

Mix B7h / 15

CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
Direttore: Sen. Prof. ALDO CASTELLANI di CHISIMAIO

ARTURO TOBIA

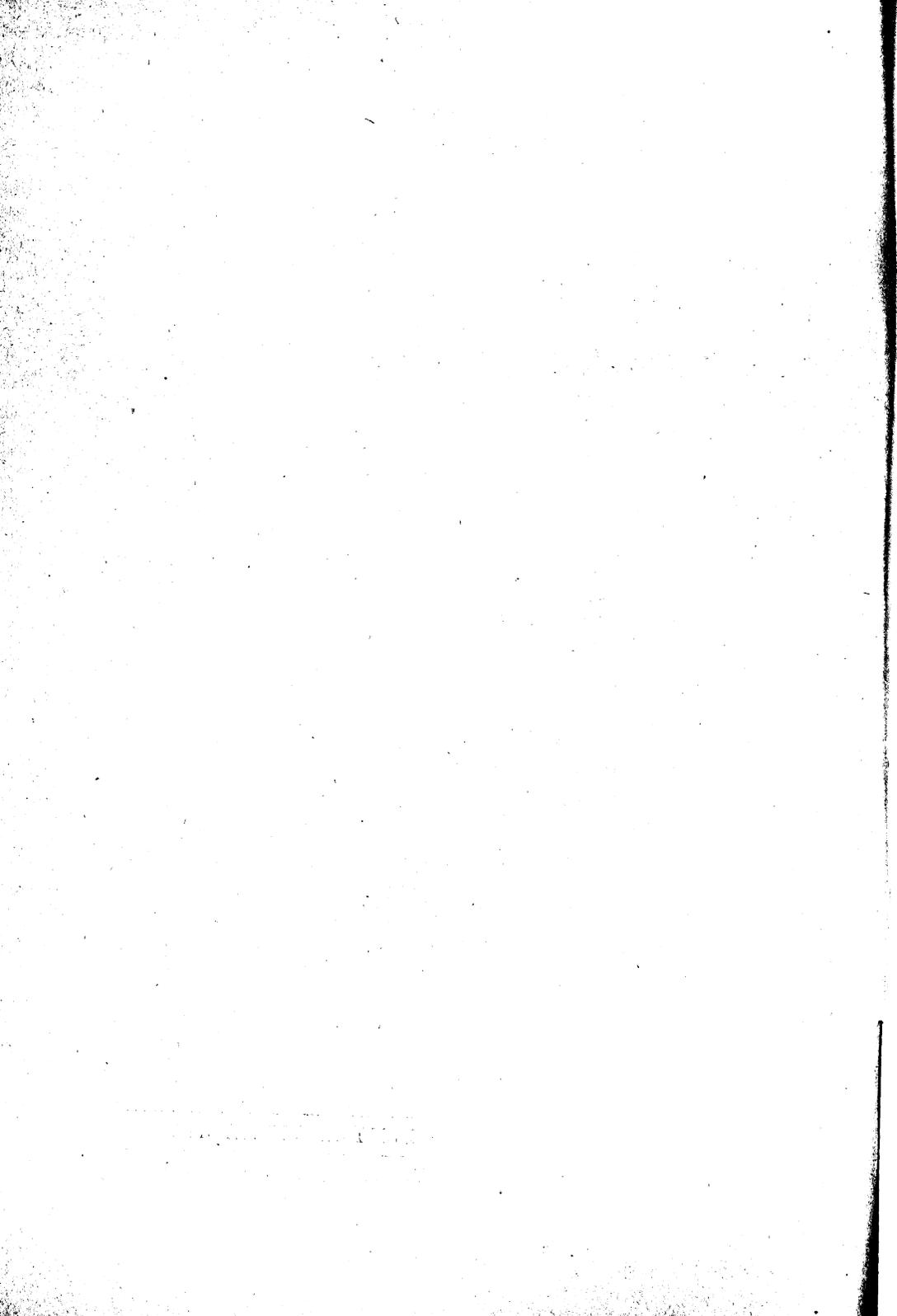
IL PROBLEMA DUALISTICO E DIAGNOSTICO  
DELLA SIFILIDE E DELLA FRAMBOESIA

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



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA



## Il problema dualistico e diagnostico della sifilide e della framboesia

ARTURO TOBIA — Assistente Ordinario

Il problema framboesia sifilide inteso nel senso che la framboesia, da molti ritenuta una entità a sè ben definita e nettamente differente dalla sifilide, era da altri invece considerata una particolare forma di sifilide, che aveva subito delle modificazioni più o meno spiccate, si può dire che abbia una origine secolare. È noto infatti come sin da tempi antichissimi mentre vi era stato qualche autore come il PISO (1648), il CABOT (1694) ed il BONTIUS (1718) che avevano sostenuto la dualità delle due malattie, qualche altro come il THEVET (1658) e l'HILLARY (1739) avevano espresso il concetto che la framboesia fosse una sifilide che aveva subito modificazioni in rapporto ad una particolare azione climatica nei tropici; ed i dubbi, numerosissimi, esistettero da parte della maggioranza degli studiosi che prevalentemente propendevano per la teoria unicista (ALIBERT, ROLLET, HEBRA, FISH, HEY, HUTCHINSON, ecc.) si può dire fino al principio di questo secolo. Fu solo dopo il 17 giugno 1905, allorchè il CASTELLANI descrisse nelle lesioni primarie della framboesia una spirocheta che fu detta pertenuè o pallidula, morfologicamente assai simile a quella che quasi contemporaneamente SCHAUDINN aveva descritto per la sifilide (*Spirochaeta pallida*) che la grandissima parte degli Autori, nonostante il BAERMANN insistesse ulteriormente nel voler ancora ritenere la framboesia una affezione identica alla sifilide e tutt'al più una varietà di essa, finirono con l'ammettere indiscutibilmente i rapporti di causa ed effetto tra spirocheta pertenuè ed infezione framboesica (CRAIG, SCHUFFNER, ROBERTSON, PROWAZEK, ecc.). Successivamente, dopo molti anni durante i quali sembrava che si fosse raggiunto un definitivo accordo nel ritenere perfettamente differenziati le due entità morbose,

un nuovo accenno alla identità delle due malattie venne sollevato da JAHNEL e LANGE nel 1928; fu come un segnale d'allarme al quale seguì tutta una polemica tra i sostenitori della teoria unicista e quelli della teoria dualista che trovò da un lato BLACKLOCK, HEVER ed HERMANS (per citare i maggiori), dall'altro HASSELMANN e SCHOBL prima, VAN NITSEN e MATTLET dopo.

Queste numerose controversie che per lunghissimi anni ha suscitato la questione della unicità o della dualità della framboesia e della sifilide, mi induce oggi a rivedere i lati più essenziali di questo problema, esponendo gli argomenti che i sostenitori dell'una e dell'altra teoria hanno portato a difesa ed a convalida delle rispettive tesi, e da questa panoramica esposizione dei vari punti differenziali cercherò di venire a quelle conclusioni alle quali si è potuto finalmente giungere con l'accordo di quasi tutti gli autori.

Io seguirò nell'esposizione dei punti differenziali che hanno dato adito alle maggiori discussioni innanzitutto i criteri epidemiologici, poi quelli etiologici comprendendo in essi i criteri di immunità crociata, che, ammessi in primo tempo sono stati poi ampiamente negati sia in esperimenti su uomini che su animali; ed accennerò infine ai criteri clinici intesi dal punto di vista anamnestico, dal punto di vista obiettivo e degli esami di laboratorio (istologici e sierologici) e dal punto di vista terapeutico.

CRITERI EPIDEMIOLOGICI. — La framboesia o pian o spirochetosi perteneue del Castellani descritta la prima volta da OVIEDO Y VALDEZ (1478-1557) nella *Historia general y natural de las Indias*», è una malattia conosciuta sotto tanti altri diversi nomi a seconda dei paesi dove è stata volta per volta osservata o dei vari linguaggi delle tribù indigene. Distribuita in quasi tutte le regioni abitate comprese entro i due tropici (Africa, Asia ed America) presenta un indice di endemicità in rapporto a particolari condizioni locali dovute sia al modo di vivere degli indigeni, sia alle contingenze climatiche dell'ambiente. Si trasmette con l'inoculazione (BAERMANN, CASTELLANI, CHARLOUIS, NEISSER, PAULET), con l'allattamento, con il contatto prolungato con un ammalato e con tutti i mezzi mediati ed immediati; secondo alcuni esisterebbe persino un agente vettore del genere *Hippelates*. (Il SAMBON afferma che l'*Hippelates flavipes* nelle Antille

deve considerarsi un importante mezzo di trasporto della spirocheta).

La sifilide o lues è anch'essa una malattia che può essere contratta tanto per via immediata (rapporti diretti attraverso le mucose) che per via mediata (utensili di cucina, oggetti di toeletta, ecc. attraverso erosioni delle mucose o della pelle), ma, a differenza della framboesia, è diffusa in quasi tutte le parti del mondo.

È questo un primo punto intorno al quale si sono attaccati molti autori per sostenere le teorie unicista e dualista delle due affezioni. I sostenitori della prima, capeggiati da HERMANS, HUTCHINSON, PLEHN e SCHEUBE, volevano che la framboesia fosse una sifilide modificata da particolari fattori climatici e razziali, i secondi invece si appigliavano alle stesse ragioni epidemiologiche per sostenere il contrario, e, mentre il VAN NITSEN nel 1934 affermava che proprio la limitata distribuzione geografica della framboesia in rapporto alla sifilide diffusa in tutto il mondo doveva essere ritenuto uno dei fattori fondamentali da tenersi in considerazione al fine di giustificare le due entità morbose come entità a sè, il TURNER nel 1939, approfondendo e studiando lungamente il problema delle due malattie, considerava che se anche è vero che l'epidemiologia della framboesia sembra influenzata da certi fattori climatici e geologici i quali probabilmente agiscono sull'insetto vettore del genere *Hippelates* per cui, a differenza della sifilide cosmopolita, la framboesia è localizzata ad alcune parti del mondo, è tanto più vero che mentre ciò spiegherebbe perchè esistono delle regioni dove la framboesia non è conosciuta, non spiegherebbe perchè dove esiste la framboesia esiste anche la sifilide nè spiegherebbe perchè in regioni dove coesiste l'una e l'altra malattia il decorso clinico di ciascuna di esse in persone che vivono essenzialmente nello stesso ambiente, differisce notevolmente senza subire affatto l'influenza di fattori endogeni dell'individuo che si ammala o l'influenza dell'ambiente (razza e clima). Dimostrazione del resto che sotto altro aspetto dava anche MAORO osservando appunto come, nella regione del Tanganica, la sifilide, introdotta in una zona di framboesia endemica, non aveva trovato alcun ostacolo alla sua diffusione.

CRITERI ETIOLOGICI. — Un altro punto discusso, di ordine etiologico, è stato quello riguardante l'identità o meno delle spirochete delle due malattie che, ritenute da alcuni studiosi perfettamente eguali, sono state sottoposte ad attento esame dal punto di vista morfologico, culturale e biologico.

Dal punto di vista morfologico, nonostante le più accurate indagini, soprattutto con i più noti metodi di colorazione (BECKER, FONTANA, TRIBOUNDEAU, SCAGLIONE, condensatore paraboloidale ecc.) non è stato finora possibile trovare dei dati sicuri che riuscissero a far distinguere l'una spirocheta dall'altra. Entrambe inquadrare per i loro caratteri nel genere *Treponema* che, secondo la classificazione di GONDER e NOGUCHI, rappresenta uno dei sei generi costituenti il gruppo *Spironemaceae*, esse presentano delle differenze morfologiche quasi trascurabili e non sempre facilmente apprezzabili. La spirocheta pertuene ha una lunghezza variabile dai 6 ai 16 micron con numerose spire (da 6 a 16); ad ambedue le estremità mostra dei filamenti terminali estremamente sottili, rettilinei o spiraliformi, terminanti spesso con rigonfiamenti a clava (FONTANA) ed aventi una lunghezza corrispondente a quella di una, due o talora sei o sette spire che si presentano sempre serrate, profonde, regolari, come quelle di un cavaturaccioli; è dotata di movimenti di progressione, di lateralità e di passo di vite attorno all'asse longitudinale e sviluppa spesso un movimento ondulatorio che si diffonde da un estremo all'altro del suo corpo. La spirocheta pertuene invece, è identica dal punto di vista della lunghezza, è più fina, meno rigida, con spire più irregolari e talora una parte del corpo più o meno priva di spire; le estremità sono alquanto ottuse o smussate e pare che si moltiplichi per divisione longitudinale.

Ed anche sotto il punto di vista culturale non si è riusciti a dimostrare alcun elemento differenziale. È noto che la prima cultura di *Spirochaeta pallida* fu tentata il 1909 da SCHERESCHEWSKY con un mezzo solido costituito da siero di cavallo coagulato; successivamente il MUELLENS tentò un terreno composto da due parti di agar neutro e da una parte di siero di cavallo inattivato ed ancora più tardi ECKER e GAMMEL usarono del siero gelatinizzato (ora di uomo, ora di montone, ora di coniglio) ottenendo in due o tre settimane delle culture mostranti da 20 a 30 spirochete per campo mi-

croscopico e sopravvivalenti circa otto mesi. Ma in nessuno di tali terreni le culture erano pure. Il primo ad ottenere culture pure fu invece il NOGUCHI il quale adoperando dei terreni liquidi in anaerobiosi sotto paraffina (siero diluito addizionato ad organo fresco : testicolo di cavia) ebbe uno sviluppo rigogliosissimo di spirochete che conservavano per 10 e più mesi la loro virulenza intatta. Questi stessi terreni sono stati quindi adoperati per la spirocheta pertenuè la quale si è comportata allo stesso modo della prima riguardo allo sviluppo, e la sola differenza che si è potuta notare è stata data dal fatto che essa, al contrario dell'altra, non conserva la sua virulenza che per poche settimane.

Dato differenziale che è stato successivamente confermato dal MATLET il quale, dopo numerose esperienze praticate sulle due spirochete in vivo ed in vitro, potè, tra l'altro, osservare anch'egli che, sul terreno di Noguchi la spirocheta pallida riusciva a conservare la sua virulenza per un periodo otto volte maggiore della spirocheta pertenuè.

Ricche di risultati probativi sono invece le ricerche che riguardano la biologia delle due spirochete ed i primi studi del genere fatti con serietà d'intenti si possono considerare quelli di HASSELMANN e SCHOBEL nel 1931-32. Questi due autori, studiando contemporaneamente la sifilide e la framboesia nelle Isole Filippine, si soffermarono, fra l'altro, innanzitutto sullo studio biologico dei due treponemi e quindi sulle loro localizzazioni. Le loro ricerche effettuate su un gran numero di scimmie (il *Cynomolgus philippinensis*, la comune scimmia delle Filippine, si è dimostrata un eccellente animale da esperimento per mettere in evidenza le differenze biologiche dei due treponemi) e su moltissimi conigli dettero modo di venire alle seguenti conclusioni :

1) I due treponemi si comportano biologicamente in modo differente; il treponema pertenuè essendo essenzialmente ectodermotropico, il treponema pallido mesodermotropico.

2) Le ghiandole regionali linfatiche nelle scimmie infette da framboesia albergano treponemi soltanto nel periodo attivo della lesione primaria, e dopo la guarigione di questa, ghiandole dell'animale guarito, trapiantate in scimmie sane, non ripetono l'infezione: la *Spirochaeta pertenuè* in altri termini non sopravvive e non si moltiplica nelle linfoghian-

dole mesodermiche. La *Spirochaeta pallida* invece sopravvive e si moltiplica nelle ghiandole regionali degli animali infetti sperimentalmente e tali ghiandole, dopo la cicatrizzazione della lesione primaria, trapiantate in animali sani riproducono l'infezione. E lo stesso HASSELMANN, l'anno seguente, rivedendo i suoi lavori sperimentali fatti in collaborazione con SCHOBL sul *Macacus cynomolgus* e ripetendo, sulla base dell'esperienza acquisita, alcune delle ricerche già fatte, potette confermare il dato che la spirocheta pertenuae è ectodermotropica, mentre quella pallida è mesodermotropica. Dato osservato e confermato ancora successivamente dal MATTLET nel 1934. Un altro autore che affrontò il problema differenziale studiando soprattutto le particolarità biologiche delle due spirochete è stato il TAKAHASI nel 1937. Questo studioso ha voluto dimostrare la differenza delle due malattie osservando la distribuzione delle due spirochete nei testicoli e nella pelle dei conigli dopo l'inoculazione sperimentale in questi organi: ed usò a tale uopo tre ceppi di spirocheta pallida e quattro ceppi di spirocheta pertenuae. I conigli venivano dal TAKAHASI inoculati nei testicoli oppure nella pelle del dorso e dello scroto con emulsioni ottenute da altri conigli che avevano raggiunto l'acme dell'orchite sifilitica o framboetica. Potè così osservare che in genere nell'albuginea e nella tunica vascolare dei testicoli inoculati con spirocheta pallida il risultato usuale era una infiltrazione cellulare diffusa con degenerazione mucoide e spesso proliferazione del tessuto connettivo, che contrastava con le infiltrazioni circoscritte da spirocheta pertenuae, che erano costituite da noduli granulomatosi formati da cellule rotonde, con tessuto connettivo di poco aumentato, senza degenerazione mucoide. Talora però anche nei testicoli sifilitici l'infiltrazione era circoscritta, mancavano le note dell'ipertrofia connettivale e della degenerazione mucoide e questo rendeva difficile il criterio differenziale istologico. La differenziazione, a dire dell'A., diventava più facile prendendo in considerazione la distribuzione delle spirochete. Mentre infatti nei testicoli luetici la spirocheta pallida era diffusa tra le cellule infiltrate e specialmente nelle pareti dei vasi e tra le fibre del tessuto connettivo, nei testicoli framboetici le spirochete pertenuae si presentavano sempre riunite in piccoli mucchi. Inoltre mentre i vasi, arterie e vene, dei testicoli inoculati con spiro-

cheta pallida mostravano innumerevoli spirochete nelle loro pareti, nei vasi dei testicoli framboetici le spirochete erano rarissime.

Ma anche nella pelle degli animali inoculati esistevano delle differenti alterazioni di piccola entità in quanto, mentre in quella inocolata con *Spirochaeta pallida* l'epitelio e gli strati più superficiali del corion erano necrosati e sia l'aumento del tessuto reticolare che le alterazioni dei vasi del corion erano molto diffuse, nella pelle inocolata con *Spirochaeta pertenuis* le alterazioni erano più circoscritte. Ma anche in questo caso la differente distribuzione delle spirochete costituiva un criterio differenziale assai più marcato, in quanto, mentre la spirocheta della sifilide rara nell'epitelio era diffusa largamente nel corion e nelle fibre connettive, nella parete dei vasi e dei nervi del tessuto sottocutaneo, la spirocheta della framboesia fu vista invece abbondantemente nell'epidermide, nello strato spinoso e nella guaina del follicolo, soltanto raramente nel corion e mai nel tessuto sottocutaneo. Distribuzione che concorda con quella poi vista nell'uomo sofferente di framboesia da SCHUFFNER, SIEBERT ed HALLEMBURGER.

Infine il TURNER, in uno studio praticato il 1939, finisce anch'egli col far risalire le differenze cliniche ed istologiche delle due malattie alle differenze biologiche delle due spirochete. Questo A. infatti ha impostato il problema differenziale delle due malattie cercando di rispondere a queste domande : 1) esistono delle differenze facilmente dimostrabili tra certi aspetti di quella affezione alla quale si attribuisce il nome di framboesia e di quella a cui si attribuisce il nome di sifilide ? ; 2) se tali differenze esistono esse sono dovute alla differenza dell'organismo infetto, alle differenze dell'ambiente o alle differenze biologiche dell'organismo infettante ? Dopo aver ammesso che esistono delle differenze dimostrabili tra le due malattie, l'A. dice che l'esame dei vari fattori che potrebbero dare origine a tali differenze rende assai poco probabile che i fattori razziali, l'età della persona all'epoca dell'infezione, la porta di entrata dell'agente infettante od anche il modo di vivere della persona affetta possa giuocare un ruolo influente nel determinare il carattere della malattia ; e dopo aver praticato numerose ricerche sperimentali mediante inoculazioni dell'una o dell'altra spirocheta ad uno stesso animale in differenti regioni e mediante inoculazioni ad animali di

diversa età o di diversa specie (diversi tipi di scimmie o di conigli), finisce col concludere che, pur essendo le spirochete delle due malattie morfologicamente inindistinguibili, presentano delle proprietà biologiche (ectodermotropica la per-tenne e mesodermotropica la pallida) che possono renderle facilmente differenziabili; secondo lui, quindi, le differenze che si notano tra la framboesia e la sifilide non possono che essere messe in rapporto, in gran parte almeno, con le differenze biologiche delle due spirochete. Conclusioni del resto alle quali era arrivato anche VAN NITSEN il quale aveva ritenuto che per giustificare le due forme morbose come entità a sè è importante tener presente la differenza biologica delle due spirochete che riproducono l'una sempre la sifilide e l'altra sempre la framboesia.

IMMUNITÀ CROCIATA. — Un altro punto, importantissimo, al quale si sono appigliati i sostenitori della teoria dualistica è stato quello dell'assoluta mancanza di immunità crociata tra le due malattie.

È noto come la sifilide immunizza contro se stessa entro un mese e mezzo (per quanto l'immunità sia relativa in quanto deve intendersi solo come una certa refrattarietà verso nuovi contagi), la framboesia invece entro sei mesi. Ma è altrettanto nota una differenza essenziale fra le due affezioni in questo campo: nella sifilide infatti è stata dimostrata sia la superinfezione (esperienze brillantemente eseguite per la prima volta dal KOLLÈ sui conigli) che la reinfezione (BROCCO, CREWTINGHT, CLOWSNER, JANSELME e VERNES, SALMON, STUHMER, ecc.) giacchè è da tutti costoro ammesso ed ampiamente dimostrato che in un individuo con sifilide curata e guarita si può avere una nuova infezione sifilitica con apparizione di un'ulcera iniziale e di manifestazioni secondarie in quanto, dopo la guarigione, l'immunità assoluta che si instaura inizialmente va affievolendosi a poco a poco col volgere degli anni finchè, esauritasi, lascia l'organismo nuovamente suscettibile a contrarre una nuova infezione sifilitica. Nella framboesia invece, mentre è stata dimostrata possibile la superinfezione (ed a tal proposito sono importanti le esperienze di CHARLOUIS che già nel 1881, surrinfettando dicci indigeni che mostravano segni clinici di framboesia, ottenne in sette di essi dei risultati positivi), non è mai pos-

sibile la reinfezione ed infatti studi di SELLARD e GOODPASTURE (1923), LACY e SELLARDS (1924), SCHOBL (1928) ed ARAUYO (1928) hanno potuto dimostrare che individui curati e guariti dalla framboesia presentano una definitiva immunità verso tale malattia.

Ma se è vero che per quanto riguarda l'immunità omologa di ciascuna delle due malattie non vi sono stati risultati disparati fra i diversi studiosi, assai dibattuto è stato il problema riguardante i fenomeni di immunità crociata fra le due affezioni.

Dopo che il LEVADITI e il NATTAN-LARRIER avevano osservato (1908) che scimmie inoculate con la sifilide erano immunizzate contro la framboesia, il CASTELLANI fu il primo a praticare delle importanti esperienze a tale riguardo. Egli infatti inoculò sul pene con *Spirochaeta pallida* un *Macacus pileatus* preventivamente inoculato con framboesia e, dopo 26 giorni, apparve al punto di inoculazione un'ulcera dura caratteristica; quindi ad un *Macacus cynomolgus* da tre mesi infetto da framboesia, inoculò il treponema pallido alla regione sopraciliare destra ottenendo in 42<sup>a</sup> giornata un'ulcera dura caratteristica. Infine ad uno stesso macaco, inoculando contemporaneamente alla regione sopraciliare destra la spirocheta pallida prelevata dall'ulcera di un uomo ed alla regione sopraciliare sinistra il prodotto del raschiamento di un bottone pianico, ebbe l'apparizione di un'ulcera pianica al 32<sup>o</sup> giorno dall'inoculazione e di un'ulcera sifilitica al 39<sup>o</sup> giorno. Esperimenti confermati successivamente da CHARLOUIS (che inoculò la sifilide in un indigeno della Malesia con floride eruzioni pianiche e dopo pochi giorni comparve la tipica ulcera dura), da NEISSER, da BAERMANN e da HOLBERSTADTER.

In seguito però lo SCHOBL (1932) dopo aver dimostrato e confermato il dato già noto che nella sifilide l'immunità si instaura dopo circa un mese e mezzo e nella framboesia dopo circa sei mesi, inoculò sperimentalmente scimmie prima con l'una e poi con l'altra malattia e viceversa, a distanze diverse di tempo, ed emise quindi l'opinione che, sebbene più tardi di quella omologa, è possibile anche l'instaurarsi di una immunità crociata (immunità di gruppo) in quanto scimmie sifilitiche potevano essere immunizzate contro la framboesia dopo otto mesi da che avevano contratto la si-

filide mentre scimmie framboetiche potevano esserlo contro la sifilide dopo circa dieci mesi da che era stata inoculata la framboesia. E lo stesso A. affermò infine che l'immunità crociata è indipendente dalla persistenza o meno delle lesioni.

Tuttavia la frequente presenza negli stessi soggetti (uomini od animali da esperimento) dell'una e dell'altra malattia, indusse numerosi altri ricercatori a studiare il problema sia dal punto di vista sperimentale che clinico. L'HOFFMANN infatti, nel 1937, dopo aver constatato che l'uistiti del Sud America è un animale sperimentale recettivo sia all'una che all'altra malattia, illustrò delle interessanti esperienze. La palpebra superiore di questi animali veniva da lui inoculata con spirochete della framboesia e, dopo 29-30 giorni, comparivano in situ delle lesioni nettissime del tipo framboetico. A distanza di 50 giorni da tale inoculazione ne veniva praticata una seconda nella regione genitale con spirocheta della sifilide e da questa si producevano lesioni ulcerative con base infiltrata. Esperimento che dette modo all'A., oltrechè di constatare l'assenza di immunità crociata, anche di spiegare perchè l'immunità si sviluppa più tardi nella framboesia che nella sifilide e la ragione per cui la framboesia non si trasmetterebbe attraverso la placenta. Così anche un'osservazione riportata dal RAYAM era veramente tipica per quanto riguarda l'assenza di immunità crociata delle due malattie. L'A. ci descrive il caso di un uomo di 39 anni che veniva dalla Cocincina dove la framboesia è endemica. All'età di 10 anni gli si era infatti sviluppata sulla nuca una lesione indolente e, per otto anni successivi, aveva sofferto di lesioni multiple ricorrenti, che non erano mai state curate e che avevano lasciato cicatrici spesso rugose specie sulle mani, sulle spalle e sulle natiche. Due mesi prima di essere osservato dal RAYAM quest'uomo aveva contratto un'infezione sifilitica che gli aveva prodotto un'ulcera del pene e che poi nelle otto settimane successive si manifestò come una sifilide papulare. Non vi erano segni di sifilide congenita; la Wassermann e la Kahn erano positive; la spirocheta pallida, pullulante nell'ulcera, fu vista all'ultramicroscopio. Le lesioni ulcerative guarirono rapidamente con una cura specifica, dimostrazione evidente che la framboesia di lunga data non gli aveva conferito alcuna immunità per la subentrante sifilide. Altre osservazioni notevoli sono poi quelle di BESTION che nel Gabon

osservò indigeni affetti da framboesia infettarsi di sifilide, quelle di GOODMAN che constatò e descrisse un bellissimo caso di framboesia generalizzata in un ragazzo eredo-sifilitico con tipica triade di Hutchinson, ed altre numerose del genere.

CRITERI CLINICI - 1) *Anamnestico*. — Anche in questo campo troviamo un'altra serie di interessanti controversie che vertono su molti di quei punti ritenuti fondamentali nella diagnosi differenziale della framboesia e della sifilide.

Il criterio clinico-anamnestico si basa da un lato sulla anamnesi familiare (ereditarietà o meno delle due malattie) e dall'altro sull'anamnesi personale. Il BLACKLOCK che ha difeso ad oltranza la teoria unicista delle due malattie, nel 1933 tratta anche questo punto: la sifilide, egli afferma, si dice ereditaria, la framboesia no. Ora l'asserzione che la framboesia non sia ereditaria non è esatta e solo l'incompletezza delle osservazioni fatte in proposito può giustificare questo dato erroneo; egli esprime quindi l'idea che la framboesia è una malattia della prima infanzia e che perciò, data l'immunità stabilitasi tra la tenera età e quella in cui una donna può procreare, è estremamente raro il poter riscontrare i sintomi dell'ereditarietà nei neonati. E, a difesa della sua tesi, riprende anche una asserzione precedente di NABARRO con la quale questi, pur essendo solamente in parte a lui favorevole, dice che la trasmissione congenita è rarissima, ma c'è.

A questo concetto del BLACKLOCK fa riscontro l'anno successivo (1934) una replica di VAN NITSEN il quale afferma che l'idea del BLACKLOCK che non vi sono prove sufficienti per escludere che la framboesia sia, al pari della sifilide, una malattia ereditaria, non trova alcuna dimostrazione che la convalidi. Quando il BLACKLOCK asserisce che la framboesia è quasi esclusivamente una malattia dell'infanzia e che poche donne ne soffrono all'epoca in cui sono capaci di trasmetterla al feto, non ricorda, a dire del VAN NITSEN, che molte donne, nelle zone endemiche, sono affette da framboesia florida durante la gestazione, e la frequenza di aborti fra queste donne non è superiore a quella delle altre; numerosi casi, citati dallo stesso VAN NITSEN, di bambini di 10 giorni, capitati alla sua osservazione, figli di donne sofferenti

di framboesia florida e presentanti una obbiettività clinica negativa e negative le reazioni di Wassermann, Meinicke e Kahn, confermano la sua asserzione.

Più tardi CHAMBERS (1937) non faceva che confermare ancora questa opinione citando il caso di una madre infettata di framboesia durante gli ultimi mesi di gravidanza, che presentava la malattia in atto anche dopo la nascita del bambino il quale invece nacque sano e rimase perfettamente sano anche per i seguenti tre mesi durante i quali fu tenuto in osservazione. Ed anche il TODD (1940) riferisce due casi di framboesia florida esistenti in donne gravide i cui figli nacquero e rimasero perfettamente sani senza mai presentare reazioni sierologiche positive.

Per quanto riguarda poi il criterio anamnestico personale molti sono i dati che possono bene orientare il medico specie se dall'infermo viene fatta una descrizione esatta e del tipo delle manifestazioni iniziali e del modo con il quale particolari lesioni sono decorse. Così ad esempio l'HASSELMANN, in uno studio praticato accuratamente su uomini nel 1931, rileva che assai spesso in casi di ulcerazioni del tipo della gangosa che possono straordinariamente rassomigliarsi nella framboesia e nella sifilide, l'anamnesi rileverà che mentre il processo sifilitico si è manifestato dai tessuti più profondi a quelli più superficiali, nella framboesia il processo distruttivo è andato dagli strati più superficiali a quelli più profondi.

2) *Obbiettivo*. — Anche il criterio della localizzazione iniziale delle due malattie che i dualisti apportavano come un criterio diagnostico differenziale dà modo allo stesso BLACKLOCK di asserire che non è esatto che nella lue la lesione iniziale è genitale e nella framboesia extragenitale. E su questo argomento egli non fa che riportare dati personali e di autori precedenti (LACAPÈRE, HUDSON, ecc.) i quali affermano che nella sifilide dei neri la lesione extragenitale è ben più frequente di quanto si creda.

Un dato clinico-obbiettivo che era ritenuto patognomonico della framboesia ed assente nella sifilide secondo i sostenitori della teoria dualistica riguardava le lesioni desquamative della pelle e le localizzazioni plantari. E anche su questo punto la polemica ingaggiata tra BLACKLOCK e VAN NITSEN, ha modo di svilupparsi. Il primo infatti obbietta

che l'importanza che si attribuisce alle lesioni desquamative è dovuta al fatto che queste spiccano di più sulla pelle nera e d'altra parte asserisce che le lesioni plantari si possono benissimo spiegare se si considera che gli indigeni camminando scalzi usurano la pianta dei piedi e si predispongono a tale manifestazione allo stesso modo con il quale il fumatore si predispone alla glossite, la fronte dei maomettani presenta frequentemente lesioni gommose sifilitiche, i lavoratori manuali squame sifilitiche palmari, ecc.

Il VAN NITSEN coadiuvato dal MATTLET dice invece che l'affermazione di BLACKLOCK è un argomento senza alcuna dimostrazione. Le lesioni desquamative, quando vi sono, si mettono in evidenza egualmente bene tanto sulla pelle dei bianchi che su quella dei neri e le localizzazioni che si osservano sui piedi, essi dicono, sono dovute alla framboesia, e non sono mai state viste nel piede scalzo dell'indigeno sifilitico.

Dati clinici obbiettivi differenziali su cui poi sempre il BLACKLOCK solleva ampie discussioni sono quelli che riguardano le lesioni delle mucose, degli occhi, dei visceri, del sistema nervoso. A proposito dell'asserzione che le mucose non sono affette nella framboesia, ma lo sono nella sifilide, il BLACKLOCK non fa che ripetere quanto ha scritto CASTELLANI (1922) il quale trattando le lesioni framboesiche dice: «Non sono molto comuni, ma piccoli nodi granulomatosi possono svilupparsi alla base della lingua come del resto possono insorgere delle macchie biancastre simili alla leucoplasia della sifilide. Si possono formare piccoli granulomi sulla mucosa nasale e così pure nella vagina. Nè è detto che nella sifilide le mucose siano sempre intaccate». E quindi riporta anche un dato di NOEL (1921) il quale riferisce di aver osservato un certo numero di casi di framboesia delle mucose (22 della bocca, 19 del naso e 4 della congiuntiva) ed altri dati di CALLANAN (1925) il quale afferma di aver riscontrato lesioni della lingua nella framboesia. Il VAN NITSEN non è però di questa opinione ed afferma che le lesioni mucose mentre sono una regola nella sifilide, non si manifestano nella framboesia che come una diffusione delle lesioni cutanee. Ed a tal proposito cita lavori di SCHOBL coi quali questi ha dimostrato che una lesione che cominci nella pelle nelle vicinanze delle narici della scimmia può diffondersi

verso le mucose e, guarendo successivamente sulla pelle, apparire come una lesione isolata delle mucose. Ed anzi, secondo lo stesso SCHOBL, anche la gangosa, come egli ha dimostrato nelle scimmie, è una lesione del genere dovuta ad un fenomeno di serpeggiamento e di contiguità.

Un altro punto di differenziazione fra le due malattie che il BLACKLOCK prende a discussione è quello che vi siano lesioni oculari nella sifilide e non nella framboesia. Egli dice che basta studiare la framboesia nei nativi delle isole Figi che sono ritenuti indenni da sifilide per riscontrare e registrare lesioni oculari. E questo, egli aggiunge, senza voler considerare che tra i neri le lesioni oculari dovute a manifestazioni terziarie od anche secondarie luetiche (HUTCHINSON, STOKES) sono rare. Osservazioni del resto che furono fatte anche dal CASTELLANI, LEBER, ZIYL, BAKKER e TAKASAKI i quali notarono e riferirono casi di ciclite, iridociclite e perfino di cheratite parenchimatosa framboetica.

Così presenza di lesioni viscerali nella sifilide (cirrosi pericellulare, gomme del fegato e dei reni, ecc.) che non si riscontrano mai nella framboesia, dà modo al BLACKLOCK di osservare che anche la sifilide di certe colonie francesi del Nord Africa e dell'estremo Oriente (secondo studi di LACAPÈRE e di GOUGEROT) e quella della Bosnia e dell'Erzegovina (GLUCK) non dà mai lesioni viscerali e non per questo viene considerata una sifilide differente dalle altre. Inoltre, afferma il BLACKLOCK, poichè in alcune zone (che non specifica) dove la lue è quasi sconosciuta si riscontrano frequentemente aortiti, aneurismi ed altre lesioni vasali, si dovrebbe concludere o che queste lesioni hanno una differente origine o che effettivamente non vi è nessuna differenza diagnostica sotto questo punto di vista. A questa affermazione del BLACKLOCK ha voluto rispondere nel 1935 il TAKAHASI il quale ha approfondito il problema studiando appunto sperimentalmente le alterazioni aortiche sia nella sifilide che nella framboesia. L'A. per le sue esperienze, durate parecchi anni, usò sotto ceppi di spirocheta pallida, quattro di spirocheta pertenue e due di spirocheta morsus muris; potette così osservare che su 168 conigli, di cui 78 esaminati cento giorni dopo l'infezione e 90 con infezione di vecchia data, 29 presentavano alterazioni aortiche e, di questi, 5 appartenenti al primo gruppo e 24 al secondo. Mai invece potette riscontrare al-

terazioni aortiche in conigli affetti da framboesia e da sodoku.

E così infine il punto, ritenuto fondamentale, che il sistema nervoso non è mai intaccato seriamente nella framboesia, mentre lo è nella sifilide (tabe, paralisi progressiva, ecc.), trova una giustificazione da parte del BLACKLOCK nel fatto che nella sifilide dei neri (STOKES, ZIMMERMANN, OSLER e MAC CRAE) sono rare le forme nervose mentre sono frequenti quelle cutanee al contrario della razza bianca, dove, probabilmente perchè più soggetta a traumi intellettuali ed a sistema nervoso più labile, le forme luetiche nervose sono frequenti. Questo punto dell'esistenza e della frequenza o meno delle lesioni del sistema nervoso centrale nella framboesia ha poi dato adito alle più dibattute discussioni. Il BOTREAU-ROUSSEL riferisce recentemente (1940) che nel 1916, trovandosi sulla Costa d'Avorio, aveva avuto occasione di visitare un indigeno di 14 anni con una osteite ipertrofica della mandibola insorta da alcuni anni e dovuta a framboesia. Venti anni dopo gli era capitato di imbattersi nuovamente in questo individuo. Quello che 20 anni prima era un ragazzo svelto ed intelligente, era diventato un uomo di aspetto senescente, che presentava un'andatura tabetica con incoordinazione motoria, assenza di riflessi rotulei, anisocoria pupillare senza fenomeno di Argyll-Robertson, senza nistagmo, tremori, disartrie, ecc. Era una tabe dorsale di origine framboetica? L'A. non si sente di rispondere al quesito.

Recentemente poi questo punto così delicato della questione della sifilide e della framboesia ha indotto due noti studiosi, SLAMET e SUDIBYO, nel 1939, ad occuparsi intensamente del problema. Questi AA. hanno sottoposto ad osservazione 123 sifilitici e 101 framboetici (quasi tutti appartenenti al gruppo asiatico della popolazione delle Indie Olandesi) nei vari stadi della malattia e, mentre hanno trovato nei 123 sifilitici modificazioni del liquor in tutti gli stadi della malattia: sifilide primaria 8,3 %, sifilide secondaria 35,7 %, sifilide terziaria 63,5 % (risultati che combaciano con le cifre date da VAN DER VOLK in luetici olandesi), non hanno trovato che modificazioni lievissime nel liquor del 14 % dei framboetici nel solo stadio secondario, modificazioni che essi hanno ritenuto in rapporto ad una reazione passeggera dovuta all'infezione framboetica. Dai risultati ottenuti gli

AA. hanno concluso che nella framboesia non si mettono in evidenza lesioni del sistema nervoso centrale che possono rassomigliare alla tabe dorsale o alla paralisi progressiva della sifilide.

Come si vede dunque, tutte queste discussioni riguardanti i dati clinici obbiettivi differenziali, se anche sono apparse spesso interessanti, non sono sempre state definitive; e si può dire che abbiano lasciato sotto diversi aspetti dubbio il problema framboesia-sifilide. E d'altra parte noto che anche nella pratica clinica mentre ci sono descritti casi in cui i segni obbiettivi delle due affezioni apparivano ben evidenti e distinti, ce ne sono descritti altri difronte ai quali non è stato possibile formulare con precisione una diagnosi.

Così un esempio in cui i segni obbiettivi delle due malattie apparivano ben netti è quello descritto dal CARMAN nel 1936 in un indigeno dell'Africa dell'Est in cui si era sviluppata in aprile nel suo villaggio nativo la framboesia ed al principio di dicembre, con una prostituta di Nacrobi, aveva contratto la sifilide. Le manifestazioni framboetiche erano date da una eruzione tipica generalizzata granulomatosa; le manifestazioni luetiche si racchiudevano in un'ulcera del pene, dura, con reperto positivo di spirochete e con micropoliadenia generalizzata. In questo caso i dati clinici obbiettivi poterono fare stabilire con certezza che, mentre l'ulcera era senza alcun dubbio sifilitica, l'eruzione granulomatosa era tipica della framboesia e con caratteri non riprodotti nella sifilide.

Un altro esempio invece descritto nel 1935 dal PELTIER lascia i maggiori dubbi diagnostici. L'A. riferisce la storia di un paziente dell'età di 29 anni che aveva vissuto per molti anni nel Marocco e nell'Indocina dove sei anni prima aveva avuto un'ulcera del pene guarita in 3 giorni con cauterizzazione senza mai mostrare spirochete in sede di lesione né Wassermann positiva. Dopo 6 anni da tale ulcera, era comparsa una placca papulo vegetante tra l'alluce ed il secondo dito seguita prima da una seconda placca sulla superficie dorsale dell'alluce dello stesso piede e quindi da una eruzione diffusa del tronco rappresentata da elementi numulari di forma variabile da 50 centesimi a 2 franchi, di colorito rosso bruno, non infiltrati, e da altre lesioni papulo erosive infiltrate ed in parte coperte da una crosta, prima intorno all'ano, poi in corrispondenza della connessura labiale. Questa eruzione

era accompagnata da prurito, debolezza e caduta dei capelli e delle sopracciglia e modico rossore della gola. Tutte queste lesioni, nelle quali furono riscontrati dei treponemi, guarirono in qualche settimana senza trattamento. Evoluzione non usuale di fronte alla quale l'A., pur pensando che si trattasse più di framboesia che di sifilide, non ha creduto pronunciarsi in merito.

Ma esistono allora effettivamente dei criteri clinici obbiettivi che possono far ritenere con certezza le due malattie come entità a sè e darci conseguentemente la sicurezza di una diagnosi di fronte ad un determinato caso clinico? Il quadro clinico obbiettivo della sifilide e della framboesia è ben noto. La sifilide è una malattia che comprende tre periodi di cui il primo dura all'incirca 6-7 settimane, il secondo 2 o 3 anni ed il terzo è cronologicamente illimitato. Ed anche l'evoluzione dell'infezione framboetica (CASTELLANI) va divisa in tre periodi. Un periodo quaternario o neuropian è ammesso da HARPER, ma non è confermato. Nel periodo primario ci troviamo di fronte al cosiddetto sifiloma iniziale nella sifilide, al cosiddetto framboesoma nella framboesia. Il primo è costituito da un nodo di grandezza variante da pochi millimetri ad un centimetro o più di diametro, di forma rotondeggiante od ovale, di colore rosso rameico. La superficie talora liscia ed uniforme, è talaltra rosca ed ulcerata. Il fondo rilevato è ricoperto da una patina bianchiccia o rossastra. Alla palpazione lascia riconoscere una durezza particolare simile alla cartilagine, al caucciù o alla cartapeccora e può avere sede genitale, perigenitale ed extragenitale. Talora può complicarsi ad infiammazione, al cosiddetto edema duro, al fagedenismo e può essere accompagnato da adenopatia satellite.

La lesione primaria della framboesia o framboesoma è rappresentata invece da una papula non dura, leggermente dolente e, spesso, pruriginosa. Tale papula dopo circa una settimana diventa umida e secerne una secrezione gialla che si secca formando una crosta. Spesso diverse papule confluiscono in un unico elemento coperto da una crosta spessa. Quando questa papula poi evolve verso la guarigione si raggrinza in una massa oscura generalmente dalla periferia verso il centro lasciando infine una cicatrice biancastra che in seguito si pigmenta.

Vi è quindi fra le due lesioni primarie una netta differenza in quanto le lesioni primarie della framboesia sono più superficiali di quelle della sifilide; inoltre il framboesoma è un nodulo di dimensioni sempre assai più grandi del sifiloma; al contrario di questo è accompagnato da prurito e, mentre il sifiloma predilige gli organi genitali, esso è in genere localizzato agli arti inferiori o a tutte le parti scoperte.

Il secondo periodo della sifilide, oltrechè da una certa paradenopatia, dolori osteocopi e reumatoidi e da dolori nevralgici eccezionali, è soprattutto caratterizzato da eruzioni cutanee. Queste assumono per lo più aspetto polimorfo, vale a dire sono caratterizzate da lesioni elementari diverse isolate o associate: macule e papule, papule e pustole, ecc. Tali lesioni hanno tendenza a disporsi in modo figurato: ad anello, a cifra 8, a cifra 3, ad arco di cerchio, a cerchi concentrici o sotto forma di piccoli elementi attornianti uno più grande centrale (figura a corimbo). Tipici di tale periodo sono i cosiddetti sifilodermi maculosi comunemente designati col nome di roseole di cui esistono parecchie varietà. Vi è la roseola puntiforme costituita da macchie grandi quanto un grano di miglio situate allo sbocco dei follicoli piliferi e riunite in numero di 8-10; la roseola maculosa le cui macchie non rilevate e non desquamanti, grandi quanto una lenticchia, di colore roseo, scompaiono alla diascopea e colpiscono il tronco e gli arti e mai il dorso delle mani e dei piedi od il viso, e la roseola circinnata le cui macchie sono disposte a cerchio o ad ovale. Frequenti sono anche i cosiddetti sifilodermi papulosi che possono essere a piccole papule (lichen sifilitico), del tipo lenticolare, del tipo condilomatoso, in cui le papule di grandezza variante da una lenticchia ad un soldo hanno una larga base di impianto, un colorito rosso rameico e sono ricoperte da un'epidermide talora integra, talaltra desquamata o addirittura erosa od ulcerata spesso ricoperta da croste; ed assai frequentemente tali sifilodermi diventano vegetanti e costituiscono la cosiddetta framboesia sifilitica. Possono essere infine cornei, varicelloidi, impetiginosi, ectimatosi, rupioidi, ecc.

il secondo stadio della framboesia è anch'esso caratterizzato dalla comparsa dell'eruzione generale che in genere si presenta da uno a tre mesi dopo la comparsa del framboesoma e che può essere preceduta da malessere, cefalea, ar-

tralgie, mialgie, ecc. L'eruzione è costituita da numerose papule e papule-pustole disseminate su quasi tutto il corpo (raramente, secondo CASTELLANI, sul cuoio capelluto e frequentemente invece nelle regioni peri-ungueali, palmari e plantari) che dapprima piccole quanto una testa di spillo, isolate e pruriginose, diventano quindi più grandi e talora si riuniscono in modo da costituire come dei cerchi, talaltra restano isolate ed assumono l'aspetto di noduli grandi quanto un pisello, una ciliegia od anche una noce, indolenti, pruriginosi e ricoperti da una crosta sollevando la quale appare una superficie moriforme, rosso-giallastra, essudante. Spesso tali granulomi della framboesia, dopo alcune settimane, si appiattiscono e mostrano un processo di ipercheratosi per cui appaiono come ricoperti da numerose protuberanze simili a verruche piccole e dure. Talora, al posto di questa caratteristica eruzione, se ne possono osservare delle altre che sono i cosiddetti framboesidi papulari, nodulari, squamosi, ulcerativi o, spesso, circinnati. Nel periodo secondario è presente poi spesso una roseola, che, quando è visibile (pelle bianca o biancastra), si presenta in forma di placche eritematose, squamose, del tipo desquamazione turfuracea. È infine interessante notare che raramente le lesioni pianiche interessano le mucose, per quanto NOEL ha trovato e descritto forme pianiche puramente mucose che ricordano la leishmaniosi mucosa americana.

Talora però le lesioni cutanee pianiche, invece dei tipici aspetti vegetanti a bottonc, possono assumere degli aspetti di forma sifiloide come le placche a forma circinnata, o anche al contrario, come si è già detto, i sifilodermi possono diventare vegetanti; ma in questi casi oltre alla consistenza molle delle lesioni framboetiche è da tenere presente che tali lesioni mentre nella sifilide sono isolate, nella framboesia sono raggruppate. Così anche se in entrambe le malattie ci possiamo trovare di fronte ad elementi tubercolo-crostesi con contorno policiclico, è da ricordare che questi nella sifilide sono rari e limitati ad una sola parte del corpo mentre nella framboesia sono numerosi e disseminati in diverse parti del corpo. E tutto ciò oltre al fatto che la framboesia è un'infezione del tipo monomorfo e l'aspetto delle sue lesioni è del tutto uniforme, la sifilide invece presenta una varietà di aspetti cutanei, mucosi e profondi dei più polimorfi.

Il periodo terziario della sifilide infine presenta manifestazioni delle più polimorfe e che possono intaccare quasi tutti gli apparati od organi umani. Tali manifestazioni sono cutanee e cioè rappresentate dalle cosiddette gomme che sono delle tumefazioni circoscritte ed isolate che si sviluppano nel cellulare sottocutaneo e che dapprima dure (grossi nodi), possono in seguito rammollirsi ed ulcerarsi; grandi dal volume di una nocciola a quello di un uovo il loro numero non supera mai quello di due o tre. Manifestazioni vi sono poi a carico delle mucose e delle pseudomucose (soprattutto la lingua); a carico dell'apparato digerente (esofago, stomaco, intestino, fegato, milza e peritoneo); dell'apparato genito-urinario (corpi cavernosi, didimo ed epididimo nell'uomo, uretra ed utero nella donna, vescica, rene, capsule surrenali); dell'apparato respiratorio (naso, faringe, laringe, trachea e bronchi, polmoni, pleure, mediastino: talora le lesioni ulcerative gommose del naso o della bocca raggiungono attraverso mesi ed anni -- FOURNIER -- la gola, il faringe e giungono fino al laringe e dall'esofago, distruggendo mucosa, tessuto cellulare, muscoli, cartilagini ed ossa); dell'apparato circolatorio (cuore ed arterie, soprattutto l'aorta); dell'apparato scheletrico (specie le tibie, le ossa della faccia e quelle del naso); degli organi dei sensi sia della vista (iriti, coroiditi, retiniti, papilliti) che dell'udito (vertigini labirintiche, sordità) e soprattutto e principalmente manifestazioni importanti per entità o per frequenza sono quelli a carico del sistema nervoso dove vi è da tenere presente: 1) la sifilide cerebrospinale o meningea; 2) le lesioni metasifilitiche del sistema nervoso che si riscontrano cioè a carico delle radici sensitive e dei cordoni posteriori del midollo (tabe dorsale) o a carico della corteccia cerebrale (paralisi progressiva); 3) le lesioni terziarie localizzate (gomme isolate dell'encefalo, del midollo, dei nervi periferici).

Anche le lesioni terziarie della framboesia che, secondo CASTELLANI, possono seguire dappresso il periodo secondario oppure apparire dopo una latenza perfino di due anni, sono caratterizzate da manifestazioni ulcerative o nodulari sotto forma di gomme. Lo stesso CASTELLANI ha citato tre casi di gomme di apparenza sifilitica guariti con ioduro di potassio; ma questo tipo di lesioni cutanee deve considerarsi piuttosto raro. Frequenti invece sono le lesioni ossee della framboesia

terziaria costituite essenzialmente da periostiti e da esostosi (per lo più simmetriche) dolorose o indolori, localizzate ad un osso, a più ossa o generalizzate a tutto il sistema osseo. La tibia è in genere l'osso il più colpito ed essa è invasa in tutta la sua lunghezza da un processo di osteite per cui si flette a convessità anteriore allo stesso modo che avviene nella sifilide (la cosiddetta tibia a lama di sciabola o di scimitarra di LANNELONGUE e FOURNIER). Anche il perone viene frequentemente attaccato dal processo osteitico, ma esso in genere non presenta mai alcuna curvatura. Tipiche sono poi le alterazioni delle falangi le quali assumono anche nella framboesia l'aspetto della « spina ventosa sifilitica », e così si può dire che lesioni possono esistere a carico di tutte le ossa sia nel senso di lesioni ipoplastiche che nel senso di lesioni distruttive.

Una forma particolare di esostosi che dalla grande maggioranza degli Autori è oggi ritenuta in rapporto con la framboesia è il cosiddetto « goundou » o « anakrè » il quale peraltro al pari di tutta la serie delle manifestazioni ossee ed osteo-articolari può presentarsi con identici caratteri clinici obbiettivi anche nella sifilide. Obbiettivamente esso si manifesta con due masse tumorali della grandezza di un pisello che possono arrivare sino a quella di un uovo di struzzo, di solito paranasali, bilaterali e simmetriche, che si sviluppano a carico delle ossa del naso e dei processi nasali del mascellare superiore. Queste masse, di consistenza durissima, sono indolori e istologicamente mostrano delle lamelle ossee con segni nettissimi di una reazione infiammatoria ricoperte da uno strato fibroso. In tutta la zona osteo-fibrosa si nota infatti una ipertrofia del tessuto spongioso le cui areole appaiono profondamente alterate e le travate ossee sono più abbondanti e più voluminose del normale. In alcuni punti, inoltre, si possono notare numerosi osteoblasti, caratteristici dell'iperogenesi ossea, mentre nella sostanza midollare si mettono in evidenza degli ammassi cellulari a tipo plasmoide e la rete fibrillare appare costituita da un grande numero di fibre collagene in parte riunite in fasci, in parte disposte a larghe maglie. Mancano cellule adipose ed osteoclasti. Come ho detto dunque, pur ritenendosi oggi che il goundou sia una manifestazione terziaria della framboesia (una interessante casistica riportata dal BOTREAU-ROUSSEL documenta questo dato ormai acquisito), non si

deve dimenticare che esso può riscontrarsi con gli stessi caratteri della sifilide terziaria ed a conferma citerò un tipico caso di goundou (il cosiddetto *goundou nostras* di Castellani) descritto da SHARPE e riguardante un individuo che era sempre vissuto in Inghilterra ove aveva contratto la sifilide e che alcuni anni dopo, insieme con manifestazioni tardive tipiche della malattia, mostrava due tumefazioni bilaterali del naso dall'aspetto caratteristico del goundou; e citerò anche il caso di una donna ricoverata 3 anni or sono nella nostra Clinica, la quale non si era mai allontanata da Roma o dintorni e che presentava anch'essa due tipiche masse tumorali, bilaterali e simmetriche a carico delle branche montanti del mascellare superiore, con Wassermann fortemente positiva; questa donna, alla quale in base al criterio epidemiologico, anamnestico e sierologico si dovette porre diagnosi di goundou sifilitico, guarì perfettamente in seguito a prolungato trattamento bismuto-neosalvarsanico.

Altra entità morbosa che attualmente si ritiene faccia parte delle manifestazioni del periodo terziario della framboesia, è quella caratterizzata dalle cosiddette *nodosità iuxta-articolari*, descritte per la prima volta da LUTZ e che qualche autore ha voluto ritenere di natura micotica (*Discomyces Carongeani*); costituite da noduletti sottocutanei in corrispondenza dei punti di maggiore sporgenza ossea (giunture e creste ossee) sono più o meno voluminose (dalla grandezza di un grano di miglio a quella di un grosso pugno) rotondeggianti o polilobate, isolate o raggruppate, indolenti, di consistenza dura, mobili sotto il dito, per lo più simmetriche e per ordine di frequenza appaiono a carico dell'olecrano, del trocatere, del malleolo esterno, della tuberosità esterna della tibia, della testa del perone, della faccia dorsale della dita, ed in particolare attorno alle articolazioni. In un primo tempo esse sono immerse nel cellulare sottocutaneo, quindi affiorano alla superficie senza che la pelle che le ricopre subisca alcuna modificazione (CASTELLANI). Sono costituite da una infiltrazione di plasmociti attorno ai vasi (perivascolarite con cellule giganti) cui segue una lenta sclerosi locale con partecipazione del derma, degli strati epidermici ed ipertrofia dello strato corneo. La loro evoluzione è assai lenta e porta per lo più alla consistenza fibrosa, raramente al riassorbimento spontaneo od all'eliminazione attraverso un processo

suppurativo con formazione di un grossolano processo cicatriziale, che non ha di caratteristico che la sede iuxta-articolare. Ed è noto come anche questo tipo di manifestazioni può presentarsi con aspetti clinici obbiettivi assolutamente identici anche nella sifilide. Numerosi casi sono descritti nella letteratura di individui i quali mai avevano risieduto in regioni dove esiste la framboesia, ma che avevano invece contratto una lue nel passato e che, ad un certo momento, da sole o accompagnate da tipiche manifestazioni luetiche, avevano presentato delle caratteristiche nodosità iuxta-articolari. Così GOODMANN (1921) descrive il caso di un individuo di 36 anni che aveva avuto un'ulcera luetica dieci anni prima e che da circa otto anni presentava tumoretti sottocutanei multipli, con i tipici caratteri delle nodosità iuxta-articolari ai gomiti (2 a D. e 3 a S.) ed ai ginocchi. Così un caso è descritto da WEBER 1922, un altro da HOWARD FOX (donna di 45 anni) e da MALONEY (donna di 40 anni), un altro ancora da TRUFFI (sempre nello stesso anno 1922) in un individuo che, contratta una lue nel 1919 in Italia, da dove mai si era allontanato, e curatala regolarmente, presentava tre anni dopo, noduletti sottocutanei indolenti prima al gomito destro, poi al sinistro, quindi alle natiche bilateralmente ed infine ai ginocchi. Erano tutti simmetrici, di durezza lapidea, senza aderenze ai tessuti circostanti e con struttura fibromatosa (tessuto connettivale formato da fasci collageni e da cellule fusate disposte in ammassi concentrici specie attorno ai vasi ed esternamente da fibre elastiche abbondanti con assenza di spazi lacunari linfatici). Contro tale struttura vi erano però delle gravi lesioni delle pareti dei vasi molti dei quali apparivano trombizzati per proliferazione dell'intima e talora per ispessimento anche della media. Ed infatti dopo un ciclo di neosalvarsan tutti i nodi si riassorbirono. Così un caso è descritto anche da COUGEROT e LE CONIAT (1924) in una donna di 62 anni con pregressa sifilide che aveva sempre risieduto in Francia, un caso ancora da JANSELME (1925) in una francese che mai si era allontanata dalla madre patria, con Wassermann positiva, e che guarì dopo il trattamento specifico, tre casi sono descritti da JESSNER (1926) in tedeschi con sifilide in giovinezza, Wassermann positiva e noduli tipici iuxta-articolari guariti con salvarsan e bismuto, da OLESSOW (1927) in tre russi con reazioni sierologiche positive ed uno con aor-

tite guariti con cure specifiche, da SANNICANDRO in un facchino di Bari che mai si era allontanato dalla sua città natale dove da giovane aveva contratto la sifilide e che da dieci anni presentava noduli duri alle ginocchia, alle spalle, ai gomiti, ecc., e che aveva inoltre segni di aortite e Wassermann positiva, e così ancora fino a circa un centinaio di casi sinora descritti in Europa (statistica di BOURNIER).

Nè vi è dubbio che queste nodosità iuxta-articolari descritte siano tutte di origine sifilitica in quanto si tratta sempre di individui che avevano vissuto in paesi dove la framboesia è sconosciuta, che avevano contratto da giovani o qualche anno prima la sifilide e che poi sono guariti con cure specifiche (cosa che fa escludere altre malattie che possono dare manifestazioni del genere quali la tubercolosi, la lebbra, i sarcoidi sottocutanei, i noduli della gotta o del reumatismo nodoso, ecc.).

Una entità morbosa che con frequenza si presenta nel periodo terziario della framboesia è quella che va sotto il nome di « *rinofaringite mutilante o gangosa* » per la quale è stato descritto per il passato come agente etiologico un fungo (*Cryptococcus mutilans di Brünel*) e che inizia per lo più con un'ulcera sul palato molle o su uno dei pilastri o sul velo pendulo o sul retrofaringe (AYUYAO); da questa ulcera attraverso una evoluzione talora piuttosto rapida, talora assai lenta ha inizio un processo distruttivo che demolendo cartilagini, parti molli ed ossa, appare all'esterno dove, in alcuni casi (MAYER), raggiunge guance, palpebre, nuca, collo e finanche il petto.

Ma anche la gangosa ha un aspetto talvolta così simile alle estese distruzioni naso-faringo-laringo-esofagee che possono riscontrarsi nella sifilide terziaria che il criterio clinico-obiettivo non riesce ad orientare verso una diagnosi differenziale (ed anche qui senza tener conto della leishmaniosi mucosa, della lebbra, e delle distruzioni neoplastiche che possono determinare un quadro obiettivo assolutamente uguale a quello descritto.

CRITERI ISTOLOGICI. — Questi esposti sono in sintesi i segni clinici obiettivi che la sifilide e la framboesia possono presentare durante i vari stadi delle due affezioni.

Interessanti sono però anche gli studi vertenti sull'istologia delle varie lesioni, studi che tendono a dimostrare da

parte dei dualisti le differenti alterazioni che si producono nell'una e nell'altra malattia a convalida della loro differente entità.

Lo studio praticato nel 1935 dal TAKAHASI, al quale ho già accennato, tendeva appunto principalmente a mettere in evidenza, dal punto di vista istologico, le alterazioni aortiche che si fossero prodotte in conigli inoculati con sifilide ed in altri inoculati con framboesia. E l'autore potè infatti dimostrare che mentre in conigli framboetici, mai si mettevano in evidenza alterazioni istologiche aortiche, nei conigli sifilitici queste si presentavano sotto due aspetti principali: c alterazioni necrotiche della media o alterazioni infiammatorie della media e dell'avventizia, con prevalenza delle prime.

Ma sono soprattutto le alterazioni istologiche delle lesioni primarie quelle che maggiormente sono state messe in evidenza al fine di chiarire il problema dualistico delle due malattie. HASSELMANN e SCHOBEL nelle loro ricerche già citate, praticate nel 1931, ed effettuate su scimmie, dopo aver studiato accuratamente l'istologia di tali lesioni, concludono in questo senso: la lesione primaria della framboesia è una papula ed i treponemi si trovano specialmente nella rete malpighiana. L'aspetto patologico tipico della lesione framboetica mostra una acantosi con enorme proliferazione dello strato spinoso e talvolta spongiosi, paracheratosi ed ipercheratosi di minore grado; in un primo tempo vi è modica reazione dermica; i vasi sanguigni, nelle lesioni cutanee iniziali e nelle eruzioni cutanee generalizzate, non rimangono intaccati e l'intima intatta non mostra infiltrazione cellulare nè proliferazione endoteliale in alcun senso; successivamente, allorchè la papula ha raggiunto il suo completo sviluppo, si stabilisce una infiltrazione cellulare con margini mal definiti dello strato papillare e dello strato reticolare con pochi eosinofili, cellule rotonde e fibroblasti senza cellule giganti ed una migrazione di leucociti nell'epidermide, talvolta con formazione di ascessi miliarici intradermici. L'immagine clinica così riprodotta è quella di un leggero papilloma irregolarmente sollevato sulla pelle; lo strato lucido e lo strato granuloso sono distrutti ed il siero che trasuda sulla superficie mostra una crosta non aderente di colore ambrato. Non vi è indurimento nè tendenza all'ulcerazione, così come non vi è obliterazione dei vasi. Nella sifilide la lesione iniziale è anche una papula, ma

i treponemi si riscontrano in modo predominante nel corion e nella sottocute. Esiste una infiltrazione precoce dell'intima dei capillari e proliferazione endoteliale causante obliterazione dei vasi; segue la coagulazione, la necrosi e quindi l'ulcerazione. L'infiltrazione è più definita; non predominano le plasmacellule come nella framboesia e le cellule giganti sono facilmente constatabili.

Inoltre la tipica framboesia metastatica generalizzata è identica istologicamente e clinicamente alla lesione primaria per cui tutte le manifestazioni cutanee presentano un aspetto monomorfo, nella sifilide invece nessuna delle lesioni susseguenti della pelle rassomiglia all'ulcera iniziale, ed è anzi caratteristico il loro polimorfismo.

Infine le lesioni primarie nella sifilide hanno un decorso ben definito: papula, sclerosi, ulcera, fibrosi e cicatrice e mai durante il decorso di tali lesioni insorge il quadro secondario generalizzato. Nella framboesia invece la lesione primaria può persistere durante tutto il periodo della eruzione generalizzata e prolungarsi oltre per trasformarsi in un tipo di lesione ulcerativa tardiva, condizione probabilmente associata ad una immunità ritardata od a fenomeni di allergia. In genere ciò succede quando l'eruzione secondaria è stata leggera; quando invece le manifestazioni metastatiche sono numerose si ha una rapida guarigione della lesione primaria, un alto grado di immunità e le lesioni ulcerative tardive non compaiono. Con questa teoria dell'allergia gli AA. spiegano l'etiologia della gangosa che rappresenterebbe una lesione ulcerativa tardiva associata ad uno stato allergico. Ed anche il cheratoderma plantare e palmare con enorme ipercheratosi, marcata paracheratosi ed acantosi associate a modica reazione infiammatoria del corion, è da considerarsi probabilmente una reazione allergica nei tessuti di una particolare zona.

Lo stesso HASSELMANN poté successivamente osservare su numerosi casi che mentre nella framboesia i tessuti infiammati sono maggiormente vascolarizzati, in quanto non vi è mai un'affezione marcata della media o dell'intima e quindi non vi è proliferazione nè obliterazione con necrosi conseguenziale, nella sifilide questa patogenesi si riscontra e porta alla formazione dell'ulcera dura. Inoltre, studiando numerosissime forme di framboesia generalizzata riconfermò che le

lesioni secondarie della framboesia costituiscono dei tipici papillomi metastatici tutti rassomiglianti alla lesione primaria della quale presentano le stesse trasformazioni coesistendo talvolta con essa, mentre i sifilomi secondari non sono mai costituiti da ulcere diffuse su tutto il corpo.

Oggi in base a quanto ho descritto ed in base a quanto numerosi altri autori hanno concordemente e ripetutamente dimostrato si deve ritenere che le lesioni primarie sia della sifilide che della framboesia sono nettamente differenti dal punto di vista istologico.

Il nodulo sifilitico è caratterizzato dalla sua sede nel derma profondo dove si trova una infiltrazione con una netta disposizione perivasale. Soprattutto cellule rotonde e plasmacellule si accumulano in gran numero attorno ai vasi sanguigni e linfatici che subiscono delle profonde modificazioni; i primi presentano l'endotelio iperplastico ed ipertrofico che qua e là ne ostruisce il lume, i secondi sono anch'essi dilatati e tappezzati da un epitelio ipertrofico e riempito da linfa coagulata. Si osservano numerose cellule giganti. Anche il tessuto connettivo, notevolmente ispessito, specialmente nei sifilomi non ulcerati, presenta le sue fibrille rigonfie e separate da un tessuto linfatico povero in elementi. Nel sifiloma iniziale ulcerato, si riscontra invece un tessuto costituito da detriti cellulari, da polinucleati, da microorganismi di infezione secondaria e da rarissimi treponemi. Questi, a loro volta, disposti a file, si localizzano assai numerosi soprattutto nelle zone perivasali, ma poi si trovano anche alla periferia dei sifilomi, fra gli spazi intercellulari e talora dentro le cellule epidermiche.

Nel framboesoma invece la flogosi ha inizio nello strato subpapillare e successivamente si estende allo strato papillare. Mentre quindi le papille del derma per l'edema accentuato si presentano allargate e turgide, appare una spiccatissima infiltrazione cellulare diffusa costituita da leucociti, cellule tissurali e soprattutto plasmacellule le quali per altro non si raggruppano intorno ai vasi che pure appaiono inturgiditi e tortuosi. Queste plasmacellule, veramente tipiche, sono molto grandi, di forma ovale con protoplasma basofilo e con nucleo voluminoso, ovale o rotondeggiante, sempre eccentrico e con numerosi granuli di cromatina. Si ha così che sia a causa dell'edema spiccatissimo che per la formazione

degli ammassi plasmacellulari la trama elastica del derma viene completamente distrutta, mentre a sua volta, per la mancata proliferazione dello strato di cellule spinose (rete del Malpighi), l'epidermide in un primo tempo si ispessisce notevolmente, quindi degenera e cade. È da notare poi che mai i vasi sanguigni hanno tendenza all'ispessimento delle loro pareti e mai vi sono cellule giganti. CASTELLANI ha infine descritto anche dei corpi cromatici puntiformi liberi o intraleucocitari forse in rapporto con i cicli evolutivi del *Treponema pertenue*.

**CRITERI SIEROLOGICI.** — Per quanto riguarda le lesioni sierologiche sul sangue noi possiamo dire che esse sono di due specie :

1) Reazioni di fissazione che sono principalmente rappresentate dalla reazione di Bordet-Wassermann classica e da quella modificata da Demanche e quindi dalle reazioni di Desmoulières, dalla reazione di Jacobsthal, dalla reazione di Bordet-Rullens e dalla reazione di Calmette e Massot.

2) Reazioni di flocculazione le più importanti delle quali sono la reazione di Vernes (1918) che utilizza un antigene rassomigliante a quello della reazione di Wassermann, la reazione di Meinicke (1922) che utilizza come antigene delle tinture di resine e la reazione di Kahn (1924) che utilizza un antigene colesterilizzato concentrato.

Tutte queste reazioni di fissazione e di flocculazione praticate sia sul siero di sangue di luetici nei diversi stadi della malattia che sul liquor di luetici in periodo avanzato della malattia stessa danno costantemente un risultato positivo e rappresentano quindi un ausilio indispensabile ai fini diagnostici della malattia.

Ed anche nella framboesia, numerose casistiche pubblicate sin dal 1907 da SCHUFFNER, nel 1908 da BLUMENTHAL e NEISSER, nel 1910 da BAERMAN e WETTER e quindi successivamente da CASSAR (1919), da VAN DEN BRANDEN e da VAN HOOF (1922), da GOODPASTURE e DE LEON (1923), da VAN NITTSSEN (1924), da MOS (1926), da DE SILVA ARAUJO (1928), ecc., hanno potuto dimostrare che la reazione di Wassermann sul sangue risulta sempre positiva così come nella sifilide, e sempre positive sono anche la reazione di Kahn (SCHOBL e RAMIRY 1926, GARCIA 1927), la reazione di Meinicke (VON

BULOW 1928) e più ancora la reazione di Vernes (MONSERRAT 1931) le quali si dimostrano particolarmente sensibili ed utili nella pratica.

Invece poi, al contrario che nella sifilide, mai nella framboesia le reazioni di fissazione e di flocculazione dànno risultati positivi sul liquor come potè essere dimostrato nel 1928 da DE SILVA ARAUYO su numerosi framboetici in differenti stadi di malattia, lo stesso anno a Giava da HEINEMANN il quale potè osservare 270 individui affetti da framboesia con manifestazioni delle più svariate ed ancora nel 1938 da SLAMET e SUDIBYO che praticarono la reazione di Wassermann e le reazioni di Meinicke e Kahn sul liquor di 123 sifilitici e di 101 framboetici, con segni clinici obbiettivi che spesso presentavano note di rassomiglianza.

Ed a tal proposito è importante tener presente che, essendo i risultati sierologici ottenuti nella framboesia mediante un antigene estratto da una lesione pianica primaria non ulcerata assai discordi e controversi (CASTELLANI, BOWMANN, GOODPASTURE, DE LEON, ecc.) laddove i risultati ottenuti con gli stessi antigeni che per la sifilide sono sempre positivi, si deve ritenere che per la mancanza di un antigene realmente specifico, è impossibile differenziare per mezzo delle reazioni sierologiche la sifilide dalla framboesia.

CRITERI TERAPEUTICI. — Può avere infine importanza, ai fini diagnostici, il criterio terapeutico? Esperienze di MATTLET hanno confermato, sin dal 1933, l'opinione già espressa dal CASTELLANI e da altri studiosi, che la spirocheta pertene risente molto poco del trattamento mercuriale, mentre è più sensibile della spirocheta pallida all'arsenico ed al bismuto. Il BLACKLOCK a sua volta, nello stesso anno, affermava che, nella sua pratica, moltissime volte anche nella sifilide i risultati della cura mercuriale erano stati quasi del tutto negativi.

Ciononostante, se anche oggi la quasi totalità degli AA. ritiene che effettivamente l'azione del mercurio nella framboesia è assai scarso, non si può con questo avere una norma precisa per affermare l'esistenza del criterio terapeutico come criterio differenziale di una certa importanza.

In conclusione quindi tutti questi dati epidemiologici, etiologici, clinici e terapeutici che hanno dato adito a tante discussioni da parte di numerosissimi studiosi, possono ritenersi sufficienti per dare una luce chiarificatrice sul problema dualistico e diagnostico framboesia-sifilide ?

Allo stato attuale, dopo quanto ho esposto, non mi pare che vi debba essere alcun dubbio sulla dualità della sifilide e della framboesia che, pur avendo dei punti di grandissimo contatto, debbono considerarsi due entità morbose perfettamente differenti.

Tra i criteri considerati tre sono sufficienti per convalidare questa mia asserzione : 1) Il criterio epidemiologico il quale mentre ci rivela una sifilide diffusa in tutto il mondo ci mostra una framboesia localizzata solo in alcune parti del mondo. 2) Il criterio etiologico attraverso due dati importanti : un dato è quello che le due spirochete della sifilide e della framboesia, pur quasi identiche dal punto di vista morfologico e pur mostrando in cultura solo delle differenze riguardo alla durata della loro virulenza (NOGUCHI, MATTLET) presentano un comportamento biologico tale (HALLEMBURGER, HASSELMANN, MATTLET, SCHOBL, SCHUFFNER, SIEBERT, TAKAHASI, TURNER, ecc.) che non lascia alcun dubbio sulla loro differente identità. Altro dato è quello della possibilità di reinfezione nella sifilide che finora non è ammessa nella framboesia e dell'assoluta mancanza di immunità crociata fra le due malattie. I lavori sperimentali di CASTELLANI, BAERMANN, CHARLOUIS, HERBSTADTER, HOFFMANN, NEISSER e le osservazioni di BESTION, GOODMAN, RAYAM ne sono luminosa conferma. 3) Il criterio clinico istologico in quanto la differenza delle lesioni istologiche del bottone pianico e dell'ulcera sifilitica, come si è potuto vedere nell'uomo e soprattutto nelle scimmie ed in altri animali nei numerosissimi esperimenti da me riferiti, sono sempre nettamente spiccate e si possono riassumere nel senso che nel bottone pianico, come si è ampiamente descritto, le modificazioni proliferative dell'epidermide sono molto più accentuate che nell'ulcera sifilitica, l'infiltrazione plasmacellulare è assai più diffusa, i vasi sanguigni non hanno tendenza all'ispessimento delle pareti e, al contrario dell'ulcera dura, non vi sono cellule giganti.

Ma, una volta risolto il problema dualistico ed ammesso quindi che le due malattie, sifilide e framboesia, rappresen-

tano due entità morbose perfettamente differenti e distinte l'una dall'altra, sorge di conseguenza un altro problema, e cioè quello di porre una giusta diagnosi di fronte ad alcuni segni clinici o a delle vere e proprie sindromi che dal punto di vista obbiettivo si possono presentare allo stesso modo e nell'una e nell'altra affezione. Come ho ampiamente documentato, pur essendo le lesioni fondamentali della sifilide e della framboesia nettamente diverse, data l'affinità delle due malattie, al pari di quello che avviene in altre affezioni consimili, vi possono essere delle manifestazioni cliniche che non sempre il solo criterio obbiettivo riesce a chiarire.

Per quanto riguarda le manifestazioni primarie e secondarie, sia nella sifilide che nella framboesia esse presentano in genere dei caratteri obbiettivi che orientano facilmente il medico pratico. Ma talora, se ci si trova di fronte a dei sifilodermi vegetanti di aspetto framboetico o a delle placche circinate da framboesia di forma sifiloide, quale criterio potrà farci porre la giusta diagnosi?

Io credo che in presenza di casi del genere non esista altro criterio all'infuori di quello anamnestico e di quello epidemiologico che possano darci una luce effettiva ed orientare verso la diagnosi.

Ma soprattutto nel caso di manifestazioni terziarie delle due malattie più facilmente ci si può trovare di fronte a dei quadri obbiettivi che non differiscono affatto per l'una e per l'altra affezione. Vi sono, è vero, anche in questi periodi terziari lesioni tipiche dal punto di vista obbiettivo. E così sono, ad esempio, le lesioni aortiche e le lesioni del sistema nervoso. Come appare difatti da tutti gli studi fin qui praticati, sembra che effettivamente mai nella framboesia si riscontrano proliferazioni endoteliali a carico dei vasi e dell'aorta in specie, ed oltre le osservazioni obbiettive di numerosi autori, mi sembra che siano degne di rilievo le accurate recenti esperienze di TAKAHASI che, in esperimenti durati parecchi anni, mentre è riuscito a riscontrare frequentemente alterazioni istologiche aortiche in conigli infetti da *Treponema pallidum*, mai è riuscito a mettere in evidenza alterazioni del genere in conigli infetti da *Treponema pertenue*.

Così, nonostante sia stato elevato da qualche autore (BOTREAU-ROUSSEL) la possibilità dell'esistenza della tabe dorsale di origine framboetica in casi da me riferiti, espe-

rienze condotte a riguardo da molti studiosi (MATTLET, VAN NITTSSEN, ecc.) e soprattutto da SLAMET e SUDIBYO, non sono mai riuscite a mettere in evidenza lesioni del sistema nervoso centrale che possono comunque rassomigliare alla tabe dorsale o alla paralisi progressiva. E del resto la stessa reazione di Wassermann nel liquido cerebrospinale, come risulta da numerosissime osservazioni, mai è stata trovata positiva in individui con manifestazioni tardive della framboesia.

Al contrario, per altri tipi di lesioni terziarie non è possibile diagnosticare la malattia con il solo criterio clinico obiettivo nè è possibile servirsi del criterio sierologico o di quello terapeutico che rispondono allo stesso modo in entrambe le affezioni.

Così le lesioni oculari che dapprima erano state negate nella framboesia (irite, irido-ciclite e perfino cheratite parenchimatosa) sono state poi riscontrate e descritte da CASTELLANI, LEBER, ZIYL, DAKKER, TAKAHASI, ecc. in individui framboetici e non sifilitici e per esse nessun criterio differenziale può praticamente essere ritenuto sufficiente per la diagnosi.

Così le lesioni del sistema scheletrico, consistendo nel periodo terziario dell'una e dell'altra malattia, si potrebbero differenziare, secondo il ROUSSEL, tenendo presente che mentre nella sifilide esse tendono alle forme iperplasiche ed assai di rado necrosanti, nella framboesia sono invece assai più necrosanti. Ma tale distinzione nella pratica non è possibile.

Ne è possibile il dire, allorchè ci troviamo di fronte a quelle entità morbose che costituiscono il cosiddetto goundou o le nodosità iuxta-articolari o anche le mutilazioni ororino-faringee, in base ai soli criteri clinici obbiettivi anche più minuti, se esse siano di natura luetica o framboetica.

Anche in questi casi gli unici criteri che possono quindi effettivamente orientare devono essere ritenuti quello anamnesticco (infezione luetica o framboetica sofferta in passato) e quello epidemiologico (regioni dove il paziente ha vissuto), criteri che nella grande maggioranza dei casi ci faranno porre la giusta diagnosi.

Se però ci si trovasse dinanzi a dei casi difronte ai quali nessuno di questi due criteri è capace di dare un giusto orientamento e perchè l'individuo malato non ricorda o non sa

precisare se e quali lesioni pregresse ha avuto, e perchè l'osservazione avviene in una regione di framboesia endemica dove peraltro esiste anche la sifilide, si può ricorrere ad una prova che già il BOTREAU-ROUSSEL ha eseguito e descritto in casi di goundou capitati alla sua osservazione. Sfruttando cioè il dato oggi ammesso che nell'individuo framboetico si stabilisce una permanente immunità verso la malattia, si inocula al soggetto in esame, mediante scarificazioni cutanee, del materiale prelevato da un framboesoma in atto: nel caso che la sindrome da diagnosticare ha una origine framboetica, non si determina alcun attecchimento della nuova spirocheta inoculata.

### BIBLIOGRAFIA

- AIKAWA. — Experimentelle Studien über die Unterscheinungsmöglichkeit Zwischen Frambosie und syphilis. J. Mitt. Die manifeste Infektion der Mäuseframbose. « Jap. Journ. Exper. Med. », 13, 1935.
- ACQUAVIVA COPPOLA M. — Considerazioni su di un caso di framboesia. « Rass. Cl. Ter. e Scienze Aff. », fasc. VI, 1939.
- ARNAUD A. — Syphilis et pian seraient ils une même et seule affection? « Brux. Med. », 1931.
- AYUYAO C. — Tertiary manifestations of yaws in the larynx. « Philippine Ist. Med. Assoc. », 1925, n. 11-331.
- BAKKER. — Demonstration von keratitis parenchymatosa framboetica mit Diskussion. « Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie », 61, 103, 1921.
- BERGMAMM. — Ist die syphilis eine mutation der framboesia? « Dtsch. Med. Wschr. », 1939.
- BLACKLOCK D. B. — Yaws and syphilis. « Ann. Trop. Med. e Paras. », vol. 26, n. 3, 1932.
- ID. — Yaws and syphilis. Two diseases or one? Vol. 30, n. 11, 1933.
- BOTREAU-ROUSSEL. — Formes tabo-paralytiques du pian. « Mars. Med. », 15, 1939.
- ID. — Osteite pianique e gundu. « Coll. Soc. Path. Exot. », Masson 1925.
- BURNER R. — Les nodosités juxta-articulaires et leurs rapports avec la syphilis. « La Presse Medical », 49, giugno 1933.
- BUTLER. — De la treponemose en marge des rapports du pian et de la syphilis. « Ann. Derm. et Syph. », vol. 2, n. 11, 1931.
- ID. — Yaws and Syphilis. Two diseases or one? « Amer. Journ. of U. Path. », vol. 4, 1934.
- CALLANAN J. C. — Framboesia. « Dublin M. D. Thesis Trop. Dis. Bull. », 23, 1926.
- CARMAN. — A case of simultaneous infection with yaws and primary syphilis. « Trans. Roy. Soc. Trop. Med. e Hyg. », n. 25, 1935.
- ID. — The relationship of yaws and syphilis. Are they two diseases of one? « East Afric. Med. Journ. », vol. 12, n. 5, 1935.
- CASTELLI. — Framboesia sperimentale nel coniglio. « Biöch. e Terapia Sperim. », 1912.

- CASTELLANI. — Spirochaetes in yaws. « Brit. Med. J. », 1905, n. 25, 1430.
- ID. — Is yaws syphilis? « J. Trop. Med. Jan. », 1906, I.
- ID. — Note on the spirochaete of yaws. « Brit. Med. J. », 23, 1907.
- ID. — Experimental investigation of Framboesia (Yaws). « Journ. of Hyg. », 7, 558, 1907.
- CASTELLANI A. e CHALMERS A. J. — « Manual of Tropical Medic. Bail », London, 1913.
- ID. ID. — Framboesia tropica. « Byam e Archibald practice of Medicine in the Tropics », London, 1922.
- CASTELLANI e JACONO. — « Manuale di Clinica Tropicale. Rosemb. e Sellier », 1937.
- CHAMBERS. — Further lights on the « Yaws-syphilis » problem. « Trans. Roy. Soc. Trop. Med. e Hyg. », 31, 1937.
- COLONNELLO F. — Criteri di diagnosi tra framboesia tropica e sifilide. La diagnosi istologica. « Arch. Ital. di Anat. ed Istol. Patol. », fasc. I, 1941.
- DARRIER J. e SABOURAUD R. — Nouvelle pratique dermatologique. Masson Ed., 1936.
- DUPREY A. B. — A contribution on the question of Yaws in Syphilis. « Journ. Trop. Med. », 3, 6, 1920.
- ECKER e GAMMEL. — Sur le problème de la culture du Treponema pallidum virulent. « I Congres Intern. de Microb. », 1930 Paris.
- ESSID W. R. F. — De oudste beschrijvingen van den rhinopharyngitis mutilans, tevens een historisch bewijs, dat deze aandoening van framboetischen en niet van luëtischen aard is. « Gen. Tijds. v. Nederl. Indie », 563-578, 1936.
- FERRIS e TURNER. — Comparative Histology of yaws and Syphilis in Giamaica. « Arch. Pathol. », 24, 6, 1937.
- ID. — Comparison of Cutaneous lesions produced in Rabbits by intracutaneous inoculation of Spirochetes from Yaws and Syphilis. « Arch. Path. », 26.
- FONTANA A. — Sifilide e malattia venerea. U.T.E.T., 1940.
- FOURNIER A. — Traité de la syphilis. Rueff. Edit., 1908.
- FOURNIER L. e SCHWARTZ A. — Pluralité des treponèmes. « Ann. de l'Institut. Pasteur. », Tome 37, 1923.
- HASSELMANN C. M. — Symptomatology and Pathology of Yaws and Syphilis. « From Berichte d. Phys. Med. Gesellschaft Wurrburg. », 51-69, 1937.
- HOFFMANN. — Gemeinsame amerikanische Herkunft der tropischen Framboesie und Syphilis auf Grund neuer forschungsergebnisse und knochengunde. « Munch. Med. Wschr. », 1939.
- GALLEVAERT, GERNIERS. — Pian et syphilis sont ils une seule et même affection? « Bruxell. Med. », 1930.
- GOODMANN H. — Framboesia tropica and Syphilis. « Porto Rico. Health Rev. », 1-3, 1926.
- GOODMANN e TRAUB. — Framboesiform Syphilid. « Ann. de Dermat. », 7, n. 5, 619, 1923.
- HARPER P. H. — Report on the Treatment of Figians Yaws and Syphilis in Indians by 606. « Fij Col. Office », 1912.
- HASSELMANN. — Our present conception of the relationship of yaws to syphilis - from Caducens. « Univ. of Hong Kong. », n. 3, 1932.
- ID. — Ulcer of the leg. Its localization as a point of differential diagnosis in syphilis and yaws endemic countries. « Arch. Dermat. e Syphil. », vol. 28, 1933.
- ID. — Zur Klinik, Symptomatologie und Zoimologie von framboesie und syphilis. « China Med. Journ. », vol. 45, 1931.

- HASSELMANN. — Symptomatology and Pathology of yaws and syphilis. «From Berichte d. Phys. Med. Gesellschaft Wurrburg», 51-69, 1937.
- ID. — Framboesie and Syphilis. «Zbl. Hautkrkh.», 33, 273, 1930.
- ID. — What is yaws? and what is syphilis? «From St. Luke's Hosp. Ai. Ass. News Letter», 14, 1937.
- HERMANS. — Framboesia Tropica - Acte Leidensia. «Scholae M. Trop.», 168, 1931.
- HEWER. — Some observations on yaws and syphilis in the Southern Sudan. «Trans. Roy. Soc. Trop. Med. e Hyg.», vol. 27, n. 6, 1934.
- HOFFMANN. — Experimental framboesia (differential diagnosis). «Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.», 43, 1937.
- HU CH'NAU-K'UEI) e FRAZIER. — Isolation of Treponema pallidum from iuxta articular nodules. «Proc. Soc. Experim. Biol. e Med.», vol. 29, n. 9, 1932.
- JAHNEL F. — Über die Heilwirkung von Rhodium verbindungen bei der experimentellen Syphilis und Framboesie. «Klin. Wschr.», 1937.
- JAHNEL F. e J. LANGE. — Ein Beitrag zu den Zezeichnungen zwischen framboesie und Syphilis die Framboesie. «Munch. Med. Wschr.», 72, 1925.
- ID. ID. — Syphilis und Framboesie in Zichte neuerer experimenteller Untersuchungen. «Klin. Wschr.», 7, 2133, 1928.
- JOYEUX CH e SICÈ A. — «Précis de Médecine Coloniale», 1936.
- LENTI P. e SERRA G. — Il Pian. «Annali di Pat. Trop. e di Parass.», 6-7, 1940; 1-2, 1941.
- LESCOUZEC. — Syphilis avec réactions méningées et pian chez les indigènes du Cameroun. «Arch. Inst. Prophylac.», vol. 6, n. 2, 1934.
- MANSON P. e BAHR. — Tropical diseases, 1940.
- MATTELET G. — Note au sujet de l'hérédité de Pian. «Ann. de la Soc. Belge de Méd. Trop.», xiii, 1933.
- ID. — Syphilis et pian. «Brux. Med.», n. 46, 1933.
- MONTEL R., COOPERT. — Lesion osteo-periostiques tertiaires dans le Pian. Aspects radiologiques. «Bull. Soc. Path. Exot.», 25, 1932.
- MULLER A. — Framboesie und Syphilis. «Dtsch. Méd. Wochenschr.», 5, 369, 1923.
- NEISSER A., SIEBERT e SCHUEHT. — Sind Syphilis und Framboesie verschiedene Krankheiten? «Arch. Schiffs u. Tropenhyg.», 12, 1908.
- NITSEN R. VAN. — Le pian et la syphilis seraient ils une seule et même affection? «Brux. Med.», 11, 1930.
- ID. — Pian et syphilis. Caractères différentiels. «Brux. Med.», n. 31, 1933.
- NOEL P. — Pian des muqueuses. «Ann. Derm.», 2, 72, 1921.
- NOGUCHI. — La culture du tréponème pâle. «Presse Médical», oct. 1913, p. 801.
- PARHAM J. C. — The relation between syphilis and yaws as observed in American Samoa. «Amer. Journ. of Trop. Med.», vol. 2, 1922.
- PELTIER. — Presentation d'une malade. Syphilis ulcère-végétante ou pian? «Bull. Soc. Path. Exot.», vol. 28, n. 2, 1935.
- SANNICANDRO G. — Le nodosità iuxta-articolari di Janselme. Etiologia, Clinica, Anatomia-patologica. «Giorn. Ital. di Dermat.», 68-1414, 1927.
- SCHERESCHESKI. — Züchtung der spirocæta pallida. «Deut. Med. Woch XXV», p. 835.
- SCHUFFNER e BAERMANN. — Die framboesie-Syphilisgruppe. «Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.», 1922.
- SENSINI P. — Reinfezione e superinfezione sifilitica. Tip. Ed. Torino, 1916.

- SHARPE W. — Notes on a case apparently identical with «Goundou» occurring in London. «Trans Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.», 1928.
- SLAMET, SUDIBYO B. M. — Vergelijkend onderzoek van de liquores bij framboesia tropica en syphilis. «Gen. Tijds. v. Nederl. Indie», 31, 1939.
- SOLLINI. — Pian e sifilide. Ubicismo o dualismo? «Arch. Ital. Sc. Med. Col. e di Parass.», vol. 16, n. 3, 1935.
- STANNUS. — Yaws and Syphilis. «Empire Soc. Hyg.», 1936.
- TAKASAKI S. — Keratitis and Iritis framboetica. «Acta Dermat.», Kyoto, 1926.
- ID. — Beiträge zur histopathologischen Untersuchung der experimentellen Syphilis und Framboesie bei kaninchen. Patologische Veränderungen der Aortenwand. «Japanese J. Exper. Med.», vol. 15, n. 5, 1937.
- ID. — Beiträge zur histopathologischen Untersuchung der experimentellen ecc. Orchitis und Initialsklerose der Rückenheit sowie des Hodensacks, id., vol. 15, n. 6, 1937.
- TRUFFI. — Congresso Ital. di Dermatol. «Giorn. It. Mal. Ven. e della Pelle», 705, 1924.
- TURNER. — Studies on the relationship between yaws and syphilis. «Amer. Journ. Hyg.», 25, 1937.
- WILLIAMS. — Pathology of yaws. Especially the relation of yaws to syphilis. «Arch. Path.», vol. 20, n. 4, 1935.
- 

347660

