

8. SULLA TEORIA CHE CONSIDERA LA MALARIA UMANA COME UNA MALATTIA DELL'APPARATO RETICOLO ENDOTELIALE.

La costituzione di un sistema reticolo endoteliale diretto a riunire quelle cellule di varia origine e di diverso significato istologico che presentino la capacità di assumere i colori vitali, ha dato occasione ad alcuni autori di riesumere sotto nuova veste vecchie concezioni che apparivano ormai passate in giudicato.

La malaria umana, universalmente considerata fino dalla scoperta dei plasmodi come una malattia dei globuli rossi, è stata recentemente con notevole insistenza prospettata come una malattia dell'apparato reticolo endoteliale. E con questo termine non si è voluto intendere la compartecipazione di questo apparato nel senso comune ad altre malattie infettive e cioè di una reazione difensiva che si espliciti con i due fondamentali fenomeni della fagocitosi e della produzione di anticorpi, ma si è voluto esplicitamente asserire l'esistenza di un *diretto sviluppo* dei parassiti malarigeni umani nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale.

La concezione che i parassiti malarigeni umani possano eventualmente svilupparsi nel citoplasma delle cellule fagocitanti non è nuova e risale con precisione al 1893, anno in cui Golgi (¹) la prospettava in forma ipotetica a proposito delle febbri estivo autunnali.

Contro questa concezione si espressero fin dall'inizio Marchiafava e Bignami, che a pag. 194-195 del trattato « L'infezione malarica » (Ed. 1902), scrivevano: « Si può escludere con certezza la possibilità che i parassiti dell'estivo autunnale siano capaci di continuare il loro sviluppo entro i leucociti o in elementi dei tessuti. Il principale sostegno di questa ipotesi è che dentro le cellule fagocitarie possono trovarsi tutte le fasi di vita dei parassiti dalle più giovani a quelle di sporulazione. E ciò si verifica infatti; però, come già abbiamo notato, il numero dei parassiti giovani inclusi è piccolo di fronte al numero dei corpi con pigmento centrale o in scissione, sicchè non si può presumere che i corpi adulti proven-

gano da parassiti chiusi in leucociti fino dalla loro prima fase di vita. D'altra parte l'osservazione diretta dimostra che il maggior numero di parassiti vengono inclusi soltanto nelle fasi più avanzate del loro ciclo vitale compiutosi normalmente nel globulo rosso. Aggiungiamo che tutte le ragioni di verosimiglianza e di analogia militano contro questo modo di vedere ».

Allo stato odierno delle cognizioni il problema va considerato sotto due distinti aspetti: 1) riguardo a un'eventuale sopravvivenza dei parassiti fagocitati in caso di morte del fagocita; 2) riguardo ad un vero e proprio sviluppo progressivo del parassita a spese del citoplasma del fagocita.

Da un punto di vista strettamente scientifico non vi è a tutt'oggi alcuna prova definitiva in favore o contro la possibilità di una sopravvivenza dei parassiti alla morte dei fagociti.

Al contrario la possibilità di uno sviluppo progressivo dei parassiti umani inglobati dai fagociti si è dimostrata scientificamente insostenibile nel 1907, anno nel quale Beaurepaire Aragão ⁽²⁾ descrisse il ciclo schizogonico dell'*Haemoproteus columbae* nell'ospite vertebrato. Le osservazioni di questo autore costituiscono la prima descrizione di un ciclo schizogonico apigmentato di un emosporidio in cellule appartenenti a quel sistema che più tardi sarà chiamato reticolo endoteliale; in esse viene per la prima volta dimostrato che i fenomeni di sviluppo di un emosporidio in queste cellule consistono nella invasione progressiva dell'intero citoplasma cellulare da parte del parassita in moltiplicazione, fino alla produzione di un enorme numero di merozoiti. Poichè nulla di simile è dato osservare nella malaria umana, risultava obiettivamente dimostrata la verità dell'asserto di Marchiafava e Bignami.

Il progredire delle ricerche sulle varie specie di emosporidi ha portato per merito di Huff ⁽³⁾ e successivamente di altri autori alla conoscenza che anche alcuni emosporidi del gruppo dei plasmodi presentano un ciclo schizogonico che si svolge in cellule diverse dai globuli rossi.

Sia la scoperta di Beaurepaire Aragão che quella di Huff, come le altre che sulla traccia di queste ebbero luogo, si riferiscono tutte esclusivamente ad alcuni emosporidi degli uccelli.

Alcuni autori, anzichè dedurre da queste cognizioni l'esistenza di un diverso comportamento relativamente alla sede di sviluppo del ciclo schizogonico dei vari emosporidi, hanno voluto generalizzare i concetti

derivanti dalle osservazioni sugli emosporidi aviari ed estenderli senz'altro alla malaria dell'uomo.

Furono così pronunciate e date per dimostrate le seguenti affermazioni: 1) che i parassiti della malaria umana presentino uno sviluppo progressivo in cellule dell'apparato reticolo endoteliale; 2) che questo sviluppo sia la causa delle recidive; 3) che questo sviluppo dia ragione della resistenza dei parassiti all'azione dei medicamenti.

Appariva evidente che l'enunciazione di tali affermazioni di importanza così capitale per la patologia della malaria umana e che contrastavano con quanto pareva assicurato alla scienza da innumerevoli osservazioni, non avrebbe potuto procedere se non da un'estesa non criticabile documentazione.

Ricercando invece nella letteratura i dati di fatto su cui si basano le suddette affermazioni, non si può non restare sorpresi nel constatare che lungi dal possedere la obbiettiva loro dimostrazione, non si è finora giunti ad avere un solo reperto che provi in modo indiscutibile la premessa fondamentale della reale esistenza dello sviluppo di un plasmodio umano in una cellula dell'apparato reticolo endoteliale.

Infatti i reperti finora segnalati e che vengono comunemente invocati come prova di un supposto ciclo dei plasmodi umani in cellule dell'apparato reticolo endoteliale sono i seguenti:

Raffaele ⁽⁴⁾ descrive e disegna un elemento apigmentato polinucleato, libero, e due elementi piccoli, mononucleati, inglobati nel citoplasma di una cellula dall'aspetto monocitoide; gli elementi in questione, rinvenuti nel midollo osseo, vengono interpretati dall'autore come appartenenti al *P. vivax*. In un lavoro successivo Raffaele ⁽⁵⁾ descrive un elemento apigmentato interpretato come un parassita della terzana maligna in un « sincizio tra due cellule endoteliali ». Tarsitano e Lucrezi ⁽⁶⁾ segnalano nel midollo osseo di un soggetto con *P. vivax* tre elementi liberi che prudentemente considerano suscettibili di essere interpretati con ogni riserva, come forme apigmentate di parassiti. Casini ⁽⁷⁾ descrive elementi considerati come parassitari nelle cellule endoteliali dei capillari cerebrali di un soggetto morto per emoglobinuria. Jerace ⁽⁸⁾ descrive un elemento apigmentato in divisione nel citoplasma di un normoblasto.

Venendo ora a discutere il significato di tali reperti, noteremo anzitutto che il reperto di Jerace non rientra nell'argomento, poichè un nor-

moblasto non ha evidentemente nulla di comune con una cellula reticolo endoteliale.

A proposito del reperto di Casini, Reichenow (⁹), scrive di aver osservato reperti del tutto identici e di non poterli assolutamente ritenere stadi di moltiplicazione di plasmodi per la piccolezza e la disposizione dei nuclei. Anche Wenyon (¹⁰), ha espresso l'opinione che, pur essendovi nei reperti segnalati qualche superficiale rassomiglianza con parassiti, è difficile essere sicuri che essi non rappresentino piuttosto alterazioni regressive del citoplasma delle cellule endoteliali. Le figure annesse al lavoro di Casini e il fatto che l'A. nella sua descrizione accenni ad addensamenti e a rarefazioni del citoplasma e affermi che i nuclei dei supposti parassiti assumano una tonalità cromatica identica a quella dei nuclei delle cellule endoteliali documentano la veridicità della critica di Wenyon. A ciò si aggiunga che se un simile reperto di reale natura parassitaria fosse osservabile nei casi mortali di estivo autunnale, esso non avrebbe avuto probabilità di sfuggire per oltre cinquant'anni alle accurate osservazioni di insigni patologi di tutto il mondo.

Riguardo ai reperti di Raffaele e di Tarsitano e Lucrezi, Wenyon (¹¹) asserisce che queste forme descritte nell'uomo sono troppo indefinite per essere paragonabili alle caratteristiche e ben distinte forme di riproduzione degli uccelli. Alla critica di Wenyon si può aggiungere che lasciando impregiudicato il problema se tali forme sieno in realtà stadi di plasmodi, appare tuttavia evidente che esse si presentano o *libere* o *fagocitate*, e non mai *in sviluppo progressivo nel citoplasma di cellule reticolo endoteliali*.

Mancando a tutt'oggi la dimostrazione obbiettiva che i plasmodi dell'uomo sieno realmente capaci di svilupparsi a spese di cellule dell'apparato reticolo endoteliale, si deve giungere alla conclusione che nessuna prova scientifica è stata finora addotta a favore di una teoria che avrebbe l'intendimento di rivoluzionare i concetti patogenetici della malaria umana, quali furono fissati da Marchiafava e Bignami e successivamente confermati in tutto il mondo con innumeri ricerche.

Allo stato odierno dei fatti si deve pertanto continuare a ritenere vera la concezione classica che la malaria umana è una malattia dei globuli rossi, e priva di fondamento scientifico la teoria che essa sia una malattia dell'apparato reticolo endoteliale. Questo apparato interviene nella

malaria dell'uomo come in altre malattie infettive, esclusivamente nei processi difensivi della fagocitosi e della produzione di anticorpi.

RIASSUNTO

Non esiste a tutt'oggi alcuna dimostrazione obbiettiva non critica-bile di un *diretto sviluppo* dei parassiti malarigeni umani nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale. Pertanto la teoria che la malaria umana sia una malattia di questo apparato è priva di fondamento scientifico. L'apparato reticolo endoteliale interviene nella malaria dell'uomo, come in altre malattie infettive, esclusivamente nei processi difensivi della fagocitosi e della produzione di anticorpi. Si deve infine continuare a ritenere vera la concezione classica che la malaria è una malattia dei globuli rossi, sulla base dei concetti patogenetici fissati da Marchiafava e Bignami e successivamente confermati in tutto il mondo con innumeri ricerche.

SUMMARIUM

Nulla, usque ad hunc quidem diem, certa atque inconcussa ratione probatum est, in cellulis apparatus reticulo-endotelialis parasitos humanos malarigenos *derecte evolvi*. Itaque opinio illa, quae contendit malariam hominis apparatus illius esse morbum nullo nititur doctrinarum fundamento. In malaria enim hominis, ut in plerisque morbis infectivis, apparatus reticulo-endotelialis actio id tantum efficit ut phagocytoseos ope et anticorporibus excitatis corpus defendat. Quare prorsus tenenda est classica illa notio, quam certis freti pathogeneticis principiis Marchiafava et Bignami, clarissimi viri, protulerunt, quam deinceps innumerabilia doctorum experimenta confirmarunt, malariam morbum esse globulorum rubrorum.

Roma. — Istituto di Sanità Pubblica - Laboratorio di Malariologia.

BIBLIOGRAFIA

(¹) GOLGI C., « Sulle febbri malariche estivo autunnali di Roma », Gazz. Med. di Pavia (1893). Ristampato in « Gli studi di Camillo Golgi sulla malaria », Roma, Pozzi, 1929.

(²) BEAUREPAIRE ARAGÃO H., « Sobre o ciclo evolutivo do halteridio do pombo », Brazil Med. (15 aprile 1907).

(³) HUFF C. G., « *Plasmodium elongatum* n. sp. an avian malarial organism with an elongate gametocyte », Amer. Journ. of Hyg., 11, 385-391 (1930).

(⁴) RAFFAELE G., « Ricerche sul ciclo di evoluzione iniziale dei parassiti malarici umani », Riv. di Malar., 16, 413-418 (1937).

(⁵) RAFFAELE G., « Evoluzione di *Plasmodium*, *Toxoplasma* ed altri microrganismi negli organi interni dei vertebrati », Riv. di Malar., 17, 85-100 (1938).

(⁶) TARSITANO A. e LUCREZI G., « Reperti di forme apigmentate del parassita malarico », Arch. Ital. di Sc. Med. Col., 20, 65-69 (1939).

(⁷) CASINI G., « La fase apigmentata di evoluzione dei plasmodidi nella malaria cronica », Riv. di Mal., 18, 73-75 (1939).

(⁸) JERACE F., « Raro reperto ematico e parassitario nella malaria umana », Riv. di Malar., 18, 153-158 (1939).

(⁹) REICHENOW E., « Die endothelialen Entwicklungsformen der Malariaparasiten im Lichte der Phylogenie der Hämosporidien », Third Intern. Congress for Microbiology, New York, 139-151 (1940).

(¹⁰) WENYON C. M., « Précis of abstracts on malaria », Trop. Dis. Bull., 37, 59 (1940).

(¹¹) WENYON C. M., « Précis of abstracts on malaria », Trop. Dis. Bull., 37, 285 (1940).

Nota aggiunta in bozze. — Mentre il presente lavoro era in corso di stampa è stato pubblicato il n. 4 del vol. 19 di *Rivista di Malarologia* (1940) che contiene un lavoro di G. Raffaele (pag. 193) e uno di S. L. Brug (pag. 226).

Per le forme segnalate da Raffaele in questo nuovo lavoro valgono le considerazioni già esposte nella presente nota, in quanto non viene descritta alcuna forma di sviluppo che invada l'intero citoplasma di una cellula istiocitaria, ma vengono solo presentate *forme esocellulari* di dubbia interpretazione.

Le forme segnalate da Brug non presentano alcun carattere di parassiti malarigeni, e, come quelle sopra citate di Casini, sono interpretabili, come reperti dovuti a fenomeni di alterazione regressiva delle cellule, con diffusione di sostanza nucleare nel citoplasma, quali si osservano nei processi di citolisi.

Pertanto neppure questi due lavori portano contributi validi per una *dimostrazione obiettiva* dell'esistenza di un ciclo dei *plasmodi umani* nell'apparato reticolo endoteliale.

