

XVII.  
SULLA INFEZIONE MALARICA  
(TAVOLA XLVII).

(LETTERA AI PROFESSORI MARCHIAFAVA E CELLI)

(ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE, VOL. X, 1886) \*

*Chiarissimi Colleghi,*

Che la malaria nell'agro romano sia identica ed abbia identico modo di manifestarsi della malaria di qualsiasi paese, è cosa intorno alla quale non vi ha ragione di mettere dubbio; ad onta di ciò ritengo che a Loro, cui la scienza, per gli studi specialmente fatti nella provincia di Roma, deve la scoperta di fatti di straordinaria importanza, riuscirà cosa non sgradita che io comunichi i risultati delle poche osservazioni fatte a Pavia in questi primi due mesi dell'anno scolastico in corso. D'altra parte, con ciò mantengo la promessa fatta, mentre a Roma, nello scorso settembre, assistevo alle Loro ricerche.

Ecco senz' altro un breve riassunto delle mie osservazioni:

I casi d'infezione malarica nei quali ho fatto l'esame del sangue, comprendendone *tre* dell'anno scolastico passato, rapporto ai quali ho conservato note e preparazioni, sono in numero di *40* e si riferiscono a tutti i tipi di febbre intermittente, cioè febbri quotidiane, terzane, quartane ed irregolari. Però la grande maggioranza dei casi che per questi studi ebbi a disposizione fu di febbre quartana e delle combinazioni di quartana (quartana doppia, alcune quotidiane, parecchie irregolari) <sup>(1)</sup>. Anzi, rap-

\* Comunicazione alla R. Accademia di medicina di Torino nella seduta del 5 novembre 1885, e alla Società medico-chirurgica di Pavia, 3 aprile 1886.

<sup>(1)</sup> Dirò in seguito per quali ragioni molti casi di quotidiana credo debbansi mettere nella categoria delle quartane, e ad essi in certo modo io attribuisca significato di quartana triplicata.

porto alla frequenza, durante questi mesi, la quartana in certo modo mi si è presentata come il tipo normale. Del resto, qui è fra le popolari conoscenze il fatto, che nei mesi autunnali le febbri assumono con grande prevalenza detto tipo (così detta febbre lunga).

Per un esatto apprezzamento del valore delle mie osservazioni credo utile notare che il totale dei casi deve distinguere in due categorie: la prima comprendente quelli nei quali le mie indagini si sono limitate alla constatazione di un reperto caratteristico per la malaria; a questa categoria si riferiscono 18 dei miei casi; la seconda categoria comprende quei casi nei quali, con osservazioni accurate e molte volte ripetute, ho seguito passo passo lo svolgersi delle modificazioni che nel detto reperto si verificano in relazione al decorso della febbre. I casi in tal modo studiati sommano alla cifra di 22, ed il periodo durante il quale tenni gli ammalati in osservazione fu quello compreso nel ciclo di ritorno di due fino a cinque accessi di febbre, ciò che, considerando la quartana semplice, dà un periodo della durata da sei a quindici giorni.

Sul totale dei 40 casi, due soli mi diedero risultato negativo, ed anche questi soli due (che figurano nel numero di quelli nei quali l'esame era diretto alla sola constatazione dell'alterazione malarica del sangue), non mi credo in diritto di considerarli negativi in modo assoluto, giacchè, non appartenendo essi al mio comparto, non ho potuto continuare le osservazioni colla necessaria insistenza e regolarità.

In tutti gli altri 38 casi ho potuto constatare nel sangue resistenza di caratteristiche alterazioni malariche, e precisamente ho riscontrato:

Soltanto plasmodî entro i globuli rossi in *quattro casi*;

Plasmodî e corpi pigmentati nei globuli rossi in *otto casi*;

Soltanto corpi pigmentati nei globuli rossi in *ventisette casi*;

Plasmodî nei globuli rossi e corpi semilunari, ovali o globosi liberi in *un caso*.

E qui, per una precisa intelligenza del senso che attribuisco alle suesposte denominazioni, credo necessario notare avere io senz'altro adottata la non compromettente denominazione di plasmodî, da Loro adope-

rata <sup>(1)</sup>, per designare i corpi bianchicci della grandezza di circa 1/5 ad 1/3 di globulo rosso e dotati di vivace movimento ameboide da Loro stessi scoperti entro i globuli rossi. Contraddistinguo invece col nome, da Loro pure usato, di corpi pigmentati <sup>(2)</sup>, sebbene molto probabilmente non si tratti che di una modificazione delle forme precedenti, i corpicciuoli di varia grandezza, di solito fin dai primordi del loro sviluppo più grandi dei plasmo di propriamente detti, dotati qualche volta di un lieve movimento ameboide, altre volte invece di un semplice movimento ondulatorio dei contorni, corpicciuoli che pure si trovano entro i globuli rossi. Chiamo infine col nome di corpi semilunari, o globosi, od ovali, od a bastoncino <sup>(3)</sup> quei corpi pure pigmentati ed aventi la forma che è indicata dal nome, che, a differenza dei precedenti, si trovano liberi nel plasma sanguigno.

Dalle cifre su indicate appare subito una differenza rispetto ai risultati da Loro esposti nella memoria testè pubblicata <sup>(4)</sup> ed a quelli dei quali sono stato testimone. Infatti, mentre dalle medesime Loro osservazioni risulterebbe nei malarici una grande prevalenza dei casi, nei quali l'alterazione più caratteristica è data dalla presenza dei plasmodi nei globuli rossi, nelle osservazioni mie invece trovansi in grande prevalenza i casi nei quali l'alterazione più caratteristica è rappresentata dai corpi pigmentati.

La spiegazione di tale differenza si presenta ovvia: essa è certamente da ascriversi alla stagione avanzata, a cui corrispondono le mie osservazioni, nella quale stagione soglionsi presentare all'ospedale soltanto i casi di febbri ostinate e recidive; è da aggiungersi che le forme acute difficilmente arrivano a questo nosocomio anche perchè in queste campagne è ora diffusa la consuetudine che i fittabili distribuiscono ai contadini ammalati dosi di chinina. Del resto, che riguardo ai miei casi si trattasse in realtà di forme recidive ed ostinate, risulta dalla storia dei singoli ammalati; anzi, è a motivo della uniformità delle note concernenti

<sup>(1)</sup> Veggasi il *Plasmodium malariae*, di Marchiafava e Celli, nella Tavola n. VI del volume X dell'*Archivio per le scienze mediche* e nelle fig. 1 a 6 della Tav. XLVII.

<sup>(2)</sup> *Corps kistiques* n. 1, ou *sphériques*, di Laveran.

<sup>(3)</sup> *Corps kistiques* n. 2, ou *en croissant*, di Laveran.

<sup>(4)</sup> E. MARCHIAFAVA e A. CELLI. Nuove ricerche sulla infezione malarica (*Archivio per le scienze mediche*, vol. IX. fasc. 111, pago 311, 1885).

gli ammalati medesimi, che ritengo del tutto superfluo ricordare una per una le diverse osservazioni.

I plasmodî parvemi che in maggior numero si riscontrassero nel periodo di apiressia, precedente l'accesso, e che talvolta scomparissero immediatamente dopo per ricomparire più tardi; ma su ciò non mi fu dato precisare qual legge esista. Negli stessi plasmo di ho constatato il movimento ameboide, il quale anzi, in un' osservazione, continuava dopo quattro ore e mezzo dacchè il preparato era allestito, sebbene la temperatura dell'ambiente fosse dai 9° ai 10° C. Qualche volta ho pur constatato un movimento ameboide anche nei corpi pigmentati, ma in questi più di frequente verificava si un semplice e leggero movimento ondulatorio dei contorni.

A proposito della distinzione fatta di plasmodî e di corpi pigmentati, non mi sembra fuor di luogo un' osservazione:

Che esista un rapporto molto stretto tra queste due categorie di corpicciuoli sviluppatisi entro i globuli rossi, è cosa che non può esser posta in dubbio; se, a provare tale parentela, non bastasse l'aspetto, la forma e la comune proprietà di eseguire movimenti ameboidi, lo proverebbe il fatto che i corpi pigmentati nell' inizio del loro sviluppo (8-12 ore dopo un accesso di quartana), si presentano col carattere di veri plasmodî: sono piccoli, spesso mancano di pigmento (che vanno rapidamente acquistando col progredire dello sviluppo), e non di rado sono pur dotati della proprietà di eseguire vivaci movimenti ameboidi. Tutto questo però non vale a provare un' assoluta identità. Se, come ora ho menzionato, nel principio del loro sviluppo, i corpi pigmentati, ci si presentano quali veri plasmodî, non può dirsi esista la regola inversa, che cioè i plasmo di propriamente detti si trasformino sempre in corpi pigmentati e offrano uguali fasi di sviluppo di questi ultimi. Ciò che di essi accade non è punto facile a scoprirsi; con certezza si può dire soltanto che hanno un contegno diverso di quei corpicciuoli più specialmente corrispondenti alla quartana, che trasformansi nei corpi pigmentati, e che, se presentano trasformazioni analoghe a quelle presentate da questi ultimi, ciò accade con leggi diverse.

È anzi da notarsi che, quando i plasmo di trovansi associati ai corpi pigmentati, si presentano quasi come complicazione del reperto, complicazione, che non manca di esercitare un' influenza sul decorso del processo febbrile.

Circa le relazioni verosimilmente esistenti fra la quantità degli orga-

nismi rappresentanti l'infezione malarica e l'intensità della febbre, in generale, io ho trovato un rapporto diretto, vale a dire, quanto maggiore era la quantità dei detti organismi, tanto più forti erano gli accessi; per altro, relazione siffatta nei miei casi non fu senza eccezione: in alcuni, a reperto scarso corrisposero forti accessi, e qualche volta parve ben anco che a reperti piuttosto abbondanti corrispondessero accessi non molto intensi. È chiaro che entrano in giuoco altre condizioni, fra queste certo anche la diversa eccitabilità del sistema nervoso dei vari individui.

#

Pur convinto che in un argomento di così capitale importanza hanno valore anche i risultati di semplice conferma, tuttavia non mi sarei deciso a scrivere Loro gli scarsi dati che ho qui esposto, se non avessi avuto desiderio di richiamare la Loro attenzione sopra un dettaglio appartenente alle dette osservazioni. Devo però subito soggiungere non trattarsi già di un reperto nuovo; esso corrisponde essenzialmente a quello al quale nella Loro recente Memoria si riferiscono le fig. 27-31 e la descrizione alle pagine 11-12, cioè agli *aggruppamenti di corpuscoli ...* ed ai *corpi rotondeggianti pigmentali*, nei quali si accenna un inizio di scissione. La particolarità cui alludo, piuttosto si riferisce al ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati viventi entro i globuli rossi e specialmente caratterizzanti le infezioni malariche avanzate; ciclo di sviluppo che nelle febbri quartane io vidi corrispondere col periodo di ritorno degli accessi febbrili.

*Nella febbre quarta lla i corpi pigmentati raggiungono il completo loro sviluppo (maturazione) entro il periodo che decorre fra due accessi; la maturazione e l'incominciante o avviata segmentazione dei corpi medesimi di poco precede la comparsa di l'm nuovo accesso, sicchè, come dalla presenza delle forme mature e di segmentazione si può pronosticare la vicina insorgenza di un accesso febbrile, così, tenendo conto delle diverse altre fasi di sviluppo, è possibile pronosticare l'eventuale insorgenza del!' accesso fra uno oppure fra due giorni.*

Quali documenti in appoggio di queste abbastanza gravi mie asserzioni potrebbero valere tutte le 22 osservazioni, che ho raggruppato nella seconda categoria dei casi, ma, riportandole tutte, cadrei in superflue ri-

petizioni; mi limiterò quindi a riferirne dettagliatamente alcune, quelle che, mentre riassumono la legge, comprendono le sfumature e le apparenti eccezioni della legge medesima.

OSSERV. 1.<sup>a</sup> - È un caso di febbre quartana tipica pura, ed è appunto per questo che, riguardo alla legge fondamentale accennata, si presenta fra i più dimostrativi; ciò tanto più, in quanto che, da precedenti osservazioni già posto in avviso della coincidenza di certi reperti coi diversi periodi del decorso della febbre, con insistenti esami del sangue ho seguito il corso della malattia per tutto il periodo compreso nel ritorno di quattro accessi febbrili ripetentisi con regolarità matematica, ad ora fissa di ogni quarta giornata. - Premetto che, nella esposizione del diario, la frase *forme di scissione*, che per brevità adopero, vale ad indicare tutte le gradazioni di forma caratterizzanti l'ultima fase di sviluppo dei corpi pigmentati.

N. N., contadina di Trivolzio, entrava il 30 p. p. ottobre nel comparto ostetricoginecologico diretto dal Prof. Cuzzi, essendo gravida al 9° mese e da tre mesi tra vagliata da febbre intermittente a tipo irregolare nella prima settimana, quartanario successivamente. Non ha fatto nessuna cura. Presenta aspetto cachettico; edema alle coscine, alle mani ed alla faccia. Ebbe l'ultimo accesso il giorno del suo ingresso nell'ospedale (30 ottobre), ed ora (11 1/2 antim. del 2 novembre) dovrebbe essere imminente la comparsa di un secondo accesso.

*Esame del sangue.* - Scarsi globuli rossi contenenti corpi pigmentati grandi (in essi la sostanza globulare non è rappresentata che da un sottile orlo); buon numero di corpi pigmentati, con pigmento irregolarmente disseminato, che soltanto per la forma ricordano i globuli rossi; numerose forme con accennata scissione (Vedi fig. 22-28), alcune con scissione già compiuta.

L'accesso compare mentre si sta compiendo l'esame, cioè, come al solito, alle ore 12 m. precise.

3 novembre (1° giorno di apiressia). - I globuli con forme pigmentate grandi sono scomparsi, scomparsi del pari i corpi pigmentati liberi e le forme di scissione. Si riscontra invece una discreta quantità di globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli e prevalentemente colla forma tondeggianti, che i corpi pigmentati piccoli sogliono appunto presentare; alcuni globuli rossi con corpicciuoli i quali, per la grandezza, per l'aspetto e per la mancanza di pigmento corrispondono ai plasmodi.

4 novembre (2° giorno di apiressia). - Reperto uguale a quello di ieri, colla differenza che prevalgono i corpi pigmentati grandi a contorno irregolare, e che hanno invaso in media circa i 3/4 od i 4/5 del globulo rosso. Non si riesce a scoprire forme corrispondenti ai plasmodi.

5 novembre (giorno dell'accesso). - Esame fatto *tre ore* prima dell'insorgenza dell'accesso: buon numero di globuli rossi con corpi pigmentati molto grandi (sostanza globulare rappresentata da un sottilissimo orlo), numerosi corpi pigmentati liberi (corpi bianchicci con pigmento sparso senza traccia di contorno globulare); numerose forme nelle quali si scorge iniziato il processo di scissione. - *Un'ora prima dell'accesso*: più numerosi i corpi pigmentati liberi (senza traccia di sostanza globulare), aumentati pure

i corpi con accenno alla scissione; forme con scissione già ben pronunciata abbastanza numerose (veggasi la corrispondenza col reperto del giorno 2). - 3 ore dopo la scomparsa dell'accesso: le forme di scissione persistono, ma sono diventate di gran lunga più scarse. - 5 ore dopo l'insorgenza dell'accesso: nè delle suddette forme di scissione, nè di altre riferentisi ai corpi pigmentati, non è più dato di scoprire traccia.

6 e 7 novembre (giorni di apiressia). - Come nei giorni 3 e 4, cioè nel 6, prevalenza di forme pigmentate piccole e regolari, nel 7 prevalenza di quelle grandi ed irregolari; assenza di forme e di scissione.

8 novembre (giorno dell' accesso). - Una serie di esami fatti dalle 9 alle 12 (quest'ultima è l'ora dell'accesso) fornisce un reperto come nei di 2 e 3; notevole soprattutto l'aspettata ricomparsa delle forme di scissione, delle quali si assiste al graduale aumento coll'approssimarsi della febbre. - In coincidenza col brivido impressiona la comparsa di forme con segmentazione già compiuta.

9 novembre. - non venne fatto l'esame.

10 novembre (mattina). - Ancora molti globuli rossi con corpi pigmentati piuttosto grandi. - Viene somministrato all'ammalata una forte dose di chinino (gr. 1 1/2), - Nelle ore pomeridiane, 3 o 4 ore dopo detta somministrazione, vien constatata la persistenza di corpi pigmentati, però il loro numero direbbesi diminuito.

11 novembre (ore 10 ant.). - Nel sangue si scopre ancora una discreta quantità di globuli rossi con corpi pigmentati grandi; buon numero di corpi pigmentati liberi con pigmento disseminato; alcune forme con pigmento concentrato nel mezzo e con iniziato processo di scissione. - In base a questo reperto, ad onta della somministrazione del chinino, giudicasi molto probabile il ritorno della febbre. - All' ora solita questa è mancata. Frattanto nel sangue si constata la progrediente maturazione dei corpi pigmentati; il loro sviluppo direbbesi soltanto rallentato. - Alle ore 5 1/2 pom. l'ammalata è presa da un nuovo accesso febbrile, meno intenso però che negli altri giorni.

Il reperto caratteristico di questo caso è rappresentato dall' esistenza nel sangue di una notevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati ; questi, mentre nel primo giorno dell'apiressia sono in generale piccoli, nel secondo sono notevolmente ingranditi, tanto da aver invaso i 3/4 od i 4/5 del globulo relativo. Nel giorno dell'accesso, dalle prime ore della giornata fino alla prima comparsa del brivido (12 merid.), si potè assistere ad una graduale trasformazione dei corpi pigmentati, caratterizzata da ciò che, scomparsa la sostanza globulare, in essi il pigmento va man mano riducendosi verso il centro, al quale fatto si accompagna un accenno di divisione della loro sostanza propria. - Poco prima, ed in coincidenza col brivido, ed anche nelle prime ore dell' accesso, costante è stata la presenza delle forme di scissione, di cui assolutamente non si è mai trovato traccia nei giorni della

OSSERV. 2.<sup>a</sup> - Caso tipico di *febbre quartana doppia*. - Nella visita pomeridiana del 25 novembre, nel comparto che io dirigo, trovo certo Ometti Luigi, d'anni 21, di Lomello, il quale con molta precisione riferisce che da oltre 2 mesi è affetto di febbre intermittente, che invariabilmente ricorre per 2 giorni di seguito, ad ora fissa, con accesso leggero il primo giorno, molto forte il secondo. Stando all'andamento precedente, essendosi verificato ieri (24 novembre) l'accesso forte, oggi vi sarà apiressia, domani, 26, accesso debole, il 27 accesso forte forte. - L'ora solita del brivido è dalle 3 1/2 alle 4 pom.

*Esame del sangue* (giorno 25, ore 3 pom.). - Rari globuli rossi con corpo pigmentato di notevole grandezza; abbondanti con corpi pigmentati piccoli; in alcuni di questi si constata un distinto movimento ameboide.

26 novembre, mattina. - Eguale reperto, colla differenza che i corpi pigmentati di ambedue le categorie sono in generale più grandi. - Ore 3 1/2 pom., poco prima dell' insorgenza del piccolo accesso: insieme ai globuli con corpo pigmentato grande, trovo varie forme di scissione.

27 novembre (giorno dell'accesso forte). - Durante la giornata eseguisco una serie di esami e trovo: nelle prime ore del mattino abbondanti globuli contenenti corpi così grandi, per cui la sostanza globulare è ridotta ad un sottile anello, poi man mano coll'avvicinarsi dell'ora dell'accesso, trovo progrediente diminuzione delle forme accennate e corrispondente aumento delle forme di scissione. Poco prima, ed in corrispondenza del brivido, compaiono talune forme con segmentazione già compiuta. Insieme a queste, rari globuli rossi con corpi pigmentati piccoli.

Quest'ammalato venne tenuto in osservazione per altri 6 giorni (4 accessi), praticandosi tutti i giorni parecchi esami del suo sangue. Il reperto, rispettivamente nei due giorni di apiressia e nei quattro con febbre, è stato così identico a quello delle corrispondenti giornate precedenti di apiressia e di febbre, che trovo del tutto superfluo, riportarlo. - Somministrato il solfato di chinina nel di dell'apiressia; il giorno seguente l'esame diede risultato negativo e la febbre non è più ricomparsa.

Intorno a questo caso di *quartana doppia*, netta, nel quale i due successivi accessi avevano diversa intensità, mi fermo soltanto a far rilevare come ai medesimi due accessi corrispondessero due diverse serie o generazioni di corpi pigmentati, l'una più, l'altra meno abbondante, e raggiungenti il completo sviluppo con un giorno di distanza; alla maturazione di una serie, la più scarsa, corrispondeva l'accesso leggero; alla maturazione della seconda serie, la più numerosa, l'accesso forte.

OSSERV. 3.<sup>a</sup> - Caso di *febbre quartana irregolare* (accenni alla quotidiana in principio, *quartana doppia* in seguito, *quartana semplice* in fine).

Spalla Maria, contadina, di anni 43, di Mede, collocata nel comparto ospitaliero annesso all' istituto di Patologia Generale il 18 del p. p. novembre. È travagliata da oltre I mese e mezzo da febbre intermittente, la quale, a dir dell'ammalata, fin da prin-



cipio ebbe tipo di quartana. - Presenta i segni di grave anemia ed a milza che sporge dall'arco costale per oltre quattro dita traverse.

19 novembre, ore 11  $\frac{1}{2}$  . ant. - Trovo l'ammalata in preda al brivido che ha incominciato da circa 20 minuti.

*Esame del sangue.* - Reperto abbondante rappresentato da numerosi corpi con segmentazione iniziata (pigmento in via di riduzione verso il centro) o già compiuta; da rari corpi con pigmento disseminato e da alcuni globuli rossi con corpi pigmentati assai grandi (sostanza globulare ridotta ad un sottilissimo anello). - Rari globuli con corpi pigmentati piccoli ( $\frac{1}{4}$  od  $\frac{1}{6}$  del globulo) o di mediocre grandezza ( $\frac{1}{2}$  o  $\frac{2}{3}$  del globulo). - Lo stesso giorno, ore 2,20 pom., si riscontrano ancora forme di scissione, però in quantità di gran lunga minore che nell' esame precedente; nella massima parte delle medesime forme la divisione è molto spiccata e i singoli globetti risultanti dalla segmentazione si presentano spostati gli uni dagli altri; frequenti i gruppi di detti corpicciuoli irregolarmente disposti, oppure ancora ricordanti la disposizione a raggi attorno al nucleo pigmentale. - Persistono talune forme rappresentanti le fasi di sviluppo più o meno immediatamente precedenti. - Globuli rossi con corpi pigmentati piccoli e mediocri come nel primo esame.

Ore 4  $\frac{1}{2}$  pom. - Rispetto a forme di segmentazione il reperto è negativo; trovansi invece parecchi globuli bianchi contenenti piccole masse pigmentali.

20 novembre, ore 1 pom. - Ciò che, per così dire, costituisce la fisionomia del reperto è la presenza di numerosi globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; per altro insieme a questi noto la presenza di alcuni globuli, i quali, per avanzato sviluppo del corpo pigmentato, non presentano più che un sottile anello di sostanza globulare. Trovo infine nuovamente rarissime forme con pigmento ridotto od in via di riduzione verso il centro e con accennata segmentazione.

Da questi dati, ad onta delle informazioni dell'ammalata, sono tratto a giudicare probabile la comparsa, per oggi, di un accesso febbrile leggiero. - Preceduto da lieve brivido, l'accesso di fatto compare verso le 5 pom.

21 novembre, ore 1  $\frac{1}{2}$  pom. - Insieme a piuttosto abbondanti globuli rossi con corpi pigmentati grandi, trovo ancora rari esemplari di corpi prossimi allo stadio di segmentazione; pertanto, mentre giudico in preparazione l'accesso forte per domani, sono costretto a sospettare la comparsa di altro piccolo accesso anche per oggi; contrariamente a questa supposizione, un accesso vero non si è manifestato; anzi, l'ammalata recisamente assicura di non aver avuto febbre; per altro, verso le 3 pom., io verificava in essa una temperatura di 38°.

22 novembre (giorno di accesso deciso), ore 2  $\frac{1}{4}$  ant. - L'ammalata non ebbe ancora il brivido, sebbene all'ascella il termometro segni 38°, 1.

*Esame del sangue.* - Assai abbondanti i corpi con segmentazione più o' meno accennata (pigmento già completamente ridotto verso il centro, oppure formante un ammasso inviante qualche raggio verso la periferia); durante l'esame si assiste alla diretta trasformazione di alcune fra le forme ora indicate in quella con segmentazione compiuta. - Rarissimi globuli rossi con corpi pigmentati grandi.

Alle ore 12 mer. insorge l'accesso precorso da brivido forte e continuato. Altri 3 esami fatti ad 1 ora pom., alle 3 ed alle 4  $\frac{1}{2}$  danno risultati essenzialmente identici ai corrispondenti del giorno 19.

23 novembre. - La nota caratteristica risultante dall'esame del sangue (11 ant.) è la presenza di una considerevole quantità di globuli rossi con corpi pigmentati piccoli; però un insistente esame di 3 preparati mi fa scoprire poche unità di corpi avviati alla segmentazione.

Secondo l'ammalata, questo giorno la febbre sarebbe assolutamente mancata; per altro, verso le 5 pom., constatavasi una temperatura ascellare di 38°,1.

24 novembre, ore 11. - Globuli rossi con corpi pigmentati grandi. - Il massimo di temperatura verificato nella giornata fu di 37°,5.

25 novembre (giorno di accesso), ore 2 ant. - Limite l'osservazione alla constatazione della ricomparsa di numerose forme pigmentate nell'ultima fase del loro sviluppo progressivo. - Alle 12 ½ comparsa di spiccato accesso preceduto da brivido.

Quest'ammalata venne tenuta in osservazione per altri tre accessi (totale cinque) e sempre venne constatata la ricomparsa delle forme di segmentazione in precedenza od in coincidenza del brivido. Sopprimendo come superflua la riproduzione delle note giornaliere sull'ulteriore decorso, noterò soltanto che il reperto, pur diventando progressivamente più scarso, acquistò la regolarità caratteristica per la quartana netta: fu nettamente secondo questo tipo che si riprodussero i tre successivi accessi.

Anche in questo caso i rilievi fatti sul sangue durante il periodo di ritorno di ben 5 accessi, hanno essenzialmente corrisposto alla legge testè formulata, cioè, si è notato: 1.° graduale sviluppo dei corpi pigmentati, fino alla totale scomparsa della sostanza globulare, nel corso dei due giorni di apiressia fino a 6- 10 ore di distanza dal nuovo accesso; 2.° successiva trasformazione dei corpi pigmentati, sostituitisi ai globuli rossi (dei quali forse non rimane che, un trasparente involucro formato da un residuo dello stroma globulare senza emoglobina) in corpi nei quali il pigmento, prima disseminato, gradatamente si riduce verso il centro, mentre nella parte periferica va pronunciandosi un processo di segmentazione che si affettua poco prima od in coincidenza dell'insorgenza dell'accesso; 3.° scomparsa piuttosto rapida delle forme di segmentazione a febbre sviluppata, sì da non trovarsi più traccia verso la fine del periodo di defervescenza. Ma, più che nell'intendimento di fornire una riconferma della legge, questa osservazione l'ho riportata per mettere in evidenza certe irregolarità che si potrebbero interpretare quali contraddizioni; voglio dire la presenza di forme di segmentazione anche nei giorni di asserita apiressia. Se non che, come si può rilevare dal diario, se mancò una vera forma accessuale avvertita dalla paziente, non mancò un ben significativo aumento di temperatura; tale aumento o fu abbastanza notevole, tale da costituire un deciso stato febbrile, per quanto leggero, o lieve sì da raggiungere appena il

livello degli stati febbrili, e ciò in precisa corrispondenza colla quantità delle forme di segmentazione comparse all' esame nei primi giorni di apiressia. Codesto rapporto fu pure spiccato nei due giorni interposti fra il 2° ed il 3° accesso forte.

Nè in queste, nè in altre osservazioni, io ho constatata una vera contraddizione del reperto rispetto alla legge; per altro, l'osservazione medesima accenna alla possibilità, ovvia a supposti, dell'eccezione; alla possibilità cioè che, massime nel periodo di estinzione di una generazione di corpi pigmentati, possa arrivare il momento in cui quegli organismi si trovino in quantità così scarsa da essere insufficienti a destare un accesso.

OSSERV. 4.<sup>a</sup> - Riguarda una *febbre intermittente quotidiana*. - Anche questo caso, rapporto alla legge dedotta dalle osservazioni che sto esponendo, da un altro punto di vista dei casi precedenti è fra i più dimostrativi.

Commissoli Emilia, di anni 13, contadina, di Fossarmato. - Offre assai pronunciati i segni dell' infezione malarica cronica (anemia profonda, colore pallido-terreo della cute, tumore splenico, ecc.), e riferisce di essere travagliata da attacchi di febbre intermittente da ben 4 mesi  $\frac{1}{2}$ . Gli accessi, ricorrenti sul principio con tipo di terzana, dopo alcuni giorni di tregua dovuti alla somministrazione del chinino, sarebbero ritornati con tipo di quartana.

Entrata nel mio comparto mentre era in preda ad un accesso febbrile, la sera del 30 novembre: la mattina del 1° dicembre la trovo apiretica, e ad 1 ora pom. di questo giorno faccio il primo esame microscopico del suo sangue.

*Reperto.* - Le specifiche manifestazioni della malaria sono fra le più pronunciate. Di fronte alla molteplicità di forme che si presentano, trovo sulle prime assai difficile la loro classificazione; però man mano che proseguo nell'osservazione, mi si fa sempre più palese che le forme medesime si raggruppano nelle seguenti categorie:

a) *Corpi pigmentati maturi o prossimi alla maturazione.* - Comprendo in questa categoria forme in apparenza fra loro molto diverse, cioè: 1.° Corpi pigmentati che ancora possono dirsi contenuti nei globuli rossi, nei quali però la sostanza globulare è ridotta ad una traccia, che a stento si scopre in un punto del loro contorno (Fig. 20) o ad un sottile anello (Fig. 19); 2.° Corpi pigmentati liberi, quelli cioè nei quali, per una graduale sostituzione della sostanza loro propria alla sostanza globulare, di quest'ultima non vi ha più traccia; essi si presentano quindi quali corpi tondeggianti bianchicci con pigmento irregolarmente disseminato (Fig. 21); 3.° Corpi con pigmento in via di riduzione o già ridotto verso il centro e con qualche accenno di suddivisione della sostanza bianca periferica (Fig. 22-26).

b) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piuttosto grandi, occupanti cioè circa  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{3}{4}$  della sostanza globulare (Fig. 13-18).

c) Globuli rossi contenenti corpi pigmentati piccoli, occupanti cioè da  $\frac{1}{5}$  ad  $\frac{1}{8}$  della sostanza globulare (Fig. 7-12).

Riguardo ai rapporti quantitativi di queste tre categorie di corpi rappresentanti l'infezione malarica, trovo che sono molto scarsi i primi, discretamente numerosi i secondi, più abbondanti ancora i terzi.

In base a questo reperto esprimo il seguente giudizio:

Sono in vista tre accessi di febbre i quali probabilmente si verificheranno con un giorno d'intervallo l'uno dall'altro (febbre quotidiana): uno di essi dovrebbe essere quasi imminente; quanto all'intensità dei singoli accessi, opino debba riuscire il più leggero dei tre quello d'oggi, il più forte invece quello che dovrebbe presentarsi fra due giorni.

Tre quarti d'ora circa dopo questo primo esame ne faccio un secondo; il reperto è essenzialmente eguale, solo che, insieme alle accennate forme, ne trovo alcune poche con segmentazione bene avviata, rarissime con segmentazione già compiuta. Questa modificazione mi fa supporre imminente l'accesso; infatti il brivido incomincia dopo pochi momenti, mentre ancora sto compiendo l'esame.

2 dicembre. - L'accesso di ieri fu poco intenso: incominciato verso le 2 pom., alle 6 pom. era già sul finire; il massimo di temperatura raggiunto fu di 39°,9.

L'esame del sangue fatto all'I pom. dà risultati corrispondenti a quelli di ieri, però colla differenza che, mentre sono scarsissimi i globuli con corpi pigmentati piccoli, sono invece in notevole abbondanza i corpi di prossima maturazione. Sono pure abbondanti i globuli con corpi pigmentati grandi. In conformità col giudizio di ieri, non mi perito a dichiarare essere in vista per la giornata d'oggi (dalle 3 alle 5 ore) un nuovo attacco di febbre. L'accesso compare infatti, e con brivido più intenso, verso le 5 1/2 pom.; il massimo di temperatura raggiunto fu di 40°,7.

3 dicembre. - L'accesso di ieri si è protratto fino a notte inoltrata.

Esamino il sangue alle 9 ant. ed all'1 pom. Del primo esame noto solo il fatto già verificato in altri casi quando l'osservazione era praticata sul declinare, o poco dopo la fine dell'accesso, della presenza di un discreto numero di globuli bianchi contenenti piccole masse di pigmento simili a quelle che si trovano nel centro dei corpi pigmentati con avviata segmentazione; tali masse talora sono libere entro il protoplasma del leucocito, talora invece sono racchiuse entro piccoli globetti tondeggianti identici a quelli che non di rado, massime in corrispondenza dell'acme o del periodo di defervescenza della febbre, si trovano liberi nel plasma sanguigno. - Riguardo al secondo esame, ciò che caratterizza il reperto è la grande abbondanza di corpi a sviluppo molto avanzato (Vedi reperto *a* del 1° giorno). - Riferendomi alle osservazioni dei due giorni precedenti, e tenendo conto del grado di sviluppo dei corpi pigmentati, pronostico per la giornata, probabilmente nelle ore vespertine, altro accesso e più intenso dei precedenti. - Anche questo pronostico si verifica colla massima esattezza, e cioè, compare l'accesso verso le 5 pom. Per questa unica volta voglio anzi riportare i dati relativi alla progressione termometrica dell'accesso medesimo.

Temperatura ascellare: alle 2 pom. 38°,1 - 3 pom. 38°,3 - 4 pom. 38°,4 - 4 1/2 pom. 38°,8 - 5 pom. 38°,9. - È a quest'ora soltanto che si è manifestato il brivido.

Il massimo di temperatura verificato durante quest'accesso fu di 41°,2 (8 1/2 pom.). 4 dicembre. - Ad onta delle più insistenti osservazioni non riesco a scoprire corpi di prossima maturazione; esistono invece, e piuttosto abbondanti, i globuli rossi

con corpi pigmentati piccoli, ed anche con plasmodi non pigmentati. - Pronostico la mancanza dell'accesso per la giornata. - L'accesso febbrile è di fatti mancato.

5 dicembre, ore 3 pom. - Le forme che, giusta l'andamento precedente, dovrebbero indicare l'accesso d'oggi, sono scarse e di sviluppo poco inoltrato (scarsi corpi con residuo di sostanza globulare, alcuni corpi pigmentati liberi e con pigmento disseminato; nessuno con pigmento in via di riduzione verso il centro). - Pronostico incerto: possibile che, completandosi in giornata lo sviluppo dei corpi pigmentati, sopraggiunga la febbre a sera inoltrata; ma poichè in altri casi mi è sembrato che, col sopravvenire della notte, lo sviluppo dei corpi pigmentati sia stato rallentato, è altresì da supporre che la febbre possa mancare anche in tutta questa giornata.

L'accesso mancato in tutta la giornata del 5, venne alle 5 ant. del 6 novembre.

Quest'ammalata venne da me tenuta in osservazione, vale a dire senza cura farmaceutica, per altri 8 giorni, ma stimo superfluo continuare il reperto del diario. Noterò soltanto come, nei giorni successivi, io abbia assistito alla graduale spontanea estinzione dell' infezione malarica, estinzione certamente dovuta soltanto alle migliorate condizioni dell' ambiente ed al buon nutrimento.

Nel suo insieme, quest' osservazione, pel reperto microscopico del sangue, ha pienamente corrisposto a quanto, coll'appoggio delle precedenti, avevo preveduto sarebbesi verificato in *taluni* casi di *febbre quotidiana*. Gli accessi giornalieri successivi corrispondevano a diverse generazioni di corpi pigmentati arrivanti al periodo di segmentazione con un giorno d'intervallo l'una dall' altra, il che vorrebbe dire che ciascun accesso corrispondeva al ciclo di sviluppo (3 giorni) di una distinta generazione dei corpi medesimi.

La graduale estinzione dell'infezione avvenuta indipendentemente da ogni risorsa farmaceutica, vuol essere rilevata qual prova che le mutate condizioni dell' ambiente in cui vivono gli speciali microrganismi della malaria (sangue) possono opporsi al loro sviluppo e riproduzione. Mi è sembrato che la scomparsa dei corpi pigmentati più frequentemente accada nel periodo di passaggio dalla seconda alla terza loro fase di sviluppo.

Degno di nota è pure il fatto che i globuli bianchi contenenti masse di pigmento, quasi esclusivamente s'incontrano nel periodo di febbre alta e della defervescenza; ciò è facile a spiegarsi, essendo appunto in poca precedenza di questo periodo, cioè nell' inizio della febbre che, in conseguenza della segmentazione, le piccole masse pigmentali rimangono libere; esse poi sono assunte dai globuli bianchi per la ben nota proprietà inerente a questi ultimi di appropriarsi tutte quelle particelle che nel sangue si trovano quali parti puramente passive.

Voglio finalmente mettere in rilievo il fatto (sebbene in ciò per ora non ravvisi alcun rapporto collo speciale argomento di cui ho intrapreso lo studio) della lunga precedenza della temperatura febbrile alla comparsa del brivido. In questo caso il brivido è comparso quando la temperatura ascellare era salita a  $38^{\circ},9$ , esistendo quindi febbre da circa 3 ore; in parecchi altri casi il brivido incominciò a manifestarsi quando la temperatura ascellare era già salita a  $39^{\circ},5$ , e qualche volta perfino a  $40^{\circ}$ . – La precedenza della temperatura febbrile fu da  $\frac{1}{2}$  ora a 3 ore e  $\frac{1}{2}$ . Su questo proposito noterò soltanto la contraddizione di tale reperto con una delle più accettate interpretazioni relative alla causa del brivido (squilibrio di temperatura fra le parti periferiche e le centrali del sistema nervoso).

OSSERV. 5<sup>a</sup> - Fioretta Rosa, d'anni 6, di Gropello, condotta all'ospedale il giorno 2 del p. p. dicembre, viene da me visitata subito dopo il suo ingresso nel comparto. Dall'ammalata è impossibile ottenere informazioni sul suo male, soltanto si ha notizia che già da parecchi mesi soffre di febbre quartana.

L'esame del sangue, immediatamente praticato, fa scoprire la presenza di una notevole quantità di corpi con pigmento già ridotto al centro, e alcuni con accenno di segmentazione; pochi presentano segmentazione già compiuta. – Giudico imminente l'accesso; il brivido infatti comparisce mentre faccio l'esame.

Essendo questo soggetto inopportuno per una regolare successione di esplorazioni non rinnovo l'esame che al 4° giorno di degenza (giorno del successivo accesso), e col solo intendimento di determinare quale azione sullo sviluppo dei corpi pigmentati eserciti la chinina somministrata 4 o 5 ore prima dell'accesso. - Ad un'ora pom. di detto giorno l'esame del sangue mi fa di nuovo scoprire la presenza di buon numero di corpi con pigmento al centro e con segmentazione appena accennata; estremamente rari quelli con segmentazione già avvenuta. - Constato che la chinina non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, quindi giudico ancora probabile il ritorno della febbre. Questa di fatti compare verso le ore  $2\frac{1}{4}$  con due ore circa di ritardo rispetto agli accessi precedenti.

Ho riferito questa osservazione perchè, mentre armonizza colle altre quanto al significato delle forme di segmentazione, riassume il risultato di un gruppo di altre osservazioni relative all'azione esercitata dalla chinina somministrata, secondo uno fra i precetti della pratica, 5 o 6 ore prima dell'insorgenza dell'accesso. - In condizioni siffatte, la chinina, come non ha impedito lo sviluppo dei corpi pigmentati, così non ha soppresso l'accesso. - S'intende che questa osservazione vale soltanto per la dose moderata ordinaria di detto rimedio. Per altro, devo aggiungere

che la stessa dose (un grammo) parvemi esercitasse azione più efficace nel far scomparire i microrganismi malarici se somministrata, secondo altro precetto della pratica, appena cessato un accesso o durante il primo giorno d'apiressia.

## #

Le deduzioni di maggior interesse risultanti dalle mie osservazioni, le ho notate in corrispondenza di ciascuno dei pochi casi che ho riferiti; ebbi anzi cura di riportare soltanto quei casi che in certo modo mi si sono presentati con carattere riassuntivo; ad ogni modo, parmi non superfluo di mettere qui in maggior evidenza taluni dati fondamentali.

Il fatto più importante che in proposito mi si affaccia, è la regolarità del ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati; ciclo che, in generale, si è svolto nel periodo di 3 giorni, nel periodo cioè che decorre fra due accessi di quartana regolare.

È sotto questo riguardo che io fui tratto a considerare la quartana come il tipo normale di febbre intermittente, e precisamente essa sarebbe il tipo che corrisponde al regolare ciclo di sviluppo dei microrganismi che *in questo ambiente e durante questo periodo* mi si offerse come i più frequenti rappresentanti della infezione malarica.

La quartana doppia e taluni casi di quotidiana, rientrano rigorosamente nello stesso tipo, per ciò che anche in queste forme più complesse, ciascun accesso è in corrispondenza con una distinta generazione di corpi pigmentati arrivanti al loro sviluppo ad un giorno di distanza. Riguardo alla durata del ciclo di sviluppo, mi si sono presentate invero alcune differenze, soprattutto nel senso dell'accorciamento, avendosi però sempre in corrispondenza la non aspettata comparsa di un accesso con parecchie ore e perfino di un giorno di anticipazione, ma furono rare eccezioni, le quali, più che altro, valsero a nuova conferma della legge.

Altre eccezioni relative alla comparsa di due o più accessi a breve distanza, ma sempre legati alla maturazione di corrispondenti generazioni di corpi, ho creduto superfluo illustrarle col riportare altri casi, giacché riconosciuta la legge, è ovvio il supporre a quante e quali eccezioni essa possa dar luogo.

Stimo invece di qualche utilità, in vista di possibili ulteriori rilievi morfologico-biologici, dedicare alla forma da me veduta qualche altro cenno descrittivo, tanto più che, come già ho notato, sotto la generica denominazione di forma di segmentazione, io ho riunito forme aventi un aspetto molto diverso.

Innanzitutto ricordo il constatato graduale ingrossamento, che i corpi pigmentati presentano nel corso dei due giorni di apiressia, per effetto del quale ingrossamento, nel periodo che decorre dalle prime ore del primo giorno di apiressia fino alla distanza di 6-8-10 ore dall'accesso <sup>(1)</sup>, da corpi occupanti 1/5 od 1/4 del globulo rosso, entro il quale sono contenuti (fig. 7 a 12) si arriva a forme nelle quali di sostanza globulare non v'ha che un sottilissimo orlo (fig. 19, 20). Da questa fase presto si passa ad altra nella quale, per la progrediente invasione della sostanza globulare, di questa, in apparenza, non rimane più traccia; ne risultano allora quelli che ho chiamato corpi pigmentati liberi, che constano di una sostanza bianchiccia nella quale il pigmento è irregolarmente disseminato (fig. 21). In essi, ed anche nelle forme successive, solo qualche volta si può ancora scorgere un tenue involucro, probabilmente dato da un sottile strato di stroma globulare scolorato.

Successivamente, nel pigmento ha luogo un graduale concentramento verso il mezzo del corpo, da ciò risultando dapprima delle strisce o trabecole pigmentali irregolarmente disposte, poi delle masse irregolari o stellate sempre più centrali (fig. 22-24); appresso il concentramento dei granuli di pigmento si fa netto, fino a risultarne un piccolo ammasso globulare situato al centro ed a contorni ben distinti, od al più inviante qualche raggio verso la periferia (fig. 25, 26). - Mentre rispetto al pigmento va attuandosi la riduzione verso il centro, nella sostanza della periferia s'incomincia ad intravedere un accenno di divisione globulare od in piccole masse allungate nella sostanza bianca della periferia <sup>(2)</sup>; la

<sup>(1)</sup> S'intende che non esistono limiti precisissimi di tempo e forma, si notano anzi sempre forme di passaggio le quali fanno riconoscere che lo sviluppo non procede in tutti i corpi in modo esattamente parallelo.

<sup>(2)</sup> Nell'indicare il periodo, nel quale incomincia la segmentazione, mi riferisco a quanto si può scorgere nei preparati a fresco, non trattati con reattivi di sorta; coll'impiego delle sostanze coloranti (soprattutto bleu di metilene) si fa manifesto che detto processo di segmentazione già incomincia nei corpi con pigmento disseminato.



divisione procede, sembra con notevole rapidità, fino a farsi completa, coi è fino a rendersi ben distinta e ad interessare chiaramente tutto lo spessore del corpo (fig. 24 a 28). È quale risultato ed espressione di quest'ultima fase del processo di sviluppo che veggonsi comparire certi corpi di singolare regolarità ed eleganza, costituiti da un nucleo centrale che risulta da un piccolo e stipato accumulo di granuli di pigmento e di una serie di corpicciuoli (5-8-10) rotondi o piriformi, regolarmente disposti attorno all' ammasso di pigmento, con quelle regolarità con cui i petali periferici di una margherita sono disposti intorno al disco centrale (fig. 28, 29, 30). - In una fase immediatamente successiva, e che frequentemente si presenta mentre si sta facendo l' osservazione, i corpi piriformi od ovali, regolarmente disposti a corona, assumono forma globosa, si spostano alcun poco gli uni dagli altri, si disaggregano, scompare la tenue sostanza che ad essi forma un comune involucro (fig. 33), ed è quale risultato di questa ulteriore trasformazione che si presentano gli irregolari gruppi di rotondeggianti corpicciuoli nel numero di 4-6-8- 12, in mezzo ai quali, in un punto centrale od in un punto periferico ancora vedesi il solito piccolo ammasso di pigmento (fig. 31, 32). Da questo punto ha luogo una rapida scomparsa di tutte le forme di segmentazione; essa incomincia ad effettuarsi in poca precedenza del brivido e si protrae durante il primo periodo della febbre. Riguardo a tale fatto, è ovvia la supposizione che i globetti, resi liberi e che solo eccezionalmente si possono scoprire nei preparati di sangue, vadano a stazionare in qualche organo (milza?) per ricomparire il giorno successivo forieri di un nuovo successivo accesso febbrile sotto forma di corpuscoli non pigmentati (plasmodi) che rappresentano la prima fase di un nuovo ulteriore ciclo. - Certo è che le piccole masse pigmentali abbandonate dai globetti risultanti dalla segmentazione vengono abbastanza rapidamente assunti e verosimilmente distrutti dai globuli bianchi.

È dopo aver rilevato le suesposte particolarità di sviluppo che nella descrizione ho designato; I.º Col nome di *corpi pigmentati prossimi al completo sviluppo* quelli, nei quali la sostanza globulare o non è rappresentata che da un sottile anello periferico, oppure è già scomparsa, residuandone dei corpi bianchicci con granuli pigmentati regolarmente disseminati (maturazione, fig. 19, 21); 2.º Col nome di *corpi pigmentati a sviluppo completo*, e con accennata segmentazione quelli nei quali il pig-

mento tende a concentrarsi nel mezzo e già incomincia ad intravedersi la suddivisione della sostanza bianca periferica (fig. 22 a 27); 3.° Col nome di *corpi con segmentazione in atto*, quelli nei quali la divisione della parte periferica è già completa e dove i corpicciuoli, già ben individualizzati, si presentano regolarmente disposti attorno al nucleo pigmentato del centro (forme a margherita, fig. 29 e 30), oppure formano piccoli irregolari gruppetti (fig. 31 e 32).

A proposito delle accennate diverse fasi di avanzato sviluppo, un altro dettaglio vuol essere menzionato:

Che i corpi pigmentati, col progressivo sviluppo invadano tutta la sostanza globulare e si sostituiscano alla medesima, in modo che di essa non resti più alcun apparente residuo, è quanto accade nella grandissima maggioranza dei casi; ma anche questa legge ha la sua eccezione, e questa è rappresentata da casi nei quali la maturazione e segmentazione accade prima che la sostanza globulare sia stata completamente consumata; a questa eccezione si riferiscono le forme, di cui nella fig. 34 ho riprodotto un solo esemplare, dove tutte le forme di maturazione e di segmentazione si vedono circondate da un più o meno spiccato cerchio di sostanza globulare. - Forme siffatte le ho vedute estremamente rare in due o tre casi, discretamente numerose in un solo.

Finalmente, devesi rilevare non esser raro il caso in cui, durante la stessa osservazione microscopica, si assista alla completa segmentazione di corpi nei quali prima la divisione era appena o punto accennata. - È superfluo il dire che non posso escludere il dubbio che all'acceleramento del processo influiscano le anormali condizioni dell' ambiente; è però certo che le stesse forme già segmentate esistono nel sangue all' atto della sua uscita dai vasi; ciò può essere facilmente provato col sovrapporre alla puntura cutanea, affine di fissare all'istante gli elementi, una goccia di una soluzione all' 1 % d'acido osmico.

#

Quanta maggiore è stata la mia cura di mettere in evidenza le deduzioni che emergono da questi studi, tanto più grande mi si presenta la necessità di dichiarare che non credo esse equivalgano a leggi gene-

rali comprendenti tutte le febbri intermittenti malariche; lungi da ciò, affermo che quelle deduzioni non rappresentano che una parzialissima legge riferibile ai tipi di febbre malarica verificati nelle condizioni di tempo e di luogo, sotto le quali ho fatto queste ricerche, cioè alla febbre quartana semplice, alla quartana doppia, alcune quotidiane e talune irregolari. - Riguardo alla terzana si può anzi dire, *a priori*, che il parassita rappresentante l'infezione malarica deve avere un ciclo di sviluppo diverso da quello della quartana e sue combinazioni.

Se, a convincermi dell' esistenza di altre leggi all'infuori di quelle qui sviluppate, non fosse bastato il fatto in sè della molteplicità delle forme che rappresentano il materiale infettivo e la precisa constatazione che ai reperti diversi da quello tipico, del quale mi sono prevalentemente occupato, corrispondono andamenti clinici diversi (<sup>1</sup>); una prova evidente mi sarebbe fornita dal caso (unico sui 40), nel quale l'alterazione del sangue era rappresentata dalla presenza di corpi semilunari, o globosi od ovali liberi, e da plasmo di contenuti nei globuli rossi. La forma clinica era di febbre intermittente a tipo irregolarissimo, con accessi che ricorrevano quotidianamente (qualche volta con forma subentrante), senza ora fissa.

Essendo questa la prima volta che reperto siffatto mi si presentava, tentai subito verificare se quei corpi tanto singolari presentassero un ciclo di sviluppo analogo a quello dei corpi pigmentati contenuti nei globuli rossi ed un corrispondente rapporto col decorso della febbre; ma le moltiplicate osservazioni fatte negli 8 giorni durante i quali, per cortese concessione del prof. Grocco (al cui comparto spettava), si tenne l'ammalato in osservazione, nulla di preciso mi hanno permesso di verificare. Ed è soltanto in linea di probabilità che io ammetto che le fasi di successivo sviluppo sieno rappresentate dalle forme globose, ovali, allungate, più o meno semilunari, ecc. (tutte pigmentate), che in ordine successivo si ve-

(<sup>1</sup>) Ad esempio, i plasmodi propriamente detti esistenti da soli sono legati ad un meno regolare decorso della febbre, associati ai corpi pigmentati, tendono a complicare ed a rendere meno regolare il quadro clinico, che suole essere portato da questi ultimi. In parecchi casi parvemi che la presenza dei plasmodi manifestasse la propria influenza col rendere meno netto il carattere dell'intermittenza, e ciò fino a dare alla febbre quasi il carattere di remittente.

dono riprodotte nelle fig. 35 a 43 (<sup>1</sup>). Ed è ancora in linea di grande probabilità che ritengo le forme semilunari alla loro volta vadano incontro ad un processo di segmentazione, analogo a quello descritto nei corpi pigmentati nei globuli rossi, e sarebbe pure in qualche corrispondenza cogli accessi febbrili che tal processo si verificherebbe. È certo, ad esempio, che le forme globose (sono queste soprattutto che inclino a mettere in rapporto col processo di segmentazione) veggonsi comparire in coincidenza degli accessi, e precisamente in qualche precedenza e durante il periodo ascendente di esso. – L'estrema irregolarità del tipo febbrile, per cui non eravi mezzo di precisare quali forme corrispondessero ai diversi momenti dell' apiressia o degli accessi, fu la sicura causa dell' impossibilità di sorprendere le leggi di sviluppo dei corpi; evidentemente stavano di fronte forme appartenenti a generazioni diverse e nessun dato di certezza esisteva, massime per un primo caso, per poter riconoscere che certe forme rappresentassero l'inizio, altre la fine del ciclo di sviluppo.

#

Per quanto, massime In questo ordine di studi, io riconosca la suprema necessità di essere circospetti nelle deduzioni, pure, di fronte alla serie di fatti che a quest' ora, intorno alla natura dell' infezione malarica, si possono dire accertati, ed in prima linea io scorgo le scoperte da Loro fatte, mi sembra che il patologo abbia ormai incontestabile diritto di mettere l'infezione medesima nel dominio delle affezioni parassitarie. Nel mio ristretto ordine di studi, la constatazione del regolare ciclo di sviluppo dei corpi pigmentati, i quali rispetto ai plasmodi propriamente detti certo non rappresentano che una fase di sviluppo più avanzata e perfetta e soprattutto l'aver verificato che gli accessi sono legati col processo di segmentazione, mi sembrano nuovi e non insignificanti argomenti in favore

(<sup>1</sup>) Che nel loro sviluppo cotesti corpi abbiano rapporti diretti coi globuli rossi, a me non fu dato di poterlo verificare: la tenue appendice semivescicolare che le forme semilunari presentano nella loro concavità, in nessun caso parvemi richiamasse l'aspetto della sostanza globulare.

di quella dottrina. Epperò, io stimo che alla proposizione, ipoteticamente da Loro avanzata, che i corpicciuoli derivanti dalla segmentazione rappresentino *delle nuove generazioni di elementi parassitari*, a quest'ora sia lecito attribuire il valore di una decisa affermazione.

Pavia, il 20 dicembre 1885.