

73. Augusto CORRADETTI. — Studi sulla patologia e immunologia comparate nelle infezioni da emosporidi. (*)

Riassunto. — Si riferisce su una serie di ricerche sperimentali che conducono alla conclusione che gli emosporidi presentano una multiformità di comportamenti parassitologici, patologici ed immunologici, che appaiono essere specifici per ciascuna specie nel rispettivo ospite vertebrato, l'unico carattere comune alle varie specie nell'ospite vertebrato restando lo sviluppo dei gametociti nei globuli rossi.

Résumé. — Comme il est désormais définitivement démontré que chaque espèce de plasmodes présente des variations spécifiques en ce qui concerne les types de cellules où a lieu le cycle schizogonique, et que ce que l'on observe dans une espèce déterminée de plasmode ne peut être étendu par analogie aux autres espèces, on a effectué des recherches pour établir si et comment à des variations dans le comportement des diverses espèces de plasmodes correspondent des variations dans les réactions pathologiques et immunologiques des hôtes vertébrés respectifs dans les diverses phases de l'infection.

Dans le *P. gallinaceum* la marche de l'infection est, d'une façon évidente, en relation avec la qualité du matériel infectant employé pour la inoculation (sporozoïtes, ou émulsion d'organes avec des formes endohistiocytaires, ou sang infecté) et avec la réaction immunitaire de l'hôte. Dans les infections par *P. elongatum*, au contraire, cette espèce de variabilité n'existe pas du tout, et la crise immunitaire, que l'on observe dans la plupart des plasmodes, manque entièrement dans cette espèce.

On a aussi observé que l'organisme de l'hôte n'est pas capable de exercer son activité phagocytaire sur les parasites dans le cas de ces hémosporidiens qui, du moins dans une phase de leur vie, peuvent être en condition d'attaquer et de se multiplier à l'intérieur des éléments du système réticulo-endothélial; dans ce cas l'organisme de l'hôte doit limiter le processus phagocytaire au pigment seulement. Une phagocytose de parasites, au contraire, peut être observée dans les espèces d'hémosporidiens qui ne présentent pas un cycle endohistiocytaire, mais qui présentent d'autres cycles, tels que le cycle endohémoblastique, le cycle endoépithélial hépatique ou le seul cycle endoérythrocytaire.

Une corrélation entre les phénomènes histopathologiques et immunologiques dans les infections par les hémosporidiens manque assez souvent. Dans le *P. elongatum* une crise immunitaire parasitolytique

(*) Comunicazione al V Congresso Internazionale di Patologia comparata, Istanbul, maggio 1949.

manque entièrement, tandis que dans les organes intérieurs on peut facilement observer une très active phagocytose des parasites par les macrophages. Par contre, une crise immunitaire parasitolytique est présente tant dans les espèces de plasmodes, telles que le *P. vivax*, dont les corps parasitaires sont normalement phagocytés, que dans les espèces, telles que le *P. gallinaceum* le *P. praecox* et le *P. cathemerium*, dont on ne voit jamais la phagocytose des corps parasitaires. Ce défaut de corrélation nous amène à la conclusion que la genèse du processus immunitaire peut ne pas être identique dans les diverses espèces. Cette genèse paraît être très compliquée et, en tout cas, il est difficile de l'expliquer par la seule phagocytose des corps parasitaires.

On attire l'attention particulièrement sur la grande variété des formes que l'on observe dans les comportements parasitologiques, pathologiques et immunologiques des diverses hémosporidiens, et l'on aboutit à la conclusion que *le développement des gamétocytes dans les globules rouges reste le seul caractère commun aux diverses espèces d'hémosporidiens dans l'hôte vertébré.*

Enfin, on propose d'introduire de nouveaux mots pour remplacer celui, assez incorrect et impropre, de « exoérythrocytaire ». On suggère en remplacement les mots : « endohémoblastique », « endohistiocytaire » et « endoépithélial hépatique ».

Summary. — It being definitely proved that each species of Plasmodium shows specific variations as to the histological location of the schizogonic cycle, and that findings in a given species of Plasmodium cannot be extended by analogy to the others, investigations have been started in order to establish whether and how the variations of behaviour in the different species of Plasmodia were corresponding variations in pathological and immunological reactions of the respective vertebrate host during the different stages of infection.

In *P. gallinaceum* the course of the infection is evidently in relation to the quality of the infecting material used in the inoculation (either sporozoites, or emulsion of organs with endo-histiocytic forms, or infected blood) and to the immunitary reaction of the host. In *P. elongatum* infections, on the contrary, this kind of variability does not exist at all, and the immunitary crisis, which is observable in most Plasmodia, is entirely lacking in this species.

It has also been observed that the host's organism is not able to display the phagocytic activity upon the parasites, in the case of those Haemosporidia which, at least in one stage of their life, may be in condition to attack and multiply within the elements of the reticulo-endothelial system : in this case the host's organism has to limit the phago-

cytic process solely to the pigment. Phagocytosis of parasites is observable on the contrary in those species of Haemosporidia which show no endo-histiocytic cycle, other cycles being present, such as the endo-haemoblastic cycle, the hepatic endo-epithelial cycle, or the endo-erythrocytic cycle only.

Interrelation between histopathological and immunological phenomena in Haemosporidian infections is often lacking. In *P. elongatum* a parasitolytic immunitary crisis is entirely missing, while in internal organs a very active parasite phagocytosis in macrophages is easily observable. A parasitolytic immunitary crisis is instead present both in Plasmodia, such as *P. vivax*, whose parasitic bodies are normally phagocyted, and in Plasmodia, such as *P. gallinaceum*, *P. praecox* and *P. cathemerium*, in which parasitic bodies never appear phagocyted. This lack of interrelation leads to the conclusion that the genesis of the immunity process may not be alike in the various species. This genesis seems to be very complicate and at any rate it is difficult to be explained merely by the phagocytosis of parasitic bodies.

Attention is called to the ample multiformity of parasitological, pathological and immunological behaviour of the different Haemosporidia, and the conclusion is reached that the gametocyte development in red blood corpuscles remains the only character common to all the various species of Haemosporidia in the vertebrate host. The introduction is hence proposed of terms intended to substitute the incorrect and not adequate word *exo-erythrocytic*: the terms *endo-haemoblastic*, *endo-histiocytic* and *hepatic endo-epithelial* are suggested.

Zusammenfassung. — Da endgültig bewiesen ist, dass jede Art Plasmodien in Bezug auf den Sitz des schizogonischen Zyklus spezifische Varianten aufweist, und dass was man in einer Plasmodiumart beobachtet nicht in analoger Weise auf andere Arten ausgedehnt werden kann, wurden Untersuchungen gemacht um festzustellen ob und wie zu Aenderungen im Verhalten der verschiedenen Plasmodienarten Aenderungen in den pathologischen und immunologischen Reaktionen der respektiven Wirbeltierwirte in den verschiedenen Stadien der Infektion entsprechen.

Im *P. gallinaceum* ist der Verlauf der Infektion in offener Beziehung zur Qualität des zur Inokulation verwendeten infizierenden Materials (Sporozoiten, oder Emulsion von Organen mit endohistiozytären Formen oder infiziertes Blut) und zur Immunitätsreaktion des Wirtes. Bei den Infektionen durch *P. elongatum* hingegen, besteht dieser Typ von Veränderlichkeit überhaupt nicht und die Immunitätskrise, welche man in dem grössten Teil der Plasmodien beobachtet, fehlt in dieser Art gänzlich.

Es wurde auch beobachtet, dass der Organismus des Wirtes nicht imstande ist, die Phagozytentätigkeit im Falle jener Haemosporidien, welche zumindest in einem ihrer Lebensstadien in der Lage sind anzugreifen und sich in Elementen des Retikuloendothelialsystems zu vermehren, auf die Parasiten auszuüben; in diesem Falle muss der Organismus des Wirtes den Phagozytenprozess ausschliesslich auf das Pigment beschränken. Die Phagozytose der Parasiten ist hingegen bei jenen Haemosporidienarten zu beobachten, welche keinen endohistiozytären Zyklus, aber andere Zyklen, wie den endohaemoblastischen, den hepatisch endoepithelialen oder nur den endoerythrocytären Ziklus aufweisen.

Oeffters fehlt in den Haemosporidieninfektionen eine Beziehung zwischen histopathologischen und immunologischen Erscheinungen. Während im *P. elongatum* eine parasitolytische Immunitätskrise fehlt, kann man leicht in den inneren Organen eine sehr eifrige Phagozytose der Parasiten von Seiten der Makrophage beobachten. Hingegen ist eine parasitolytische Immunitätskrise in Plasmodien, wie in *P. vivax*, deren Parasitenkörper normalerweise phagozytiert werden, vorhanden, gleichviel wie in Plasmodien, wie *P. gallinaceum*, *P. praecox* und *P. cathemerium*, deren Parasitenkörper niemals phagozytiert erscheinen. Das Fehlen dieser Zwischenbeziehung führt zum Schluss, dass die Entwicklung des Immunitätsprozesses in den verschiedenen Arten auch nicht identisch zu sein braucht. Diese Entwicklung scheint sehr kompliziert zu sein und ist jedenfalls durch eine Phagozytose der Parasitenkörper allein schwer zu erklären.

Man weist auf die grosse Vielfältigkeit des parasitologischen und immunologischen Verhaltens hin, welches in den verschiedenen Haemosporidien zu beobachten ist und man kommt zum Schluss, dass die Entwicklung der Gametozyten in den roten Blutkörperchen das einzige gemeinsame Kennzeichen der verschiedenen Haemosporidienarten im Wirbeltier-Wirt ist. Man schlägt die Einführung neuer Fachausdrücke an Stelle des unkorrekten und nicht entsprechenden Wortes «exoerythrocytär» vor; es werden die Ausdrücke «endohaemoblastisch», «endohistiozytär» und «hepato-endoepithelial» vorgeschlagen.

Nel 1938 richiamavo l'attenzione sul fatto che gli emosporidi non presentavano uniformità di comportamento rispetto ai tipi di cellule in cui si compie il ciclo schizogonico, e, basandomi sulle specie fino ad allora studiate, distinguevo:

- 1) Specie con ciclo schizogonico nell'apparato reticolo endoteliale.
- 2) Specie con ciclo schizogonico nei globuli rossi.

3) Specie con ciclo schizogonico nelle cellule ematiche ed ematopoietiche (*P. elongatum*).

4) Specie con ciclo schizogonico nelle cellule dell'apparato reticolo endoteliale e nei globuli rossi.

Gli studi successivi hanno poi rivelato che esistono ancora:

5) Specie di emosporidi dei rettili che si sviluppano nei globuli rossi, nelle cellule ematiche ed ematopoietiche e nelle cellule reticolo endoteliali.

6) Un emosporidio delle scimmie (*P. kochi*) che si sviluppa nelle cellule epiteliali epatiche con produzione di grosse cisti visibili a occhio nudo.

7) Specie come il *P. cynomolgi* nelle scimmie e il *P. vivax* nell'uomo che hanno uno sviluppo schizogonico in cellule epiteliali del fegato e nei globuli rossi.

Prima ancora che le recenti osservazioni sugli emosporidi dei rettili e dei mammiferi venissero comunicate, una serie di ricerche sperimentali eseguite dallo scrivente su vari plasmodi aviari conduceva alla conclusione generale che ciascuna specie di emosporidio, e spesso ciascun ceppo nell'ambito di una stessa specie, presenta particolari modalità di sede cellulare e particolari modalità di insorgenza del proprio ciclo schizogonico.

Tale conclusione, inizialmente enunciata sui fatti allora stabiliti fin dal 1938, era decisamente opposta alla semplicistica tesi allora dominante, secondo cui gli sporozoiti di tutti gli emosporidi si sarebbero sviluppati nelle cellule reticolo-endoteliali dell'ospite e avrebbero invaso successivamente i globuli rossi producendo l'attacco primario endoeritrocitico in un primo tempo e le recidive in tempi successivi. Lo scrivente faceva fin da allora notare che lo sviluppo in cellule dell'apparato reticolo endoteliale non è comune a tutti i plasmodi, e che nei plasmodi che lo presentano non avviene esclusivamente in seguito all'inoculazione di sporozoiti, come avrebbe voluto la teoria, ma si verifica anche quando l'infezione viene eseguita mediante inoculazione di sangue: particolarmente insisteva sul fatto che uno sviluppo in cellule reticolo endoteliali dei plasmodi umani era assolutamente da dimostrare.

Recentemente SHORTT e GARNHAM, hanno dimostrato che il *P. cynomolgi* delle scimmie e il *P. vivax* dell'uomo si sviluppano in cellule epatiche, sede quindi del tutto diversa da un punto di vista istologico dall'apparato reticolo endoteliale.

Dimostrato definitivamente che ciascuna specie di plasmodio presenta varianti specifiche nei riguardi della sede istologica del proprio ciclo schizogonico, e che è quindi impossibile estendere per analogia ad altri plasmodi i reperti osservati in uno di essi, diveniva di estremo interesse determinare se e come a varianti di comportamento delle diverse specie di

plasmodi corrispondessero varianti nelle reazioni patologiche e immunitarie dei rispettivi ospiti vertebrati nelle varie fasi dell'infezione.

Le ricerche su questo complesso argomento sono state iniziate nell'Istituto Superiore di Sanità fin dal 1938 e sono tuttora in corso. Dalla prima fase di ricerche sperimentali finora compiute è emerso un complesso di fatti nuovi che intendo qui riassumere nelle linee essenziali.

VARIANTI NEL DECORSO PATOLOGICO E IMMUNITARIO DELL'INFEZIONE

Nel *P. gallinaceum* del pollo si è osservato che, inoculando sporozoit, si verifica alla fine del periodo di incubazione la simultanea presenza di un ciclo endoistiocitario e di un ciclo endoeritrocitico. Identico risultato si ha quando l'infezione viene provocata mediante l'inoculazione di una emulsione di organi interni contenenti forme endoistiocitarie. Quando invece l'infezione sia prodotta mediante inoculazione di sangue infetto, si osservano varianti nella produzione del ciclo endoistiocitario, che sono in diretta relazione con il particolare stadio di infezione in cui si trovava il pollo datore di sangue da una parte, e, dall'altra, con il grado di resistenza all'infezione presentato dal pollo subinoculato.

Per ben comprendere la genesi dei fenomeni osservabili nel *P. gallinaceum* quando l'infezione sia prodotta con sangue infetto, occorre ricordare che nei polli in qualsiasi modo infettati il ciclo endoistiocitario, quando si produca, scompare costantemente entro il secondo mese dalla inoculazione.

Quindi se si preleva per la subinoculazione sangue infetto da un pollo che abbia già superato il secondo mese di infezione si può esser certi, come d'altra parte si può verificare sacrificando l'animale, che il pollo datore di sangue è privo di forme endoistiocitarie negli organi interni. Nei polli inoculati con sangue di questo tipo, l'infezione si inizia con il solo ciclo endoeritrocitico e, sacrificando gli animali nei primi giorni di positività nel sangue, si rileva che negli organi interni un ciclo endoistiocitario non si verifica mai.

Se successivamente, da questi polli subinoculati, nei primi giorni di positività dei parassiti in circolo, si preleva sangue per eseguire nuove subinoculazioni ad altri polli sani, anche in questi si produce lo stesso tipo di infezione caratterizzato dall'inizio con il solo ciclo endoeritrocitico e assenza del ciclo endoistiocitario.

E' in questo tipo di infezione, che si inizia con il solo ciclo endoeritrocitico, che si rende evidente l'importanza del secondo fattore costituito dal grado di resistenza all'infezione presentato dal pollo ospite, in quanto è la durata dell'attacco primario endoeritrocitico che determina la insorgenza o meno del ciclo endoistiocitario e l'ulteriore decorso della

infezione. Se l'attacco primario endoeritrocitico viene superato dall'organismo ospite entro i primi undici giorni dalla comparsa dei parassiti endoeritrocitici, il ciclo endoistiocitario non si produce affatto.

Se al contrario l'attacco primario endoeritrocitico non viene vinto dall'organismo ospite entro i primi 11 giorni, i parassiti endoeritrocitici invadono improvvisamente e con notevole rapidità le cellule dell'apparato reticolo endoteliale. La produzione o la non produzione del ciclo endoistiocitario è in questo caso in diretta dipendenza dal tempo (superiore o rispettivamente inferiore a 11 giorni) necessario all'ospite per compiere il processo immunitario che conduce alla crisi parassitolitica.

Mentre nel *P. gallinaceum* si dimostrano così evidenti leggi che regolano il tipo di decorso in rapporto alla qualità del materiale infettante usato nell'inoculazione, nel *P. elongatum* invece tale variabilità non esiste affatto. Nel *P. elongatum*, a prescindere dalla inoculazione di sporozoi per la quale non si ha una sufficiente somma di esperimenti, sia l'inoculazione di sangue, che quella di emulsioni di fegato, milza o midollo osseo di canarini infetti producono costantemente un tipo di decorso, che si differenzia nettamente da quello rilevabile comunemente in altre specie di emosporidi. Mentre nella più che gran parte dei plasmodi c'è un attacco primario endoeritrocitico caratterizzato da un progressivo aumento di numero dei parassiti, fino alla produzione, negli animali che sopravvivono, di una crisi immunitaria parassitolitica, nel *P. elongatum*, come risulta da ricerche compiute dallo scrivente in collaborazione con GRAMICIA, tale crisi immunitaria manca del tutto; e l'infezione prosegue con un numero di parassiti in circolo e nelle cellule ematopoietiche costantemente alto per tutta la sua durata (osservazioni fino a 31 settimane dall'inoculazione).

Oltre a queste varianti di decorso patologico ed immunologico, osservabili in alcune specie e in altre no, in rapporto con la qualità del materiale inoculato, lo scrivente ha richiamato l'attenzione su varianti di comportamento presentate da differenti ceppi di un medesimo plasmodio: vi sono infatti ceppi di *P. cathemerium* che presentano il ciclo endoistiocitario sia dopo inoculazione di sporozoi che dopo inoculazione di sangue, mentre altri ceppi dello stesso plasmodio lo presentano esclusivamente dopo inoculazione di sporozoi. Lo stesso fenomeno è osservabile in diversi ceppi di *P. praecox* e vi sono inoltre ceppi di quest'ultimo plasmodio in cui il ciclo endoistiocitario si limita esclusivamente agli istiociti del fegato, della milza e del midollo osseo, e ceppi in cui il ciclo si estende anche agli endoteli dei capillari cerebrali.

Vi sono infine varianti di comportamento in alcuni plasmodi che sono indubbiamente in relazione con la specie ospite. Da ricerche di RODHAIN risulta infatti che un ceppo di *P. praecox*, che passato da cana-

rino a canarino, non produceva forme endoistocitarie, le produceva nei pinguini infettati con sangue di canarini.

VARIANTI NEL DECORSO ISTOPATOLOGICO DELL'INFEZIONE

Studiando il comportamento dell'apparato reticolo endoteliale nelle varie fasi dell'infezione da *P. gallinaceum*, lo scrivente osservava che nei periodi in cui il ciclo endoistocitario negli organi interni non era reperibile, gli elementi dell'apparato reticolo endoteliale apparivano in pieno processo di fagocitosi, e che la *fagocitosi si esplicava sul solo pigmento e non mai sui parassiti*, in tutti gli stadi dell'infezione. Estendendo lo stesso metodo di ricerca ad altri plasmodi che possono dare un ciclo endoistocitario, come il *P. praecox*, e il *P. cathemerium*, si otteneva identico risultato, e risultato uguale si aveva anche nello studio di parassiti del genere *Haemoproteus*.

Al contrario nel *P. elongatum* che non presenta un ciclo endoistocitario, ma un ciclo endoemoblastico (comprendente cioè tutte le cellule ematiche ed ematopoietiche, *il fenomeno della fagocitosi negli organi interni si esplica, oltre che sul pigmento, sui parassiti sia liberi che inclusi in cellule di vario tipo*.

La fagocitosi dei parassiti, come è noto, si esplica anche in specie, come il *P. cynomolgi* delle scimmie e il *P. vivax* dell'uomo, che oggi sappiamo non avere un ciclo endoistocitario, ma un ciclo endoepiteliale epatico: e si presenta infine in specie in cui non è ancora nota l'esistenza di un ciclo diverso da quello endoeritrocitico.

Sembra quindi allo stato presente delle conoscenze che l'organismo ospite debba limitare il processo di fagocitosi al solo pigmento (e probabilmente anche, ma è ancora da dimostrare, ai prodotti di disintegrazione dei parassiti morti o uccisi) e non possa spiegarla sui corpi parassitari liberi o inclusi in cellule per quegli emosporidi che, almeno in una fase della loro vita, siano in grado di attaccare gli elementi dell'apparato reticolo endoteliale e di svilupparvisi.

INTERRELAZIONE TRA FENOMENI ISTOPATOLOGICI ED IMMUNOLOGICI NELLE VARIE SPECIE DI EMOSPORIDI

Da quanto si è finora esposto appare chiaro che non è sostenibile, almeno nella sua presente enunciazione, l'opinione di TALIAFERRO, secondo cui la fagocitosi dei parassiti sarebbe nella malaria la base cellulare del processo immunitario.

Abbiamo visto infatti nel *P. elongatum*, che mentre una attivissima fagocitosi dei parassiti da parte dei macrofagi è facilmente osservabile negli organi interni, *una crisi immunitaria parassitolitica manca del tutto*.

Invece una crisi immunitaria parassitolitica è ugualmente presente sia nei plasmodi, come il *P. vivax*, in cui i corpi parassitari sono normalmente fagocitati, sia in plasmodi, come il *P. gallinaceum*, il *P. cathemerium* e il *P. praecox*, in cui i corpi parassitari non appaiono fagocitati mai.

Questa mancanza di interrelazione tra fenomeni istopatologici e fenomeni immunologici nelle suddette specie di emosporidi, messa in rapporto con la vasta gamma di variabilità patologica specifica che presentano i diversi emosporidi, porta alla conclusione che la genesi del processo immunitario può non essere identica nelle varie specie. Tale genesi appare molto complessa, e comunque difficilmente spiegabile con la sola fagocitosi dei corpi parassitari. Si intravede quindi la necessità di proseguire questi studi di immunologia comparata, che possono condurre a risultati importanti non solo per lo specifico campo degli emosporidi, ma anche e soprattutto per l'immunologia generale.

SINTESI DELLE COGNIZIONI SUL COMPORTAMENTO
SPECIFICO DI ALCUNI EMOSPORIDI

Allo stato presente delle cognizioni, i dati di fatto importanti per la patologia e l'immunologia comparate delle specie di emosporidi meglio studiate, sono i seguenti:

1) *P. vivax* dell'uomo e *P. cynomolgi* delle scimmie. Questi due plasmodi hanno un ciclo schizogonico endoepiteliale epatico e un ciclo endoeritrocitico. Nelle infezioni da essi prodotte si osserva negli organi interni fagocitosi da parte dei macrofagi sia del pigmento che dei corpi parassitari. L'attacco primario, lasciato decorrere spontaneamente, termina con una crisi immunitaria parassitolitica, a cui succede uno stato di equilibrio tra parassita e ospite caratterizzato da uno scarsissimo numero di parassiti.

2) *P. kochi* delle scimmie. Presenta un ciclo endoepiteliale epatico con produzione di merocisti visibili a occhio nudo. Non ha ciclo schizogonico nei globuli rossi. Il processo fagocitario e il processo immunitario non sono ben conosciuti.

3) *P. elongatum* dei passeracei. Presenta un ciclo endoemoblastico e un ciclo endoeritrocitico. Ambedue i cicli perdurano per tutta la durata dell'infezione. Negli organi interni si osserva fagocitosi sia del pigmento che dei corpi parassitari. Vi è assenza totale di una crisi immunitaria parassitolitica e persistenza di un alto numero di parassiti per tutta la durata dell'infezione. Non esistono quindi lunghi periodi di latenza alternati a recidive, ma un'infezione continuamente evidente.

4) *P. gallinaceum* dei gallinacei. Presenta un ciclo endoistiocitario e un ciclo endoeritrocitico. Il ciclo endoistiocitario può derivare sia dagli sporozoiti che dalle forme endoeritrocitiche, e la sua produzione in que-

sto ultimo caso è legata a una lenta insorgenza del processo immunitario parassitolitico dell'ospite. Si osserva negli organi interni fagocitosi del solo pigmento, non mai di corpi parassitari. Presenza di una crisi immunitaria parassitolitica che chiude l'attacco primario. Il ciclo endoistiocitario è transitorio e non supera il secondo mese di infezione. Il ciclo endoeritrocitico perdura quanto l'infezione.

5) *P. praecox* e *P. cathemerium* dei passeracei. Queste due specie presentano un ciclo endoistiocitario e un ciclo endoeritrocitico. Il ciclo endoistiocitario in alcuni ceppi può derivare sia dagli sporozoiti che dalle forme endoeritrocitiche, in altri ceppi esclusivamente dagli sporozoiti. Il ciclo endoistiocitario in alcuni ceppi di *P. praecox* è limitato agli istiociti del fegato, milza e midollo osseo, in altri ceppi si estende agli endoteli dei capillari cerebrali. In ambedue le specie si osserva fagocitosi del solo pigmento, non mai dei corpi parassitari. L'attacco primario termina con una crisi immunitaria parassitolitica. Il ciclo endoistiocitario è transitorio, mentre il ciclo endoeritrocitico perdura quanto l'infezione. Un medesimo ceppo di *P. praecox* che, inoculato con sangue, non produca un ciclo endoistiocitario in un dato ospite (canarino) può produrlo in un altro (pinguino).

6) *Haemoproteus columbae* del piccione. Presenta esclusivamente un ciclo schizogonico endoistiocitario. La fagocitosi è limitata solo al pigmento. L'esistenza di una crisi immunitaria non è nota, benchè sia probabile.

Data questa multiformità di comportamenti parassitologici, patologici ed immunologici, *l'unico carattere comune alle varie specie di emosporidi nell'ospite vertebrato resta lo sviluppo dei gametociti nei globuli rossi*. E' quindi soltanto su questa base, nell'ambito delle fasi di sviluppo nel vertebrato, che il gruppo può essere caratterizzato per la classificazione zoologica.

Dalla complessità dei risultati ottenuti in queste prime ricerche limitate a poche specie, e soprattutto dall'ampiezza dei problemi che restano da risolvere nel campo della patologia e dell'immunologia comparate degli emosporidi si può dedurre quanto sia semplicistico e inadeguato continuare a comprendere espressioni di fenomeni parassitologici, patologici e immunologici così diversi tra loro, quali i cicli *endoistiocitario*, *endoemoblastico* ed *endoepiteliale epatico*, sotto l'unica inesatta denominazione di ciclo *esoeritrocitico*.

Il termine di *ciclo esoeritrocitico* ha il significato di ciclo che si svolge *all'esterno degli eritrociti* e pertanto non può designare forme di sviluppo in cellule istologicamente ed embriologicamente così diverse quali le cellule epiteliali del fegato, gli istiociti, gli endoteli, gli emocitoblasti e le cellule della serie ematica.

Una divisione tra : a) ciclo schizogonico che si svolge nei globuli rossi e : b) ciclo schizogonico che si svolge in cellule diverse dai globuli rossi, non può avere fondamento scientifico. Essa è derivata soltanto dal fatto che le forme schizogoniche sono state scoperte dapprima nei globuli rossi e solo successivamente nelle altre sedi cellulari. Se si pensa che nello stesso termine di ciclo esoeritrocitico vengono ora comprese forme di sviluppo negli eritroblasti basofili, che sono vicinissimi istologicamente ai globuli rossi, e forme di sviluppo nelle cellule epiteliali epatiche, che istologicamente ed embriologicamente nulla hanno di comune con gli eritroblasti basofili risulta evidente che il termine stesso debba essere abbandonato.

In realtà non v'è nessuna ragione per conservare al ciclo che si svolge nei globuli rossi un valore preminente e un significato particolare, tanto più che, come si è visto, in alcune specie di emosporidi esso manca.

La conclusione generale che emerge da queste considerazioni è che gli emosporidi hanno *un unico essenziale tipo di ciclo schizogonico che si svolge con modalità e in sedi cellulari che appaiono specifiche per ciascun emosporidio nel proprio ospite vertebrato.*

Pertanto è necessario per precisione scientifica introdurre nuovi termini atti a designare la esatta sede istologica in cui il ciclo schizogonico si svolge. Si propone quindi l'introduzione dei termini sostitutivi del termine *esoeritrocitico*, ricavandoli col far precedere il prefisso *endo* al nome istologico della cellula sede del ciclo schizogonico.

Benchè nulla vieti di estendere questo metodo di denominazione alle forme schizogoniche osservabili separatamente in ciascuna cellula istologicamente differenziabile, lo scrivente è d'opinione che in pratica basti introdurre i termini seguenti, già usati nel testo del presente lavoro : 1) *Ciclo endoeritrocitico* per le forme che si moltiplicano nei globuli rossi ; 2) *Ciclo endoemoblastico* per le forme che si moltiplicano in cellule ematiche ed ematopoietiche ; 3) *Ciclo endoistiocitario* per le forme che si moltiplicano nelle cellule appartenenti all'apparato reticolo endoteliale ; 4) *Ciclo endoepiteliale epatico* per le forme che si moltiplicano nelle cellule epiteliali del fegato.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Parassitologia.
17 maggio 1949.
