

30. Gabriele GRAMICCIA - Evenienza di "Globuli rossi maculati,,
nella malaria e loro rapporti con i "Globuli rossi a bersaglio,,

La prima osservazione pubblicata di emazie dette « a cappello messicano », perchè stereoscopicamente apparivano di tale forma, presenti in quantità considerevoli negli strisci di sangue, fu fatta nel 1937 da HADEN e EVANS (1) in due casi di anemia drepanocitica. BARRET (2) chiamò « target-cells » (cellule a bersaglio) gli stessi eritrociti poichè di tal forma appaiono visti in piano, e li riscontrò non solo nell'anemia drepanocitica, ma anche in casi di itteri da stasi, anemie ipocromiche, gravi epatiti e dopo splenectomia, e li considerò espressione morfologica caratteristica di globuli rossi particolarmente resistenti a soluzioni saline ipotoniche. DAMESHEK (3) ha ritrovato i globuli rossi a bersaglio (g. r. a b.) nel morbo di Cooley e ne documentò il rapporto con l'iperresistenza globulare. Così pure WINTROBE e Coll. (4) riscontrarono g. r. a b. in un tipo di anemia con lievi fenomeni emolitici, a impronta familiare, ipocromica con poichilocitosi, avvicinabile al Morbo di Cooley, che era presentata da quattro individui di un gruppo appartenente a tre famiglie italiane. Contemporaneamente al DAMESHEK, CHINI e PEROSA (5) in Italia ricercando la distribuzione e il significato delle emazie a bersaglio, le riscontrarono negli Itteri Emolitici con resistenza globulare aumentata (4-13-30%), nel M. di Cooley (8-32%), nei familiari di malati dei due tipi suddetti, anche se in essi non erano presenti segni di malattia (4-9%); non le riscontrarono, se non in pochi casi ed in quantità trascurabili, in altre forme di anemia anche grave e con spiccata poichilocitosi e nell'ittero emolitico classico. Essi stabilirono altresì che esiste un rapporto tra presenza di g. r. a b. e aumento dei globuli massimi resistenti, ed osservarono che precisamente i g. r. a b., ma non soltanto essi, resistono nelle soluzioni più fortemente ipotoniche.

Successivamente SANGIORGI (6) osservò la presenza di g. r. a b. in ratti infetti sia con *T. lewisi*, sia con *Leucocytotharax ratti*, ed osservò come con questo reperto si ampliava il campo delle malattie in cui tali emazie si possono presentare, ponendo la ema-

tozoosi in causa nel determinismo della loro formazione. BEVERE (7) le riscontrò infatti in infezioni sia da *P. vivax* che da *P. falciparum* e mettendo in rapporto le supposte relazioni del M. di Cooley con la malaria, la sede geografica delle stesse forme morbose nel bacino del Mediterraneo e la presenza di g. r. a b. in altre infezioni da emoprotozoari in altri animali, si domanda se la malaria non giuochi la parte principale direttamente o indirettamente nel determinismo morfologico dei g. r. a b. nell'uomo.

Anche DI GUGLIELMO L. (8) osservò la presenza di g. r. a b. in 3 casi di malaria su 25 esaminati, e mise in rilievo che il reperto positivo era sempre molto esiguo, che nei casi positivi il reperto non era costante nei diversi periodi della malattia, presentandosi solo nelle forme croniche, con compromissione della milza e spiccata anemia, ed era sempre assente nelle forme di malaria acuta; che la irregolare distribuzione dell'emoglobina nei g. r. si manifesta non soltanto sotto la caratteristica forma a bersaglio, ma anche sotto numerosi e svariati aspetti morfologici (prolungamento interno,

anomalie della massa centrale). Egli confermò pure che i g. r. a b. sono più sottili (leptociti) e più resistenti di quelli normali e che la loro presenza abbondante basta da sola a farci ammettere un aumento delle resistenze osmotiche dei g. r.

PEROSA (9) in un suo ampio lavoro sull'argomento studiò la forma e i caratteri dei g. r. a b. e il loro rapporto con la funzionalità splenica; egli rilevò che i g. r. a b. costituiscono la maggior parte del gruppo dei g. r. a maggior resistenza, e che tale fenomeno si associa costantemente con

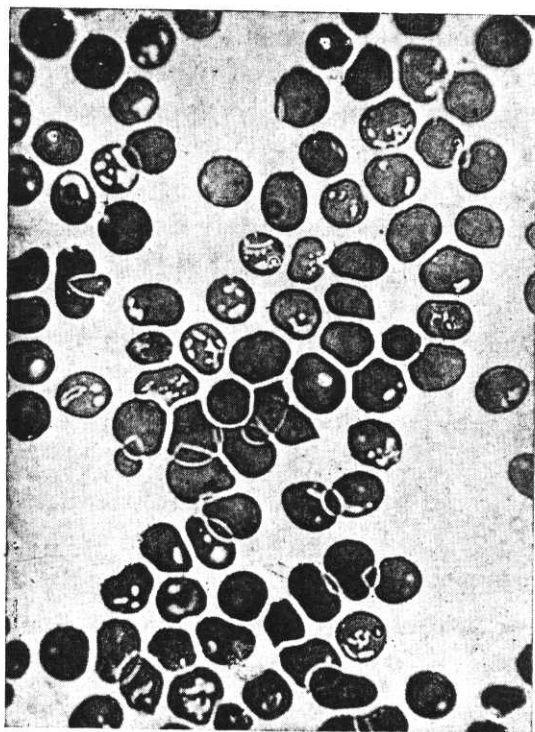


Fig. 1

una certa poichilocitosi ed ipocromia; l'insieme di queste manifestazioni andrebbe attribuita ad una ipoattività globale del sistema splenico (cioè l'opposto dell'ipersplenismo del Gilbert), che influirebbe sia sull'aumento delle resistenze globulari, sia sulla formazione di poichilociti e di g. r. a b., sia sulla ipocromia.

Ultimamente PEROSA e PUTIGNANO (10) eseguendo indagini sistematiche sulla presenza dei g. r. a b. nella malaria, li riscontrarono nel 26% dei malarici con parassiti in circolo e nel 7% dei malarici curati da vario tempo e senza più parassiti in circolo; ne inferiscono la possibilità che le condizioni anatomico-funzionali della milza e del S. R. E. nella malaria abbiano influenza sull'insorgenza dei g. r. a b.

Ho avuto recentemente occasione di osservare in Sardegna un malarico (un bambino di 18 mesi con una infezione grave da *P. falciparum*) il quale presentava, all'esame dello striscio di sangue, assieme a rari g. r. a b. (circa 2%), numerosissimi eritrociti che chiamerò « maculati » (g. r. m.) perchè mostravano una distribuzione dell'emoglobina quanto mai anormale, nel senso che il globulo rosso era tutto tappezzato di piccole, numerose ed irregolari macchie bianche incolori a contorni netti, sparse nel campo dell'eritrocita — per lo più leggermente aumentato nel diametro — la cui emoglobina appariva normalmente colorata nel restante (figura 1). Che non si trattava di artefatti della tecnica risultò evidente dai controlli eseguiti. Dopo tre giorni di terapia intensa, mentre i parassiti malarici erano divenuti assai rari, il quadro particolare delle emazie si manteneva invariato nel-

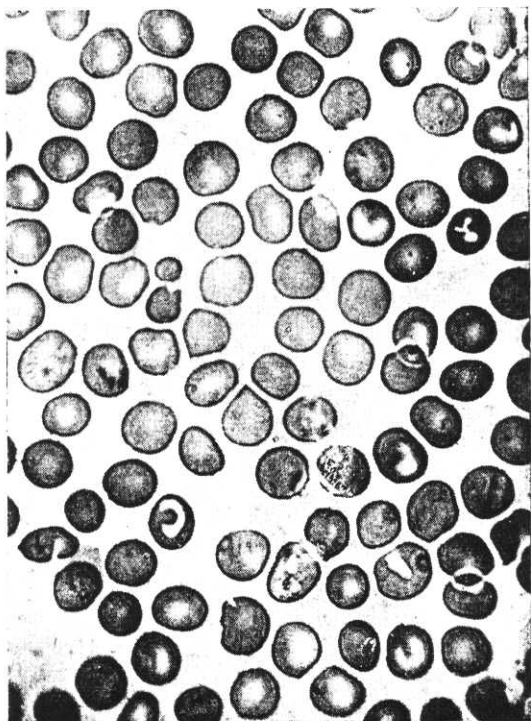


Fig. 2

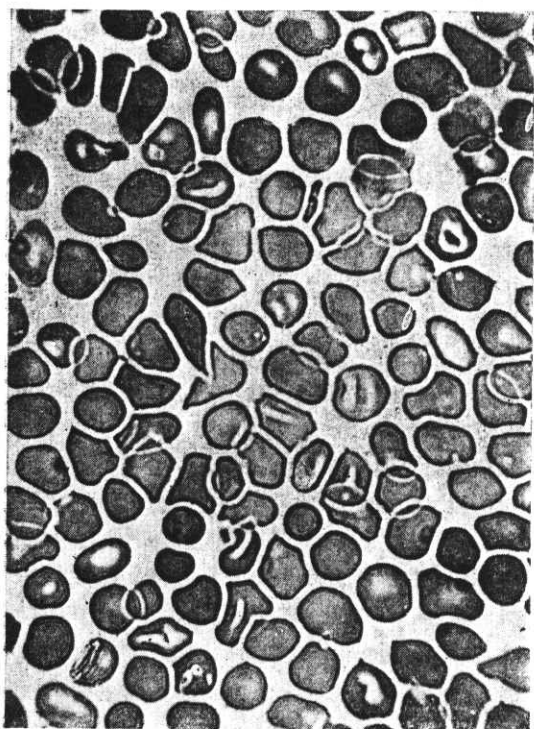


Fig. 3

le sue caratteristiche morfologiche, anche se il reperto di g. r. m. era più scarso (circa 12%). Dopo 8 giorni non si notavano più g. r. m.; i g. r. a b. erano sempre presenti in scarso numero (2%), ma v'erano alcuni eritrociti che, pur non mostrando una dispersione di macchie come nel periodo acuto della malattia, avevano però nel citoplasma 2-3 macchie bianche incolori a contorni più o meno sfumati (figura 2), e che erano una cosa diversa sia dai g. r. a b. che dai comuni eritrociti ipocromici a macchia unica centrale.

Nella famiglia del paziente in esame (genitori e 6 fratelli che avevano tutti più volte sofferto di malaria), una sorella di 5 anni presentava un quadro eritrocitario uguale a quello del paziente 8 giorni dopo la cura (fig. 3); il padre e un fratello presentavano, accanto a una grande maggioranza di eritrociti ipocromici normali, una parte con macchia ipocromica ricurva a mezza-luna e rari g. r. a b. (1-2%); gli altri familiari avevano g. r. ipocromici normali.

In altri 10 pazienti malarici della stessa località non ho mai riscontrato g. r. m. nè macchie plurime di acromia, nè durante nè dopo gli attacchi malarici, pur avendo ritrovato g. r. a b. in modica quantità (1-4%) in due di essi.

Sorge la domanda se la comparsa di g. r. m. non sia la manifestazione, sotto determinati stimoli morbosi, di una anomalia ereditaria, simile ad altre di cui è già ricca la letteratura sulla morfologia del sangue (Anomalia di Pelger-Huet dei leucociti, ovalocitosi, drepanocitosi, ecc.). La mancanza contingente di mezzi di indagine sul posto e la rapida scomparsa della manifestazione acuta

nel paziente mi hanno impedito una più accurata indagine in merito. Ma una simile ipotesi appare più giustificata in ogni caso per i g. r. m. che non per i g. r. a b., per i quali si è visto che la splenectomia è elemento sufficiente a provocarne la comparsa (Barret, Perosa).

La piccolezza delle macchie rende altresì difficile giudicare se l'anisocromia dei g. r. m. sia dipendente da una effettiva distribuzione irregolare dell'emoglobina nell'eritrocita (anisocromia vera), o non sia piuttosto dipendente, come per g. r. a b., da una modificazione della forma dell'eritrocita con inflessioni e piegatura delle sue pareti (anisocromia falsa) facilmente verificabile in globuli rossi anemici a pareti assottigliate.

Volendo fare un paragone, sulla base delle osservazioni sopra riferite, fra g. r. a b. e g. r. m., è necessario tener presente che mentre i g. r. a b. si manifestano, con carattere più o meno continuativo ma sempre per lunghi periodi, in alcuni casi di particolari anemie croniche accompagnantisi ad iposplenismo globale, i g. r. m. sono stati osservati invece solo durante l'acme di una forma morbosa (fase acuta della malaria) che si riflette violentemente su tutto il sistema emopoietico ed emocaterico, e che forse ha aggravato uno stato di insufficienza che nel caso in esame probabilmente preesisteva.

I g. r. m. che si sono manifestati temporaneamente durante una fase acuta di malattia hanno quindi un significato diverso dai g. r. a b., che sono invece più o meno permanenti e indipendenti dallo stadio della manifestazione morbosa. C'è tuttavia da porsi la domanda se i g. r. m. siano una manifestazione più acuta e violenta dello stesso fenomeno che porta cronicamente alla formazione dei g. r. a b. (aggravarsi dell'iposplenismo o disturbata ematopoiesi per l'influenza massiva della malaria acuta), o se essi siano invece un fatto indipendente e che può sovrapporsi, come nel caso specifico, all'altro.

Tenendo presente che, almeno nella malaria, i g. r. a b. non sono una manifestazione costante, ma intervengono solo in circa il 10-20% dei casi con carattere di persistenza, mentre i g. r. m., pure incostanti, hanno spiccato carattere di transitorietà; che i g. r. a b., sempre nella malaria, quando ci sono, sono presenti in quantità molto limitate (meno del 4%), mentre i g. r. m., quando si

manifestano, sono presenti in quantità elevata (25%); che la comparsa dei g. r. m. non è preceduta da un aumento dei g. r. a b., nè la loro successiva scomparsa porta a varianti nella percentuale dei g. r. a b. esistenti in circolo, che si mantiene pressochè costante; che in altre affezioni nelle quali i g. r. a b. sono abbondanti i g. r. m. non compaiono o almeno il reperto non è così evidente da essere stato rilevato, appare logico pensare che i g. r. m. siano una manifestazione che, se pure presuppone fattori simili a quelli che determinano la comparsa di g. r. a b., è però condizionata da una grave affezione a carattere acuto nonchè da una particolare disposizione individuale che potrebbe anche essere legata a fattori costituzionali ereditari.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio malariologia, 8-1-1947.

RIASSUNTO

Vengono descritti dei particolari « globuli rossi maculati », osservati in un caso di malaria durante il periodo acuto; vengono discussi i possibili rapporti di tali forme con i « globuli rossi a bersaglio ».

RÉSUMÉ

L'auteur décrit de particuliers « globules rouges maculés » observés en un cas de paludisme pendant la phase aigue; il discute la possibilité de rapports entre ces formes et les « globules rouges à cible ».

SUMMARY

Some peculiar « spotted red blood cells », observed during the acute stage in a malaria case are described; the author discusses the possible relations between these forms and the « target-cells ».

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser beschreibt die besondere « Fleck-erithrozyten » die während des akuten Stadium eines Malariafalles beobachtet wurden; die mögliche Beziehungen derselben mit den sogenannten « Scheibe-zellen » sind besprochen.

BIBLIOGRAFIA

- (1) HADEN & EVANS (cit. da Perosa), Arch. int. Med. 60, 133 (1937).
- (2) BARRET (cit. da Perosa). Path. a. Bact., 46, 603 (1938).
- (3) DAMESHEK (cit. da Perosa), Am. J. med. sc. 200, 445 (1940).
- (4) WINTROBE, MATTHEWS, POLLACH, DOBYNS (cit. da Chini & Perosa). J. Am. Med. Ass., 114, 1530 (1940).
- (5) CHINI V. & PEROSA L. - *Di un particolare aspetto morfologico dei globuli rossi in anemie con aumentate resistenze eritrocitarie*. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 16, 305 (1941).
- (6) SANGIORGI M. - *Reperto di emazie a bersaglio in ratti parassitati*. Pathologica, 34, 306 (1942).
- (7) BEVERE L. - *Emazie a bersaglio nella malaria*. Riv. Malariologia, 23, 119 (1944).
- (8) DI GUGLIELMO L. - *Morfologia, significato biologico, significato clinico degli eritrociti a bersaglio*, Boll. Soc. It. Biol. Sper., 20, 743 (1945).
- (9) PEROSA L. - *I globuli rossi a bersaglio e loro significato*. Haematologica, 27, 13 (1945).
- (10) PEROSA L. & PUTIGNANO T. - *Globuli rossi a bersaglio nella malaria*. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 22, 641 (1946).