

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL' UNIVERSITÀ DI ROMA

DIRETTA DAL PROF. GUIDO BACCELLI

Sezione di Patologia Speciale Medica

DIRETTA DAL PROF. EUGENIO ROSSONI

DELLA
INFEZIONE MALARICA

PEL

Dott. VINCENZO CARAFFA

(assistente di Patologia Medica)

ESTRATTO

dalla « Gazzetta Medica di Roma », Anno XXXIV.



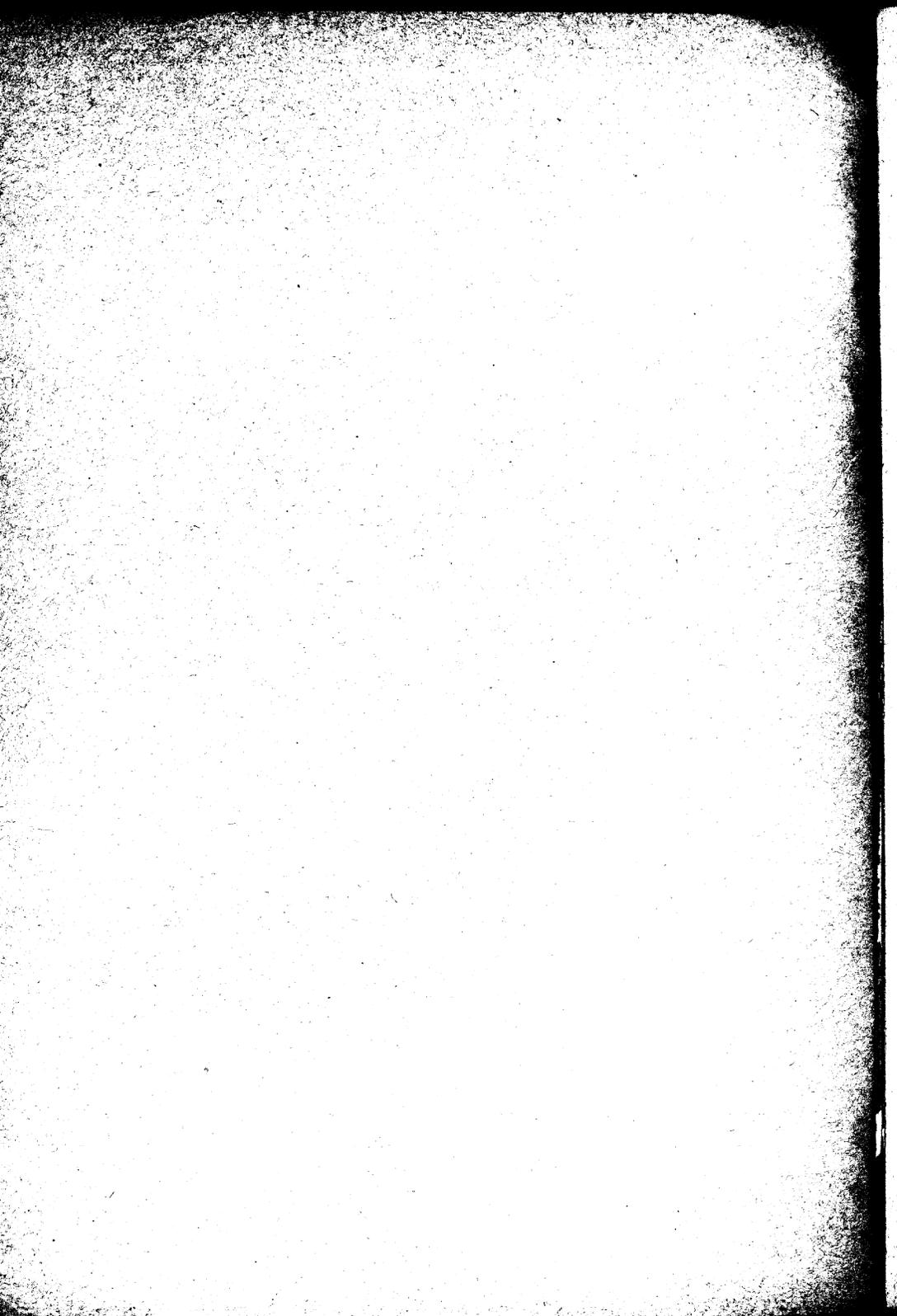
ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI PALLOTTA

Via del Nazareno, 14

1908

80
B
67



*Mi onore amico Prof. Dott. Giorgi.
Ameglio, aspettando per Tom. A.*

REGIO ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL' UNIVERSITÀ DI ROMA

DIRETTA DAL PROF. GUIDO BACCELLI

Sezione di Patologia Speciale Medica

DIRETTA DAL PROF. EUGENIO ROSSONI

DELLA
INFEZIONE MALARICA

DEL

Dott. VINCENZO CARAFFA

(assistente di Patologia Medica)

ESTRATTO

dalla « Gazzetta Medica di Roma », Anno XXXIV.

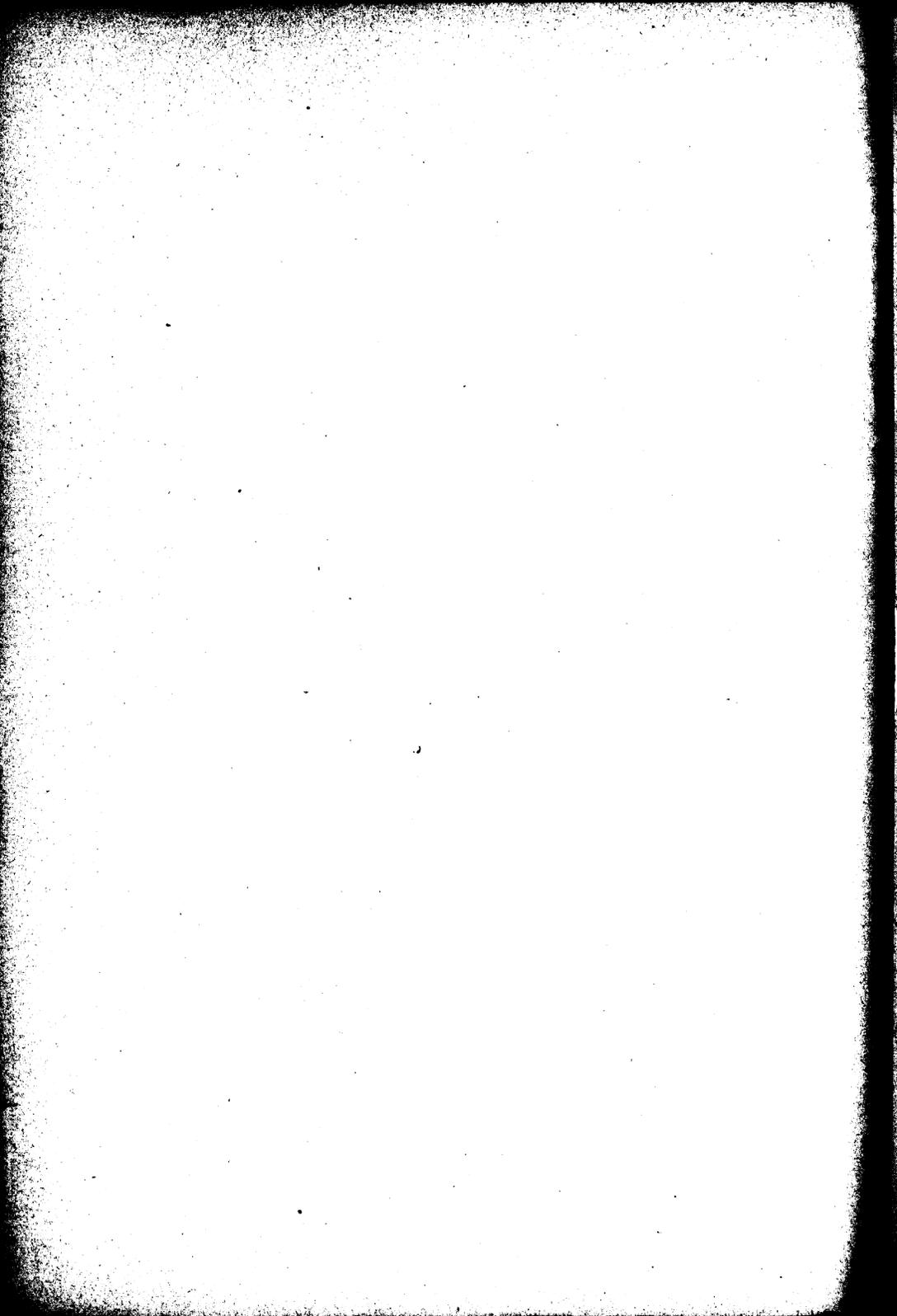


ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI PALLOTTA

Via del Nazareno, 14

—
1908



PREFAZIONE

Le pubblicazioni che in questi ultimi anni sono venute comparando intorno alla malaria, sono così numerose ed interessanti, che lo studioso il quale volesse farsi un concetto sintetico dell'infezione, in base alle attuali conoscenze, dovrebbe consultare non pochi autori ed impiegare non poco tempo.

D'altro canto, il capitolo della malaria anche nei trattati di patologia medico più recenti ed accreditati, non è stato svolto con quella larghezza nè sempre con quella precisione che l'argomento richiedeva.

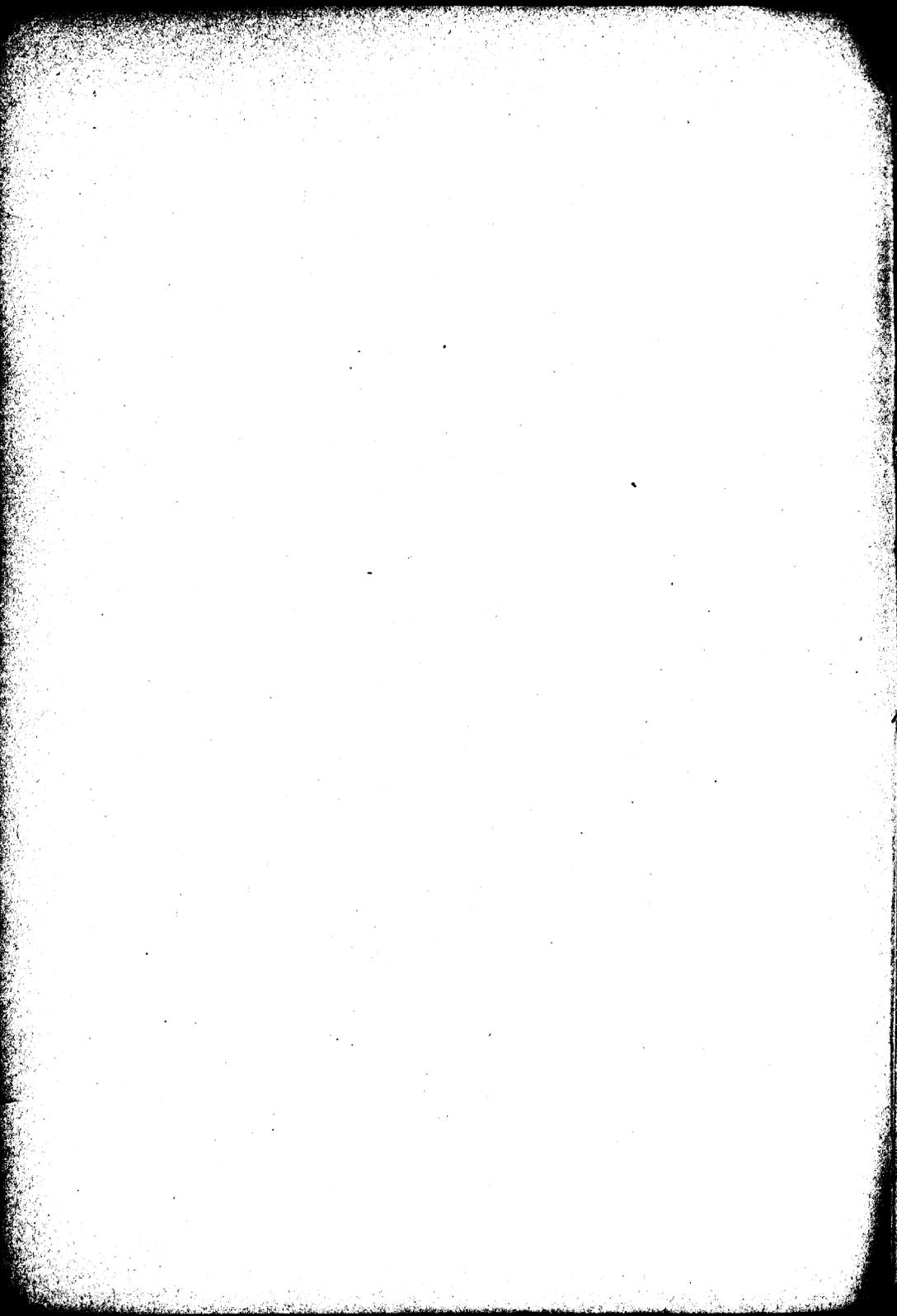
E' per colmare appunto tale lacuna, che ho cercato di riassumere in modo piano e conciso le nozioni più importanti che, su tale affezione, dovrebbero interessare il medico pratico.

Nella breve esposizione, è stato mio intendimento di non perdere mai di vista il parassita malarico; giacchè è solo dalla conoscenza esatta dello sviluppo ciclico di esso, che possiamo interpretare il ritmo dei vari tipi febbrili e dedurne le norme per la somministrazione razionale della chinina; è per la conoscenza delle altre proprietà biologiche del parassita stesso, che possiamo renderci ragione, se non di tutti, almeno della maggior parte dei sintomi che accompagnano l'infezione palustre.

M'auguro che il modesto mio lavoro possa riuscire di pratica utilità.

Dott. VINCENZO CARAFFA.

Roma, 1 Giugno 1908.



CAPITOLO I.

Quadro generale e sintetico dell'infezione malarica

I. - **Etiologia-Sintomi.** - La malaria è un'infezione determinata da un parassita (1) della classe degli sporozoi, sotto-classe degli émosporidi, il quale presenta due cicli di vita: uno asessuale, che si compie nei globuli rossi dell'uomo e che determina le febbri malariche con tutte le sue conseguenze; l'altro sessuale, che si compie in alcune specie di zanzare (anopheles).

I parassiti della malaria, (i quali, come vedremo in seguito, sono di tre specie e vanno sotto il nome generico di plasmodi della malaria o anebe¹), posseggono due proprietà fondamentali: la pirogena e l'emolitica; sono sprovvisti di qualunque azione flogogena.

Il Baccelli illustrò il meccanismo della infezione malarica riconnettendolo, con fine critica, alla vita endoglobulare del parassita, alla sua scissione, alla effusione delle sue spore e dei suoi prodotti tossici nel plasma sanguigno.

« Si hanno così, egli afferma due fatti precipui: l'emodiscrasia morfologica e l'emodiscrasia chimica. La morfologica, costituita dalla iattura progressiva del globulo rosso, (per la presenza di un parassita che ci vive a carico), va dai danni

(1) I parassiti della malaria non sono funghi come lo sono i bacilli o microbi della tubercolosi, del tifo, del colera ecc.: ma sono invece protozoi o primi animali, semplicissimi, costituiti da una piccola massolina di materia vivente.

redimibili alla sistematica ipoglobulia, all'anemia progressiva fino alla cachessia conclamata, e non accende di per sé necessariamente la febbre; la chimica, costituitasi dal versarsi nel plasma delle spore e delle ematossine, determina e sostiene la febbre ».

Le manifestazioni cliniche tipiche della malaria consistono:

1° In accessi febbrili che si ripetono regolarmente dopo un periodo di apiressia: ogni accesso febbrile è caratterizzato dalla successione regolare di tre stadi, quello cioè del freddo, del calore e del sudore;

2° In una tumefazione splenica considerevole;

3° In un'anemia tanto più intensa quanto più numerosi furono gli accessi febbrili; ma che può svilupparsi anche in individui, i quali, pur infetti di malaria, non soffersero mai di febbre; è accompagnata da splenomegalia ed epatomegalia, e quando diventa cronica e grave prende il nome di cachessia malarica.

II. - Infezione malarica acuta e cronica. - L'infezione malarica può avere un decorso acuto e un decorso cronico.

Acuto, quando dopo un numero vario, ma limitato, di accessi febbrili, si ha la guarigione o spontaneamente o per virtù del rimedio specifico: (la chinina); cronico, quando l'infezione dell'organismo continua per mesi ed anni.

Il decorso cronico si può verificare per tutte le specie d'infezione malarica (terzanaria primaverile, quartanaria, estivo-autunnale); in esso però si debbono distinguere i casi di cronicità, nei quali l'infezione avvenne una sola volta, da quelli in cui si ebbero successivamente nuove infezioni.

La infezione cronica, si fa manifesta per il ripetersi degli accessi febbrili ad intervalli più o meno lunghi, per il tumore della milza e del fegato, per lo stato anemico secondario e sue conseguenze. Sebbene detta infezione possa anche manifestarsi

senza febbre, con la sola anemia e il tumore della milza; pure, nella generalità dei casi, il sintoma fondamentale è costituito dal ripetersi degli accessi febbrili, cioè dalle recidive.

« La cachessia malarica è lo stadio più avanzato del deperimento organico, causato dalle infezioni progressive; quando queste si sono protratte e succedute per lungo tempo, quando gl'infermi continuano a soggiornare nei luoghi malarici in condizioni igieniche miserevoli; si passa alla cachessia, la quale, a differenza di quella cancerosa, diabetica, addisoniana ecc. non è assolutamente letale, e della stessa si può risorgere ». (Marchiafava).

Il cachettico, caduto in una grave anemia, presenta giallo terreo il colorito della cute, languido lo sguardo e si mostra denutrito, debole, torpido, apatico. Esso, per la rilevante spleno ed epatomegalia ha tumido il ventre; a causa dell'anemia e della debolezza del miocardio, si affanna al più lieve movimento; va spesso soggetto a disturbi nervosi, ad emorragie dal naso e dalle gengive, ad inappetenza, dispepsia e diarrea. In una parola, presenta tutto il quadro di un grave decadimento organico, rispecchiantesi ne' suoi occhi illanguiditi e smorti.

III. - Forme afebrili di malaria. - Abbiamo già detto come vi possano essere individui affetti da malaria cronica, senza che essi abbiano mai avuto febbri: aggiungiamo, che si possono anche manifestare casi gravissimi e financo mortali di malaria decorrenti senza febbre, o tutt'al più con leggere elevazioni di temperatura e presentanti il quadro di una perniciosa afebrile, alla quale gli antichi medici davano il nome di perniciosa larvata.

Oltre a ciò, in rapporto all'infezione malarica sono stati descritti alcuni stati morbosi decorrenti senza febbre, comparenti in forma intermittente, ed ai quali venne dato il nome di intermittenti larvate. In queste forme, l'accesso febbrile viene

sostituito da altri sintomi anormali, fra cui primeggiano le nevralgie, massime nel ramo frontale del trigemino; più raramente degli altri territori di questo e di territori di altri nervi, quali lo sciatico, il crurale, il frenico ecc.

Sotto il nome di larvata sono stati anche descritti crampi, anestesia, paralisi, emorragie, edemi cutanei, eritemi, idropi articolari, accessi asmatici e sintomi gastrointestinali intermittenti (dispepsia nervosa, cardialgia, enteralgia, diarrea ecc.).

Gli accessi, durano da mezz'ora ad alcune ore; sono spesso accompagnati da disturbi del benessere generale, e, loro caratteristica è l'intermittenza, la periodicità e l'attenuazione o scomparsa di essi in seguito alla somministrazione razionale della chinina.

IV. - **Complicazioni.** - La malaria può complicarsi con varie infezioni tra le quali: la polmonite, il tifo, la tubercolosi ecc.

La malaria e la polmonite possono coesistere, dando la così detta *proporzionata pneumonica*, magistralmente illustrata dal Baccelli, e nella quale, alla febbre della polmonite si sovrappongono gli accessi della febbre malarica.

Non esiste però una polmonite da malaria, determinata cioè dal parassita di questa, giacchè secondo la giusta affermazione del Baccelli, la malaria non può produrre una flogosi del polmone, perchè manca di attività flogogena. Le così dette: perniciosa pneumonica e intermittente pneumonica, non sono dunque che febbri esclusivamente malariche, le quali durante l'accesso febbrile presentano sintomi toracici simulanti un processo pneumonitico. Tali sintomi sono dovuti a condizioni iperemiche del polmone; si dileguano col dileguarsi della febbre e possono riapparire col ritornare dei nuovi accessi.

Così pure, la febbre continua tifosa può complicarsi a quella malarica, dando la *febbre proporzionata del Torti*, cioè una

febbre tifosa, nel decorso della quale si manifestano gli accessi della intermittente malarica.

La proporziata del Torti, va distinta dalla subcontinua tifoide, sulla quale fin dal 1866 il Baccelli richiamò l'attenzione: quest'ultima è una febbre esclusivamente malarica, senza intermissioni manifeste e con sintomi tifosi.

Anche il colera, la dissenteria, le malattie esantematiche, le infezioni puerperali possono associarsi alla malaria.

In quanto alle complicazioni con la tubercolosi, il Marchiafava in base alla sua grande esperienza ha formulato le seguenti proposizioni:

a) La tubercolosi in atto, anche estesa, non esclude la infezione malarica anche letale;

b) Se la infezione malarica colpisce organismi con tubercolosi, questa non si arresta, ma può acquistare la tendenza a diffondersi fino a dare una tubercolosi miliarica.

Non va dimenticato che la insolazione possa complicarsi alla infezione malarica, rendendola talvolta anche perniciosa.

V. - Successioni morbose. - Come in altre infezioni, così anche in quella malarica, non di rado si osserva che alla cessata infezione, quando cioè si è spenta la sua fase febrile, succedano manifestazioni morbose, il cui nesso è strettamente legato alle gravi alterazioni del sangue indotte dal parassita malarico, ed alle lesioni degli organi interni.

L'anemia, è una delle successioni morbose più frequenti della malaria; essa generalmente ha i caratteri di un'anemia semplice, presenta cioè diminuzione dei corpuscoli rossi (oligoemitemia) con proporzionale diminuzione dell'emoglobina (oligocromemia) e conseguentemente il valore globulare è pressoché normale.

Talora però si possono avere anche anemie perniciose.

L'alterazione più comune che si produce nel fegato, in se-

guito a ripetuti attacchi febbrili, è l'ingrandimento notevole ed uniforme del suo volume, dovuto all'iperplasia del tessuto epatico e connettivale.

La milza, ingrandisce pur essa, e talvolta pel soverchio peso scende e diviene mobile nel cavo addominale. Tale ectopia e mobilità è spesso la causa dei dolori gravativi dell'addome, che alle volte s'irradiano e si accentuano col movimento. La forte tensione della capsula ed il rammollimento del parenchima, dovuti alla grande distensione dei vasi della polpa, sono la causa del grave accidente, costituito dalla rottura della milza.

In quanto all'apparato renale; come successioni morbose della malaria, possiamo avere la nefrite acuta e la nefrite cronica, nonché l'uremia quale svolgimento di esse.

Si può avere l'anasarca essenziale cioè senza manifeste alterazioni del rene (urina senza albumina e senza cilindri); si può avere l'anasarca con cilindruria senza albuminuria; ed infine l'anasarca con nefrite vera.

A carico del sistema nervoso si possono verificare le più svariate sindromi post-infettive: perturbazioni psichiche, emi e monoparesi, disturbi afasici, atetosici, nevriti, polinevriti, contratture, sindromi ricordanti il quadro della sclerosi a placche, sindromi di atassia acuta, sindrome cerebellare, miastenia, corea elettrica, paralisi spastica ed altri quadri sintomatici complessi.

Le alterazioni degli organi dei sensi riguardano specialmente la vista e l'udito. Tra le prime, ricorderemo l'amaurosi malarica, che può avere carattere temporaneo o permanente, ed in questo ultimo caso, può condurre anche alla cecità definitiva per atrofia del nervo ottico.

Tra le lesioni dell'orecchio, vari otoiatri descrivono come di origine malarica: l'otalgia intermittente, l'otite intermittente, la vertigine labirintica e la perdita dell'udito più o meno completa.

Infine, non va dimenticato che tra le più gravi successioni

mórbose della malaria bisogna ascrivere la cachessia, la quale può manifestarsi in modo acuto o cronico a seconda si presenti improvvisamente in seguito a sintomi imponenti; oppure poco a poco con sintomi lievi e dopo un certo tempo.

Nel quadro della cachessia cronica rientra anche quello descritto sotto il nome d'infantilismo malarico, caratterizzato da un deficiente ed anormale sviluppo organico accompagnato da anemia, tumefazione della milza ecc. Questo quadro è presentato da quei giovani che fin da bambini vissero in luoghi malarici, ed in modo più o meno duraturo risentirono i tristi effetti dell'infezione.



CAPITOLO II.

Il parassita malarico nell'organismo umano.

I. - **Del parassita malarico in generale.** Il Baccelli, fin dal 1876, aveva affermato che « la malaria è una potenza nociva più sentita che intesa. Essa però è nota nei suoi effetti: colpisce nell'organismo umano il tessuto sanguigno, e soprattutto il globulo rosso ».

Quattro anni dopo; la scoperta del parassita malarico fatta dal Laveran, confermava la divinatrice parola del Clinico di Roma. Fu merito poi del Marchiafava e del Celli l'aver completato e meglio illustrato la scoperta.

Il Golgi, scoprì e descrisse il ciclo biologico di questo parassita, legando a questo ciclo l'andamento ritmico della febbre.

Il parassita malarico, come è stato già detto, appartiene alla classe degli sporozoi, sottoclasse degli emosporidi, e presenta complessivamente due cicli di vita, in ciascuno dei quali si svolge una riproduzione diversa: l'asessuale, si compie nei globuli rossi dell'uomo (ospite intermedio); quella sessuale si compie in alcune specie di zanzare (ospite definitivo). Il ciclo evolutivo del parassita malarico è adunque complesso, poichè esso non si sviluppa solo nel sangue umano, ma anche all'infuori di questo ambiente e più precisamente nell'intestino della zanzara. È stato merito del Grassi, nel 1898, dopo la scoperta del Ross, l'aver indicato tra le zanzare il gruppo delle anofeline e principalmente l'*Anopheles Claviger*, come quelle che, poten-

dosi infettare succhiando il sangue dei malarici, trasmettono alla lor volta i parassiti malarici all'uomo. Il Bignami, nello stesso anno, ottenne in Roma il primo caso d'infezione malarica sperimentale sull'uomo; più tardi seguirono altri importantissimi studi del Grassi, Bignami e Bastianelli, tanto che oggi siamo tutti d'accordo nel fatto fondamentale che, alcune specie di zanzare, pungendo, prendano dall'uomo malato i parassiti, e, divenute infette, li inoculino di nuovo all'uomo; per cui la malaria è diffusa da uomo ad uomo per mezzo delle anopheles, le quali servirebbero esclusivamente come mezzo diffusivo.

In conclusione, gli studi testè accennati hanno assodato che nel corpo degli anofeli, che hanno succhiato sangue dai malarici, possono trovarsi dopo 12 o più giorni, degli sporozoi, i quali rappresentano il risultato della riproduzione sessuale del plasmodio compiutasi nella zanzara.

La via di penetrazione dei germi della malaria nell'organismo umano, la sola indiscutibile, è la via della pelle. La zanzara infetta, pungendola con la proboscide, v'inocula i sporozoi che essa tiene raccolti nelle glandole salivari; i sporozoi alla lor volta si sviluppano asessualmente nel sangue umano, ove prendono il nome generico di plasmodi.

L'infezione malarica può sperimentalmente trasmettersi ad individui sani con l'inoculazione del sangue tolto dai malati, sia nel periodo febbrile, sia nell'apirettico.

Premettiamo subito che vi sono tre ben distinte specie di parassiti malarici: parassiti estivo-autunnali, parassiti della zanzara primaverile e parassiti della quartana; e che una volta penetrati nell'organismo umano, prima che si sviluppino e determinino la febbre deve passare un certo tempo, detto periodo d'incubazione, il quale è compreso tra il momento in cui l'anofele infetto inoculò il parassita all'uomo, e l'inizio in questi del primo accesso febbrile.

La durata di questo periodo d'incubazione è stata comp $\frac{1}{2}$

tata e per mezzo di esperimenti, e per risultati clinici; complessivamente possiamo ritenere che essa vari dai 6 ai 14 giorni.

Il periodo d'incubazione della terzana estiva, va dai 2 ai 5 giorni, quello della terzana primaverile dai 5 ai 12 giorni, della quartana fino a 15 giorni.

Vi sono però anche casi d'incubazione prolungata. Si è veduto infatti che individui residenti in luoghi malarici, venuti in montagna; solo dopo 25 o 30 giorni da che erano tornati, presentarono la infezione malarica.

Si ritiene dunque che l'infezione malarica, una volta contratta, possa rimanere latente per un certo numero di giorni. E questa possibilità di latenza, spiegherebbe il fatto che si riscontra in luoghi malarici, ove vi sono individui dal quadro malarico: con milza grossa, anemici; senza che mai abbia avuto febbre. Noi non sappiamo in quali organi interni si vada a nascondere il parassita in questo tempo, perchè in circolo non si trova; come non sappiamo neppure dove lo stesso parassita malarico si localizzi, prima che avvengano le recidive.

Le infezioni malariche sono soggette a facili recidive, le quali possono verificarsi dopo periodi di latenza anche di 12 o 18 mesi. Questi lunghi periodi di latenza non sono oggi spiegati.

Premesso ciò, vediamo che cosa avviene del parassita, una volta che sia penetrato nell'organismo umano:

Esso dunque arriva all'uomo per mezzo della puntura della zanzara infetta, ed è rappresentato da un corpicciolo protoplasmatico dotato di movimenti ameboidi: dal plasma sanguigno, ove fu inoculato, entra nel globulo rosso, nel quale mano a mano s'ingrandisce nutrendosi dell'emoglobina e trasformandola in un pigmento bruno, privo di ferro, chiamato melanina, la quale si raccoglie in forma di granuli, di piccole masse, di bastoncelli etc. nello interno del parassita stesso.

Nell'interno del globulo rosso, il plasmodio, dopo un periodo di accrescimento, durante il quale raggiunge il suo com-

pleto sviluppo, (e che si compie in un tempo, variabile col variare di ciascuna specie di parassita), si moltiplica per divisione (sporulazione o moltiplicazione di alcuni autori) in tanti piccoli corpiccioli detti spore, gimnospore, o merozoiti, il cui numero, varia anch'esso col variare della specie stessa del parassita.

Il globulo rosso, contenente le gimnospore, si disfà; le gimnospore rimangono libere nel plasma ed invadono nuovi globuli rossi, per ricominciare in questi il ciclo evolutivo dell'accrescimento, della divisione e della sporulazione, col relativo ciclo febbrile; e così via.

Il ciclo evolutivo del parassita, vale a dire quel periodo compreso tra la sua entrata nel corpuscolo rosso e la sua divisione, moltiplicazione o sporulazione che dir si voglia, si compie, (lo ripetiamo), in uno spazio di tempo, diverso, secondo la diversa specie del parassita stesso; e, *dalla durata di quel ciclo dipende il tipo degli accessi febbrili.*

Così la quartana è prodotta da una specie di parassiti, che si sviluppa o matura in tre giorni (3×24); la terzana, da una specie che si sviluppa in due giorni (2×24).

II. - Legge di Golgi. Questi fatti si possono riassumere nella seguente legge di Golgi:

« I parassiti della malaria, quali organismi viventi compiono il loro ciclo evolutivo in un ben determinato periodo; questo periodo corrisponde al tempo compreso tra l'insorgenza dei due vicini accessi febbrili; naturalmente inclusa la corrispondente apiressia: l'insorgenza degli accessi coincide sempre con la fase riproduttiva (così detta sporulazione o divisione) di una generazione parassitaria. Conseguentemente ciascun tipo fondamentale di febbre deve essere in rapporto con un parassita avente speciale ciclo evolutivo ».

In altri termini: Le fasi dell'accesso febbrile sono in un rapporto costante con le fasi del ciclo evolutivo del parassita.

L'inizio dell'accesso febbrile coincide con la sporulazione del parassita e con il passaggio delle forme giovani, (merozoiti), nel sangue.

L'accesso febbrile termina quando tutte le forme giovani sono penetrate in nuovi globuli rossi; l'apiressia corrisponde al periodo di sviluppo endoglobulare del parassita, cioè dalla sua penetrazione nella emazia fino alla sporulazione.

Lo sviluppo dei singoli parassiti malarici della stessa specie e generazione, non si fa proprio contemporaneamente in modo assoluto; ma in tutte le forme malariche, a lato a parassiti giovani si trovano plasmodi adulti. In alcuni casi, questo fatto è dovuto anche alla presenza di due generazioni di parassiti appartenenti alla stessa specie.

Ad ogni modo, possiamo concludere, che questa regolare successione di fatti, o ripetersi regolare degli accessi febbrili, si verifica solo allorché esiste nel sangue un'unica generazione parassitaria; ma importa rilevare che nel sangue, possono esistere contemporaneamente, due, tre generazioni o colonie parassitarie della stessa specie, a diverso periodo di sviluppo e maturanti a diverso periodo cronologico di distanza.

A ciascuna di queste generazioni, deve corrispondere un accesso febbrile, avendosi corrispondentemente le note forme duplicate, triplicate, ecc. delle quali parleremo. Così ad esempio, supponiamo che un individuo soggiornante in luogo malarico sia punto tutte le notti da zanzare infette, e sia inoculato da parassiti quartanari; dopo le prime tre notti di soggiorno, avrà nel sangue tre generazioni di parassiti quartanari, le quali essendo state inoculate a distanza di circa un giorno di tempo, verranno a maturazione con lo stesso intervallo: donde una quartana tripla, vale a dire una febbre quotidiana di origine quartanaria. Se poi lo stesso individuo, seguita ad essere punto, ed a subire l'inoculazione di parassiti quartanari anche nelle notti successive, evidentemente, le nuove generazioni verranno

a sottoporsi alle prime, allineandosi, per dir così, con esse; e la febbre resterà quartana tripla senza irregolarizzarsi o complicarsi. Da quanto si è detto, facilmente si comprende come si possano avere invece delle forme più o meno irregolari, quando le colonie parassitarie nella maturazione e sporulazione si succedano a brevi distanze di tempo le une dalle altre.

Oltre a ciò lo stesso individuo può rimanere infetto da due specie di parassiti malarici, avendosi così un'infezione mista. L'esperienza ha però dimostrato che in questi casi le due infezioni tendono piuttosto a succedersi che a sovrapporsi. L'apparente trasformazione dei tipi febbrili può essere generata dal fatto, che data un'infezione mista, una delle specie parassitarie di essa può rimanere latente anche a lungo, e, dopo un certo tempo, per una qualsiasi causa occasionale, può ricomparire col tipo febbrile caratteristico. Così il Bignami riferisce il caso di un individuo che per vari anni aveva sofferto di febbri malariche a tipo vario: viene ricoverato all'ospedale con quartana tipica, della quale guarisce; dopo aver fatto un bagno freddo, è preso da febbre alta ed irregolare, ed all'esame del sangue si riscontrano i parassiti estivo-autunnali.

III. - Criteri sui quali è basata la distinzione in tre specie di parassiti malarici. Tutti oramai sono d'accordo nell'ammettere tre specie differenti di parassiti, a ciascuna delle quali, corrisponde una determinata specie clinica d'infezione malarica: parassiti della terzana primaverile, parassiti della quartana, parassiti estivo-autunnali.

Secondo Marchiafava, Bignami, ed altri osservatori, tale distinzione è basata sulle differenze morfologiche riscontrate nelle tre specie di parassiti, sulle differenze nelle durate dei loro cicli di sviluppo e sulle differenze epidemiologiche, riguardanti cioè la distribuzione geografica di ciascuna specie parassitaria e la varia stagione in cui ciascuna di esse predomina.

Ed infatti essi presentano:

1° Una perfetta costanza dei loro caratteri morfologici e biologici;

2° Un rapporto intimo, indissolubile con una specie clinica determinata;

3° La inoculabilità da uomo ad uomo con riproduzione della forma tipica parassitaria e clinica;

4° La mancanza di capacità di trasformarsi degli uni negli altri;

5° Dal lato epidemiologico poi, è noto, come vi sieno luoghi e stagioni in cui queste varie specie si trovino quasi isolate o domini l'una piuttosto che l'altra.

IV. - Le varie fasi che il parassita malarico compie entro l'emazia per raggiungere il suo completo sviluppo. - Il parassita malarico, entrato nel globulo rosso, mano a mano in esso si sviluppa e di esso si nutre, trasformandone l'*emoglobina* in una sostanza che, per il suo colorito bruno, prende il nome di melanina. Questa, sotto forma di piccoli granuli di pigmento si raccoglie entro il corpo del parassita stesso.

Il Marchiafava e il Celli però descrissero anche una varietà di parassiti appartenenti alla specie estivo-autunnale, che compie tutto il ciclo di sviluppo senza pigmentarsi (parassiti apigmentati), dando così un'infezione malarica senza melanemia.

Eccezion fatta per questa varietà, tutti gli altri parassiti si pigmentano; e dalla loro entrata nel globulo, fino alla loro sporulazione, raggiungono il completo loro sviluppo attraversando successivamente le seguenti fasi principali:

1° *Fase: Apigmentata.* È rappresentata dai parassiti giovanissimi che non presentano ancora pigmento. Esaminati nei preparati a fresco, si presentano come piccole massoline bianchicce, dotate di movimenti ameboidi più o meno vivaci, soggette

a cambiar di forma (discoide, ameboide, anulare ecc.), e ad emettere pseudopodi;

2^a Fase: *Pigmentata*. Rappresentata da quei parassiti il cui corpo è aumentato di volume fino a raggiungere $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{3}$ di quello del globulo rosso. In questa fase, il parassita, o al centro o alla periferia del suo corpo, presenta dei granuli di pigmento più o meno fini, più o meno mobili ed oscillanti;

3^a Fase: *Adulta*. In questa, il corpo parassitario è notevolmente aumentato nella sua grandezza fino a raggiungere alle volte quella del globulo rosso. Anche i granuli di pigmento, essendo in aumento, divengono più appariscenti;

4^a Fase: *Scissione*. In essa, il parassita raggiunge il massimo volume; il pigmento si riduce più o meno completamente al centro ed il protoplasma del corpo parassitario si divide in un numero vario di globetti detti *spore* o *ginnospore* (da 6 a 30), le quali, nel loro insieme, o formano un ammasso rotondeggiante, o si dispongono come i petali di una margherita o come quelli di un girasole. Il pigmento però, può anche distribuirsi alla periferia, raccogliersi in due o tre piccoli accumuli, o disseminarsi negli spazi che separano i singoli corpiccioli figli;

5^a Fase: *Sporulazione*. In seguito alla scissione, il globulo rosso si rompe come scoppiando, l'ammasso di sporule si disgrega, e le singole spore, liberate, si disperdono nel plasma ed invadono nuovi globuli rossi nei quali ricominciano il ciclo.

I parassiti che determinano la febbre, attraversano tutte e cinque queste fasi e compiono così il loro sviluppo in un tempo variabile col variare della diversa specie alla quale appartengono. Ed in fatti i parassiti della terzana comune o primaverile si sviluppano in due giorni, e per conseguenza, se nel sangue v'è una sola generazione di questi parassiti, si ha la febbre a giorni alterni cioè ogni $(2 \times 24) = 48$ ore. I parassiti della quartana si sviluppano in tre giorni; perciò anche in questo caso, se nel sangue v'è di essi una sola generazione, la febbre

si avrà ogni tre giorni vale a dire ogni $(3 \times 24) = 72$ ore. I parassiti estivo-autunnali comprenderebbero due varietà molto affini, distinguibili tra loro non tanto per i caratteri morfologici, quanto per le manifestazioni cliniche: una varietà produrrebbe la febbre quotidiana vera, ed il suo ciclo di sviluppo si compirebbe intorno alle 24 ore; l'altra varietà, che è causa della terzana estivo-autunnale o maligna, compie il suo ciclo di sviluppo in due giorni, determinando la febbre ogni $(2 \times 24) = 48$ ore.

I detti parassiti adunque, a qualunque delle tre specie appartengono, sporulando determinano la febbre e perciò furono complessivamente detti anche forme pirogene; però non tutti i parassiti che invadono i globuli rossi seguono tutte le fasi da noi descritte, giacchè alcuni di essi, pervenuti alla fase adulta, pur continuando a crescere di volume; ulteriormente non si dividono nè si moltiplicano, vale a dire non subiscono le ultime due fasi subite dalle forme pirogene; e quantunque possano rimanere a lungo nel sangue, non determinano mai la febbre. Tali parassiti si riscontrano in tutte e tre le specie d'infezione malarica e vanno sotto il nome complessivo di forme non pirogene o gameti od anche di forme sterili, perchè non si moltiplicano nel sangue umano. Ne parleremo.

V. - La fine struttura del parassita malarico. - Il parassita malarico, considerato nella sua fine struttura, ci risulta di un vacuolo nutritizio al centro; del citoplasma o protoplasma parassitario alla periferia, formante come un anello intorno al vacuolo; e della cromatina, che è una formazione nucleare e che è intimamente connessa col citoplasma, nel quale si contiene.

Il vacuolo, è quasi costante nelle forme giovanissime e scompare con lo sviluppo del parassita; esso, secondo il Marchiafava, avrebbe molta importanza per la nutrizione del pa-

rassita nella sua fase giovane, e la sua presenza è forse la causa della forma anulare che alcuni parassiti prendono a fresco.

Alle proprietà ameboidi del citoplasma sono dovuti i movimenti del parassita; vivacissimi nelle forme giovani, diminuiscono progressivamente fino a cessare nella fase della moltiplicazione.

La cromatina, assume una certa importanza durante la fase di scissione del parassita. Essa infatti, durante questo periodo, si suddivide in tanti corpiccioli, intorno a ciascuno dei quali si dispone una piccola parte di citoplasma, il quale, suddividendosi a sua volta, dà luogo alla scissione. Il residuo di questa è costituito dal pigmento nero (melanina) e da una minima quantità di protoplasma inutilizzato.

Le spore, (così dette impropriamente), (1) nei loro caratteri essenziali non differiscono dai giovani plasmodi, giacchè anch'esse risultano di un corpicciolo di cromatina circondato da un sottile strato di protoplasma.

La trasformazione delle spore in giovani amebe avviene per la comparsa in esse del movimento ameboide e del vacuolo.

VI. - I gameti. - Abbiamo veduto che la riproduzione del parassita malarico nel sangue umano si fa asessualmente, vale a dire per semplice divisione del suo corpo in tante miasoline dette spore, ciascuna delle quali effondendosi nel plasma sanguigno ed invadendo nuove emazie, in queste, si sviluppa e si converte in un nuovo parassita.

Ma, nell'uomo, questo semplice processo di moltiplicazione non continuando indefinitamente, non potrebbe assicurare la perpetuità della specie: a questo fatto provvede quindi la ri-

(1) Le spore dei parassiti malarici morfologicamente e biologicamente sono ben diverse dalle spore dei batteri; le prime infatti non differiscono molto dai giovani plasmodi; le seconde invece sono durature, tenaci e resistenti.

produzione sessuale che i gameti compiono nel corpo della zanzara.

I gameti, (per ciò che dicemmo), nel sangue umano, sono rappresentati da quei parassiti che, giunti alla fase adulta, non subiscono ulteriormente le ultime due fasi di scissione e sporulazione subite dalle forme pirogene da noi studiate, ma continuano invece a crescere, raggiungendo un volume maggiore di queste ultime.

In tutte e tre le specie d'infezione malarica, si possono rinvenire tali forme non sporulanti di parassiti (gameti), a lato a quelle che sporulano e che determinano la febbre (pirogene); ne risultano così anche tre differenti specie di gameti.

Nel sangue umano i gameti di ciascuna specie, per trasformazioni successive, vengono a differenziarsi anche tra loro in individui maschili ed individui femminili, giacchè alcuni gameti si flagellano (1) dando luogo agli elementi maschili o microgametociti; altri non si flagellano dando luogo agli elementi femminili o macrogameti. Gli individui femminili, detti anche ooidi, sono più grandi degli elementi maschili, detti altresì spermoidi.

Questi gameti, così differenziati in forme sessuali, pervenendo dall'uomo infetto nel corpo della zanzara, ivi si fecondano e generano degli elementi che vanno sotto il nome di sporozoit; i quali, se dalla zanzara vengono inoculati ad un individuo sano, lo infettano a lor volta.

I gameti, nel sangue umano, assumono un volume maggiore delle forme pirogene; sono tutti endoglobulari e si presentano piuttosto ricchi in granuli di pigmento (melanina). Non sono dotati di movimenti ameboidi, sono però soggetti a cambiar di forma, e i globuli rossi che li contengono sono ringranditi nei

(1) Emettono cioè dei filamenti mobili detti flagelli o microgameti.

loro diametri e si mostrano sempre di un colorito molto pallido.

La distinzione in tre distinte specie di gameti oltre che emergere dalla differenza dei loro caratteri morfologici, propri come vedremo a ciascuna specie, risulta anche dalla differenza dei loro caratteri biologici:

Supponiamo infatti che un'anopheles, succhi dei gameti dal sangue di un individuo affetto esclusivamente da terzana primaverile. Se i sporozoiti che risultano dalla fecondazione di tali gameti, dalla zanzara vengono inoculati ad un individuo sano, noi sappiamo già che una parte di tali sporozoiti si moltiplica asessualmente nel sangue di questo individuo, dando luogo alle forme pirogene che gli determinano esclusivamente febbri di terzana primaverile; l'altra parte, (nel sangue istesso), non dà luogo alla sporulazione o moltiplicazione, e costituisce le forme non pirogene o gameti. Orbene, i caratteri morfologici e biologici di questi gameti sono esclusivamente identici a quelli, (mi si perdoni la frase), dei loro progenitori, che erano i gameti della terzana primaverile, succhiati dalla zanzara al primo individuo.

VII. - Le alterazioni subite dai globuli rossi parassitiferi. - La presenza del parassita entro il globulo rosso, apporta in questo alterazioni di ordine chimico ed alterazioni di ordine fisico.

Alle prime, appartengono la trasformazione dell'emoglobina in melanina indotta da tutti i parassiti, ad eccezione di quella varietà che compie tutto il suo ciclo di sviluppo senza pigmentarsi, e che diciamo appartenere alla specie estivo-autunnale.

Per tale trasformazione, alcune volte il corpuscolo rosso assume un colorito più o meno pallido, altre volte assume quello dell'ottone o dell'oro vecchio (globuli rossi ottonati), altre infine si scolora solo parzialmente. L'ottonamento e la parziale

scolorazione del globulo, si verificano nelle infezioni estivo autunnali.

Alle alterazioni di ordine fisico, appartengono quelle modificazioni che il corpuscolo rosso subisce nella forma, nella grandezza ed in alcune altre sue proprietà.

Così, mentre alcune emazie si rigonfiano aumentando di volume fino a raggiungere un diametro doppio o triplo di un globulo medio, altri si raggrinzano e quasi rimpiccoliscono assumendo il colore dell'ottone (globuli ottonati); altre invece non subiscono modificazioni di volume.

Rispetto alla forma, alcune emazie divengono ovoidali, altre si allungano, altre si frammentano.

Il Bignami inoltre ha messo in evidenza che, nelle febbri estive gravi, il discoplasma dell'emazia parassitifera diminuisce di elasticità e diviene come vischioso alla superficie. Queste modificazioni, attenuerebbero la scorrevolezza delle emazie stesse entro il lume dei piccoli vasi, e ci spiegherebbero così il loro ristagno in alcuni territori vasali, ed i gravi sintomi conseguenti al difficoltàato circolo.

VIII. - Caratteri microscopici differenziali fra le tre specie di parassiti malarici nel sangue umano. (forme pirogene e gameti).

A) FORME PIROGENE:

a) *Parassiti della terzana primaverile*: Hanno movimenti ameboidi vivaci, rapidamente decolorano il globulo rosso il quale diviene anche più grosso del normale. La melanina si presenta in forma di granuli minutissimi e piuttosto abbondanti. Le gimnospore risultanti dalla scissione sono in media 15-20; in generale si dispongono a corona intorno al centro, ove è raccolto il pigmento: (disposizione a fiore di girasole secondo

Golgi). La sporulazione avviene nel sangue circolante. Il periodo di sviluppo si compie in due giorni;

b) *Parassiti della quartana*: Hanno movimenti ameboidi non molto vivaci, decolorano con lentezza i globuli rossi, i quali conservano il volume normale od anche rimpiccoliscono. La melanina si presenta in forma di granuli grossolani: le gemme risultanti dalla scissione sono in media di 6 o 12 e si dispongono intorno all'ammasso di pigmento centrale « con quella regolarità con cui i petali d'una margherita sono disposti intorno al disco centrale » (Golgi). Compiono il loro periodo di sviluppo in tre giorni;

c) *Parassiti estivo-autunnali*: Hanno movimenti ameboidi vivaci, ed assumono facilmente la forma anulare finchè non contengono pigmento. La melanina, dapprima costituita da granuli finissimi, al momento della sporulazione si raccoglie in uno o più piccoli ammassi (1). I globuli rossi parassitiferi tendono a rimpicciolire ed a raggrinzarsi, ed alcuni acquistano un colore giallo cupo simile all'ottone (globuli ottonati). Le spore variano da 6 a 30 e si raccolgono intorno all'ammasso di pigmento. La sporulazione di rado avviene nel sangue circolante; in generale si produce nella milza ed in altri organi interni. Compiono il loro periodo di sviluppo in due giorni (2).

In quanto all'aspetto ed agli altri caratteri che contraddistinguono i vari parassiti possiamo dire:

Che il parassita della terzana primaverile è diafano, tenue e poco visibile; quello della quartana è tozzo, polposo e

(1) Non bisogna dimenticare quelle forme estivo-autunnali di parassiti che compiono tutto il loro ciclo di sviluppo senza pigmentarsi (forme apigmentate) delle quali facemmo menzione.

(2) Secondo il Marchiafava, la varietà di parassiti estivi che determinerebbe la febbre quotidiana vera, compirebbe il suo periodo di sviluppo in 24 ore.

piuttosto grossolano. Le forme della terzana estiva possono essere anche anulari o discoidi, mentre quelle della terzana primaverile hanno forma ameboide.

Rispetto alla grandezza del parassita, considerata nell'identico periodo di sviluppo, le forme terzinarie sono più grandi delle forme estive. Per quanto riguarda poi la posizione e mobilità del pigmento, è stato notato che questo, nelle forme estive, si trova verso l'orlo del parassita ed è immobile, mentre nelle forme di terzana primaverile, si trova più verso il centro del parassita ed è mobile.

B) FORME NON PIROGENE O GAMETI.

A lato, per così dire, a ciascuna delle tre suddette specie di forme pirogene possiamo trovare la rispettiva specie di gameti coi caratteri morfologici propri che la distingue. Ricordiamo intanto che il gamete è più ricco in pigmento della rispettiva forma pirogena.

a) Gameti della terzana primaverile: Sono rappresentati da corpi sferici o allungati, di un volume circa il doppio di un globulo rosso ordinario, e vanno sotto il nome di grossi corpi pigmentati.

I globuli rossi che li contengono sono molto ingranditi e pallidi, e talvolta, completamente scolorati.

b) Gameti della quartana: Non sono stati molto studiati, però secondo alcuni osservatori è presumibile che essi siano analoghi ai grossi corpi pigmentati della terzana.

c) Gameti estivo-autunnali: Possono avere varie forme; alcuni hanno quella di semilune e vanno sotto tale denominazione (sono corpi cilindrici, assottigliati e ricurvi all'estremità a forma di mezzaluna, aventi una lunghezza alquanto maggiore del diametro d'un'emazia); altri hanno la forma di fuso, e vanno sotto il nome di corpi fusati (hanno l'estremità molto affilate, non ricurve però come le precedenti); altri infine hanno la

forma ovoidale e son detti corpi ovoidali, (sono più corti e più grossi delle semilune).

Ciascuna specie d'infezione malarica è adunque determinata dalla corrispondente forma pirogena di parassiti, che può portare a lato la rispettiva forma di gameti; cosicchè nell'infezione terzanaria, oltre ai parassiti (sporulanti) della terzana primaverile, possiamo riscontrare i grossi corpi pigmentati; nell'infezione quartanaria, possiamo riscontrare le forme pirogene o sporulanti di questa, coi rispettivi gameti non ancora ben definiti; nell'infezione estivo-autunnale, le forme pirogene o sporulanti estive coi rispettivi gameti rappresentati dalle semilune, dai corpi fusati o dai corpi ovoidali.



CAPITOLO III.

La zanzara malarica o malarifera (anopheles).

Le zanzare appartengono al tipo degli artropodi, alla classe degli insetti, all'ordine dei ditteri; esse costituiscono la famiglia dei culicidi, la quale comprende il genere culice ed il genere anofele. Di questi due generi, solo l'anofelino può infettarsi di malaria e trasmetterla all'uomo. Il genere culice è innocuo. Il genere anofele, a seconda della varia colorazione e macchiettatura delle ali è stato suddiviso in quattro specie, tutte e quattro però malarifere « *anopheles claviger*, *a. superpictus*, *a. pseudopictus*, *a. bifurcatus* ».

Gli anofeli sono insetti della lunghezza complessiva di circa un centimetro, dal corpo sottile, con due ali variamente colorate e con sei zampe molto lunghe.

Hanno la testa che termina nel mezzo con una lunga proboscide, mediante la quale, la femmina dell'anofele perfora la nostra pelle suggendone il sangue.

Ai lati della proboscide vi sono quattro appendici: le due mediane diconsi palpi e sono quasi della stessa lunghezza della proboscide, le due laterali diconsi antenne e sono più corte delle prime.

Le femmine degli anofeli sono le sole nocive o malarifere tra tutte le zanzare; giacchè i maschi delle anofeli, sia perchè

non succhiano sangue, sia perchè muoiono presto, possono considerarsi innocui.

I caratteri che differenziano le anofele femmine, sia dai loro maschi, sia dai maschi e femmine dei culici sono i seguenti:

1° Innanzi tutto, e senza far distinzione di sesso, diremo che gli anofeli, in confronto dei culici hanno zampe più lunghe e più sottili;

2° I maschi delle anofeli e delle culici, hanno le quattro appendici (palpi e antenne) piumose, a guisa di pennacchi; a differenza delle anofeli femmine, che le hanno semplici, cioè non piumose;

3° Le femmine degli anofeli hanno i palpi quasi della stessa lunghezza della loro proboscide, mentre le femmine dei culici li hanno molto più corti.

Le zanzare malariche depongono le loro uova in acque stagnanti (acquetrini, pozzanghere, fossi d'acqua piovana, canali privi di scolo, vasche, laghetti artificiali, stagni, paludi etc.), e non in quelle correnti; l'acqua stagnante è adunque necessaria alla vita delle larve delle zanzare malariche, le quali, nella vegetazione palustre, trovano anche condizioni più favorevoli al loro sviluppo.

Ogni femmina di anofele depone nell'acqua un centinaio di uova. Dalla deposizione dell'uovo, allo sviluppo dell'insetto alato (anopheles), si richieggono dai 25 ai 28 giorni, se la temperatura dell'ambiente va dai 25° ai 28°; occorre un tempo maggiore, se la temperatura è più bassa; è sufficiente un tempo minore di 25 giorni, se la temperatura è più elevata.

La deposizione delle uova ha luogo dalla primavera all'autunno inoltrato; la stagione adunque delle zanzare, quella cioè nella quale si sviluppano in insetti perfetti, va dai primi caldi di primavera ai primi freddi di autunno, e raggiunge il massimo nei mesi caldi.

Di giorno esse vivono nascoste e riparate, mentre escono

a pungere l'uomo durante la sera e nella notte; si elevano a poca altezza, e questo fatto ci spiega come sia più difficile prendere le febbri dormendo in alto. Il loro nido è costituito in generale dagli alberi. Una stessa zanzara, in una sola notte, può pungere ed infettare molte persone, ed il suo apparato pungente è così energico da forare anche una pelle molto dura.

È notevole l'osservazione fatta su questi insetti, i quali si possono con l'uomo e le sue cose (fieno etc.), co' suoi animali e veicoli, trasportare molto lontano dai focolai propriamente malarici, provocando così delle esplosioni di malaria anche in località salubri, come su navi, in città o luoghi elevati etc.

Le anofeli sono piccoli insetti a sangue freddo, quindi la temperatura del loro corpo deve necessariamente subire le variazioni di quella dell'ambiente; è noto che il parassita malarico non può vivere in ambiente freddo, e che per svilupparsi nel corpo della zanzara ha bisogno di una temperatura di 15° o 20° gradi circa; ne consegue che le anofeli per infettarsi, non solo debbono succhiare il sangue di un malarico in quel periodo in cui nel sangue stesso sieno comparsi i gameti, ma debbono anche vivere in un ambiente provvisto di un sufficiente grado di calore.

Inoltre, le zanzare infette, per poterci inoculare con la loro puntura gli agenti dell'infezione (sporozoi), è necessario che esse li abbiano nelle loro glandole salivari, ciò che in estate avviene solo dopo 12 o più giorni da che succhiarono sangue malarico; di conseguenza, se esse ci pungessero prima della fine di questo periodo, non ci potrebbero trasmettere l'infezione.

Riassumendo:

1°-2° Perchè l'anofele possa infettarsi, deve succhiare sangue malarico provvisto di gameti, e deve vivere in ambiente a sufficiente grado di calore;

3° Perchè l'anofele infetta, possa a sua volta infettare l'uomo, lo deve pungere allorchè nelle glandole salivari di essa si sieno raccolti gli sporozoi.

CAPITOLO IV.

Ciclo sessuale del parassita malarico entro il corpo dell'anopheles.

L'anofele pungendo con la sua proboscide l'uomo malarico, gli sugge il sangue infetto, e con questo, i parassiti contenutivi.

Sangue e parassiti passano per deglutizione nello stomaco della zanzara, ove, le forme pirogene restano inutili, e le forme non pirogene o gameti (individui maschi e femmine), danno luogo alla fecondazione e riproduzione nel seguente modo:

Dagl'individui maschili (microgametociti), si staccano i flagelli o microgameti, i quali vanno a fecondare gli elementi femminili o macrogametociti.

I macrogametociti, fecondati, aumentano di volume ed assumono la figura di vermicciatoli detti zigoti od anfonti; questi s'insinuano tra le pareti dell'intestino medio dell'insetto e s'incistano, divenendo delle sporocisti. Le sporocisti compiono la loro evoluzione in 7 od 8 giorni, e ciascuna di esse si divide all'interno in un numero notevolissimo di minimi corpiccioli (si crede fino a 10000), che diconsi sporozoit.

Indi, la capsula avvolgente la sporocisti si rompe e gli sporozoit, divenuti liberi, percorrono dapprima le vie lacunari e poi si raccolgono nelle ghiandole salivari della zanzara.

Ora, se in questo periodo l'anofele punge l'uomo, nella fe-

rituccia che gli determina con la proboscide, gl'immette la saliva, e con questa, i sporozoi. Questi, entrando in circolazione, invadono le emazie e vi percorrono il noto ciclo sessuale.

Riassumiamo i due cicli del parassita :

I sporozoi, dalla zanzara infetta, inoculati all'uomo, penetrano nelle emazie ove prendono il nome di amebe.

Le amebe si sviluppano, e, pervenute nella fase adulta, il maggior numero di esse si scinde e sporula dando la febbre (forme pirogene); un'altra parte di esse, non subisce la scissione, non sporula nè dà la febbre, e costituisce le forme non pirogene o gameti.

Tali gameti (che nel sangue umano si vengono differenziando in individui maschili e individui femminili), vanno a fecondarsi nell'intestino medio della zanzara che ebbe a succhiarli.

Da tale fecondazione si ha lo zigote, indi la sporocisti, e da questa il nascimento dei sporozoi. I sporozoi inoculati nuovamente all'uomo, danno luogo a forme pirogene, che ricominciano in esso il ciclo sessuale, ed a forme ^{non} pirogene o gameti, il cui ciclo s'inizia nell'uomo e si compie nelle zanzare.



CAPITOLO V.

Azione patogena in parte nota ed in parte oscura del parassita malarico.

I. - **La febbre.** - Abbiamo già detto precedentemente che i parassiti malarici posseggono due proprietà fondamentali: la pirogena e l'emolitica, e che sono sprovvisti di qualsiasi azione flogogena.

Il meccanismo della febbre, dal Baccelli, dal Golgi e da altri è riferito a sostanze pirogene che si versano nel plasma sanguigno al momento della sporulazione, e che in parte sono elaborate dai parassiti, ed in parte sono formate dei residui dei globuli rossi che si distruggono.

Fino ad ora però non si è riuscito a stabilire con esattezza la genesi e la natura delle sostanze produttrici della febbre, come non si è riusciti a determinarle neppure per gli altri microrganismi patogeni.

Per quanto poi riguarda il rapporto che passa tra, il momento in cui s'inizia l'accesso febbrile, e la fase di sviluppo che si compie dai parassiti in quello stesso momento, vale la legge che: « per tutte le specie di febbri malariche, i parassiti determinano l'accesso in coincidenza della loro sporulazione o moltiplicazione ».

Inoltre, affinchè la febbre possa manifestarsi, non solo oc-

corre che i parassiti raggiungano l'ultima fase del loro sviluppo dando così la sporulazione; ma è necessario che nell'organismo essi raggiungano un certo numero, tale cioè, da costituire una sufficiente carica parassitaria; giacchè se essi fossero scarsi, potrebbero rimanere lungamente nel sangue senza provocare alcuna reazione febbrile.

L'azione emolitica degli emosporidi, è in rapporto con la loro vita endoglobulare. Essi sembrano nutrirsi dell'emoglobina che trasformano in un pigmento nero speciale - la melanina - questa risulta, almeno in gran parte, da ematina e non dà la reazione microchimica del ferro.

II. - **La perniciosità.** - Premettiamo che le perniciose si riscontrano esclusivamente nell'infezione estivo-autunnale; mai, in quella terzanaria primaverile nè in quella quartanaria.

Però, la causa intima per la quale alcune febbri estive si accompagnano a sintomi perniciosi è ancora oggi molto oscura; si deve escludere che essa dipenda da una determinata specie di parassiti, giacchè questi, nelle perniciose, non differiscono punto dai comuni estivo-autunnali.

Il Marchiafava ed il Bignami, ammettono che nella perniciose i parassiti siano sempre molto abbondanti, non già nel sangue circolante, ma nei capillari dei vari organi; a tale rapporto danno molto valore per spiegare l'attacco pernicioso. Nelle perniciose a forma cerebrale, i globuli rossi parassitiferi si accumulano in numero enorme nei capillari e nelle venule dell'encefalo e delle meningi determinando una stasi locale, e per le alterazioni dell'emoglobina, una manchevole ossigenazione degli elementi nervosi: con tali fatti si vorrebbero spiegare i gravi sintomi cerebrali.

L'ipotesi che la perniciosità dipenda da una maggiore tossicità degli emosporidi è seducente; manca però di una base sperimentale.

III. - **L'emoglobinuria.** - L'origine dell'emoglobinuria nei malarici è oscurissima, tanto più che essa si presenta in condizioni molto diverse: Talora si hanno emoglobinurie con parassiti nel sangue; tal'altra emoglobinurie senza parassiti, in soggetti che di recente hanno sofferto ~~la~~ malattia. Talora, sempre in malarici, si hanno emoglobinurie le quali guariscono con la chinina; tal'altra emoglobinurie che son provocate dalla stessa chinina, con tale costanza, da non potersi mettere in dubbio il rapporto causale, giacchè in simili casi, bastano anche gr. 0.50-0.20 e financo 0.10-0.05, per provare la sindrome imponente.

Ma per tutte queste forme, che pur si verificano in così svariate condizioni, il fatto indiscutibile è l'importanza etiologica della malaria.

L'emoglobinuria dei malarici è un fenomeno che può manifestarsi sia durante un'infezione malarica in atto, sia ad infezione spenta; è intimamente legata alla malaria, ma non v'è tra esso fenomeno ed i parassiti malarici un rapporto causale diretto.

Il sintomo culminante dell'accesso emoglobinurico (urinar sangue), è l'emissione di urina con presenza di emoglobina ed albumina in maggiore o minore quantità.

Il mio illustre Maestro, il Prof. Rossoni, che fin dal 1889 fece degli importantissimi studi su alcune forme di emoglobinurie, (tra le quali ebbe a trattare anche quella di origine malarica), così si esprime in proposito:

« Nei nostri paesi, è necessario ammettere negli individui, « che presentano questa forma di malaria, una speciale predisposizione, perchè altrimenti se ne incontrerebbero più spesso « di quello che non accade, pure osservandosi tra noi, con « molta frequenza, la infezione da malaria gravissima e mortale ».

IV. - La melanemia e la melanosì. - La melanemia consiste nella presenza nel sangue di un pigmento giallo brunoastro o nero, (melanina), che si presenta in forma di granuli, di blocchetti, o di bastoncelli, per lo più raccolti entro il corpo dei parassiti o entro i leucociti; raramente liberi.

La genesi di tale pigmento è intimamente legata al ciclo di vita dei parassiti malarici, e, secondo le importanti ricerche di Marchiafava e Celli, essa è dovuta alla trasformazione che il parassita induce sull'emoglobina del corpuscolo rosso che lo contiene.

La melanemia si verifica soltanto nell'infezione malarica, ed ha caratteri così propri da non poter essere confusa con altri processi patologici, quali la cianosi congenita ed acquisita, il Morbo di Addison e così via.

La distribuzione della melanina, durante l'infezione acuta in atto, corrisponde alla distribuzione dei parassiti, giacché è nel corpo di questi che trovasi raccolta.

Avvenuta la sporulazione, la melanina, (che costituisce la massima parte del residuo della segmentazione dei parassiti), rimane dapprima libera nel plasma, e subito dopo viene inclusa dai leucociti e dagli endoteli di alcuni organi (cervello e fegato in specie).

Cessata la melanemia, il pigmento va tutto a raccogliersi entro alcuni visceri, quali la milza, il fegato, il midollo osseo, il cervello, i reni ecc., impartendo loro una colorazione speciale che va sotto il nome di melanosì.

In seguito, tale pigmento viene poco a poco trasformato e distrutto nei stessi visceri ove si raccolse, tanto che dopo un certo tempo dalla infezione, la melanosì può scomparire rapidamente. La scomparsa della melanina dagli organi, in parte è dovuta alla sua eliminazione a mezzo di fagociti che la portano nelle vie linfatiche; in parte maggiore, ad una distruzione, per l'attività digestiva dei fagociti stessi che la contengono.

Insieme alla melanina, può trovarsi nei visceri anche l'emosiderina o pigmento ocreo, sotto forma di granuli o blocchetti gialli o giallo-scuri, e talora in sì gran copia, da impartire ai visceri stessi una colorazione decisamente ocrea.

L'emosiderina, al contrario della melanina, dà la reazione microchimica del ferro, e la sua presenza nell'organismo sta a denotare:

1° Che non tutta l'emoglobina delle emazie, invase dai parassiti, viene sempre convertita totalmente in melanina. Ed in fatti i così detti globuli rossi ottonati, che rappresentano una necrosi precoce dell'emazie, costituiscono la sorgente principale dell'emosiderina nell'infezione acuta;

2° Che l'emosiderina che si riscontra nei malarici cronici e nei cachettici, si forma presumibilmente per l'azione di un veleno emolitico non ancora ben conosciuto.

V. - Le emolisine nella malaria umana (1). - Il valente prof. De Blasi, della nostra Università, ha fatto in proposito degli studi importanti, dai quali ha potuto trarre le seguenti conclusioni:

« 1° La parte corpuscolata del sangue dell'uomo malarico contiene per lo più delle sostanze emolitiche, le quali hanno azione isolitica sul sangue di persone sane, ed autolitica sullo stesso sangue malarico;

(1) Le emolisine sono delle sostanze che hanno un'azione dissolvente sui globuli rossi, come le leucocidine hanno un'azione identica sui corpuscoli bianchi. Queste sostanze dissolventi, o possono essere prodotte dai batteri, ovvero la loro formazione nell'organismo può essere provocata anche mediante iniezioni in esso di sangue eterogeneo, appartenente cioè a specie animale diversa. Per essere più precisi, nel primo caso, dovremmo chiamarle batterioemolisine, e nel secondo citoemolisine.

Tutte e due però hanno le medesime proprietà.

2° Il siero di sangue umano, esercita un'azione inibitrice sull'autolisi, prodotta dalle emolisine malariche;

3°-4° Le emolisine malariche, al calore, si mostrano alquanto più resistenti delle comuni emolisine; ed una volta inattivate col calore, non si riattivano coll'aggiunta di siero di sangue umano;

5°-6° Le suddette emolisine non hanno alcun rapporto diretto coi parassiti della malaria, nè sono specifiche per la malaria stessa, potendosi riscontrare anche in altre infezioni ».

VI. - **L'anemia**, - La distruzione molto accentuata dei globuli rossi per parte dei parassiti e per effetto della fagocitosi, spiega la rapida ed accentuata anemia che si verifica nei malarici. Però alcuni osservatori, basandosi sulla sproporzione che avrebbero notata fra il numero (esiguo) dei parassiti riscontrati all'esame del sangue e la forte anemia che si produce; tra le cause dell'anemia, oltre all'ammettere quella dovuta all'azione diretta dei parassiti sull'emazie, ammetterebbero anche l'altra indiretta, dovuta all'azione dissolvvente delle emolisine sui corpuscoli rossi non parassitiferi.

La diminuzione delle emazie, può sorpassare un milione in 24 ore, ed in 20, 30 giorni di febbre regolare terzana, la cifra dei globuli rossi può cadere al di sotto di un milione per mmc. (Dionisi ed altri). Nei globuli rossi, con grande facilità, si osservano fatti degenerativi, come la poichilocitosi ecc. L'emoglobina diminuisce in modo parallelo ai globuli rossi (Rossoni).

I globuli bianchi, nelle infezioni non perniciose, diminuiscono soprattutto a spese dei polinucleati e dei linfociti, mentre i grossi mononucleati e le forme di passaggio sono in aumento.

La leucopenia, nel sangue circolante, viene in parte attribuita al fermarsi dei leucociti nei capillari degli organi interni, ove con grande attività esercitano la loro funzione fagocitica.

Nella pernicioso, si ha invece leucocitosi, sempre però con aumento nella percentuale dei mononucleati.

Nella cachessia malarica, si trova ipoglobulia (tre milioni, un milione e meno) con valore globale diminuito. Persiste la leucopenia. Ciononpertanto, si possono verificare anche anemie più gravi ad andamento progressivo e con sintomi analoghi a quelli dell'anemia pernicioso (Bignami e Dionisi).

VII. - La fagocitosi. - Nell'infezione malarica, i processi di fagocitosi sono molto attivi ed importanti, e si verificano in tutto il sistema vasale; ma principalmente nel fegato dalle cellule del Kupfer, e nella milza dalle cellule spleniche.

Tali processi, si comportano secondo la legge che « il massimo della fagocitosi corrisponde al periodo di tempo in cui i parassiti si moltiplicano ». In quel momento avviene, per dir così, un'epidemia di fagocitosi.

Gli elementi che vengono fagocitati sono: i granuli e le zolle di melanina, i globuli rossi parassitiferi, i globuli rossi interi o frammentati. I detti elementi fagocitati, vengono distrutti dai fagociti, e, l'emoglobina degli eritrociti viene trasformata in emosiderina.

In seguito alla somministrazione della chinina è stato notato un aumento della fagocitosi, la cui ragione, secondo il Bignami, andrebbe ricercata nell'arresto di sviluppo indotto dalla chinina sulla massa parassitaria; questa, verrebbe così a costituire un aumento sulla quantità di materiali, di cui i fagociti potrebbero impadronirsi.

Alla fagocitosi, deve attribuirsi la funzione importante di liberare l'organismo da tutte le scorie costituite dalle cellule degenerate e morte, e dai cadaveri dei parassiti, che in tanta copia esistono in seguito alla malattia: anche la scomparsa della melanosi dagli organi, è dovuta in massima parte all'attività fagocitica degli elementi bianchi del sangue.

CAPITOLO VI.

Cenni sulle alterazioni anatomopatologiche nell'infezione malarica.

A) **Infezione acuta.** - Le alterazioni dell'infezione acuta non perniciosa, sono poco note; si crede però che differiscano solo per l'intensità da quelle riscontrate nelle perniciose.

INFEZIONI PERNICIOSE. - Le alterazioni principali consistono: nell'iperemia di alcuni organi, i cui capillari sono sovraccarichi di emazie parassitifere, di fagociti parassitiferi e pigmentiferi, di zolle di melanina; nel deposito di melanina negli endoteleti vasali e nei tessuti; in fenomeni degenerativi e necrotici delle cellule parenchimali.

Milza. - È sempre aumentata di volume, con capsula tesa, con parenchima bruno, quasi diffluente, facilmente lacerabile. Nella polpa, i vasi sono distesi e ripieni di emazie contenenti parassiti, tra i quali le semilune; non poche cellule sono necrosate. I follicoli invece appaiono quasi normali.

Fegato. - È aumentato di volume, rosso-bruno o ardesiaco, molle, iperemico. I capillari intralobulari sono dilatati, ricchi di emazie e fagociti parassitiferi. Le cellule epatiche, spesso vanno incontro alla necrosi ialina. La melanina si accumula prevalentemente nel connettivo degli spazi triangolari.

La cistifellea è ripiena di bile densa e bruna.

Midollo osseo. - È di colorito rosso-bruno, ed i suoi vasi sono ricchi di emazie e di fagociti parassitiferi, sono altresì abbondanti i normoblasti (globuli rossi nucleati), nessuno dei quali contiene parassiti.

Encefalo. - Sono frequenti: l'iperemia, l'emorragie puntiformi e la melanosi; questa alle volte può essere così intensa, da impartire un colorito bruno alla sostanza nervosa. Nelle perniciose a forma cerebrale, i capillari sono sovraccarichi di corpuscoli rossi parassitiferi, di fagociti pigmentiferi e di ammassi di pigmento libero. Gli endoteli si mostrano rigonfi e pigmentati.

Nel midollo spinale, le alterazioni sono identiche a quelle dell'encefalo.

Cuore. - Presenta le pareti flaccide e le cavità dilatate, specialmente a destra, come si può anche rilevare all'esame clinico.

Polmoni. - Presentano congestioni ipostatiche, edemi, emorragie e focolai di polmonite ipostatica. L'agente batteriologico delle polmoniti lobari e delle broncopolmoniti complicanti le perniciose, è il comune diplococco della polmonite; in questi casi, si tratta quindi di una doppia infezione.

Tubo gastrointestinale. - Nelle perniciose coleriche, presenta intense alterazioni. L'intestino contiene un liquido, spesso sanguinolento con fiocchi di muco; la mucosa è rosso bruna, turgida con rigonfiamento dei follicoli solitari e delle placche di Peyer; l'epitelio, alle volte è necrosato; i capillari sono sovrariempiti di sangue, con abbondanti emazie parassitifere e fagociti parassitiferi e melaniferi.

Reni. - Presentano talora i caratteri della nefrite acuta a tipo iperemico; spesso con melanosi dei glomeruli. Nei capillari, il sangue dà il solito reperto di emazie parassitifere e fagociti.

B) Infezione cronica, Cachessia malarica. - Le alterazioni si hanno prevalentemente nella milza, nel fegato e nel midollo osseo.

Milza. - È sempre aumentata di volume; alle volte il suo peso raggiunge i 2, 3, 4 kg.; la capsula è ispessita e spesso adesa agli organi vicini; il parenchima è consistente, rosso-bruno o nerastro per melanosi.

Le ampie lacune venose che il tessuto splenico presenta, fanno assumere a questo un aspetto cavernoso. Quei follicoli che non hanno subito la trasformazione fibrosa, appaiono tre, quattro volte più grandi dei normali.

Il pigmento melanico, ora è abbondante, e si trova nei seni vasali e più particolarmente nel tessuto interlacunare; ora è scarso, e si trova principalmente nei linfatici dei setti e delle guaine arteriose; ora manca affatto.

Fegato. - È aumentato di volume, duro e liscio alla superficie, dal colore rosso-bruno o nerastro, a seconda della quantità di pigmento che contiene. Talora pesa 4 o 5 kg.

La melanosi, (diffusa e intensa nelle forme acute), diminuisce in quelle croniche, soffermandosi dapprima prevalentemente intorno ai lobuli, indi esclusivamente intorno a questi (melanosi perilobulare); infine, facendosi sempre più e più scarsa, va totalmente a scomparire.

Il Marchiafava ed il Bignami, non ammettono una cirrosi epatica atrofica consecutiva a malaria; altri invece la sostengono. E tra questi, alcuni autori francesi, i quali hanno descritto le seguenti forme speciali di epatite malarica: epatite nodulare con iperemia, epatite nodulare con cirrosi, epatite nodulare con adenomi. Sembra però che alla genesi di queste, contribuiscano altre cause, quali l'alcoolismo, la dissenteria ecc.

Midollo osseo. - La melanosi scompare più rapidamente che negli altri organi. Del resto il midollo presenta i caratteri dell'emopoietico.

Insieme alla melanina, può trovarsi nei visceri anche l'emoderina, la quale può essere tanto abbondante da impartire una colorazione ocrea ai visceri stessi.

Per quanto riguarda il meccanismo sulla scomparsa della melanina dagli organi, rimandiamo a ciò che fu detto nel precedente capitolo intorno alla melanosì.

Nella malaria cronica, è facile riscontrare anche la degenerazione amiloide di alcuni organi, tra i quali per ordine di frequenza sono colpiti: i reni, l'intestino, lo stomaco, il fegato.



CAPITOLO VII.

Classificazione e descrizione delle febbri malariche.

L'infezione malarica riveste forme cliniche molto diverse, alcune delle quali regolari e tipiche, altre irregolari ed atipiche; alcune miti e benigne, altre gravi e perniciose.

Quasi tutti gli autori dividono le febbri in due gruppi: nel 1° costituito da febbri miti, fanno rientrare la terzana comune o primaverile, (così detta per distinguerla dalla terzana estivo-autunnale), e la quartana; nel 2° costituito da febbri gravi, entrano le estivo-autunnali.

Tutte le perniciose entrano nel 2° gruppo. È bene tener presente però, che, molte febbri del 2° gruppo non sono affatto gravi, e che non vi è un parassita delle perniciose, ossia che dia soltanto perniciose, ma il solo parassita che può darle, è quello delle febbri così dette estivo-autunnali.

La quartana, la terzana comune, e le febbri più complesse che ad esse si riconducono, sono state riunite nel gruppo delle febbri invernali e primaverili, alle quali si oppone il gruppo delle febbri estivo-autunnali.

Nella campagna romana, la quartana domina nell'autunno e nell'inverno, la terzana nella primavera, cosicchè mentre nei mesi di aprile, maggio e buona parte di giugno dominano le terzane comuni, intorno alla fine di giugno e nei primi giorni

di luglio si cominciano a vedere i casi della terzana estivo-autunnale, clinicamente ed etiologicamente diversa dalla terzana comune, e, predominante su tutte le altre specie, nell'estate e nell'autunno. Indi, poco a poco, l'infezione estivo-autunnale cede il posto alle altre specie di malaria, e specialmente alla quartana. È del tutto eccezionale che nel corso dell'inverno si abbiano infezioni primitive, date dai parassiti estivo-autunnali.

Dei parassiti estivi, solo una fase del loro sviluppo (la moltiplicazione), si compie nei visceri interni, e non esclusivamente; ma non può dirsi lo stesso per le altre fasi, le quali si svolgono nel sangue circolante, come avviene per tutti i parassiti malarici.

A) Così noi, riassumendo; da questo lato possiamo distinguere:

1° Febbri, i cui parassiti si moltiplicano nel sangue circolante:	{ Terzana comune Quartana
2° Febbre, i cui parassiti si moltiplicano in condizione di relativa stabilità nei visceri interni:	{ Febbri estivo-autunnali

B) Dal lato della gravità della febbre, non però nel senso assoluto, possiamo parlare di:

1° Febbri miti	{ Terzana comune o primaverile Quartana
2° Febbri gravi	{ Febbri estivo-autunnali

C) Dal lato della stagione in cui le dette febbri in massima parte si verificano, possiamo distinguere:

1° Febbri invernali e primaverili	{ Quartana Terzana comune
2° Febbri estivo-autunnali.	

Il Bignami, basandosi sul vario decorso clinico delle febbri malariche e sulle tre distinte specie di parassiti che le generano, ne ha proposto la seguente classificazione, la quale per essere la più razionale, è anche la migliore:

1° Infezione quartanaria, la quale comprende:

- t. f. (1) a) { la quartana
- » (2) b) { la quartana doppia
- » c) { la quartana tripla (quotidiana di origine quartanaria)
- t. d. d) { alcune febbri irregolari e subcontinue.

34

2° Infezione terzanaria comune, la quale comprende:

- t. f. a) { la terzana comune, mite o primaverile
- t. d. b) { la terzana doppia (quotidiana d'origine terzanaria)
- » c) { alcune febbri irregolari, subcontinue ed a lunghi intervalli.

3° Infezione estivo-autunnali, la quale comprende:

- t. f. { a) { la terzana estivo-autunnale o maligna, che è il tipo clinico dominante
- { b) { alcune quotidiane
- t. d. c) { molte febbri irregolari; quasi tutte le febbri subcontinue o continue, e il maggior numero delle febbri così dette a lunghi intervalli.

A questa ultima specie di malaria appartengono tutte le febbri perniciose, e gran parte delle tropicali.

Concludendo, diremo: che queste tre specie di febbri sono determinate da tre distinte specie di parassiti, i quali sono quelli della terzana comune, della quartana, e delle febbri estivo-autunnali, e che per conseguenza, ad ogni specie febbrile corrisponde un parassita malarico diverso; che i sintomi di ciascuna specie d'accesso febbrile sono in rapporto con le diverse fasi di sviluppo del parassita che ebbe a determinarlo.

Aggiungiamo inoltre, che a ciascuna specie di infezione ma-

(1) t. f. (tipo fondamentale).

(2) t. d. (tipo derivato).

larica corrisponde un tipo fondamentale di febbre; così all'infezione quartanaria, corrisponde la quartana; all'infezione terzanaria benigna, la terzana benigna o primaverile; all'infezione estivo-autunnale, la terzana maligna o estivo-autunnale. Le altre forme di febbre: doppie duplicate, triple, irregolari ecc. ecc. sono derivate dai rispettivi tipi fondamentali, e vanno sotto il nome di tipi derivati.

La specificità (morfologica) dei parassiti, il loro ciclo evolutivo ed il tipo fondamentale, costituiscono la caratteristica essenziale di ciascuna specie d'infezione malarica, e ci danno gli elementi indispensabili per comprendere ed interpretare i tipi derivati, ed in complesso tutta l'infezione.

I. - **Infezione quartanaria.** Premettiamo che per l'interpretazione dei vari tipi febbrili appartenenti a ciascuna specie d'infezione malarica, qui cade acconcio il richiamo della legge di Golgi: « L'inizio d'un accesso febbrile, coincide colla moltiplicazione di un gruppo o generazione di parassiti ».

L'infezione quartanaria è una specie di febbre più frequente nell'autunno e nell'inverno, e più ostinata della terzana; tanto che una quartana incominciata nell'autunno può, malgrado i rimedi, recidivare per tutto l'inverno, e cessare o nella primavera, o soltanto nell'estate successiva.

Essa però non dà mai sintomi gravi (perniciosi), raramente dà febbri irregolari, quasi mai sub-continue. Le forme irregolari, per l'aspetto speciale che assume in esse la curva febbrile, possono presentare una regolarità nella irregolarità. Le forme cliniche che più frequentemente s'incontrano nell'infezione quartanaria sono: la quartana semplice, la quartana doppia e la quartana tripla.

Gli accessi febbrili sono generalmente di breve durata (8-10 ore), raramente si verificano accessi prolungati.

Ciascuna generazione di parassiti quartanari, compie il suo ciclo di sviluppo in 72 ore (24×3) = tre giorni.

a) *Quartana semplice*. - È caratterizzata da accessi febbrili seguentisi regolarmente e separati da intervalli d'apiressia di due giorni; in una parola, la febbre quartana viene ogni 4° giorno rispetto all'accesso precedente, cioè, un giorno sì e due no. È la più regolare di tutte le specie di febbri malariche, ed è determinata da una sola generazione o famiglia di parassiti quartanari.

La quartana semplice può essere primitiva, quando fin da principio gli accessi ritornano ogni 4° giorno, spesso però la febbre, da principio è irregolare, e solo nelle recidive diventa regolarmente quartanaria; oppure l'infezione comincia come una quartana doppia o tripla, per divenire semplice in seguito a causa della soppressione di una generazione di parassiti nella doppia, e di due nella tripla.

b) *Quartana doppia*. È caratterizzata da due accessi febbrili, nettamente distinti l'uno dall'altro, e ricorrenti consecutivamente: il primo in un giorno, il secondo nel successivo, indi si ha un giorno di apiressia e così di seguito.

In una parola, la febbre si verifica due giorni sì ed uno no, ed è determinata da due generazioni o gruppi di parassiti maturantisi con un giorno d'intervallo, e cagionanti così i due accessi consecutivi.

c) *Quartana tripla*. È una febbre quotidiana di origine quartanaria, generata da tre distinti gruppi o generazioni di parassiti quartanari, maturantisi e moltiplicantisi a giorni successivi; da ciò il verificarsi di un accesso al giorno. Gli accessi alcune volte sono nettamente distinti, perchè separati da un intervallo di apiressia, altre volte l'attacco di uno di essi (manifestantisi col brivido), può subentrare al successivo, prima che questo sia cessato completamente, (col dar luogo cioè al sudore).

Alcune volte, la quartana tripla succede ad una quartana semplice o doppia, altre volte, essa può semplificarsi in quartana doppia o semplice, per la soppressione spontanea o con la chinina, rispettivamente di una o due generazioni, e corrispondentemente di uno o due accessi.

II. - **Infezione terzanaria.** È la più diffusa di tutte le specie di malaria, e da noi domina in primavera. Spesso incomincia con una febbre irregolare o quotidiana, e solo in seguito, o spontaneamente, o col chinino, dà la terzana propriamente detta.

Recidiva meno ostinatamente della quartana, e dura meno a lungo, tantochè possiamo dire che la terzana, come malattia ha un decorso più breve della quartana. Gli accessi febbrili durano in media dalle 10 alle 12 ore, e non assumono mai il carattere di perniciosità.

L'infezione terzanaria può dare infezioni miste, associandosi alla quartana e dando febbri irregolari; può associarsi all'infezione estiva cedendo primitivamente a questa, per dir così, il predominio, ma potendo anche in seguito rimanifestarsi. Nessuna meraviglia quindi vedere un estivo, anche dopo varie recidive di febbri estive, presentare una recidiva di terzana comune, senza essersi esposto alla possibilità di nuove infezioni. Il Bignami, spiega il fatto ammettendo che i parassiti terzanari fino allora rimasti in un lungo periodo di latenza, vengano in seguito a prendere il sopravvento sulla specie estiva gradualmente attenuata.

Tra le febbri irregolari di origine terzanaria, se ne possono vedere sotto forma d'intermittenti irregolari nei primi giorni che l'infezione si manifesta; rare sono invece le febbri continue.

a) *Febbre terzana o terzana primaverile.* È caratterizzata da accessi febbrili, che ritornano regolarmente a giorni alterni,

vale a dire un giorno sì e uno no, o che è lo stesso, ogni terzo giorno, separati però da un giorno di completa apiressia;

È data da una sola generazione di parassiti terzanari, il cui ciclo di sviluppo si compie in 48 ore, $(2 \times 24) = 2$ giorni.

La terzana semplice; può essere primitiva; molto spesso però l'infezione terzanaria comincia con una febbre irregolare o quotidiana, e solo in seguito diviene pura.

Una terzana semplice, al contrario, può divenir doppia.

Gli attacchi della terzana tipica, possono anticipare di varie ore (t. anteponeus), caso più frequente; o possono al contrario ritardare (t. postponeus): caso più raro.

b) *Terzana doppia*. (quotidiana di origine terzanaria). È una febbre quotidiana prodotta da due generazioni o gruppi di parassiti terzanari, ciascuno dei quali, giunge a maturità e si moltiplica (sporula) con circa un giorno d'intervallo l'uno dall'altro.

Alcune volte, se la produzione delle spore di ambedue le generazioni, non avviene all'identica ora, gli accessi del 1° e del 3° giorno, (determinati cioè da un gruppo di parassiti), vengono ad una data ora; e ad un'altra ora, quelli del 2° e 4°, (determinati dall'altro gruppo). Così, se una generazione è meno attiva dell'altra, in un giorno si avrà febbre più leggera; nell'altro giorno, più forte; di più, l'accesso dato da una generazione può essere accompagnato da vomito, il quale può invece mancare in quello determinato dall'altra generazione; analogamente, in un giorno si può avere forte brivido, nel giorno successivo, brivido leggero.

In fine, o spontaneamente, o per l'azione del chinino, il parassita meno attivo può spegnersi, (come ordinariamente avviene); ed allora, da una quotidiana di origine terzanaria, si passa alla terzana semplice; cosicchè una terzana doppia, può divenire semplice per la scomparsa di uno dei gruppi parassitari; come al contrario, una terzana, iniziata semplice, può in

seguito divenir doppia per lo svilupparsi di una seconda generazione parassitaria, rimasta fino allora inattiva.

III. - **Infezione estivo autunnale.** La denominazione di questa infezione, caratterizza il periodo dell'anno in cui si manifesta; essa determina delle febbri che presentano una grande varietà, sia rispetto alla gravità, degli accessi, i quali, alle volte hanno tendenza a divenir maligni; sia per la lunghezza degli accessi stessi, la facile subcontinuità ecc. ecc.

Il Marchiafava ed il Celli nel 1889 differenziarono il parassita delle febbri estivo-autunnale da quello della terzana comune e da quelli della quartana, descrivendone la morfologia, la biologia, e ricollegandone il ciclo di sviluppo all'andamento della febbre.

Nell'infezione estivo-autunnale sono stati distinti due tipi clinici fondamentali: la terzana estivo-autunnale o maligna e la quotidiana. Ad essi si riconducono tutte le febbri continue o subcontinue e le irregolari, numerose, come è noto, in questo terzo gruppo di febbri.

Rispetto ai due tipi fondamentali, secondo Marchiafava e Bignami:

a) Dal punto di vista clinico, si deve ritenere come accertata l'esistenza di una quotidiana estiva, sebbene sia rarissima vederla in forma del tutto regolare. Da noi il tipo della terzana maligna è il più frequente ed anche il più importante, perchè quasi tutte le perniciose vengono da esso. Bisogna inoltre tener presente, che alcune quotidiane, debbono essere interpretate quali terzane estive doppie miti con attacchi brevi.

b) Dal punto di vista parassitologico, si ritiene come verosimile che la specie parassitaria estivo-autunnale comprenda due varietà parassitarie molto affini, (si noti che noi parliamo di varietà e non di specie): L'una compie il suo ciclo di sviluppo in 24 ore, (causa della quotidiana estiva); l'altra lo compie in 48 ore, (causa della terzana maligna).

Rispetto alla gravità dei sintomi, cui l'infezione estivo-

autunnale può dar luogo, noi possiamo distinguere: infezioni miti, infezioni di media gravazza, infezioni perniciose. La perniciosità non è caratteristica di nessun tipo febbrile, cioè nessun tipo febbrile è per sé stesso pernicioso; ciascun tipo febbrile può, in casi speciali, esser mite, non averè cioè andamento progressivo ed esaurirsi spontaneamente; come pure ciascun tipo febbrile, (per ragioni a noi sconosciute), può divenire pernicioso, o insorgendo tale fin dall'inizio dell'accesso, o divenendolo durante l'accesso stesso.

a) *Febbre terzana estivo-autunnale o maligna*. Si differenzia della terzana comune, e per la qualità dei parassiti, e per la gravità, e per il carattere della febbre, i cui accessi sogliono essere lunghissimi (24-36-40 ore), separati cioè tra loro solamente da 12 od 8 ore di apiressia ed aventi così tendenza a ravvicinarsi ed a congiungersi, fino a dare una curva febbrile continua. La terzana estivo-autunnale, è adunque una terzana ad accessi generalmente prolungati.

Gli accessi però possono essere anche di breve durata (8-12 ore), imitando così l'andamento della terzana semplice; possono anticipare, ritardare e raddoppiarsi; da ciò i seguenti tipi clinici della terzana estiva:

1° Terzana estiva comune, detta bidua dal Baccelli, perchè clinicamente ne considerava il lungo accesso (24-36-40 ore), come risultante di due accessi riuniti;

2° Terzana estiva semplice, nella quale la febbre dura 8-12-15-18 ore, e si presenta un giorno sì ed uno no; per cui a differenza del tipo biduo, tra due attacchi, si ha un intervallo apirettico non minore di 24 ore;

3° Terzana estiva doppia, così detta dal Marchiafava, perchè risultante di due attacchi di terzana comune in continuazione. La crisi, in questo tipo, si ha solo dopo 90-96 ore di febbre. Ciò avviene, o perchè la prima febbre, durando più del consueto, si sovrappone all'inizio della seconda; o perchè questa,

anticipando di qualche ora, si sovrappone alla fine della prima; la crisi perciò deve necessariamente avvenire dopo i due attacchi, i quali, svolgendosi in continuazione, perdono il carattere della loro individualità.

b) *Febbre quotidiana estivo-autunnale*. Questa febbre, la quale va distinta dalle quotidiane di origine terzinarie e quarzinarie, allorchè è tipica, suole avere un attacco breve di sei od otto ore, ripetentesi quotidianamente.

Però, spesso la quotidiana, o per il prolungarsi, anticipare o ritardare degli accessi, perde l'andamento regolare.

Il ritardo degli accessi si verifica generalmente nelle forme miti.

L'andamento con tendenza alla subcontinuità, per il prolungarsi, anticipare e quindi congiungersi degli accessi, è generalmente segno di gravità.

c) *Febbri irregolari estivo-autunnali*. Innanzi tutto dobbiamo premettere, che in queste febbri furono riscontrate le stesse forme parassitarie della quotidiana e terzana estiva, e che, secondo il Marchiafava l'irregolarità, o dovrebbe ricercarsi nel fatto, che spesso i parassiti non si trovano distinti in gruppi moltiplicantisi tutti presso a poco nello stesso tempo, (condizione indispensabile per la produzione dei tipi intermittenti periodici); o ammettendo che la durata della vita dei parassiti possa, entro certi limiti, variare.

Abbiamo visto come i due tipi precedenti di febbri possano divenire irregolari, tantochè, osservando molte grafiche termiche, vi possiamo rinvenire tutte le forme di passaggio dalle curve tipiche a quelle irregolari; pur tuttavia vi sono dei casi in cui, nelle febbri ad andamento irregolare, non è facile riconoscere in essi l'origine dai tipi regolari. La febbre estiva a tipo irregolare ha questo di caratteristico, che non si presenta ogni 48 ore, ma talora ogni 12, talora ogni 36 ore. Così pure, l'irregolarità oltre che per l'aritmia degli accessi, si può avere anche per

la differente durata degli accessi stessi: ad es. un accesso lunghissimo, può esser seguito da un altro, la cui durata può esser metà rispetto a quella del primo; seguirne poi un terzo a carattere abortivo, e così di seguito.

d) *Febbri subcontinue estivo-autunnali*. In queste febbri non è spiccato il carattere dell'intermittenza. Così il nostro grande Maestro, il Prof. Baccelli, si esprime su tale argomento:

« La subcontinua, alcune volte nasce intermittente, altre volte insorge d'un tratto subcontinua. Nel primo caso si vede nettamente come gli accessi, dapprima definiti e per così dire autonomi, vadano poscia facendosi più frequenti; infine incalzandosi, la loro vicenda parossistica si maschera sotto le parvenze della continuità. Nel secondo caso, l'insorgere degli accessi è rilevato dall'aumentare e diminuire della temperatura a brevi, brevissimi intervalli. . . . Le febbri subcontinue sono perniciose per il tipo, cioè per lo aumento numerico dei parossismi in un determinato tempo ».

Dopo la scoperta del parassita, il Baccelli ha notato che nelle subcontinue si ha la coesistenza di più generazioni parasitarie, le quali s'incalzano l'una sull'altra, come gli accessi febbrili che ne derivano.

Il Marchiafava afferma, come dalle intermittenti estivo-autunnali, la subcontinuità può originare nei seguenti modi:

1° per prolungamento degli accessi, tale cioè da congiungersi per dare una febbre continua;

2° per anticipazione e subentranza degli accessi; donde l'inizio d'un attacco prima che l'altro finisca;

3° per raddoppiamento degli accessi.

Le subcontinue, ora sono miti, ora gravi ed anche perniciose: Esse possono durare 4-5-6 giorni; se però non vengano curate, e bene, possono prolungarsi anche per una o più settimane.

Le febbri subcontinue, a seconda delle manifestazioni cliniche, furono divise in:

1) Subcontinua tifoide, già fin dal 1866 illustrata dal Baccelli; il quale la differenzia dalla tifoide: e per l'origine spesso, intermittente della febbre, per la tinta subitterica iniziale, l'insorgenza rapida dei fenomeni cerebrali, l'assenza della diarrea, o, se esista, senza i caratteri di quella dell'ileotifo; l'evidente ingorgo del fegato, il decorso non ciclico ecc. La s. tifoide è una febbre esclusivamente malarica, da non confondersi con la proporzionata del Torti, della quale parlammo nelle complicazioni.

2) Subcontinua biliosa o itterica. Si manifesta con itterizia intensa ed urine intensamente colorate, contenenti urobilina ed anche bilirubina ed albumina; vomiti e deiezioni diarroiche biliari. In seguito si aggiungono sintomi cerebrali. Non deve essere confusa con l'ittero febbrile o morbo di Weil.

3) Subcontinua pneumonica, descritta anch'essa dal Baccelli.

È una febbre esclusivamente malarica, accompagnata da sintomi di congestione polmonare (dolore, affanno, cianosi, sputo sanguigno nerastro e fatti obbiettivi toracici); congestione, polmonare che spesso è migrante, e può dilegnarsi rapidamente, o col finire dello accesso, spontaneamente, o col trattamento specifico.

Va differenziata dalla proporzionata pneumonica, che è una doppia infezione, come dicemmo, parlando delle complicanze.

4-5-6). Sono state anche descritte subcontinue gastriche, subcontinue reumatiche e subcontinue emoglobinuriche, così dette per i sintomi caratteristici che esse presentano.

e) *Febbri perniciose* Sono date esclusivamente dal parassita estivo-autunnale e prevalentemente da quello della terzana maligna; si manifestano nel decorso delle febbri estivo-autunnali

con l'insorgenza di un sintoma di gravezza somma, che domina tutto il quadro morboso e che minaccia la vita.

Il sintoma che dà l'impronta alla perniciosità, o insorge all'inizio dell'attacco febbrile, o nel decorso di esso; la durata dell'attacco pernicioso può esser breve o protratta, ed in questo caso può persistere due, tre, ed anche più giorni.

PATOGENESI. - Secondo il Baccelli, la causa che darebbe luogo ai gravi fenomeni che accompagnano le perniciose sarebbe dovuta all'influenza deleteria che i veleni elaborati dai parassiti eserciterebbero sui centri nervosi, (teoria tossica).

Secondo il Frerichs, sarebbe invece dovuta a turbe circolatorie di organi interni, i cui capillari verrebbero ostruiti dall'accumulo della sostanza colorante del sangue, modificata dal parassita, (embolie pigmentarie).

Questa teoria fu scossa dalle ricerche del Marchiafava e Celli, i quali, in alcuni casi di perniciose, notarono come i capillari della corteccia cerebrale erano sovraccarichi di globuli rossi contenenti parassiti, i quali pur trovandosi in tutti i vari stadi del loro sviluppo, erano tutti senza pigmento, (parassiti apigmentati).

Secondo il Marchiafava ed il Bignami, sarebbero i globuli rossi parassitiferi, divenuti viscosi, inelastici e poco scorrevoli, quelli che determinerebbero l'occlusione dei vasellini; e non il pigmento, o i parassiti liberi, o i fagociti carichi di pigmento; in una parola sarebbe la trombosi eritrocitaria, (teoria meccanica).

Occlusi questi capillari, ne consegue che tutte le cellule poste alla dipendenza della sanguigna irrorazione di essi, verrebbero ad alterarsi, sia per mancanza di nutrimento, sia per mancanza della interna respirazione, alla quale, come insegna la fisiologia, provvede il sangue. Ne verrebbero così a risultare gravi turbe funzionali con sintomi vari, a seconda del vario territorio vasale, nel quale, a causa della trombosi, verrebbe

a prodursi il disturbo circolatorio, (differenti parti del sistema nervoso centrale, intestino ecc.).

Ciò nonostante, pur accettando tali teorie, e pur sapendo che le perniciose sono date esclusivamente dal parassita estivo autunnale, ci rimane sempre a spiegare la causa intima ed immediata per la quale nell'organismo infetto, anzichè svilupparsi un'altra forma malarica, si sviluppi invece una perniciose.

Secondo il mio modesto modo di vedere, ammettendo la teoria tossica; dovremmo far risiedere la causa intima del sintoma pernicioso, o in una diminuita resistenza dell'apparato nervoso centrale, o in una esaltata virulenza delle tossine prodotte dai parassiti, con effetti conseguentemente più dannosi; o in tutte e due contemporaneamente le cause; oppure in una speciale disposizione o condizione, in cui si troverebbe il sistema nervoso di certi individui, e per la quale, maggiormente risentirebbe l'azione dannosa dei veleni malarici.

Per analogia, ammettendo la teoria meccanica del Marchiafava, dovremmo far risiedere la causa della perniciosità, o in una maggior virulenza dei parassiti, tale da indurre alterazioni più gravi e precoci sulla intima e fine struttura delle emazie stesse, o su entrambe le cause; o in una condizione speciale in cui le emazie di certi individui si troverebbero, e per la quale, più rapidamente e più intensamente risentirebbero gli effetti della presenza in essi dei parassiti.

E dopo tale digressione, alla quale, dia pure ognuno quel valore che vuole; passiamo a parlare brevemente delle varie forme cliniche di perniciose:

Forme cliniche. — Le perniciose si possono distinguere secondo il tipo febbrile (intermittenti: terzana e quotidiana; subcontinue, e secondo il sintomo culminante: (da questo i nomi di perniciose comatosa, delirante, tetanica, emiplegica, colerica, algida, dissenterica emorragica etc.).

Vi sono dei casi di perniciosa afebrile o apirettica (perniciosa larvata), in cui esiste solo il sintomo pernicioso.

1. - *Perniciosa comatosa*. È la più frequente, e il sintomo culminante che la caratterizza è il coma (abolizione di tutte le funzioni cerebrali: intelligenza, sensibilità, motilità volontaria).

2. - *Perniciosa delirante*. - Il delirio può precedere o seguire la precedente forma di perniciosa; ma in alcune perniciose, il sintomo dominante può prendere l'aspetto del delirio acuto.

3. - *Perniciosa tetanica*. È caratterizzata dal sopravvenire del trisma, contrattura dei muscoli del tronco e degli arti, ventre duro e avallato, deviazione degli occhi; in una parola, tutti i sintomi che ricordano l'infezione tetanica.

4. - *Perniciosa eclampica*. Insorge più frequentemente nei fanciulli, i quali, durante l'assopimento dell'accesso, vengono presi di tanto in tanto da convulsioni clonico-toniche generali di varia durata ed a carattere epilettico.

Si danno anche perniciose con altri sintomi d'irritazione cerebrale (a quadro meningitico); o con sintomi di localizzazione cerebrale (emiplegica, afasica, cieca etc.).

5. - *Perniciosa meningitica*; nella quale si ha tutto il quadro di una meningite acuta (rigidità della nuca, cefalea, vomito, stipsi, ventre a barca, parestesie, dermografismo ecc.).

6. - *Perniciosa nervosa proteiforme*, così detta per la molteplicità dei quadri che può dare, in relazione alle differenti parti del sistema nervoso centrale che possono venir colpite dalla trombosi capillare.

Così, le perniciose possono esser accompagnate da fenomeni bulbari (disartrie, disfagie, paresi del facciale e dei muscoli oculari ecc.); da fenomeni cerebellari (andatura titubante, vacillante, vertigine ecc.); da fenomeni ricordanti la sclerosi a piastre (nistagmo, esagerazione dei riflessi, parola scandita ecc.).

Tali disturbi sono caratterizzati dal fatto che, scompaiono

con la somministrazione del chinino dopo un tempo relativamente breve, rispetto alla gravità del quadro.

Le forme cliniche di perniciose, fin qui menzionate si potrebbero anche chiamare cerebro-spinali, perchè in esse, è il sistema nervoso centrale, il prevalentemente colpito.

Le altre forme sono:

7. - *Perniciosa colerica*. È caratterizzata da vomito, dolori addominali, diarrea frequente e copiosa, acquosa, colorata da bile o sanguinolenta. Ricordo averne visto e diagnosticato un caso in un giovane, sul quale bastava la più lieve pressione fatta sul ventre, per provocare veri ruscelli diarroidici.

8. - *Perniciosa dissenterica*, nella quale si hanno forti dolori al ventre accompagnata da scariche frequenti scarse e mucose, con tenesmo. Tali scariche, a differenza di quelle precedenti, non sono abbondanti nè sanguinolenti.

9. - *Perniciosa algida*. L'algidismo può riscontrarsi anche nella forma precedente, ma v'è anche una perniciosa, il cui sintoma grave predominante è l'algidismo, accompagnato dalla cianosi e dagli altri sintomi del collasso.

10. - *Perniciosa diaforetica*. In questa il sintomo culminante è il sudore profusissimo, in mezzo a sintomi di un gravissimo collasso.

11. - *Perniciosa cardialgica*. Caratterizzata dall'insorgenza di un fierissimo dolore all'epigastrio, accompagnato da vomiti frequenti, che divengono sanguigni; e da una facies di addominale grave.

12. - *Perniciosa pneumonica*, descritta dal Baccelli, e nella quale, il sintoma grave si manifesta a carico degli organi respiratori (dispnea, tosse, espettorazione sanguinolenta ed altri sintomi) (1).

(1) Abbiamo così parlato: di una proporzionata pneumonica, nelle complicazioni della malarica; di una subcontinua pneumonica, nel capi-

13. - *Perniciosa emorragica*. In questa, il sintomo culminante è l'emorragia grave, la quale a seconda dell'organo in cui si svolge, dà il nome alla forma (perniciosa scorbutica, epistassica, emottoica, ematemesica, enterorragica, metrorragica).

14. - *Perniciosa con esantema scarlattinoide*. Un caso di questa forma fu descritto dal Bastianelli e Bignami.

toilette delle subcontinue, ed ora abbiamo accennato ad una perniciosa pneumonica.

Riassumendo; dell'infezione estivo-autunnale possiamo dare il seguente schema:

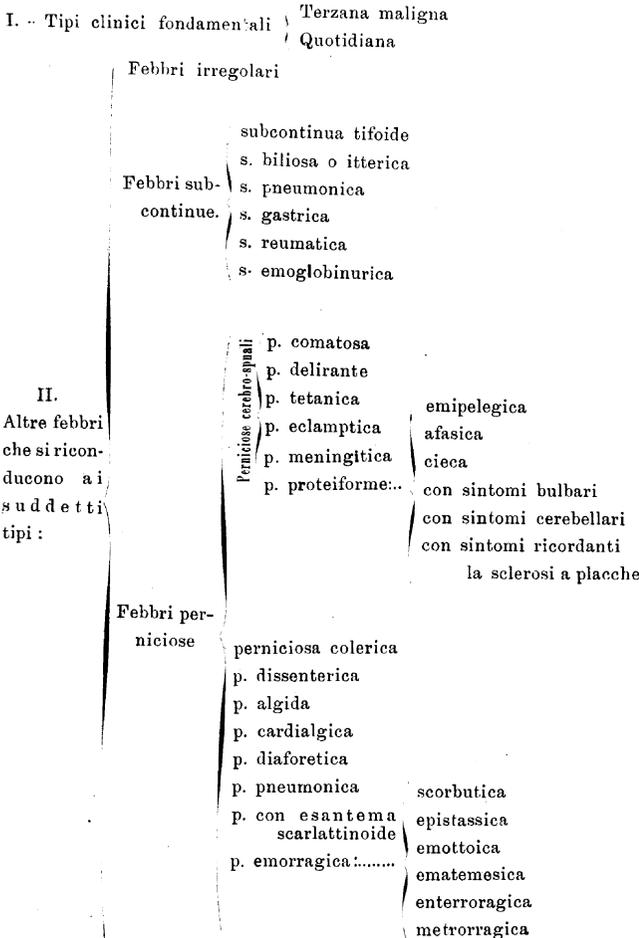
I. - Tipi clinici fondamentali		Terzana maligna		
		Quotidiana		
Febbri irregolari				
Febbri sub-continue.	}	subcontinua tifoide		
		s. biliosa o itterica		
		s. pneumonica		
		s. gastrica		
		s. reumatica		
		s. emoglobinurica		
II.				
Altre febbri che si riconducono ai suddetti tipi:	Perniciose cerebro-spinali	p. comatosa		
		p. delirante		
		p. tetanica	emipelegica	
		p. eclamptica	afasica	
		p. meningitica	cieca	
		p. proteiforme...	con sintomi bulbari	
			con sintomi cerebellari	
			con sintomi ricordanti la sclerosi a placche	
		Febbri perniciose	}	perniciosa colerica
				p. dissenterica
p. algida				
p. cardialgica				
p. diaforetica				
p. pneumonica	scorbutica			
p. con esantema scarlattinoide	epistassica			
p. emorragica:.....	emottoica			
	ematemesica			
	enterrorragica			
	metrorragica			

13. - *Perniciosa emorragica*. In questa, il sintomo culminante è l'emorragia grave, la quale a seconda dell'organo in cui si svolge, dà il nome alla forma (perniciosa scorbutica, epistassica, emottoica, ematemesica, enterorragica, metrorragica).

14. - *Perniciosa con esantema scarlattinoide*. Un caso di questa forma fu descritto dal Bastianelli e Bignami.

toiletto delle subcontinue, ed ora abbiamo accennato ad una perniciosa pneumonica.

Riassumendo; dell'infezione estivo-autunnale possiamo dare il seguente schema:



Concetto sulle febbri regolari e loro forme complesse, sulle febbri irregolari, sulle recidive (febbri a lungo intervallo), e sulle infezioni miste.

Come abbiamo veduto, ogni specie di malaria corrisponde a un tipo clinico fondamentale di febbre intermittente periodica, intorno a cui si aggruppano forme cliniche complesse e forme irregolari (Bignami).

Se noi ricordiamo la legge che: « una febbre intermittente regolare è prodotta dallo sviluppo di una sola generazione, colonia o gruppo di parassiti i quali presso a poco si trovano tutti nello stesso stadio di accrescimento »; possiamo anche chiaramente formarci un'idea dei vari modi coi quali un tipo febbrile possa divenire complesso, e come da un tipo complesso, si possa passare al tipo fondamentale; tantochè oggi è pienamente confermato che ogni specie o gruppo di febbre possa divenire, non solo complesso, ma anche irregolare. In una parola, i tipi febbrili determinati da parassiti della stessa specie, sono riducibili e trasformabili. Le forme complesse (doppie, duplicate, triple), si hanno allorchè parassiti della stessa specie, ma appartenenti a generazioni diverse, infettano contemporaneamente lo stesso individuo.

La terzana primaverile doppia, infatti, si ha allorchè una generazione di parassiti, sporula e quindi dà la febbre in un giorno; e l'altra generazione, (della stessa specie della prima), sporula e dà la febbre nel giorno successivo; ne risulta così una quotidiana di origine terzanaria.

Allo stesso modo, si può avere una quotidiana di origine quartanaria, quando l'organismo è contemporaneamente infetto da tre diverse generazioni attive di parassiti quartanari. Del pari s'intende la genesi e il ritmo della quartana duplicata.

Le forme complesse si riconoscono, e perchè al microscopio si rinvencono parassiti a differente stadio di sviluppo; e perchè alcune volte i parassiti di quella generazione che determinano la febbre in un giorno, non si comportano clinicamente all'identico modo di quelli che la determinarono nell'altro giorno; e ciò sia per l'ora diversa in cui esse possono provocare l'accesso, sia per la diversa loro attività, così da determinare febbre più leggiera in un giorno e febbre più forte nell'altro; sia infine per qualche sintoma clinico che può accompagnare un accesso e far difetto o mancare nell'altro.

Allorchè in una forma complessa resta attiva una sola generazione, si passa al tipo fondamentale; ed infatti dalla terzana primaverile doppia, scomparendo o attenuandosi una delle due generazioni che la determinarono, si passa alla terzana primaverile. Per la scomparsa di una generazione, nella quartana doppia; e di due in quella tripla, si passa alla quartana semplice, che è il tipo fondamentale dell'infezione quartanaria.

Quando l'organismo è infetto da più di una specie di parassiti malarici, si parla d'infezione mista, in contrapposto a quelle date da una sola delle tre specie parassitarie, e che vanno sotto il nome d'infezioni pure. Nelle prime, si possono riscontrare i parassiti della terzana comune e della quartana ad un tempo; ovvero quelli estivo autunnali associati ad una, o a tutte e due le specie precedenti. In pratica però, delle specie parassitarie coesistenti in un'infezione mista; una, di regola, è quella che predomina, e che dà l'impronta al tipo febbrile.

Si parla di febbri irregolari, quando gli accessi febbrili, determinati da un'infezione pura o mista, si seguono con ritmo irregolare.

Ogni tipo febbrile regolare puro, come ogni infezione mista, può dar luogo a febbri irregolari; e facilmente se ne comprende la ragione, quando si pensi ad es. che un accesso, il quale presumibilmente si sarebbe aspettato ad un dato tempo,

possa invece mancare, ovvero possa ritardare, anticipare, prolungarsi, raddoppiarsi ecc.; come una generazione, dapprima attiva, possa di poi spegnersi o rimanere latente, per poi, da latente, rifarsi attiva, facendo così variare anche il regolare andamento nel ritorno degli accessi.

Si potrebbe anche parlare d'un'altra irregolarità che possono presentare le febbri, quando se ne volesse considerare la diversa intensità e lunghezza dei singoli accessi, paragonati tra loro. Nell'infezione estivo-autunnali, le febbri irregolari sono assai più frequenti che nelle altre due.

Sotto il nome di recidive, intendiamo il ritorno della febbre dopo 5, 7, 8, 10, 15, 20 giorni, ed anche più mesi, dacchè cessò la febbre di prima invasione.

Il prof. Carducci osserva giustamente che nell'infezione malarica la denominazione di recidiva, più opportunamente dovrebbe essere sostituita da quella di ricaduta, e ciò per il significato diverso che hanno le due denominazioni.

Il quadro clinico delle recidive, non differisce dal quadro clinico delle forme primitive. Le recidive si possono dividere in recidive a breve intervallo, allorchè si presentano 7, 14, 21 giorni dopo che l'infezione primitiva fu cessata; e recidive a lungo intervallo, quelle che si presentano 6, 7 mesi e più, dacchè cessò la primitiva infezione. Le recidive, col tempo, generalmente si vanno facendo più miti, e ad intervalli più lunghi. La patogenesi delle recidive non è stata ancora dimostrata in modo sicuro, e varie teorie sono state emesse per spiegarla; secondo le giuste considerazioni del Bignami, i lunghi intervalli di apiressia, che separano i singoli accessi o gruppi di accessi debbono essere interpretati non come intermissioni nel senso proprio della parola, ma come periodi, in cui l'infezione malarica è latente.

Ogni specie d'infezione malarica può dar luogo a recidive:

così si vedono recidive con parassiti della quartana, con quelli della terzana, e con quelli estivo autunnali.

Il prof. Carducci, dal comportamento clinico delle recidive; ha potuto desumere alcune leggi che possono essere utilizzate per la somministrazione del chinino a tempo opportuno:

I. - Le recidive a breve intervallo, si presentano in genere al 7° giorno di apiressia.

II. - In alcuni casi, la recidiva invece di presetarsi al 7°, si presenta al 14°, 21° giorno.

III. - Tutte le recidive sono precedute da una piccola elevazione di temperatura (37,1; 37,2) che generalmente passa inavvertita.

Concludendo, col Bignami diremo, che: sia per ragioni cliniche, che parassitologiche; tanto le così dette febbri irregolari che quelle a lunghi intervalli, non costituiscono delle specie definite, aventi cioè per carattere essenziale l'irregolarità o il lungo intervallo di apiressia; giacchè ogni classe o gruppo di febbre può divenir tale, come ogni parassita delle tre specie malariche che conosciamo, e non altri le possono generare.



CAPITOLO VIII.

- I. - Descrizione dell'accesso febbrile tipico da malaria. —
II. - Malaria cronica. — III. - L'emoglobinuria nei malarici.

I.

Descrizione dell'accesso febbrile tipico da malaria.

Stadi dell'accesso. - Facendo il quadro generale dell'infezione malarica, dicemmo come l'accesso febbrile tipico sia costituito dalla successione regolare di tre stadi: quello cioè del freddo o brivido, del calore e del sudore.

Il primo stadio, è caratterizzato da un intenso brivido di freddo che generalmente ha una durata variabile da pochi minuti, ad una, due o più ore; esso è accompagnato dal pallore o dalla cianosi della pelle, dall'acceleramento del polso e del respiro, da fenomeni nervosi: (cefalea, stordimento, vertigini, convulsioni nei bambini, sensazione di ambascia epigastrica, di oppressione, di prostrazione; cardiopalmo, dolenzie agli arti ed al tronco in ispecie nelle regioni lombari, ecc.) Qualche volta i malati accusano anche un dolore sordo e gravativo in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro, dolore che si accentua alla

palpazione, mediante la quale, già dopo il 2° o 3° accesso possiamo rilevare il tumore di milza.

Durante lo stadio del brivido, la temperatura corporea risale rapidamente, e verso la fine di esso, o all'inizio dello stadio del calore, raggiunge il suo acme toccando i 39-40-41 e più gradi centigradi.

Durante lo stadio del calore, si eleva anche la temperatura cutanea, abbassatasi in quello precedente: la pelle diviene turgida, arrosata, calda; ma permane secca.

Gli altri sintomi notati dianzi, permangono con la stessa intensità e possono accentuarsi, come ne possono scaparraggiungere degli altri: (sete intensa, vomito, diarrea, epistassi); nell'ambito polmonare si possono udire rantoli bronchiali; in quello cardiaco rumori sistolici di soffio; il polso diviene molle e talvolta dicroto; l'urina, abbondante nel primo stadio, diviene ora scarsa.

Lo stadio del calore, è generalmente molto più lungo dello stadio precedente; esso è seguito dallo stadio del sudore caratterizzato da una spiccatissima diaforesi, dalla discesa della temperatura fino alla normale o al di sotto di questa (interrotta talora da piccoli sbalzi termici), e dall'attenuazione o scomparsa di tutti gli altri sintomi suaccennati.

Non tutti gli accessi si manifestano con tutti e tre gli stadi, nè questi sono sempre della stessa intensità e durata.

Così i sudori, se alle volte sono copiosi e prolungati, tal'altra sono modici, tal'altra possono anche mancare; anche i brividi, talora sono leggieri e di breve durata, tal'altra intensi e prolungati, tal'altra possono anch'essi mancare o ritardare di qualche ora dopo l'inizio della febbre, tantochè i malati stessi raccontano, che la febbre venne loro prima a caldo poi a freddo.

Il periodo del calore può essere considerato come lo stadio più costante e più importante dell'accesso, giacchè è quello che, per dir così, gli dà, il carattere e l'impronta; esso, a seconep

della specie e carica parassitaria che determinò la febbre, può essere lieve o intenso, breve o protratto, come può mancare (forme malariche afebrili o larvate), fra le quali annoverammo anche una forma grave di pernicioso.

I caratteri clinici dell'accesso quartanario sono: il brivido intenso, conquassante, prolungato, quasi mai mancante, ed il sudore profuso. Nei primi accessi, il brivido suole essere meno intenso che nei successivi. Nella terzana primaverile, il brivido non è così intenso come lo è nella quartana; ed il periodo del calore e del sudore sono anch'essi meno spiccati.

Nelle forme estive, l'inizio della febbre si ha spesso con lieve brivido; talora senza, più raramente con brivido violento; l'inizio è come si dice a caldo; anche gli altri stadi sono in generale meno netti di quelli della terzana primaverile e della quartana.

La curva termica della terzana estiva comune. - Qui cade acconcio fare un cenno sulla curva termica che si svolge durante il lungo accesso della terzana estiva comune, così caratteristica nel suo andamento:

In questa forma estiva, la febbre incomincia salendo rapida ed altra (di solito 40° e più), ed a tale periodo di brusca ascesa termica, che è il primo della curva, fu dato il nome d'invasione febbrile; ne segue a questo, un secondo, detto di stato, nel quale la febbre si mantiene alta ed oscillante; le oscillazioni possono alle volte superare anche il limite di un grado.

Indi la temperatura cade notevolmente, senza raggiungere la normale, dando così una più forte e spiccata oscillazione che va col nome di pseudocrisi, e costituisce il terzo periodo della curva; poi la temperatura risale fino a toccare alle volte la massima altezza, (elevazione precritica o quarto periodo); infine ricade definitivamente, segnando la fine dell'accesso (quinto periodo o crisi).

Tutto l'accesso è adunque costituito da cinque periodi: (invasione, stato, pseudocrisi, precrisi, crisi), ed essendo lunghissimo come già fu detto, non potrà essere separato dal secondo accesso che di sole 8, 10, 13 ore. In questo breve intervallo apirettico i malati continuano a soffrire di cefalea, malessere, ed abbattimento; cosicchè neppure s'accorgono quando entrano nel periodo afebrile, per poi cadere nel secondo attacco; credono così ed asseriscono che la febbre, dall'inizio del primo accesso, sino alla fine del secondo, sia stata sempre continua.

Le variazioni, che la curva del detto accesso di *terzana estiva comune*, può subire, sono:

1° Mancanza di quella netta elevazione iniziale che costituisce il periodo dell'invasione brusca: questa perde così il carattere della propria individualità e si fonde coll'insieme della curva, nè più ve se ne distingue.

2° Esagerazione della pseudocrisi, con interruzione e scissione in due dell'attacco. Apparentemente, in questo caso, sembrerebbe trattarsi di due attacchi quotidiani distinti e ravvicinati.

3° Mancanza di una netta elevazione precritica; in tal caso, la curva assume un andamento più uniforme.

La durata, di ogni singolo accesso malarico tipico, varia a seconda della specie, attività e carica parassitaria; gli attacchi risultanti dall'unione di due o più accessi in continuazione hanno una durata maggiore degli accessi singoli.

In generale possiamo ritenere che gli accessi febbrili della *quartana*, se sono i più ostinati a recidivare, sono anche i più brevi per la durata, non superando questa di solito le 8 o 10 ore; quelli della *terzana primaverile* durano in media dalle 10 alle 12 ore.

Quelli della *terzana estiva comune* durano 24, 36, 40 ore; gli accessi della *terzana estiva semplice*, si svolgono in un tempo minore dei precedenti (8, 12, 15, 18 ore); in un tempo

maggior quelli della terzana estiva doppia (90, 96 ore), perchè risultanti di due attacchi di terzana estiva comune in continuazione.

Gli attacchi della quotidiana estiva, durano dalle 6 alle 8 ore.

Le subcontinue, possono durare 4, 5, 6 giorni ed anche più - La durata di un attacco pernicioso, può essere breve o protratta, ed in questo caso può persistere 2, 3, ed anche più giorni.

L'inizio di un attacco febbrile, alcune volte è preceduto da sintomi vaghi altre volte esplode in pieno benessere.

Gli accessi della quartana e della terzana primaverile possono insorgere bruscamente, senza che alcun disturbo li preceda; generalmente però, i malati avvertono sensazioni prodromiche vaghe, che consistono in: malessere, cefalea, spossatezza, sbadigli ecc; a queste segue, poi la sensazione di freddo o brivido.

Lo sviluppo della terzana estiva, è spesso preceduta per uno, due, ed anche più giorni, da malessere, esaurimento, cefalea. Oltre a ciò, un altro fatto che distingue l'infezione terzanaria primaverile e quartanaria, dalla infezione estivo autunnale, è il notevole abbattimento che quest'ultima, a differenza delle altre due, induce sui malati, i quali in tal caso, si presentano essenzialmente coi caratteri di una malattia grave.

Così, mentre i colpiti dalle così dette febbri lievi; (terzana primaverile, quartana), nel periodo di apiressia stanno bene, hanno appetito, e si sentono in grado di riprendere le loro occupazioni; i malarici estivi invece, anche durante il periodo apirettico, stanno relativamente male, poichè, la cefalea, la spossatezza, l'inappetenza e gli altri disturbi, non cessano loro completamente col cessare dell'attacco febbrile.

II.

Malaria cronica.

Tutte e tre le specie d'infezione malariche, possono assumere un decorso cronico. Nell'infezione cronica, non è sempre possibile distinguere i casi di cronicità, nei quali l'infezione avvenne una sola volta, da quelli in cui si ebbero successivamente nuove infezioni.

L'infezione cronica è caratterizzata:

1° Dal ripetersi degli accessi febbrili ad intervalli più o meno lunghi: (recidive).

2° Dal tumore della milza, e del fegato, e conseguente tumidezza dell'addome.

3° Dallo stato anemico del sangue, coi caratteri delle anemie secondarie.

4° Dalle nevralgie, (che alcuni mettono in relazione con lo stato cachettico determinato dalla malaria, ricollegandole principalmente all'anemia).

5° Da facili emorragie (prevalentemente epistassi), e dai così detti edemi vaganti; (spiegabili ambidue con le condizioni idroemiche in cui si trovano i pazienti).

6° Dal colorito giallo terreo della cute, dal deperimento, indebolimento e torpore dell'organismo; da stati dispeptici e diarroici; (fenomeni tutti, in massima parte, dovuti alla discrasia sanguigna ed alla cachessia, determinata dalla protratta infezione). Della cachessia abbiamo fatto cenno (Cap. I).

III.

L'emoglobinuria nei malarici, e sue forme cliniche.

Abbiamo già detto che oscura è l'origine dell'emoglobinuria nei malarici; per ragione di brevità, parleremo solamente delle forme cliniche dell'emoglobinuria:

A) *Emoglobinuria con infezione malarica in atto*, cioè con presenza di parassiti nel sangue. Essa comprende due forme: emoglobinuria intermittente, ed emoglobinuria continua o protratta.

a) La prima è caratterizzata da attacchi febbrili intermittenti, ciascuno dei quali è accompagnato da un accesso emoglobinurico; questo negl'intervalli apirettici, cessa col cessar della febbre.

La detta forma, è rara a vedersi nei nostri paesi; un caso ne fu descritto dal Rossoni, un'altro dal Marchiafava; entrambi cedettero alla chinina.

b) La seconda forma, che va sotto il nome di emoglobinuria continua o protratta, è meno rara della precedente; essa può durare da 4 a 6 giorni. Il mio illustre Maestro, il Prof. Rossoni, in un magistrale lavoro che ebbe a pubblicare nel 1889, intitolato « Studi clinici sulle emoglobinurie », ne descrisse un caso, in cui l'emoglobinuria si protrasse per 6 giorni.

B) *Emoglobinurii post-malarica*. (Non si riscontrano nel sangue parassiti malarici febbrigeni). Essa comprende quei casi nei quali l'emoglobinuria non si presenta durante l'accesso febbrile, ma: a) poco tempo dopo la fine di questo, oppure, b) a distanza di tempo maggiore dagli accessi stessi.

C) Emoglobinuria da chinina in malarici: Comprende due forme:

a) Nella prima, rientrano quei casi nei quali l'accesso emoglobinurico si manifesta unicamente ed esclusivamente in seguito alla somministrazione di chinino, (dato anche a piccole dosi), per combattere un accesso malarico in atto,

b) Nella seconda, rientrano quegli altri, nei quali la somministrazione di chinina provoca emoglobinurie anche dopo un periodo di tempo dacchè l'infezione si spense.



CAPITOLO IX.

Diagnosi.

A) **Diagnosi microscopica.** - La diagnosi microscopica della malaria sul vivo, si fa esaminando (con lente ad immersione) una goccia di sangue, fatta uscire mediante puntura con uno spillo o con altro strumento accuminato, dal polpastrello delle dita o dal lobulo delle orecchie, accuratamente puliti con etere solforico.

1° **ESAME A FRESCO.** - Per fare l'esame a fresco, dopo aver detersa la prima goccia di sangue, si porta una delle facce di un vetrino coprioggetti (1) a lieve contatto con la sommità della seconda goccia, senza che il vetrino stesso tocchi la pelle circostante e senza che vi aderisca in esso molto sangue. Indi il coprioggetto si sovrappone ad un vetrino portaoggetti, comprimendovelo un pochino, affinché il sangue si distenda in uno straterello sottile ed uniforme tra le facce di contatto dei due vetrini.

Si considera ben riuscito il preparato allorchè l'emazie non si mostrano aggruppate tra loro, nè riunite in pile; ma sieno

(1) Tanto i vetrini coprioggetti, quanto quelli portaoggetti debbono essere ben puliti e digrassati, ciò che si ottiene lavandoli in alcool ed asciugandoli con pezzoline di garza o di tela fina sottile.

invece isolate l'una dall'altra, in modo che l'osservatore ne possa ben esaminare il loro contenuto.

Non bisogna dimenticare che al principio dell'accesso febbrile (1) l'esame del sangue dà spesso risultato negativo e che in alcuni casi, per la scarsezza dei parassiti nel sangue circolante, occorre fare un esame accurato e ripetuto per avere un reperto positivo.

Inoltre è bene ricordare che nell'infezione estivo-autunnale, il più delle volte i parassiti si moltiplicano nei visceri interni, a differenza di quelli della terzana primaverile e della quartana, i quali si moltiplicano nel sangue circolante.

Per tutto ciò che esponemmo intorno alla biologia e morfologia dei parassiti malarici, è ovvio intendere come essi, all'esame microscopico del sangue, ci si presentino solamente sotto quella fase che avevano compiuta fino al momento in cui fu prelevato il sangue; di conseguenza, l'aspetto o fase che ci mostreranno varierà col variare del tempo (2) in cui il sangue stesso verrà prelevato. Ed essendo le fasi adulte, più appariscenti, si comprende bene che il riconoscimento dei parassiti ci sarà più facile se toglieremo il sangue in quel periodo di tempo che precede di poche ore l'inizio dell'accesso, vale a dire quando i parassiti si trovano appunto nella fase adulta, la quale, come fu detto, precede quella di sporulazione od ultima fase, che è sincrona con l'inizio dell'attacco febbrile (3).

(1) Quando cioè, avvenuta la sporulazione, i giovani parassiti che ne risultano, stanno per invadere nuove emazie.

(2) Il tempo del quale parliamo, va riferito a quello che ciascuna specie di parassiti impiega a svilupparsi, e ricordando che la sporulazione coincide con l'inizio dell'attacco febbrile.

(3) Circa le altre norme da seguire sul prelevamento del sangue, è bene sapere che esso possibilmente dovrebbe esser fatto prima che il malato fosse stato chinizzato. La ragione di ciò è facile a comprendersi.

Ad ogni modo, se l'esame del sangue venisse fatto quando non fossero ancora comparse le fasi adulte, bisognerà pur riconoscere i giovani parassiti non ancora pigmentati, dai vacuoli e dalle chiazze scolorate, sprovviste cioè di emoglobina, che eventualmente potessero trovarsi entro i corpuscoli rossi. Dette chiazze hanno forme diverse: di bastoncelli ialini, di bastoncelli ricurvi a ferro di cavallo, di corpiccioli a forma di spola e di piccolissimi corpiccioli rotondi.

Tale distinzione, è basata sulla minore rifrangenza che, rispetto ai vacuoli ed alle chiazze scolorate, presentano i parassiti; sui movimenti ameboidi di questi, e sul cambiamento di forma che possono subire.

Assicuratici della presenza dei parassiti (1), bisogna stabilirne la fase in cui si trovano, e la specie alla quale appartengono.

Riusciremo a ciò, se con l'attenta osservazione, potremo ben rilevarne la grandezza, l'aspetto e la forma dei parassiti (2); e qualora questi fossero giovani, se ne potremo notare la mancanza di pigmento e la diversa vivacità dei loro movimenti ameboidi. Se poi i parassiti fossero adulti, o stessero compiendo la fase di sporulazione, allora ne differenzieremo la specie, in base ai caratteri del pigmento che essi presentano, (modalità con le quali il pigmento stesso è raccolto e quantità, grandezza ed eventuale movimento dei granuli); in base al numero e disposizione delle spore; in base alle modificazioni che l'emazia parassitifera avesse subito nella grandezza e nel colore.

(1) Si è autorizzati a parlare di risultato negativo, quando l'esame del sangue fu accurato, paziente, e fatto sopra parecchi preparati ben riusciti nei vari periodi della febbre e dell'apiressia. Quindi un esame fatto in fretta ed in un solo periodo dell'accesso, specialmente se è quello dell'invasione, non sarà certo sufficiente (Marchiafava).

(2) Rimandiamo per ciò, a quanto fu detto intorno alla diagnosi differenziale sulle tre specie di parassiti malarici.

Oltre alle forme febbrigene, eventualmente riconosceremo anche i gameti delle varie specie malariche, ricordando che le semilune sono caratteristiche dell'infezione estivo-autunnale.

Qualora riscontreremo più di una specie di parassiti, parleremo d'infezione mista; d'infezione pura invece, se ne rileveremo una sola specie (caso più frequente).

L'infezione pura, come altrove fu detto, può essere semplice o complessa. Si parla d'infezione pura semplice, se riscontriamo una sola generazione parassitaria, rappresentata cioè da parassiti che si trovano quasi tutti (1) nell'identica fase, (compiuta cioè nello stesso tempo). Si parla invece d'infezione pura complessa (terzana primaverile doppia, quartana doppia ecc.), se contemporaneamente rinveniamo un certo numero (2) di parassiti, che abbiano compiuto una determinata fase; ed un cert'altro, che ne abbia compiuta un'altra, così da riconoscere, ad esempio, delle forme di parassiti giovani (apigmentati), in coesistenza con forme adulte (aventi granuli di pigmento). In questo

(1) Diciamo « quasi tutti », perchè è noto che non tutti i parassiti che pur appartengono ad una generazione unica, compiono la stessa fase nello stesso momento. Alcuni infatti, in numero esiguo, possono ritardare il loro sviluppo (forme ritardatarie), compiendo nello stesso tempo una fase diversa o arretrata rispetto a quella compiuta dagli altri.

(2) Diciamo « un certo », per significare un discreto numero, giacchè se questo fosse esiguo, anzichè rappresentarci dei parassiti appartenenti ad una generazione diversa facente parte d'un'infezione complessa, ci rappresenterebbe invece delle forme ritardatarie, la cui genesi diversa è stata esposta nella nota precedente.

Certe volte accade che alcune infezioni, microscopicamente risultino complesse e clinicamente non si comportino tali; in altri termini: non ogni generazione che si sviluppi e faccia parte di tali forme complesse, è costantemente seguita dal rispettivo accesso. E ciò forse è dovuto alla carica parassitaria scarsa o deficiente, costituita dalla generazione che non poté provocare la febbre.

caso saremmo in presenza di due generazioni diverse, appartenenti però ad una specie unica.

2° **PREPARATI COLORATI.** - Qualora l'esame del sangue non potesse farsi subito appena raccolto, ovvero se ne volessero conservare i preparati, allora bisognerà ricorrere al metodo della colorazione.

Seguendo le stesse norme esposte per l'esame a fresco, si raccoglie il sangue su un vetrino coprioggetti, e questo si sovrappone su un altro vetrino coprioggetti pulito. Indi, subito dopo che il sangue si è uniformemente disteso tra le superfici di contatto dei due vetrini, questi vengono fatti scorrere rapidamente l'uno sulla faccia dell'altro per direzioni opposte, ed allontanati tra loro; così separati, si lasciano essicare all'aria.

a) *Colorazione al bleu di metilene boracico.* - Dopo tale essicazione, i vetrini, per ottenere la fissazione, vengono lasciati immersi per mezz'ora in un miscuglio di alcool assoluto ed etere a parti uguali, o solamente in alcool assoluto. Dopo ciò vengono essicati all'aria, quindi immersi per pochi secondi nella soluzione di bleu di metilene boracica (1), ed infine lavati in acqua corrente.

I corpuscoli rossi acquistano un colore verdognolo; mentre i parassiti si tingono in azzurro.

b) *Colorazione al bleu Marino.* - È un metodo ottimo e più rapido del precedente; non si richiede per esso la fissazione.

I preparati vengono dapprima immersi per tre minuti nella

(1)	Bleu di metilene	gr. 2
	Borace	» 5
	Acqua distillata	» 100

soluzione di bleu Marino (1), indi senza assoggettarli al lavaggio in acqua, vengono subito immersi in una soluzione di eosina (2), ove vengono lasciati per cinque minuti; infine vengono sottoposti a lavaggio abbondante e prolungato in acqua corrente.

Le emazie si colorano in rosa, i corpi parassitari in bleu, la cromatina dei parassiti in rosso.

Qualunque sia il metodo seguito; ottenuta la definitiva colorazione dei preparati, questi, dopo il lavaggio in acqua, vengono ben asciugati con carta bibula o a tenue calore di una fiamma debole o lontana; indi montati in balsamo su vetrini portaoggetti ed osservati con lente ad immersione.

Per ragioni di brevità, omettiamo parlare degli altri metodi di colorazione.

B) Diagnosi clinica. - Per riconoscere l'infezione malarica, dobbiamo tener conto: dell'anamnesi (luogo di provenienza o di soggiorno del paziente, stagione ecc.); del tumore di milza ed alle volte anche del fegato, del colorito giallo terreo eventualmente presentato dai malati, dei caratteri dell'accesso, dell'andamento generalmente intermittente della febbre, del reperto microscopico del sangue, dell'efficacia della chinina.

-
- (1) Bleu Marino. gr. 0.20
 Alcool metilico purissimo. . . » 100

NB. Il recipiente ove si conserva la soluzione del bleu Marino deve essere pulitissimo, lavato previamente in alcool metilico purissimo che si fa poi evaporare al calore. - Per fornirsi del bleu spécifique Marino, basta scrivere al seguente indirizzo:

Monsieur Trystram - 30, Rue Dunkerque - Paris.

- (2) Eosina. gr. 0.05
 Acqua distillata » 1000

Il tumore di milza, senza essere esclusivo della malaria, ne è però un sintoma costante, che permane anche durante l'apiressia.

Le altre infezioni, nelle quali con maggiore costanza e più evidenza si nota l'ingrossamento della milza, sono la febbre tifoide e la febbre ricorrente; in questa, generalmente si manifesta dopo il quinto giorno di malattia; in quella, la milza diviene palpabile verso la fine del primo settenario, e tale rimane fino a convalescenza più o meno inoltrata.

Nella malaria, il tumore di milza, solo eccezionalmente sfugge all'esame degli accessi di prima invasione, e di solito all'inizio della febbre essa diviene anche dolente sia spontaneamente che alla palpazione. Qualora poi la malattia si prolunga, il tumore di milza si fa anche più evidente, divenendo sempre più grosso e più duro nelle recidive e nella cachessia, fino ad occupare alle volte tutta la metà sinistra dell'addome.

Non bisogna dimenticare che un sintoma frequente nella febbre malarica è la comparsa di herpes sulla faccia, di rado in altre parti del corpo; questo fatto ha una certa importanza diagnostica, poichè se si fa eccezione dalla polmonite e dalla meningite cerebro spinale, nessun'altra infezione è così frequentemente accompagnata da tale eruzione, come la malaria.

In quanto all'esame microscopico del sangue, dobbiamo ricordare che nelle perniciose, alcune volte il reperto parassitario è abbondante, altre volte è diminuito o scomparso, persistendo tuttavia lo stato di perniciosità.

La chinina è il rimedio specifico delle febbri malariche, è quindi logico trarre anche un criterio diagnostico dall'efficacia palese o mancata di essa in un determinato caso. Però, come giustamente consiglia il Marchiafava, bisogna spogliarsi del pregiudizio circa la tenace e prolungata resistenza alla chinina di alcune subcontinue, giacchè se in queste il rimedio venisse ben somministrato, la febbre cadrebbe non oltre i 4, 5 o 6 giorni.

La diagnosi della febbre malarica semplice, con spiccati attacchi febbrili e manifesta tumefazione splenica, può sempre porsi in modo facile e sicuro, anche senza fare l'esame del sangue; quantunque solo il reperto dei parassiti in esso, ci faccia acquistare la certezza completa.

Purtuttavia non basta che la diagnosi sia posta in modo generico, poichè a seconda dei vari casi, per la malaria è necessario anche stabilire se si tratti di forma acuta o cronica, primitiva o recidiva, o se siamo in presenza di una specie d'infezione quartanaria, terzanaria primaverile, o estivo autunnale, (pure o miste); e quale ne sia il tipo febbrile.

Perverremo a ciò:

In primo luogo, informandoci se il paziente abbia sofferto d'infezione anche in passato, o l'abbia sofferto solo di recente; oppure se quella che ha in atto, sia la prima e si trovi al suo stato iniziale.

In secondo luogo, tenendo conto della stagione (propria a ciascuna specie d'infezione malarica); determinando i caratteri dell'accesso (intensità, disturbi funzionali che l'accompagnano, durata, stadi che se ne possono distinguere); e notando lo stato generale in cui si trova il paziente durante gl'intervalli apiretici (Vedi Cap. VIII).

In terzo luogo, stabilendo il tipo febbrile, dopo averne bene interpretato il ritmo (Cap. VII) e dopo aver fatto un accurato esame microscopico del sangue, onde meglio poter definire la specie parassitaria ed il numero delle generazioni che eventualmente potessero coesistere.

Non bisogna credere che il darsi ragione di tutto ciò costituisca un lusso diagnostico; poichè come vedremo in seguito, senza la conoscenza della specie malarica e senza la conoscenza del tipo febbrile, la chinina non potrà essere somministrata razionalmente ed efficacemente, nè la febbre alcune volte potrà esser prevenuta, attenuata o vinta.

La malaria è un'infezione multiforme nelle sue manifestazioni, e come dicemmo essa può dare: febbri intermittenti, febbri subcontinue, forme larvate, sintomi perniciosi, cachessia, complicazioni con altre malattie, e successioni morbose. Ne consegue che se essa infezione, per la eventuale mancanza di sintomi spiccati, non apparisse direttamente riconoscibile, bisognerà allora differenziarla dalle altre affezioni che ne potessero simulare il quadro, e che, a seconda dei vari casi, potessero dar luogo: I.) o a febbri intermittenti; II.) o a febbri continue o continue remittenti; III.) o a nevralgie e turbe funzionali intermittenti simulanti le forme larvate; IV.) o a sintomi gravi simulanti quelli delle perniciose; V.) o ad anemie associate a notevole tumore di milza, accompagnate da febbre e simulanti la cachessia malarica. VI.) Infine, dovremo riconoscere anche quei quadri in cui la malaria si complica ad altre infezioni.

I.

Le affezioni che possono essere accompagnate da febbri intermittenti sono:

a) Le suppurazioni interne (ascesso del fegato, cisti da echinococco suppurate, ascessi subfrenici, paranefriti purulente, piosalpinx ecc.), le quali possono dare febbre intermittente anche periodica a tipo quotidiano, con brivido e sudore.

Le malattie pregresse, l'accurato esame degli organi, la sede del dolore, gli altri sintomi subiettivi e funzionali, la mancanza di un evidente tumore di milza, l'inefficacia della chinina e l'esame del sangue, ci guideranno alla diagnosi.

b) La febbre intermittente epatica da angiocolite, per la periodicità e per i caratteri degli accessi, può simulare una febbre malarica grave; tra i criteri diagnostici, ricorderemo che nella febbre epatica gli accessi incominciano quasi sempre

di sera, gl'intervali di apiressia sono molte volte disuguali, e la chinina non previene la febbre.

È bene ricordare che nella coelitiasi, dopo una o più coliche, si possono avere dei periodi febbrili a tipo generalmente intermittente, la cui durata varia da pochi giorni a mesi.

L'anamnesi (coliche pregresse ecc.); l'esame fisico del fegato, dal quale spesso si rileva una certa tumefazione dell'organo; il dolore all'ipocondrio destro o sue adiacenze; l'eventuale tinta subitterica, la scomparsa della febbre dopo l'emissione del calcolo ecc. ecc., ci condurranno all'interpretazione della febbre.

c) La febbre urinosa, ora si presenta in forma acuta accessoriale in seguito a manovre chirurgiche eseguite sull'uretra (febbre uretrale), o sulla vescica (semplice cateterismo evacuativo, litotrixxia, litolaplassi); ora si presenta in forma cronica (affezioni urinarie croniche determinanti ritenzioni urinose, infiltrazioni ed accessi urinosi).

La forma acuta, o risulta di pochi accessi a tipo spiccatamente intermittenti, simulanti, per i tre stadi che l'accompagnano un attacco malarico; oppure decorre in modo irregolare e a tipo piuttosto remittente. La forma cronica non presenta caratteri speciali, e le sue elevazioni termiche sono poco accentuate.

« La febbre renale, come la epatica si manifesta nella calcolosi del rene e può durare intermittente o continua, nei così detti stati colici ». (Marchiafava).

In tutti questi casi, l'anamnesi, i disturbi funzionali, l'assenza di tutti quei criteri sui quali si basa la diagnosi d'infezione malarica, ci faranno scoprire il momento causale dei vari stati febbrili suaccennati.

d) La tubercolosi decorrente con febbre intermittente, solo ad un esame superficiale potrebbe esser scambiata con la febbre malarica; poichè l'osservatore accurato, spesso, in una lesione tubercolare dei polmoni, del laringe o di altri organi, ritrova la causa della febbre. Nella tubercolosi inoltre si ha

un rapido e notevole dimagrimento e pallore; sono frequenti i sudori notturni; non si ha comparsa di herpes, nè evidente tumore di milza, come nella malaria; ed il ritmico alternarsi degli accessi, con la regolare comparsa di brividi, vi fanno un po' difetto.

e) L'influenza, allorchè è accompagnata da febbre intermittente a decorso regolare o irregolare, può simulare una forma malarica; se nonchè la mancanza degli altri sintomi di questa, la presenza eventuale di fatti catarrali nel paziente, il grave abbattimento che ne rivela il sistema nervoso, la cefalea, le dolenzie varie, ed alle volte il criterio epidemiologico, ci agevoleranno a riconoscere la forma influenzale.

f) La polmonite, come sappiamo, può decorrere anche senza febbre, come può decorrere con febbre intermittente; in questo caso, non potrà essere scambiata con una forma malarica, giacchè agli altri criteri che ce la farebbero escludere, si aggiunge anche quello risultante dall'esame fisico del polmone malato. È noto infatti che, in questo, nella polmonite, i sintomi obbiettivi persistono anche durante gl'intervalli apirettici, e si dileguano, non prima della crisi definitiva.

g) Nella, setticoemia criptogenetica, gl'intervalli che separano i parossismi febbrili, generalmente non sono rappresentati da completa apiressia, e la comparsa dei brividi si verifica più irregolarmente che nella malaria. Inoltre, se compaiono flogosi articolari, sintomi di endocarditi, fenomeni di osteomielite e di altre metastasi dovute alla setticoemia, questa, difficilmente potrà scambiarsi con la malaria, tanto più se la chinina si mostrò inefficace, e se nel sangue non si rinvenne l'emosporidio.

h) L'endocardite ulcerosa, con febbre intermittente quotidiana o terzana, accompagnata da brivido e sudore, in località malariche, potrebbe venir scambiata per un'affezione malarica, se non si facesse un accurato esame del cuore e del sangue, o non si saggiasse l'efficacia della chinina, o non s'interpetras-

sero i sintomi che eventualmente potessero insorgere a causa di embolie, (cerebrali ecc. ecc.).

i) Alcune infezioni puerperali, per l'intermittenza della febbre, per la mancanza del solito corteo sintomatico: (alterazioni nella sfera genitale rilevabili ad un accurato esame ginecologico; modificazione nella quantità, aspetto e odore dei lochi; dolenzia all'ipogastrio accentuantesi alla palpazione; alcune volte risentimento peritoneale e meteorismo); in luoghi malarici, potrebbero esser scambiate con un'intermittente malarica, se non si tenesse conto dei precedenti del parto, della mancanza di un manifesto tumore di milza, dell'inefficacia della chinina ecc.; ed infine se non si tenesse presente la evenienza possibile di tali forme d'infezioni puerperali; le quali, per esser quasi nascoste, più difficilmente possono venir dominate, e più grave ne è per conseguenza il decorso.

l) L'isterismo, può essere accompagnato dalla così detta febbre isterica, la quale secondo Axenfeld e Huchard, si può presentare sotto tre forme:

1° Una forma acuta, consentiva il più delle volte alla soppressione dei mestruai, e che nella sua esplicazione, ha dei punti di contatto con un falso tifo.

2° Una forma lenta, caratterizzata da uno stato isterico, i cui svariati sintomi nervosi sono in evidente contrasto con la leggera elevazione termica, che di solito non oltrepassa i 38°.

3° Una forma periodica a tipo quotidiano o terzanario, la quale in alcuni casi potrebbe essere scambiata con una forma malarica. Però i precedenti isterici del soggetto, la presenza di qualche stigmata isterica, la mancanza assoluta di qualsiasi alterazione degli organi, rilevata in seguito ad accurato esame obbiettivo; il verificarsi di qualche accidente nervoso che preceda, accompagni o segua la febbre; il nessun disturbo che la febbre stessa induce sullo stato generale del soggetto, e la nessuna variazione di peso che ne fa subire al corpo; le altezze

inusitate della temperatura senza le corrispondenti modificazioni, sia nelle qualità del polso, che in quelle del respiro; la maggiore elevatezza che la temperatura ascellare può raggiungere rispetto a quella rettale; la mancanza del tumore di milza; l'inefficacia della chinina, l'esame microscopico del sangue ci condurranno alla diagnosi.

II.

Affezioni che danno luogo a febbri continue o continue remittenti:

a) La subcontinua tifoide può facilmente esser scambiata con l'infezione tifosa e viceversa: l'esame del sangue, la ricerca della sierodiagnosi, il criterio terapeutico, l'andamento della febbre ecc. ci potranno guidare.

In generale, la curva termica del tifo iniziale si mostra remittente al mattino, poi divenendo progressiva, tocca il massimo nella 5^a o 6^a giornata; la subcontinua tifoide invece, se nasce intermittente, guadagna via via la sua parvenza continua; se nasce subcontinua, raggiunge subito grandi altezze; essa inoltre, al contrario della curva tifica presenta forti oscillazioni. Su tale proposito il Baccelli dà la massima seguente: « Quando la febbre va fuori del tipo noto, si abbuia e tumultua, entrate sempre nel sospetto di una subcontinua malarica ».

b) La subcontinua pneumonica, per i sintomi polmonari ai quali dà luogo potrebbe simulare una polmonite; ne differisce, perchè in quella i fenomeni polmonari obbiettivi sono, per dir così, precari, variabili da un momento all'altro e migratori; essi inoltre si dileguano rapidamente col finir dell'attacco.

c, d) La subcontinua gastrica e la subcontinua reumatica, possono rispettivamente venir scambiate con la così detta febbre gastrica degli antichi e col reumatismo (articolare o muscolare)

acuto; l'esame accurato del malato, l'esame del sangue; l'efficacia della chinina nelle prime due; dei purganti o dei composti salicilici (a seconda il caso richieda), nelle altre, ci daranno i criteri per la diagnosi (1).

e) La subcontinua biliosa o itterica (Cap. VII.) alcune volte può simulare l'ittero febbrile o morbo di Weil, tanto più quando si rifletta che in questo, la splenomegalia (accompagnata alle volte da una tumefazione dolorosa del fegato), non vi fa difetto, come i dolori muscolari, (oltre all'albuminuria ed all'ittero), possono verificarsi anche nella malaria. Se nonchè, a seconda le giuste affermazioni del Marchiafava: « la febbre continua con regolari esacerbazioni vespertine, i dolori muscolari talora assai gravi, specialmente alle sure, l'ittero con scolorimento delle feci (nella malaria con ittero, le feci sono intensamente colorate dalla bile), la professione dell'infermo (pescatori di fiume ecc.), fanno già distinguere l'ittero febbrile dalla malaria ». Purtuttavia non va dimenticata la grande importanza che l'esame del sangue può avere in tali casi.

III.

La malaria larvata si esplica al più spesso sotto forma di nevralgie intermittenti; si noti però che queste potranno esser riferite alla malaria, soltanto quando se ne possano escludere tutte le altre possibili cause determinanti od occasionali: (freddo, anemia, sifilide, traumi, compressioni sui tronchi nervosi per sviluppo di tumori, per cicatrici, per ristrettezza dei canali ossei dai stessi tronchi percorsi ecc.).

(1) Per ciò che riguarda l'apparato digerente: i malarici in generale presentano la lingua nettamente pulita o tutt'al più coperta da una patina biancastra sottile; non si riscontra in essa l'arrossamento caratteristico che si vede nel tifoso, nè la patina spessa, grigiasta che si vede nei polmonitici, nè la lingua saburrata dovuta a turbe gastro enteriche.

Lo stesso dicasi per gli altri fenomeni nervosi comparenti a forma intermittente.

IV.

Per differenziare i sintomi perniciosi da altri sintomi che ne potessero simulare il quadro, e che si manifestano a causa di altre affezioni (apoplessia cerebrale, meningite, delirio acuto, paralisi bulbare acuta, tetano, uremia, colera, dissenteria, insolazione ecc.), oltre a tener conto dei criteri generali che ci fanno riconoscere le forme malariche e a tener presente che il sintoma pernicioso, generalmente insorge in modo brusco, si dilegua spesso col finir dell'accesso, e il più delle volte è accompagnato da febbre; andremo anche alla ricerca di tutti i possibili sintomi che sogliono accompagnare l'affezione sulla quale potesse maggiormente cadere il nostro sospetto: Esamineremo così le condizioni del cuore e dei vasi, faremo un esame del sistema nervoso, un esame delle urine, e qualora si svolgessero sintomi tetanici, andremo anche alla ricerca di qualche possibile lesione di continuo sulla cute ecc. ecc.

V.

I pazienti affetti da cachessia malarica, come fu accennato; oltre alle recidive ed al notevole tumore di milza, presentano i sintomi delle forme gravi di anemia: (colorito pallido della cute tendente al giallo terreo, dispnea da sforzo, cardiopalmo, dilatazione del cuore, rumori di soffio anemici, edemi, emorragie; ed alcune volte ascite in conseguenza di un'atrofia del fegato, non rara secondo il Marchiafava, a verificarsi nelle forme avanzate di cachessia).

Per conseguenza la diagnosi differenziale della cachessia

malarica, dovrà farsi con quelle affezioni che, tra i sintomi principali, presentano un'appariscente tumore di milza, l'anemia ed eventualmente la febbre intermittente. Noi le ricorderemo con rapidi cenni, facendo osservare che per differenziarle dalla malarica, ci saranno utili quei criteri che più volte abbiamo ricordati: (ricerca dell'emosporidio, efficacia della chinina, stagione ecc.).

a) La leucemia splenica è caratterizzata dal tumore di milza, dalla presenza di sangue leucemico (notevole aumento dei globuli bianchi), e dalle febbri intermittenti quotidiane che spesso l'accompagnano.

b) L'anemia splenica degli adulti, si riconosce per la splenomegalia, per l'anemia senza alterazioni leucemiche del sangue, e per i stati febbrili ai quali può dar luogo. Secondo il Banti essa presenta due periodi: Il primo, piuttosto lungo, può durare 4, 8, 10 anni; decorre con anemia leggera, e presenta alternative di miglioramenti e peggioramenti. Il secondo, che segue al precedente, è caratterizzato da un'anemia intensa coi caratteri clinici delle anemie gravi mortali.

c) La splenomegalia con cirrosi epatica (Morbo di Banti), ha un decorso, che secondo il Banti si divide in tre periodi:

Il 1°, detto anemico, ha una durata dai 3 ai 12 anni, ed è caratterizzato da un'anemia di media intensità, da notevole tumefazione della milza e spesso anche da lieve ingrandimento del fegato.

Il 2°, detto intermedio, dura da un anno ad un anno e mezzo, e differisce dal precedente solamente per un maggior ingrandimento del fegato.

Il 3°, o ascitico, è caratterizzato dalla comparsa dell'ascite, dal rimpicciolimento del fegato, ed eventualmente dalla colorazione terrea o subitterica della pelle; la milza si conserva voluminosa come nei stadi precedenti.

Non credo inutile ricordare alcune emopatie, le quali a

simiglianza della malaria, si manifestano col sintoma anemia, qualche volta anche con ingrossamento della milza, ed in certi periodi sono accompagnate da febbre e cachessia; tanto più che tale richiamo, è giustificato anche dal retto principio molte volte espresso dal mio illustre Maestro, il Prof. Rossoni, nelle sue interessanti e splendide lezioni: « Per riconoscere una malattia, è necessario avere una conoscenza esatta e completa delle altre ».

Seguendo tale criterio, accennerò anche alla febbre sifilitica ed a quella che accompagna alcuni tumori maligni, la cui interpretazione, alcune volte, può riuscire difficile.

a) Nell'anemia perniciosa, la febbre quasi costantemente interviene negli ultimi periodi dell'anemia, ed in certi casi raggiunge una notevole altezza.

b) Molto importante, dal punto di vista pratico, è la conoscenza della così detta clorosi febbrile, da definirsi tale, solo quando il più diligente esame del malato abbia permesso di escludere qualsiasi altra causa di piressia.

c) Vi sono alcune forme di pseudoleucemia, le quali per lungo tempo decorrono con periodi febbrili di due o tre settimane, alternati a periodi di apiressia quasi della stessa durata, costituendo la così detta febbre ricorrente di Ebstein.

Tutte le volte che si stenti a scoprire una febbre di lunga durata, la possibilità di una forma di siffatto genere va sempre tenuta presente, non dimenticando che essa può costituire da sola tutto il quadro della malattia, fino a che non sieno comparse delle ghiandole tumefatte in regioni del corpo accessibili al nostro esame.

Così pure l'esame del sangue col reperto della linfoemia, (aumento dei linfociti), ci darà l'interpretazione di una febbre a decorso rapido o rapidissimo e letale, molto simile ad un'infezione generale acuta, senza ingrossamento di ghiandole linfatiche e senza tumore di milza.

d) Anche nella leucemia, (della leucemia splenica abbiamo parlato), la temperatura mostra la stessa tendenza delle anemie gravi a dare leggeri aumenti; però nei casi avanzati vi si possono notare anche delle forti elevazioni 39°,5-40°, precedute alle volte da brividi intensi.

e) I tumori maligni, si accompagnano a febbre più comunemente nel periodo di cachessia. Alcune volte lo sviluppo del cancro o del sarcoma in organi profondi, (cancro dello stomaco, del fegato, del mediastino, dell'utero, degli annessi ecc.), è accompagnato da febbre intermittente ed accessionale, la quale fino a che l'esistenza del neoplasma non si renda clinicamente riconoscibile, costituisce una delle categorie di febbre di origine obsoleta. Il rapido e notevole dimagrimento, sul quale i malati stessi richiamano l'attenzione, la subita inappetenza, la tinta giallastra o giallo paglierina della pelle arida ed avvizzita, la mancanza dei sintomi generali che ricordano l'infezione malarica, ci saranno di buona guida per la giusta interpretazione dei sintomi rappresentati dalla febbre e dalla cachessia.

f) Un'altra specie di febbre che può dar luogo a difficoltà diagnostiche, è quella che accompagna la sifilide tardiva senza manifestazioni clinicamente apprezzabili. È noto infatti come la febbre sifilitica possa insorgere o nel periodo di eruzione o in quello tardivo; ed in questo ultimo caso, o il focolaio di localizzazione che la produce è evidente, o è minimo, oppure latente.

Quest'ultima forma senza localizzazioni dimostrabili, può esser riconosciuta solamente per i precedenti sifilitici del soggetto, per il loro cedere all'azione dello ioduro di potassio, o di questo associato al mercurio. In alcuni casi, il diagnostico può essere confermato dalla comparsa di qualche indizio di sifilide viscerale.

VI.

Quando si sospetti l'associazione di una forma malarica con un'altra infezione (tifo, polmonite, influenza, tubercolosi ecc.); per stabilirne la diagnosi; innanzi tutto raccoglieremo le principali notizie anamnestiche, indi ricercheremo i sintomi, sia dell'infezione malarica, sia dell'altra che presumiamo ne costituisca la complicazione; infine faremo l'esame microscopico del sangue, e se occorre, anche quello dei sputi, per la ricerca eventuale dei bacilli di Koch, dei bacilli di Pfeiffer o dei pneumococchi di Fraenkel. Studieremo l'andamento della febbre, non dimenticando di utilizzare anche il criterio della sierodiagnosi, qualora il caso speciale lo richiedesse.

In quanto alla febbre, è stato più volte osservato che la sua duplice origine, può rispecchiarsi anche nell'immagine della curva termica, nella quale, spesso si possono rilevare ben distinte le cuspidi periodiche dovute alle temperature massime dell'intermittente malarica, le quali appaiono, per dir così, come sovrapposte alla curva dell'affezione complicante (1).

(1) Per ciò che si riferisce alla prognosi dell'infezione malarica, considerata nella gravità e durata, sia dei singoli accessi, che dei periodi febbrili; in base a quanto abbiamo esposto, è facile comprendere come essa dipenda dalla diversa specie parassitaria che determinò le febbri; dalla resistenza organica individuale e condizioni di vita: (alimentazione, abitazione, vestiario, permanenza più o meno lunga in luoghi malarici ecc.).

CAPITOLO X.

I. - Profilassi — II. - Cura.

I.

Profilassi.

La profilassi della malaria si deve fare tenendo ben di mira il particolare ciclo evolutivo del parassita malarico, entro e fuori dell'organismo umano. La scoperta del ciclo esogeno del plasmodio, nell'anopheles (Ross - Grassi), ha illustrato assai le vedute epidemiologiche su questa malattia.

Il Celli, che è stato uno dei più grandi fattori della profilassi antimalarica, così magistralmente si esprime:

« L'uomo e le zanzare sono le due uniche sorgenti della infezione malarica, la quale viene ad essere per così dire circolante dall'uomo alla zanzara, dalla zanzara all'uomo e così via. In questa circolazione del contagio, la presenza dell'uomo malarico è indispensabile, perchè sinora nè morfologicamente nè sperimentalmente fu potuta dimostrare la trasmissione ereditaria dell'infezione da zanzara a zanzara, nè forme parassitarie durature furono trovate nell'ambiente, fuori del corpo delle zanzare; nè in alcun animale furono trovati parassiti malarici identici a quelli dell'uomo, e reciprocamente trasmissibili. L'uomo

è l'ospite temperaneo, la zanzara l'ospite definitivo dei parassiti malarici. La malaria quindi è malattia contagiosa da uomo a uomo per mezzo delle zanzare specifiche ».

Da ciò che esponemmo, sapendo che il germe malarico è coltivato, trasportato e inoculato per opera delle zanzare, e che queste insieme all'uomo rappresentano le due uniche sorgenti d'infezione, *fino ad ora conosciute*, possiamo dedurre come la profilassi antimalarica si riduca :

1° A distruggere l'ambiente favorevole allo sviluppo delle zanzare col rimuovere le acque stagnanti, sia con la bonifica idraulica, sia con la bonifica agraria.

2° A distruggere le larve nell'acqua, e le zanzare nell'aria. L'epoca più opportuna per distruggere le larve è l'inverno e il principio della primavera, quando cioè si trovano in minor numero nelle acque e non se ne formano nuove generazioni.

3° A impedire che le zanzare pungano l'uomo, ricorrendo alla profilassi meccanica, proteggendo cioè le finestre, le porte ed i camini con reticelle metalliche fine (i cui quadratini non debbono avere i lati maggiori di due millimetri), così da impedire che le zanzare possano penetrare negli ambienti abitati; e proteggendo con guanti e maschere gli individui esposti. Guardarsi anche dal dormire all'aperto, o uscire di casa alla sera, alla notte o nelle prime ore del mattino, o tener lumi accesi nelle camere a finestre aperte.

4° A impedire inoltre la diffusione della malaria (1) :

a) Col curare e guarire gli ammalati, giacchè senza l'uomo malarico, la zanzara diventerebbe innocua, perchè questa non potrebbe infettarsi; quindi la cura razionale dei malarici mediante il chinino, costituisce un'ottima profilassi.

(1) Altr'arma profilattica sarebbe l'isolamento dei recidivanti, i quali mantengono per gli anofeli i focolai d'infezione.

b) Col premunirsi contro l'infezione, ricorrendo alla bonifica umana o proflassi chimica, e ciò in base al fatto sicuramente dimostrato, che un individuo il quale secondo date regole faccia uso di chinino, può vivere in luoghi malarici senza prendere la malattia. La chinina adunque, oltre all'azione curativa, ne avrebbe anche una preventiva o premunitrice.

In conclusione, la lotta contro la malaria deve esser fatta:

1° a) Distruggendo, o almeno,

b) rendendo inoffensive le zanzare, che ne inoculano all'uomo i parassiti.

2° Distruggendo i parassiti stessi nel sangue dell'uomo :

a) con mezzi specifici (la chinina),

b) con mezzi generali atti ad aumentare la resistenza organica verso gli stessi parassiti malarici, (migliorando l'alimentazione, il lavoro, il vestiario, l'abitazione e l'educazione dell'uomo).

Proflassi chimica.

I capisaldi della proflassi chimica si possono riassumere nelle seguenti proposizioni del Celli, frutto di tanto suo studio ed esperienza:

a) Il chinino va somministrato a dosi quotidiane, e indifferentemente a stomaco vuoto o pieno.

b) Va somministrato nella maniera più gradita onde evitare ripugnanze od avversione al rimedio, i cui sali poco importa se sieno o no solubili, giacchè come bene dice il Celli e come fu messo in evidenza dal dott. Filippo Mariani, se insolubili, vengono resi solubili e per l'azione dell'acido cloridrico del succo gastrico, e per quella dei succhi enterici.

c) Il rimedio, va somministrato per lungo tempo, risultandone così per l'organismo quella specie di adattamento al rimedio (mitridatismo).

d) Le dosi variano dai 40 ai 20 ai 15 centigrammi al

giorno, a seconda dell'età dei soggetti (adulti, ragazzi, bambini).

A questo scopo, rispondono bene, sia i confetti di chinina dello Stato, contenenti ciascuno 20 centig. di rimedio, sia i cioccolatini al tannato di chinino (15 centig.), che nella campagna antimalarica dell'Agro Romano (anno decorso), hanno fatto buona prova sui bambini.

Premesso ciò, vediamo i risultati che la profilassi chimica ha dato :

Il prof. Celli che è un vero apostolo di quella che, della campagna antimalarica, potrebbe dirsi la guerra santa, mi ha messo gentilmente a disposizione la seguente tabella, dalla quale si può ben rilevare la grande importanza della profilassi chimica.

Tabella I.

Chinino di Stato e mortalità per malaria in Italia.

Consumo di chinino dello Stato		Mortalità per malaria		Utili netti dell'azienda del Chinino di Stato in lire:
Anno finanziario	Kg. venduti	Anno	Totale morti	
—	—	1895	16,464	—
—	—	1896	14,017	—
—	—	1897	11,947	—
—	—	1898	11,378	—
—	—	1899	10,811	—
—	—	1900	15,865	—
—	—	1901	13,561	—
1902-1903	2,242	1902	9,918	34,270
1903-1904	7,234	1903	8,513	183,038
1904-1905	14,071	1904	8,501	183,290
1905-1906	18,722	1905	7,838	293,395
1906-1907	20,000	1906	4,875	462,290

In essa si vede, come l'oscillazione periodica dei massimi di epidemia, che per la malaria, (come ebbe bene a mettere in evidenza il Celli nell'ultima tornata dell'Accademia medica in Roma), ricorreva ogni cinque anni (1895-1900); dopo l'inizio della profilassi, tale oscillazione viene per così dire scossa, poichè nel 1905 non si ha una cifra di mortalità maggiore dei quattro anni precedenti, come si verificò invece pel 1900.

Da essa tabella inoltre, si può desumere che la cifra della mortalità relativa al 1906, è circa quattro volte più piccola di quella del 1895.

Debbo alla squisita gentilezza del prof. Postempski, il quale con tanta rara competenza ed abnegazione dirige da vari anni la campagna antimalarica della Croce Rossa nell'Agro Romano. i seguenti dati, dai quali si può pur rilevare la grande importanza che ha la profilassi chimica nell'infezione malarica:

Tabella II.

Campagne antimalariche della Croce Rossa nell'Agro Romano.

Cam- pagne	Agricoltori	Profilassati	Colpiti da febbre
1901	su 12,000	soli 925 chinizzati	colpiti da febbre il 26 %
1902	su 12,000	874 »	» » 20 %
1903	»	7,863 »	» » 11 %
1904	»	12,061 »	» » 10 %
1905	»	16,427 »	» » 5 %
1906	»	16,820 »	» » 3,4 %

In detta tabella, si osserva come le più alte percentuali dei colpiti da febbri, corrispondono appunto in quegli anni in cui, come nel 1901 e 1902, la popolazione non si volle in gran parte

assoggettare alla profilassi chimica (soli 925 e 874 su 12,000 agricoltori, rispettivamente nel 1901-1902); mentre negli altri anni si ebbero splendidi risultati.

L'anno decorso, la campagna antimalarica della Croce Rossa, sempre diretta dal Postempksi, coadiuvato dai valenti medici della Croce « veri eroi della campagna », potè estendersi anche nelle paludi Pontine.

Vennero chinizzati 11,500 individui, con una percentuale del 10,6 di colpiti.

Anche il prof. Tito Gualdi, Ufficiale Sanitario del Comune di Roma, che ad una rara cultura, associa la più grande attività e zelo nel mettere in pratica tutti quei mezzi, che le nuove conquiste della scienza consigliano in pró della pubblica igiene; m'ha gentilmente messo a disposizione i seguenti dati, che non hanno bisogno di commento, tanto sono eloquenti nella loro concisione.

Tabella III.

Profilassi chimica antimalarica, eseguita dai Medici dell'Agro Romano e Suburbio, alla dipendenza del Comune di Roma.

Anno	Profilassati	Casi di febbre	Percentuale	Sali di chinina consumati
1903	11,889	2,200	18.58 %	kg. 138
1904	17,054	1,763	10.33 %	» 197
1905	21,600	1,281	5.93 %	» 284
1906	24,232	864	3.56 %	» 316

Il prof. Gualdi, col quale ho avuto l'onore di parlare in proposito, mi diceva: Ricordo ancora quando ero medico as-

sistente, e poi Primario nel nostro grande Ospedale di Santo Spirito, aver veduto arrivare a decine e decine i poveri malarici dalle campagne; non avevamo più letti per accoglierli! Erano centinaia di malarici. Non avrei creduto che in sì poco tempo il numero di essi si fosse così enormemente attenuato!

Certo, egli aggiungeva, il solo fatto di poter aver il chinino di Stato quasi al mitissimo prezzo di costo ed a portata di tutti, è stato il più grande coefficiente dell'attenuazione di questa infezione che da ogni lato, può considerarsi una delle più terribili piaghe sociali.

II.

Cura.

Norma per la somministrazione razionale della chinina a scopo curativo.

» La malaria può guarire anche spontaneamente, senza cioè il rimedio specifico, e ciò per virtù dei poteri naturali dell'organismo; gli accessi vanno gradualmente diminuendo sino a cessare del tutto; a questi fatti corrisponde anche una graduale ed anche rapida diminuzione dei parassiti fino a che, nel sangue, scarsissimi se ne vedono nell'ultimo o negli ultimi accessi » (Marchiafava).

Il rimedio specifico della malattia è costituito dai sali di chinina, i quali sono facilmente assorbiti nel sangue ed in gran parte eliminati per l'urina; l'eliminazione incomincia dopo 10 o 25 minuti, a seconda della via che fu scelta per introdurre il farmaco; tutta la chinina viene poi eliminata in 46, 48 ore.

Il rimedio, pervenuto nel plasma, avrebbe la sua massima e più rapida azione sopra i parassiti giovanissimi, risultanti cioè

dalla scissione, e divenuti liberi nel plasma; i detti parassiti, in questa contingenza, verrebbero uccisi direttamente.

Però la chinina, oltre ad esercitare la sua azione direttamente contro il parassita, la eserciterebbe anche indirettamente contro di esso, facendogli divenire inadatto l'ambiente (corpusco rosso) nel quale esso vive. Infatti la chinina, pur non modificando la proprietà della emoglobina, quale trasportatrice di ossigeno, ne combinerebbe questo più fortemente a quella, impedendo così che l'ossigeno dell'emazia favorisse lo sviluppo del plasmodio.

Dagli studi del Golgi, Marchiafava e Bignami, emerge il fatto che nella terzana, nella quartana e nelle febbri estivo-autunnali, la massima e più rapida azione del rimedio si esercita su quella fase di vita estragolubulare del parassita, che segue alla sporulazione compiuta; vale a dire in quella fase in cui i parassiti, se sopravvivessero, incomincerebbero a nutrirsi ed a svilupparsi.

Sulle altre fasi di vita del parassita, si può dire che la chinina agisca solo impedendone la nutrizione e lo sviluppo.

Il rimedio infine, è inefficace ad arrestare il processo di scissione, appena questo sia iniziato, vale a dire in quella fase in cui si arresta la trasformazione dell'emoglobina in pigmento nero, e comincia la fase riproduttiva.

Tenendo presenti queste giuste osservazioni di tanti reputati osservatori, ricordando la durata del ciclo di sviluppo delle varie specie di parassiti malarici e la legge di Golgi, potremo trarre la ragione delle poche e fondamentali norme da tenersi circa la somministrazione del chinino nei vari tipi febbrili:

1° La chinina deve essere amministrata al momento opportuno, perchè l'azione si svolga più intensa allorchè i parassiti possano esserne maggiormente danneggiati.

2° Deve essere somministrata alla dose necessaria, e da prendersi in breve tempo, e non a piccole dosi, e non in tempo

lungo, onde ottenere nel sangue quella sufficiente concentrazione del rimedio, necessaria ad uccidere i parassiti.

3° Inoltre, quando la chinina viene presa senz'ordine, a dosi insufficienti ed a lunghi intervalli, i parassiti malarici si abituano, per così dire, all'influenza della chinina, e la febbre si rende irregolare ed anche ribelle ad un trattamento normale.

a) Nella terzana e quartana semplice, ed anche, nella quartana doppia, specialmente nelle infezioni recenti, è utile somministrare la dose di un grammo o di gr. 1.20 di chinina alla fine dell'accesso e ripeterla nelle sei o quattro ore, precedenti l'ora, in cui soleva incominciare l'altro accesso. La prima somministrazione alla fine dell'accesso, è giustificata dal conoscere che la chinina agisce anche sopra i parassiti enloglobulari giovani, specialmente nella terzana. La seconda, trova la ragione su quanto dicemmo circa l'azione della chinina nella fase estraglobulare del parassita, su quella fase cioè che segue alla sporulazione compiuta, e che a sua volta corrisponde all'inizio dell'accesso febbrile.

b) Nelle terzane doppie, nelle quartane triple ed anche doppie, la chinina va somministrata alla dose di un grammo o gr. 1.20 durante l'apiressia, in modo che la dose maggiore sia data tre o quattro ore prima dell'accesso, vale a dire prima che i parassiti sporulino, ed i giovani parassiti che ne risultano, invadano altri corpuscoli rossi.

c) Nelle infezioni croniche terzinarie o quartinarie, specialmente quando la chinina fu presa in dose insufficiente e in modo irregolare, sarà utile riprendere il rimedio per pochi giorni, e quindi ridarlo nella dose già detta, prima dell'accesso aspettato.

d) Nelle febbri estivo-autunnali, tanto nelle terzane quando nelle quotidiane, se i sintomi non richiedono una somministrazione pronta della chinina, questa deve darsi sulla fine dell'ac-

cesso, alla dose di gr. 1.50 ed anco di 2 gr., ripetendola per tre o quattro giorni di seguito.

e) Allo scopo di prevenire le recidive, in tutte le summenzionate febbri, è bene di far prendere ogni sei giorni e per alcune settimane una dose sufficiente (gr. 1 - gr. 1.20 - gr. 1.50) di chinina, giacchè in questi casi, le piccole dosi giornaliere non varrebbero ad impedire la recidiva, come non sarebbero sufficienti a troncare la infezione in atto (Metodo discontinuo; Marchiafava).

f) Nelle febbri con sintomi perniciosi, ed in quelle che minacciano di divenir gravi; la chinina deve essere somministrata prontamente per iniezione ipodermica alla dose di 2 gr.; indi alla distanza di ogni 6-8 ore si faranno seguire altre somministrazioni di un grammo o minori; regolandosi poi secondo il decorso della malattia. La cura successiva, ad evitare le recidive, si farà come nelle altre febbri.

Metodo del Baccelli - Cura endovenosa.

Ma il metodo veramente efficace e sicuro, quanto nuovo ed ardimentoso per la cura delle perniciose, fu quello proposto fin dal 1889 dal Clinico di Roma, allorché escogitò una più celere e diritta via, la endovenosa, per portare il farmaco specifico a contatto del parassita e degli elementi che lo contengono, ottenendone così un'azione più rapida e poderosa.

Con le iniezioni endovenose di sufficienti dosi di chinina, si videro guarigioni insperate ed in tali condizioni di gravità, da potersi dire miracolose; tantoché il Baccelli fin dal 1891 al Congresso Internazionale di Berlino, poteva presentare una statistica di 30 casi di perniciose (6 subcontinue e 24 comitate) tutte guarite con le iniezioni endovenose, di fronte a 16 casi, i quali con le iniezioni sottocutanee offrirono 5 morti.

La dose da iniettarsi nelle vene per raggiungere effetti sicuri, è di un grammo, e la formula della soluzione da iniettare è secondo il Baccelli la seguente:

Idroclorato di chinina	gr. 1
Cloruro di sodio	» 0.07
Acqua distillata	» 10 (1).

La soluzione deve essere asettica, limpida, ripetutamente filtrata, e deve essere tiepida nel momento in cui s'adopera.

La siringa deve avere una capacità di 10 cc., l'ago deve essere ben tagliente alla punta, e l'una e l'altro debbono essere bene sterilizzati; si scelgano le vene degli arti: quelle dei superiori sono preferibili.

Le regioni più adatte sono le flessorie, ove la pelle è più sottile, e più facilmente quindi attraversabile dall'ago della siringa.

Si lavi e disinsetti accuratamente la regione prescelta.

Per le vene dell'arto superiore, si stringa mediante una buona legatura, la parte media del braccio, così da rendere bene appariscenti quelle poste nella vicinanza della piega del gomito. La legatura dev'essere fissata con un nodo a laccio, facile ad essere sciolto in un istante. Le vene non si debbono inturgidire soverchio, nè tanto da far prominenza alla superficie della pelle; in tal caso sfuggirebbero con facilità alla punzione.

La siringa, ad ago innestato, deve essere completamente

(1) Mi è occorso varie volte in casi di urgenza, in luoghi malarici e lontano dalla città, dover fare iniezioni endovenose con soluzioni contenenti un grammo di bicloruro di chinina in 2 cc. di solvente, e preparate dall'Erba di Milano per uso ipodermico. In 13 o 14 casi, nei quali mi servii di tale soluzione, che iniettavo nelle vene con una siringa poco più grande della comune Pravatz, non ebbi mai a verificare il benché minimo inconveniente.

riempita dalla soluzione, ed in maniera, che capovolgendola non lasci apparire niuna bollicina d'aria.

L'iniezione deve essere fatta nella direzione del percorso del sangue venoso; e durante il tempo dell'iniezione stessa, la siringa deve possibilmente essere disposta dall'alto al basso per farvi rimanere entro un po' di liquido, ed evitare così che qualche esile bolla d'aria penetri nella vena.

Tutto preparato, il paziente tiene il braccio esteso. Si punge una delle vene, (preferibilmente piccola), della piega del gomito. Si scioglie la legatura al braccio. Si inietta un po' del liquido; se l'ago è nella vena, non si forma alcuna bozza e l'infermo non sente alcun dolore. Il contrario avviene quando il liquido si spande nel derma. Accertati così che l'ago sia entro la vena, si introduce (spingendo lentamente e senza scosse, lo stantuffo), *quasi tutto* il liquido.

Dopo ciò, si estrae l'ago, si comprime la vena al disopra della sezione punta, si disinfetta la piccola ferita, onde fuoriesce una goccia di sangue, e si fa una fasciatura antisettica usuale. Questo è il metodo che tanti individui ha salvato da certa morte.

Effetti dannosi dei sali di chinina a dosi normali.

A questo proposito, è bene tener presente, che vi sono alcuni individui i quali presentano fenomeni d'intolleranza o di idiosincrasia anche a dosi terapeutiche di chinina; come ve ne sono altri, i quali anche a dosi di gr. (0.20-0.10-0.05) possono presentare accessi emoglobinurici.

In quanto ai succedanei della chinina, dobbiamo ritenere che la sola chinina merita il nome di specifico nella infezione malarica.

Infezione malarica cronica, e cachessia. (Cura).

Si combattano in quella le recidive con l'uso razionale della chinina, accompagnato da un buon regime igienico; si faccia una cura ricostituente con ferro, arsenico e buona alimentazione nell'altra.

Il Baccelli, pur riconoscendo nella chinina lo specifico dell'infezione malarica, ammette nell'arsenico il rimedio contro lo stato paralitico che la malaria induce nel sistema nervoso ganglionare, e nel ferro il farmaco reintegratore del globulo rosso prevalentemente colpito dalla malaria. La chinina combatte l'infezione, gli altri due rimedi sono intesi a vincere i relitti di essa.

Il Prof. Baccelli, nella sua genialità, ha indicato una formula che riesce mirabilmente nelle inveterate febbri autunnali e negli stati cachettici da malaria. Va sotto il nome di *Mistura antimalarica del Baccelli* ed è la seguente:

Solfato di chinina	gr. 4
Tartrato ferrico potassico.	gr. 10
Acido arsenico puro	cent. 10
Acqua	gr. 300

Viene prescritta così: una cucchiata ogni ora, nel giorno che succede alla febbre; al secondo giorno, una ogni due ore; al terzo, una ogni tre ore e così via digradando, fino ad una cucchiata la mattina ed un'altra la sera. I fatti, egli diceva, già sin dal 1869 avevano sempre corrisposto alla sua aspettazione.

Gli elementi farmaceutici di questa formula, da alcuni furono in seguito prescritti o sotto forma pillolare o sostituiti da componenti similari; così ad es.:

a)

Solfato di chinina	gr. 3
Tartrato ferrico potassico	» 7
Liquore arsenicale del Föwler	gocce 20
Acqua distillata	gr. 200

b)

Chinina idroclorica	} anagr. 3
Fiori di sali ammoniaci marziali	
Liquore arsenicale del Föwler	} gr. 300
Acqua anisata	

Cura sintomatica.

Durante l'accesso febbrile, se il periodo del freddo è lungo e questo è intenso, si diano all'infermo bevande calde; bevande fresche acidule, nello stadio del calore; nello stadio del sudore, questo non deve essere ostacolato, essendo utile all'eliminazione di prodotti tossici. Si diano pezzettini di ghiaccio contro il vomito, e si facciano applicazioni fredde sulla testa, contro la cefalea. Nelle febbri perniciose la cura sintomatica potrà essere di valido aiuto alla specifica, ed essa varierà col variare del quadro morboso; si adopererà la morfina nelle perniciose accompagnate dal delirio grave e forte agitazione; si consiglierà il bagno tiepido, se la temperatura elevata si protrasse già da molte ore. Se insorgono sintomi d'indebolimento cardiaco, si facciano iniezioni eccitanti (caffèina, olio canforato, stricnina ecc.). Nelle forme algide, oltre alle suddette iniezioni, si faccia un energico massaggio su tutto il corpo, si avvolga l'in-

fermo in coperta di lana riscaldata, si facciano applicazioni di senapismi nelle varie regioni del corpo e si diano bevande calde.

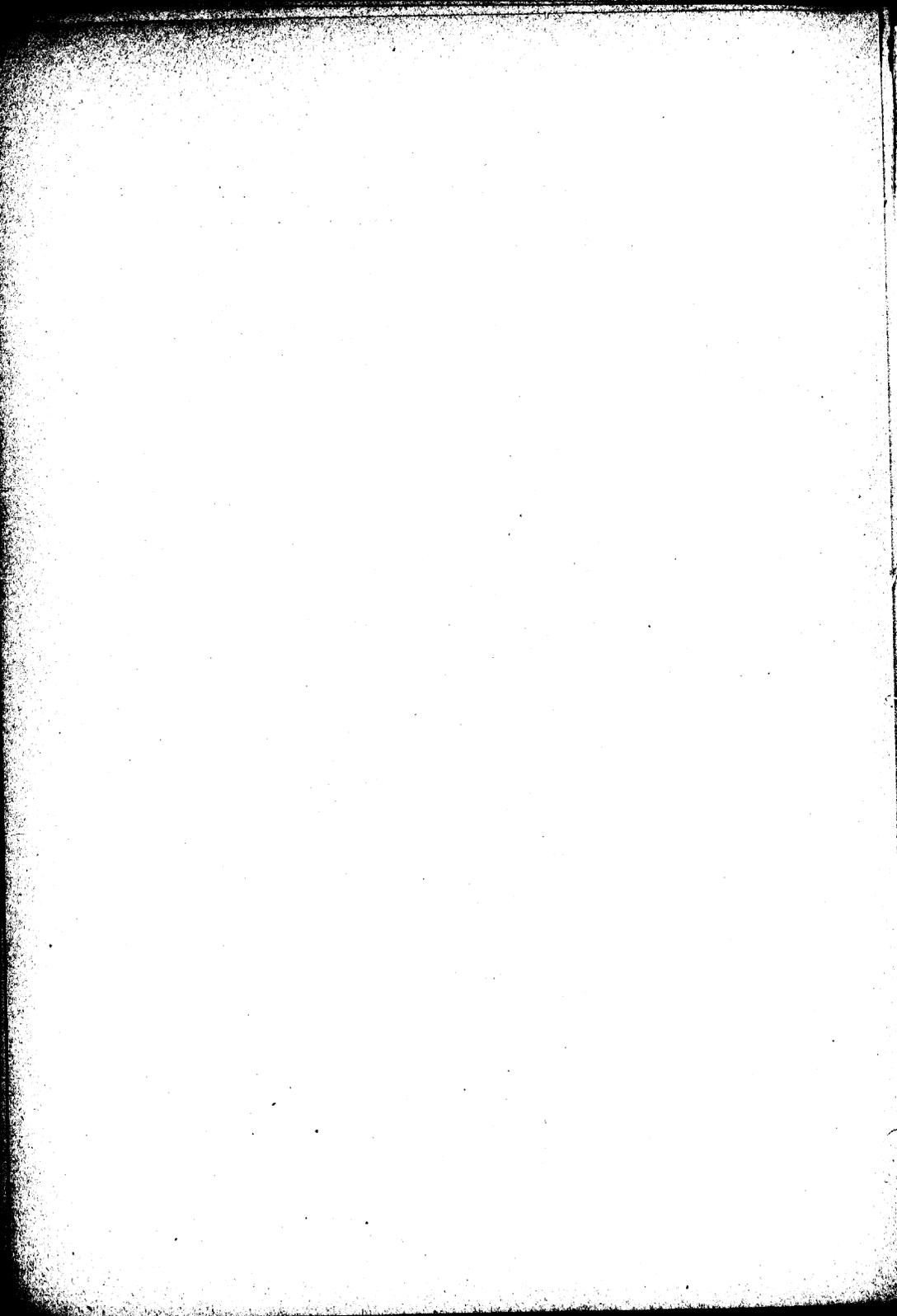
Lo stesso si farà nelle perniciose coleriche, dissenteriche, cardialgiche, nelle quali si farà anche uso di oppio per frenare la diarrea e calmare i dolori; si praticherà un'iniezione di morfina nella forma cardialgica. In queste ultime perniciose è necessario alle volte ricorrere anche all'ipodermoclisi, la quale può dare buoni effetti.

AUTORI CONSULTATI

Antolisei - Ascoli V. - Baccelli - Banti - Bastianelli G. - Bignami - Carducci A. - Casagrandi D. V. - Celli - De Blasi D. - Bizzozero - Dionisi - Ferrio - Ficalbi - Golgi - Grassi - Gualdi T. - Laveran - Leube - Marchiafava - Mariani F. - Martirano - Postempski - Rossoni - Strumpell - Tranquilli - Zampilloni - Zeri ecc.

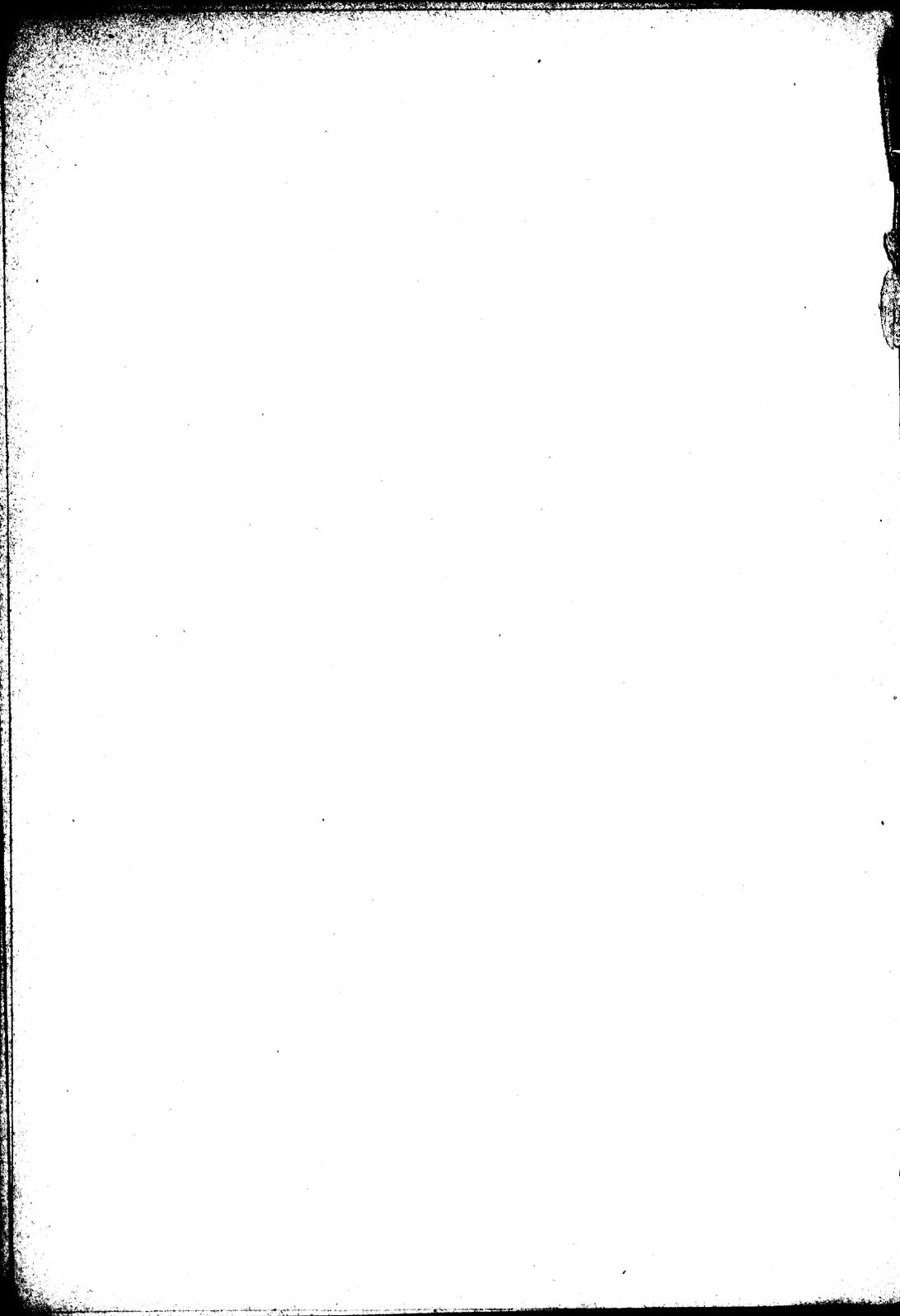
Però, dove mi venne dato raccogliere più ricca e larga messe per il modesto mio lavoro, fu appunto nelle magistrali lezioni cliniche del nostro grande Maestro Baccelli, nello splendido e dotto lavoro del Rossoni riguardante alcuni studi clinici sulle emoglobinurie; nell'opera magnifica « La malaria » del Marchiafava e Bignami, e nei geniali e numerosi lavori del Celli.





INDICE

CAPITOLO	I. — Quadro generale e sintetico dell'infezione malarica	pag. 1
»	II. — Il parassita malarico nell'organismo umano	» 8
»	III. — La zanzara malarica o malarifera (anopheles).	» 24
»	IV. — Ciclo sessuale del parassita malarico entro il corpo dell'anopheles	» 27
»	V. — Azione patogena, in parte nota ed in parte oscura, del parassita malarico	» 29
»	VI. — Cenni sulle alterazioni anatomico-patologiche nell'infezione malarica	» 36
»	VII. — Classificazione e descrizione delle febbri malariche	» 40
»	VIII. — Descrizione dell'accesso febbrile tipico da malaria - Malaria cronica - Emoglobinuria nei malarici	» 62
»	IX. — Diagnosi	» 70
»	X. — Profilassi - Cura	» 89



ERRATA-CORRIGE

<i>Pagina</i>	<i>Linea</i>	<i>Invece di :</i>	<i>Si legga :</i>
9-10	ultima	comp-tata	computata
10	14	abbia	abbiano
31	10	provare	provocare
32	quartultima	orgni	organi
33	Id.	anhe	anche
35	22-23	Bignmi	Bignami
42	7	34	
81	19	consentiva	consecutiva
89	5	epidemologiche	epidemiologiche
Indice	5	parassita	parassita

