

## 22. Carlo PALMIERI — L'influenza della terapia specifica sulla comparsa dei reticolociti in malaria recente.

Il lavoro di Giorgio Dahne (1943) « Sul comportamento dei reticolociti in una terapia specifica della malaria » ci dice che il numero dei reticolociti in individui sani, non sottoposti a medicinali o stimolanti, rimane costante nel corso dei giorni della settimana, mentre se ad un individuo sano, non anemico, si somministra della chinina o dell'atebrina, allora si osserva che il numero dei reticolociti, alcun tempo dopo l'inizio di tale trattamento, per lo più dopo 3-8 giorni, aumenta assumendo notevoli alti valori. In un gran numero di casi però essi sorpassano la norma del 7 e più per mille, in un caso del 23%. Tale conclusione lo portava ad escludere l'esperimento Machwiladne col quale l'autore diceva di poter diagnosticare una malaria latente appunto dalla comparsa di un numero di reticolociti dopo la somministrazione di chinina.

In più il Dahne nel suo lavoro ha sperimentato il comportamento dei reticolociti sia in individui che avevano sofferto in precedenza la malaria, ma che al momento non presentavano alcuna anemia ed erano liberi di parassiti, sia in individui che recentemente avevano sofferto la malaria, nei quali però era assente l'anemia, nel primo caso egli osservò che le reazioni furono le stesse come in individui sani, nel secondo caso osservò pure un aumento del numero dei reticolociti dal 8-9 al 24-25%.

A complemento delle sue ricerche Dahne ha sperimentato il comportamento dei reticolociti in due casi di anemia leggera e secondaria, che in modo certo non era derivante da malaria e concluse per questi due casi che mentre in uno nei primi giorni di trattamento le cifre rimasero quasi immutate, con minime oscillazioni considerabili ancora nell'ambito del margine di errore, l'esame compiuto nel settimo giorno di trattamento presentò un aumento del 22% di reticolociti, nell'altro invece i valori iniziali dei reticolociti che erano dell'8 al 12% salirono durante il trattamento con la chinina al 40% e più, fino al 56% come massimo.

Già Sarkissian (1930) aveva trovato nelle tre specie di malaria un aumento dei reticolociti nel trattamento specifico. Analoghe

osservazioni erano state pubblicate da Tariff, Eckstein, Gontaiwa (1931), Benhamou (1933) e Mohr e Kùkner (1939).

Benhamou riferisce di un caso con un milione cinquecentosessanta mila eritrociti per mmc. con 9,55% di reticolociti, che trattato per venti giorni con un grammo di chinina giornaliera, portò un aumento degli eritrociti alla fine della cura, di tre milioni cinquecento mila ed una diminuzione dei reticolociti fino al 2,85%.

Da tutti questi lavori si rileva il fatto che in ogni individuo anemico o sano la semplice somministrazione di medicinali malarici provoca un aumento dei reticolociti.

Greig (1934) riferisce su un caso di anemia malarica cronica che aveva il 60% dei reticolociti con il 36% di emoglobina ed un milione cinquecentosessanta mila eritrociti per mmc. senza che si potessero riscontrare nel sangue periferico dei parassiti. In questo paziente pur trattato con la chinina non si verificò alcun miglioramento. Soltanto dopo la somministrazione di pillole del Blaud ed arsenico si ebbe la guarigione nella quale la cifra dei reticolociti diminuì costantemente fino al 15% mentre i valori dell'emoglobina salirono al 60% ed il numero degli eritrociti a quattro milioni. Lo stesso Greig più recentemente ha pubblicato il caso di un individuo che non presentò alcun aumento nel numero dei reticolociti malgrado la somministrazione di chinina per quattordici giorni. Fairley e Bronfield (1933) trovarono in una vecchia infezione da terzana non trattata, il 23% di reticolociti; essi videro in questo un indice della rigenerazione del sangue e la sua compensazione con l'anemia. Alle stesse conclusioni giunsero Yang e Beglund (1929).

E' evidente che mentre Dahne ed altri ammettono l'aumento dei reticolociti in seguito a somministrazione di medicamento anti-malarico Greig riferisce di casi che non si beneficiarono di tale trattamento per l'immissione in circolo di globuli rossi giovani, reticolociti; mentre altri riferiscono presenza di reticolociti nel sangue dei malarici anche senza la somministrazione di medicinali specifici.

Già Cicchito che ha studiato a fondo il grado di questa reticolocitosi nell'anemia malarica, ci ha detto che esso dipende dalla gravità dell'anemia, dal grado di ingrossamento della milza e dalla specie dell'infezione malarica.

Fairley e Bronfield (1933) trovarono i reticolociti dipendenti ogni volta dal grado dell'anemia :

con 4.100.000 fino a 5.000.000 di eritrociti il 6,2% di reticolociti ;

con 1.100.000 fino a 2.000.000 di eritrociti il 29,3% di reticolociti.

Essi notarono pure che durante il trattamento con la chinina il maximum stava tra il sesto ed il decimo giorno per poi scendere di nuovo al normale. Le esperienze nell'Istituto Tropicale di Amburgo col trattamento con atebriina dicono invece che il maximum è tra l'ottavo ed il dodicesimo giorno dunque dopo il termine del trattamento. Machwiladze e Kurpanova (1933) sostengono di aver trovato il maximum già dopo il quarto giorno. Le ricerche su tale argomento sono ancora limitate per permetterci di trarre una conclusione; la supposizione che il maximum si debba verificare già al quarto giorno sembra non aver trovato conferma. In contrapposto a ciò è però probabile che l'aumento abbia luogo per lo più dopo la guarigione dell'attacco con lo scomparire dei parassiti dal sangue. Di certo vi è il fatto che in date circostanze, dopo il trattamento specifico di malaria accompagnata da una evidente anemia, si verifica col progredire della guarigione un aumento più o meno notevole del numero dei reticolociti, aumento che torna gradatamente al normale quando pareggiano le alterazioni patologiche.

Dato i risultati discordanti degli autori su accennati ci è sembrato utile lo studio sul comportamento della reticolocitosi in vertebrati sottoposti all'azione della chemioterapia specifica ammalati di recente. Non disponendo di materiale umano ci siamo serviti di polli che, come si sa, si infettano di *Plasmodium gallinaceum*.

## PARTE SPERIMENTALE

Abbiamo preso cinque gruppi di polli di otto polli ciascuno ed ad ogni pollo abbiamo somministrato ctg 5 di chinina per kg. di peso per 6 giorni consecutivi. Dei cinque gruppi due furono tenuti quale controllo: ad un gruppo non infetto si somministrò il medicamento, al secondo, sperimentalmente infettato, non si somministrò alcun medicamento.

I gruppi erano così distribuiti :

- I Gruppo — Polli non infettati che dopo dieci giorni di osservazione venivano trattati per sei giorni consecutivi col medicamento.
- II Gruppo — Polli infettati cui si somministrava il medicamento per sei giorni consecutivi non appena si riscontrava in essi presenza di parassiti.
- III Gruppo — Polli infettati cui si somministrava il medicamento per sei giorni di continuo non appena il 20 % dei globuli rossi si presentavano parassitati.
- IV Gruppo — Polli infettati cui si somministrava il medicamento per sei giorni consecutivi non appena il 50% dei globuli rossi si presentavano parassitati.
- V Gruppo — Polli infettati ma non trattati cui si osservava giornalmente il sangue.

Tutti i cinque gruppi sono stati tenuti in osservazione per lo stesso numero di giorni e cioè, per otto giorni dopo l'ultima giornata di trattamento chininico. Il quinto gruppo fu tenuto in osservazione per trenta giorni di continuo.

Giornalmente si praticava l'esame del sangue prelevato sempre alla stessa ora contando i reticolociti in rapporto a 500 globuli rossi normali.

Dall'esame dei risultati si osserva : 1° il sangue non mostra presenza di reticolociti nel 1° gruppo, cioè nei polli non infettati a cui venne somministrato il medicamento (polli 278, 279, 328, 329, 330, 331, 332, 333) in cui la curva si mantiene a zero ; 2° mostra presenza di rari reticolociti nei polli infetti a cui venne somministrato il medicamento appena iniziata l'infezione (vedi polli 272, 274, 280, 284, 336, 340, 348, 354; grafici N. 1 e 2); 3° mostra aumento notevole del numero di reticolociti che ritorna quasi alla norma appena superata l'infezione nel 3° e 4° gruppo in cui il medicamento venne somministrato rispettivamente non appena il numero dei globuli rossi raggiunse il 20% ed il 50% dei globuli rossi parassitati (vedi

polli 283, 334, 343, 355, 373, 281, 346, 349; grafici N. 3 e 4 e polli 275, 282, 341, 347, 337, 338, 339, 342; grafici N. 5 e 6). 4° che uguale comportamento del 3° e 4° gruppo si osservò nei polli infettati del 5° gruppo e non trattati (vedi polli 251, 345, 350, 353, 285, 335, 344, 352; grafici 7 e 8).

Per una reticolocitosi insorta nel trattamento di una infezione malarica recente, fino allora senza evidente anemia, sono da tener presenti vari fattori e cioè: la difesa che ogni organismo oppone all'infezione cercando di rimpiazzare il più sollecitamente gli eritrociti distrutti, l'azione dei medicamenti ed infine l'influenza dell'infezione malarica nella eritrofosì.

Già Greig in questi ultimi tempi ha studiato il comportamento dei reticolociti nella malaria indotta ed ha osservato un aumento dei reticolociti, non sempre è vero, nel medesimo intervallo di tempo seguente alla somministrazione dei medicamenti specifici.

Egli ha osservato un aumento dall'1 al 7-8 % durante il trattamento con la chinina. Egli trasse da ciò la conclusione che le dosi di chinina nella malaria provocassero una maggiore emolisi seguita da una forte eritrofosì, nel corso della quale avverrebbe la reticolocitosi. Ora in una malaria recente si sa che ad ogni accesso febbrile si distruggono un numero notevole di globuli rossi e nei primi accessi la deglobulizzazione è più marcata che in quelli successivi. Tale crisi di deglobulizzazione sono rapidamente riparate da una maggiore attività degli organi ematopoietici centrali, sicchè compaiono in circolo forme rosse giovani, il numero di questi elementi presenti in circolo è naturalmente dipendente da un lato dal maggiore o minore grado di anemia e dall'altro dal ritmo con cui da parte dell'organismo si procede alla riparazione delle perdite, il che avviene spesso non in modo continuo, ma a sbalzi con vere crisi ematoblastiche. In più la vasta ed intensa distruzione dei globuli rossi conseguente alla presenza dei parassiti ed il concomitante versarsi in circolo di una quantità di particelle e di sostanze che devono essere eliminate, determinano una gravissima ripercussione negli organi ematopoietici.

Secondo gli esperimenti di S. Heilmeyes, in un giorno periscono tanti globuli rossi da liberare circa 5 grammi di emoglobina

che vengono trasformati in pigmenti biliari. La stessa quantità giornaliera viene ricostruita dal midollo osseo, il quale, però non consuma solo proteine alimentari ma anche la materia che viene trasportata durante la circolazione interna del ricambio dei protidi ed anzitutto anche quella dei globuli rossi distrutti.

E' pure certo che tutte le circostanze che ostacolano un sufficiente approvvigionamento di ossigeno per l'organismo esercitano un'azione stimolante del midollo. Infatti è assodato che se si esamina per più anni di seguito il sangue di individui diversi, si rileva che in ciascun individuo il numero degli eritrociti e la quantità di emoglobina si mantengono notevolmente costanti. Si deve quindi ammettere che neoformazioni e distruzioni degli eritrociti in condizioni normali si controbilanciano perfettamente così da evitare sensibili deviazioni alla norma. Ed infatti come la distruzione degli eritrociti è uno stimolo per la loro neoformazione così l'iniezione di piccole quantità di sangue in circolo determina una diminuzione dell'attività ematopoietica del midollo osseo e la scomparsa delle forme giovani di eritrociti dal sangue circolante.

Ora considerando tutto quanto c'è da prendere in osservazione per la formazione dei reticolociti risulta evidente che già l'organismo cerca per sè di rimpiazzare il più sollecitamente gli eritrociti distrutti e questo non solo nella malaria, ma in tutte le malattie ed anche in condizioni normali, che la quantità di particelle di sostanze che devono essere eliminate determinano anch'esse uno stimolo alla formazione dei globuli rossi giovani e che infine l'asfissia che si determina con la distruzione di tanti globuli rossi e quindi la difficoltà al ricambio ossigenato è anch'esso uno stimolo alla formazione dei reticolociti.

I risultati del nostro esperimento, e per quanto sopra esposto ci portano a concludere che più che il medicamento sono i fattori sopradetti che determinano la reticolocitosi nell'infezione malarica acuta.

Difatti esaminando il primo gruppo riguardante i polli sani trattati per sei giorni consecutivi con il medicamento non si osserva la presenza di reticolociti in circolo durante tutto il periodo di osservazione. Dall'analisi dei grafici del secondo gruppo di polli (N. 1 e 2) trattati con chinina appena iniziata l'infezione si

osserva la comparsa di uno scorso numero di reticolociti e precisamente in due casi dopo la seconda somministrazione del medicamento, in un caso dopo tre giorni, in tre casi dopo quattro giorni,

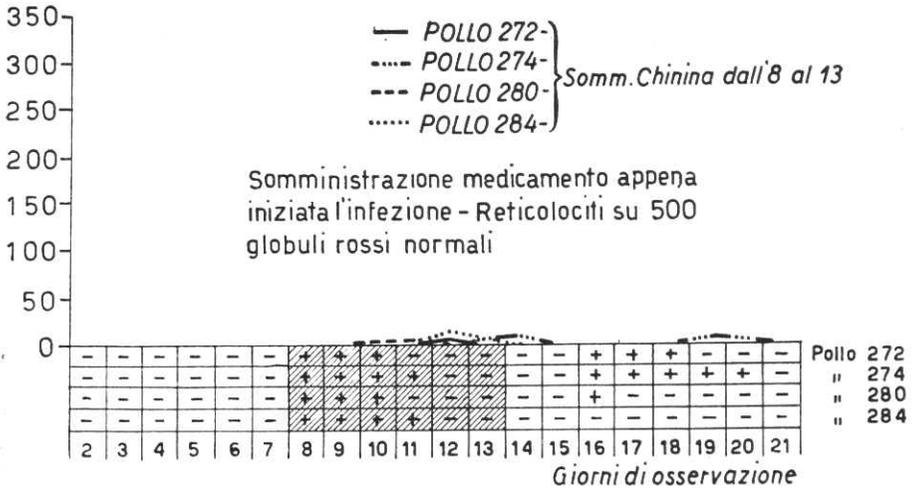


Fig. 1.

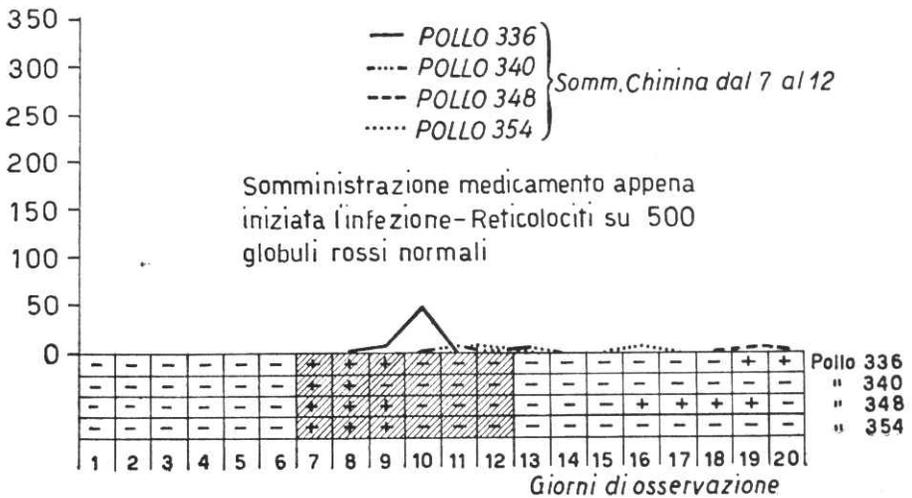


Fig. 2.

in un caso dopo cinque giorni, ed in un caso dopo dodici giorni sempre dalla somministrazione del medicamento e per la durata da uno a due giorni.

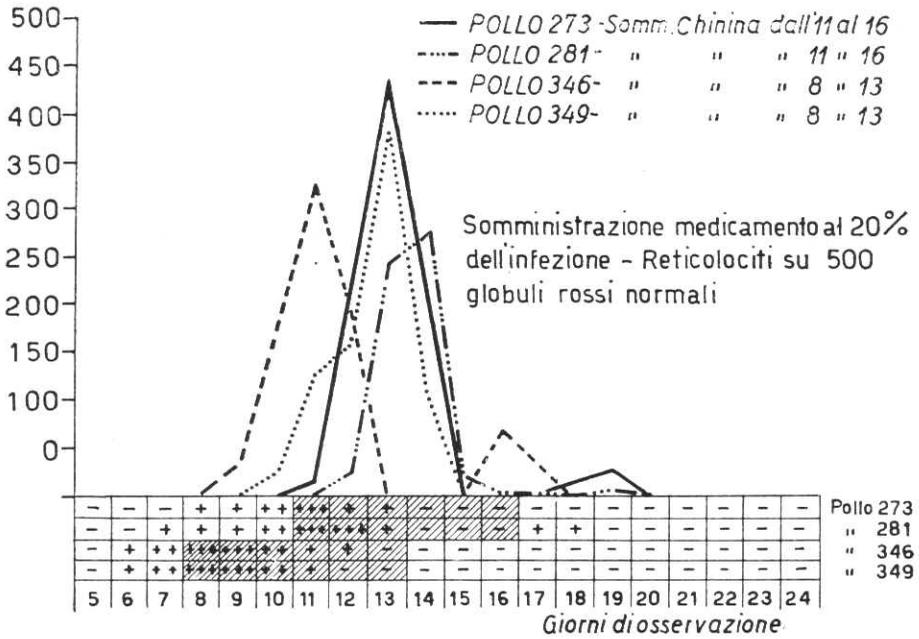


Fig. 3.

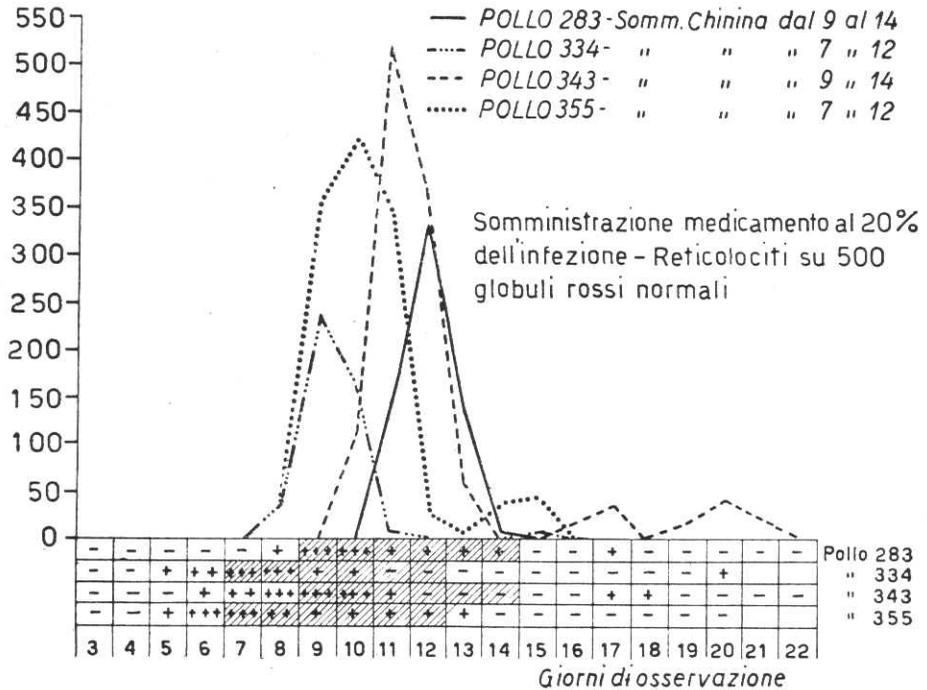


Fig. 4.

Dall'esame dei grafici del terzo gruppo di polli (N. 3 e 4) trattati con chinina quando presentavano il 20% dei globuli rossi parassitati si rileva in tutti i casi un forte aumento dei reticolociti e precisamente in un caso prima del trattamento con la chinina, in cinque casi dopo un giorno dalla somministrazione del medicamento, in due casi

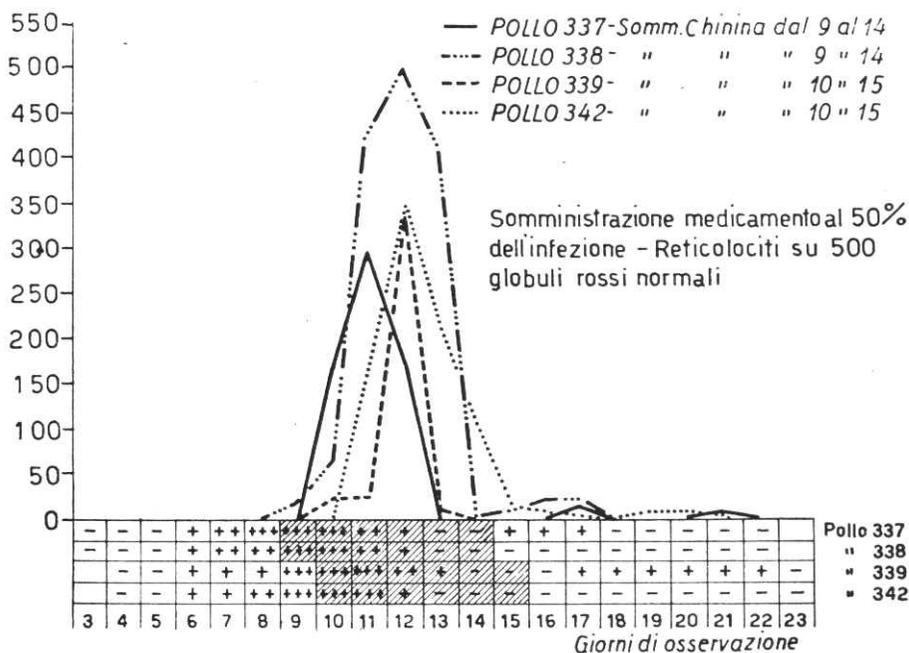


Fig. 5.

dopo due giorni dalla somministrazione del medicamento e per la durata variabile da quattro a otto giorni. Inoltre numero cinque polli presentarono una ricomparsa dopo due-tre giorni di reticolociti di numero molto inferiore alla curva precedente.

Esaminando il quarto gruppo di polli (N. 5 e 6) trattati con chinina appena il 50% dei globuli rossi si presentavano parassitati si rileva egualmente un forte aumento di reticolociti, leggermente superiore al gruppo precedente, e precisamente in due casi prima della somministrazione del medicamento, in cinque casi dopo la prima somministrazione del medicamento, ed un caso dopo la seconda som-

ministrazione del medicamento per una durata variabile da tre a tredici giorni. Inoltre due polli dimostrarono ricomparsa di un bassissimo numero di reticolociti dopo uno-quattro giorni.

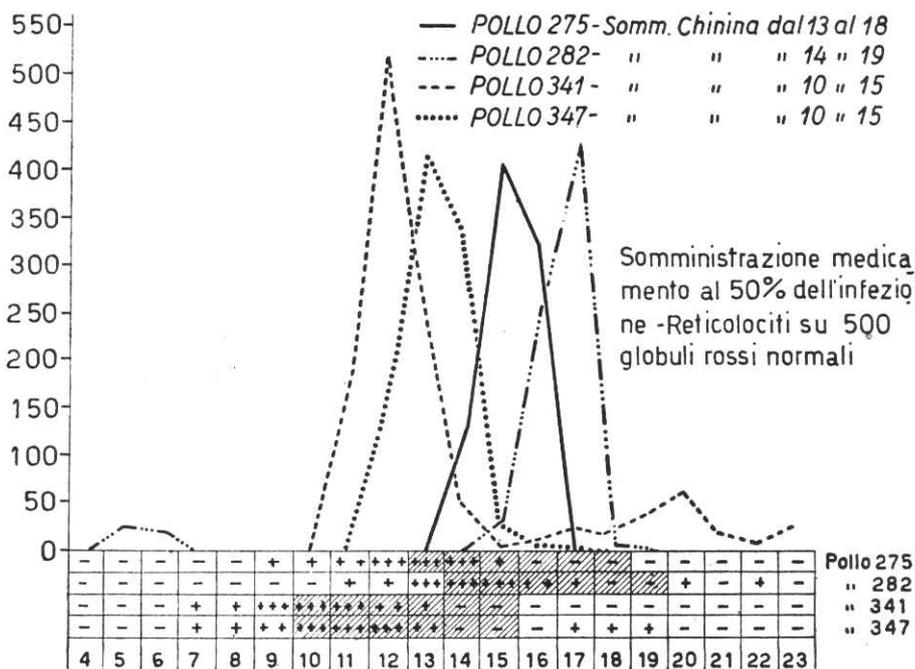


Fig. 6.

Dall'analisi del quinto gruppo di polli (N. 7 e 8) infetti e non trattati si osserva egualmente comparsa di un forte numero di reticolociti e precisamente in un caso dopo tre giorni dalla comparsa in circolo dei parassiti, in cinque casi dopo quattro giorni, in un caso dopo cinque giorni, ed in un caso dopo sei giorni sempre dalla comparsa in circolo dei parassiti, e per una durata variabile da cinque a venti giorni. In cinque polli inoltre vi fu la ricomparsa di uno scarso numero di reticolociti dopo uno-tre giorni.

Dall'insieme dei risultati risulta che l'altezza della curva dei reticolociti e la sua larghezza non è in rapporto alla somministrazione della chinina, ma in rapporto all'andamento dell'infezione malarica; difatti mentre nel primo gruppo di polli normali la som-

ministrazione di chinina non provoca durante tutto il periodo di osservazione la formazione di reticolociti, negli altri tre gruppi infettati e trattati la curva dei reticolociti è in rapporto alla gravità del-

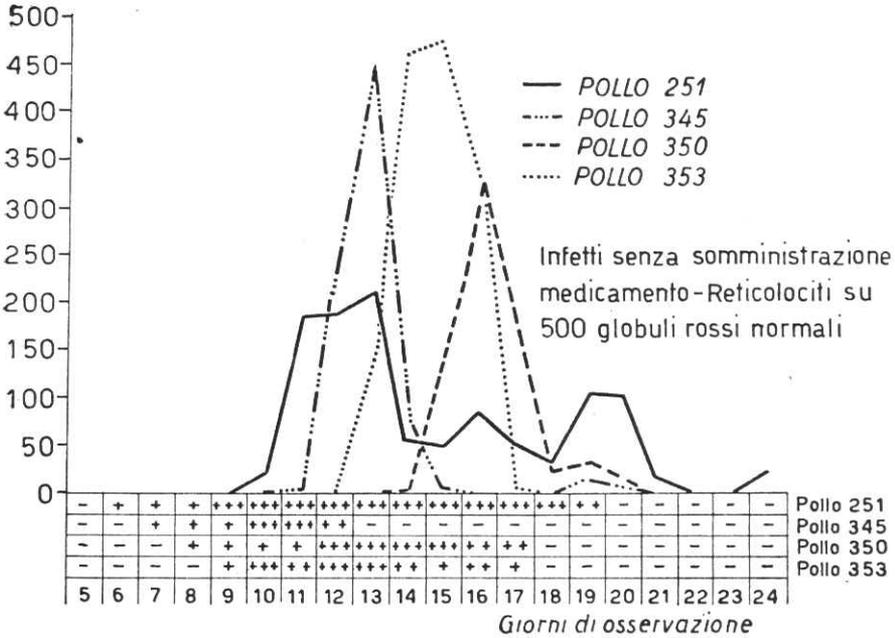


Fig. 7.

l'intezione, curva che si ripete presso a poco eguale anche nei polli infetti e non trattati.

Nè osservando i nostri risultati c'è dato di dire quale sia il giorno, somministrando il medicamento, in cui compaia il maximum dei reticolociti.

Osservando i nostri grafici si vede che il primo gruppo non da reticolociti in nessuna giornata di osservazione; il secondo gruppo ha dato il maximum dopo quattro giorni per quattro polli, dopo tre giorni per un pollo, dopo dodici giorni per un pollo; il terzo gruppo ha dato il maximus dei reticolociti dopo un giorno per un pollo, dopo due giorni per due polli, dopo tre giorni per quattro polli, dopo cinque giorni per un pollo; il quarto gruppo ha dato il maximum dei reticolociti dopo due giorni per cinque polli, dopo

tre giorni per tre polli; il quinto gruppo ha dato il maximum dei reticolociti dopo tredici giorni di osservazione per cinque polli, dopo quattordici giorni di osservazione per un pollo, dopo sedici giorni

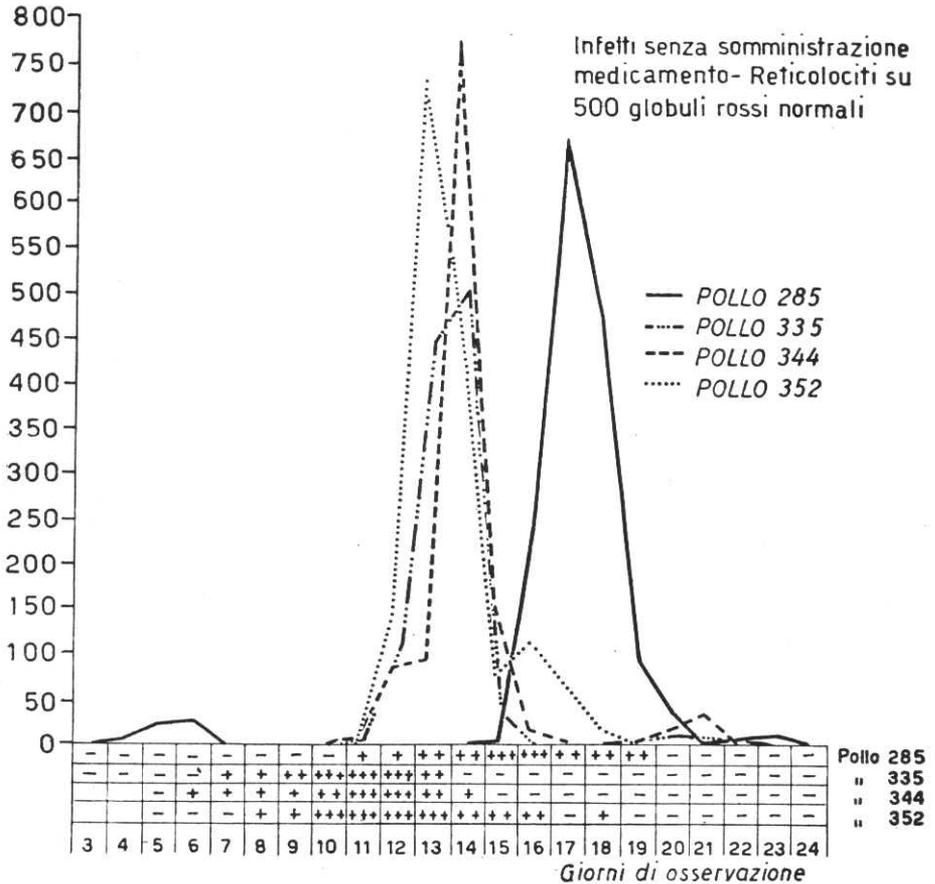


Fig. 8.

di osservazione per un pollo, dopo diciassette giorni di osservazione per un pollo.

E' appunto la discordanza dei risultati su accennati che non ci pone in condizione di stabilire quale sia il giorno di maximum per l'immissione in circolo di reticolociti, l'unica cosa che rileviamo chiara dallo studio dei nostri grafici è che la punta del maximum

dei reticolociti, sia nei polli infetti trattati sia nei polli infetti non trattati, è verso l'esaurirsi dell'infezione cioè verso la guarigione.

Il fatto che l'acme della curva dei reticolociti si presenti generalmente non in corrispondenza al periodo in cui si verifica la maggiore distruzione dei globuli rossi e rispettivamente quando il grado di asfissia ha raggiunto il suo massimo, ma verso il periodo di guarigione, fa supporre che oltre ai fattori già ricordati, successivamente intervengano i fenomeni immunitari stabilitisi durante l'evolversi della infezione malarica a determinare il successivo andamento della reticolocitosi.

### RIASSUNTO

L'autore studia l'influenza della terapia specifica sulla comparsa dei reticolociti in polli infetti di malaria recente. Egli conclude che non sono i medicinali il fattore predominante che determinano la reticolocitosi, nè attraverso i suoi esperimenti gli è dato di dire quale sia il giorno in cui compare il maximum dei reticolociti.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di malariologia

### BIBLIOGRAFIA

- ASCHOFF: *Trattato di anatomia ed istologia patologica*. U.T.E.T., Torino.  
BENHAMOU: *Bull. soc. path. exot.* Paris, 28,426 (1933).  
BOTTAZZI: *Trattato di fisiologia*. F. Vallardi, Milano (1937).  
CELLI, EHRLICH und FOA: *Zitiert nach Naegeli*. S., 115.  
CICCHITO: *Riv. Malariol.*, Sez. I<sup>a</sup>, 17, 262 (1938).  
DAHNI GEORG: *Deutsche Tropenmedizinische Zeitschrift*. Band. 47 Heft 6 (marzo 1943).  
FAIRLEY und BRONFIELD: *Trans. roy. soch. trop. Med.* Lond., 27,308 (1933).  
FERRATA: *Fol. haemat.* (Lpz.) 4, suppl. 33; 8,392; 9,95; *Arch.* 9,253 Lit.; *Fol. clin. chim. et microsc.* (Bologna) (1909).  
FERRATA: *Le emopatie*. Soc. Ed. Libreria, Milano (1934).  
GREIG: E. D. W., *J. Trop. Med.* 37,150 (1934); 42,277 (1939).  
KURT FELIX: *Lezione all'Istituto Superiore di Sanità* (1943).  
YANG und BEGLUND: *Proc. Soc. Exper. Biol. A. Med.* 26,417 (1929).

- MACHWILADZE und KURPANOVA: Arch. Schiffs-u. Tropenhyg, 37,499 (1933).  
MISSIROLI: *Controllo dei medicamenti*. Ist. Super. Sanità (1939).  
MOHRW und KUHNER: Med. Welt, 13,111 (1939).  
SARKISSIAN: Trop. Med. Vet. (Moscow), 8,5 (1930).  
TARE'FF, EPSTEIN, GONTAE'WA: Trop. Med. Vet. (Moscow), 9,421 (1931). Trop.  
Dis. Bull., 36, H. 5U. 6 (1939).  
ZIEMANN H.: *Malaria und Schwarzwasserfieber*. In.: Menses Handb. d. Tropenkrankheiten, 3. Aufl. Leipzig. J. A., Barth, 1924, S. 29.
-