

11. Brenno BABUDIERI. — Leptospire e Leptospirosi in Italia.

Riassunto — L'A. espone lo stato attuale della diffusione delle leptospirosi in Italia e passa in rassegna i diversi tipi serologici finora identificati ed i quadri morbosi che esse determinano. Egli tratta infine della diagnosi, della profilassi e della terapia delle leptospirosi e dà rilievo alla loro importanza sociale.

Résumé. — L'Auteur expose l'état actuel de la diffusion des leptospiroses en Italie et il passe en revue les différents types sérologiques identifiés jusqu'ici et les manifestations morbides qu'ils déterminent. Il traite enfin du diagnostic, de la prophylaxie et de la thérapie des infections causées par les leptospires, signalant leur importance sociale.

Summary. — The Author gives an account of the present diffusion of leptospirosis in Italy and reviews its various serological types and the pathologic phenomena they determine. He closes his report by dealing with the diagnosis, prophylaxis, and therapy of the infections produced by leptospires and indicates their social importance.

Zusammenfassung. — Berf. behandelt die gegenwärtige Verbreitung der Leptospiren in Italien und beschreibt die verschiedenen bisher erkannten serologischen Arten und die Krankheitserscheinungen die sie hervorrufen. Sodann werden Diagnose, Prophylaxis und Therapie der Leptospirenansteckungen und ihre Bedeutung vom sozialen Standpunkt aus, besprochen.

Da circa un decennio a questa parte, un nuovo gruppo nosologico è andato via via sempre più prendendo corpo e figura in Italia: quello delle infezioni da leptospire. Non si tratta certamente della scoperta di una malattia fino allora del tutto sconosciuta, nè dell'isolamento di un nuovo tipo di agente patogeno: infatti il morbo di Weil, così come la leptospira erano ben noti già da molti anni. E' avvenuta invece un'altra cosa: quella che era stata fino allora ritenuta una malattia di grande rarità, si è rivelata invece frequentissima nel nostro paese, e la leptospira, considerata prima quasi una curiosità microbiologica e piuttosto pezzo da museo che agente patogeno di pratico interesse, si è rivelata essere causa di un gruppo di malattie infettive tra le più diffuse nel nostro paese.

Queste affermazioni sembrano esagerate a chi consulta i bollettini mensili delle denunce di malattie infettive in Italia: ad esempio nei 12 mesi dell'anno 1948 sono stati denunciati in Italia appena 153 casi di leptospirosi e 136 nel 1949 (secondo l'imprecisa terminologia ufficiale « spirochetosi ittero-emorragica »). Però è noto come questi rilievi statistici, legati esclusivamente alle denunce dei medici curanti, siano spesso imprecisi o deficienti, e ciò vale specialmente per le malattie meno conosciute e in cui una diagnosi sicura è più difficile a porsi. E questo è appunto il caso delle leptospirosi.

Che tali dati statistici siano inesatti, risulta anche dal fatto che nel 1948, soltanto tra le sierodiagnosi da me eseguite, ho avuto 362 casi positivi; nel 1949, 243 casi per quanto a me siano stati inviati soltanto i sieri di una infima minoranza dei casi sospetti, e quasi esclusivamente dalle provincie risicole dell'Italia settentrionale e dagli Istituti clinici e ospedalieri di Roma. Dal resto d'Italia, e specialmente da quella meridionale e da quella insulare, sieri sospetti non giungono mai o solo in via del tutto eccezionale.

Ritengo perciò opportuno divulgare maggiormente la conoscenza di questo gruppo di infezioni, e informare esattamente il medico pratico della loro frequenza, della loro sintomatologia e della loro epidemiologia, sì da permettergli di riconoscerle o almeno di sospettarle precocemente e di intervenire in tempo con gli efficaci mezzi terapeutici che la scienza moderna ci fornisce. E' importante anche che egli sia in grado di fare la diagnosi differenziale fra leptospirosi e un'altra infezione che alle volte assume notevole diffusione e gravità, ma che ha tutt'altra eziologia: l'epatite epidemica.

LE LEPTOSPIROSI IN ITALIA.

Nei trattati di patologia e di clinica medica, anche di data relativamente recente, il quadro della leptospirosi è descritto ancora con i sintomi classici del morbo di Weil, tra cui hanno grandissima importanza l'ittero e le emorragie. Solo talvolta cauti e scarsi accenni vengono fatti alle forme anitteriche e a quelle meningee della malattia.

Occorre invece tenere ben presente che la sindrome emorragica è una evenienza eccezionale nel quadro della leptospirosi e che l'ittero è presente soltanto in una scarsa percentuale di casi. Del resto è comprensibile che nel primo definirsi di una nuova entità morbosa siano stati i casi più gravi, con sintomatologia più appariscente, a colpire per primi gli osservatori; soltanto successivamente, con l'ampliarsi delle nostre conoscenze eziologiche, con la scoperta delle reazioni diagnostiche di agglutinazione e di lisi, ci si

è potuti render conto della reale diffusione della malattia ed attribuire ad essa quadri sintomatologici che alle volte differiscono notevolmente da quello classico fino allora noto.

Per quanto casi di morbo di Weil siano stati descritti nel nostro paese da molto tempo, e segnalazioni di una malattia infettiva con febbre, ittero ed emorragie si trovino in relazioni mediche del '700 ⁽¹⁾, è appena nel corso della prima guerra mondiale che le leptospirosi divennero oggetto di studi organici e di ricerche precise. E' infatti nel 1915 che fu isolata in Giappone ⁽²⁾, e quasi contemporaneamente sul fronte tedesco-francese ⁽³⁾, la *Leptospira ictero-haemorrhagiae*. Poco dopo lo stesso agente morbigeno fu isolato anche sul fronte italo-austriaco, e casi di leptospirosi con ittero furono descritti con grande frequenza fra le nostre truppe, specie sul fronte dell'Isonzo. Secondo MORESCHI ⁽⁴⁾ anzi, su questo fronte il 17,5 % dei casi di malattia era costituito appunto di leptospirosi. Bisogna però dire che pare improbabile che tutti i casi di ittero che allora furono diagnosticati come leptospirosi, fossero veramente tali: è probabile che con una certa frequenza si trattasse invece di epatite epidemica. Ad ogni modo in molti casi si trattava veramente di leptospirosi, e anzi uno dei primi studiosi italiani di quest'infezione, SICCONARDI, contrasse in tali ricerche un'infezione di laboratorio ad esito mortale.

Dopo la guerra casi di leptospirosi furono di tanto in tanto segnalati in Italia, ma si trattava sempre di casi sporadici, di limitato interesse.

Un nuovo capitolo nella storia delle leptospirosi italiane s'è aperto nel 1937, quando MINO ⁽⁵⁾ segnalò la grande frequenza di infezioni da leptospire, spesso anitteriche, fra le mondariso del Vercellese. Questa segnalazione diede il via ad una serie di ricerche, compiute specialmente da MINO ⁽⁵⁾, da BIANCHI ⁽⁶⁾ e da BABUDIERI ⁽⁷⁻¹²⁾, che portarono all'isolamento e alla identificazione di leptospire diverse da *L. ictero-haemorrhagiae* e fino allora sconosciute in Italia e talvolta anche in Europa. Queste ricerche e quelle in seguito compiute da ALESSIO ⁽¹³⁾, da COMESSATI ⁽¹⁴⁾, da ANGEVINI ^(15, 16) e da altri, dimostrarono che le leptospirosi sono ampiamente diffuse in tutta la Valle padana e nel Veneto, e valsero a delineare il quadro clinico ed epidemiologico di quella forma morbosa che BABUDIERI denominò « leptospirosi delle risaie ».

A parte questo ampio focolaio di malattia, un altro più ristretto focolaio era stato già da anni studiato da CANTIERI ⁽¹⁷⁾, da REITANO ⁽¹⁸⁾ e da ROMITI e SESTINI ⁽¹⁹⁾ nelle paludi di Fucecchio.

Due anni or sono un'altra interessante scoperta è stata fatta in Svizzera da GSELL ⁽²⁰⁾. Questi riuscì a dimostrare che la cosiddetta « malattia dei porcai », descritta prima da H. BOUCHET ⁽²¹⁾ e da PENSO ⁽²²⁾ in Savoia,

e ritrovata successivamente da CAMPANACCI (23) e da altri anche in Italia, era dovuta pure ad una leptospira, quella « pomonae ». BABUDIERI confermò tale reperto anche in Italia (24).

Da 13 anni ormai funziona all'Istituto Superiore di Sanità un Centro di diagnosi serologica per le leptospirosi. Tale Centro ha esaminato finora oltre 3100 sieri di pazienti ed alcune centinaia di sieri d'animali domestici, ed ha eseguito con questi circa 25.000 prove di agglutinazione e di lisi. Dai protocolli di questo centro e dalle pubblicazioni comparse in Italia in questi ultimi anni si può trarre un quadro piuttosto attendibile della diffusione delle leptospirosi in Italia, e delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche che esse presentano.

EZIOLOGIA.

Le leptospire sono esili spirochete, lunghe in media da 5 a 10 μ , larghe circa 0,15 μ , provviste di numerose spire sottili e ravvicinate, con estremità ripiegate ad uncino in modo molto caratteristico.

Data la loro estrema sottigliezza, non sono visibili a fresco con il microscopio comune. Si vedono invece bene dopo impregnazione argentea o colorazione col Giemsa, e meglio ancora, al paraboloide.

Osservate al microscopio elettronico, risultano costituite da un assistile centrale, sorta di scheletro rigido, attorno al quale s'avvolge il cilindro protoplasmatico rivestito da un'esile membrana. Sono sprovviste di cilia o di flagelli.

Molte leptospire vivono da saprofite nelle acque stagnanti o correnti, specie se a reazione neutra o debolmente alcalina. Se ne trovano con facilità anche nell'acqua potabile di grandi città. Esse sono perfettamente innocue.

Altre leptospire, morfologicamente identiche a queste, sono invece patogene. Esse si possono distinguere dalle leptospire acquicole e tra di loro, essenzialmente in base a reazioni serologiche. E' ancora discusso se i vari gruppi serologici di leptospire patogene siano da considerarsi come vere specie o come razze o tipi serologici. Ad ogni modo oltre che per il criterio serologico, spesso esse differiscono fra di loro per l'animale che è loro ospite abituale, e talvolta anche per alcune caratteristiche del quadro clinico che esse determinano.

Le specie di leptospire finora segnalate in Italia sono le seguenti:

1) *L. ictero-haemorrhagiae*: Diffusa in tutta Italia. E' trasmessa dai ratti e colpisce specialmente coloro che hanno contatto con acque infette.

2) *L. canicola*: Ne è portatore il cane. Questa specie, molto diffusa nel Nord dell'Europa, è viceversa molto rara in Italia. Alcuni singoli casi sono stati però individuati in base a ricerche serologiche.

3) *L. bataviae*: Questo tipo è l'agente più frequente della « leptospirosi delle risaie ». Sembra mancare completamente all'infuori dello ambiente della risaia. Ne è portatore il topino delle risaie (*Micromys minutus sorcinus*).

4) *L. pomonae*: E' l'agente principale, se pure probabilmente non l'unico, della cosiddetta « malattia dei porcai ». Il maiale ne diviene facilmente portatore. Sono descritti casi d'infezione da questa specie anche in persone che non hanno avuto rapporto con maiali.

5) *L. grippo-typhosa*: E' una specie frequente in Russia, in Germania, in Olanda, nel settentrione della Francia. In questi paesi ne è portatore un topo campagnolo: *Microtus arvalis arvalis*. In Italia è stata di rado riscontrata nelle zone risicole.

6) *L. Sejroe*: E' una specie a cui sono da attribuirsi alcuni rari casi di infezione avvenuti in varie località italiane, anche all'infuori dell'ambiente della risaia. Per lo meno in Danimarca ne è portatore *Mus spicilegus*.

7) *L. Saxkæbing*: Rari casi d'infezione da questa specie sono stati segnalati in risaia.

8) *L. pyrogenes*: E' stata raramente riscontrata fra i lavoratori delle risaie.

9) Tipo « Poi »: Questo tipo serologico di leptospira è stato isolato da una mondariso. Sembra essere diverso dagli altri tipi noti.

Oltre a questi tipi, è probabile che esista in Italia, per quanto non sia stata ancora segnalata, *L. mitis*, specie isolata per la prima volta in Australia, e di recente ritrovata da GSELL in Svizzera.

Non è escluso che altre specie ancora possano trovarsi in Italia, specialmente nelle zone risicole.

INFEZIONI DA LEPTOSPIRE

Nel considerare le infezioni da leptospire, occorre tener conto sia della specie che determina l'infezione, sia dell'ambiente in cui questa si manifesta, e ciò perchè se è vero che i diversi tipi serologici di leptospire causano infezioni con caratteristiche sintomatologiche alle volte particolari, è anche vero che in misura maggiore la gravità e il quadro della malattia sono determinate dall'ambiente o dalle modalità con cui l'infezione è stata contratta, e ciò a prescindere dalla specie di leptospira che è in gioco. Come

ciò avvenga, è poco chiaro e difficilmente spiegabile, pure è un dato di fatto che la quotidiana esperienza ci obbliga ad accettare. Di conseguenza nel descrivere il quadro delle infezioni da leptospire, riteniamo opportuno distinguere separatamente queste tre forme:

1) Infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae*, da *L. canicola* e da *L. Sejroe* (o *L. Saxkoebing*) (all'infuori dell'ambiente risaia).

2) Leptosirosi delle risaie.

3) Leptosirosi dei porcai.

INFEZIONI DA *L. ICTERO-HAEMORRHAGIAE*, DA *L. CANICOLA* E DA *L. SEJROE* (O *L. SAXKOEING*) (all'infuori dell'ambiente risaia):

Leptospira ictero-haemorrhagiae è la specie più diffusa in Italia, e ciò ben si comprende qualora si consideri la diffusione del suo ospite abituale: il ratto. Oltre ai ratti (*Mus alexandrinus* e *Mus decumanus*) anche i roditori del genere *Epyomis* e alcuni topi campagnoli (*Microtus*) ne possono essere portatori. Questi animali che spesso in prossimità delle fogne, nei macelli, lungo il corso cittadino dei fiumi, sono infetti in altissima percentuale, non mostrano segno di malattia, ma eliminano con le urine quantità grandissime di spirochete, che se pervengono in un ambiente adatto (acqua a pH neutro o debolmente alcalino) possono sopravvivere e restare infettanti per parecchie settimane. Anche i cani si infettano con facilità con questa leptospira, e possono pure divenire portatori. Ricerche di BABUDIERI e CASTAGNOLI ⁽²⁵⁾ hanno dimostrato che a Roma il 35,9% dei cani randagi danno reazione di agglutinazione positiva per *L. ictero-haemorrhagiae*, e che a Milano su 17 cani, 6 erano positivi.

L. Sejroe, molto più rara della precedente, ha come ospite abituale *Mus spicilegus*, ma è probabilmente ospitata anche dai ratti comuni. La sua epidemiologia coincide di conseguenza con quella di *L. ictero-haemorrhagiae*. *L. Saxkoebing* è serologicamente molto affine a *L. Sejroe* e alle volte non è possibile stabilire con esattezza se un determinato caso morbososi sia dovuto all'una o all'altra delle due specie. *L. canicola* dà rari casi nell'uomo e il contagio avviene per rapporti indiretti o diretti con cani.

L'uomo contrae quasi sempre l'infezione per contatto con l'acqua frequentata da ratti. Le persone che vanno maggiormente soggette alla infezione sono di conseguenza i bagnanti di fiumi e laghi in cui sbocchino fogne (febbre dei fiumaroli di Roma), gli operai addetti a lavori di spurgo nelle fogne o che lavorano in terreni paludosi (febbre padulina di Fucecchio) i pescatori ed i barcaioli d'acqua dolce, i contadini. Più rare sono le infezioni dovute a contatto diretto con i ratti, come può accadere a for-

nai, mugnai, macellai, che lavorino in ambienti dove i ratti sono abbondanti.

E' probabile che la leptospira possa attraversare la pelle sana; più facilmente però essa attraversa le mucose o piccole lesioni cutanee. Che essa attraversi facilmente le mucose congiuntivali o quelle delle vie respiratorie, è dimostrato dall'osservazione caratteristica che fra i bagnanti d'acqua dolce sono più spesso colpiti coloro che praticano il « crawl », stile di nuoto che obbliga a tenere il viso sott'acqua, e da quella che la leptospirosi è molto frequente fra coloro che cadono accidentalmente in acqua e che di conseguenza introducono una certa quantità di liquido nelle vie respiratorie.

Penetrata nell'organismo, la leptospira si diffonde e moltiplica nel sangue, e dopo un periodo di incubazione che s'aggira sui 7-8 giorni, dà inizio alla malattia. Essa persiste nel sangue ancora per 3-6 giorni, poi scompare per localizzarsi negli organi interni e specie nel fegato e nel rene. In quest'ultimo organo essa può persistere a guarigione avvenuta, per settimane e talvolta per mesi, venendo eliminata con le urine.

Nei casi più frequenti la malattia si manifesta all'improvviso con brivido e con febbre che può raggiungere valori anche notevolmente elevati (39,5° - 40°), cefalea intensa, mialgie, specialmente spiccate alla regione sacrale e alla nuca, che spesso presenta una certa rigidità; più rare sono le ostealgie. L'ammalato è abbattuto, si sente profondamente astenico, alle volte ha delirio. Ci può essere vomito, più raramente diarrea e dolori addominali a tipo colico.

La febbre può durare da 2 a 13 giorni, più spesso da 3 a 6, poi cade per crisi o per lisi rapida. Dopo un periodo di apiressia di 3 fino a 16 giorni, essa riprende, di solito per 1-3 giorni e poi cade, per lo più definitivamente. Di rado si ha una terza puntata febbrile.

L'ittero può comparire al 4-6° giorno di malattia; in casi molto gravi si può avere anche in 2ª giornata. Di solito è piuttosto intenso ed ha una speciale tonalità cromatica: è il cosiddetto « ittero arancione », ben diverso da quello pallido dell'epatite epidemica. Esso si accompagna a ritenzione pigmentaria e salina. Le feci presentano per lo più una certa decolorazione, ma non sono quasi mai del tutto acoliche. E' caratteristica dell'ittero da leptospirosi l'assenza di bradicardia. Nei casi favorevoli l'ittero va lentamente attenuandosi, fino a scomparire in un periodo di 20-30 giorni.

Bisogna tenere bene presente che l'ittero compare soltanto in una minoranza di casi: nella massima parte delle infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae*, la malattia decorre del tutto anitterica.

In una piccola percentuale di casi si manifesta una diatesi emorragica. Essa inizia per lo più in 3ª - 4ª giornata. Le emorragie possono essere diffuse a tutto il corpo, sottocute, sotto le mucose, negli organi interni. Alle

volte si hanno anche cospicue enterorragie. La comparsa delle emorragie è un indice di gravità della malattia: esse non sono però sempre un segno irrimediabilmente infausto.

L'herpes labiale è piuttosto frequente: non molto frequenti sono le manifestazioni esantematiche. Per lo più esse hanno un aspetto morbilliforme, alle volte uno scarlattiniforme.

Caratteristica della leptospirosi è l'iperemia intensa dei piccoli vasi della congiuntiva bulbare e di quelli episclerali. Essa non si accompagna ad una vera congiuntivite ed è un sintomo precoce e molto caratteristico della malattia.

Sono stati descritti, verso la fine dell'infezione, o anche in piena convalescenza, la comparsa di iriti, di iridociclititi e di uveiti. La prognosi di queste localizzazioni è quasi sempre favorevole.

Per quanto riguarda il sistema circolatorio, è da notarsi che spesso anche nei casi anitterici, c'è bradicardia relativa. Il polso è spesso dicroto. La pressione arteriosa è abbassata.

La leptospirosi s'accompagna quasi costantemente ad un'anemia ipocromica che scompare lentamente nella convalescenza. Per quanto riguarda i globuli bianchi, si rileva una leucocitosi neutrofila con linfopenia. Alle volte compaiono in circolo mielociti e promielociti. Gli eosinofili si riducono o anche scompaiono completamente. La velocità di sedimentazione è costantemente aumentata nel periodo acuto della malattia, e questo costituisce un importante dato diagnostico differenziale, perchè nell'epatite epidemica, nell'atrofia giallo-acuta del fegato, nell'ittero da salvarsan, la velocità di sedimentazione resta normale. Secondo AHLBERG se nello stadio acuto della malattia la velocità di sedimentazione si mantiene normale, si può escludere senz'altro la leptospirosi.

L'epato- e la spleno-megalia sono piuttosto rari, ma alle volte sono stati riscontrati. Si nota alle volte una tumefazione linfoghiandolare specie alle regioni ascellare ed inguinale.

L'interessamento renale nelle infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae* è pressochè costante, e si manifesta con l'albuminuria e la presenza di sangue e di cilindri nel sedimento. L'urobilinuria è pressochè costante, anche in assenza di ittero.

Nel periodo febbrile della malattia si ha un'oliguria che nei casi più gravi può arrivare all'anuria: alla fine del periodo febbrile compare invece poliuria, e in 24 ore il paziente arriva ad eliminare fino a 4-6 litri di urina.

Il tasso azotemico è costantemente aumentato, e il suo studio è di importanza capitale per la prognosi della malattia. I casi con iperazotemia notevole (fino a 9,20 ‰) hanno generalmente esito infausto.

A carico dell'apparato respiratorio non si hanno disturbi degni di nota. Fa eccezione un certo arrossamento delle fauci e delle tonsille.

Questa qui esposta è la sintomatologia classica dell'infezione da *L. ictero-haemorrhagiae*. Bisogna però tenere presente che essa non è necessariamente presente in tutti i casi. Il decorso delle leptospirosi è molto vario: si va dai casi fulminanti, che uccidono il paziente in due o tre giorni col quadro del collasso circolatorio e con la degenerazione emorragica dei surreni, ai casi che terminano con la morte dopo 7-20 giorni con segni di uremia o col quadro dell'atrofia giallo-acuta del fegato, ai casi di media gravità che guariscono senza lasciare reliquati ma sono seguiti da una lunga convalescenza, a quelli infine lievi, con scarsa e fugace sintomatologia.

In genere si può ritenere che i casi anitterici diano una mortalità trascurabile, mentre nei casi con ittero la mortalità può raggiungere percentuali notevoli, pur variando in rapporto a molteplici fattori.

Una forma clinica particolarmente interessante è quella della cosiddetta « meningite spirochetica ». Ho già ricordato che nel corso della leptospirosi è molto frequente un certo risentimento meningeo: c'è infatti spesso un accenno di rigidità nucale, che talvolta può arrivare al Kernig, cefalea, vomito.

In alcuni casi questo quadro meningeo assume un'intensità tale da renderlo predominante su ogni altro segno clinico, sì che in tali casi si può parlare di una vera meningite. La meningite spirochetica può accompagnarsi all'ittero (meningite associata), oppure la malattia può decorrere anitterica e con manifestazioni cliniche pressochè esclusivamente meningeae (cosiddetta meningite spirochetica pura).

In queste forme che spesso sono inesattamente diagnosticate e che vanno sotto l'etichetta di « meningite linfocitaria benigna » il liquor esce con pressione aumentata e presenta una reazione citologica di media intensità con polinucleosi e successiva linfocitosi. C'è modica albuminosi: la reazione del benzoino colloidale è per lo più negativa. Dal liquor si può isolare la leptospira, che però in tali casi è anche costantemente presente nel sangue, e talvolta anche nell'urina.

Ciò che più colpisce in tali casi è il frequente divario fra l'intensità del quadro sintomatologico e la scarsità delle alterazioni del liquor.

La meningite spirochetica ha quasi sempre un esito favorevole e termina con la guarigione clinica completa.

Ricorderò ancora che sono stati descritti casi atipici di leptospirosi, con decorso subacuto o anche cronico, con decorsi febbrili di settimane o anche mesi di durata: altri infine che hanno dato lesioni nervose irreversibili periferiche o centrali (neuriti, paralisi), o anemie gravi, perniciosiformi, o lesioni

oculari. In alcuni casi si è descritto, come conseguente ad una leptospirosi, la cirrosi epatica o la nefrosclerosi o fatti di aortite o di flebite, ecc. Non si può escludere che la spirocheta di Inada e Ido possa determinare tali lesioni, ma la loro eccezionalità ci fa ritenere che in tali casi ci sia il concorso di un particolare terreno organico, o che alla leptospirosi si siano associate altre malattie o infettive o a tipo degenerativo.

Le infezioni da *L. Sejroe*, del resto piuttosto rare, assumono quasi sempre un decorso piuttosto severo, che non si scosta però, quanto a sintomatologia, da quello di un caso grave di infezione da *L. ictero-haemorrhagiae*. E' da notarsi in questi casi la presenza dell'ittero e l'intensità del risentimento renale. La mortalità nei casi d'infezione da *L. Sejroe* è notevolmente elevata.

Le infezioni da *L. canicola* presentano la sintomatologia delle infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae*, in genere però con una certa maggiore benignità. L'ittero può mancare o può essere presente.

LEPTOSPIROSI DELLE RISAIE

Dal punto di vista eziologico non ha senso parlare di « leptospirosi delle risaie », perchè sotto questa denominazione sono comprese infezioni date da diversi tipi di leptospire, alcune delle quali si trovano e dànno malattia anche all'infuori dell'ambiente risaia.

L'uso di questa denominazione è invece giustificato da un punto di vista pratico, non soltanto per l'ambiente dove la malattia si manifesta e per la categoria di individui che ne sono affetti, ma anche perchè per ragioni non del tutto chiare, le leptospirosi contratte in risaia assumono un decorso clinico e mostrano un quadro sintomatologico che ha delle caratteristiche speciali, e ciò qualunque sia la specie di leptospira in gioco.

Le risaie, dove ampie distese di acqua semistagnante, tiepida, ricca di sostanze organiche, costituiscono l'ambiente più adatto alla vita delle leptospire, rappresentano in Italia, come del resto anche in Indonesia e nell'Estremo Oriente, il più importante focolaio di leptospirosi. Le risaie sono frequentate da varie specie di topi campagnoli ed anche da un minuscolo topino speciale, il *Micromys minutus sorcinus*, che è spesso portatore di *L. bataviae*. E' anche probabile che all'infuori dei roditori portatori, nelle acque e nel fango stesso delle risaie, le leptospire non soltanto sopravvivano a lungo, ma anche si moltiplichino. Si avrebbe in tale caso una tipica infezione dal terreno, sul tipo di quanto FRIEDBERGER sosteneva avvenire per il tifo.

E forse è questo particolare ambiente che influisce sul decorso delle

leptospirosi contratte in risaia e le rende tanto più lievi di quelle contratte fuori da questo ambiente.

La leptospirosi delle risaie è una malattia stagionale: essa appare l'estate e l'autunno e coincide col periodo della monda del riso e della sua raccolta. Durante queste operazioni i risaioli lavorano per lunghe ore con le gambe immerse nell'acqua e nel fango, ed attraverso alla pelle sana e alle piccole lesioni inevitabili in questi casi, le leptospire penetrano nell'organismo.

La frequenza della leptospirosi delle risaie è altissima: essa deve essere considerata una delle malattie infettive più diffuse in Italia. Da ricerche serologiche da me eseguite su oltre 500 mondariso sane, prese a caso, risulta che ben il 20,5% presenta anticorpi dosabili nel sangue, indice di una pregressa infezione. Se poi si suddividono queste persone secondo gli anni di lavoro in risaia, risulta che dopo alcuni anni di monda, pressochè il 100 % di loro contrae la leptospirosi. E qualora si pensi che ogni anno nelle regioni risicole sono circa 200.000 i lavoratori che immigrano per i lavori stagionali, aggiungendosi ai lavoratori locali, si comprende bene la diffusione e l'importanza che la leptospirosi delle risaie viene ad assumere.

Ricorderò ancora che la morbilità non è uniforme nel tempo, ma varia di anno in anno, probabilmente in rapporto con le condizioni meteoriche. Si può dire in genere che le annate calde e secche sono quelle che vedono un maggior numero di casi di malattia.

Le leptospirosi delle risaie possono essere causate oltre che da *L. bataviae*, responsabile della maggior parte dei casi, anche da *L. icterohaemorrhagiae*, da *L. pomonae*, da *L. Sejroe*, da *L. grippo-typhosa*, da *L. Saxkoebing*, da *L. pyrogenes*.

I casi d'infezione da *L. bataviae* costituiscono in risaia circa i 2/3 del totale: segue *L. ictero-haemorrhagiae*, con meno di 1/3; le altre leptospire sono responsabili soltanto di casi sporadici. Ne fa eccezione *L. pomonae*, che oltre a dare casi sporadici, ha determinato nel 1938 nel pavese un'epidemia che ha colpito 90 mondariso su 120 circa che lavoravano nella risaia infetta. Dall'acqua di questa risaia BABUDIERI e BIANCHI (6) sono riusciti ad isolare direttamente la leptospira.

Nella quasi totalità dei casi, e anche in quelli sostenuti da *L. ictero-haemorrhagiae*, la leptospirosi delle risaie ha un decorso lieve ed un esito favorevole, tanto che appena una minoranza di casi arriva all'osservazione del medico. Spesso la malattia è diagnosticata come « influenza » o « reumatismo » o « colica ».

Il quadro clinico è, nelle sue grandi linee, quello che ho ricordato parlando delle infezioni da *L. ictero-haemorrhagiae*: esso è però fortemente

attenuato. L'ittero è eccezionale, le lesioni renali scarse o anche assenti, l'esantema manca quasi sempre, e la febbre ha un decorso di pochi giorni. Sono però presenti la cefalea, la congestione congiuntivale, le mialgie, lo arrossamento delle fauci. Piuttosto frequenti sono il vomito ed i dolori addominali di tipo colico, tanto che in qualche caso si è addirittura ricorsi erroneamente all'intervento d'urgenza per appendicite acuta.

La convalescenza, anche nei casi lievi, è relativamente lunga, l'astenia persistente, l'anemia si ripara con difficoltà e lentezza. Rare sono le complicanze, rari anche i casi di « meningite spirochetica pura ».

MALATTIA DEI PORCAI

Questo quadro clinico, caratterizzato essenzialmente dalla particolarità di colpire le persone addette all'allevamento dei maiali, e in cui predominano la febbre, spiccati segni meningei e, non costantemente però, l'esantema, è stato a lungo considerato come una malattia autonoma, determinata da un virus più o meno sconosciuto o da una rickettsia.

E' soltanto di recente che GSELL ha isolato da questi pazienti una leptospira: quella « pomonae », ed ha trovato nel siero dei convalescenti anticorpi per questa specie. E' ormai quasi generalmente ammesso che *L. pomonae* sia la responsabile di questa affezione. La leptospira non colpisce soltanto l'uomo, ma anche i maiali che alle volte sopravvivono, alle volte specie se giovani, vengono a morte con un quadro meningeo.

Il maiale guarito resta a lungo portatore, ed elimina con l'urina quantità alle volte enormi di leptospire. Ricerche serologiche da me eseguite su maiali provenienti da diversi allevamenti, hanno dimostrato che là dove la malattia nell'uomo è sconosciuta, non si trovano neppure anticorpi per *L. pomonae*; mentre là dove la malattia è frequente, pressochè il 100% dei sieri reagiscono positivamente.

Resta da vedere se della « malattia dei porcai » è veramente responsabile la sola *L. pomonae*, o se possono essere chiamate in causa anche altre specie di leptospire. I pareri sono ancora divisi, ritengo però che, se *L. pomonae* è la specie più frequente, non è però l'unica, e che come in certi casi i sieri di suini reagiscono ad alto titolo con *L. ictero-haemorrhagiae* o con altre specie di leptospire, così anche la meningite dei porcai può essere determinata da altre specie di leptospire, diverse da *L. pomonae*.

Di recente in Svizzera GSELL e WIESMANN (27) hanno accertato che *L. mitis* (26) può pure dare la stessa sintomatologia morbosa. Questa specie non è stata ancora individuata in Italia. E' probabile che in seguito anche altre leptospire possano essere identificate come responsabili della malattia.

Con ciò la « malattia dei porcai » cesserebbe di essere considerata, dal

punto di vista eziologico, come un'entità morbosa autonoma, ed entrerebbe invece nel vasto campo delle leptospirosi.

Vale però anche qui quanto ho detto più sopra per la « leptospirosi delle risaie » per ragioni sconosciute, probabilmente in rapporto all'ambiente, la leptospirosi assume nei porcai un andamento particolare, caratterizzato dall'intensità del quadro meningeo e dalla rarità dell'ittero. Per il resto il quadro sintomatologico è più o meno quello tipico delle leptospirosi.

Mentre finora per diagnosticare la « malattia dei porcai » si riteneva indispensabile la presenza della meningite, è verosimile che questa non debba essere considerata come costante. Dalle ricerche serologiche eseguite e dai dati anamnestici raccolti, credo di poter affermare che accanto ai casi tipici con meningite, esistono certamente anche casi frusti, con scarso risentimento meningeo e con febbre poco elevata. E' accaduto anche in questo campo quanto ho già ricordato essere avvenuto per il morbo di Weil: in un primo tempo sono stati riconosciuti solo i casi più tipici e più ricchi di sintomatologia, e solo più tardi, risolto il problema eziologico e serodiagnostico, sono stati riconosciuti i casi lievi e quelli atipici.

Ad ogni modo è caratteristica della « leptospirosi dei porcai » la frequenza inusitata della meningite, e ciò non è facilmente spiegabile, in quanto che *L. pomonae* non ha un particolare meningotropismo, tanto che nei 90 e più casi di infezione da *L. pomonae* osservati in risaia, neppur uno ha presentato i sintomi della meningite: indubbiamente esiste nello ambiente dell'allevamento dei maiali un *quid* difficile a definirsi, che induce nella spirocheta un particolare tropismo e che la porta ad accentuare alcuni aspetti del quadro sintomatologico, a preferenza di altri.

L'esito della « leptospirosi dei porcai » è quasi sempre favorevole: i casi di morte sono eccezionaliissimi.

IRIDOCICLITE RECIDIVANTE

L'iridociclite recidivante o malattia della « luna », è un'affezione che colpisce gli equini, specie nelle regioni umide e paludose. Si manifesta con un'iridociclite che si ripete più volte ad intervalli di tempo anche relativamente lunghi, e che finisce col determinare la cecità dell'animale.

L'eziologia di questa malattia era, fino a pochi anni or sono, del tutto ignota. Solo di recente è stato accertato che ne sono responsabili varie specie di leptospire; più spesso *L. pomonae*. Anche noi abbiamo potuto confermare in alcuni casi italiani, tale eziologia.

LEPTOSPIROSI DEI BOVINI.

In varie località e specie in Palestina ⁽²⁸⁾, nel Caucaso ⁽²⁹⁾, in America del Nord ⁽³⁰⁻³¹⁾ è stata descritta una malattia che alle volte assume un anda-

mento epidemico, e che è caratterizzata dall'ittero. Di recente è stato accertato che questa malattia è dovuta ad alcune specie di leptospire, che in parte sono prossime, ma forse non identiche, a *L. grippo-typhosa*, in parte a *L. pomonae*.

In Italia finora sono stati segnalati solo casi sporadici di ittero nei bovini. Di uno di tali casi abbiamo potuto accertare l'eziologia da *L. ictero-haemorrhagiae*.

DIAGNOSI.

La diagnosi clinica della leptospirosi può essere molto facile o molto difficile. E' molto facile quando il quadro sintomatologico è ricco e tipico, o quando l'anamnesi o il fattore ambientale possono indirizzare sulla giusta strada, è molto difficile e può essere anche impossibile nei casi lievi, in quelli atipici, in quelli che si manifestano sporadicamente all'infuori dei grandi focolai di leptospirosi. In questi casi per avere una diagnosi sicura sono necessarie le ricerche di laboratorio.

Queste sono essenzialmente tre: l'emocultura, la prova di agglutinazione e lisi, l'inoculazione in cavia: la prima va eseguita nei primi giorni di malattia, la seconda dopo il 6°-7° giorno, la terza nei primi giorni se si tratta di sangue, anche più tardivamente se si tratta di urina.

L'emocultura si pratica seminando appena poche gocce di sangue prelevato sterilmente, in una provetta contenente 5-10 cc. di un terreno adatto allo scopo. Fra questi consiglio, per la costanza dei risultati, il seguente (Terreno di KORTHOFF da me modificato):

Peptone Witte	mgr.	800
Na Cl	»	1400
Na H C O ₃	»	20
K Cl	»	40
Ca Cl ₂	»	40
K H ₂ P O ₄	»	180
Na ₂ H P O ₄ +2 H ₂ O	»	970
Acido nicotinico	»	1
Acqua distillata esente di tracce metalliche o		
acqua di fonte bollita e filtrata	litri	1

Sterilizza 20' a 1½ atm., filtra, risterilizza 30' a vapore fluente, aggiungi asepticamente 80 cc di siero emolizzato di coniglio, distribuisci in provette (5-6 cc per ciascuna), copri con uno strato di 1½ cc. di olio di paraffina sterilizzato a parte, tieni le provette a bagnomaria a 56° per un'ora, due giorni di seguito.

L'emocultura va tenuta a 37° e osservata al paraboloide a cominciare dal-

la terza giornata. Di solito le spirochete incominciano a comparire dopo 4-7 giorni; alle volte più tardi.

La prova di agglutinazione e lisi si fa mescolando diluizioni scalari del siero in esame con una cultura di leptospire in terreno liquido, e osservando la miscela al paraboloide dopo due ore di termostato. La prima diluizione è generalmente di 1 : 100, le successive di 1 : 1.000, 1 : 10.000 e così via fino a 1 : 10.000.000. Nei casi positivi l'agglutinazione e la lisi sono evidentissime e il tasso degli anticorpi nel siero può raggiungere valori altissimi, molto superiori a quelli degli anticorpi antibatterici.

Perchè il risultato possa essere considerato significativo, a meno che non si tratti dei primissimi giorni di malattia, il tasso delle agglutinine deve raggiungere per lo meno il valore di 1 : 500-1 : 1.000.

Nei casi di meningite spirochetica, si trovano agglutinine e lisine anche nel liquor, ma anche in questi casi è preferibile eseguire la loro ricerca nel siero, perchè qui esse raggiungono valori più elevati.

E' da notarsi che la reazione di agglutinazione e lisi è specifica, e che quindi occorre saggiare il siero in esame con almeno un ceppo di ciascuno dei tipi serologici presenti in un determinato paese. Quindi in Italia occorre cimentare ogni siero con almeno 8 ceppi di leptospire.

La reazione di agglutinazione e lisi richiede una tecnica piuttosto delicata, e la sua interpretazione non è sempre agevole, dato che possono manifestarsi pseudoagglutinzioni e agglutinzioni paraspecifiche, a carico di tipi serologici diversi da quello che è in causa. Di conseguenza questa è una prova che non è alla portata di ogni laboratorio. In Italia funziona presso l'Istituto Superiore di Sanità un centro diagnostico, al quale possono essere indirizzati gratuitamente i sieri sospetti per l'accertamento. Nell'inviare i sieri è però necessario precisare sempre il giorno di malattia, perchè questo dato è molto importante per la valutazione del risultato.

L'inoculazione in cavia (da 250 gr.) si può fare o con il sangue del paziente (3-5 cc.) o con la sua urina appena emessa (5-10 cc. possibilmente per 2-3 giorni di seguito). L'iniezione va fatta in peritoneo o anche sottocute.

Nei casi favorevoli la cavia muore in 5^a o 7^a giornata con ittero ed emorragie caratteristiche (polmoni ad ali di vanessa). E' da notarsi però che solo *L. ictero-haemorrhagiae* è costantemente mortale per la cavia: le altre leptospire sono solo scarsamente patogene. Di conseguenza la prova dà risultati incostanti e inferiori a quelli delle due reazioni ricordate più sopra.

Invece di attendere la morte della cavia inoculata, si può anche, in 5^a-7^a giornata, salassare l'animale ed allestire un'emocultura per spirochete, oppure si può, dopo almeno 8-10 giorni, ricercare nel siero della cavia agglutinine per le leptospire.

Esistono anche altre prove diagnostiche di laboratorio, per individuare le leptospirosi, ma esse sono più complesse o più incerte di quelle qui citate e sono di conseguenza entrate scarsamente nell'uso.

Devo però accennare ad una prova che ogni tanto viene riproposta da qualcuno e che ha ripetutamente indotto in errore persone non esperte di questo campo: intendo dire della ricerca diretta al paraboloide della leptospira nel sangue più o meno centrifugato. Bisogna dire chiaramente che con questi metodi non è possibile fare una diagnosi. Anche nei casi più favorevoli la frequenza della leptospira nel sangue non è mai tale da permettere di osservarla agevolmente al paraboloide, sia pure dopo centrifugazione.

Invece nel sangue di persone ammalate, come pure in quello di persone sane, si vedono con facilità al paraboloide sottili filamenti che nulla hanno a che fare con le leptospire, ma che da persone inesperte possono essere confuse con queste. Si tratta delle cosiddette « pseudo-spirochete », note già da molto tempo, ma che ogni tanto qualcuno riscopre, dando così il via ad errori diagnostici e a pubblicazioni assurde. Occorre mettere bene in guardia il medico ed il laboratorista da questa facile e purtroppo frequente fonte d'errori.

SIGNIFICATO SOCIALE DELLE LEPTOSPIROSI.

In molti casi le leptospirosi rivestono le caratteristiche di vere malattie professionali. Basti pensare ai lavoratori addetti allo spurgo delle fogne, a quelli addetti all'allevamento dei maiali, ai risaioli. Il nesso tra lavoro e infezione è di solito facilmente dimostrabile, specie per alcune leptospire quali *L. bataviae*, che non ha mai dato in Italia infezioni all'infuori dell'ambiente della risaia, o per *L. pomonae* che è stata contratta esclusivamente dal maiale o in risaia.

In Inghilterra e anche in Olanda per determinate categorie di lavoratori, le leptospirosi sono state infatti considerate quali malattie professionali, in Italia invece, nonostante i voti emessi da parecchi studiosi, questo non è ancora avvenuto. E' auspicabile che il carattere professionale di queste malattie venga riconosciuto anche nel nostro paese, anche in considerazione del fatto che se le leptospirosi professionali hanno in genere un decorso favorevole, non mancano però i casi gravi e talora anche mortali.

Ricordiamo infine che le leptospirosi sono malattie soggette all'obbligo di denuncia.

PROFILASSI.

La profilassi delle leptospirosi si attua principalmente mediante la lotta contro i piccoli roditori che ne sono i portatori e i diffusori. Se però tale lotta può essere attuata con una certa facilità in particolari occasioni e specialmente in ambienti limitati, essa è ben altrimenti gravosa e alle volte pressochè impossibile quando si tratti di derattizzare ad esempio la rete della fognatura di una grande città o, peggio ancora, l'aperta campagna.

E' stata proposta anche la disinfezione del terreno mediante l'ipoclorito o la calciocianamide, o dell'acqua con sali di rame o con lo spostamento del pH verso l'acidità. Sono tutti provvedimenti questi di efficacia piuttosto limitata, e che si possono applicare soltanto in determinate contingenze e su piccole aree, ma non certamente su vasta scala.

La protezione meccanica dei lavoratori esposti all'infezione per mezzo di guanti e di gambali di gomma, è un provvedimento piuttosto oneroso, e che se può essere talvolta applicato in determinati casi (fognatori), non lo può essere invece, per ovvie ragioni, in altri (risaioli). La protezione della cute per mezzo di apposite pomate, non ha dato risultati pratici.

In Giappone, dove le leptospirosi sono specialmente frequenti e specialmente gravi in certe miniere, si è proceduto alla vaccinazione su larga scala dei lavoratori. I risultati ottenuti sono stati molto buoni, sia per quanto riguarda la morbilità, sia per la mortalità (riduzione del 90%). Questo provvedimento non è stato finora mai applicato in Italia, per quanto forse lo si potrebbe attuare vantaggiosamente in certe particolari circostanze.

TERAPIA.

Il medico pratico deve tenere ben presente che i salvarsanici, il bismuto, il mercurio, attivi contro la spirochete della lue, sono del tutto inattivi di fronte alle leptospire. Di conseguenza l'uso di tali medicamenti è decisamente da sconsigliarsi, in quanto che essi riescono dannosi ad un organismo che già presenta lesioni epatiche e renali.

Anche i sulfamidici sono del tutto inefficaci.

La sieroterapia, se applicata precocemente, dà invece ottimi risultati. Le dosi generalmente impiegate sono quelle di 20-60 cc al dì, per via endomuscolare, eccezionalmente per via endovenosa, ripetute per alcuni giorni. Se tale terapia viene iniziata nei due primi giorni di malattia, i risultati sono spesso sorprendenti, se invece viene iniziata tardivamente, quando c'è già l'ittero e l'anuria, i risultati sono meno soddisfacenti, però spesso ancora bene apprezzabili.

In Italia una piccola quantità di siero polivalente antileptospira viene

DISTRIBUZIONE REGIONALE DELLE LEPTOSPIRE PATOGENE IN ITALIA



preparato dall'Istituto Superiore di Sanità, ed è stato usato in particolari casi con buon successo.

Gli antibiotici e specialmente la penicillina, sono stati pure impiegati nella terapia della leptospirosi, con risultati piuttosto contrastanti. Si può ad ogni modo affermare che la penicillina, se somministrata precocemente, prima della comparsa dell'ittero, e in dosi sufficienti (200.000-400.000 U. O. al dì) dia buoni risultati: se applicata invece tardivamente, sia pressochè inefficace. Particolarmente penicillinoresistente sembra essere il tipo Sejroe, ed io ho visto venire a morte un paziente, nonostante che avesse iniziato piuttosto precocemente la penicillinoterapia, e avesse ricevuto un milione di U. O. al giorno.

La streptomicina è meno efficace della penicillina, buoni risultati terapeutici sono stati ottenuti di recente dall'uso dell'aureomicina.

In complesso si ha l'impressione che gli antibiotici siano meno efficaci del siero specifico, però data la maggior facilità di poterne disporre e la innocuità del loro uso, sono senz'altro da consigliarsi in tutti quei casi in cui la sintomatologia iniziale e l'anamnesi facciano sospettare al medico di trovarsi di fronte ad un caso di leptospirosi.

Alla terapia specifica si associerà naturalmente la terapia sintomatica. Consigliabili, nei casi più gravi, sono le fleboclisi o le ipodermoclisi glucosate, la somministrazione di metionina. Le condizioni del circolo vanno sorvegliate e, se necessario, si ricorre ai cardiotonici o agli analettici.

La dieta, specie nei casi più gravi, deve essere povera di proteine: la somministrazione dei liquidi verrà regolata in rapporto alla diuresi.

Nella convalescenza sarà opportuna la somministrazione di estratti di corticale surrenale e di estratti epatici ad azione antianemica.

In queste pagine ho voluto riassumere, specialmente per il medico pratico, quelle che sono le nostre attuali conoscenze sul problema delle leptospirosi in Italia. Si tratta di malattie che da poco sono state definite, che probabilmente sono ancora più diffuse di quanto ora si pensi, specie nell'ambiente campagnolo, e specie tra i lavoratori che hanno contatto con gli animali.

E' quindi necessario che il medico pratico e specie quello condotto, conosca l'esistenza di queste malattie e sia in grado di diagnosticarle. Potrà così non soltanto intervenire efficacemente, ma potrà anche, raccogliendo intelligentemente dati ed osservazioni, offrirci un materiale prezioso che ci permetta di arricchire le nostre conoscenze in questo campo e che ci porti a dare a questo interessante capitolo di patologia ancora in evoluzione, la sua fisionomia definitiva.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BIANCHI G. B.: *Historia hepatis I*, Taurini (1730).
 - (²) INADA, IDO: *Tokyo Ijishinishi* (1915), n. 1908.
 - (³) UHLENHUTH P., FROMME: *Med. Klin.* (1915) 2, 1202.
 - (⁴) MORESCHI C.: *Policlin. sez. prat.* (1917) 25, 265.
 - (⁵) MINO P.: *Min. Med.* (1938) 29, 481.
 - (⁶) BABUDIERI B., BIANCHI L.: *Zschr. f. Immf.* (1940) 98, 37.
 - (⁷) BABUDIERI B.: *Policlin. sez. prat.* (1938) 45.
 - (⁸) BABUDIERI B.: *Rend. Ist. Sup. Sanità* (1939) 3, 755.
 - (⁹) BABUDIERI B.: *Verh. Deutsch. Gesellsch. f. inn. Med.* (1940), 126.
 - (¹⁰) BABUDIERI B.: *Ztschr. f. Immf.* (1941) 99, 442.
 - (¹¹) BABUDIERI B.: *Ann. Med. Nav. e Colon.* (1942) 48, 389.
 - (¹²) BABUDIERI B.: *Policlin. sez. med.* (1943) 50, 271.
 - (¹³) ALESSIO F.: *Giorn. Clin. Med.* (1940) 21, 237.
 - (¹⁴) COMESSATI G.: *Boll. I. S. M.* (1940) 19, 151.
 - (¹⁵) ANGELINI G.: *Giorn. Ital. Mal. Esot. e Trop.* (1938) 11, 181.
 - (¹⁶) ANGELINI G.: *Atti Soc. Med.-Chir. Padova* (1945) 23.
 - (¹⁷) CANTIERI C.: *Rinasc. Med.* (1934) 11, 170.
 - (¹⁸) REITANO U.: *Policlin. sez. prat.* (1940) 47, 1209.
 - (¹⁹) ROMITI G., SESTINI G.: *Policlin. sez. prat.* (1934) 41, 1248.
 - (²⁰) GSELL O.: *Bull. Akad. d. Med. Wiss.* (1944) 1, 67.
 - (²¹) BOUCHET H.: *Boll. e Atti R. Accad. Med. Roma* (1935) 61, 410.
 - (²²) PENSO G.: *Arch. It. Sc. Med. e Colon. e Parassit.* (1936) 17, 65.
 - (²³) CAMPANACCI D.: *Giorn. Clin. Med.* (1936) 17, 546.
 - (²⁴) BABUDIERI M.: *Rend. Ist. Sup. Sanità* (1949) 12, 937.
 - (²⁵) BABUDIERI B., CASTAGNOLI B.: *Ann. d'Ig.* (1940) 50 145.
 - (²⁶) JOHNSON D. W.: *Med. Jl. Austr.* (1942), 431.
 - (²⁷) GSELL O., WIESMANN E.: *Schweiz. med. Wschr.* (1948), 503.
 - (²⁸) BERNKOPF H., OLITKZI L.: (1948) Report of activities, Palestine Board for Scientific and Industrial Research, 1.
 - (²⁹) AVROROW A. A.: *Ztschr. f. Veterinärk.* (1941) 53, 32.
 - (³⁰) JUNGHERR E.: *J. Am. Vet. M. A.* (1944) 105, 661.
 - (³¹) MARSH H.: *J. Am. Vet. M. A.* (1945) 107, 119.
-