

45. Giacomo MARIANI. — Osservazioni e ricerche sulla diagnosi sierologica del tifo esantematico.

I numerosi casi di tifo esantematico verificatisi in Europa durante l'attuale guerra, hanno permesso di fare molti ed interessanti studi.

Steuer ⁽¹⁾, Goeters ⁽²⁾, Maly ⁽³⁾, Stürm ⁽⁴⁾, Walther ⁽⁵⁾, Dennig ⁽⁶⁾, Schäfer ⁽⁷⁾, Sonnenschein ⁽⁸⁾, Lydtin ⁽⁹⁾, Kunert e Buch ⁽¹⁰⁾, Schutz e Messerschmidt ⁽¹¹⁾, Ahrens ⁽¹²⁾, Ding ⁽¹³⁾, Forsmann ⁽¹⁴⁾, Schmidt ⁽¹⁵⁾, Meyer ⁽¹⁶⁾ ecc. hanno fatto ricerche ed osservazioni sulle agglutinine anti-Proteus X ed anti-Rickettsie negli ammalati, nei convalescenti e nei vaccinati.

Quanto ho messo in evidenza in Etiopia, in Libia ed in Italia mi permette di trattare alcune delle questioni prese in esame dagli AA. citati che debbono essere chiarite per non incorrere in errori, specialmente nel campo diagnostico.

I riferimenti a quanto ho fatto in collaborazione con Borra ⁽¹⁷⁾, D'Ignazio ⁽¹⁸⁾ e Modica ⁽¹⁹⁾ saranno ridotti al minimo potendo lo studioso leggere le note citate.

(1) STEUER, W., Z. Imm. Forsch., 101, 102 (1942); Z. Imm. exp. Therap., 103, 137 (1943).

(2) GOETERS W., Z. Imm. Forsch., 102, 133 (1942).

(3) MALY G., Klin. Wschr., 2, 943 (1942).

(4) STURM A., Munch. med. Wschr., 89, 733 (1942).

(5) WALTHER G., Klin. Wschr., 269 (1942).

(6) DENNIG H., Z. ärztl. Fortb., 193 (1942).

(7) SCHÄFER W., Deutsch. med. Woch., 1, 22 (1943).

(8) SONNENSCHN C., Wien. Klin. Wschr., 2, 31 (1924); Münch. med. Wschr., 2, 1795 (1924); Dtsch. med. Wschr., 1, 11 (1943).

(9) LIDTIN K., Münch. med. Woch., 1, 69 (1943).

(10) KUNERT H. e BUCH E., Z. Imm. Forsch., 102, 133 (1942).

(11) SCHÜTZ F. e MESSERSCHMIDT TH., Klin. Wschr., 2, 772 (1942).

(12) AHRENS W., Arch. Hyg., 128, 216 (1942).

(13) DING E., Z. Hyg., 124, 546 (1942).

(14) FORSMANN Y., Z. Imm. Forsch., 99, 150 (1941).

(15) SCHMIDT H., Behring-Werk-Mitt., 11, 25 (1941).

(16) MEYER W., Arch. Hyg., 128, 216 (1942).

(17) MARIANI G. e BORRA E., Giorn. Batt., 6, 769 (1937).

(18) MARIANI G. e D'IGNAZIO C., Min. Med., 6, 145 (1941).

(19) MARIANI G. e MODICA R., Riv. It. Ig. (1943) in corso di pubblicazione.

Specificità della reazione di Weil-Felix (WF). — Prima di entrare in merito alla specificità della WF deve essere ricordato che le agglutinine anti-H del *Proteus* X₁₉, non devono essere prese in considerazione per la diagnosi del tifo esantematico, essendo da tempo stabilito che le sole specifiche sono le anti-O. Un'altra questione da tener presente è quella che si riferisce alle WF anamnestiche del tifo esantematico, essendo noto che l'organismo degli individui che hanno avuto detta malattia può rispondere a stimoli aspecifici (altre malattie febbrili, inoculazione di proteine eterogene, ecc.) con l'aumento di agglutinine in circolo per il *Proteus* OX₁₉. Precisate queste due questioni, si può affermare che la WF è specifica per il tifo esantematico.

Gli ambienti nei quali ho svolto la mia attività, erano i più idonei per questo studio, essendovi la nosografia varia e le rickettsiosi molto diffuse. Sopra molte migliaia di reazioni, non ho trovato un risultato discordante con la clinica e con gli altri accertamenti di laboratorio eseguiti per controllo.

Il titolo minimo a valore diagnostico, secondo la mia esperienza, è 1/80 che, fatte poche eccezioni, compare in 6^a giornata di malattia.

Recentemente Walther si è espresso nello stesso senso, dando però valore diagnostico ad un titolo più elevato (1/160), mentre Dennig dà come molto sospetto un titolo di 1/100 che compare in 4/5 dei casi dal 5° al 10° giorno di malattia. Anche Kunert e Buch danno valore ad un titolo 1/100-1/200 quando naturalmente si possono escludere agglutinine anamnestiche.

La proposta di dar valore solo a titoli più elevati, specialmente negli ambienti dove la malattia endemica, per escludere le positività anamnestiche, non è nè pratica nè sicura. Ho invece adottato il principio di ripetere la reazione nei casi a dubbia interpretazione diagnostica: quando si tratta di tifo esantematico in atto il titolo aumenta decisamente.

In quasi tutti i testi è scritto che la WF è già positiva in 4°-5° giornata di malattia. In pratica ciò non si osserva che eccezionalmente, ma titoli superiori a 1/80 sono quasi costanti in 6^a giornata e pertanto alle affermazioni di Sturm, Maly, Lydtin, ecc., secondo le quali la WF non può essere utilizzata per la diagnosi precoce del tifo esantematico, deve essere dato solo un valore relativo.

Come da tempo ho reso noto, sono i casi gravi e quelli benigni che dànno positività tardive ed a basso titolo, ma ciò è facilmente spiegabile. Non abbiamo dati per ammettere, come vorrebbe Maly, l'esistenza di un rapporto diretto tra agglutinine anti-Proteus OX₁₉ ed anticorpi immunitari.

Le mie osservazioni su casi gravi, benigni e normali di tifo esantematico ⁽²⁰⁾ mi permettono di precisare che i titoli più elevati e le positività più precoci della WF, si osservano nei casi normali, cioè di modica gravità, mentre le positività tardive ed a basso titolo si hanno nei casi gravi ed in quelli benigni per immunità acquisita da infezione o vaccinazione pregresse.

Il valore pronostico sfavorevole delle WF negative (anergia), viene come logica conseguenza, ma tenendo però presente che lo stesso fenomeno si può produrre anche per immunità parziale.

Nei convalescenti la WF rimane ancora positiva per poco tempo. A conclusione delle ricerche eseguite in Etiopia affermavo che il titolo agglutinante per il Proteus X₁₉ pur aumentando in qualche caso nei primi giorni di convalescenza, in generale diminuisce rapidamente tanto che dopo 1-2 mesi dalla guarigione è spesso inferiore a 1/200. Altre ricerche recenti mi hanno permesso di confermare le precedenti osservazioni e che in pratica dopo 3 mesi dalla fine della malattia la WF può considerarsi negativa almeno da 1/80. Del resto le ricerche di Schutz-Messerchmidt e Meyer hanno confermate queste mie osservazioni.

Incidentalmente ricordo che a conclusione di ricerche eseguite nel 1941 affermavo che la reazione di WF con il liquido cefalo-rachidiano non ha pratiche applicazioni diagnostiche.

Sonnenschein ha trattato recentemente della WF nelle infezioni da Proteus « pseudo reazioni ». Queste agglutinine sono termostabili nelle infezioni profonde, generalizzate, e termolabili in quelle localizzate, superficiali, non potendosi pertanto in quest'ultimo caso differenziare dalle WF positive nel tifo esantematico. Egli spiega questi casi con i rapporti esistenti (Russia) tra traumatizzati e casi di tifo esantematico che diffonderebbero il Proteus X₁₉ favorendo così tali infezioni.

⁽²⁰⁾ MARIANI G., *Annali Igiene*, 9, 440 (1937); idem, 2, 65 (1943); *Min. Med.*, 49, 573 (1941); *Z. Hyg.*, 125, 100 (1943).

L'A. non ha ben precisato il tipo delle agglutinine messe in evidenza, se anti-O o anti-H, ciò che a mio giudizio ha una fondamentale importanza nella discussione, essendo noto che generalmente nelle infezioni da *Proteus* le agglutinine che si mettono in evidenza sono anti-H e pertanto nettamente differenziabili da quelle del tifo esantematico.

Il fenomeno potrebbe essere in rapporto alla tendenza spontanea che ha il *Proteus* a passare alla fase H. Anche per i casi di Steuer di positività della WF negli individui affetti di ittero grave, deve essere ben precisato il tipo dell'agglutinazione prima di infirmare la specificità della reazione.

Particolarità tecniche della reazione di Weil Felix. — Le questioni recentemente trattate da alcuni degli AA. citati sono: utilizzazione della goccia essicata di sangue e del *Proteus* OX₁₉ conservato allo stato secco. Altre questioni alle quali mi sono interessato sono: WF sul coagulo e sul sangue cadaverico, tecnica della centrifugazione applicata alla WF, tempo d'incubazione della WF, resistenza delle agglutinine al calore. Si tratta di argomenti di rilevante importanza pratica sui quali ritengo utile riferire le conclusioni della personale esperienza.

I risultati della WF sulla goccia di sangue essicata (Kudicke e Steuer, Ahrens, Rose, Wohlrab, Muckter), non hanno in tutti i casi un valore diagnostico certo e pertanto il metodo dovrà essere adottato solo quando non è possibile eseguire la reazione con l'abituale tecnica e ciò vale anche per gli altri metodi rapidi proposti (Schäfer ecc.).

La mia esperienza con il *Proteus* conservato mi consente di consigliarne senz'altro l'impiego (Meyer e Rohrmann ⁽²¹⁾, Tietz e Carlé ⁽²²⁾, Ahrens), avendo osservato che l'uso delle colture fresche può essere causa di errori particolarmente nei laboratori non specializzati. Sospensioni formulate o fenicate di colture in fase O o rese tali artificialmente con alcool o cloroformio, sono impiegate su larga scala, ma non siamo ancora in grado di dire quale sia la migliore. Carlinfanti ⁽²³⁾ recentemente ne ha preparata una che ha dato risultati lusinghieri.

(²¹) EYER H. e ROHRMANN R., Z. Hyg., 122 (1940).

(²²) TIETZ W. e CARLÉ H., Dtsch. Mil. arzt., 339 (1942).

(²³) CARLINFANTI E., Boll. Soc. It. Microbiol., 14, 27 (1942).

Sono giunto a semplificare come segue la preparazione di *Proteus* X₁₉ conservabile partendo da ceppi di collezione, quindi in fase inevitabilmente mista O-H. Essi vengono passati per 4-5 giorni ogni 24 h, su agar fenicato all'1°/00; poi seminati in piastre Roux pure di agar fenicato all'1°/00; la patina batterica di 24 h delle piastre Roux viene raccolta con soluzione fisiologica al 5°/00 e filtrata per Seitz K. Sul filtro d'amianto, essiccato (a 37° per qualche ora), restano aderenti i germi. Il disco di amianto può essere conservato a temperatura ambiente, in qualsiasi posto, senza precauzioni di sterilità. Quando si devono eseguire delle WF si taglia un pezzo d'amianto mettendolo in soluzione fisiologica fenicata al 5°/00 e con un'ansa si facilita la sospensione dei germi raschiando la superficie dell'amianto che poi viene eliminato filtrando per garza.

Il metodo di preparazione è semplice, economico e pratico ed i risultati da me ottenuti sono confortanti:

Reazione di Weil Felix con <i>Proteus</i> X ₁₉ secco, fresco, sospensione formolata			N o t e
Secco preparato da	Coltura fresca	Sospensione	
24 ore 1/800	1/1600	1/1600	La lettura è stata fatta dopo 12-18 ore di termostato a 37°. Il ceppo secco e fresco era quello isolato ad Addis Abeba da me e De Lotto ⁽²⁴⁾
1 mese 1/6400	1/6400	1/6400	
2 mesi 1/1600	1/1600	1/800	
3 » 1/400	1/400	1/400	
6 » 1/800	1/800	1/1600	
9 » 1/3200	1/1600	1/1600	

Colgo l'occasione per far notare che in Etiopia ed in Libia i valori della WF pur raggiungendo titoli elevati, non si sono mai avvicinati a quelli resi noti recentemente da Goeters, veramente eccezionali (sopra 1/500.000). Da notare però che nello stesso ambiente altri AA. (Sturm, Maly, ecc.), hanno osservato titoli non così elevati.

L'utilizzazione del coagulo in pratica è inevitabile, non essendo eccezionali i campioni che giungono in laboratorio senza siero (provette rotte, tappi a tenuta incompleta, ecc.). I risultati di Modica ⁽²⁵⁾ a Tripoli e di Codeoloncini ad Addis Abeba, hanno fissato il rapporto del valore agglutinante tra coagulo e siero come 1:10. La WF sul sangue cadaverico può essere eseguita con risultati attendibili, per la diagnosi retrospettiva.

⁽²⁴⁾ MARIANI G. e DE LOTTO E., Giorn. Batt. Imm., 7, 54 (1941).

⁽²⁵⁾ MODICA R., Min. Med., 46, 448 (1939); Riv. It. Ig. (1943) in corso di pubblicazione.

Me ne sono servito sistematicamente ad Addis Abeba ed in un caso a Tripoli ottenendo risultati probativi.

La tecnica della centrifugazione trova nella necessità di conoscere il risultato della WF nel più breve tempo possibile la sua applicazione. I risultati di Modica, che io posso confermare, sono convincenti.

Eccone alcuni di quelli da me ottenuti a Tripoli:

Reazione di Weil Felix	Campioni di sangue					
	1	2	3	4	5	6
Normale (lettura dopo 6h. a 37°)	1/1600	—	1/800	1/100	1/400	1/3200
Con centrifugaz. 2000 giri per 5'	1/1600	1/50	1/1600	1/200	1/400	1/3200

La durata del tempo d'incubazione della WF, riferita dalla maggior parte dei trattati, è inferiore alla reale. Ecco i risultati di recenti osservazioni fatte in collaborazione con Modica:

Reazione di Weil Felix, lettura dopo	Campioni di sangue					
	1	2	3	4	5	6
3 ore di termostato a 37°. . .	1/400	1/800	1/1600	1/400	1/3200	1/1600
6 » » » . . .	1/400	1/1600	1/3200	1/1600	1/6400	1/3200
18 » » » . . .	1/800	1/3200	1/6400	1/1600	1/6400	4/3200

Ne viene come conclusione che il risultato definitivo della WF non si ha prima di 6 h di termostato a 37° e che in una elevata percentuale di casi è necessario un periodo d'incubazione più lungo.

A proposito della resistenza delle agglutinine al calore concludevo le mie osservazioni affermando che il metodo, pur potendo teoricamente servire per differenziare le agglutinine anti-Proteus X specifiche e non specifiche per il tifo esantematico, in pratica non viene utilizzato. Gaase ⁽²⁶⁾ ha recentemente stabilito che a 56° il 67% dei sieri non si modifica e nel 33% il titolo si abbassa, mentre a 70° scompare in tutti.

Agglutinine anamnestiche nel tifo esantematico. — E' questo un fenomeno messo in evidenza da tempo e le mie osservazioni del 1938 lo hanno confermato. Di particolare interesse pratico negli eserciti e comunque nelle comunità vaccinate contro le malattie del gruppo tifi-paratifi, sono le agglutinine anamnestiche della vaccinazione a proposito delle quali riassumo quanto ho messo in evidenza ad Addis Abeba, nei militari ed operai italiani vaccinati con il vaccino TABCh (tetravalente di Castellani).

(²⁶) GAASE A., Zeit. Imm. exp. Therap., 103, 154 (1943).

Il 30% circa dei vaccinati (da 6-12 mesi) ammalatisi di tifo esantematico ha presentato in circolo agglutinine per il *Bacterium typhi* e meno frequentemente per i para-typhi. Il titolo agglutinante, nella maggioranza dei casi, in 6-18° giorno di malattia ha raggiunto 1/100 e verso la fine 1/200-1/400, sorpassando in qualche raro caso 1/1000. I dati riferiti recentemente da Goeters e da Dennige confermano i miei.

Ho fatto notare nella nota citata la necessità di evitare nella pratica false interpretazioni diagnostiche del fenomeno, specialmente nei casi benigni di tifo esantematico con WF positiva tardivamente e solo a basso titolo.

La reazione di Weil Felix nei vaccinati per il tifo esantematico. — A questo proposito abbiamo dati discordanti tra i diversi ricercatori. Ri-ferisco brevemente le osservazioni da me fatte, che si accordano con quelle della maggioranza degli AA. La WF nei vaccinati con vaccino Weigl è negativa, non tenendo conto s'intende dei valori inferiori a 1/80. Anche usando vaccini costituiti da Rickettsie coltivate in vivo nel polmone di topolino o di coniglio, uccise poi con formolo od acido fenico, non ho osservato agglutinine per il *Proteus* X₁₉; Giroud invece ⁽²⁷⁾ ha trovato positiva la WF nell'85% dei vaccinati con vaccino Weigl e Goeters recentemente ha comunicato di averla trovata positiva in 1/3 dei vaccinati, con un massimo dalla 6^a alla 10^a settimana dopo la vaccinazione, ad un titolo compreso tra 1/100 e 1/400. Tali agglutinine erano tipicamente granulari differenziandosi da quelle « fiocose » degli ammalati di tifo esantematico. Come ho già riferito a questo proposito, le agglutinine specifiche del tifo esantematico sono solo quelle anti-O (granulari) e pertanto non sono riuscito a rendermi conto di quanto ha comunicato questo A., salvo che io abbia male interpretato ciò che egli ha esposto.

L'agglutinazione H (fioccosa) del *Proteus* X₁₉ non deve neppure essere presa in considerazione per la diagnosi di tifo esantematico ed è pertanto improprio chiamarla « aspecifica ». Aspecifiche sono le agglutinine anti-O ad un titolo superiore ad 1/80 nei casi nei quali si può sicuramente escludere un tifo esantematico in atto e pregresso od una vaccinazione (con Rickettsie vive) e la mia esperienza mi permette di asserire che esse sono veramente eccezionali tanto da non dover preoccupare in pratica.

(²⁷) GIROUD P. e PANTHIER R., Ann. Inst. Past., 68, 381 (1942).

Sulla WF nei vaccinati con il metodo Weigl e che hanno contratto il tifo esantematico, ho qualche esperienza avendone osservati in Etiopia 9 casi sopra 17.000 individui così immunizzati.

Riassumo brevemente le osservazioni fatte in collaborazione con D'Ignazio:

N. d'ordine	Manifestazioni cliniche				Reazioni di Weil Felix	Vaccinazione	
	Durata febbre	Manifestazioni cutanee	Manifestazioni nervose	Durata conval.		Dose	Tempo trascorso dalla vaccinaz.
1	10	Scarse	Nessuna	6	Dal 7 ^o g. di malattia al 3 ^o di convalescenza 1/80	1/2	12 mesi
2	13	»	»	7	dal 7 ^o all'11 g. di malat. 1/100	1/3	12 »
3	10	»	»	6	al 9 ^o g. di malat. 1/400	1/2	12 »
4	11	abbond.	delirio	14	all'8 g. di malat. 1/40; 10 ^o 1/80; 6 ^o g. di convalescenza 1/100	1/2	12 »
5	14	»	tifoso	8	all'11 g. di malattia 1/400	1/2	12 »
6	14	scarse	»	8	all'11 g. di malattia 1/400	1/3	11 »
7	12	»	nessuna	6	all'8 ^o g. di malattia 1/100	1/3	11 »
8	11	abbond.	»	7	al 7 ^o g. di malattia 1/100; all'11 ^o 1/200	1/3	11 »
9	14	»	»	7	all'8 ^o g. di malattia 1/80; al 10 ^o 1/400	1/2	12 »

Non vaccinati: esempi presi a caso durante lo stesso periodo epidemico

10	14	abbond.	delirio	15	Al 7 ^o g. di malattia 1/200; al 10 ^o 1/200; al 14 ^o 1/3200	—	
11	15	»	tifoso	18	al 6 ^o g. di malattia 1/100; al 12 ^o 1/1600; al 15 ^o 1/6400	—	
12	15	»	»	12	all'8 ^o g. di malattia 1/400; al 2 ^o di convalescenza	—	

I dati confrontati tra vaccinati e non vaccinati sono stati riassunti anche come segue:

Particolarità cliniche dei casi	Vaccinati (da circa un anno)	Non vaccinati
Durata della febbre (in giorni).	11-12	14-15
» » conval. » . . .	7-8	13-14
Manifestazioni cutanee. . . .	scarse 60 ^o / _o ; abbond. 40 ^o / _o	scarse 10 ^o / _o ; abbond. 90 ^o / _o
» » nervose.	assenti 60 ^o / _o ; scarse 40 ^o / _o	» 20 ^o / _o ; » 80 ^o / _o
Complicazioni	nessuna	40 ^o / _o
Reazione di Weil Felix	positiva a basso titolo	positiva ad alto titolo
Mortalità.	0	25 ^o / _o

Non è qui il caso di discutere il valore della vaccinazione Weigl. Solo ricordo che pur avendo impiegato in Etiopia dosi ridotte di vaccino, nessun caso di tifo esantematico si è verificato nei vaccinati sino a 11 mesi dalla vaccinazione, contro numerosi casi nei non vaccinati, e che i casi

verificatisi nei vaccinati dopo circa 1 anno, hanno avuto un decorso benigno. Per ciò che si riferisce alla WF era manifesto un titolo molto più basso che non nei vaccinati ed una conseguente più tardiva positività da mettersi in rapporto presumibilmente con la benignità dell'infezione. Goeters invece ha osservato nei vaccinati che hanno contratto il tifo esantematico, titoli elevatissimi come nei non vaccinati: mentre Steuer ha confermato che i vaccinati che si ammalano sono cattivi produttori di agglutinine specifiche.

L'agglutinazione delle Rickettsie ed altre reazioni sierologiche. — Anche recentemente alcuni AA. (Mosing ⁽²⁸⁾, Maly, Walther, ecc.) hanno sostenuto che è da preferirsi per la diagnosi di tifo esantematico, la ricerca delle agglutinine per le Rickettsie (reazione di Weigl [*]) a quella per il Proteus X₁₉. La mia esperienza invece non mi autorizza a concludere in questo senso, anche indipendentemente dalle difficoltà tecniche della reazione e di quelle ancor maggiori per procurarsi una sospensione di Rickettsie agglutinabili.

La maggior persistenza in circolo di agglutinine per le Rickettsie che non per il Proteus X₁₉ nei soggetti che hanno avuto la malattia, rende difficile l'interpretazione dei risultati della reazione di Weigl, particolarmente negli ambienti dove il tifo esantematico è endemico. Ho poi notato valori relativamente alti della reazione di Weigl in individui di razza bianca con malattie infettive in atto non da Rickettsie e che sicuramente non avevano avuto il tifo esantematico, e per contro individui affetti da tifo esantematico nei quali la reazione di Weigl non ha raggiunto o superato i limiti minimi a valore diagnostico.

Ecco alcuni esempi tratti dai protocolli del laboratorio:

Diagnosi clinica	Razza	Reazione di Weil Felix	Reazione di Weigl
Tifo esantematico	bianca	7° g. + 1/800; 13° g. + 1/3200	7° g. + 1/20; 13° g. + 1/40
» »	nera	11° g. + 1/800; 14° g. + 1/800	11° g. + 1/40; 14° g. + 1/80
» »	»	9° g. + 1/200; 11° g. + 1/400	9° g. + 1/40; 11° g. + 1/40
Tifo addominale	bianca	10° g. — ; 16° g. —	10° g. + 1/40; 16° g. + 1/40
» »	nera	8° g. + 1/50; 18° g. + 1/50	8° g. + 1/20; 18° g. + 1/80
Infez. intestinale	»	11° g. — ; 14° g. —	11° g. + 1/20; 14° g. + 1/160

⁽²⁸⁾ MOSING H., Bull. Off. Inter. Hyg. Publ., 8, 1715 (1938).

(*) Otto e Munter si erano interessati all'agglutinazione delle Rickettsie prima che Kankowski elaborasse la tecnica dell'agglutinazione che attualmente è generalmente nota come reazione di Weigl.

Ed ecco le conclusioni alle quali sono giunto nella nota citata:

« Non condivido il parere degli AA. che ritengono la reazione di Weigl da preferirsi alla WF per la diagnosi del tifo esantematico, perchè in pratica avrebbero molte incertezze ».

Sonnenschein studiando sierologicamente delle infezioni da *Proteus* viene indirettamente a confermare lo scarso valore diagnostico della reazione di Weigl.

La reazione di Weigl nello studio delle rickettsiosi è invece utilissima, perchè la cavia ed altri animali di laboratorio rispondono in modo costante ed uniforme con la produzione di agglutinine per le Rickettsie anche quando non presentano manifestazioni cliniche della malattia (forme inapparenti).

Riferisco alcuni dei risultati ottenuti durante ricerche eseguite a Leopoli nell'Istituto del prof. Weigl e ad Addis Abeba nel laboratorio delle rickettsiosi.

Su molte centinaia di cavie infettate in serie per la conservazione di alcuni ceppi di *Rickettsia prowazeki*, isolati sull'altipiano etiopico, ho ottenuto i seguenti risultati

Prima dell'infezione: negativa la ricerca delle agglutinine per le Rickettsie
 Dopo 12 gg. » » o positiva a 1/20
 » 15 » » positiva a 1/10-1/40 (fine della reazione termica)
 » 30 » » » 1/40-1/160
 » 45 » » » 1/20-1/80

Su cavie vaccinate con vaccino Weigl i risultati sono stati i seguenti:

Dose vaccinan- te ⁽¹⁾	Decorso dell' infezione ⁽²⁾			Agglutinazione Rickettsie			
	Incuba- zione gg.	Durata febbre gg.	E s i t o	Prima del trattam.	Subito dopo la vaccinaz.	Dopo 15 gg. dalla vaccinaz.	Dopo 30 gg. dal- l'infezione
1/5	9	12	Guarigione	—	—	—	1/20
1/2	—	—	Immunizzato	—	—	1/20	1/40
1	—	—	»	—	1/20	1/40	1/40
3	—	—	»	—	1/20	1/60	1/160
0	7	10	Guarigione	—	—	—	1/80
0	5	9	»	—	—	—	1/160
0	8	11	»	—	—	—	1/160
0	6	9	Morte	—	—	—	—

(¹) L'unità di misura è stata la dose pidocchio, cioè le cavie sono state vaccinate con le Rickettsie ottenute da 1/5, 1/2, 1,3 pidocchi pari a 1/500, 1/200, 1/100, 1/33 di dose umana.

(²) L' infezione è stata fatta, contemporaneamente ai controlli, 15 gg. dopo la fine della vaccinazione.

Costante la negatività della reazione di Weigl nelle cavie normali e costante la positività dopo l'infezione; dopo la vaccinazione, quando la dose vaccinante è sufficientemente grande, la reazione diventa pure positiva. Ciò permette di stabilire l'attività del vaccino indipendentemente dell'infezione di prova.

Le reazioni macroscopiche con Rickettsie coltivate nel polmone dei roditori (Hudson) ⁽²⁹⁾ secondo la mia esperienza non hanno ancora un interesse pratico essendo spesso i risultati dubbi.

CONCLUSIONE

Lo scopo di questa nota è stato quello di precisare alcune questioni sulla sierologia del tifo esantematico, particolarmente interessanti nella pratica, basate sull'esperienza fatta in Etiopia, Libia ed in Italia.

1. *Specificità della reazione di Weil-Felix.* — Tenendo presente che le sole agglutinine anti-O hanno valore diagnostico per il tifo esantematico, essendo quelle che si mettono in evidenza nelle infezioni da *Proteus* anti-H, che il titolo minimo a valore diagnostico è 1/80, che possono passare in circolo, a causa di stimoli aspecifici, agglutinine anamnestiche di un tifo esantematico pregresso, si può confermare l'assoluta specificità della reazione nel campo pratico. Sono i casi a decorso normale che presentano i titoli più elevati della WF mentre nei casi benigni ed in quelli molto gravi, i valori sono più bassi e tardivi.

2. *Particolarità tecniche della reazione di Weil-Felix.* — La WF sulla goccia secca di sangue è consigliabile riservarla ai casi di forza maggiore; il *Proteus* conservato sostituisce vantaggiosamente le colture fresche; il *Proteus* raccolto ed essicato su filtro d'amianto, secondo la tecnica descritta, ha dato nel campo pratico buoni risultati; il coagulo è utilizzabile stabilendo il rapporto con il siero come 1 a 10; la tecnica della centrifugazione applicata alla WF può riuscire utile quando interessi conoscere subito il risultato delle reazioni, tanto più che la WF normalmente dà il risultato definitivo solo dopo 6 h di termostato a 37°.

3. *Agglutinine anamnestiche nel tifo esantematico.* — Di particolare importanza pratica sono quelle per il tifo-paratifi, anamnestiche della vaccinazione.

(29) HUDSON N. P., J. inf. Dis., 67 (1940).

4. *La reazione di Weil-Felix nei vaccinati.* — Contrariamente a quanto è stato osservato da qualche A., ho sempre trovato negativa la WF nei vaccinati (vaccino Weigl e polmonare); inoltre l'ho trovata positiva solo tardivamente ed a basso titolo nei soggetti vaccinati che avevano contratto il tifo esantematico (casi benigni).

5. *Agglutinazione delle Rickettsie ed altre reazioni sierologiche.* — Nessuna delle altre reazioni sierologiche proposte è entrata nella pratica diagnostica del tifo esantematico. Anche la ricerca delle agglutinine per le Rickettsie, utilissima nello studio delle rickettsiosi, per la diagnosi della malattia nell'uomo dà risultati non sempre di facile interpretazione.

RIASSUNTO

L'A., basandosi sulla personale esperienza scientifica e pratica, ha trattato le seguenti questioni sierologiche nel tifo esantematico: specificità e particolarità tecniche della reazione di Weil Felix, agglutinine anamnestiche nel tifo esantematico, reazione di Weil Felix nei vaccinati, agglutinazione delle Rickettsie.

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