

42. Brenno BABUDIERI. — Lo stato attuale del problema delle leptospirosi, in Italia.

Se nel campo delle malattie infettive noi seguiamo il lento e faticoso delinearsi e definirsi di una nuova entità morbosa, vediamo che non accade quasi mai che fin da principio il quadro della malattia venga chiaramente fissato nei suoi giusti limiti e nelle sue caratteristiche tipiche. Ci si ferma dapprima ai sintomi più appariscenti, ai quadri clinici più ricchi e completi; soltanto più tardi, quando le linee maestre del quadro sono state ben definite, quando la scoperta di qualche reazione biologica o serologica permette di riconoscere i casi atipici, le forme fruste, è possibile riconoscere l'esatta estensione della malattia e le sue multiformi manifestazioni, ed indagarne l'epidemiologia.

A questa regola non si sono sottratte neppure le leptospirosi. Malattie rare fino a non molti anni fa, che abbisognavano del classico suggello dell'ittero e dell'emorragia per essere riconosciute tali, si sono andate in seguito moltiplicando in modo impensato ed il quadro clinico da esse provocato ha assunto un'ampiezza straordinaria, comprendendo complessi sintomatologici che nulla o quasi hanno di comune con quelli descritti dai primi studiosi di questo gruppo di malattie.

La scoperta recente di nuovi tipi di leptospire, diverse da quella classica di Inada e Ido, e la constatazione della frequenza delle infezioni da questi prodotte in alcune regioni e in alcune classi di lavoratori, hanno reso, specie in Italia, il problema delle leptospirosi di viva attualità.

Non sono però nuove, per l'Italia, le segnalazioni di piccoli episodi epidemici, attribuibili alla leptospira. Nella sua classica memoria Monti ⁽¹⁾ ne fa un lungo elenco che risale al 1718, quando G. B. Bianchi ⁽²⁾ descrisse in Piemonte una « febbre itterica accompagnata da dolori reumatici e da scorbutto », che è probabile debba essere identificata con quello che quasi 170 anni più tardi fu chiamato « morbo di Weil ». Le descrizioni però

(¹) MONTI A., « Epidemiologia, patologia e patogenesi della spirochetosi itterogena », Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 107 (1917).

(²) BIANCHI G. B., « Historia hepatis (1730) », T. I. Taurini.

sono per lo più incomplete ed approssimative, e l'assenza del dato eziologico non permette di affermare che in tutti questi casi si sia trattato veramente di leptospirosi. Anzi è molto probabile che abbastanza spesso si sia trattato di quella forma di ittero infettivo, a decorso per lo più lieve, che oggi ancora è endemico in Lombardia, in Sicilia, e in altre nostre regioni, così come in molti paesi stranieri, e la cui eziologia resta tutt'ora un mistero.

Appena durante la grande guerra, la scoperta della trasmissibilità della malattia alla cavia, e l'isolamento della leptospira, permisero di accertare la reale diffusione della malattia e di differenziarla da forme clinicamente simili, ma eziologicamente diverse.

Nella grande guerra la diffusione della leptospirosi fra i combattenti fu notevolissima. Pur essendo allora considerati come tali solo i casi con ittero, che, come sappiamo compare in un po' meno della metà dei colpiti da *L. ictero-haemorrhagiae* (Schüffner) ⁽³⁾, e che è eccezionalissimo nelle infezioni dagli altri tipi di leptospire, Moreschi ⁽⁴⁾ segnala che sul fronte dell'Isonzo il 17,5% dei soldati ammalati era costituito di itterici. Di poco minore è la percentuale che Monti ⁽¹⁾ trovava fra i militari ricoverati nell'ospedale di Voghera. E' possibile però che anche qui non tutti gli itteri fossero imputabili alla leptospira.

Negli anni che seguirono alla guerra, l'interesse per questa malattia diminuì, tuttavia di tanto in tanto ne veniva segnalato qualche caso, e specie a Pavia [Villa ⁽⁵⁻⁶⁾, Cattaneo ⁽⁷⁾, G. Callerio ⁽⁸⁾], Vigevano [Cat-

⁽³⁾ SCHUEFFNER W., « Recent work on Leptospirosis », Trans. of the Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 28, 7 (1935).

⁽⁴⁾ MORESCHI C., « Appunti epidemiologici sulla spirochetosi icterogena », Policl. (sez. prat.), 24, 265 (1917).

⁽⁵⁾ VILLA L., « Epatiti ed itteri infettivi da spirochete », Riforma Med., 46, 1234 (1930).

⁽⁶⁾ VILLA L., « Considerazioni su alcuni casi di ittero infettivo acuto e sulle epatiti da spirochete », Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1 (1929).

⁽⁷⁾ CATTANEO L., « Contributo alla conoscenza della spirochetosi ittero-emorragica in provincia di Pavia », Riforma Med., 45, 1513 (1929).

⁽⁸⁾ CALLERIO G., « Sulla spirochetosi ittero-emorragica », Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, fasc. 6 (1931).

taneo ⁽⁷⁾], Roma [Vanni ⁽⁹⁾, Spinelli ⁽¹⁰⁾, Marchesi ⁽¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾], Parma [Vannucci ⁽¹³⁾], Pistoia [Simondi ⁽¹⁴⁾, Cantieri ⁽¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁾, Romiti e Sestini ⁽¹⁸⁾], Firenze [Cappellini e Berzi ⁽¹⁹⁾], Milano [Carpi ⁽²⁰⁻²¹⁾], Bologna [Dell'Acqua ⁽²²⁾], ecc.

Un nuovo capitolo nella storia delle leptospirosi italiane s'inizia nel 1937, quando Mino ⁽²³⁾ segnala la grande frequenza di infezioni da leptospirosi.

⁽⁹⁾ VANNI V., « Sulla spirochetosi ittero-emorragica », Policlin. (sez. prat), 1038 (1922).

⁽¹⁰⁾ SPINELLI A. e MARCHESI F., « Ricerca sulla spirocheta dell'ittero emorragico nei ratti di chiavica di Roma. Contributo alla epidemiologia del morbo di Weil in Roma », Bull. e Atti R. Accad. Med. Roma, 59, 346 (1939).

⁽¹¹⁾ MARCHESI F., « Diffusione della spirocheta dell'ittero emorragico nei ratti di chiavica in diversi tratti del Tevere (in Roma) e dell'Aniene », Bull. e Atti R. Accad. Med. Roma, 60, 64 (1935).

⁽¹²⁾ MARCHESI F., « The spirochaeta of infective haemorrhagic jaundice found in rats in Rome », J. of Trop. Med. & Hyg. (1935).

⁽¹³⁾ VANNUCCI, Giorn. Clin. Med., 14, 1102 (1933).

⁽¹⁴⁾ SIMONDI U., « Considerazioni sopra un caso di spirochetosi ittero-emorragica », Riforma Med., 50, 351 (1934).

⁽¹⁵⁾ CANTIERI C., « Sulla probabile origine spirochetica di certe forme febbrili e tipo endemico nei lavoratori di padule della Provincia di Pistoia », Rinasc. Med., fasc. 6 (1934).

⁽¹⁶⁾ CANTIERI C., « Sull'origine spirochetica (spirochetosi ittero-emorragica) di certe forme febbrili a breve decorso comunemente diagnosticate come "febbri reumatiche" », Boll. Acc. Med. Pistoiese, 10, 201 (1937).

⁽¹⁷⁾ CANTIERI C., « Nuovo contributo allo studio della spirochetosi ittero-emorragica dal punto di vista clinico e medico legale », Boll. Accad. Med. Pistoiese, 11, 201 (1938); Riforma Med., 55, 401 (1939).

⁽¹⁸⁾ ROMITI G. e SESTINI C., « La spirochetosi nei lavoratori del padule di Fucecchio », Policlin. (sez. prat.), 41, 1248 (1934).

⁽¹⁹⁾ CAPPELLINI I. e BERZI A., « Sopra alcuni casi di spirochetosi ittero-emorragica osservati a Firenze », Giorn. Clin. Med., 14, fasc. 1 (1933).

⁽²⁰⁾ CARPI U., « Un caso di spirochetosi ittero-emorragica », Atti Soc. Lomb. Soc. Med. e Biol., 16 (1927).

⁽²¹⁾ CARPI U., « Contributo alla conoscenza della spirochetosi ittero-emorragica nostrale », Riforma Med., 43, 700 (1927).

⁽²²⁾ DELL'ACQUA G., « Osservazioni cliniche e di laboratorio sulla spirochetosi ittero-emorragica », Bull. Sc. Med., 473 (1937).

⁽²³⁾ MINO P., « La spirochetosi dei lavoratori delle risaie », Confer. Sind. Prov. Fasc. Med. Vercelli, S.A.V.I.T., Vercelli (1937).

spire fra i risaioli del Vercellese. Gli anni seguenti grazie agli studi di questo A. ⁽²⁴⁻²⁸⁾ e a quelli di Babudieri ⁽²⁹⁻³⁵⁾ e di Bianchi ⁽³⁶⁻³⁷⁾, veniva ben definito il quadro di quella nuova forma morbosa che fu chiamata « leptospirosi delle risaie » e che più che a *L. ictero-haemorrhagiae* è dovuta ad altre specie di leptospire, nuove per l'Italia, e qualcuna anche per l'Europa.

Babudieri ⁽³⁰⁻³¹⁻³³⁾, Bianchi ⁽³⁶⁻³⁷⁾, Alessio ⁽³⁸⁾, Comessatti ⁽³⁹⁾ dimo-

⁽²⁴⁾ MINO P., « La spirochetosi dei lavoratori delle risaie », Giorn. R. Accad. Med. Torino, 100, 203 (1937).

⁽²⁵⁾ MINO P., « La spirochetosi ittero-emorragica dei lavoratori delle risaie », Minerva Med., 29, 481 (1938).

⁽²⁶⁾ MINO P., « Leptospire classiche e leptospire locali nella etiologia della leptospirosi del Vercellese », Policlin. (sez. med.), 46 (1939).

⁽²⁷⁾ MINO P., « Ueber Leptospirosen bei den Arbeitern der Reisfelder Oberitaliens », Zeitschr. f. Immf., 96, 466 (1939).

⁽²⁸⁾ MINO P., « Weitere Untersuchungen ueber die Leptospirose der Reisfeldarbeiter », Münch. Med. W., 88, 96 (1941).

⁽²⁹⁾ BABUDIERI B., « Ricerche sulla leptospirosi del Vercellese », Policlin. (sez. prat.), 45, 1774 (1938).

⁽³⁰⁾ BABUDIERI B., « Leptospira oryzeti, agente di una nuova leptospirosi italiana », Riv. di Parassit., 3, 93 (1939).

⁽³¹⁾ BABUDIERI B., « Una nuova entità morbosa: la Leptospirosi delle risaie », Boll. Ass. Med. Triestina, 30, fasc. 3 (1939).

⁽³²⁾ BABUDIERI B., « Identità serologica fra Leptospira oryzeti e Leptospira bataviae », Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 14, 294 (1939).

⁽³³⁾ BABUDIERI B., « Ueber Reisfelderleptospirose », Verh. D. Gesellsch. f. inn. Med. LII Kongr., 126 (1940).

⁽³⁴⁾ BABUDIERI B., « La posizione sistematica delle leptospire del tipo "Mezzano" », questi Rendiconti, 4, 460 (1941).

⁽³⁵⁾ BABUDIERI B., « Il problema medico-legale delle malattie da leptospire », Arch. Antrop. crim., Psych., Med. leg., Atti Congr., 189 (1941).

⁽³⁶⁾ BABUDIERI B. e BIANCHI L., « Studio di un episodio epidemico di leptospirosi delle risaie verificatosi in provincia di Pavia », questi Rendiconti, 3, 11 (1940).

⁽³⁷⁾ BABUDIERI B. e BIANCHI L., « Untersuchungen ueber ein epidemisches Vorkommen der Reisfelderleptospirose in der Provinz Pavia », Zeitschr. f. Immf., 98, 37 (1940).

⁽³⁸⁾ ALESSIO F., « Sulla presenza di leptospirosi in provincia di Mantova », Giorn. Clin. Med., fasc. 3 (1940).

⁽³⁹⁾ COMESSATI G., « Leptospirosi ittero-emorragica in Friuli », Boll. Ist. Sierot. Mil., 19, 151 (1940).

strarono che questa leptospirosi non è limitata alla provincia di Vercelli, bensì abbraccia tutta la Vallata del Po.

Attualmente in Italia abbiamo due principali focolai di leptospirosi: l'uno è quello costituito dalla « leptospirosi delle risaie » di cui ho detto ora, l'altro è costituito dalla cosiddetta « febbre padulina » di Fucecchio, dovuta a *L. ictero-haemorrhagiae*, ben studiato specialmente da Cantieri⁽¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁾ e da Reitano⁽⁴⁰⁾. Inoltre casi sporadici vengono segnalati di tanto in tanto dalle più diverse regioni italiane, sì che sembra che nessuna ne sia in realtà immune.

EZIOLOGIA

Le leptospire, così denominate da Noguchi, sono esili spirochete lunghe in media 6-9 μ , provviste di numerose spire sottili e ravvicinate, con estremità ricurve ad uncino.

Invisibili al microscopio, spiccano invece bene in campo oscuro. Si coltivano con discreta facilità, a 28°, in vari terreni liquidi o semiliquidi, contenenti sangue o siero.

A *L. ictero-haemorrhagiae*, la prima di queste che sia stata scoperta, sono venute via via aggiungendosi altre specie e tipi di leptospire patogene. Morfologicamente uguali tra loro, queste sono nettamente distinte non solo per la costituzione serologica, bensì anche per caratteri epidemiologici e clinici.

Attualmente sono note in Europa le 6 seguenti specie di leptospire:

1) *L. ictero-haemorrhagiae*, diffusa in tutta Europa e trasmessa dai ratti.

2) *L. canicola*, diffusa specialmente nei paesi nordici e frequente nel cane, rara nell'uomo. In Italia non è stata mai isolata, ma ricerche serologiche eseguite da Babudieri e Castagnoli⁽⁴¹⁾ fanno ritenere molto probabile la sua presenza.

3) *L. grippo-typhosa*, che dà vaste epidemie in Germania e in Russia. L'ospite intermedio sembra essere, per lo meno in Olanda, il topo campagnolo (*Microtus arvalis arvalis*). Mino l'ha isolata da alcuni casi del Vercellese.

⁽⁴⁰⁾ REITANO U., « Sull'eziologia della cosiddetta febbre padulina », Policlin. (sez. prat.), 47, 1209 (1940).

⁽⁴¹⁾ BABUDIERI B. e CASTAGNOLI B., « Ricerche sulla frequenza dell'infezione da leptospire nei cani di Roma », questi Rendiconti, 3, 45 (1940).

4) *L. bataviae*, varietà *oryzeti*. Questa specie extra europea è stata riconosciuta responsabile della maggior parte dei casi di « leptospirosi delle risaie ». Sembra mancare negli altri paesi europei. L'ospite intermedio è il topino delle risaie (*Micromys minutus sorcinus*).

5) *L. Sejroe* è stata isolata di recente nell'Europa settentrionale. Mino ⁽²⁸⁾ e Babudieri ⁽³³⁾ la ritengono responsabile di alcuni casi di « leptospirosi delle risaie ». Essa è trasmessa da *Mus spicilegus*.

Come si vede, tutti e sei i tipi europei sono stati segnalati direttamente o indirettamente in Italia. Inoltre Mino ⁽²⁸⁾ sospetta che vi esista anche un settimo: quello *Australis B*.

L'esistenza in Italia di risaie, le quali, come si vede anche in Estremo Oriente costituiscono l'ambiente ideale per la diffusione e la vita delle leptospire spiega la loro grande frequenza nel nostro paese.

L'ambiente — risaia — determina anche per la leptospirosi un'epidemiologia speciale. Per questa ragione e per il fatto che fuori di questo ambiente pare diffusa, oltre a *L. canicola*, soltanto *L. ictero-haemorrhagiae*, che è l'unica specie italiana nettamente itterogena e quindi più pericolosa, noi tratteremo a parte, prima delle infezioni determinate da *L. ictero-haemorrhagiae*, quindi di quelle causate da quel gruppo di leptospire che provocano la « leptospirosi delle risaie ».

INFEZIONI DA LEPTOSPIRA ICTERO-HAEMORRHAGIAE

La diffusione di questa specie è universale e ciò ben si comprende quando si consideri che principale portatore di questo parassita è il ratto, il quale infesta ogni parte della Terra. Oltre ai ratti (*Mus alexandrinus* e *Mus decumanus*) possono essere portatori anche i roditori del genere *Epy-mis* e alcuni topi campagnoli (*Microtus*). Questi animali, che spesso sono infetti in un'alta percentuale, non mostrano segno di malattia, però albergano per moltissimo tempo nei loro reni la leptospira, e la eliminano con le urine. Se la leptospira arriva nell'acqua, essa vi permane viva e virulenta per un periodo di tempo che sembra raggiungere il mese (Schüffner e Bohlanler ⁽⁴²⁾).

(42) SCHUEFFNER W. e BOHLANDER H., « Schlammfieber in Holland. Die Feldmaus als Traeger », Zbl. f. Bakt. (orig.), 148, 264 (1942).

Nell'uomo l'infezione è quasi sempre di origine idrica, e avviene là dove c'è contatto con acqua infestata da ratti, quindi specialmente fra i bagnanti di fiumi o di laghi, in cui sbocchino fognature. Grande importanza per l'epidemiologia della leptospirosi, lo ha il pH dell'acqua. Infatti come è stato dimostrato specialmente dalle accurate ricerche della Zuelzer (⁴³), la leptospira può vivere solo in acque a reazione neutra o debolmente alcalina.

Sembra che la leptospira possa attraversare la pelle sana; è ad ogni modo capace di attraversare le mucose sane, specie quelle congiuntivali e quelle delle vie respiratorie. Così si spiega l'osservazione caratteristica che mentre tra coloro che si bagnano in acque anche infette l'infezione è piuttosto rara, essa sia più frequente fra i nuotatori che praticano il « crawl », stile di nuoto che obbliga a tenere il viso sott'acqua, e sia molto frequente fra quelli che accidentalmente cadono in acqua e che quindi quasi sempre introducono una certa quantità di liquido nelle vie respiratorie.

In Italia i casi d'infezione in bagnanti sono particolarmente frequenti nel corso del Tevere che attraversa la città di Roma (malattia dei fumaroli). Ricerche eseguite ancora nel 1933 da Spinelli e Marchesi (¹⁰), avevano mostrato la presenza di leptospire nei reni dei ratti catturati in prossimità del fiume. Ricerche recenti, di Enrico (⁴⁴), dimostrano che la percentuale dei ratti infetti è di ben 27,5%. Probabilmente in qualche tratto del fiume questa percentuale è ancora maggiore; infatti di 8 ratti esaminati, catturati a Fiumicino, dove ogni anno si segnala qualche caso di morbo di Weil, ne ho trovati 6 infetti.

Oltre che fra i bagnanti, la malattia è frequente fra gli operai addetti ai lavori delle fognature; Cappellini e Berzi (¹⁹) l'hanno dimostrata a Firenze, Acquaviva Coppola e De Lorenzo (⁴⁵) a Napoli.

(⁴³) ZUELZER M., « Beitrag zur Lebensgeschichte der Spirochaeten in natürlichen Gewässern unter besonderer Berücksichtigung dänischer Verhältnisse », Zbl. f. Bakt. II Abt., 94, 218 (1936).

(⁴⁴) ENRICO C., « Contributo alla conoscenza della epidemiologia del morbo di Weil », Riv. Ital. d'Ig., 1, 906 (1941).

(⁴⁵) ACQUAVIVA COPPOLA M. e DE LORENZO F., « Ricerche sulla leptospirosi. Nota I. La leptospirosi fra i fognatori del Comune di Napoli », Riforma Med., 56, 72 (1940).

Diffusa è anche l'infezione fra coloro che lavorano in zone paludose: la cosiddetta « febbre padulina » nota da lungo tempo fra i falciatori di un'erba speciale delle paludi di Fucecchio (Pistoia), ha un'eziologia spirochetica, come l'hanno dimostrato le belle ricerche di Cantieri ⁽¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁾, Reitano ⁽⁴⁰⁾, Romiti e Sestini ⁽¹⁸⁾.

Altre modalità d'infezione come ne sono state segnalate spesso in altri paesi, non si sono mai presentate in Italia, o solo in singoli rari casi.

Non si ha notizie così di epidemie da acqua potabile, quali si sono avverate in Portogallo, e in Francia, e in Grecia, o tra minatori, come segnalate in Giappone, Francia, Inghilterra, o casi d'infezione per morso di ratti. Singoli casi sono stati segnalati fra individui addetti a lavorazione in ambienti dove i ratti sono frequenti (fornai, macellai ecc.), oppure per infezioni da laboratorio.

Oltre all'uomo, possono ammalare parecchi animali: scimmie, cani, gatti, volpi, maiali, capre. La loro importanza però in epidemiologia umana è molta scarsa. Ne fa eccezione il cane che sembra infettarsi spesso (a Roma il 35,9% dei cani esaminati da Babudieri e Castagnoli ⁽⁴⁵⁾ hanno dato una reazione serologica positiva per la leptospira), e di cui è noto, all'estero, qualche caso di trasmissione della malattia all'uomo.

Bisogna ancora accennare al fatto che in molte acque si riscontra una leptospira morfologicamente indifferenziabile da *L. ictero haemorrhagiae*, però non patogena per gli animali. Tale spirocheta, che recentemente Babudieri e Archetti ⁽⁴⁶⁾ hanno trovato anche negli acquedotti di Roma e di Trieste, potrebbe, secondo certi AA. [specie Baermann e Zuelzer ⁽⁴⁷⁾, Sardijto ⁽⁴⁸⁾] in particolari circostanze divenire patogena e trasformarsi in autentica *L. ictero-haemorrhagiae*. Tale opinione è però contrastata dalla maggior parte degli studiosi e appare poco probabile.

⁽⁴⁶⁾ BABUDIERI B. e ARCHETTI I., « Isolamento di leptospire dall'acqua potabile », Bull. e Atti R. Accad. Med. Roma (1942), in corso di stampa.

⁽⁴⁷⁾ BAERMANN G. e ZUELZER M., « Die Einheitlichkeit aller tier und menschenpathogenen Spirochaeten vom Typus der Spirochaeta icterogenes syn. icterohaemorrhagiae und der mit ihr verwandten Wasserspirochaete vom gleichem Typus », Zbl. f. Bakt. (orig.), 105, 345 (1928).

⁽⁴⁸⁾ SARDJITO, « Unwandlung von antigenen Eigenschaften und zugleich Avirulentwerden eines Rattenleptospirastammes durch Züchtung im Wasser », Zbl. f. Bakt. (orig.), 126, 395 (1932).

Penetrata nell'organismo la leptospira si diffonde e moltiplica nel sangue. Ne scompare dopo 4-8 giorni per localizzarsi negli organi interni e specie nel rene. La spirocheturia inizia di solito dopo 10-14 giorni dall'inizio della malattia e può persistere per lungo tempo.

Il quadro sintomatologico che la spirocheta determina è molto vario e differisce da caso a caso. Consideriamo quello che è il quadro più comune:

Dopo un periodo d'incubazione che si aggira sui 7-8 giorni, la malattia inizia per lo più bruscamente, con febbre che raggiunge valori anche notevolmente elevati ($39,5^{\circ}$ - 40°), cefalea intensa, mialgie specialmente intense alle regioni sacrali e alla nuca, che spesso presenta una certa rigidità; più rare sono le ostealgie. L'ammalato è profondamente abbattuto, il polso è frequente, piccolo, ipoteso. In qualche caso compare all'inizio un esantema diffuso al tronco, per lo più morbilliforme, talvolta scarlattiniforme; è abbastanza frequente l'herpes labiale. Le congiuntive sono iniettate e l'ammalato lamenta fotofobia.

All'esame del paziente si nota abbastanza spesso una tumefazione delle linfoghiandole, alle volte limitata a quelle corrispondenti al punto d'ingresso della spirocheta. Il fegato può essere lievemente ingrossato, c'è spesso modica splenomegalia.

Al 4° - 5° giorno di malattia può comparire l'ittero. Ripeto però ancora, che oltre la metà dei casi di infezione da leptospira ha un decorso anitterico.

L'ittero, di solito intenso, ha una speciale tonalità cromatica: è il cosiddetto « ittero arancione », e si accompagna a ritenzione pigmentaria e salina. Le feci presentano per lo più una certa decolorazione, senza essere però quasi mai decolorate del tutto. E' caratteristica dell'ittero spirochetico, il fatto di non dare per lo più bradicardia.

Nei casi favorevoli l'ittero va lentamente attenuandosi, fino a scomparire in un periodo di 20-30 giorni.

In una grande percentuale di casi, alle lesioni epatiche s'accompagnano lesioni renali, che si manifestano con albuminuria più o meno intensa e con modica ematuria e cilindruria. Il tasso azotemico è costantemente aumentato, e il suo studio è di importanza capitale nella prognosi

della malattia. I casi con iperazotemia notevole (fino a 9,20 g %) hanno di solito esito infausto.

L'oliguria che si stabilisce precocemente, ha una durata non lunga; nei casi favorevoli, alla fine della prima settimana, si ha una crisi urinaria, con emissione di 4-6 litri di urina nelle 24 ore, a cui segue un rapido miglioramento dei segni renali.

Dopo 4-7 giorni dall'inizio della malattia, e nei casi in cui compare l'ittero, col manifestarsi di questo, la febbre cade per crisi. Però dopo un periodo di apiressia che per lo più non oltrepassa i 4-7 giorni, si ha una caratteristica ripresa febbrile, che manca ben di rado in questo tipo di infezioni. La febbre raggiunge però valori inferiori a quelli segnati all'inizio della malattia, ed è di breve durata (1-3 giorni). Di rado si può avere una seconda ripresa febbrile.

La convalescenza è di solito di lunga durata, e contrassegnata da una intensa astenia che solo lentamente scompare. Caratteristica delle leptospirosi è lo stabilirsi, di solito precoce, di un'anemia discreta, con carattere per lo più lievemente ipercromico, che solo molto lentamente si ripara.

Nei convalescenti da forme gravi si constata con discreta frequenza la caduta dei capelli, alle volte sotto forma di chiazze, così come si osserva nell'alopecia sifilitica.

Nelle forme più gravi di leptospirosi, l'ittero compare molto precocemente, anche in seconda giornata, e la sua intensità è molto elevata. Ad esso s'accompagna notevole oliguria, con cilindruria ed ematuria; l'azotemia raggiunge valori molto alti ed il paziente entra in coma e muore 7-12 giorni dopo l'inizio. Più di rado la morte sopravviene più tardi ed è dovuta alle gravi lesioni renali.

In alcuni casi la leptospirosi può decorrere sotto una speciale forma clinica, che è stata specialmente ben studiata in Francia, ma osservata anche da noi [Dall'Acqua (²²)], la cosiddetta « meningite spirochetica ».

Nella massima parte delle infezioni da leptospire non mancano segni meningei: una certa rigidità nucale, che può arrivare al Kernig, cefalea, vomito. La pressione del liquor è quasi sempre modicamente aumentata.

In alcuni casi però, sia con presenza di ittero, che più spesso in assenza di questo, il quadro meningeo raggiunge una intensità tale da farlo predominare su ogni altro segno clinico, e da giustificare, per lo meno dal punto di vista clinico, la denominazione data da Costa e Troisier ⁽⁴⁹⁾, di « meningite spirochetica pura ».

In queste forme, raramente da noi riconosciute e che probabilmente vanno sotto il nome di « meningite linfocitaria benigna » il liquor esce con pressione aumentata, e presenta una reazione citologica di media intensità con polinucleosi e linfocitosi successiva. C'è una modica albuminasi; la reazione del benzoino colloidale è per lo più normale. Ciò che sorprende talvolta è la discordanza fra l'intensità del quadro sintomatologico e la scarsezza di alterazioni del liquor. Nel liquor si può trovare la leptospira. Essa è però presente anche nel sangue e nell'urina, sì che anche i cosiddetti casi di « meningite spirochetica pura » non sono altro che manifestazioni locali di una malattia generale. In essa però i segni renali sono piuttosto scarsi e manca spesso la ripresa febbrile.

La meningite spirochetica ha per lo più un decorso benigno e termina di solito con la guarigione.

In questi ultimi tempi sono state rese note, specie in Francia, molte osservazioni, le quali attribuiscono alla leptospira di Inada e Ido la responsabilità di alcune manifestazioni morbose di oscura interpretazione. Tra queste ricordo lesioni oculari, sotto forma di iriti, coroiditi, cheratiti, lesioni nervose periferiche e centrali (neuriti, paralisi), manifestazioni vascolari (aortite, flebiti), renali (nefrite cronica), epatiche (cirrosi), ecc.

Ricordiamo ancora che sono stati descritti casi a decorso atipico, con febbre prolungata, o con sintomatologia polmonare; o lievi, quasi asintomatici.

LEPTOSPIROSI DELLE RISAIE

Le risaie, dove grandi distese d'acqua tiepida quasi stagnante, ricca di sostanze organiche, costituiscono l'ambiente più adatto alla vita delle leptospire, rappresentano in Italia il più importante focolaio di infezione per le leptospirosi. Nelle operazioni del trapianto e della monda, i lavo-

⁽⁴⁹⁾ COSTA S. e TROISIER J., « La méningite dans la spirochètose ictérohémorragique », Presse Méd., 189 (1917).

ratori restano per lunghe ore con le gambe immerse nell'acqua e nel fango, e con facilità attraverso la cute integra o presentante piccole lesioni, le leptospire penetrano nell'organismo.

Nelle risaie sono frequenti i topi campagnoli ed anche un topino speciale: *Micromys minutus sorcinus*, il quale, come Mino ⁽²⁸⁾ ha di recente dimostrato, è di frequente portatore di leptospire. Si comprende quindi come tali acque siano spesso infestate. Bisogna qui ancora accennare che forse in queste forme di leptospirosi il topo o ratto portatore ha una importanza minore che per *L. ictero-haemorrhagiae*. Forse nelle acque delle risaie le leptospire riescono non solo a sopravvivere a lungo, ma anche a moltiplicarsi, sì che, come Babudieri e Bianchi ⁽³⁶⁻³⁸⁾ hanno dimostrato in due casi, si può con discreta facilità ritrovarle e isolarle dall'acqua. Si tratterebbe cioè di una tipica infezione dal terreno, sul tipo di quanto Friedberger sosteneva avvenire per il tifo.

La leptospirosi delle risaie è una malattia stagionale: essa appare l'estate e l'autunno e coincide col periodo dei grandi lavori in risaia.

Contratta sul lavoro ed in seguito a questo, dovrebbe considerarsi una vera e propria malattia professionale [Babudieri ⁽³⁵⁾]. Essa è stata segnalata dalla provincia di Vercelli a quella di Mantova, dovunque ci siano risaie.

Come ho già ricordato, oltre che da *L. ictero-haemorrhagiae*, essa è data anche da altri tipi di leptospire: *L. bataviae*, *L. pomonae*, *L. Sejroe*, *L. grippo-typhosa*.

I casi dati da *L. ictero-haemorrhagiae* si manifestano col quadro che ho esposto più sopra. E' da rilevarsi però che in massima parte decorrono in forma lieve, per lo più senza ittero, e danno una mortalità molto scarsa. Essi costituiscono circa 1/3 del totale dei casi.

L. bataviae è la specie maggiormente diffusa nelle risaie. Trasportata dal topino delle risaie, essa dà luogo a casi sporadici, per lo più a decorso lieve, in cui l'ittero è del tutto eccezionale. L'assenza in tale spirocheta di un potere itterogeno per l'uomo e per la cavia, ha spinto Babudieri ⁽³²⁾ a considerare il tipo italiano di *L. bataviae* come una varietà a sè — varietà *oryzeti* — distinta dalla classica *L. bataviae* delle Indie Olandesi, che è altamente itterogena.

Anche i ratti e *Apodemus sylvaticus* [Mino (²⁸)] possono ospitare *L. bataviae*. E' probabile che essa infetti anche i cani [Babudieri (⁵⁰)].

Il tipo *pomona* è stato finora segnalato in una sola località — Sanazzaro dei Burgundi (Pavia) — dove ha dato nel 1938 un'epidemia che colpì circa 90 mondariso, su 129 che vi lavoravano. Anche qui non si ebbe alcun caso di ittero e la malattia decorse in forma lieve. Dall'acqua di una risaia e dai reni di un ratto, Babudieri e Bianchi (³⁶⁻³⁷) isolarono la *spirocheta* responsabile dell'epidemia. Essa è debolmente patogena per la cavia, che ne viene uccisa incostantemente, con ittero, 30-40 giorni dopo l'inoculazione.

In alcuni rari casi osservati da Mino (²⁸) e da Babudieri (³³), l'infezione era da ritenersi dovuta a *L. Sejro*, finora sconosciuta in Italia. I casi sono stati tutti anitterici.

In tre casi, lievi, Mino (²⁸) ha isolato *L. grippo-typhosa*, prima nota solo in Germania, Francia, Russia; e di 6 casi in base a reperti serologici, egli ritiene responsabile il tipo *Australis B*.

La diffusione della malattia è molto grande ed è da ritenersi che solo una minoranza di casi arrivi all'osservazione del medico e sia esattamente diagnosticata; la maggior parte degli ammalati, quando il decorso della malattia è lieve, non ricorre all'opera del medico, e considera la malattia come una « influenza », un « reumatismo », una « colica ».

Clinicamente le forme date da questi diversi tipi di leptospira si assomigliano molto e giustificano il fatto che nonostante l'eziologia diversa, esse vengano raggruppate sotto l'unica denominazione di « leptospirosi delle risaie ». Il decorso della malattia non differisce gran che da quello che ho descritto per *L. ictero-haemorrhagiae*. Qui però la malattia è molto più lieve, l'ittero manca quasi sempre, tutta la sintomatologia è più attenuata. Degna di nota è la frequenza con cui, all'inizio della malattia, si osserva un arrossamento della faringe e alle volte una certa tumefazione delle tonsille.

L'esantema è raro, l'herpes frequente, specie nelle forme da *L. pomona*. Il risentimento meningeo è frequente, ma non grave, i segni di lesioni renali, scarsi nell'infezione da *bataviae*, mancano in quelli del tipo *pomona*. La leptospiruria, frequente e precoce nelle infezioni da questo ultimo tipo, non è stata mai osservata in quelle da *L. bataviae*.

(⁵⁰) BABUDIERI B., « Agglutinine per leptospire nel siero di cani di Milano », questi Rendiconti, 3, 675 (1940).

Merita notare che molto spesso la malattia esordisce con vomito e con dolori intensi, a tipo spastico, ai quadranti superiori dell'addome. Talvolta c'è diarrea. In qualche caso è stato osservato delirio.

Anche qui la convalescenza che segue i casi anche leggeri, è lunga, l'astenia profonda, l'anemia si ripara con lentezza e difficoltà.

Le complicanze debbono essere molto rare: in un solo caso ho osservato una irite probabilmente consecutiva ad un'infezione da *L. bataviae*.

DIAGNOSI

Nei casi tipici, specie se l'ittero è presente, è sufficiente il quadro clinico per porre la diagnosi; più spesso però questa potrà essere solo sospettata, ed al laboratorio spetterà di confermarla.

Numerose sono le ricerche a cui il laboratorista può ricorrere. Piuttosto complesse però, alcune di dubbio valore, comunque non alla portata di qualsiasi medico pratico. Per la loro importanza tre però spiccano sulle altre: l'emocultura, l'inoculazione in cavia, e la prova di agglutinazione-lisi. La prima e la seconda vanno eseguite nei primi giorni di malattia, quando la spirocheta si trova in circolo, la terza dopo 8-10 giorni.

L'emocultura si pratica prelevando con cautele di asepsi, alcuni cm³ di sangue da una vena del paziente, e versandolo in alcune provette contenenti 5-10 cm³ di uno dei numerosi terreni di cultura proposti per questo scopo. Fra questi consiglio la seguente formula:

Siero di coniglio	cm ³ 100
Acqua di fonte autoclavata e filtrata più volte (per liberarla dall'eccesso di sali di calcio)	cm ³ 1000
Fosfato monopotassico Sørensen (KH ₂ PO ₄)	g 0,27
Fosfato disodico Sørensen (Na ₂ H PO ₄ 2H ₂ O)	g 2,018

Se ne versano 5-6 cm³ per provetta e si tindalizza a 58° per un'ora, tre giorni di seguito.

La provetta viene tenuta a 28°, e alle volte, già dopo 2-3 giorni, le spirochete si moltiplicano talmente da divenire visibili.

Un'altra prova che viene spesso praticata, è quella dell'inoculazione in cavia. Convien iniettare in peritoneo a cavie che non superino i 250 g di peso, 3-5 cm³ di sangue o di centrifugato d'urina del paziente.

Nelle infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae* la cavia per lo più muore dopo 6-8 giorni, con ittero ed emorragia; in quelle dagli altri tipi di lepto-

spire, per lo più sopravvive, però si può ottenere in cultura la spirocheta salassando l'animale in 5^a-6^a giornata, o si può dimostrarne indirettamente l'esistenza, ricercando dopo due settimane la presenza di agglutinine nel siero.

La prova di agglutinazione e lisi si fa mescolando diluizioni scalari del siero in esame con una cultura abbondante di spirochete in terreno liquido, ed esaminando il risultato al paraboloide dopo 2 ore di termostato. Nei casi positivi le spirochete si vedono raccogliersi in ammassi compatti che vengono successivamente attaccati dalle lisine, sì da trasformarsi in agglomerati di minuti granuli dotati di vivi movimenti browniani. Il tasso della agglutinine raggiunge spesso valori elevati, fino a 1:10.000.000 in un caso di Babudieri. Per essere considerato sicuramente positivo il tasso deve raggiungere per lo meno il valore 1:500-1:1000.

Gli anticorpi provocati dalle singole specie di spirochete sono specifici, e quindi è necessario usare numerosi ceppi di leptospire.

In queste prove si possono incontrare numerose cause di errore, e specialmente quella costituita dalla comparsa di agglutinzioni aspecifiche e dalla formazione, nelle culture, di agglomerazioni di leptospire, che possono simulare un'agglutinazione.

Convieni perciò far eseguire questa prova in un laboratorio specializzato. In Italia esse vengono eseguite gratuitamente nel laboratorio batteriologico dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma. Poichè il tasso delle agglutinzioni è in rapporto con la giornata di malattia, non bisogna mai trascurare quest'ultima indicazione, quando si invia un campione di sangue o di siero per esame.

Tra le altre prove di laboratorio che talvolta vengono usate, ricordo ancora la deviazione del complemento e la prova di protezione sulla cavia che in alcuni casi possono dare indicazioni preziose.

Nell'urina le leptospire si possono talvolta vedere direttamente osservando al paraboloide il sedimento ottenuto con una prolungata centrifugazione ad alta velocità.

PROFILASSI E TERAPIA

Data l'importanza che i ratti e i topi hanno nella diffusione delle leptospire, è ben comprensibile che la lotta contro questi roditori costituisca il principale provvedimento profilattico contro la malattia.

In alcuni casi dove le leptospirosi sono molto diffuse (Giappone) si è proceduto ad opere di drenaggio del terreno per eliminare l'acqua stagnante, o si è disinfettato il suolo con la calcinamide o l'ipoclorito. Tali provvedimenti non sono evidentemente attuabili in risaia.

Le classi di lavoratori più esposte all'infezione (fognatori) possono proteggersi indossando stivaloni e guanti di gomma, che impediscono all'acqua infetta di bagnare la pelle. Tale provvedimento, molto oneroso se applicato in grande scala, non è attuabile in risaia, dato il grande impaccio che simili indumenti darebbero se indossati per molte ore sotto il sole estivo. Poco pratiche sono anche le pomate protettive, preconizzate da qualcuno.

In Giappone si sono fatte su larga scala prove di vaccinazione di minatori, usando un vaccino fenolato. I risultati sembrano buoni, e nei gruppi vaccinati la morbilità è scesa ad $1/9$ rispetto a quella dei non vaccinati. Da noi simili prove non sono state fin'ora eseguite, e dato il carattere per lo più lieve della malattia, la convenienza della vaccinazione è per noi alquanto dubbia.

Ricorderò ancora che da poco la denuncia della leptospirosi è in Italia obbligatoria.

In quanto alla terapia, oltre a quella sintomatica, e qui sono specialmente efficaci le ipodermi e le flebotomi con soluzioni glucosate, si può ricorrere al siero specifico. Questo, se impiegato precocemente e in dosi generose ($40-100 \text{ cm}^3$) dà risultati molto brillanti. In Italia viene preparato dall'Istituto Superiore di Sanità.

I preparati idrosolubili di bismuto, hanno dimostrato, nell'esperimento negli animali, una certa efficacia. Soltanto di rado sono stati usati sull'uomo. Non bisogna dimenticare che gli arsenobenzoli sono, nella terapia della leptospirosi, non solo inefficaci, ma dannosi, ed è quindi un errore quello di usarli, come parecchi medici ancora fanno. Inefficaci sono pure i sulfamidici.

RIASSUNTO

L'A. espone lo stato attuale delle nostre conoscenze sul problema delle malattie da leptospire in Italia.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di batteriologia.
