

Articoli/Articles

SUL “MECCANISMO D’AZIONE DELLA MALARIOTERAPIA”

D. VANNI E P. BENVENUTI

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Università degli Studi di Firenze, I

SUMMARY

THE MECHANISM OF OPERATION OF THE MALARIATHERAPY

This article intends to synthetically introduce a meaningful Italian monographic contribution to the debate of the years '30 relatively to the mechanism of operation of the malariatherapy on the “paralytic” subjects to the light of the laboratory investigation own of neuropsychiatric medicine in that age.

Introduzione

La monografia che presentiamo fu pubblicata nel 1933 a firma del prof. Marino Benvenuti^{1,2}, a quel tempo Assistente e Docente presso la Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Pisa. L' autore aveva svolto gli studi universitari proprio a Pisa, era stato “allievo interno” negli anni 1924-25 della Clinica Medica Generale, diretta dal Senatore Prof. G. B. Queirolo. Benvenuti conseguì il diploma di laurea medicina e l'abilitazione nel 1925. Il 1° gennaio 1926 fu nominato assistente volontario nella Clinica Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Pisa diretta dal Prof. G. B. Pelizzi. A seguito di concorso per esami divenne in seguito assistente effettivo presso la stessa clinica, dove ricoprì tale ufficio fino al 1° settembre 1939 con piena soddisfazione del nuovo direttore Prof. G. Ayala che subentrò a Pelizzi nell'anno accademico

Key Words: Marino Benvenuti – Malariatherapy - Metasyphilis.

co 1935-36. Precisiamo che nell'anno 1933, che vede la pubblicazione della monografia oggetto del nostro studio, Marino Benvenuti aveva già conseguito da un anno la libera docenza in Psichiatria, avendo già oltre 20 pubblicazioni in ambito medico scientifico nei propri curricula. Il suo primo lavoro sulla “*Terapia malarica della lue nervosa*”, pubblicato nella rivista “*Il Cervello*” è del 1929, mentre la sua prima pubblicazione assoluta, uscita nel 1926 sulla Rivista di Clinica Medica verteva sulla “*deviazione del complemento con l'antigene di Besredka nella diagnosi di tubercolosi delle sierose*”³. Da fonti familiari è certo che nel suo primo periodo pisano (tra il 1926 ed il 1933) il prof. Benvenuti conobbe personalmente Wagner-Jauregg in visita accademica alla Clinica Malattie Nervose e Mentali di Pisa allacciando una relazione di stima tale da garantirsi l'imprimatur scritto del noto Premio Nobel per la pubblicazione del lavoro monografico che andava preparando da tempo (Fig.1).



Fig. 1 - Frontespizio del libro del prof. Marino Benvenuti “Sul meccanismo di azione della malarioterapia”

In particolare l’apertura del testo⁴ vede innanzitutto proprio la prefazione di Wagner-Jauregg.

Qui il noto scienziato e clinico austriaco premio Nobel nel 1927, per gli *Studi sulla malarioterapia nella demenza paralitica*, sottolinea in particolare come il lavoro “*del Dr. Benvenuti è una ricca miniera di constatazioni di ogni genere..*”, strumento indispensabile per “*ognuno che si occupi teoricamente o praticamente della “malaria da innesto”*”. Dopo la prefazione troviamo l’introduzione a cura dell’autore stesso.

Qui il prof. Benvenuti spiega che oltre all’intento di contribuire personalmente all’argomento malarioterapia intende colmare “*una lacuna della oceanica letteratura*” in quanto il suo lavoro vuole raccogliere “*nella maniera più completa possibile, i dati riguardanti il modo di agire della terapia malarica, sparsi qua e là in moltissime pubblicazioni di moltissimi autori*”; quindi egli anticipa la suddivisione del lavoro in tre parti.

Parte prima

“*Considerazioni, esperienze e rilievi critici sulle varie teorie del meccanismo di azione della malarioterapia*”. Questa prima parte a sua volta comprende quattro capitoli differenti:

- I. “Azione diretta del plasmodio sulle spirochete”
- II. “Azione della febbre sulle spirochete”
- III. “Reazioni immunitarie in senso lato”
- IV. “Azione coadiuvante delle cure specifiche”

I concetti principali che si rilevano dall’esame complessivo di questa prima parte sono i seguenti:

A) Resta non dimostrato un’antagonismo biologico diretto tra plasmodio malarico e spirocheta a danno di quest’ultima.

B) La elevata temperatura danneggia la vitalità delle spirochete in modo indiretto e non diretto; il tema della leucocitosi ricollegata alla febbre sarà ripreso nel cap. IX. Anche i concetti di “*poteri generali di difesa*” e di “*reazione di focolaio*” delineati qui solo a livello bibliografico vengono ripresi e discussi più in dettaglio successivamente.

C) Per la terapia più adeguata ed efficace della paralisi progressiva è necessaria una intensa e specifica cura postmalarica. A tale

proposito dallo studio del trattamento di 250 casi, seguiti personalmente, l'autore evince un buono ed analogo risultato sia da parte dei preparati arsenicali che dei bismutici.

Parte seconda

“Ricerche personali sul meccanismo di azione della malarioterapia”.

Questa seconda parte comprende a sua volta sette capitoli differenti:

V. “L’influenza della malarioterapia sul quadro istopatologico della paralisi progressiva”

VI. “L’influenza della malarioterapia sulla sindrome umorale della paralisi progressiva”

VII. “L’influenza della malarioterapia sulla formula citologica rachidiana della paralisi progressiva, studiata con la colorazione vitale”

VIII. “L’influenza della malarioterapia sulla reazione di deviazione del complemento con estratti cerebrali nel liquido cefalorachidiano dei paralitici progressivi”.

IX. “L’influenza della malarioterapia sul quadro bianco del sangue dei paralitici progressivi”

X. “L’influenza della malarioterapia sulla velocità di sedimentazione dei globuli rossi del sangue nella paralisi progressivi”

XI. “L’influenza della malarioterapia sulla reattività dei paralitici progressivi”

I risultati principali che si rilevano dall’esame complessivo di questa seconda parte e basati su un campione di 28 pazienti sono i seguenti:

A) L’infezione malarica esercita un’influenza incontestabile sull’evoluzione del processo paralitico; in particolare numerosi rilievi anatomici sembrano deporre per la tendenza della trasformazione del processo paralitico diffuso in uno più limitato a carattere istologico sifilitico.

B) Durante il periodo della malarizzazione del paralitico, si verifica una reazione cellulare a focolaio del sistema nervoso centrale con disgregazione di albumine e cambiamenti delle componenti

liquorali; il liquor cefalo-rachidiano mostra, cioè, reazioni infiammatorie in concomitanza (per un alta percentuale di casi) con gli accessi febbrili. Tutto ciò va interpretato dunque come espressione una “*reazione di focolaio*” prodotta dalla malaria inoculata nel sistema nervoso. Il fatto che i malati con evidente “*reazione di focolaio*” siano andati incontro in numero maggiore a buone remissioni fa ipotizzare che la suddetta reazione non sia del tutto estranea all'esito positivo della terapia.

C) Dopo la fase più incerta relativa al periodo immediatamente successivo alla interruzione degli accessi febbrili, il periodo tardivo postmalarico (mesi e anni) è foriero invece di indicazioni più precise. Innanzitutto il miglioramento della sindrome umorale dei paralitici progressivi prosegue assai lentamente, in genere la negatività completa del liquido cefalo-rachidiano necessita di almeno 3 anni dalla interruzione degli accessi febbrili. Il fatto che la negatività completa della sindrome umorale possa coesistere con una sintomatologia clinica invariata, dimostra la indiscutibile bontà di questo metodo terapeutico. Il liquor del paralitico in remissione è assimilabile a quello di un comune luetico cerebrale. Lo studio della sindrome umorale fornisce elementi di grande importanza per il giudizio prognostico dell'esito clinico conseguito.

D) Il metodo della deviazione del complemento con estratti di cervello umano, utilizzando la presenza o meno nel liquor di anticorpi specifici per il tessuto nervoso che rappresenterebbero un dato umorale caratteristico della metalue, permette in modo certo di porre la diagnosi differenziale delle forme sifilitiche da quelle metasifilitiche (o quaternarie) del sistema nervoso centrale. La reazione dopo malaria di frequente e precocemente si attenua fino a negativizzarsi. Ciò ci rivela la diminuzione e la scomparsa dal liquor degli anticorpi specifici per il tessuto nervoso e quindi l'arresto del processo distruttivo, inoltre permette la valutazione dell'esito terapeutico conseguito ed anche l'interpretazione prognostica del medesimo contribuendo alla risoluzione dell'importante problema biologico del meccanismo di azione della terapia malarica poiché dimostra come il tessuto nervoso, sede della lesione specifica, risenta in particolar modo della com-

plessa azione che la malaria svolge nell'organismo e come sia appunto il risultato del benefico effetto di una "reazione di focolaio" dalla malaria provocata nel tessuto ammalato. Le modifiche qualitative della terapia malarica nel liquor dei paralitici lo inducono a comportarsi nei confronti della Reazione di Wasserman con antigene cerebrale, come il liquor del sifilitico cerebrale.

Parte terza

Considerazioni generali e conclusioni.

Questa parte comprende un'ultimo e conclusivo capitolo riassuntivo.

Si tratta del XII, dal titolo "Considerazioni generali e conclusioni".

Lo stato dell'arte e le prospettive finali alla luce della "parte terza" si possono ulteriormente articolare e riassumere nei tre seguenti punti:

– la "reazione a focolaio" ed il neurotropismo che spiega in parte la superiorità terapeutica della malaria rispetto ad altri metodi di cura.

Mentre l'ipertermia non sembra essere il fattore essenziale di trattamento ma viene considerato lo stimolo più adatto a risvegliare i meccanismi di difesa dell'organismo, le differenze cliniche significative riportate dall'autore riguardano il confronto tra il gruppo di malati (15) che durante il periodo di malarizzazione hanno mostrato segni manifesti di intensa reazione a focolaio e il gruppo di malati in cui tale reazione è stata scarsa o è mancata del tutto (8+5). Il primo gruppo è stato proprio quello che ha offerto il maggior numero di buone remissioni cliniche e umorali (10 remissioni di vario grado contro 2+1). Tutto ciò conforta l'interpretazione per cui i fatti infiammatori acuti locali provocati dalla malaria con la sua azione neurotrofa, effettuino un energico stimolo a vincere l'inerzia reattiva del tessuto nervoso ammalato, facendo recuperare ad esso la possibilità di difesa istioigena perduta.

– Il ruolo fondamentale del sistema reticolo-istiocitario, stimolato selettivamente dalla malaria, nella modificazione del quadro ematologico.

A tale proposito l'autore premette che non solo al cervello va rivol-

ta l’attenzione per lo studio del meccanismo ma anche agli elementi dell’immunità circolatoria. Da ripetute osservazioni fatte al microscopio di sangue di pazienti malarizzati sono risultate modificazioni della formula leucocitaria assai più significative di preparati estratti da pazienti trattati con solfo piretogeno, o con vaccino antipiogeno misto, o con tifo-vaccino polivalente di Besredka. Più in particolare l’esame qualitativo ha evidenziato una leucocitosi imponente dovuta all’aumento dei polinucleati neutrofili e dei linfociti. I monociti presentano usualmente piccole oscillazioni nei metodi non malarici mentre nei malarizzati raggiungono anch’essi notevoli proporzioni. La monocitosi imponente nei malarizzati nella casistica dell’autore è sempre correlata con una buona remissione della sintomatologia. L’autore, pur precisando che i dati raccolti non permettono un giudizio definitivo, è indotto da questi a ritenere che la febbre malarica espliciti, in ogni caso, una azione particolarmente intensa sul sistema reticolo-istiocitario, indipendentemente dal fatto che essa possa essere provocata dal plasmodio, o dal pigmento melaninico, o dal riversamento nel plasma del torrente circolatorio dei detriti di disfacimento del globulo rosso, o dai detriti del parassita medesimo, o facilitata dalla particolare sede in cui si svolgono le fasi evolutive del germe (vasi, milza, fegato). Da tutto ciò l’autore è indotto quindi ad affermare che, durante il trattamento malarico, avvengono nel cervello e negli organi interni modificazioni del tessuto cellulare che consistono in particolare in una stimolazione elettiva del tessuto mesodermico che comprende i vari tipi delle cellule del sangue che sono pure di origine mesenchimale.

– L’ipotesi di correlazione tra sistema cellulare adiposo e quello del reticolo-endotelio.

Premesso dall’autore che le relazioni fra cellule grasse e cellule del reticolo-endotelio mancano di precisazioni certe ed esaustive, va ricordato come nell’embrione lo sviluppo di cellule adipose derivi in parte da cellule mesenchimatiche indifferenziate. Ciò fa supporre che anche nell’adulto la formazione di nuovo tessuto adiposo possa derivare dalla medesima origine.

Poiché nel tessuto connettivo lasso dei vari organi, durante il

trattamento malarico, sono state evidenziate un gran numero di nuove cellule mesenchimatiche, secondo l'autore è possibile che nel periodo postmalarico, sia le cellule mesenchimatiche che gli istiociti, soprattutto gli elementi presenti nell'omento (cioè la sierosa peritoneale) e nel sottocutaneo, si trasformino in cellule adipose per successivo accumulo di goccioline di grasso nel loro citoplasma, data l'importanza del sistema reticolo-istiocitario nel ricambio lipoideo.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. BENVENUTI M. *Notizie sull'attività scientifica, didattica, ospedaliera*. Assisi Tipografia Porziuncola S. Maria degli Angeli.1966, pp. 5-24.
2. BENVENUTI M. *Sul meccanismo di azione della malarioterapia*. Roma, Casa Editrice Luigi Pozzi.1933.
3. Cfr. nota 1.
4. Cfr. nota 2.

Corrispondence should be addressed to:

Duccio Vanni, Ufficio Storico CRI- Regione Toscana, Via dei Massoni 21, 50139 Firenze. e-mail: duccio.vanni@unifi.it