12. Gabriele GRAMICCIA – Osservazioni sul comportamento delle anemie post-malariche dopo ripetuti attacchi malarici in prigionieri italiani in Germania (*)

Un gruppo di 15 italiani prigionieri in Germania, i quali avevano contratto malaria nei Balcani nel 1942-43, e quindi, catturati e portati in Germania, costretti a lavori gravosi e ad ipo-alimentazione, erano stati colti da attacchi di recidive, e — non curati e costretti ugualmente al lavoro — avevano dovuto sopportare i danni della infezione malarica in atto in condizioni di minorata resistenza individuale, sono stati oggetto di alcune ricerche allorchè, dopo un periodo variabile da 15 a 45 giorni di attacchi febbrili per lo più quotidiani, vennero finalmente ricoverati al Res. Laz. (Kgf.) Zeithain, in gravi condizioni di anemizzazione e di deperimento. Si trattava di individui giovani, dai 22 ai 36 anni, per i quali l'anamnesi, l'esame obiettivo, i dati di laboratorio, la R. W., l'esame radiologico e le prove emogeniche esclusero la concomitanza di qualsiasi altra malattia. 12 di essi erano infetti da *P. vivax*, 2 da *P. falciparum*, 1 da infezione mista da *P. vivax* e *P. falciparum*.

Istituita la terapia atebrinica, i pazienti furono sottoposti per un periodo di tempo che variò da 21 a 42 giorni consecutivi, ai seguenti esami quotidiani:

- 1° Ricerca del parassita malarico in goccia spessa;
- 2° Conteggio dei globuli rossi per mm^3 .
- 3° Conteggio dei globuli bianchi per mm^3 .
- 4° Dosaggio dell'emoglobina %;
- 5° Conteggio dei reticolociti % globuli rossi;
- 6° Formola leucocitaria.

(*) Queste ricerche furono eseguite nella primavera-estate 1944, durante la prigionia di guerra in Germania, nello Stalag IV B, Res. Laz. (Kgf.) Zeithain. Eventi sfortunati ed azioni di guerra svoltesi sul campo dell'ospedale quasi al termine della guerra, hanno causato la perdita del materiale e dei protocolli delle ricerche. Poichè si giudica estremamente improbabile il ritrovare pazienti su cui ripetere la ricerca, ridotti in quel particolare stato di anemia e deperimento, considero opportuno pubblicare almeno le presenti conclusioni, così come erano rimaste fissate su alcuni appunti che mi fu possibile salvare.

Ogni settimana fu inoltre praticato :

- 1° Determinazione della velocità di sedimentazione delle emazie (metodo Westergren).
- 2° Misurazione della pressione arteriosa;
- 3° Sternopuntura (mielogramma).

Inoltre i pazienti ricevettero una terapia antianemica particolare, e precisamente :

- 4 pazienti ricevettero 5 iniezioni i. m. da 5 cc. (1 ogni 3 giorni) di un estratto di midollo osseo (*);
3. pazienti ricevettero 5 fiale da 2 cc. (1 ogni 3 giorni) di Hepatrat;
- 4 pazienti furono trattati con piccole trasfusioni sanguigne (ciascuna da 150-200 cc., in numero di 4, a distanza di 5 giorni l'una dall'altra);
- 4 pazienti ricevettero preparati di ferro « per os ».

Il controllo giornaliero di codesti ammalati, ha portato ai seguenti risultati :

1°) *Reticolociti*. Il numero dei reticolociti, che in tutti i pazienti si presentò più elevato del normale, rispetto a quello dei G. R. (3 - 4% G. R.) aumentò in grado assai rilevante in 13 dei pazienti, 1-3 giorni dopo la scomparsa dei parassiti malarici nel sangue. Tale aumento, prodotto in gran parte da reticolociti giovani, ricchi di sostanza granulo-filamentosa a reticolo, raggiunse valori fra il 9 e il 27%, ed ebbe carattere transitorio, durando al massimo 2-3 giorni, dopodichè si tornò ai valori iniziali.

In 2 pazienti, particolarmente defedati (uno affetto da edemi da probabile discrasia alimentare e da fatica) tale crisi reticolocitaria non fu osservata.

I reticolociti nel midollo osseo dimostrarono all'inizio (anche durante la persistenza di parassiti nel sangue circolante) valori di 8-13%, che si ridussero in seguito al 6-9%.

2°) *Globuli rossi ed Emoglobina*. I pazienti, che avevano valori iniziali di G. R. fra 1.500.000 e 2.300.000 per mm³., e di

(*) Si trattava di un nuovo prodotto della casa « Bayer », denominato provvisoriamente V.5F., che non era stato ancora posto in commercio.

Hb fra 28 e 40%, dimostrarono un aumento di tali valori, solo dopo che era avvenuta la crisi reticolocitaria. L'aumento fu piuttosto lento ed avvenne per gradi, nel senso che a periodi di circa 8 giorni di ascesa continua dei valori dei G. R. per mm^3 e dell'Hb%, si alternarono periodi di stasi di circa 5-7 giorni. Dopo 21 giorni dal termine della terapia atebrinica (il cui ciclo durò 7 giorni), 13 dei pazienti avevano raggiunto valori di G. R. per mm^3 fra 3.500.000 e 4.200.000 e di Hb fra 63 e 80%, indipendentemente dalla terapia specifica anti-anemica a cui erano stati sottoposti. A questo proposito si notò soltanto che i pazienti trattati con V.5F. ebbero un aumento più rapido nei primi 5 giorni all'inizio del trattamento, mentre in quelli trattati con preparati di ferro l'ascesa fu più uniforme per tutta la durata dell'osservazione.

I due pazienti che non avevano presentato crisi reticolocitaria ebbero un aumento dei G. R. e dell'Hb che iniziò solo dopo 15-20 giorni, assai lento al principio, poi gradualmente crescente.

3^o) *Leucociti*. Tutti i pazienti presentavano notevole leucopenia (3.000-4.000 G.B. per mm^3) con linfo-monocitosi relativa. Tale leucopenia si mantenne pressochè costante durante tutto il periodo della osservazione nei pazienti trattati con preparati di ferro; si ebbe invece rapido aumento fino a valori normali in quelli trattati con estratto midollare; si ebbe solo un lieve aumento negli altri.

In due pazienti si notò, contemporaneamente alla crisi reticolocitaria, una fugace crisi leucocitaria fino a 12.000-16.000 G.B. per mm^3 , a tipo neutrofilo, con deviazione a sinistra dello schema di Arneth (*).

Analogamente la formola leucocitaria dimostrò un rapido ritorno alla normalità nei casi trattati con V.5F; rimase invariata in quelli trattati con preparati di ferro, dimostrò una lieve tendenza alla normalizzazione negli altri casi.

(*) In malarici tedeschi anemici, ma in buone condizioni generali, le curve biologiche leucocitarie istituite dopo il termine degli attacchi malarici, dimostrarono una costanza di codeste crisi leucocitarie (fino a valori di 20.000), che duravano 1-3 giorni e che precedevano la ripresa dei valori dei G. R. e dell'Hb nel sangue periferico.

4^o) *Velocità di sedimentazione delle emazie.* I valori della V.S. all'inizio del periodo di osservazione furono assai alti (fra 60/90 e 100/130), migliorarono subito dopo la crisi reticolocitaria, per tornare a valori normali (4/8-6/10) in circa 15-20 giorni, in tutti quei pazienti che ebbero un miglioramento buono e sufficientemente rapido delle loro condizioni ematiche. Si mantennero invece alti nei due pazienti defedati, a scarsa capacità reattiva, nei quali la crisi reticolocitaria fu assente e l'aumento dei G.R. notevolmente ritardato e stentato.

Ma è interessante notare come il grado di capacità reattiva individuale influenzi la V. S. più che non lo stato di anemia. E' stato infatti osservato che pazienti affetti da ittero emolitico con grado di anemia elevato (intorno a 1.500.000 G.R. per mm³), i quali presentavano una ricca e permanente reazione reticolocitaria, avevano mantenuto valori della V. S. notevolmente bassi (10-16), mentre malarici con grado di anemia uguale o maggiore, che presentavano scarse capacità rigenerative del sangue, mantenevano a lungo valori della V. S. assai alti.

5^o) *Sternopunture - Mielogrammi.* Dai mielogrammi ricavati dalle varie sternopunture eseguite su ciascun paziente, e che misero in evidenza in tutti i casi una notevole attività proliferativa sia della serie rossa che di quella bianca, furono dettratti: *i rapporti leuco-eritropoietici* (computati solo sugli elementi immaturi delle due serie, ad esclusione quindi dei granulociti maturi, nonché dei vari elementi in circolo appartenenti alla serie linfo-monocitaria); e *le curve di maturazione* dei vari elementi sia della serie rossa che di quella bianca.

I rapporti leuco-eritropoietici, notevolmente bassi all'inizio del periodo della osservazione (0,45-0,95) ad indicare cioè una prevalenza di attività proliferativa della serie rossa, aumentarono progressivamente fino a 0,80-2,00 nei casi che presentarono un rapido e progressivo aumento del loro stato anemico.

Tale variazione non fu osservata nei casi che dimostrarono scarsa capacità rigenerativa.

Le curve di maturazione degli elementi sia della serie bianca che della rossa, detratte dai vari mielogrammi di ciascun paziente e sovrapposte, dimostrarono nel maggior numero dei casi una prevalenza relativa delle fasi più giovani sia bianche che rosse, nei

primi mielogrammi rispetto ai successivi; e rispettivamente prevalenza delle fasi meno giovani nei mielogrammi dei periodi più avanzati della convalescenza, rispetto ai primi. Un tale comportamento non si verificò in quei pazienti che furono sorpresi dalla sternopuntura in uno dei periodi di stasi dell'ascesa del numero dei G. R. nel sangue periferico; come ad indicare che la ripresa della crisi sanguigna avviene per gradi, a fasi successive e distinte, non solo nel sangue periferico, ma anche nel midollo osseo, con successive maturazioni di elementi emopoietici, intervallate da periodi di riposo.

Meno chiaro appare invece il comportamento della serie granulocitaria, la quale presenta nel midollo osseo un tipo di rigenerazione analogo a quello della serie rossa, ma ad esso non corrisponde una manifestazione altrettanto evidente nel sangue periferico, ove persiste lungo una notevole leucopenia. Ciò può essere messo in relazione o con una prevalente attività rigenerativa della serie eritropoietica (che potrebbe essere dimostrata dal basso indice del rapporto leuco-eritropoietico); o dal persistere di fenomeni fagocitari ed immunitari, che tengano ancora impegnati a lungo gli elementi bianchi, a mano a mano che essi vengono prodotti.

Il conteggio dei reticolociti nel midollo osseo non ha messo mai in evidenza variazioni notevoli del loro numero, sufficienti a spiegare l'insorgere della crisi reticolocitaria nel sangue periferico. Tale fatto, unito all'altro che la crisi reticolocitaria non compare finchè non siano scomparsi i parassiti dal circolo, fa supporre l'esistenza di un impedimento alla messa in circolo dei reticolociti da parte di un qualche fattore legato alla presenza dei parassiti, piuttosto che a una crisi rigenerativa. In ogni modo anche se esistesse una crisi rigenerativa di reticolociti nel midollo osseo, essa sarebbe pure evidentemente connessa con la scomparsa dei parassiti.

I dati più rilevanti e le conclusioni che si possono trarre dalla presente ricerca sono pertanto i seguenti: (*)

1° I preparati epatici, le piccole trasfusioni sanguigne ripetute, i preparati di ferro non hanno influenzato apprezzabilmente

(*) Si tenga sempre conto dello stato e delle condizioni particolari dei pazienti che furono oggetto della ricerca, nel valutare le conclusioni qui riportate.

il decorso delle anemie post-malariche; un estratto di midollo osseo ha dimostrato efficacia limitatamente al miglioramento della leucopenia.

2° La ripresa dei G.R. e dell'Hb nel sangue appare legata ad una precedente crisi reticolocitaria, della durata di 1-3 giorni, che non si manifesta nel sangue periferico finchè non siano scomparsi i parassiti in circolo. Tale ripresa avviene per gradi, con alternanze di fasi di aumento e di fasi di stasi.

3° La leucopenia permane più a lungo.

4° Nel midollo osseo si osserva una prevalenza rigenerativa della serie rossa rispetto alla bianca all'inizio; quindi un ritorno alla normalità dopo circa 20-30 giorni dal termine degli attacchi febbrili. La rigenerazione avviene per gradi con successiva maturazione di generazioni di elementi emopoietici, intervallate da periodi di riposo. Non si osservano nel midollo crisi reticolocitarie; appare pertanto giustificata l'ipotesi che la crisi reticolocitaria nel sangue periferico sia connessa con la rimozione di una barriera midollare alla messa in circolo dei reticolociti neoformati, barriera che appare condizionata dalla presenza dei parassiti malarici in circolo.

5° Il forte aumento della velocità di sedimentazione negli anemici post-malarici appare legata a 3 fattori:

- a) la presenza di parassiti;
- b) il grado di reattività individuale, con particolare riguardo alla ripresa dallo stato anemico;
- c) il grado di anemia.

RIASSUNTO

L'A. descrive alcune ricerche sul comportamento delle anemie post-malariche dopo ripetuti attacchi malarici, compiute sul sangue e sul midollo osseo di prigionieri italiani in Germania.