

28. Brenno BABUDIERI. — Ricerche sulla « Febbre Q », in Italia.

Riassunto. — L'A. espone la storia, la diffusione e gli aspetti clinici, epidemiologici e serologici della febbre Q in Italia. Egli riferisce i risultati da lui finora ottenuti nello studio degli aspetti e delle caratteristiche di questa malattia.

Résumé. — L'A. illustre l'histoire, la diffusion et les aspects cliniques, épidémiologiques et sérologiques de la fièvre Q en Italie. Il communique ensuite les résultats de ses recherches sur les aspects et les caractéristiques de cette maladie.

Summary. — The author reports history, diffusion, clinical and serological aspects of Q-fever in Italy. Moreover, he communicates his results of his enquiry into the particular features of this disease.

Zusammenfassung. — Der Verfasser bringt die Geschichte, die Verbreitung, Klinik und Epidemiologie des Q-Fiebers in Italien. Er berichtet über seine bisherigen Ergebnisse bei der Beobachtung der Verlaufsformen und Eigenheiten dieser Erkrankung.

CENNI STORICI

Le prime ricerche sistematiche sulla « Febbre Q » in Italia, sono dovute agli americani che dal novembre del 1944 al giugno del 1945 ebbero ad osservare parecchi piccoli episodi epidemici dovuti a *Coxiella burnetii* tra le truppe accampate in alcune località dell'Appennino tosco-emiliano (Pagliana, Belvedere, Sassoleone), a Malcesine sul Lago di Garda, e in alcune località del Meridione (Caserta, Grottaglie). Questi episodi sono stati accuratamente studiati da ROBBINS e COLL^r (1-4) e dalla Commissione per lo studio delle malattie respiratorie acute di FORT BRAGG (5-8). Ricorderò che a Belvedere risultarono colpiti anche due civili italiani (2) e che ricerche condotte a Pagliana su sieri di individui sani diedero un'alta percentuale di deviazioni del complemento positive, sia pure a basso titolo, fra gli abitanti del luogo (2). Questo dato rendeva molto verosimile l'ipotesi che in tale località la malattia preesistesse all'arrivo delle truppe anglo-americane, per quanto non potesse ancora risolvere il problema se la malattia fosse veramente autoctona o se vi fosse stata importata dalle truppe germaniche che a lungo avevano soggiornato nei paesini della « Linea Gotica ».

Finita la guerra e partite dall'Italia le truppe anglo-americane, per alcuni anni non fu segnalata nel nostro paese alcun caso di febbre Q, tanto che in molti si diffuse l'opinione che la malattia fosse stata importata dagli americani e che con il loro ritorno in patria essa fosse da noi definitivamente scomparsa.

Al lume però delle osservazioni successivamente compiute, sia in Italia stessa, sia in altri paesi europei o del bacino mediterraneo, tale opinione risulta priva di ogni verosimiglianza. E' altamente probabile che la febbre Q sia autoctona o per lo meno esista da moltissimi anni nel nostro paese così come in altri paesi vicini. Possiamo affermare ciò in base a numerose considerazioni, tra le quali ricordo le seguenti: negli episodi epidemici studiati in Italia dagli americani, come pure in quelli molto simili avutisi in Grecia e in Corsica, gli americani si sono comportati come soggetti vergini, incontrando in breve tempo un'altissima morbilità. Invece fra gli indigeni i casi furono rari o anche mancanti, così come accade quando ci troviamo di fronte ad una popolazione che già possiede un'immunità di base. E che ciò sia molto verosimile lo provano le ricerche sierologiche condotte a Pagliana, che ho ricordato più sopra. In quanto all'obiezione che la malattia potesse esser stata importata dai tedeschi, ricorderò che certamente fra le truppe tedesche d'occupazione in Grecia e in altri paesi balcanici (DENNIG ⁽⁹⁾ IMHÄUSER ⁽¹⁰⁾, HIRT e BAUER ⁽¹¹⁾, WEILER ⁽¹²⁾, ecc., nonchè fra quelle acquartierate nell'Italia Centrale e in quella Meridionale (HORSTER ⁽¹³⁻¹⁴⁾, GUTZEIT ⁽¹⁵⁾), si manifestarono episodi epidemici che avevano tutte le caratteristiche di diffusione e di morbilità che abbiamo rilevato nelle truppe americane. Inoltre a quanto finora ci consta, in Germania la febbre Q sembra essere piuttosto rara (BIELING ⁽¹⁶⁾). Altri argomenti di notevole valore, contro l'ipotesi dell'importazione recente della febbre Q in Europa, sono quelli della frequenza dell'infezione fra gli animali domestici, specie nell'Italia meridionale, frequenza che difficilmente si avrebbe se la malattia fosse stata solo di recente introdotta nei nostri paesi. Inoltre la febbre Q esiste endemica anche in Svizzera (GSELL ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, WEGMANN ⁽¹⁹⁾, WIESMANN ⁽²⁰⁾, che non fu percorsa da eserciti stranieri, e così pure in piccole località dell'Anatolia, lontane dalle grandi vie di traffico (PAYZIN ⁽²¹⁾). Tutto ciò ci porta ad affermare, con quasi assoluta certezza, che la malattia esistesse da lungo tempo nei nostri paesi, e che essa venisse diagnosticata con vari nomi, specie con quello ambiguo di influenza.

Tutto ciò non ha soltanto un interesse di curiosità storica, ma riveste anche un valore pratico. Infatti qualora si dimostri che la malattia è sempre esistita nel nostro paese, è da ritenersi che anche in futuro essa non possa assumere una diffusione molto maggiore di quella attuale; se invece la febbre Q fosse stata importata soltanto da pochi anni, sarebbe da temersi che

essa possa assumere una diffusione e una gravità molto maggiori di quelli attuali, come succede quasi sempre quando una malattia infettiva si diffonde in un ambiente vergine.

Ciò non vuol ancora dire che la frequenza della malattia sia stata sempre tale quale ora la constatiamo. Si ha anzi la netta impressione che, a parte l'identificazione e il riconoscimento della malattia, essa abbia avuto quest'anno un'esacerbazione notevole e che si sia diffusa in luoghi dove prima non esisteva o quasi. Perchè, se è vero che casi sporadici di malattia possono essere sempre esistiti, senza aver perciò attirato una speciale attenzione, è molto improbabile che episodi epidemici di molte decine o anche di qualche centinaio di casi in piccole località, come si è avuto questo inverno nelle Marche, possano esser sfuggiti o non possano per lo meno essere attualmente ricordati da medici condotti o da ufficiali sanitari interrogati. Ciò non deve del resto meravigliare: per tutte le malattie infettive è noto un continuo fluire e refluire dovuto a molte cause alle volte evidenti e altre volte oscure: ricordiamo soltanto l'attuale diffusione e aumento della brucellosi in Romagna ed in Emilia, dove prima della guerra essa era pressochè sconosciuta.

Quali possono essere la cause dell'attuale frequenza della malattia in Italia? A questo possiamo solo parzialmente rispondere, perchè le nostre conoscenze sulla genesi della epidemie soffrono ancora di troppe lacune; possiamo però affacciare alcune ipotesi che hanno una certa consistenza. Riteniamo così che, con ogni probabilità, culla della malattia sia specialmente il meridione del nostro paese dove la percentuale degli animali sero-positivi è veramente molto alta e uniforme nei varî greggi e nelle varie località. Durante la guerra e durante il lento salire degli eserciti alleati dal meridione, greggi di pecore si spostarono lentamente verso il nord sostando qua e là durante il loro viaggio e più a lungo in corrispondenza della linea gotica. Molte di queste pecore rimasero definitivamente nell'Italia centrale e settentrionale, o per lo meno vennero in contatto con i greggi locali. Così esse portarono verso il nord sia l'agente della febbre Q, come pure le brucelle. Ciò non significa naturalmente che il nord fosse del tutto esente da febbre Q prima della guerra — l'esempio della Svizzera insegna —; è però probabile che negli animali domestici la malattia fosse molto meno diffusa di quanto lo sia ora.

Un'altra causa più recente potrebbe, sia pure parzialmente, spiegare l'attuale frequenza della malattia lungo la costa adriatica. L'anno scorso, per la persistente siccità, il prezzo dei pascoli della Maremma e della Campagna romana, abituali regioni di sverno per i greggi provenienti dall'Appennino, è notevolmente aumentato. Di conseguenza, come ho potuto consta-

tare personalmente, molti greggi hanno rinunciato a svernare nei posti abituali, e hanno preferito riversarsi nelle Marche e in Romagna, pascolando sulle prode dei fiumi, ai margini delle strade, nei prati non coltivati della periferia. Così gli animali portatori, che prima non avevano facili contatti con l'uomo — la Maremma e la Campagna romana sono molto scarsamente abitate — si sono trovati in facili e frequenti rapporti con i popolosi centri delle Marche e della Romagna, e da ciò hanno tratto probabilmente origine i molti focolai e le fiammate epidemiche segnalate l'inverno scorso e questa primavera.

Queste possono essere alcune delle cause; ce ne sono probabilmente altre più o meno ambientali o meglio « cosmiche », che però ci sfuggono.

DIFFUSIONE IN ITALIA

Dopo la fine della guerra, la prima segnalazione di nuovi casi di febbre Q in Italia, è stata da me fatta nel maggio del 1949 al convegno di patologia comparata di Istanbul ⁽²²⁾. In tale convegno ho reso noto il risultato serologico nettamente positivo da me ottenuto in 4 sieri di pazienti. Di questi uno mi era stato inviato nell'agosto del 1948 dal Prof. Meldolesi. Esso proveniva da un individuo che alcuni mesi prima era stato ammalato di una forma ritenuta di natura influenzale, che aveva colpito un discreto numero di persone nella città di Palermo. Tale siero deviò il complemento, per la febbre Q, al titolo di 1:16. Un altro siero era stato da me prelevato alcuni mesi più tardi, ad un americano che ritornava allora dalla Sardegna, convalescente da una forma di « polmonite penicillino-resistente ». Altri due sieri infine m'erano stati mandati da Sassari, dal Prof. MAGRASSI e si riferivano a pazienti in atto. Tutti tali sieri deviarono il complemento ad un titolo sufficientemente elevato ($> 1:64$). Dopo questo primo gruppo, altri sieri mi pervennero da Modena (COPPO) e da Galeata (GIUNCHI). Anche questi, provenienti da pazienti in atto, furono nettamente positivi.

Nel corso dell'ultimo inverno e di questa primavera, le segnalazioni di casi di febbre Q si sono straordinariamente moltiplicate, grazie anche alla migliore conoscenza tra i medici della malattia, che nell'ottobre del 1949 era stata illustrata nella bella relazione di FRUGONI, MAGRASSI e GIUNCHI al 50° Convegno di Medicina Interna ⁽²³⁾.

La febbre Q è diventata ora di moda: ne parlano anche i giornali politici oltre che quelli scientifici: su questi ultimi sono comparse numerose segnalazioni e riviste sintetiche, alle volte purtroppo imprecise e incomplete; in molte accademie mediche di tutta Italia si è discusso della nuova malattia, all'ultimo Convegno Medico Svizzero, tema di relazione era la febbre Q,

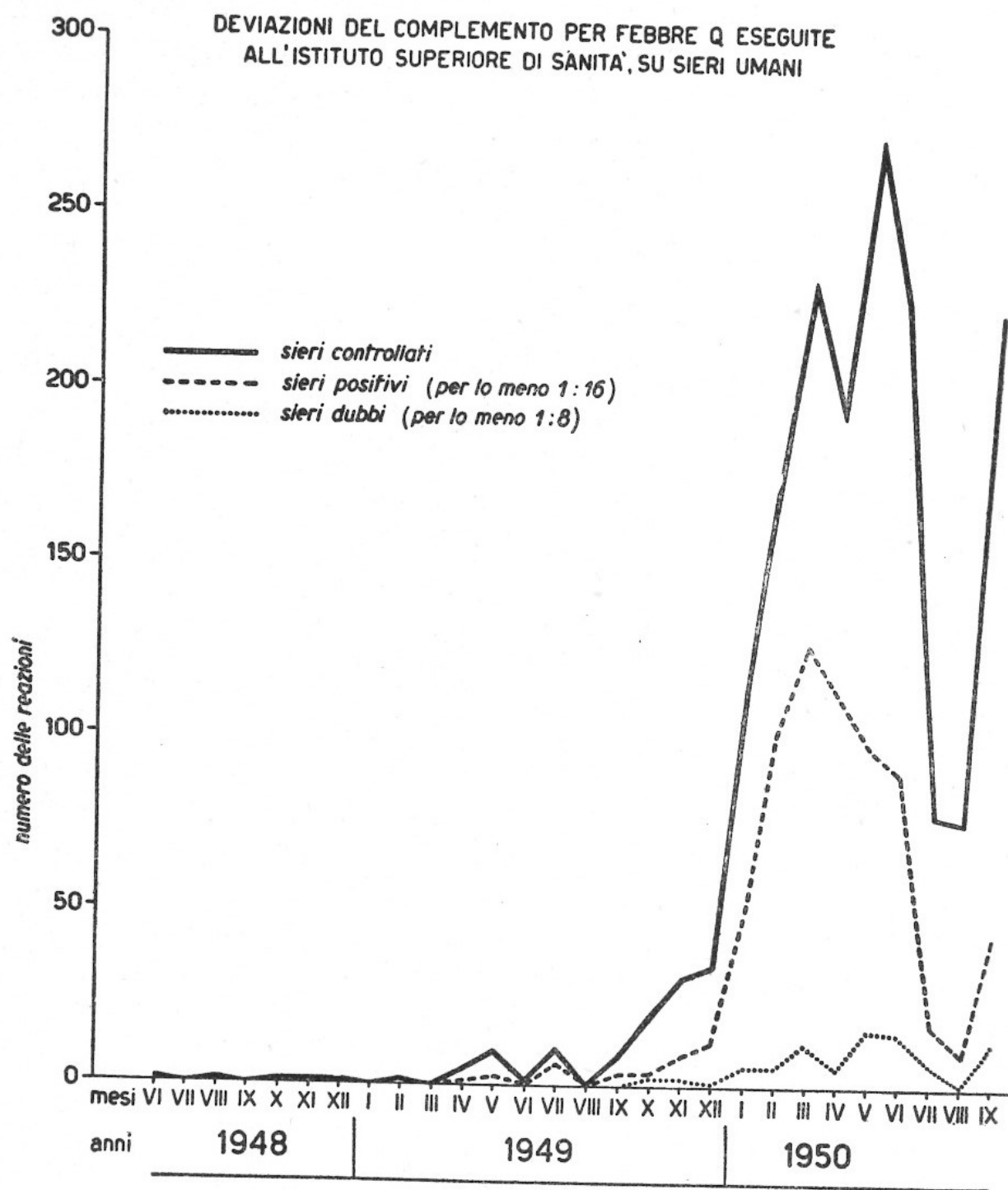


Fig. 1

ed al Congresso sono intervenuti anche studiosi italiani che hanno riferito sullo stato attuale delle ricerche nel nostro paese (24-25).

Tra i lavori originali più completi sull'argomento, ricorderò in primo luogo quelli di GIUNCHI (26-27-28) (epidemie di Galeata, di Civitavecchia, di Terracina), quelli di MELDOLESI (29) di MIRRI (30-31) e COLLAB. (32) (Siracusa), di FORCONI (33) (Val Venosta), di CAPORALE (34) (Teramo).

Nel solo mio Laboratorio sono affluiti a tutt'oggi, da varie provincie



Fig. 2

italiane, ben 2216 sieri di pazienti e di animali, e di questi il 31% è risultato positivo (*).

Il numero dei sieri inviati, che non è sensibilmente decresciuto con la

(*) Da quando questo lavoro è stato dato alle stampe (12-7-50), a tutt'oggi (19-5-51) il numero dei sieri esaminati è salito a 4170. Nei mesi invernali 1950-51 si sono avute nuove riaccensioni della malattia, specie nell'Italia Centrale (numerose località delle provincie di Ancona e di Pesaro, Assisi, Maccarese, Modena, Napoli, ecc.).

fine della primavera e l'inizio dell'estate, ha avuto una flessione in luglio, per poi riprendere a risalire nel mese di settembre e per mantenersi piuttosto alto nei mesi seguenti, (vedi grafico allegato, che si riferisce soltanto ai sieri umani esaminati).

Oltre a casi sporadici in varie località, si sono manifestati, specie nelle Marche, ma anche in altre regioni, alcuni episodi epidemici di notevole entità, che in parte ho potuto seguire e studiare sul luogo.

Nella tavola qui allegata sono contrassegnate le località in cui finora si sono manifestati casi di febbre Q serologicamente accertati. Da essa risulta che questa malattia è diffusa a tutta Italia, dalla provincia di Bolzano alla Sicilia, da Torino all'Istria. Dovunque la si sia ricercata con attenzione, la si è trovata.

Non è possibile, almeno per ora, esporre dati sulla frequenza della malattia nelle varie regioni italiane. La febbre Q è da troppo poco tempo nota, troppo pochi medici sono per ora in grado di diagnosticarla con sicurezza, tanto che se noi volessimo tracciare un grafico in base ai dati in nostro possesso, che rappresenti la sua diffusione in Italia, noi rappresenteremmo invece piuttosto un grafico della curiosità scientifica, dell'interesse e della diligenza dimostrata dai medici delle varie provincie, rispetto alla nuova malattia. Tuttavia possiamo affermare con certezza, che, per lo meno in questi ultimi 14 mesi, tra le regioni più colpite sono da annoverarsi la Sicilia, le Marche ed il Lazio, per lo meno in alcune sue località. Credo che il numero totale dei casi di malattia che si sono manifestati in Italia dall'inizio dell'ultimo inverno ad oggi, possa esser stimato tra i 6.000 e i 12.000. Naturalmente si tratta di una valutazione molto approssimativa e di valore puramente indicativo.

EPIDEMIOLOGIA

In genere la febbre Q si presenta in Italia sotto forma di piccoli episodi epidemici che si manifestano in cittadine e villaggi, alle volte anche in piccoli gruppi di casolari sparsi nella campagna. Si tratta di episodi che interessano alcune decine di persone o che raggiungono anche il centinaio e più di casi, che hanno un inizio spesso brusco, che si riaccendono talora una o più volte dopo un certo intervallo di tempo, che hanno scarsa tendenza alla diffusione, ma restano invece limitati alla zona circoscritta dove si sono prima manifestati.

Più di rado la febbre Q assume un andamento epidemico in grandi città. Ricorderò a questo proposito le tre epidemie che secondo MELDOLESI hanno colpito Palermo nello spazio di tre anni, e quella che dal dicembre 1947 al marzo 1948 e poi nuovamente nel maggio 1948 colpì la città di Firenze

e che è stata ben studiata da TERZANI ⁽³⁵⁾. La malattia fu allora considerata come una polmonite atipica, ma non fu possibile arrivare ad una diagnosi più precisa. La sua identificazione a posteriori con la febbre Q è stata resa possibile non soltanto dalla constatata identità del quadro clinico da essa presentato con quello che è il quadro ora ben noto, della febbre Q, ma anche dal reperto serologico. Infatti il prof. TERZANI è riuscito a rintracciare 14, e il prof. CANTIERI una delle persone che allora avevano contratto la malattia. Dei 15 sieri inviati, ben 12 hanno dato netta deviazione del complemento per febbre Q (fino al titolo 1:256).

Questo risultato è molto interessante anche perchè rivela la possibilità di fare, per via serologica, una diagnosi retrospettiva della malattia a distanza di molti mesi (oltre 2 anni nei casi in questione, 5 anni in un altro caso). D'altra parte questi reperti ci ammoniscono ad usare la massima prudenza nel voler riferire senz'altro una serodiagnosi positiva, anche a titolo piuttosto elevato, ad una malattia in atto.

Per quanto riguarda la comparsa di epidemie in città, ricorderò che ciò non è avvenuto soltanto in Italia, ma anche a Monaco di Baviera nel 1947 (SCHULZE e GAULD) ⁽³⁶⁾ e, di recente, a Francoforte (SIEGERT, SIMROCK e STROEDER ⁽³⁷⁾). Quest'ultimo episodio è stato però dovuto a manifestazioni di contagio interumano, del tutto eccezionali nella storia della febbre Q.

Queste manifestazioni epidemiche in grandi città sono di difficile spiegazione, tanto più che in questi due ultimi anni episodi del genere non sono stati più segnalati. Bisogna pensare che esse siano state rese possibili dalla esistenza di fattori del tutto particolari, la cui natura ancora ci sfugge. Non si deve però dimenticare che, per quanto riguarda Palermo, non è raro veder passare singoli capi di bestiame, o anche interi greggi, per vie non del tutto eccentriche, e per Firenze, che l'episodio s'è manifestato nell'immediato dopoguerra quando le condizioni igieniche della città erano ancora alquanto scadenti, e quando il passaggio di pecore in transito per le strade, non era affatto un'evenienza eccezionale. La circostanza però che i casi di malattia non hanno mostrato particolari preferenze di località o di occupazione, ci rende dubitosi nell'accettare questa come unica spiegazione del manifestarsi dell'epidemia in questione.

Più di rado la malattia assume il carattere endemico, e si manifesta allora con casi sparsi, isolati, sia in campagna (Val Venosta), sia in città, a Roma per esempio. In tale caso essa è, si può dire costantemente, legata a determinate occupazioni o mestieri.

A Roma però mi son imbattuto in singoli casi in cui non mi è stato possibile scoprire un nesso epidemiologico, nè un rapporto con determinate occupazioni e la stessa osservazione è stata fatta anche da GIUNCHI. Natu-

ralmente in tali casi è estremamente difficile, per non dire impossibile, escludere la possibilità di un rapporto diretto o indiretto con una delle comuni e ben conosciuti fonti di contagio, e specie quella alimentare.

Non credo si possa senz'altro accogliere l'affermazione da qualcuno fatta, che la febbre Q abbia costantemente un andamento epidemico nelle città, e uno endemico in campagna. Si possono avere casi isolati e sparsi di malattia nelle città e anzi questo è il caso più frequente, e si possono avere epidemie in campagna, per quanto qui, data la rarefazione degli abitanti, e la scarsa diffusibilità della malattia, il numero assoluto dei colpiti sia spesso piuttosto limitato, mentre elevato è quello relativo.

Richiederebbe uno spazio enorme il prendere in considerazione i vari episodi epidemici manifestatisi finora in Italia, e di cui soltanto una piccola parte si trova descritta nella letteratura. Mi propongo qui di raggruppare quelli che hanno presentato affinità dal punto di vista epidemiologico, e voglio soffermarmi un po' più a lungo su quegli episodi che ho potuto meglio seguire.

Accennerò in primo luogo agli episodi manifestatisi tra le truppe americane di stanza nel 1944-45 nel nostro paese; infatti degli episodi verificatisi fra le truppe tedesche, abbiamo dati troppo scarsi ed imprecisi. Questi episodi hanno tutti qualche cosa di comune dal punto di vista dell'epidemiologia. In primo luogo bisogna rilevare l'inizio brusco, esplosivo: in pochi giorni si è avuto un grande numero di casi che sono cessati quasi altrettanto bruscamente. La morbilità è stata molto alta. In secondo luogo la malattia ha colpito in grande prevalenza soldati alloggiati in particolari fabbricati agricoli, e specie coloro che dormivano a pianoterra (vicinanza delle stalle o in soffitta o in pagliai (fieno, paglia), mentre sono stati in genere scarsamente colpiti quelli che dormivano al primo piano. Ciò è stato particolarmente evidente a Pagliana ⁽²⁾. Infine le epidemie si ebbero in prevalenza nei mesi invernali e primaverili (novembre-aprile); solo a Grottaglie e a Malcesine ⁽⁶⁾ l'epidemia si manifestò più tardi (maggio, giugno). Nei mesi invernali gli artropodi ematofagi sono ridotti al minimo, e soprattutto mancano assolutamente le zecche, il cui ruolo nella diffusione della malattia è stato in qualche caso accertato sia in Australia ⁽³⁸⁾ che in America ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ e in Marocco ⁽⁴¹⁻⁴²⁾. Gli studiosi americani non si sono pronunciati sull'origine della malattia, ma essi sospettano una infezione per via inalatoria e sospettano soprattutto la polvere di paglia e di fieno contaminata da escrementi di animali. E' interessante infatti il rilievo fatto a Pagliana, che dei soldati che dormivano su materassi fatti con paglia locale, ben il 40% ammalò, mentre di quelli che non usavano la paglia ammalò, negli stessi ambienti, solo il 4,7%. Gli AA. non notarono casi di contagio interumano.

In genere è da rilevarsi che mentre nelle ricerche degli AA. è stato molto accuratamente studiato il quadro clinico, radiologico e anche serologico della malattia, non altrettanto accurate sono state le ricerche epidemiologiche e specialmente quelle sugli animali domestici, ricerche queste ultime che, se effettuate, avrebbero certamente portato una maggiore luce sull'epidemiologia dei vari episodi morbosi.

Caratteristici sono gli episodi epidemici avutisi nei mesi di dicembre 1949-aprile 1950 nelle Marche (*). In numerosi paesotti e cittadine di questa regione si manifestarono piccole epidemie, queste pure ad inizio esplosivo, talvolta con una brusca ripresa dell'epidemia quando essa pareva già estinta. Ricorderò fra gli altri quelli che ho potuto bene seguire a Chiaravalle (circa 100 casi), a Castelraimondo (50), a Passatempo (circa 30). In tutti questi casi l'origine della malattia era indubbiamente legata alla presenza di pecore infette. Ciò fu particolarmente evidente nel caso di Chiaravalle, e mi soffermerò più a lungo su questo episodio.

Chiaravalle è una cittadina di circa 5.000 abitanti, situata in pianura, a circa 20 Km. da Ancona. Gli abitanti sono per lo più agricoltori; presso alla cittadina c'è una manifattura di tabacchi in cui lavorano molte donne.

Nel novembre del 1949 in questa località arrivò un gregge di un centinaio di pecore, che scendeva, per svernare, dall'Appennino. Il gregge fu chiuso in un recinto non coperto, situato alla periferia della cittadina, così come si vede dalla pianta qui allegata.

Ogni giorno, per recarsi al pascolo, il gregge percorreva o l'una o l'altra di due strade parallele, piuttosto strette, col fondo in parte in terra battuta, in parte asfaltato. Poi attraversava un breve tratto di una strada più larga, in cui non s'aprivano quasi abitazioni, e arrivava quindi alla campagna.

Il 9 dicembre 1949 si ebbe il primo caso di malattia in una persona che abitava sulla strada percorsa dal gregge. I casi si moltiplicarono nei giorni seguenti, infine l'epidemia sembrò placarsi verso i primi di gennaio per aver una seconda ripresa durata circa 10 giorni alla fine del mese stesso. È interessante rilevare che delle persone colpite circa l'80% abitava nelle due strade percorse dal gregge o vi aveva negozio. Degli altri colpiti che non abitavano lì, un buon numero frequentava un piccolo caffè dove si recavano abitualmente i pastori del gregge, accompagnati dai loro due cani. In un altro caffè, situato lì vicino, ma non frequentato da pastori, nessuno ammalò.

Degli spazzini della cittadina ammalarono soltanto i due che spazzavano le strade percorse dal gregge.

Dei pastori del gregge ammalarono soltanto i due che appena quell'anno avevano incominciato a esercitare quel mestiere; un terzo invece, che da

(*) Numerosi nuovi focolai sono ricomparsi in questa regione nell'inverno 1950-51.

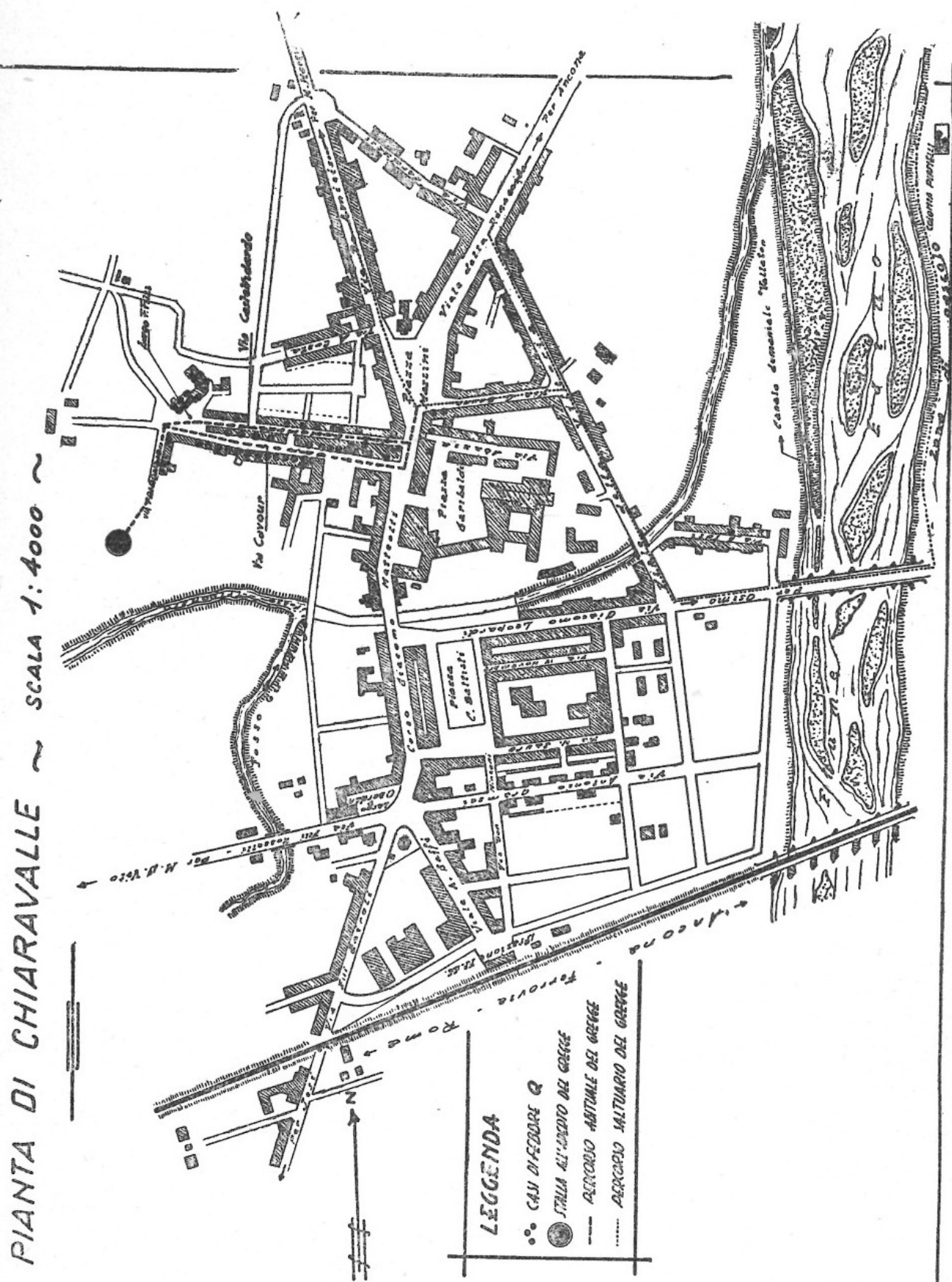


Fig. 3

anni accompagnava il gregge, restò sano. Egli non presentava anticorpi nel siero.

E' naturale che la nostra attenzione sia stata attratta da questo gregge. I pastori negarono che le pecore avessero mostrato nell'ultimo tempo segni di malattia, ma non ci si può fidare molto delle loro asserzioni. Ad ogni modo prelevammo il sangue a 44 pecore; 21 di queste diedero con C. burneti una deviazione del complemento ad un titolo superiore a 1:16; 3 ad un titolo di 1:8; 20 furono negative. Del pari positivi furono, e ad alto titolo, i sieri dei cani da pastore.

Proibito al gregge di passare attraverso all'abitato, l'epidemia venne rapidamente ad estinguersi. Ammalarono soltanto ancora 5 componenti di una famiglia che abitava in una casa isolata, adiacente ad un terreno incolto dove si soffermava spesso il gregge incriminato.

Nell'episodio di Chiaravalle non si poteva pensare assolutamente ad una epidemia d'origine alimentare. La cittadina è alimentata d'acqua da un buon acquedotto, la massima parte degli ammalati non consumava latte o formaggi freschi, non verdure fresche. D'altronde 16 campioni di latte di pecora e due di vacca inoculati in cavia, non provocarono in questa la comparsa della malattia. Mancarono assolutamente casi imputabili a contagio interumano.

Per quanto riguarda altri animali domestici, due case erano provviste di stalla e vi venivano allevate cinque vacche. Anche queste furono esaminate: 4 sieri risultarono negativi, uno fu positivo. Il siero dell'unico asino presente nel paese fu negativo.

Seguendo a ritroso la strada percorsa dal gregge, seppi che proveniva per ferrovia dalla cittadina di Castelraimondo, dove anche altri greggi avevano brevemente sostato. In questa cittadina si era manifestata pure un'epidemia di febbre Q, di circa 50 casi. Più all'indietro ancora arrivai a due paesini situati proprio ai piedi degli Appennini: Fiuminata e Pioraco. Anche qui s'erano manifestati alcuni casi di polmonite di natura sospetta. Non mi fu però possibile prelevare i sieri di questi casi e accertare se si trattasse veramente di febbre Q.

In questa località ebbi inoltre notizia che contemporaneamente alla partenza del gregge incriminato per Chiaravalle, altri greggi partirono per la zona di Galeata e per Civitavecchia, ed appunto in queste due località sono stati identificati e studiati da Giunchi numerosi casi di febbre Q.

Altre epidemie simili a quella di Chiaravalle si ebbero anche in altre località delle Marche, dove greggi s'erano soffermati o erano passati, e la connessione della malattia con la presenza di pecore era molto evidente.

Nell'autunno del 1950 nuovi focolai si sono accesi nelle Marche,

tra gli altri ricorderò quello di S. Lorenzo in Campo (Pesaro) (circa 250 casi) e quello di Polverigi (Ancona) (circa 30 casi).

In qualche altro caso, e ricorderò fra questi Lipari LOPES (⁴³) Passatempo, Morro d'oro e San Marino (⁴⁴), la malattia sembra essere legata più che a greggi di passaggio, a pecore, capre o bovini stanziali. E' particolarmente interessante l'episodio di San Marino, manifestatosi in una piccola frazione costituita da poche case coloniche, alcune delle quali comprendevano piccole stalle, in ciascuna delle quali venivano tenute due o tre pecore, e qualche vacca. Il latte delle vacche era consumato nella frazione, quello delle pecore serviva per confezionare formaggio che in parte era consumato fresco sul luogo, in parte veniva venduto. Complessivamente nella frazione vivevano 57 persone, 11 bovini, 31 pecore e una capra.

Nello spazio di circa tre mesi dalla fine di dicembre al marzo 1950 nella frazione ammalarono ben 36 persone. Esaminammo allora il siero di tutti gli ovini e bovini locali e potemmo così constatare che mentre il siero dell'unica capra era negativo, sei sieri di pecore e tre di bovini diedero un risultato positivo (almeno 1:16) e 3 di pecora lo diedero dubbio (1:8). E' da notarsi che, eccezione fatta per una pecora, che del resto diede un risultato negativo, nemmeno uno degli animali esistenti sul posto era stato acquistato di recente o aveva avuto contatto con greggi stranieri. Da mesi per la località non era transitato alcun gregge estraneo.

Fonti del contagio si dovevano ritenere di conseguenza gli animali locali. Ma questi come s'erano infettati? Evidentemente la loro infezione doveva essere di data recente, perchè altrimenti ben difficilmente la malattia avrebbe atteso così a lungo ad attaccare l'uomo e a dare in questo l'altissima morbilità che ha dato. Era difficile anche soltanto affacciare un'ipotesi che potesse spiegare l'origine prima del contagio. In un sopralluogo però l'attenzione mia e del dott. VALLI, mio collaboratore in queste ricerche, fu attratta dal grande numero di piccioni domestici presenti nella frazione, e ricordai allora come anche gli AA americani che avevano studiato gli episodi di febbre Q avvenuti in Italia in tempo di guerra, avevano notato la frequenza di piccioni nelle località infette, senza però soffermarsi per nulla su questa semplice osservazione. Catturammo allora 23 piccioni, li salassammo e ne saggiammo il siero. In due casi avemmo una deviazione del complemento al titolo di 1:8, in uno a 1:16 e in uno a 1:64. Quest'ultimo titolo è abbastanza elevato per poter essere considerato senz'altro come probativo. Sacrificammo quest'ultimo piccione e inoculata con poltiglia renale una cavia, questa contrasse una infezione da *C. burneti*. E' stato così possibile dimostrare che il piccione può trovarsi in natura spontaneamente infetto da *C. burneti*. Ricerche sperimentali mi avevano già dimostrato che non solo è possibile infettare sperimentalmente il piccione, ma anche

che questo diventa portatore ed elimina la *Rickettsia* con l'urina, per almeno 2 mesi dopo l'infezione. Lo stesso succede con l'anatra ⁽⁴⁵⁾.

Queste ricerche possono forse chiarire molti punti ancora oscuri della epidemiologia della febbre Q: basti pensare al fatto che i piccioni beccano volentieri escrementi di bovini e che facilmente si spostano da una località ad un'altra.

Nel caso di S. Marino è improbabile che il contagio umano sia avvenuto con l'uso del latte o di formaggio, perchè molti dei pazienti non avevano consumato questi alimenti; è invece anche qui molto più verosimile la via inalatoria.

Anche a Terracina e a Civitavecchia, gli episodi studiati da GIUNCHI ⁽²⁷⁾, e a S. Lorenzo in Campo quello da me seguito, hanno avuto secondo ogni verosimiglianza origine da pecore e capre locali, ma queste tre località sono di frequente attraversate da greggi di passaggio che hanno facili e frequenti contatti con gli animali locali.

In altri casi come per esempio nell'epidemia di Galeata ⁽²⁶⁾, studiata da GIUNCHI e in quella di Nonantola presso Modena, un rapporto diretto fra pecore o altri animali domestici e malattia, non era evidente, ma non si poteva neppure escludere.

Infatti nella zona di Galeata avevano pascolato greggi di pecore, uno dei quali anzi proveniva da Fiuminata, da dove era partito il gregge recatosi a Chiaravalle, e a Nonantola gli esami serologici eseguiti in alcuni bovini del luogo sono risultati negativi, ma non tutti i bovini sono stati esaminati.

Difficili da spiegare sono stati altri episodi, come quello di Montefano (oltre 20 casi), manifestatosi in una cittadina situata al sommo di una collina, dove non avevano sostato greggi e dove non c'erano stalle.

Anche qui è da notarsi che i frequentatori di un caffè, e fra questi c'erano parecchi professionisti, ammalarono quasi tutti. Del pari difficile a spiegarsi è l'episodio di Osimo, grossa cittadina dove ammalarono 8 persone che avevano negozio in un tratto di circa 100 m. della strada principale; è da notare che nei molti negozi situati più avanti su tale strada, e nelle abitazioni sovrastanti, non si ebbero casi di malattia. Lungo questa strada non sarebbe passato alcun gregge. Si può affacciare l'ipotesi, non molto convincente però, di pastori portatori di rickettsie sui loro abiti, che abbiano percorso tale strada e frequentato quei negozi.

Anche nell'episodio di Capodistria ⁽⁴⁶⁾ la fonte di contagio è piuttosto oscura. La cittadina istriana è situata su di una penisola congiunta al continente da un istmo sottile, e nella città non vi sono stalle. In questi ultimi 10 mesi a Capodistria si sono manifestati, in forma sporadica, alcune decine di casi di febbre Q. Si potrebbe pensare, senza molta convinzione, però, a

contatti con persone del contado, dove però la malattia non è stata finora segnalata o fors'anche incolpare del contagio gli asinelli che ogni mattina portano a Capodistria i bidoni del latte e gli ortaggi, tanto più che in Sicilia MIRRI ha trovato nel siero di un asino anticorpi per *C. burneti*, e MELDOLESI incolpò questo animale come probabile sorgente di alcuni casi d'infezione umana.

Devo dire però che l'unico siero d'asino esaminato (l'animale apparteneva ad un uomo colpito da febbre Q) ha dato un risultato negativo.

Anche i casi avutisi in Val Brembana, presso Brescia, non sembrano aver chiari rapporti con la presenza di animali domestici, però per la località sono transitati greggi che possono aver diffuso il contagio.

Uno dei pazienti della Val Brembana riferiva di esser stato punto alcuni giorni prima della malattia da una zecca, e allora ho indirizzato le ricerche anche in questo senso. Avute dalla cortesia del Prof. G. MARIANI, alcune zecche (*Hyalomma savignyi*) catturate su bovini, le triturai e ne inoculai la poltiglia in alcune cavie. Una di queste ammalò e mostrò successivamente nel siero anticorpi per *C. burneti*.

Devo però dire che finora questo è l'unico caso, in Italia, in cui si possa affermare la probabile responsabilità di un artropodo ematofago nella diffusione della febbre Q nell'uomo.

Anche nella Val Venosta, dove nel 1949-50 si sono verificati, in forma per lo più sporadica, almeno 45 casi di malattia, non è stato possibile trovare un sicuro rapporto fra malattia ed animali. I pochi sieri di vacca, di pecora e di capra finora esaminati, sono infatti risultati negativi, ma le ricerche devono essere estese su maggior numero di animali. Nella Val Venosta si sospetta che possa essere stato il latte a veicolare la Rickettsia. Ricordo che nella Valle Engadina, che confina con la Val Venosta in Svizzera, KILCHSPERGER e WIESMANN hanno descritto un'epidemia di febbre Q fra le capre (⁹⁵).

A Cantù (Mariano Comense), dove pure si ebbe un piccolo episodio epidemico della malattia, sembra che buona parte degli ammalati abbia consumato le carni di una vacca venuta a morte per malattia non precisata. E' verosimile pensare che questa sia stata la sorgente dell'infezione.

In altri casi la fonte d'infezione è molto evidente. Ricorderò così l'episodio di Turbigo (Milano), manifestatosi fra gli operai di una conceria, un caso di malattia in un addetto al macello di Roma e in tre inservienti del nostro Istituto che s'erano recati ripetutamente al macello per prelevare organi patologici d'animali, che dovevano servire per un esame di concorso di veterinari e le ricerche fatte da MARCONI e coll. (⁴⁷), al macello di Ascoli Piceno, dove su 21 addetti al mattatoio ben 6 presentarono una deviazione positiva. Pure molto interessante è l'episodio verificatosi a Firenze nel

marzo 1947, nell'Istituto di anatomia patologica dell'Università, quando, nello spazio di 48 ore ammalarono 16 tra medici e studenti, sui 18 che avevano assistito a un'autopsia ⁽³⁵⁾. Avuti, a tre anni di distanza, i sieri di 4 di tali casi, trovai in essi un titolo discretamente elevato (fino a 1:256) di anticorpi per la febbre Q.

Ricorderò ancora alcuni casi d'infezione di laboratorio manifestatisi a Palermo (8 casi), a Teramo (3 casi), a Roma (30 casi), a Perugia (12 casi), fra medici e tecnici che studiavano questa malattia, o fra visitatori occasionali.

A questo riguardo devo ricordare che la febbre Q è forse la malattia che ha dato maggior numero di casi d'infezione di laboratorio, non soltanto fra le persone che lavorano direttamente con l'agente infettante, ma anche fra quelle degli ambienti vicini e magari anche dei piani sopra- o sottostanti o fra individui che avevano avuto solo fugaci contatti con persone esposte direttamente all'infezione. Dei vari laboratori italiani e stranieri dove si abbia anche per breve tempo lavorato con la febbre Q, a quanto mi consta, nessuno è rimasto indenne da infezioni del genere.

Da quanto ho fin qui riferito, si può dedurre che nella massima parte dei casi l'infezione umana sia legata alla presenza di pecore infette, più di rado a capre (Palermo, Lipari, Terracina) o a vacche infette (Morro d'oro) o anche ad asini (Palermo). Fors'anche il cane può essere pericoloso, e anche il piccione e altri volatili domestici (l'oca e l'anatra possono infettarsi di febbre Q) debbono essere presi in considerazione.

L'evidenza quasi costante di uno stretto rapporto fra uomo ammalato ed animale portatore, non è stata notata soltanto in Italia, ma si è rilevata anche in altri paesi (Grecia, Turchia, Francia, Australia, Stati Uniti d'America).

Mentre però nel nostro paese, come pure in Grecia, in Turchia e in parte in Australia, sembrano essere gli ovini la principale fonte di contagio, negli Stati Uniti d'America sono maggiormente incriminati i bovini. Ricorderò a questo riguardo le accurate ricerche di JELLISON e coll. ⁽⁴⁸⁾, che nella California meridionale, su 300 casi umani d'infezione, ne trovarono soltanto due che avevano avuto contatto con pecore.

Un problema che viene tuttora molto discusso è quello della via di penetrazione di *C. burneti* nell'uomo. Com'è noto, nelle prime ricerche di BURNET e coll. ⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵⁴⁾ si è data grande importanza alla zecca come possibile vettore della malattia e in realtà pare che questa modalità di contagio non sia rara in Australia. Del resto anche in Spagna ⁽⁵⁵⁾, nell'Africa settentrionale ⁽⁴¹⁻⁴²⁾ e, come ho ricordato sopra, da noi sono state trovate zecche infette. La possibilità però che un artropodo ematofago possa essere responsabile della maggior parte dei casi di febbre Q che si verificano in Europa e probabil-

mente in America, è senz'altro da scartarsi. Se ci limitiamo all'Italia devo dire che a mia conoscenza c'è quell'unico caso della Val Brembana, in cui il paziente ricordi di esser stato punto alcuni giorni prima dell'inizio della malattia, da un artropodo ematofago, molto probabilmente una zecca. In tutti gli altri casi questa possibilità è fuori questione. Del resto basta pensare che la maggior parte dei casi di malattia si sono verificati nella stagione fredda, quando le zecche sono morte o in letargo, e quando anche gli insetti ematofagi o non esistono o sono ridotti al minimo. Tutte le ricerche che ho eseguite in questo senso sono state costantemente negative. E anche negli episodi del tempo bellico gli AA. americani mettono in risalto l'assenza di artropodi ematofagi.

Ciò non vuol dire che la zecca o fors'anche insetti ematofagi, non possano avere importanza nella trasmissione della rickettsia da animale ad animale; anzi è molto probabile che ciò avvenga, ma per quanto riguarda la trasmissione all'uomo, la cosa è ben diversa. E come in Italia, lo stesso sembra accadere anche negli altri paesi europei e in America.

La possibilità del contagio interumano sembra essere eccezionale, ma non si deve escludere senz'altro. Nei casi da me studiati non l'ho mai osservato per quanto il paziente spesso restasse a casa e dormisse nella stessa stanza con altri famigliari, senza nessuna particolare precauzione.

Anche quando in una stessa famiglia si sono verificati numerosi casi questi ebbero inizio nello spazio di pochissimi giorni, sì da far pensare che traessero origine da una comune sorgente d'infezione e non che fossero dovuti a contagio da ammalato a sano.

Che però il contagio interumano sia possibile lo dimostra un recentissimo episodio avvenuto nell'ospedale di Francoforte (SIEGERT, SIMROCK e STRÖDER) (37). Un tecnico del laboratorio di FUSSGÄNGER a Höchst, dove s'era lavorato per breve tempo con il ceppo Herzberg isolato nei Balcani, ammalò di una forma polmonare acuta, successivamente trasformatasi in bronchite cronica che solo tardivamente fu riconosciuta essere febbre Q. Nel frattempo, ricoverato all'ospedale di Francoforte, infettò ben 38 persone tra pazienti e personale sanitario. Delle 27 infermiere presenti in tale reparto, ben 18 contrassero la malattia.

Gli esami praticati permisero di accertare che il paziente eliminava con l'escreato rickettsie virulente, fino a 141 giorni dopo l'inizio della sua infezione.

E' probabile, per quanto non del tutto sicuro, che alcune delle persone così infettatesi, abbiano contagiato successivamente loro familiari.

In questo episodio non si può mettere in dubbio l'esistenza di un contagio interumano. Di esso non si può incolpare solamente l'eccezionale durata dell'eliminazione di rickettsie con lo sputo, perchè in molti altri casi C bur-

neti è stata trovata nell'escreato, sia pure per periodi più brevi, senza aver per ciò dato origine a casi di contagio. Evidentemente nel caso in questione deve esser intervenuto un qualche particolare fattore ancora sconosciuto, che ha reso possibile un comportamento così atipico dell'infezione.

Anche nei casi di epidemie in grandi città (Palermo, Firenze) la possibilità del contagio interumano non dev'essere senz'altro respinta. Infatti TERZANI nel 1947 segnalò l'infezione di due medici del reparto dove erano stati ricoverati ammalati di una forma polmonare successivamente identificata per febbre Q. Purtroppo però questi episodi si sono manifestati quando la nostra conoscenza della malattia era ancora molto incompleta e non sono di conseguenza stati studiati, da questo punto di vista, con la necessaria accuratezza.

Fuori dal nostro Paese ricorderò che HENI e GERMER ⁽⁵⁶⁾ hanno osservato nel corso di una grande epidemia di febbre Q che colpì il Württemberg meridionale, un addensarsi di casi in singole famiglie, dove i vari componenti non ammalavano contemporaneamente, ma ad intervalli di tempo tali da far pensare alla possibilità di un avvenuto contagio interumano.

La possibilità di un'infezione per via alimentare esiste certamente e anche a prescindere dal già citato episodio di Cantù, è possibile che altri casi abbiano avuto una tal origine (Val Venosta). Numerose osservazioni, già di CAMINOPETROS ⁽⁵⁷⁾, e in seguito di AA. americani ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁻⁴⁸⁾, hanno accertato la presenza di C. burneti nel latte di vacca e in quello di pecora. BABUDIERI e MOSCOVICI ⁽⁶¹⁾ hanno dimostrato che C. burneti può trovarsi nel formaggio fresco anche 17 giorni dopo la sua preparazione e nel latte per almeno una settimana e HUEBNER e coll. ⁽⁶²⁾ hanno trovato C. burneti anche in latte pastorizzato.

Oltre che col latte, C. burneti si potrebbe contrarre con l'acqua o con verdure inquinate consumate crude (specie cicorie campestri raccolte nei prati dove hanno pascolato greggi) e a questa ultima possibilità ha rivolto la sua attenzione GIUNCHI ⁽²⁶⁾ nell'episodio di Galeata. Non occorre infine dire che veicolo d'infezione possono essere la carne e soprattutto i visceri di animali infetti consumati dopo insufficiente cottura.

Si deve però dire che se è vero che la possibilità teorica di contrarre la malattia con gli alimenti è molto importante, non pare però che ciò si verifichi in pratica con eccessiva frequenza. Infatti alcune ricerche sperimentali da noi istituite hanno dimostrato che è senz'altro possibile infettare la cavia per via digerente, somministrandole per bocca una forte quantità di rickettsie, ma che l'infezione avviene solo in una parte di casi ⁽⁶³⁾.

Inoltre pare che le rickettsie presenti nel latte pastorizzato perdano parecchio della loro virulenza; infatti secondo HUEBNER e coll. ⁽⁶²⁾ con queste non è possibile andare oltre al primo passaggio nella cavia.

Devo dire che nelle varie inchieste eseguite in Italia non ho mai potuto accertare casi sicuri di infezione per via digerente, fatta eccezione per il già citato episodio di Cantù, e l'osservazione sperimentale come lo studio epidemiologico mi fanno ritenere che questa modalità d'infezione sia alquanto rara.

Resta infine l'ultima modalità di contagio, quella che ritengo essere di gran lunga la più frequente: la via inalatoria. La possibilità d'infezione per via inalatoria nell'uomo è stata dimostrata da BLANC e coll. ⁽⁶⁴⁾ e successivamente da FONSECA e coll. ⁽⁶⁵⁾, che con il pretesto della pireto-terapia, infettarono per questa via un certo numero d'alienati.

Essa è poi l'unica spiegazione possibile in episodi come quello della autopsia di Firenze sopra ricordato, e nella massima parte dei casi d'infezione da laboratorio. In pressochè tutti gli altri episodi da me seguiti essa è se non l'unica, certamente la più attendibile delle spiegazioni, e faccio riferimento specialmente all'episodio di Chiaravalle, dove credo che la sua realtà sia indiscutibile. Ricordo anche l'osservazione degli AA. americani, sulla grande percentuale di ammalati fra i soldati che dormivano sul fieno o sulla paglia.

Anche i sopracitati esperimenti sull'uomo compiute da BLANC ⁽⁶⁴⁾ e da FONSECA ⁽⁶⁵⁾ portano un argomento in favore alla grande frequenza delle infezioni per via inalatoria. Infatti questi AA. hanno notato che mentre la somministrazione di rickettsie sotto forma di aerosol, determina nel 100% dei casi un'evidente localizzazione polmonare, l'inoculazione di *C. burneti* sottocute provoca una malattia febbrile senza mai localizzazioni al polmone. A queste osservazioni va aggiunta la constatazione, che contrariamente a quanto s'è visto poi in tutti gli altri paesi, BURNET e gli altri AA. australiani non descrivono localizzazioni polmonari da febbre Q nei casi del loro paese. Questa mancata segnalazione è generalmente attribuita a deficiente osservazione clinica, ma invece credo che sia più verosimile attribuirla al fatto che in Australia la malattia è spesso trasmessa dalle zecche e che di conseguenza (vedi BLANC e FONSECA) manca una localizzazione polmonare.

In Italia, come del resto negli altri paesi europei ed americani, la localizzazione polmonare è presente nella grandissima maggioranza dei casi e più frequente è la localizzazione ai lobi inferiori piuttosto che a quelli superiori, appunto come avviene nei casi d'infezione per via inalatoria.

Bisogna di conseguenza ritenere che le rickettsie eliminate con le urine e fors'anche con le feci degli animali portatori, essiccate e trasformate in polvere, costituiscano, inalate, la principale fonte di contagio.

Nelle ricerche mie e di MOSCOVICI ⁽⁶¹⁾ si è visto che *C. burneti* sopravvive allo stato secco per almeno un mese, e resiste notevolmente anche ai

raggi ultravioletti. E' quindi facile che questa polvere infetta, sollevata dal vento, venga inspirata da qualcuno e provochi in esso la malattia.

Difficile è spiegare perchè l'infezione non si propaghi anche con le goccioline di saliva dell'ammalato. C. burneti si trova sicuramente nell'escreato del paziente e la tosse spesso stizzosa di questo ultimo sembra la più adatta a diffondere nell'aria goccioline infettanti. E' difficile spiegare perchè in pratica ciò non avvenga; si può tra l'altro pensare alla circostanza che l'escreato dell'ammalato di febbre Q è denso, vischioso, in modo che difficilmente dà goccioline o bollicine, anche sotto ai colpi di tosse. Abbiamo però già visto come in determinate circostanze (SIEGERT e coll.) (³⁷) l'escreato possa costituire fonte di contagio.

Ad un'ultima via d'ingresso del germe devo, sia pure brevemente, accennare: a quella transconiuntivale. Sperimentalmente ho dimostrato nella cavia che ciò può avvenire, ma non con grandissima facilità. In natura può sempre accadere che polvere infetta arrivi nel sacco congiuntivale e che la rickettsia superi questa fragile barriera. Credo ad ogni modo che questa via abbia un'importanza molto minore di quella inalatoria.

QUADRO CLINICO

Per quanto riguarda la clinica della febbre Q, ricorderò che il periodo d'incubazione sembra aggirarsi tra i 10 e i 20 giorni, con notevoli variazioni da caso a caso. Ad esempio nell'episodio dei tre inservienti del nostro Istituto, infettatisi presumibilmente nello stesso giorno, l'intervallo tra colui che ammalò per primo e quello che ammalò per ultimo, è di 8 giorni (5, 8 e 13 aprile).

Molto probabilmente la durata del periodo d'incubazione è in stretto rapporto con la carica infettante e può essere ridotta di molto se questa è molto forte. Infatti BURNET e FREEMAN (⁶⁶) hanno osservato che mentre l'inoculazione in cavia di modeste dosi di rickettsie determina in questa la malattia dopo una media di 8-10 giorni, una carica forte dà la febbre dopo 24 o 48 ore.

Alcune mie osservazioni sperimentali mi fanno ritenere che anche il ceppo in causa abbia la sua importanza sulla durata del periodo di incubazione.

La febbre Q insorge di solito piuttosto bruscamente con febbre alta, cefalea, mialgie, alle volte anche con dolore toracico improvviso, intenso, a colpo di pugnale. Più di rado l'inizio è meno tumultuoso; ma anche in questi casi in 24 ore o poco più il paziente raggiunge lo stadio grave della malattia.

Il decorso di questa può assumere diversi aspetti, parecchio differenti da caso a caso. A me pare che la classificazione proposta da GIUNCHI (²⁸) possa essere considerata la migliore e possa essere senz'altro accettata nelle

sue grandi linee, salvo le eventuali modifiche che la migliore conoscenza della malattia potrà in futuro apportare. GIUNCHI distingue:

a) una forma pneumonica a sua volta suddivisa in forma a grande infiltrato, forma a piccolo infiltrato, forma ad infiltrato parailare, forma ad infiltrati multipli, forma con reazione pleurica.

b) forma febbrile pura (uguale alla forma pseudogrippale di GSELL) (⁶⁷);

c) forma inapparente;

d) forma con localizzazioni extrapolmonari (localizzazioni nervose, cardiovascolari, testicolari).

A questa classificazione credo si possa fare qualche rilievo particolare di dettaglio.

Così mi pare che le sottospecie della forma pneumonica abbiano valore piuttosto radiologico che clinico. Infatti, il tipo di infiltrato presente non influisce in maniera sensibile sul complesso del quadro clinico, di cui l'infiltrato è soltanto uno, e spesso uno dei meno appariscenti elementi.

Inoltre non sono molto propenso a considerare come forma a sè stante quella con reazione pleurica. All'infuori dei casi d'infiltrati centrali, del resto tutt'altro che rari nella febbre Q, una compartecipazione pleurica secondaria non manca quasi mai quando l'infiltrato raggiunge la pleura viscerale. Invece una reazione pleurica primitiva, senza partecipazione polmonare dev'essere molto rara, se pur esiste. Perciò io sono propenso a considerare la reazione pleurica come una frequente complicazione della polmonite da C. burneti, senza farne però una forma autonoma.

Per quanto riguarda la « forma febbrile pura », senza localizzazioni polmonari, essa esiste certamente ed è probabilmente l'espressione, come ho già ricordato, di un'infezione per via diversa da quella inalatoria. Prima però di parlare di forma febbrile pura bisogna essere in grado di escludere con sicurezza, anche con documentazione radiologica, la presenza, sia pure fugace, di una localizzazione polmonare.

E' noto che se per lo più l'infiltrato polmonare è piuttosto persistente ed è rilevabile per qualche giorno anche dopo la defervescenza, in altri casi invece esso è molto fugace e può passare anche inavvertito.

Per quanto riguarda le forme con localizzazioni extrapolmonari, bisogna comprendere in queste, come del resto anche GIUNCHI ha precisato, le localizzazioni primarie e non quelle secondarie, spesso tardive, che debbono piuttosto essere considerate come una complicazione della malattia (flebite, orchite, ecc.).

Esaminiamo ora il decorso delle varie forme:

La febbre Q a localizzazione polmonare inizia come abbiamo già detto, piuttosto bruscamente, e in genere dopo 24 ore o anche prima, la febbre raggiunge il suo acme. La febbre ha in genere un decorso continuo e persiste elevata in genere da due a dieci giorni. Essa cade per lo più per lisi rapida. Non sono rare nuove puntate febbrili, per lo più di breve durata, dopo un periodo di apiressia di due-sette giorni. In qualche caso la febbre persiste, sia pure non molto elevata, ma continua o subcontinua, per un periodo di alcune settimane, finanche per tre mesi, come in un caso di cui ho avuto notizia in Germania. Più raro è un decorso nettamente ricorrente della febbre come in un caso osservato da GIUNCHI e da me a Roma ⁽⁶⁸⁾. In questo caso i periodi febbrili sono stati intervallati da periodi di apiressia di circa una settimana, e ogni ripresa febbrile è stata accompagnata dall'accentuazione di tutta la sintomatologia morbosa. MELDOLESI ⁽²⁹⁾ parla anche di « febbricole da *C. burneti* » che si protraggono per molti mesi, fors'anche per anni. Devo dire che non m'è mai accaduto di osservare forme del genere. Forse le particolari condizioni ambientali ed epidemiologiche della Sicilia, possono favorire l'insorgenza di forme del genere. Degna di nota è la bradicardia relativa che accompagna quasi costantemente il decorso della malattia; essa può costituire un importante elemento diagnostico. La cefalea insistente, spesso intollerabile, è uno dei più costanti segni della febbre Q. Essa ha localizzazione frontale, talvolta, ma non sempre, retrorbitaria. La cefalea non è in genere accompagnata da segni di reazione meningea; non esiste per lo più neanche un accenno di rigidità nucale, e anche l'esame del liquor praticato in alcuni casi nelle Marche, non ha rilevato nulla di anormale, all'infuori forse in alcuni casi, di una modica pleiocitosi. La tosse è molto frequente fin dall'inizio della malattia; essa però può anche mancare. Ha un carattere stizzoso, è piuttosto secca, di solito non molto insistente. L'escreato è scarso, vischioso, spesso striato di sangue, mai rugginoso. Alle volte si può avere anche una vera emoftoe o anche una modica emottisi, specie verso la fine della malattia. Che nel corso della febbre Q esistano note di emogenia è dimostrato anche dalla frequenza dell'epistassi, che spesso si ripete più volte, profusa, nel corso della malattia. Le vie aeree superiori di solito non sembrano essere interessate dalla malattia; anche la faringe appare per lo più normale. Nei casi in cui si rilevano note evidenti di faringite o di tracheite, c'è da chiedersi quanto queste manifestazioni infiammatorie siano da mettersi in rapporto con la infezione da *C. burneti* o quanto invece siano una conseguenza di una tosse stizzosa, persistente.

Per quanto riguarda l'apparato digerente, è da rilevarsi la frequente anoressia, la stipsi, non sempre presente, il vomito, che esso pure non è sin-

tomo costante. E' da rilevarsi anche la sudorazione profusa del paziente, sudorazione che non è da mettersi in rapporto con un aumento o una remissione febbrile, e il senso profondo di astenia che spesso persiste per molte settimane, anche dopo la guarigione. Sulla cute si può rilevare in alcuni casi, e l'osservazione è stata fatta anche da PATRIGNANI e da BACHIOCCO, la presenza di minuscole pustoline localizzate specie al collo, alla faccia, al dorso, al cuoio capelluto, d'aspetto varicelliforme.

Su di un sintomo soggettivo ancora ha richiamata l'attenzione GIUNCHI (28): si tratta di un prurito molesto alla regione perineale, allo scroto e alle grandi labbra, che è particolarmente sentito verso la fine della malattia e all'inizio della convalescenza.

Per quanto riguarda la sintomatologia obiettiva, dirò che per lo meno in Italia, il rilievo dei segni toracici non risulta così difficile come appare dalla letteratura americana. Fin dall'inizio della malattia, e nella maggioranza dei casi, il reperto percussorio è evidente e spesso più netto di quello ascoltatorio. Esso consiste in un'area di ipofonesi, per lo più localizzata alla base toracica, a limiti più o meno netti.

Alle volte si rileva una diminuzione della escursione polmonare.

All'ascoltazione si avvertono fini rantoli, più evidenti sotto i colpi di tosse, più di rado soffio bronchiale. Si possono anche avvertire fini crepitii e sfregamenti pleurici alle volte difficilmente differenziabili dai segni polmonari. Non si sentono, o solo con grande rarità, grossolani rumori bronchiali. In rari casi è comparso un versamento pleurico sieroso che si è poi in seguito riassorbito lentamente. Il fremito vocale-tattile non dà in genere reperti molto netti; solo in alcuni casi s'avverte la sua accentuazione.

Nel paziente ho trovato raramente segni di splenomegalia; però da qualcuno mi è stato riferito che in certi episodi questi segni sono stati molto frequenti (MONTEFANO). In tre soli casi, a quanto mi consta, si è avuto l'ittero (*). Di questi, due casi, di cui uno ad esito letale, non sono stati da me direttamente osservati, ma solo accertati serologicamente; nel terzo caso, oltre che la deviazione del complemento per C. burneti, era positiva l'emoagglutinazione da freddo. C'è da chiedersi se in quest'ultimo caso fosse in gioco soltanto la febbre Q o anche qualche altra malattia.

Bisogna però ammettere che C. burneti da sola sia in grado di determinare non indifferenti lesioni epatiche; queste sono particolarmente gravi se la febbre Q colpisce un individuo che già precedentemente abbia lesioni epatiche. Ricorderò che SIEGERT e COLL. (37), descrivono tre casi di grave compromissione epatica, due dei quali con ittero, determinati da

(*) Recentemente SCHIAVINA e DE STEFANIS (Minerva Med. 42, [1951], 146) hanno descritto un ulteriore caso di ittero in corso di febbre Q.

C. burneti. In due di questi casi si trattava però di individui che già precedentemente all'infezione si trovavano in uno stadio precirrotico.

Fra le complicazioni della malattia ricorderò le non rare manifestazioni psichiche, che si manifestano per lo più all'inizio della defervescenza. Esse presentano un quadro encefalitico e si manifestano con agitazione, amnesia, delirio, mania di persecuzione ecc. In genere queste manifestazioni sono transitorie, e dopo 4-7 giorni scompaiono completamente. Ricorderò però un caso, ad Ancona, in cui queste forme portarono ad un quadro amenziale che ormai data da parecchi mesi e che ha richiesto il ricovero del paziente al manicomio.

MELDOLESI (25) ha rilevato anche alcuni casi di paralisi transitorie dei nervi cranici; TERZANI (69) ha descritto un caso di emiplegia definitivo. Io ho osservato un caso di anestesia transitoria degli arti inferiori.

Con una certa frequenza alla malattia segue, dopo un intervallo di pochi giorni, una flebite, per lo più agli arti inferiori, o una orchite.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, ricorderò che si ha un aumento della V.S. a cui non si può però dare un particolare significato.

In parecchi dei casi da me osservati ho notato, nel periodo febbrile, una modica albuminuria e presenza di qualche emazia e qualche cilindro nel sedimento. Altri osservatori invece non hanno notato segni di interessamento renale. Forse la presenza o l'assenza di queste manifestazioni sono in rapporto con un diverso tropismo dei ceppi di C. burneti responsabili dei vari episodi morbosi.

L'esame ematologico non rivela nè nel paziente, nè nel convalescente segni di anemia. Il tasso dei leucociti è normale o di poco inferiore alla norma; è da rilevarsi, verso la fine della malattia e in convalescenza, una netta linfocitosi relativa che può arrivare fino al 54%.

Secondo GIUNCHI (28) e secondo DE ORCHI (70) l'indagine elettrocardiografica rivela in molti casi una compartecipazione miocardica più o meno grave. In qualche caso si hanno disturbi di conduzione o anche infarti cardiaci.

La pressione arteriosa non mi è sembrata granchè influenzata dalla malattia. Essa mantiene il suo valore normale anche durante la profonda astenia che spesso caratterizza l'inizio della convalescenza.

Per quanto riguarda le indagini radiologiche e radiografiche, devo dire che pure non potendosi parlare di un quadro radiologico tipico di questa malattia, purtuttavia c'è in esso un qualche cosa che la può far sospettare ad un radiologo esperto.

Come ho già detto, la localizzazione più frequente dell'infiltrato è ai lobi inferiori. Esso può essere unico o multiplo (nel 60% dei casi secon-

do GSELL (¹⁷) e WEGMANN (¹⁹); in una percentuale minore nelle nostre osservazioni). Per maggiori dettagli in questo campo rimando ai lavori dei due AA. svizzeri sopra citati, a quelli della Commissione per lo studio delle malattie respiratorie acute di FORT BRAGG (⁷¹), a quello di G. MELDOESI (⁷²). Mi limiterò qui a dire che una certa accentuazione della trama bronco-vascolare ed un aumento dell'ombra ilare, si nota in quasi tutti i casi di localizzazione polmonare di C. burneti, e talvolta è l'unica manifestazione di questa.

L'infiltrato può avere aspetto e dimensioni molto diverse da caso a caso: può essere costituito da un minuscolo nodulo od abbracciare un intero lobo, può anche essere uniformemente opaco o mostrare un alternarsi di zone più o meno chiare; alle volte, spesso all'inizio, può avere un netto aspetto policentrico ed essere costituito da parecchi piccoli noduli opachi che tendono successivamente a confluire.

L'opacità è alle volte molto intensa, tanto da simulare un ascesso o un tumore polmonare, altre volte è appena avvertibile. Anche i margini dell'infiltrato sono alle volte ben netti, più spesso sfumati. Questa diversità d'aspetto è evidentemente in rapporto con la diversa intensità del processo istopatologico che è a base dell'infiltrato. Infatti le ricerche di UEHLINGER (⁷³), quelle di AUFDERMAUER (⁷⁴) e quelle di WHITTICK (⁷⁵), hanno dimostrato che mentre in alcuni casi si ha soltanto una infiltrazione sierosa e monocitaria degli alveoli, senza lesioni vascolari, in altri casi si hanno anche fatti infiammatori interstiziali, con organizzazione degli essudati negli alveoli e nei bronchioli, ed embolie di piccole arterie polmonari con consecutiva formazione di infarti anemici. Molto frequenti sono i segni radiologici di una partecipazione pleurica, e fra questi particolarmente frequenti sono le strie da scissurite.

Il quadro radiologico della febbre Q persiste in media per 10-12 giorni, ma mentre in alcuni casi esso scompare molto rapidamente (anche due giorni) in altri esso rimane visibile a lungo in convalescenza. Nei casi con andamento ricorrente, oltre all'eventuale comparsa di nuove localizzazioni, si assiste ad un'accentuazione dell'infiltrato precedente, che stava già schiarendosi.

Per quanto riguarda il valore diagnostico del reperto radiologico, dirò che questo nella febbre Q è grandissimo, ma che non accade pressochè mai che esso non possa essere integrato anche dai risultati positivi di un accurato esame semeiologico.

La forma febbrile pura della malattia, più rara della precedente, ha il decorso clinico proprio di questa, eccezion fatta per i segni broncopolmonari.

Come ho già ricordato, è probabile che essa sia l'espressione di una infezione contratta per via diversa da quella respiratoria.

La forma inapparente, asintomatica, della febbre Q colpisce in prevalenza i bambini piccoli, più di rado gli adulti, e si rivela in pratica soltanto con la positività della reazione di deviazione del complemento. La sua esistenza non costituisce di certo un'eccezione nel campo delle rickettsiosi; basta infatti pensare al dermatifo, di cui è noto che assume nei bambini un decorso lievissimo, spesso del tutto asintomatico. Per spiegare l'esistenza di questa forma nell'adulto, sempre per analogia con ciò che avviene nel dermatifo, dobbiamo ammettere che essa si manifesti in individui che possiedono una certa immunità acquisita di fronte alla malattia. Questa immunità, pur non essendo in grado di impedire del tutto l'insorgenza della malattia, riesce però ad attenuarne al massimo la sintomatologia.

Oltre ai casi osservati nel decorso di epidemie, ho notato tre casi del genere in persone che al nostro Istituto lavorano sulla febbre Q, e che non hanno avuto alcuna manifestazione clinica dell'avvenuta infezione. Una di queste persone s'era vaccinata contro la febbre Q; per le altre è da presumersi che, per i frequenti contatti con l'agente patogeno, si sia stabilito un certo grado d'immunità che ha impedito alla malattia di manifestarsi in forma grave.

Naturalmente alla forma inapparente vanno accostate quelle forme lievissime di malattia, che hanno dato sì qualche sintomo, ma così scarso e fugace, da non esser stato preso in considerazione neppure dallo stesso paziente, specie se persona non molto delicata. Queste forme non sono eccessivamente rare, e alle volte ci è avvenuto che riscontrata una seroreazione positiva in una persona che era stata considerata sana, un accurato interrogatorio le facesse ricordare quegli scarsi disturbi a cui non aveva dato importanza e che sono gli unici sintomi di una malattia superata.

Ricorderò infine che RUSSI ⁽⁷⁶⁾ ha comunicato di aver trovato ad un casuale esame radiologico, ampi ed evidenti opacità polmonari, in due persone che non presentavano alcun segno di malattia. Le opacità sono completamente scomparse in pochi giorni.

Le osservazioni mancano però di un accertamento serologico, e per quanto siano state fatte in una zona dove la febbre Q è endemica, ciò è troppo poco per attribuire loro senz'altro una eziologia da rickettsia.

Per quanto infine riguarda le localizzazioni extrapolmonari, dirò che queste, come manifestazione primaria, non sono molto frequenti. Esse consistono soprattutto in orchiti, flebiti, miocarditi. Specie queste ultime possono rivestire una certa gravità.

La prognosi della febbre Q è nel suo complesso favorevole. I casi di

morte avutisi in Italia sono molto scarsi. Essi si sono verificati o in individui anziani, tarati, o anche in giovani, in quest'ultimo caso per collasso circolatorio.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'anatomia patologica della febbre Q non è stata ancora ben studiata, e ciò per deficienza di materiale. A quanto mi consta, nei casi di morte verificatisi in Italia non è stato mai possibile eseguire un'autopsia. Mi limiterò perciò a rimandare ai già citati lavori di UEHLINGER ⁽⁷³⁾, di AUFDERMAUER ⁽⁷³⁾; di BROWN e COLL. ⁽⁷⁷⁾ a quello più recente di WHITTICK ⁽⁷⁵⁾, ricordando che oltre alle lesioni polmonari si riscontrano focolai cerebrali di emorragie perivascolari, con trombizzazione di capillari, e noduli infiammatori nel testicolo, anche questi accompagnati da trombizzazione di piccoli vasi.

TERAPIA

Per quanto riguarda la terapia, ritengo, nonostante lo scetticismo di qualcuno, che la cloromicetina e l'aureomicina diano ottimi risultati stroncando la febbre alle volte anche dopo sole 24 ore. In Italia i due medicamenti sono stati impiegati con una certa larghezza: ricorderò che nella sola cittadina di Montefano 32 pazienti hanno usato l'aureomicina e a Chiaravalle quasi altrettanti hanno usato la cloromicetina. Non saprei dire quale dei due antibiotici sia da preferire come attività; come tollerabilità l'aureomicina è forse superiore. Nei casi di malattia avutisi nel nostro Istituto, dalla medesima sorgente d'infezione, uno è stato curato, a partire dalla settima giornata, con aureomicina, uno dalla quinta con cloromicetina, il terzo con medicamenti sintomatici. Mentre i due primi sono sfebbrati ambedue entro le 24 ore, il terzo trascinò la sua malattia per oltre due settimane.

Per quanto riguarda il dosaggio, per l'aureomicina è sufficiente la dose di 2 gr. al dì, per 2-4 giorni, per la cloromicetina i 4-5 gr. al dì (forma racemica) per altrettanti giorni.

Ricorderò che non in tutti i casi questi medicamenti sono efficaci. GIUNCHI ed io ⁽⁶⁸⁾ abbiamo descritto un caso in cui i due antibiotici non riuscirono a stroncare definitivamente la malattia.

Molto efficace nella terapia della febbre Q è pure la terramicina [GIUNCHI ⁽²⁷⁾].

PATRIGNANI ⁽⁷⁸⁾ riferisce d'aver ottenuto in 15 casi buoni risultati anche dall'uso dell'acido para-amino-benzoico, alla dose di 0,5-1 gr. ogni due ore all'inizio, ogni 3-4 più avanti. Il medesimo medicamento impiegato

da MARIANI ⁽⁷⁹⁾ a dosi però minori, non ha dato risultati molto soddisfacenti.

La streptomicina è stata impiegata da qualcuno (MELDOLESI) ⁽²⁵⁾ nella terapia della febbre Q. Essa darebbe talvolta un certo miglioramento del quadro sintomatologico senza però arrivare mai a troncare la malattia. Ciò concorda con quanto è stato osservato da MOSCOVICI e da me ⁽⁶¹⁾ in prove fatte sull'embrione di pollo infettato con *C. burneti*. Vedemmo infatti che soltanto aumentando la dose fino a 50.000 γ per uovo, è possibile ottenere un relativo effetto batteriostatico su *C. burneti*.

La penicillina è del tutto inattiva, sia in vivo che in vitro, su *C. burneti*.

PROFILASSI

Per quanto riguarda una profilassi specifica, specialmente utile nelle persone maggiormente esposte all'infezione, ricorderò che SMADEL, SNYDER e ROBBINS ⁽⁸⁰⁾ riferiscono di aver preparato e usato un vaccino costituito da rickettsie uccise. Un giudizio sulla sua reale efficacia non può essere ancora dato. Io ho preparato da oltre 2 anni un vaccino del genere, costituito da una sospensione di *C. burneti* (ceppo Nine Mile) coltivato in sacco vitellino e relativamente depurato con centrifugazioni ripetute secondo la tecnica abitualmente da noi seguita per la preparazione del vaccino antidermotifico. Questo vaccino, inoculato in cavia, nella dose di 1 cc, ha protetto qualche animale dalla inoculazione successiva di *C. burneti* virulenta, in altri casi però la protezione è mancata. Oltre a ciò quasi costantemente il vaccino determina localmente una intensa reazione infiammatoria che porta spesso alla necrosi. Questa intensa reazione si ha anche riducendo al minimo il contenuto in formolo del vaccino, e anche lasciando invecchiare questo per due anni. Sull'uomo ho eseguito un'unica prova, inoculando a me stesso sottocute, con un intervallo di otto giorni, prima 0,1 poi 0,6 cc. di vaccino. La prima dose non determinò alcuna reazione locale o generale, la seconda invece mi diede un giorno di malessere e una discreta reazione locale sotto forma di un nodulo dolente che scomparve dopo circa una settimana, senza evolvere verso la necrosi. Un mese dopo la seconda iniezione, il mio siero, prima nettamente negativo, deviava il complemento in presenza di *C. burneti*, fino al titolo di 1:4. In seguito ho sospeso queste esperienze di vaccinazione, quando ho appreso da MOOSER ⁽⁸¹⁾ che in esperienze del genere, usando un vaccino di sua preparazione, egli ebbe fra i suoi collaboratori un caso di nefrite emorragica e una atrofia del pannicolo adiposo del braccio.

Questi risultati fanno ritenere che in *C. burneti* anche uccisa, esista una qualche tossina che è molto difficile inattivare.

In base alle ricerche di BLANC e COLL. ⁽⁶⁴⁾ e all'osservazione fatta che

l'inoculazione sottocutanea di rickettsie vive, determina una malattia di lieve entità e senza localizzazione polmonare, si potrebbe pensare anche alla possibilità di vaccinare usando il germe vivo e virulento. Questa offre però dei rischi evidenti, che almeno nell'uomo non si possono trascurare.

Per quanto riguarda la profilassi aspecifica, e più propriamente la disinfezione, bisogna ricordare che *C. burneti* è molto resistente ai disinfettanti: essa resiste infatti almeno 3 giorni alla formalina al 3 ‰, 2 giorni a quella al 5 ‰, 10 minuti all'alcool a 50° (BABUDIERI e MOSCOVICI) ⁽⁶¹⁾ Ho già ricordato che essa resiste almeno un'ora a 50° (BABUDIERI e MOSCOVICI) ⁽⁶¹⁾ e talvolta anche fino a 90° (BIELING) ⁽¹⁶⁾.

SEROLOGIA

La diagnosi di febbre Q, tranne che in corso di epidemia, e talvolta anche in corso di questa, può essere accertata soltanto in base a ricerche serologiche. Queste consistono principalmente nella prova di agglutinazione delle rickettsie e in quella della deviazione del complemento. La prima prova è di rado usata e quindi mi soffermerò soltanto sulla seconda, che è l'unica che sia stata usata da me e dagli altri che in Italia si sono occupati di serologia della febbre Q.

L'antigene usato in questa prova è costituito da una sospensione formolata di rickettsie coltivate nel sacco vitellino, purificate per quanto è possibile mediante centrifugazioni ripetute ed estrazione eterea.

In parecchi casi ho usato un antigene di mia preparazione. Devo però dire che la preparazione di un buon antigene, oltre ad essere pericolosa, è tutt'altro che semplice. E' molto difficile ottenere un antigene che abbia un alto titolo, che si conservi con una certa stabilità e che non sia provvisto di un eccessivo potere anticomplementare. Per queste ragioni, quando ho potuto averlo, ho preferito usare l'antigene preparato dalla Lederle, impiegando tanto quello preparato con il ceppo « Henzerling », che quello con il ceppo « Nine Mile ». In base ad alcune prove comparative fatte con i due antigeni, devo dire che l'attività di essi mi è sembrata pressapoco equivalente.

All'esecuzione della reazione ho fatto sempre precedere un dosaggio del complemento, in presenza di antigene e siero negativo. La tecnica della reazione è stata quella abituale della deviazione del complemento con diluizioni scalari del siero in esame. La permanenza delle provette in termostato nei due tempi è stata di un'ora per volta. Non ho trovato particolari vantaggi nella tecnica di KOLMER, che consiglia di tener le provette in ghiacciaia per tutta la notte, durante l'esecuzione del primo tempo, e perciò non l'ho seguita se non in particolari casi.

Una positività ben apprezzabile della reazione (almeno 1:8) si ha di

solito in 8^a-10^a giornata, ma in qualche caso già in 5^a giornata si aveva un titolo di 1:4. Altre volte invece la reazione era ancora negativa in 10^a e fino in 14^a giornata e diventava positiva soltanto più tardi. Un comportamento simile è stato osservato anche da BLANC e COLL. (64).

Il titolo, basso alla comparsa della reazione, aumenta in seguito rapidamente fino a raggiungere il suo acme 10-25 giorni dopo la sua prima comparsa. Il titolo medio s'aggira sul valore di 1:500 — 1:1000; ma in determinati casi può raggiungere il valore di 1:8000 o anche uno superiore.

L'altezza del titolo ha certamente un qualche rapporto con la gravità della malattia, ma questo rapporto è tutt'altro che costante. Infatti non mancano casi a grave decorso, con titoli bassi, e casi del tutto asintomatici, in bambini, in cui si è raggiunto il titolo di 1:500 — 1:1000.

Contrariamente all'opinione di qualcuno, non ritengo che la terapia cloromicetina o aureomicina o col PAB, anche se attuate precocemente, influisca in maniera molto sensibile sul tasso degli anticorpi devianti. Essa può però determinare un ritardo anche notevole (25 giorni) nella comparsa degli anticorpi.

Nella piuttosto ampia esperienza fatta, ho visto che nei singoli episodi, i titoli delle persone trattate non differivano, o erano talvolta soltanto di poco inferiori a quelli dei pazienti trattati. Ad esempio nel già citato caso dei tre inservienti del nostro Laboratorio, quello non trattato raggiunse il titolo di 1 : 128 in 16^a giornata, quello curato con aureomicina 1 : 128 in 12^a giornata e quello con cloromicetina 1 : 128 in 16^a giornata.

Nei casi ad andamento prolungato, il titolo degli anticorpi non è andato progressivamente aumentando, ma raggiunto un determinato valore, si è in seguito mantenuto a tale livello.

Un quesito da porsi è quello se l'infezione da *C. burneti* determini sempre la comparsa nel siero di anticorpi devianti. Per analogia con quanto accade in altre malattie infettive, dobbiamo ritenere che ciò avvenga nella grandissima maggioranza dei casi, ma non necessariamente in tutti e ciò anche a prescindere dalla possibilità che determinati casi d'infezione possano essere sostenuti da ceppi serologicamente atipici di *C. burneti*, di modo che gli anticorpi formati non siano rivelabili con l'uso dell'antigene standard. Ad esempio le ricerche di TOPPING, SHEPARD e HUEBNER (82) hanno dimostrato che alle volte le reazioni serologiche crociate fra ceppi americani e ceppi australiani di *C. burneti*, possono risultare negative. Ma anche a prescindere da questa eventualità, che non appare finora avvenuta in Italia, è possibile che un singolo organismo umano, per cause sconosciute, non fabbrichi anticorpi. In questo caso soltanto l'isolamento di *C. burneti* dall'organismo del paziente potrebbe accertare la diagnosi.

Nelle mie esperienze ho osservato due soli casi in cui un'evenienza

del genere sembra essersi presentata. Nel primo caso si tratta di un uomo di Chiaravalle, ammalatosi di forma assolutamente tipica nel corso della epidemia sviluppatasi in quella località. La deviazione del complemento, praticata ripetutamente anche in convalescenza, ha dato risultati costantemente negativi. Per quanto non lo si possa affermare con assoluta certezza, pure ci possono essere pochi dubbi che il caso in questione fosse qualche cosa di diverso dalla febbre Q e d'altronde, trattandosi di un caso manifestatosi nel corso di un'epidemia, è ben poco verosimile che la malattia possa esser stata causata da un ceppo serologicamente atipico di rickettsie.

Il secondo probabile caso del genere s'è avuto nel mio laboratorio, dove un'assistente tecnica ammalò d'una forma clinicamente tipica di febbre Q, curata efficacemente dopo 24 ore con auremicina. Il siero di questa paziente, ripetutamente controllato, anche a notevole distanza dalla malattia, è rimasto sempre negativo.

Bisogna ricordare a questo punto anche le esperienze di CAMINOPE-TROS⁽⁸³⁾ che ha infettato un certo numero di ovini con *C. burneti*, che ha potuto isolare successivamente la rickettsia dal latte di questi, senza però poter ottenere una reazione positiva con il loro siero. Si tratta di esperienze di grande interesse, che varrebbe la pena di controllare su più ampia scala. Bisogna però ricordare che queste esperienze sono suscettibili di altre interpretazioni (vedi BABUDIERI)⁽⁴⁵⁾.

La presenza nel siero di anticorpi devianti il complemento, non sembra d'altra parte essere un indice sicuro di immunità, per lo meno nel senso che un individuo sero-negativo non debba possedere una buona immunità. Infatti nell'episodio di Chiaravalle dei tre pastori del gregge incriminato due soli ammalarono, mentre il terzo rimase indenne pur essendo stato estremamente esposto all'infezione. Esami ripetuti praticati sul suo siero diedero costantemente risultati negativi. E' da notarsi che mentre i due pastori che ammalarono erano venuti quell'anno per la prima volta a contatto con il gregge, il pastore indenne vi attendeva da lunghi anni. E' di conseguenza molto probabile che egli abbia contratto molti anni prima la malattia, conseguendo una solida immunità nonostante la scomparsa degli anticorpi dal siero.

La durata della persistenza degli anticorpi nel siero è molto maggiore di quanto si pensasse in un primo tempo. Anche quì entra in gioco il fattore individuale, per cui, mentre in un caso in pochi mesi si ha un notevole abbassamento del tasso, (in 8 mesi si può andare da un titolo di 1:1024 a uno di $< 1:4$), in altri questo si mantiene elevato per lungo tempo. Ricorderò tra l'altro che dei 4 sieri esaminati a 20 mesi di distanza dalla malattia, due avevano ancora un tasso di 1 : 256, uno di 1 : 128 e uno di 1 : 64.

In un altro caso alla distanza di oltre 5 anni dall'inizio della malattia, era ancora rilevabile un tasso di 1:64.

Questa constatazione è di notevole importanza agli effetti diagnostici. Infatti un'unica seroreazione positiva, anche a titolo notevolmente elevato, in una zona dove la malattia è endemica, non significa senz'altro che si sia di fronte ad un caso in atto di febbre Q; essa potrebbe invece essere un segno di una infezione pregressa. Anche nella febbre Q, come in altre malattie infettive, la seroreazione non è un elemento diagnostico decisivo, essa non è che un segno, sia pure di grandissima importanza, che s'aggiunge a tutti gli altri che concorrono insieme a stabilire la diagnosi. Nei casi dubbi la serodiagnosi si potrà ripetere dopo un intervallo di pochi giorni, e se nell'intervallo sarà avvenuto un manifesto aumento del tasso degli anticorpi, questo sarà un elemento favorevole ad interpretare la positività della reazione come manifestazione di un processo ancora in atto o cessato soltanto da brevissimo tempo. Bisogna però ricordare che in alcuni casi di malattia a lungo decorso, il tasso degli anticorpi, raggiunto un massimo, non aumenta più nel decorso della malattia. Quindi l'aumento del tasso degli anticorpi va ricercato, se possibile, all'inizio della malattia.

Da quanto abbiamo detto si comprende come siano oziose le discussioni sul tasso minimo che una seroreazione deve raggiungere per poter essere considerata positiva. Anche un tasso di 1:4 ha, alle volte, la sua importanza, mentre uno di 1 : 500 e più, può non avere alcun significato attuale; bisogna qui studiare e valutare caso per caso.

Per quanto riguarda la specificità della seroreazione, dirò che essa sembra essere nettamente specifica. Non ho mai trovato una reazione positiva con sieri di pazienti affetti da malattie diverse dalla febbre Q, compresi fra questi, sieri di persone affette da tifo petecchiale, da febbre esantematica mediterranea, da lue, da leptospirosi. Accenno a quest'ultima malattia perchè nel recente congresso di medicina svizzero, GSELL ⁽⁶⁷⁾ ha comunicato di aver trovato una reazione positiva a medio titolo, in un caso di leptospirosi. Naturalmente non si può qui escludere la possibilità di una pregressa infezione da *C. burneti*. Anche WERTMAN ⁽⁸⁴⁾ ha avuto reazione aspecifiche con sieri di luetici. Egli ha però usato un antigene non depurato. Ricerche successive di DE BOER e COX ⁽⁸⁵⁾ e di VAN DER SCHEER, BOHNEL e COX ⁽⁸⁶⁾ hanno dimostrato che se l'antigene è stato opportunamente purificato e concentrato, tali reazioni sono o eliminate, o ridotte ad un minimo trascurabile. Ad ogni modo, per quanto riguarda la specificità della reazione, specie con sieri di animali, conviene trascurare le reazioni che non superino il tasso di 1 : 4, e ciò perchè uno scarso potere anticomplementare del siero, non rilevato dal controllo, associato ad un eventuale potere anticomplementare

dell'antigene, potrebbe dare una reazione positiva aspecifica alla più bassa diluizione del siero.

Un'altra opposta avvertenza è da tener presente nell'esecuzione della deviazione del complemento; accade talvolta, specie con sieri ad alto titolo, di avere un'emolisi paradossa nella prima (1:4) o anche nella seconda (1 : 8) provetta. Questa emolisi, per lo meno in qualche caso, può essere dovuta ad un'attività emolitica del siero in esame.

Ho voluto saggiare la reazione della deviazione del complemento, oltre che sul siero ematico, anche su quello del latte di bovini e ovini, prova che, a quanto mi consta, non è stata ancora tentata da nessuno. Il siero è stato ottenuto coagulando il latte con caglio e filtrando il siero per carta da filtro. In 17 casi si trattava di latte proveniente da animali seronegativi. In tutte queste prove anche il siero del latte non deviò il complemento (in un caso si ebbe però un titolo di 1 : 4). In 8 casi invece si trattava di animali sero-positivi. Nella tabella seguente si espongono i risultati di queste prove:

pecore	siero ematico	siero di latte
1	1 : 32 + 1 : 64 ±	1 : 4 ±
2	1 : 32 + 1 : 64 ±	1 : 4 ±
3	1 : 4 + 1 : 8 ±	1 : 4 ±
4	1 : 512 + 1 : 1024 ±	1 : 4 —
5	1 : 16 + 1 : 32 ±	1 : 4 —
6	1 : 8 +	1 : 4 —
7	1 : 4 + 1 : 8 ±	1 : 4 —
8	1 : 16 + 1 : 32 ±	1 : 4 —
vacche		
1	1 : 1024 +	1 : 256 +

Oltre a questo ho esaminato il siero di latte di altre 4 pecore di cui non mi era stato possibile prelevare il sangue. I quattro sieri hanno dato risultato negativo.

Da quanto ho esposto, si vede che la ricerca di anticorpi nel siero di latte, per lo meno in quello ovino, non dà risultati attendibili; infatti in un solo caso ho avuto un risultato nettamente positivo. Ad ogni modo mi propongo di continuare in queste ricerche per determinare se la positività del siero di latte possa avere un significato particolare, se possa ad esempio essere indice di una infezione in atto della ghiandola mammaria.

Dati gli stretti rapporti che esistono fra infezione umana e infezione del bestiame, ho allestito una serie di ricerche su sieri di animali provenienti per la massima parte da località infette. Complessivamente ho esaminato il sangue di 399 animali. I risultati sono esposti nella tabella seguente:

Animali	positivi (1 : 16)	dubbi (1 : 4 — 1 : 8)	negativi (1 : 4)	Totale
pecore	43	20	160	223
capre	1	0	3	4
bovini	16	5	51	72
asini	0	0	2	2
muli	0	0	26	26
cani	3	0	0	3
conigli	0	0	5	5
tacchini	0	0	1	1
oche	1	0	2	3
anatre	0	0	2	2
galline	0	0	10	10
piccioni	2	2	40	44
passeri	0	0	4	4

Interessante è la positività (1:16) riscontrata in un'oca e in alcuni piccioni. Ricorderò a questo proposito che esperienze da me condotte hanno dimostrato che tanto l'oca che le anatre ed i piccioni possono essere infettati con *C. burneti*.

E' interessante notare che nelle mie ricerche, eseguite come già ho detto, in zone infette, la positività negli ovini è del 19,3%, e nei bovini del 22,2%.

Queste percentuali sono notevolmente inferiori a quelle trovate da MIRRI ⁽³¹⁾ in Sicilia, nel corso di circa 800 esami serologici praticati in animali di diverse provenienze. Mirri trova infatti il 45% di positività negli ovini e il 33% nei bovini. Ciò denota che *C. burneti* è in Sicilia molto diffusa nel bestiame ed è distribuita con una certa uniformità nella regione. Ciò non sembra accadere nell'Italia continentale, dove la percentuale di positività varia notevolmente da luogo a luogo ed è minima là dove la malattia non è endemica. Infatti GIUNCHI e VISCO ⁽⁸⁷⁾ non ottengono alcun risultato positivo dall'esame del siero di oltre cento bovini sacrificati al macello di Roma, e MANTOVANI ⁽⁸⁸⁾ trova, da gregge a gregge, percentuali che oscillano dal 18% a zero.

A questo punto voglio fare un accenno all'emoagglutinazione da freddo, reazione che si ritiene mancare sempre nella febbre Q, mentre è presente in una certa percentuale di casi di polmonite da virus. Nei miei casi non ho eseguito sistematicamente tale ricerca. Dei 13 sieri che mi hanno dato a tale prova un risultato positivo, a titolo probativo, uno solo ha dato anche la deviazione del complemento per febbre Q.

Il siero proveniva da un paziente della Toscana, itterico. Accenno che

in altri sieri spediti da tale regione e dall'Umbria perchè sospetti di febbre Q e risultati invece negativi, l'emoagglutinazione da freddo è stata positiva. Interpreto perciò quell'unico caso di coesistenza delle due reazioni come del tutto accidentale e dipendente dalla coesistenza contemporanea o successiva, delle due infezioni, ambedue presenti a quel tempo in Toscana ed in Umbria. Credo però che ulteriori indagini sulla presenza o assenza della emoagglutinazione da freddo nella febbre Q, potrebbero essere non del tutto inutili.

MIRRI (³⁹) ha di recente tentato di applicare alla diagnostica veterinaria della febbre Q la inoculazione sottocutanea nella palpebra inferiore, del comune antigene diagnostico per la febbre Q. La dose inoculata è stata per gli ovini di 0,2 cc, per i bovini di 3/8 di cc. La reazione positiva si manifesta dopo 4-5 giorni, con la comparsa di una tumefazione indolore della palpebra, del tutto simile a quella che si ha nella prova con la brucellina. MIRRI ha sperimentato questa prova su 403 animali, fra capre, pecore e bovini, confrontandola con i risultati ottenuti da una contemporanea prova di deviazione del complemento. I risultati delle due prove hanno concordato in 357 casi (88%); in 11 casi è risultata positiva la sola deviazione del complemento, in 35 la sola reazione allergica. Questi risultati sono interessanti e potrebbero avere larga applicazione pratica in medicina veterinaria, qualora il significato della discordanza fra reazione allergica e reazione serologica, fosse ben chiarito. Dal punto di vista pratico, cioè dell'accertamento della possibile pericolosità dell'animale, non bisogna dimenticare che da un lato reazione positiva non significa sempre malattia in atto o comunque disseminazione di rickettsie dall'organismo, e dall'altro che questa disseminazione può avvenire anche in assenza di una seroreazione positiva (CAMINOPETROS).

PATRIGNANI (⁸⁹), sta attualmente eseguendo ricerche simili nell'uomo inoculando intraderma nell'ammalato e nel convalescente, 0,1 cc di un antigene da me preparato. I risultati finora ottenuti non sembrano però essere soddisfacenti. Infatti la reazione è positiva non soltanto negli ammalati, ma anche in una certa percentuale di individui sani, a seroreazione negativa.

Anche LOPES (⁹⁰), con antigene Lederle, sta eseguendo prove analoghe. Anche qui però alla reazione intradermica nettamente positiva fa spesso riscontro una deviazione del complemento del tutto negativa, per cui il giudizio sulla specificità della reazione sembra essere, almeno fino ad ora, del tutto negativo.

Credo che questa positività della reazione intradermica in persone seronegative, debba molto probabilmente mettersi in rapporto con la grande sensibilità che, per lo meno l'uomo, ha di fronte all'antigene costituito da *C. burneti* (vedi anche il caso di nefrite emorragica osservato da

MOOSER: pag. 416). Le reazioni sarebbero quindi aspecifiche e dovute ad un'azione tossica locale simile a quelle che si hanno nelle cavia indenni, se inoculate con dosi relativamente elevate (1-2 cc) di vaccino antiburneti. Com'è noto, nella cavia si può in tali casi arrivare anche alla gangrena locale.

Naturalmente ciò non esclude che in altri animali (bovini, ovini), meno dell'uomo e della cavia sensibili al componente tossico aspecifico dell'antigene, la reazione non possa avere valore di specificità.

D'altronde in ricerche sperimentali sulla cavia, da me eseguite in collaborazione con RAVAIOLI ⁽⁹¹⁾, abbiamo potuto accertare che la positività della reazione allergica compare più tardivamente di quella della reazione serologica; di conseguenza, a parte il quesito della sua specificità, essa non può trovare applicazione pratica ai fini di una diagnosi precoce.

MELDOLESI ⁽⁹²⁾ ha affacciato il sospetto che anche una reazione positiva alla brucellina potesse essere indice di un'infezione da *C. burneti*. Questa ipotesi, nata forse da osservazioni fatte in animali in cui coesisteva la rickettsiosi e la brucellosi, come spesso avviene in Sicilia, non è stata da me confermata. Una ricerca di controllo eseguita in questo senso su 100 pecore ha dato risultati del tutto negativi.

ISOLAMENTO DI *C. BURNETI*

L'isolamento di *C. burneti* dall'uomo e dall'animale si può effettuare con varia facilità. In genere l'isolamento si fa mediante l'inoculazione del materiale in esame, eventualmente trattato con penicillina, nella cavia. Anche il topino può però servire alla bisogna.

Si può isolare la rickettsia dal sangue del paziente soltanto nei primi giorni di malattia. Nei miei casi mi riuscì al massimo d'infettare la cavia con sangue prelevato in sesta giornata (in due casi). Il trattamento con antibiotici rende naturalmente molto problematico un tale isolamento.

L'isolamento della rickettsia dall'urina è meno facile. M'è riuscito in un caso in convalescenza 23 giorni dopo l'inizio della malattia.

Nell'escreato la rickettsia si può pure trovare; l'isolamento non m'è però riuscito nei pochi casi in cui l'ho tentato.

L'isolamento di *C. burneti* dal latte di ovini e di vacche è riuscito in Italia a CAPORALE ⁽³⁴⁾, a BALDELLI ⁽⁹³⁾, a BUTTITA e GALLO ⁽³²⁾. Io ho avuto un unico risultato positivo in una pecora di Chiaravalle su 43 campioni di latte inoculati. Altri 44 campioni di latte di vacca della Campagna Romana hanno dato risultati negativi.

Ricorderò che sia gli ovini che i bovini portatori di *C. burneti* non mostrano segni evidenti di malattia, per quanto CAMINOPETROS ⁽⁸³⁾ abbia

osservato nella capra una vera polmonite da *C. burneti*, e per quanto si sospetti che alcuni casi di agalassia e di aborto possano avere questa eziologia.

Ho accennato alla possibilità che *C. burneti* sia responsabile di certe congiuntiviti degli ovini e MIRRI ⁽³¹⁾ fa cenno anche all'oftalmite periodica degli equini.

Per quanto riguarda la prima supposizione, nulla ci autorizza per ora a ritenere che essa sia fondata. Le congiuntiviti degli ovini hanno alle volte una eziologia da rickettsia, ma si tratta di agenti ben diversi da *C. burneti*.

Del resto una prova biologica e serologica eseguita su materiale inviatomi appunto da Caporale m'ha dato risultati negativi.

Per l'oftalmite periodica degli equini ci si va ormai orientando verso le infezioni da leptospire ed anch'io ho avuto occasione di confermare in alcuni casi questa eziologia.

L'accertamento dell'infezione nella cavia si fa di solito con il controllo della sua temperatura. A seconda del ceppo e della dose infettante, la cavia mostra dopo 1-12 giorni un rialzo termico che persiste per alcuni giorni.

Questo non è però costante: ho osservato casi d'infezione senza febbre come pure si può avere, specie dopo iniezione di latte, una febbre dovuta a ragioni diverse dall'infezione da *C. burneti*.

Se la febbre può costituire un buon indizio, l'accertamento sicuro dell'avvenuta infezione si fa soltanto con la ricerca di anticorpi nel siero, 25-30 giorni dopo l'inoculazione.

Se la cavia è sacrificata all'acme febbrile, si nota la caratteristica splenite e perisplenite da febbre Q. La milza, molto ingrossata e congesta, ha una superficie opaca, alle volte grigiastria ed è molto friabile. Ho notato due volte la rottura spontanea della milza in cavia sottoposte al non grave trauma della legatura sul tavolo operatorio. In rari casi oltre alle alterazioni spleniche si nota una localizzazione polmonare e pleurica della rickettsia. In tali casi si ha epatizzazione di ampie zone polmonari e presenza di un essudato sanguigno nelle cavità pleurica e peritoneale.

Naturalmente nell'esame della cavia bisogna stare bene attenti a non confondere le lesioni date da altri germi banali, e specie dal bacillo pseudotubereolare, con quelle dovute alla rickettsia. Particolare attenzione deve essere prestata a questo riguardo se la cavia è stata inoculata con latte.

La ricerca diretta delle rickettsie negli organi di cavia dà molto di rado un risultato positivo tranne nei casi in cui esistono la localizzazione polmonare e i versamenti nelle sierose. In questi le rickettsie sono abbondantissime. Su strisci di milza è invece estremamente difficile poterle identificare con sicurezza perchè esse sono molto scarse e facilmente possono es-

sere confuse con granuli d'altra natura. A questo riguardo è da tenersi in speciale considerazione la possibilità di scambio con i corpi di Foà-Kurloff, che alle volte simulano una cellula piena di rickettsie e che più di una volta sono stati erroneamente interpretati per tali (Vedi anche BABUDIERI (⁹⁴)). Più facile, ma anche questo soggetto ad errori, è il reperto della Rickettsia in strisci di milza del topino.

La cavia non soccombe quasi mai all'infezione determinata col sangue o col latte infetto, ed essa sopporta pure abbastanza bene l'infezione da parte dei ceppi « Nine Mile » e « Henzerling », qualora la dose infettante non sia eccessiva.

Per lo più essa mostra soltanto qualche segno di sofferenza durante l'acme febbrile, ed un certo dimagrimento. La localizzazione polmonare ed i versamenti nelle sierose riescono invece quasi sempre mortali.

Il ceppo « Grottazzolina » da me isolato nelle Marche ed adattato all'uovo, è invece altamente virulento. Inoculato nella cavia, esso determina una mortalità del 40-50%.

Ricorderò ancora che mi sembrano eccessivi i timori sulla possibile esistenza di un'infezione spontanea nelle cavia in laboratori dove si lavori con la febbre Q. Se è buona norma di tecnica l'isolamento delle gabbie contenenti le cavia infette, è però anche vero che non ho mai notato un'infezione nelle cavia indenni di controllo messe nelle stesse gabbie con gli animali infetti. La stessa osservazione è stata fatta anche da HUEBNER e COLL. (⁶⁴) e da PARKER e COLL. (⁶⁰). Una particolare attenzione deve essere prestata al termometro che serve a prendere la temperatura alle cavia, perchè potrebbe diventare veicolo d'infezione: esso deve essere accuratamente disinfettato nel passaggio da cavia a cavia.

Se l'isolamento di *C. burneti* in cavia non presenta eccessiva difficoltà, altrettanto non può dirsi per il passaggio del germe nell'embrione di pollo. A me, come del resto a molti altri ricercatori sia italiani che stranieri, ciò è riuscito molto difficile. Alle volte si riesce a mantenere la rickettsia nell'uovo per un paio di passaggi, ma poi essa scompare.

A tutt'oggi sono riuscito ad adattare stabilmente all'embrione tre soli ceppi, quello « Grottazzolina », isolato la primavera scorsa dal sangue di un paziente, quello « Capodistria », e quello « Teramo » isolati dal sangue di pazienti. Lo studio serologico e biologico di tali ceppi è in corso.

Finora essi non sembrano differire sensibilmente dal ceppo « Nine Mile » che da alcuni anni trapianto nel mio laboratorio.

Spero che quanto ho fin qui esposto dia un quadro abbastanza completo di quanto si è finora fatto in Italia nello studio della febbre Q. Le nostre nozioni su questa malattia presentano ancora parecchie lacune e

importanti quesiti sono ancora da risolvere specie nei capitoli della epidemiologia, della serologia, della clinica, della medicina veterinaria.

E' sperabile che una stretta collaborazione fra laboratoristi, clinici e veterinari permetta fra non molto di chiarire questi problemi e di darci un quadro il più preciso possibile, di questa malattia che nel nostro paese è diffusa molto più di quanto si sapesse.

A questo lavoro hanno partecipato con particolare zelo le preparatrici Signorine A. Pizzi, C. Stellacci, A. De Tomi, G. Giordano.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

- ¹⁾ ROBBINS F. C., RAGAN Ch. A., 1946. - Amer. J. of Hyg. 44, 6.
- ²⁾ ROBBINS F. C., GAULD R. L., WARNER F. B., 1946. - Amer. J. of Hyg. 44, 23.
- ³⁾ ROBBINS F. C., RUSTIGIAN R., SNYDER M. J., SMADEL J. E., 1946. - Amer. J. of Hyg. 44, 51.
- ⁴⁾ ROBBINS F. C., RUSTIGIAN R., 1946. - Amer. J. of Hyg. 44, 64.
- ⁵⁾ Commission on Acute Respiratory Diseases, Fort Bragg. 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 1.
- ⁶⁾ Commission on Acute Respiratory Diseases, Fort Bragg. 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 88.
- ⁷⁾ Commission on Acute Respiratory Diseases, Fort Bragg. 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 103.
- ⁸⁾ Commission on Acute Respiratory Diseases, Fort Bragg. 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 110.
- ⁹⁾ DENNIG H., 1942 - Wien. Med. Wochenschr. 92, 335.
- ¹⁰⁾ IMHAUSER K., 1943 - Z. klin. Med. 142, 486.
- ¹¹⁾ HIRT, BAUER, 1941 - D. M. A. 6, 628.
- ¹²⁾ WEILER, 1941 - D. M. A. 6, 631.
- ¹³⁾ HORSTER H., 1945 - Med. Ztschr. 5, 164.
- ¹⁴⁾ HORSTER H., 1947 - Fiat Rev. 65, 79.
- ¹⁵⁾ GUTZEIT, 1947 - Fiat Rev. 65, 78.
- ¹⁶⁾ BIELING R., 1950 - Die Balkangrippe - Das Q-Fieber der alten Welt. - Beiträge zur Hyg. u. Epidemiol. H 5, J. A. Barth, Leipzig.
- ¹⁷⁾ GSELL O., 1948 - Schweiz. Med. Wochenschr. 78, 1.
- ¹⁸⁾ GSELL O., 1948 - Helv. Med. Acta 15, 372.
- ¹⁹⁾ WEGMANN T., 1948 - Schweiz. Med. Wochenschr. 78, 529.
- ²⁰⁾ WIESMANN E., 1948 - Schweiz. Z. f. Path. u. Bakter. 11, 522.
- ²¹⁾ PAYZIN S., 1949 - Atti V Congr. Internaz. Patol. Comp. Istanbul (in corso di stampa).
- ²²⁾ BABUDIERI B., 1949 - Atti V Congr. Internaz. Patol. Comp. Istanbul (in corso di stampa).
- ²³⁾ FRUGONI C., MAGRASSI F., GIUNCHI G., 1949 - Le malattie dell'apparato respiratorio da virus e da rickettsie. - Relaz. al L Congr. Soc. Ital. Med. Int. Roma, Pozzi, Roma.
- ²⁴⁾ BABUDIERI B., 1950 - Helv. Med. Acta 17, 301.
- ²⁵⁾ MELDOLESI G., 1950 - Helv. Med. Acta (in corso di stampa).
- ²⁶⁾ GIUNCHI G., 1949 - Recenti Progr. Med. 7, 139.
- ²⁷⁾ GIUNCHI G., 1950 - Atti Accad. Med. Roma (in corso di stampa).
- ²⁸⁾ GIUNCHI G., 1950 - Atti Accad. Med. del Piceno (in corso di stampa).
- ²⁹⁾ MELDOLESI G., 1950 - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26, 13.

- 30) MIRRI A., 1950 - Atti II Congr. Soc. Ital. Mal. Infett. Montecatini (in corso di stampa).
- 31) MIRRI A., 1950 - Atti II Congr. Soc. Ital. Mal. Infett. Montecatini (in corso di stampa).
- 32) BUTTITTA P. L., GALLO C., 1950 - Atti II Congr. Soc. Ital. Mal. Infett. Montecatini (in corso di stampa).
- 33) FORCONI A., SALVATO G., 1949 - Minerva Med. 40, II, 526.
- 34) CAPORALE G., GAMBACURTA P., 1950 - Nuova Veter. 26, 81.
- 35) TERZANI A., 1949 - Minerva Med. 40, I, 18.
- 36) SCHULZE H., GAULD R., 1947 - Med. Bull. Europ. Comm. 4, 20.
- 37) SIEGERT R., SIMROCK W., STROEDER U., 1950 - Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 2, 1.
- 38) DERRICK E. H., 1939 - Annual Report on the Health and medical Services of the State of Queensland 1938-39. Section of Microbiology and Pathology, 53.
- 39) JELLISON W. L., BELL E. J., HUEBNER R. J., PARKER R. R., WELSH H. H., 1948 - Publ. Health Rep. 63, 1483.
- 40) EKLUND C. M., PARKER R. R., LACKMAN D. B., 1947 - Publ. Health Rep. 62, 1413.
- 41) BLANC G., BRUNEAU J., MARTIN L. A., MAURICE A., 1948 - C. R. S. Ac. Sc. 226, 607.
- 42) BLANC G., MARTIN L. A., MAURICE A., 1946 - C. R. S. Ac. Sc. 223, 438.
- 43) LOPES A., 1950 - Notiz. Amm. Sanit. 3, 126.
- 44) BABUDIERI B., VALLI, 1950 - Rend. Ist. Sup. Sanità (in corso di stampa).
- 45) BABUDIERI B., 1950 - Recenti Progr. di Med. 9, 244.
- 46) BABUDIERI B., 1950 - Rend. Ist. Sup. Sanità (in corso di stampa).
- 47) MARCONI F., CRISTOFANETTI P., BALICE A., 1950 - Atti Accad. Med. Piceno (in corso di stampa).
- 48) JELLISON W. L., WELSH H. H., ELSON B. E., HUEBNER R. J., 1950 - Publ. Health Rep. 65, 395.
- 49) BURNET F. M., FREEMAN M., 1937 - Med. J. Austr. 11, 299.
- 50) DERRICK E. H., SMITH D. J. W., BROWN H. E., 1942 - Aust. J. exp. Biol. med. Sc. 20, 105.
- 51) SMITH D. J. W., 1940 - Aust. J. exper. Biol. Med. Sc. 18, 178.
- 52) SMITH D. J. W., 1941 - Aust. J. exper. Biol. Med. Sc. 19, 133.
- 53) SMITH D. J. W., 1942 - Aust. J. exper. Biol. Med. Sc. 20, 295.
- 54) SMITH D. J. W., DERRICK E., 1940 - Aust. J. exper. Biol. Med. Sc. 18, 1.
- 55) DE PRADA J., GAY B., LORENTE A., 1950 - La Med. Colon. 2, 1.
- 56) HENI F., GERMER W. D., 1948 - D. Med. Wschr., 613.
- 57) CAMINOPETROS J., 1948 - Ann. Parasit. 23, 107.
- 58) HUEBNER R. J., JELLISON W. L., BECK M. D., PARKER R. R., SHEPARD C. C., 1948 - Publ. Health Rep. 63, 214.
- 59) JELLISON W. L., ORMSBEE R., BECK M. D., HUEBNER R. J., PARKER R. R., BELL E. J., 1948 - Publ. Health Rep. 63, 1611.
- 60) PARKER R. R., BELL E. J., LACKMAN B., 1948 - Amer. J. of Hyg. 48, 191.
- 61) BABUDIERI B., MGSCOVICI C., 1950 - Rend. Ist. Sup. Sanità 13, 739.
- 62) HUEBNER R. J., JELLISON W. L., BECK M. D., WILCOX F. P., 1949 - Publ. Health Rep. 64, 499.
- 63) BABUDIERI B., MGSCOVICI C., 1950 - Rend. Ist. Sup. Sanità (in corso di stampa).
- 64) BLANC G., BRUNEAU J., POITROT R., DELAGE B., 1948 - Bull. Ac. Med. 243.
- 65) FONSECA, PINTO, AZEVEDO, LACERDA, 1949 - Clinica Contemp. 3, 23.
- 66) BURNET F. M., FREEMAN M., 1940 - J. of Immun. 40, 421.
- 67) GSELL O., 1950 - Acta Med. Helv. (in corso di stampa).
- 68) GIUNCHI G., BABUDIERI B., 1950 - Settimana Med. (in corso di stampa).
- 69) TERZANI A., 1950 - Atti Accad. Med. Fiorentina (in corso di stampa).
- 70) DE ORCHI A. M., 1950 - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26, 9.
- 71) FEINSTEIN M., YESNER R., MARKS J. L., 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 72.
- 72) MELDOLESI G., 1949 - Radiol. 5, f. 18.
- 73) UEHLINGER, cit. Gsell.
- 74) AUFDERMAUER M., 1948 - Helv. Med. Acta 15, 383.
- 75) WHITTICK J. W., 1950 - Brit. Med. J. I., 979.
- 76) RUSSI F., 1950 - Atti Accad. Med. Piceno (in corso di stampa).
- 77) BROWN D. C., KNIGHT L. A., JELLISON W. L., 1948 - Calif. Med. 69, 200.
- 78) PATRIGNANI F., 1950 - Atti Accad. Med. Piceno (in corso di stampa).
- 79) MARIANI G., comunic. verb.

- ⁸⁰⁾ SMADEL J. E., SNYDER M. J., ROBBINS F. C., 1948 - Amer. J. of Hyg. 47, 71.
 - ⁸¹⁾ MOOSER, comunic. verb.
 - ⁸²⁾ TOPPING N. H., SHEPARD Ch. C., HUEBNER R. J., 1946 - Amer. J. of Hyg. 44, 173.
 - ⁸³⁾ CAMINOPETROS J., 1949 - Ann. Inst. Pasteur 77, 750.
 - ⁸⁴⁾ WERTMAN K., 1945 - J. Lab. & Clin. Med. 30, 112.
 - ⁸⁵⁾ DE BOER C. J., COX H. R., 1947 - J. Immunol. 55, 193.
 - ⁸⁶⁾ VON DER SCHEER J., BOHNEL E., COX H. R., 1947 - J. Immunol. 56, 365.
 - ⁸⁷⁾ GIUNCHI G., VISCO G., 1950 - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 26, 950.
 - ⁸⁸⁾ MANTOVANI A., 1950 - Comunic. al IV Congr. Soc. Sc. Veterin., Milano.
 - ⁸⁹⁾ PATRIGNANI F., comunic. verb.
 - ⁹⁰⁾ LOPES A., comunic. verb.
 - ⁹¹⁾ BABUDIERI B., RAVAIOLI L., 1950 - Rend. Ist. Super. Sanità (in corso di stampa).
 - ⁹²⁾ MELDOLESI G., comunic. verb.
 - ⁹³⁾ BALDELLI B., comunic. verb.
 - ⁹⁴⁾ BABUDIERI B., 1938 - Rend. Ist. Sup. Sanità 1, 199 e Haematol. 19, 827.
 - ⁹⁵⁾ KILCHSPERGER, WIESMAN, 1949 - Schw. Arch. f. Tierheilk. 91, 553.
-