potrebbero esser riguardate come forme giovani della stessa varietà. Ora, mentre queste si colorano intensamente coi colori di anilina, le semilune si colorano debolmente, e qualche volta affatto, come avviene delle forme necrotiche. Mentre delle prime non è raro trovare delle forme di sporulazione costituite, come le comuni sporulazioni, di corpicciuoli regolarmente disposti a modo dei petali di un fiore intorno ad un gruppetto di aghi di pigmento qualche volta mobilissimi, delle seconde fino ad ora non si conosce con certezza che un processo di frammentazione necrotica. Il ritrovare non di rado insieme queste forme fa pensare che la spora oltre a dar luogo al ciclo rapidissimo delle amebe non pigmentate descritte da Marchiafava e Celli, possa dar luogo sviluppandosi più lentamente a questa serie di forme: 1. corpicciuoli rotondi od ovoidi endoglobulari grandi generalmente un terzo del globulo rosso con pigmento a bastoncelli aghiformi generalmente disseminati

in modo irregolare — 2. corpicciuoli simili ai precedenti in cui il pigmento è divenuto centrale — 3. forme di scissione di questi ultimi. Il corpicciuolo pigmentato endoglobulare in luogo di avviarsi alla sporulazione, potrebbe svilupparsi sino a formare il corpo semilunare adulto, la cui destinazione più frequente sarebbe la disgregazione necrotica.

L'ipotesi ora esposta intorno al significato delle forme semilunari si collega strettamente col concetto, secondo il quale le spore rappresenterebbero le forme più resistenti del parassita malarico, da cui dipenderebbe la persistenza dell'infezione. Dei fatti su cui si basa questo concetto parlerò tra poco.

Ora mi limito a ricercare in qual modo, data l'ipotesi già esposta, si possano interpretare i fatti clinici, fermandomi sopra tutto a quei casi, in cui ad una serie di attacchi febbrili succede un lungo periodo di apiressia completa o quasi, durante la quale si ritrovano nel sangue soltanto forme semilunari o le derivate da queste (ovoidi, rotonde, flagellate). Se io non erro, essendo questo il fatto più semplice, si deve da questo prender le mosse per una interpretazione. Se la spora può dar luogo allo sviluppo di forme, le quali divenendo adulte vadano sino alla forma semilunare, come per quel che ho esposto mi pare verosimile, l'interpretazione del fatto clinico si può esprimere così: al ciclo rapido delle amebe di Marchiafava e Celli — generalmente ma non costantemente febbrigeno — determinanti un'infezione malarica acuta, può seguire per lo più dopo l'azione della chinina lo sviluppo più lento delle forme non febbrigeno determinanti un'infezione cronica nel senso proprio della parola: in questa le spore, depositate negli organi durante il ciclo rapido delle amebe, rappresenterebbero la provvista latente dell'infezione, da esse si svolgerebbe la successione di forme di cui ho sopra parlato, la quale terminerebbe o colla sporulazione dei corpi rotondi od ovoidi endoglobulari o colle forme adulte (semiluna e corpi analoghi), forme di evoluzione deviata e interrotta.

Stando a questa ipotesi, la mancanza di elevazione febbrile della temperatura durante l'infezione da corpi falciformi, si può ritenere legata col fatto, che la loro produzione non seguirebbe ad una invasione di spore nel circolo, ma avverrebbe successivamente dalle spore depositate negli organi durante il ciclo delle amebe. In fatti, da che Golgi ha richiamata l'attenzione sulla coincidenza della segmentazione col brivido febbrile, si ritiene come accertato che l'invasione rapida e simultanea nel circolo di un gran numero di spore, sia fenomeno costante nell'inizio degli attacchi. Se s'immagina che que-

sto non avvenga come nel caso nostro, si comprenderà fino ad un certo punto l'andamento cronico ed afebrile dell' infezione.

In molti casi questi due cicli delle forme febbrigene e non febbrigene avvengono nello stesso tempo. In altri avverrebbero successivamente ed anche alternativamente: in quelli in cui per lungo spazio di tempo si ritrovano soltanto le forme non pirogene, potrebbe, come ho detto, aver luogo una specie di equilibrio tra la produzione delle semilune e la loro distruzione, d' onde un' *infezione cronica*; o uno sviluppo progressivo di queste dalle spore depositate negli organi o dalla sporulazione delle forme rotonde od ovoidi endoglobulari, donde un' *anemia progressiva*, una *cachessia rapida afebrile*. Il reperto della pernicioso N. 12, in cui esistevano quasi esclusivamente delle forme ovoidali o rotonde endoglobulari, sporulazioni endoglobulari verosimilmente provenienti da quelle e forme semilunari in grandissima quantità, si accorda, se io non erro, con questo modo di vedere.

Ho parlato recentemente a proposito delle forme semilunari, della infezione malarica latente. Ravvicinando tra loro alcuni fatti, di cui mi sono occupato descrivendo vari casi di pernicioso, si può tentare una interpretazione ipotetica della infezione latente. Vi sono moltissimi casi, nei quali dopo una serie di attacchi febbrili, scomparsa la febbre dopo o anche senza l'amministrazione del chinino e divenuto negativo il reperto del sangue, l' infermo passa in uno stato di benessere, nel quale lo sorprendono dopo un tempo più o meno lungo, nuovi attacchi febbrili: ora da che è mantenuta per questo periodo che qualche volta dura molto a lungo la provvista latente dell' infezione? I fatti da cui l' ipotesi risulta, sono i seguenti: in primo luogo noi sappiamo che un certo numero di corpi in sporulazione viene incluso forse regolarmente in ogni attacco febbrile dalle cellule bianche: qualche volta nelle perniciose questo fatto è così frequente, che nello stesso preparato si ritrovano quattro o cinque sporulazioni complete nella caratteristica forma di margherita evidentemente incluse in cellule bianche. Un certo numero di spore resta per un certo tempo libero nel circolo, come si vede ad esempio nei vasi del midollo osseo, ma di esse quelle che non si sviluppano prontamente, è verosimile che finiscano per essere incluse dai leucociti o dagli elementi endoteliali, seguendo la sorte comune dei corpi estranei penetrati in circolazione.

In secondo luogo nei casi d' infezione malarica spenta di recente, come in casi di morte per infezione pernicioso in individui che hanno sofferto altri attacchi malarici, avviene di trovare nella milza e nel midollo delle ossa numerose zolle necrotiche pigmentate poco colorabili nella loro massa, ma

qualche volta contenenti corpicciuoli intensamente colorabili: zolle che rappresentano i macrociti i quali hanno nelle pregresse infezioni compiuto il loro ufficio fagocitario dopo il quale si sono depositati in alcuni organi e vi son morti.

In quei casi in cui per una malattia intercorrente avviene la morte di un individuo che ha sofferto infezione malarica, il non trovare nei vari visceri alcun elemento parassitario libero o endoglobulare, fa pensare che in questi elementi necrotici, in cui si vede depositato tutto ciò che rappresenta le tracce della pregressa infezione malarica (non parlo delle alterazioni anatomiche secondarie nei tessuti), debba trovarsi anche ciò che mantiene la provvista latente dell'infezione.

D'altra parte stando a quel che sappiamo intorno al destino dei corpi penetrati in circolazione, siam portati a considerare come inverosimile che germi infettivi persistenti dopo lo spegnersi dell'infezione acuta restino liberi negli organi per un tempo indeterminato come corpi inattivi: tanto più in quanto sappiamo che i corpi inattivi sono più rapidamente degli altri inclusi o incapsulati.

Ora chi ravvicina questi fatti, può pensare che le spore racchiuse nei leucociti e depositate con essi sopra tutto nella milza e nel midollo delle ossa, rappresentino ciò che spesso sopravvive del parassita malarico quando è cessata l'infezione acuta. Non abbiamo nessun fatto il quale ci permetta di asserire che le spore incluse vengano distrutte dai fagociti, o per lo meno *vengano tutte* distrutte. È certamente piccolo il valore che si può dare ad argomenti di analogia: ma tutte le analogie, se io non erro, stanno contro a questa supposizione.¹

Anche chi ammette la dottrina della fagocitosi nella estensione che le ha dato il Metschnikoff, può supporre che l'inclusione delle spore rappresenti un tentativo di difesa il quale riesca soltanto in parte, nel senso che l'azione dei fagociti impedisca alle spore di svilupparsi, ma non riesca (e in ciò sta l'ipotesi) a distruggerle. Ma dato questo, si deve anche ammettere la possibilità che dopo la necrosi delle cellule includenti, le spore possano ricominciare il loro ciclo di vita dando principio ad uno o ad una nuova serie di accessi febbrili.

¹ Per esempio WISSOKOWTSCH (Zeitschrift für Hyg. 1886) ha osservato che le spore del *bacillus subtilis* si mantengono vive nella milza per 3 mesi. Baumgarten (Lehrb. der pathol. Mykologie p. 934), ricorre anche egli alle analogie per opporsi al concetto che le spore del parassita malarico incluse vengano distrutte dai fagociti.

L'ipotesi, d'altra parte, trova argomenti che la sostengono nell'analogia con ciò che avviene in altre malattie infettive, ad es. nella tubercolosi: qui il bacillo o la sua spora può restare nella cellula gigante senza svilupparsi per un tempo lunghissimo, pur mantenendo sempre la sua capacità di moltiplicazione, e ricominciando la sua vita quando per la necrosi e il rammolimento dei tessuti includenti si modifica o si cambia il terreno nutritivo.

Se io non erro, è meglio rispondente ai fatti quest'ipotesi di quella che considera le semilune come le forme resistenti del parassita delle febbri estive. Alla qual cosa si aggiunge che ammesso quest'ultimo concetto, noi dovremmo ricorrere ad un'altra ipotesi per spiegare la persistenza della infezione nella terzana e nella quartana ostinata.

Da alcuni dei fatti anatomici descritti si può risalire all'interpretazione di alcuni sintomi clinici: dirò soltanto di pochi.

Tra questi è da mettere in prima linea il coma, che è il sintoma pernicioso più frequente tra noi. Caduta l'interpretazione di Frerichs, il quale lo supposeva prodotto da embolie pigmentarie, altre ne sono sorte. Laveran stando al reperto di 40 casi di perniciose, nei quali i capillari del cervello erano ripieni di parassiti pigmentati, spiegava il coma come conseguenza di questa ostruzione dei vasi cerebrali: in due soli casi egli non aveva trovato il colorito ardesiaco della sostanza grigia centrale — la melanosì del cervello. Marchiafava e Celli, circa nello stesso tempo, rilevarono l'importanza delle emorragie puntiformi che in alcuni casi gremiscono la sostanza bianca del centro ovale, non solo per la patogenesi del coma ma anche di alcune paralisi cerebrali che seguono a febbri malariche e non risolvono prontamente. Più tardi Guarnieri, descrivendo il fegato nell'infezione malarica acuta, richiamava l'attenzione sulla stasi della vena porta, determinata dall'accumularsi dei leucociti pigmentiferi nei capillari del fegato, la quale stasi poichè si stabilisce in breve spazio di tempo, pareva a lui potesse produrre effetti analoghi a quelli determinati dalla legatura di questo vaso, e quindi entrare in parte come elemento patogenetico del coma. A questo concetto si è già opposto Baumgarten, facendo notare che vi son casi nell'uomo di occlusione completa della vena porta non seguita da alterazioni del sensorio: alla quale obbiezione si potrebbe aggiungere che non di rado quella ostruzione dei capillari epatici non si trova in tale grado da poterla

ritenere come causa di grave stasi, e d'altra parte si può trovare anche in individui morti per malattia intercorrente dopo attacchi di febbre malarica grave ma senza sintomi perniciosi (Osservazione 13). Solo eccezionalmente si trovano nei capillari del cervello accumuli di blocchi di pigmento libero, i quali sembra ostruiscano come trombi pigmentarii il lume vasale, o accumuli di leucociti pigmentiferi. (trombosi fagocitiche, osservazione 6) Ma ciò che pare costante nella perniciosa comatosa sono le alterazioni del circolo cerebrale determinate dall'accumularsi dei parassiti nei capillari finissimi di quest'organo: al rallentamento circolatorio che segue a questa occlusione si deve nel massimo numero dei casi l'origine del coma. Ho già detto come quell'accumulo manchi in altre perniciose e in febbri malariche meno gravi, e come invece si trovi anche in quei casi in cui non esiste la melanosi del cervello ed il contenuto vasale è fatto esclusivamente o quasi di parassiti non pigmentati. ¹ Ho già richiamato l'attenzione sul rallentamento circolatorio che deve seguire a questo accumularsi di parassiti nei capillari, il quale può essere tale da giustificarne la frase di trombosi parassitaria; e poichè si comprende come questo rallentamento nei casi a decorso favorevole possa rapidamente cessare ed anche variare per grado nelle varie provincie vascolari del cervello, è più che verosimile che da esso traggano origine le paralisi transitorie osservate in non rari casi di perniciosa soporosa o comatosa, le afasie transitorie ecc.

È da ritenere che abbia molta importanza la rapidità con cui avviene l'invasione parassitaria dei vasi cerebrali — per la patogenesi del coma. Lo studio della biologia del parassita come lo studio clinico delle perniciose fa ritenere che nel massimo numero di queste, il tempo della invasione sia molto breve. Nel caso di cachessia acuta, nel quale lentamente avvenne la carica del sangue di parassiti della fase falciforme, fino a che questi raggiunsero un numero enorme, i vasellini cerebrali, come ho descritto, si trovano completamente occlusi da quelli, e mostrano un reperto simile a quello delle perniciose comatose: pure il coma si ebbe soltanto nelle ultime ore della vita. La qual cosa è verosimilmente spiegata dalla relativa lentezza con cui avvenne l'accumulo dei parassiti nei vasi cerebrali.

Gli esami microscopici dimostrano che accumuli parassitari analoghi occorrono nel mesencefalo e nel bulbo: e di qui verosimilmente i sintomi di paralisi bulbare, di atassia ecc.

¹ V. MARCHIAFAVA e GELLI. *Nouvelles études sur l'infection malarique*. Arch. ital. di Biologie, 1887.

Un altro sintoma che trova la sua spiegazione nei risultati dell'esame anatomico, è la diarrea coleriforme. La trombosi parassitaria dei capillari della mucosa intestinale e gastrica, la necrosi secondaria superficiale della mucosa e l'enterite che segue a queste lesioni, sono certamente i fatti fondamentali per l'interpretazione patogenetica della perniciosa colerica.

I sintomi renali di fronte alla gravità degli altri, specie dei nervosi, stanno in ultima linea: l'albuminuria può mancare od essere leggerissima.

E con ciò si accorda il reperto anatomico, il quale dimostra per lo più scarsa presenza di parassiti nel rene e non gravi lesioni parenchimali. Sintomi clinici di nefrite leggera si osservano qualche volta dopo febbri malariche. I malati diventano molto edematosi, hanno per lo più urine abbondantissime con albumina sempre scarsa ma con cilindri ialini: fenomeni che cessano per lo più rapidamente e senza bisogno di altra terapia oltre l'uso dei ricostituenti. Ora questi fatti mentre tengono in parte certamente all'anemia postmalarica si possono anche verosimilmente mettere in rapporto con lesioni renali analoghe a quelle che si osservano in alcune perniciose: pigmentazione dei glomeruli e necrosi e chiazze degli epiteli in alcuni tubuli contorti.

Mi fermerò più a lungo sull'interpretazione del tumore di milza.

Le mie osservazioni essendo state soprattutto rivolte allo studio del contenuto vasale delle perniciose non mi consentono di ricercare in tutte le sue parti quale sia la patogenesi del tumore di milza: da esse però risultano alcuni fatti già in parte conosciuti e da me, col ricco materiale di cui disponevo, più ampiamente studiati, i quali mettono, se io non erro, in evidenza alcuni dei fattori di questo tumore acuto.

Innanzitutto noi sappiamo che la distruzione in massa di un gran numero di globuli rossi vale per sé a determinare un tumore di milza. Già Marchand, studiando l'avvelenamento per clorato potassico, dimostrò che i frammenti dei globuli uccisi dal veleno in grande quantità si depositavano nella milza, la quale si rigonfiava: quasi tutti i veleni, come l'acido pirogallico, il naphthol ecc. che distruggono in massa i globuli rossi, producono acutamente questo tumore di milza che Ehrlich chiama emoglobinemico, e Ponfick¹ tumore spodogeno, perchè determinato dall'accumulo di frammenti di globuli rossi nella polpa splenica. Ora questo fattore, che non si può invocare nella patogenesi del tumore di milza nella maggior parte delle ma-

¹ PONFICK. Berl. Klinische. Wochensh, 1883, N. 26.

lattie infettive, ha di certo molta importanza per la produzione del tumore malarico. La teoria del parassitismo endoglobulare della malaria ha dato la spiegazione di quelle gravissime anemie successive ad una serie, qualche volta breve, di febbri malariche che già la clinica conosceva. Essa ha dimostrato in quali varii modi il globulo rosso invaso dal parassita vada a morire: o distrutto lentamente per lo sviluppo del parassita che gli sottrae l'emoglobina convertendola in pigmento nero, o alterato rapidamente quando il parassita giovane non si è ancora o si è appena pigmentato. Mentre il primo modo di morte si trova specialmente nelle forme di infezione malarica attenuata, il secondo si osserva generalmente nelle infezioni estive o autunnali gravi; e qualche volta nelle perniciose (ad es. osser. N. 45) costituisce il reperto principale: un grandissimo numero di globuli rossi contenenti il plasmodio giovane si raggrinza e prende un color oro vecchio od ottone (globuli rossi ottonati di Marchiafava e Celli).

Oltre a questo abbiamo ragione per ritenere che molti globuli rossi muoiano precocemente perdendo la loro emoglobina che si scioglie nel plasma: a questo fatto occorre qualche volta di assistere durante l'osservazione microscopica; ad esempio nel momento in cui una sporulazione endoglobulare si disgrega e alcune spore escono fuori dal globulo rosso, accade di vedere improvvisamente il globulo impallidire, rimanendo soltanto visibile pel suo contorno come un'ombra. Che nel massimo numero dei casi non si produca malgrado ciò emoglobinuria si comprende, se si ricorda che l'emoglobina disciolta, quando non supera il sessantesimo (Ponfick) della quantità totale, viene eliminata come bile dal fegato: infatti, come ho già ricordato, è nota la policolia nelle perniciose. Ora questi globuli precocemente alterati o pel raggrinzamento o per la perdita dell'emoglobina si ritrovano alla fine, come ho già notato, depositati in alcuni organi e soprattutto nella polpa splenica inclusi nelle cellule bianche o come blocchi emoglobinici color ottone o come corpi ialini perfettamente riconoscibili dentro i quali non di rado si riesce ancora a vedere il plasmodio. In questa rapida distruzione di emazie si deve vedere un primo fattore del tumore di milza malarico.

Un secondo fattore si deve vedere nella continua deposizione nella milza dei globuli bianchi pigmentiferi, globuliferi, plasmodioferi, i quali come abbiamo visto qualche volta riempiono i vasi capillari di alcuni organi, ad esempio dei polmoni, e da essi, come dimostrano alcuni fatti, scompaiono poco tempo dopo che l'infezione acuta è cessata.

In alcune malattie infettive, specialmente nelle infezioni settiche e nel-

L'avvelenamento da fosforo, Ehrlich¹ ha messo in luce l'importanza che ha la distruzione necrotica di un gran numero di leucociti per la produzione del tumore di milza. Il succo splenico in questi casi contiene un gran numero di corpicciuoli carichi di granulazioni neutrofile in cui non si vede nucleo: questi corpicciuoli derivano dalla frammentazione dei leucociti polinucleati del sangue, dei quali il nucleo si scinde per scissione diretta in 3 o 4 o più nuclei rotondi, centro di 3, 4 nuove cellule che differiscono dai linfociti per la presenza dei granuli neutrofil: da questi giovani elementi si distaccerebbe, secondo Ehrlich, il protoplasma carico di granulazioni neutrofile, e tutti questi frammenti necrotici andrebbero a depositarsi nella milza.

Ehrlich tende a generalizzare questi dati avanzando l'ipotesi che nelle malattie d'infezione abbia luogo una più o meno estesa distruzione di globuli bianchi, i quali — egli nota — sono molto più sensibili dei rossi agli inquinamenti del sangue: crede anche che questo studio darebbe risultati rimarchevoli eseguito nel sangue malarico.

Ora, che nella infezione malarica un gran numero di globuli bianchi vada a morire, si può ritenere come accertato. Sono generalmente i macrociti pigmentiferi o carichi di globuli rossi, i quali si vedono convertirsi in zolle necrotiche pallide, sprovviste di nucleo colorabile, informi. Insieme con questi un gran numero di elementi endoteliali carichi di pigmento degenerano o cadono in necrosi, altri anche privi di pigmento subiscono le stesse alterazioni, si distaccano dalle pareti dei piccoli vasi, e finiscono per depositarsi in alcuni organi, tra i quali è in primo luogo la milza.

Dunque da questo punto di vista, come dal primo, la milza, la quale come si sa, anche fisiologicamente accoglie gli elementi necrobiotici o necrotici del sangue, è un vero *Leichenstätte* secondo la frase di Ehrlich.

Ma ciò non è tutto. L'osservazione di quel che avviene negli spazi intravascolari di quest'organo mette in luce altri fatti. Mentre nei capillari si osserva d'ordinario un gran numero di parassiti per lo più endoglobulari, nelle vene di medio e di grosso calibro non si vedono che pochissimi parassiti endoglobulari; qualche volta in alcuni rami venosi, nessuno. Ed ho già descritto come, salvo in alcuni casi di perniciosa gravissima, nei quali la maggior parte dei globuli rossi sono invasi dal parassita, già nella polpa splenica si cominci a notare una manifesta diminuzione di parassiti quando si osservano i globuli rossi che si trovano tra gli elementi della polpa stessa.

¹ EHRLICH. *Zur Kenntniss des acuten Milztumors*. Charité Annalen.

Invece sono d'ordinario numerosissimi i grossi elementi splenici carichi di pigmento o di globuli rossi scolorati o di globuli ottonati. In qual modo avvenga questa deposizione di globuli rossi alterati, di parassiti endoglobulari o liberi, di elementi bianchi pigmentiferi nel reticolo della polpa splenica tra gli elementi cellulari di essa, è una questione a cui si può appena tentare di rispondere.

È da molti oggi sostenuta l'opinione, che nella milza il sangue percorra un circolo chiuso come negli altri organi, e non si versi liberamente negli spazii della polpa¹. Oltre le molte ricerche degli istologi tendono a dimostrarlo le ricerche fatte nel laboratorio di Thoma da Sokoloff² il quale, determinando sperimentalmente una stasi di durata varia colla legatura della vena splenica, ha veduto seguire a questa una diapedesi più o meno notevole di globuli rossi dalle vene nei cordoni della polpa splenica: mentre nella milza normale si trovano scarsissimi globuli rossi tra gli elementi cellulari della polpa, l'emigrazione di quelli per diapedesi avviene tutte le volte che un aumento di pressione si produce, oltre certi limiti non ben determinati di durata e d'intensità.

Ora questa invasione della polpa splenica per parte non solo di globuli rossi ma anche e specialmente di parassiti endoglobulari o liberi e di cellule bianche è un fatto costante nel tumore acuto di milza da malaria. La successione dei fenomeni è verosimilmente questa: l'iperemia acuta della milza è tra i primi fatti con cui s'inizia l'attacco febbrile, tanto che in alcuni casi si può dimostrare l'aumento di volume di essa qualche tempo prima del brivido, mentre il malato se ne accorge pel senso di distensione e pel dolore nell'ipocondrico sinistro: a questa iperemia, la quale è sopra tutto attiva ma in parte anche causata dalla difficoltà del circolo portale, segue la fuor'uscita per diapedesi di una grande quantità di globuli che invadono i cordoni della polpa. Ma come ho già notato nei vasi di medio calibro i globuli rossi plasmodiferi e specialmente le forme adulte e sporulanti del parassita si addossano come i globuli bianchi pigmentiferi e globuliferi alle pareti vasali: la quale cosa spiega probabilmente il perchè questi elementi, a preferenza delle emazie sane, emigrino nei cordoni della polpa.

Se questo è, si comprende come attraverso il tessuto della milza il sangue si depuri; non solo abbandonando i fagociti necrotici o viventi che in

¹ V. TOLDT. Lehrbuch der Gewebelehre 1888.

² N. SOKOLOFF. Ueber die venöse Hyperhämie der Milz. Virchow's Arch. Bd. 112.

altri organi hanno incluso il pigmento o il parassita, e i globuli rossi necrotici, ma anche gran numero di forme parassitarie e, come ho già notato, specialmente le forme adulte. Ora poichè queste forme e tra esse anche numerose sporulazioni, vengono incluse dai grossi elementi epitelioidi della milza, non si potrà da questo punto di vista considerare questo viscere come un semplice organo di filtrazione, ma come uno dei fattori più attivi della liberazione del sangue dal parassita invasore.

Che questo anzi sia uno degli elementi, di cui si debba più tener conto nell'interpretare il tumore acuto di milza, mi pare risulti anche dal fatto che spesso tumori non grandi si trovano nelle perniciose, in cui la necrosi degli elementi rossi e bianchi del sangue è enorme, ed invece tumori grandissimi in casi di malaria meno grave, nei quali verosimilmente, mentre la deposizione degli elementi necrotici del sangue è minore, si esercita invece colla massima energia la funzione di depurazione dagli elementi parassitari. La stessa considerazione consiglia a dare valore secondario al rallentamento del circolo portale nel fegato, su cui ha insistito Guarnieri considerandolo come una causa del tumore di milza, al quale concetto si può anche opporre che non di rado quella ostruzione dei capillari intraepatici per opera dei macrociti pigmentiferi non accade, o si ritrova in limiti così ristretti da non potersi parlare di quella occlusione come di una ragione di grave stasi.

Finalmente, come ha già detto, accanto ai macrociti pigmentiferi o globuliferi, accanto alle zolle necrotiche che rappresentano i loro avanzi si trovano spesso numerosi elementi splenici in divisione così nella polpa come nei follicoli di Malpighi.

E non è forse un spingersi troppo avanti coll'ipotesi il pensare come verosimile che a questa iperplasia si debba attribuire un significato teleologico: nuovi elementi si formano a sostituire quelli nei quali ad una fase di vita attivissima, in cui hanno incluso e trasformato un'enorme quantità di frammenti necrotici e di parassiti, succede un processo di degenerazione e di necrobiosi.

Ma come non è esatto pensare che tutte le forme parassitarie le quali vengono incluse dalle cellule bianche siano viventi prima dell'inclusione, poichè pare certo che molte delle forme adulte invece di moltiplicarsi subiscano una disgregazione necrotica (Marchiafava, Celli, Guarnieri e Antolisei), così non si può ritenere come accertato che tutto quel che viene incluso, venga distrutto: nulla porta a crederlo almeno per le forme resistenti del parassita.

E se giusta è l'ipotesi già da me esposta intorno all'infezione latente,

si deve ritenere come probabile che nella milza come in altri organi, ad esempio il midollo delle ossa, si conservino per un certo tempo appunto nel deposito dei cadaveri anche le forme parassitarie che mantengono l'infezione.⁴

Mentre alcuni dei fatti descritti sin qui danno ragione soddisfacente della patogenesi di alcuni sintomi perniciosi, altri hanno importanza pel concetto che noi ci possiamo formare intorno alle cause della perniciosità di queste infezioni malariche. Innanzi tutto nei casi studiati sino ad ora noi vediamo coincidere la perniciosità con un abbondantissimo reperto di forme parassitarie - reperto generalmente molto più abbondante nel sangue dei visceri di quello che si suole avere nel sangue del dito. La contraddizione che si trova spesso in vita tra il numero delle forme parassitarie e la gravità della malattia e rispettivamente il grado dell'anemia, nel massimo numero dei casi scompare, quando l'autopsia permette di far l'esame di tutti gli organi.

In secondo luogo noi dobbiamo tener conto del fatto, che in questa enorme quantità di parassiti si sogliono ritrovare le varie fasi di vita del plasmodio dall'ameba senza pigmento alle forme di sporulazione qualche volta

⁴ Il concetto che la milza sia una specie di apparecchio di filtrazione, da cui vengono in gran parte trattenuti gli elementi parassitari o le polveri circolanti nel sangue, è dimostrato sperimentalmente dalle ricerche di Langherhans, Hoffmann, Wissokowitsch, Fodor., ecc. Recentemente sulla funzione della milza nelle malattie infettive sono state pubblicate alcune ricerche, che non si accordano tra loro perfettamente nelle conclusioni. Kurlow (Arch. fur Hyg. 1889. 4 Heft) ad esempio, si oppone al concetto, che la milza sia il *Hauptkampfplatz* dell'organismo coi microbi parassiti: il tu more di milza nelle malattie infettive sarebbe da riguardarsi come una conseguenza della struttura anatomica della milza, per la quale quest'organo è più capace di tutti gli altri di rigonfiarsi. I microrganismi circolanti nel sangue si depongono in tutti gli organi ricchi di rete capillare: per questa ritenzione e insieme per l'irritazione dei tessuti determinata dai prodotti dell'attività vitale dei microrganismi, si producono quelle alterazioni degli organi così detti parenchimatose, che sono caratteristiche per tutto il gruppo delle malattie infettive — Le ricerche di BARDACH (*Le rôle de la rate dans les maladies infectieuses* - Annales de l'Inst. Pasteur 1889. N. 11) danno invece un'importanza molto maggiore alla funzione della milza nelle malattie infettive. Per lui la milza è l'organo produttore di fagociti per l'organismo intero, è l'agente protettore del sangue contro le invasioni parassitarie, come ad esempio il carbonchio. Egli critica nelle ricerche di Kurlow la scelta dell'animale di sperimento e del materiale patogeno. Le conclusioni di Bardach si poggiano sulla inoculazione del carbonchio in 25 cani smilzati, e in 25 non smilzati; dei primi morirono 19, dei secondi 5 soltanto.

precoci (senza pigmento) ed attestanti un ciclo di vita rapidissimo, sino alle forme incluse negli elementi fagocitici. Non si può supporre che si tratti di uno sviluppo postmortale di una parte dei parassiti, perchè in alcuni casi le autopsie sono state eseguite poche ore dopo la morte. Ora ciò suggerisce il pensiero che nelle gravi infezioni malariche vi siano *generalmente* varie generazioni di plasmodi in vari periodi di sviluppo, in modo che moltiplicandosi successivamente ed a brevi intervalli diano luogo a successive e ravvicinate invasioni parassitarie: di qui l'andamento progressivo dell'infezione e l'inutilità in molti casi del rimedio specifico, il quale, come insegna l'esperienza clinica, non è egualmente attivo contro le varie fasi di sviluppo del parassita. L'esperienza clinica insegna anche, che le perniciose vengono per lo più da infezioni estive con febbre quotidiana, delle quali è caratteristica la tendenza al ravvicinamento degli attacchi: ora è antica nella medicina l'idea che da questi attacchi ravvicinanti e tendenti a produrre la subcontinuità delle febbre, si generi la perniciosa. E se è vero il concetto ora da molti sostenuto che un attacco febbrile sia l'espressione clinica dello svolgimento di una generazione parassitaria (Golgi), il reperto di varie generazioni parassitarie moltiplicanti a brevi intervalli di tempo, si accorda perfettamente col concetto clinico della perniciosa sopra esposto.

Ma ciò sicuramente non è tutto. Gli elementi costitutivi della poca resistenza individuale, la quale s'induce da molti fatti, ad esempio dal fatto di attacchi perniciosi ripetuti nello stesso individuo - come è notato in una delle mie osservazioni - ci sfuggono quasi completamente. Certo non si può non essere colpiti dall'osservare che parecchi dei soggetti da me studiati erano uomini avanzati in età, molti arteriosclerotici, e con gradi più o meno avanzati di nefrite interstiziale. Da alcuni fatti notati sopra sulla distribuzione dei parassiti nelle varie sezioni vasali, ho indotto che il rallentamento della circolazione non solo deve avere molta importanza perchè si producano accumuli di parassiti, ma anche verosimilmente favorisce il loro sviluppo: le forme adulte del parassita formano spesso delle vere trombosi in alcune sezioni vasali. Di più: in molti visceri - il polmone, ma specie la milza, il fegato, il midollo delle ossa - il sangue fuori esce per le vene meno ricco di parassiti di quel che era nella rete capillare: gran parte degli inquinamenti del sangue vengono trattenuti da questi organi, e si comprende che un rallentamento circolatorio notevole debba far sì che sia meno completa e più lenta quella depurazione.

Ora queste condizioni sfavorevoli alla pronta eliminazione dal circolo dei materiali inquinanti si trovano riunite negli individui con arteriosclerosi o

con nefrite interstiziale, nei quali, come è noto, il cuore facilmente si fiacca. Onde una ragione di poca resistenza all'invasione parassitaria, la quale da molto tempo era conosciuta dalla clinica: questa infatti insegna di sostenere con ogni mezzo nelle perniciose le forze del cuore, e tien conto nel formulare il prognostico in questi casi forse più dello stato della funzione cardiaca che non dei sintomi nervosi.

Ma certo queste osservazioni non ci danno ragione che di pochi fatti: e forse non è lontano dal vero il concetto che le cause intime della varia resistenza si debbano cercare negli stessi globuli rossi: è noto come questi si possano comportare diversamente nei varii individui all'azione delle stesse cause patogene, ad esempio il freddo: e come nello stesso soggetto i globuli rossi presentino diversissime resistenze agli stessi agenti. Ora anche nell'infezione malarica alcuni fatti ci dimostrano la varia resistenza delle emazie all'invasione parassitaria sia nello stesso individuo sia in varii individui: è importante ad esempio notare che i globuli rossi nucleati non si trovino mai invasi dal plasmodio. Guarnieri fece quest'osservazione studiando il fegato malarico, ed io la posso confermare per lo studio del midollo delle ossa, nel quale i globuli nucleati sono talora in numero grandissimo: in un caso di perniciosa occorsa in un giovane abbattuto da una lunga malattia esauriente - enterocolite ulcerosa - il midollo delle ossa conteneva un numero veramente enorme di globuli rossi nucleati tutti apparentemente normali. Ora si può pensare che questa proprietà delle emazie di resistere all'invasione parassitaria, non venga meno appena esse han perduto il nucleo, ma piuttosto si spenga per gradi nel rapido ciclo della loro vita. Nello stesso modo è noto che i globuli rossi già invasi dal parassita si comportano diversamente nello stesso individuo, alcuni subiscono una necrosi precoce, altri si lasciano lentamente invadere dal parassita, altri infine perdono rapidamente l'emoglobina. Ed in alcuni individui una di queste maniere di necrosi può prevalere, ad esempio l'ultima nella perniciosa emoglobinurica.

Non aggiungo che poche parole intorno alle infezioni doppie che occorrono nel corso della febbre malarica. Ho avuto occasione di studiare quattro casi di polmonite ed alcuni di broncopolmonite: in tutti l'esame dell'essudato dimostrò la presenza di un diplococco capsulato, che nei primi quattro casi fu coltivato, e per le proprietà biologiche e patogene si mostrò identico col pneumococco di Fräukel. Ciò si accorda con quanto hanno scritto sopra

un caso di broncopolmonite occorsa in una perniciosa comatosa, Marchiafava e Guarnieri.

La quistione del passaggio del virus malarico dalla madre al feto, è tuttora insoluta. Sebbene siano stati pubblicati non pochi casi d'infezione malarica congenita, ed anche recentemente R. W. Felkin ¹ abbia comunicato due casi in cui l'infezione sarebbe stata trasmessa dal padre al feto, non si possiedono reperti positivi sicuri.

Nessuno ch'io mi sappia, ha ricercato in feti provenienti da madri malariche il parassita nel sangue. In due casi io ho fatta questa ricerca col prof. Guarnieri con risultato completamente negativo; fu esaminato specialmente il sangue tolto dai visceri addominali. In uno di questi si trattava di un aborto al 3° mese proveniente da madre cachettica per infezione malarica, la quale aveva avuto febbri fino a pochi giorni prima dell'aborto. Nell'altro di un aborto al 6° mese avvenuto durante il decorso di una perniciosa comatosa in donna che aveva avuto di recente molte febbri malariche: l'autopsia della madre morta poche ore dopo l'aborto rivelò le solite lesioni e il solito reperto parassitario delle perniciose.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

TAVOLA I.

Fig. 1. — Perniciosa comatosa.

Un vaso cerebrale, in cui tutti i globuli rossi contengono corpi parassitari non pigmentati in vario grado di sviluppo: si vedono piccole amebe, grossi corpi endoglobulari, in cui è nettamente riconoscibile una zona esterna fortemente colorata da una parte interna pallida, numerosissime forme di scissione senza pigmento.

Ingrandimento in tutte le figure di questa tavola, $\frac{1}{12}$ Zeiss ad immers. omog.

Colorazione con soluzione satura acquosa di vesuvina.

¹ R. FELKIN. *Foetal malaria, as illustrated by two cases.* Edimb. med. Journ. 1889, Juni.

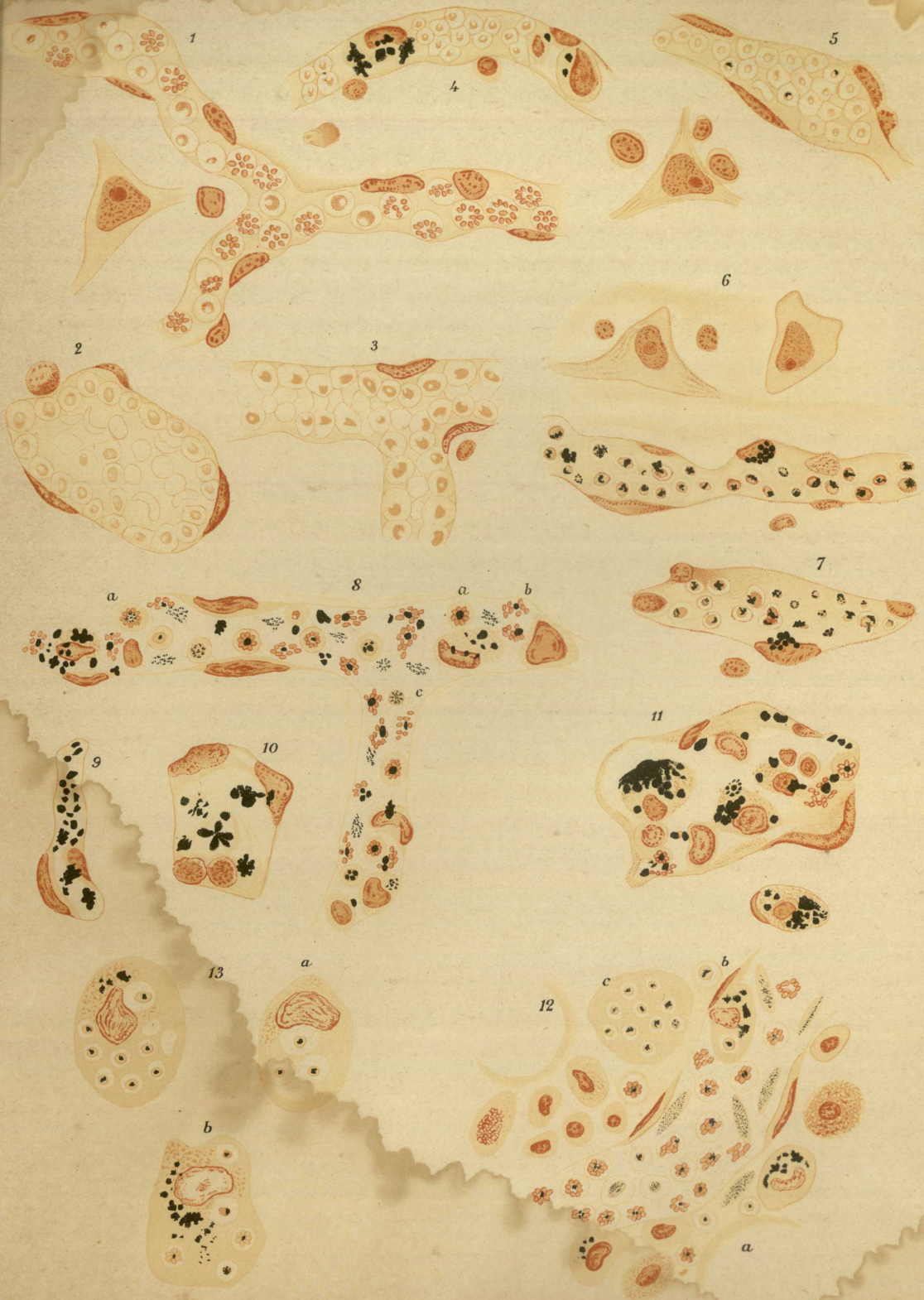


TAVOLA II.

- Fig. 1.** — Alveolo polmonare in un caso di bronco-polmonite in una pernicioso. I capillari dalle pareti alveolari sono ricchi di sangue, contengono poche forme parassitarie, e in notevole numero leucociti pigmentiferi; l'essudato endo-alveolare è essenzialmente costituito da leucociti polinucleati, non pigmentati. Colorazione con turchino di metilene (liquido di Löffler). Ingrandimento $\frac{1}{12}$ Zeiss: immers. omog.
- Fig. 2.** — Una grossa vena polmonare con un enorme accumulo di leucociti pigmentiferi, addossato alla parete vasale, in un caso di pernicioso comatoso. — Colorazione come sopra.
Ingrand. Oc. 2. Obb. 4 Hart.
- Fig. 3.** — Rene in un caso di pernicioso comatoso.
Notevole pigmentazione dei glomeruli: i piccoli vasi contengono scarsi elementi parassitari e fagociti melaniferi. L'epitelio dei tubuli contorti si mostra in gran parte colpito da necrosi coagulativa: l'epitelio dei tubuli retti è generalmente ben conservato.
Colorazione come sopra.
- Fig. 4.** Un villo intestinale visto a piccolo ingrandimento (Pernicioso in cui al coma terminale precedettero sintomi coleriformi). — Tutti i capillari del villo sono ripieni di granuli di pigmento nero i quali colla loro disposizione segnano il cammino del capillare stesso: nel vaso centrale del villo la maggior parte dei globuli rossi sono normali.
- Fig. 5.** — Estremità dello stesso villo visto a forte ingrandimento ($\frac{1}{12}$ Zeiss ad immers. omog.) — Alcuni capillari sono ripieni di parassiti pigmentati endoglobulari, un certo numero dei quali sono in scissione: altri capillari contengono soltanto accumuli di leucociti melaniferi (a) o ammassi di pigmento apparentemente libero (b). Molti degli elementi cellulari del villo hanno il nucleo difficilmente colorabile coi colori nucleari: in alcuni punti la superficie del villo è infiltrata di bacilli grossi e tozzi.
Colorazione come sopra.
- Fig. 6.** — Pernicioso colerico.
Mucosa dello stomaco vista a piccolo ingrandimento (Oc. 2. Obb. 4 Hart.) Tutti i capillari della mucosa sono gremiti da parassiti endoglobulari pigmentati (a questo ingrandimento non si vedono che i blocchetti di pigmento). — La superficie della mucosa è completamente necrotica: i capillari interglandolari del tessuto necrotico fino agli strati superficiali sono ostruiti da parassiti pigmentati e da leucociti melaniferi.
Colorazione come sopra.
- Fig. 7.** — Pernicioso comatoso: fegato — I vasi intralobulari contengono scarsi parassiti, macrociti pigmentati e globuliferi: numerosi endotelii vasali sono pigmentati. — Le cellule epatiche sono in gran parte cariche di blocchi di pigmento giallognolo o giallo-verdognolo o giallo ottone.



