

29. B. BABUDIERI - E. SUZZI-VALLI. — Studi e ricerche su alcuni episodi di febbre Q verificatisi nella Repubblica di San Marino.

Riassunto. — Gli AA. studiano alcuni episodi di febbre Q manifestatisi nel 1949-50 nel territorio della Repubblica di San Marino.

Oltre ad alcuni casi sporadici, essi descrivono due episodi epidemici.

Esposte le caratteristiche ambientali delle località dove tali episodi si sono manifestati, gli AA. riferiscono sull'aspetto clinico e radiologico della malattia e sui risultati della terapia aureomicinica intrapresa nei casi più gravi. Sono riportate le ampie ricerche serologiche ed epidemiologiche compiute sui pazienti, sui loro familiari e sugli animali domestici.

In conclusione gli AA. ritengono che fonte di contagio siano stati ovini o bovini stanziali e che l'infezione sia avvenuta per via inalatoria, favorita in ciò dalla siccità e dal vento.

Gli AA. richiamano l'attenzione sui piccioni come possibili portatori di *C. burneti*, sulla frequente esistenza, specie nei giovani, di casi d'infezione del tutto asintomatici e rivelabili soltanto con indagini serologiche e sulla possibilità che, specie negli animali, ma anche talvolta nell'uomo, il tasso degli anticorpi devianti il complemento possa notevolmente scendere o anche annullarsi del tutto, nello spazio di pochi mesi.

Résumé. — Les AA. étudient certains cas de fièvre Q qui s'étaient produits sur le territoire de la République de San-Marino en 1949-1950.

En dehors de quelques cas sporadiques, ils décrivent deux manifestations épidémiques de cette maladie.

Après avoir illustré les caractéristiques du milieu où les cas de fièvre Q s'étaient produits, les AA. communiquent leurs observations sur l'aspect clinique et radiologique de cette maladie, ainsi que sur les résultats de la thérapie à base d'aureomycine qu'ils avaient appliquée dans les cas plus graves. Ils communiquent aussi les données obtenues pendant des recherches sérologiques et épidémiologiques conduites sur les patients, sur les membres de leurs familles et sur les animaux domestiques.

Dans leurs conclusions les AA. affirment que l'on doit considérer comme source de contagion les bêtes bovines et ovines tenues à l'étable, et que l'infection se produit par inhalation et que sa diffusion est favorisée par la sécheresse et le vent.

Les AA. attirent l'attention sur les pigeons comme porteurs possibles de *C. burneti*; ils signalent aussi la fréquence, surtout chez les jeunes gens, des cas d'infection tout à fait asymptomatiques ne pouvant être révélés qu'à l'aide de recherches sérologiques ainsi que la possibilité que,

tout particulièrement chez les animaux, mais parfois aussi chez l'homme, le taux des anticorps déviant le complément, peut baisser d'une façon considérable et même disparaître complètement dans l'espace de quelques mois.

Summary. — The authors examined several groups of Q-fever cases in the territory of the Republic of San Marino in 1949-1950.

Aside from a few sporadic cases, there were two occurrences of epidemics.

After a description of the environment, where these episodes took place, the authors describe clinical and radiological aspects of the disease and the results of aureomycin therapy, as carried out in the more serious cases. They describe their thorough serologic and epidemiologic researches on patients, their relatives and domestic animals.

The authors conclude, that sheep and cattle were the main source of infection and that the dry climate and the wind favoured infection by the respiratory ways.

The authors point out, that pigeons may become carriers of *C. burneti*, that the disease is often present in young people without causing clinical manifestations, showing itself only serologically and that in animals, but sometimes even in men the complement-binding antibodies, may diminish or completely disappear in the period of a few month.

Zusammenfassung. — Die Verfasser untersuchen die Fälle von Q-Fieber auf dem Gebiet der Republik San Marino in den Jahren 1949-1950.

Ausser einigen sporadischen Fällen werden zwei Epidemien beschrieben.

Nach der Beschreibung der Örtlichkeiten und der Verhältnisse der betroffenen Gegenden, berichten die Verfasser über die klinischen und röntgenologischen Eigenheiten der Erkrankung und über die Ergebnisse der Aureomycinverabreichung in den schwereren Fällen.

Es werden die serologischen und epidemiologischen Untersuchungen an den Patienten, ihren Hausgenossen und den Haustieren wiedergegeben.

Die Verfasser unterstreichen die Bedeutung der Tauben als möglichen Infektionsträgern; sie betonen die Wichtigkeit asymptomatischer Fälle, besonders bei jungen Leuten, da diese nur durch serologische Untersuchungen ermittelt werden können. Sie zeigen die Tatsache auf, dass sich oft bei Tieren und gelegentlich beim Menschen die Menge complementbindender Antikörper innerhalb weniger Monate weitgehend verringern, oder vollkommen verschwinden kann.

CENNI STORICI

Nell'inverno 1949-50 la febbre Q, che, con il rimpatrio delle truppe d'occupazione, sembrava essere scomparsa dall'Italia, si riaccese in parecchie località, specie dell'Italia Centrale, dando luogo a tutta una serie di episodi epidemici piccoli e grandi, che colpirono piccole cittadine e isolate abitazioni rurali, causando in complesso qualche migliaio di casi di malattia, e destando di conseguenza l'interesse dei ricercatori allo studio degli aspetti clinici ed epidemiologici di questa malattia da noi pressochè sconosciuta.

E' nel quadro di queste molteplici manifestazioni epidemiche che va collocato l'episodio morboso che è stato oggetto dei nostri studi, e alcuni aspetti del quale sono stati già esposti da uno di noi in una nota preventiva ⁽¹⁾.

Tra le località più vicine al territorio della Repubblica di San Marino, che sono state recente teatro di episodi epidemici di febbre Q, ricordiamo Galeata ⁽²⁾, Chiaravalle ⁽³⁾, Osimo, Montefano, Grottazzolina, Castelraimondo, Passatempo, Recanati ⁽⁴⁾. Casi sporadici si sono manifestati in molte altre località circostanti, e anche in qualche non lontana città (Rimini, Ancona, Pesaro) ⁽⁴⁾.

L'episodio che qui riportiamo ci è parso particolarmente interessante perchè manifestatosi in una località isolata, tagliata fuori dalle vie di comunicazione, e realizzante quasi le condizioni d'isolamento ambientale ottenibili in un laboratorio sperimentale. In essa la malattia ha colpito la massima parte degli abitanti, e noi potemmo seguirla in tutto il suo decorso, controllando con le ricerche serologiche, ripetute anche più volte, la quasi totalità delle persone e degli animali domestici ivi presenti.

Se nel campo epidemiologico abbiamo potuto studiare con sufficiente accuratezza l'episodio, altrettanto non è stato possibile fare nel campo clinico o meglio in quello degli esami di laboratorio, perchè, non potendosi per ragioni contingenti, tranne eccezioni, ricoverare in ospedale i pazienti, non ci è stato possibile procedere a tutte quelle ricerche ed esami che solo in ambiente ospedaliero sono possibili.

Pure, nonostante questa limitazione, l'episodio ci è parso interessante e meritevole d'essere riportato.

Non riteniamo opportuno riepilogare qui tutta la storia della febbre Q, perchè molti ormai, in tutti i paesi, l'hanno già fatto, e, per lo meno le linee maestre di questa forma morbosa sono da considerarsi come cognizioni generalmente acquisite. Non ci dilunghiamo neppure sulle manifestazioni e sugli aspetti che la febbre Q ha mostrato in Italia, e rimandiamo per ciò alle numerose pubblicazioni comparse in questi ultimi

mesi sulle riviste italiane, e tra le altre a quella riassuntiva di uno di noi (⁴).

PRIMO EPISODIO DI MONTEPULITO

L'episodio epidemico in questione si è verificato nella piccola frazione rurale di Montepulito, situata sul dosso di un ampio colle, a circa 3 km in linea d'aria dalla città di San Marino. La frazione è costituita in tutto da 6 edifici d'abitazione, alcuni dei quali suddivisi in più complessi di locali, sì da dare alloggio a 13 famiglie che comprendono complessivamente 64 persone. Di queste però tre erano assenti quando si è verificato l'episodio morboso che qui descriviamo.

I fabbricati constano del pianterreno e del primo piano (figg. 3, 4, 5). Parecchi di essi racchiudono al pianterreno la stalla, che frequentemente comunica con i locali d'abitazione (vedi pianta). Gli edifici sono costruiti in pietra, con pareti intonacate, coperti da tegole in cattive condizioni di manutenzione. Gli ambienti d'abitazione sono piuttosto bui, con pavimenti di mattoni sconnessi, e dal punto di vista dell'igiene lasciano alquanto a desiderare. Manca un sistema, sia pure rudimentale, di fognatura, e gli escrementi umani vanno a finire direttamente nelle concimaie costituite da fosse scoperte, a fondo naturale, situate in tutta prossimità delle abitazioni.

Quasi tutte le case sono provviste d'acqua corrente, che proviene dall'acquedotto di San Marino. Inoltre nella frazione esiste una fontana pubblica, pure alimentata dall'acquedotto.

Attorno alle case vi sono alcuni orticelli cintati da siepi, e più oltre campi che vengono coltivati a cereali e a foraggiere. Mancano alberi d'alto fusto: c'è solo qualche arbusto e alcuni alberelli. Non ci sono in prossimità della frazione, corsi o raccolte d'acqua, ed il terreno è piuttosto arido. La frazione è attraversata da una strada carrareccia, scarsamente frequentata e le case sono situate ai due lati di questa. Mentre 4 edifici sono molto vicini tra di loro, due altri, situati ai due estremi opposti della frazione, distano dal nucleo centrale circa un centinaio di metri.

Oltre alle piccole stalle annesse alle abitazioni, e che contengono al massimo un paio di bovini e di ovini, vi sono alcune altre piccole stallette isolate dove vengono allevati alcuni maiali e dove si ricoverano polli e tacchini.

Complessivamente nella frazione, al momento dell'insorgenza della epidemia, venivano allevati 13 bovini, una capra, 30 pecore, alcuni maiali e in più conigli (in gabbie), polli, tacchini e numerosi piccioni.



REPUBBLICA DI S. MARINO

- | | |
|----------------|-----------------|
| ○ MONTE PULITO | □ CASA VANNUCCI |
| ● FAETANO | △ MONTE VENTOSO |
| ⊙ CHIESA NUOVA | |

Fig. 1

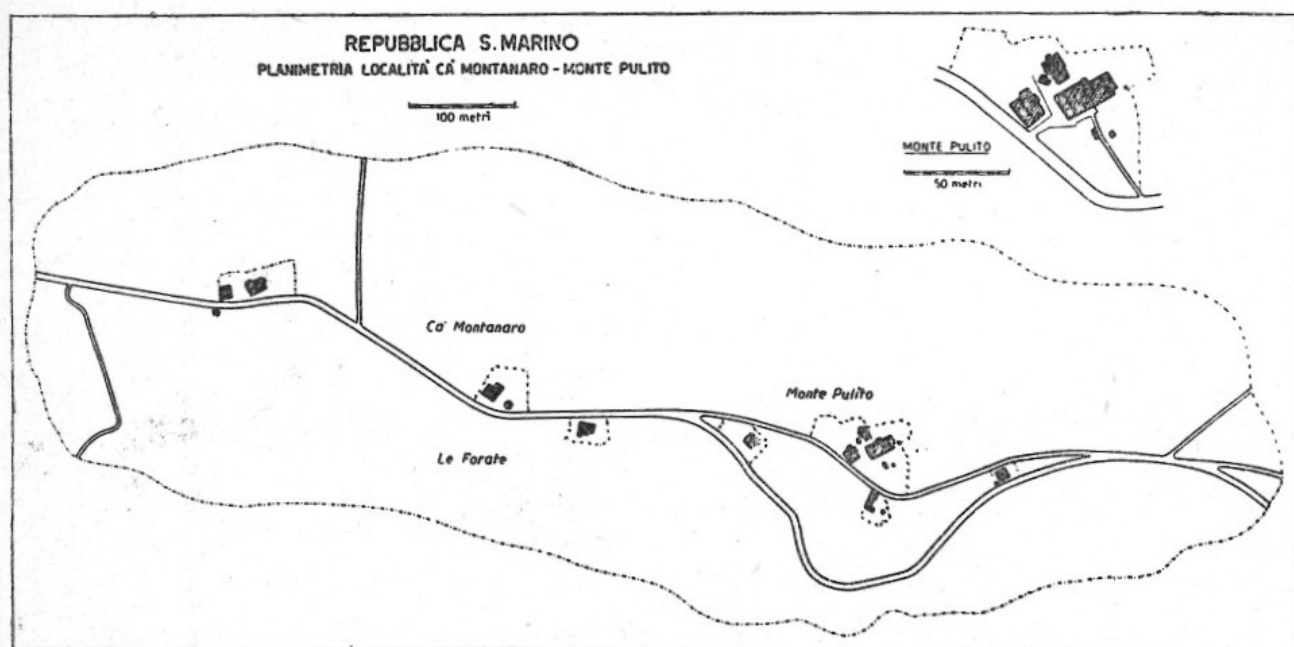


Fig. 2

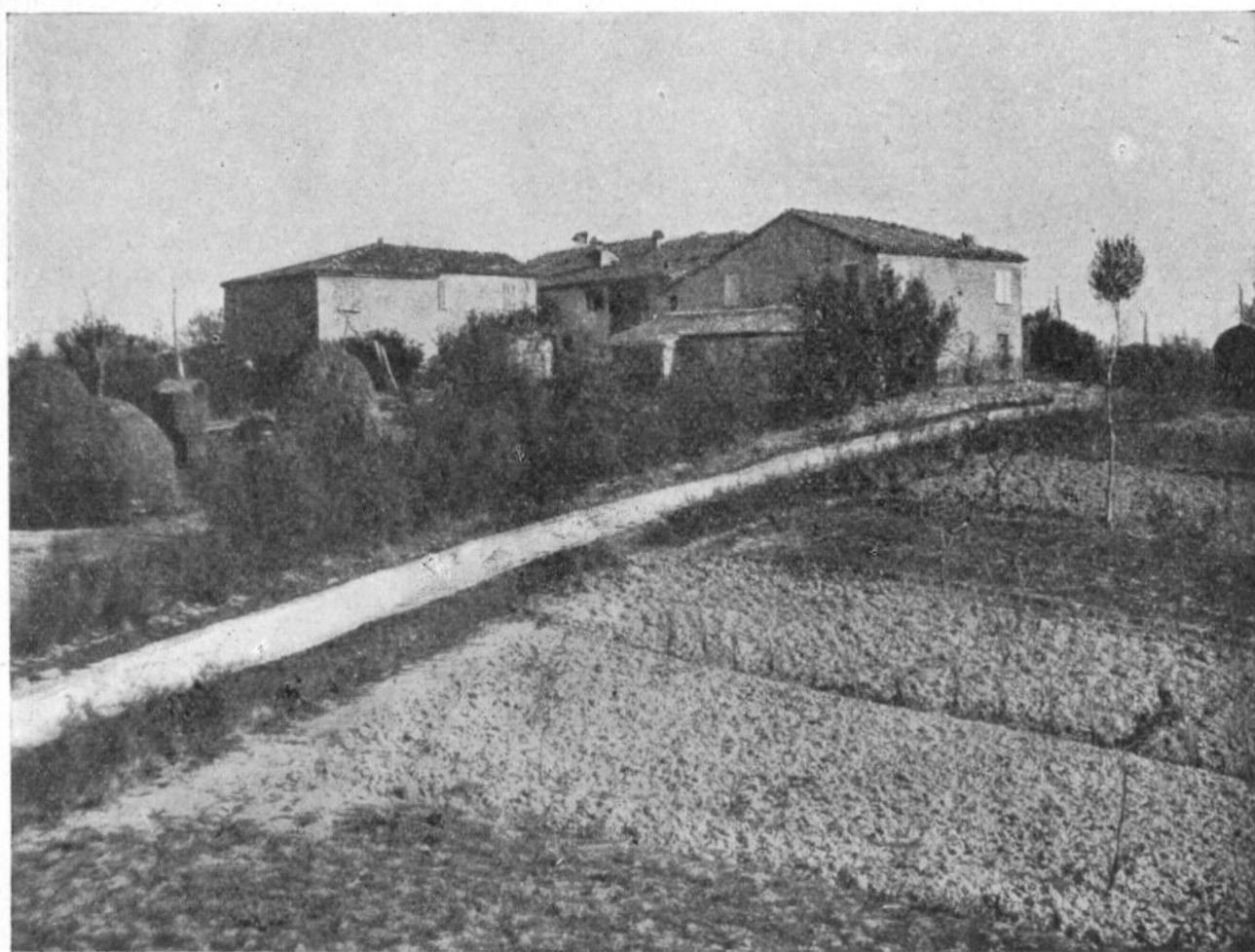


Fig. 3



Fig. 4

E' da notarsi che, almeno a quanto riferiscono gli abitanti, nei mesi precedenti l'insorgenza dell'epidemia, non c'era stata alcuna nuova immissione di animali domestici nella zona, eccezion fatta per un becco acquistato dalla famiglia di Santi Settimio (che fu il primo ad ammalare nella frazione) nell'agosto 1949 e rivenduto ai primi di novembre.

Attraverso la frazione o nelle sue vicinanze non risulta che siano transitati greggi forestieri. Non c'è stato inoltre alcuna evidente manifestazione morbosa nel bestiame, eccezion fatta per una pecora della fami-

PROSPETTO DELLA MORBOSITA' PER FEBBRE Q A MONTEPULITO

ELENCO DEGLI ABITANTI						A M M A L A T I				ACCERTAMENTO SEROLOGICO		Animali allevati
N.	Capo famiglia		Componenti la famiglia	Età	Sesso	dal 20 al 31-XII-49		dopo il 1°-I-50		Titolo	Data	b bovini o ovini
						Inizio	Durata giorni	Inizio	Durata giorni			
1	Santi Settimio 1	1	Santi Settimio	65	M	20-XII	17			1: 128 +	10-1-50	b 0
2		2	Santi Ferri Malvina	63	F			28-II	10	1: 4 — 1: 128 +	8-2-50 11-3-50	o 2
3	Santi Aldo 2	1	Santi Aldo	43	M					1: 4 —	15-2-50	b 2
4		2	Santi Guidi Elisabetta	40	F	27-XII	1			1: 128 +	8-2-50	o 2
5		3	Santi Anna Lea	12	F	27-XII	3			1: 1024 +	8-2-50	
6		4	Santi Laura	17	F	27-XII	3			1: 512 +	8-2-50	
7		5	Santi Natalina	15	F	forma asintomatica				1: 256 +	8-2-50	
8		6	Santi Giuseppina	3	F	forma asintomatica				1: 1024 +	7-4-50	
9	Menghi Francesco 3	1	Menghi Francesco	48	M	28-XII	8			1: 256 +	8-2-50	b 0
10		2	Menghi Colomba	20	F	26-XII	8			1: 64 +	9-10-50	o 4
11		3	Menghi Maria	11	F	23-XII	10			1: 1024 +	8-2-50	
12		4	Menghi Marino	14	M	26-XII	2			1: 16 +	9-10-50	
13	Riccardi Giovanni 4	1	Riccardi Malpeli Maria	45	F	27-XII	7			1: 32 +	15-2-50	b 0
14		2	Riccardi Giovanni	21	M					1: 4 —	7-10-50	o 2
15		3	Riccardi Pietro	20	M	26-XII	6			1: 256 +	15-2-50	
16		4	Riccardi Marino	10	M					1: 4 —	15-2-50	
17	Ceccoli Angelo 5	1	Ceccoli Angelo	29	M					1: 8 +	7-4-50	b 2
18		2	Ceccoli Andreini Caterina	31	F	forma asintomatica				1: 128 +	7-4-50	o 2
19		3	Ceccoli Corrado	6	M					1: 16 +	7-4-50	
20		4	Ceccoli Rosanna	2	F							
21		5	Ceccoli Elide	7 _m	F							
22	Savoretti Norina 6	1	Savoretti Benvenuti Norina	41	F			28-II	8	1: 4 —	15-2-50	b 0
23		2	Savoretti Anna Maria	15	F	27-XII	3			1: 32 +	11-3-50	o 2
24		3	Savoretti Elisabetta	9	F	forma asintomatica				1: 512 +	15-2-50	
25	Angeli Fernando 7	1	Angeli Fernando	42	M					1: 4 —	7-10-50	b 2
26		2	Angeli Giovagnoli Eurosia	41	F					1: 4 +	7-10-50	o 2
27		3	Angeli Maria	14	F	non abita in casa						
28		4	Angeli Tina	8	F	28-XII	2			1: 512 +	7-4-50	
29		5	Angeli Luisa	6	F					1: 4 +	7-10-50	
30		6	Angeli Bruna	4	F	?-XII	1			1: 1024 +	4-5-50	
31		7	Angeli Sergio	6 _m	M					1: 4 —	7-10-50	
32	Bacciocchi Giuseppe 8	1	Bacciocchi Giuseppe	44	M	non abita in casa				1: 512 +	15-2-50	b 0
33		2	Bacciocchi Menghi Giovanna	40	F	23-XII	7			1: 32 +	15-2-50	o 3
34		3	Bacciocchi Primo	18	M	forma asintomatica				1: 256 +	15-2-50	
35		4	Bacciocchi Giuseppina	15	F	25-XII	3			1: 8 +	20-10-50	
36		5	Bacciocchi Quinto	12	M	forma asintomatica				1: 64 +	9-10-50	
37		6	Bacciocchi Armando	8	M	forma asintomatica				1: 1024 +	7-4-50	
38		7	Bacciocchi Secondo	3	M	forma asintomatica				1: 4 —	15-2-50	
39		8	Bacciocchi Luigi	40	M			18-III	5	1: 512 +	7-4-50	
40	Bacciocchi Fortunato 9	1	Bacciocchi Fortunato	46	M	non abita in casa				1: 128 +	15-2-50	b 2
41		2	Bacciocchi Maria	46	F	25-XII	6			1: 256 +	2-10-50	o 2
42		3	Bacciocchi Giuseppina	22	F	24-XII	8			1: 64 +	15-2-50	
43		4	Bacciocchi Mario	25	M					1: 4 +	9-10-50	
44		5	Bacciocchi Adalgisa	17	F	24-XII	5			1: 2048 +	15-2-50	
45	Selva Guido 10	1	Selva Fabbri Nazzarena	45	F					1: 4 —	15-2-50	b 0
46		2	Selva Maria	21	F			6-III	8	1: 4 —	11-3-50	o 3
47		3	Selva Guido	18	M	25-XII	8			1: 128 +	31-3-50	
48		4	Selva Ezio	12	M	24-XII	7			1: 256 +	15-2-50	
49	Bacciocchi Pietro 11	1	Bacciocchi Pietro	53	M			17-V	18	1: 128 +	19-6-50	b 2
50		2	Bacciocchi Tosi Albina	52	F					1: 32 +	15-2-50	o 3
51		3	Bacciocchi Guido	28	M	30-XII	5			1: 256 +	15-2-50	
52		4	Bacciocchi Marina	24	F	23-XII	15			1: 256 +	9-10-50	
53		5	Bacciocchi Giacomina	18	F			13-III	10	1: 4 —	15-2-50	
54		6	Bacciocchi Marino	16	M					1: 512 +	31-3-50	
55		7	Bacciocchi Angiolina	12	F	forma asintomatica				1: 4 —	7-10-50	
56	Bacciocchi Mario 12	1	Bacciocchi Mario	50	M					1: 2048 +	4-5-50	
57		2	Bacciocchi Ugolini Elisa	50	F					1: 4 —	7-10-50	b 1
58		3	Bacciocchi Giuseppe	26	M	24-XII	5			1: 32 +	15-2-50	o 2
59		4	Bacciocchi Domenico	24	M	24-XII	8			1: 1024 +	8-2-50	
60	Savoretti Giuseppe 13	1	Savoretti Giuseppe	42	M					1: 4 +	7-10-50	b 2
61		2	Savoretti Bacciocchi Adalgisa	31	F							o 2
62		3	Savoretti Angelo	10	M							
63		4	Savoretti Marino	8	M							
64		5	Savoretti Carlo	6	M	forma asintomatica				1: 32 +	7-10-50	
65	Vannucci Aldo 14	1	Vannucci Aldo	67	M					1: 1024 +	8-4-50	b 4
66		2	Vannucci Marino	70	M			25-III	10	1: 64 +	9-10-50	o 3
67		3	Vannucci Pasolini Caterina	60	F			18-V	8	1: 512 +	8-4-50	
68		4	Vannucci Alberta	34	F					1: 4 —	4-5-50	
69		5	Vannucci Annunziata	32	F	non abita in casa						
70		6	Vannucci Alfredo	28	M					1: 4 —	4-5-50	
71		7	Vannucci Piero	18	M					1: 4 —	9-10-50	
72		8	Vannucci Maiani Teresa	25	F					1: 4 +	9-10-50	
73		9	Vannucci Tosca	1	F					1: 4 +	9-10-50	

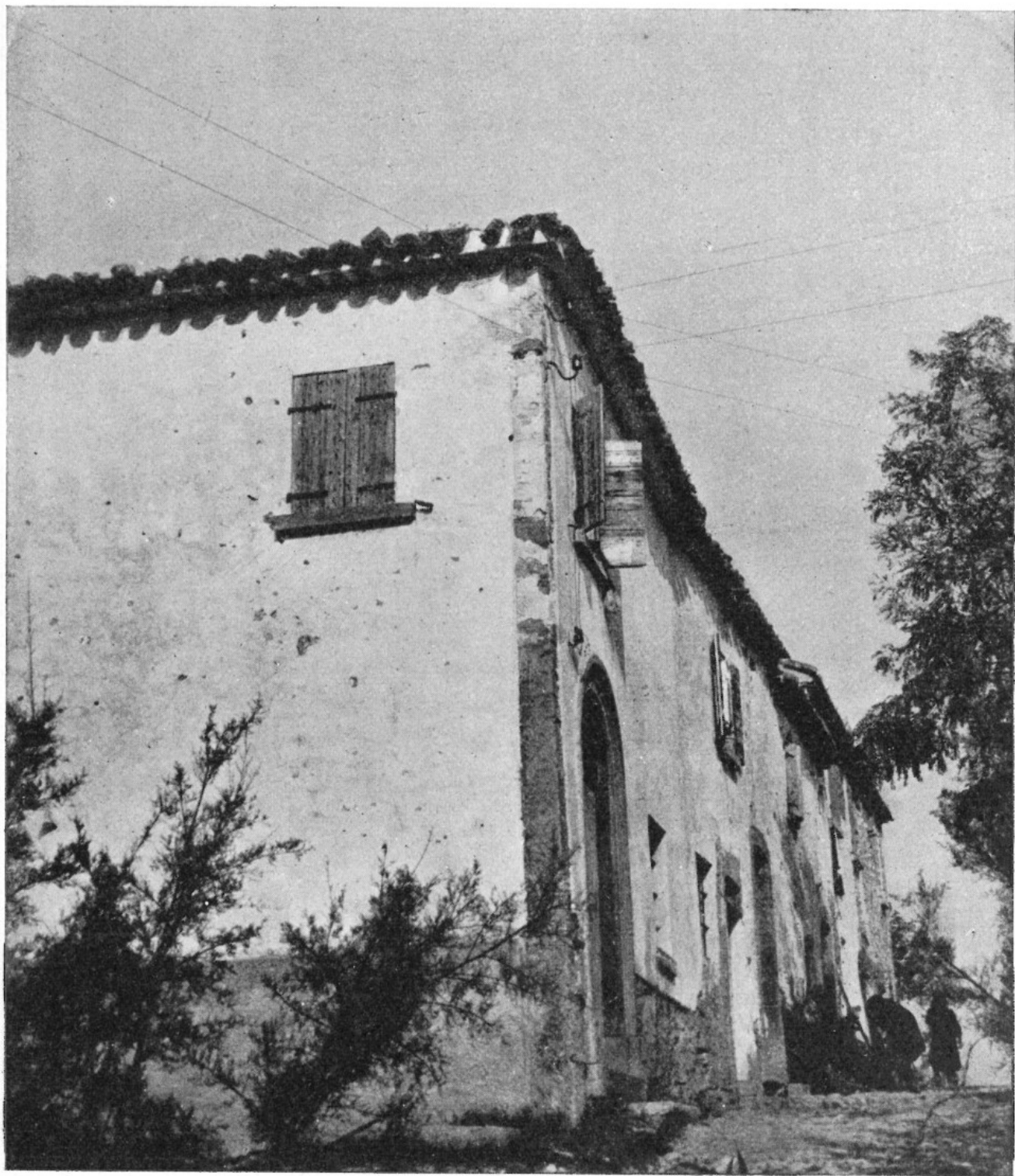


Fig. 5

glia di Santi Aldo, la quale «non mangiava e stentava a reggersi in piedi», per cui è stata venduta nel mese di novembre.

L'inizio dell'epidemia è stato brusco, a carattere esplosivo, ed essa è cessata altrettanto bruscamente come era iniziata. In 11 giorni, dal 20 al 30 dicembre 1949, ammalarono complessivamente almeno 23 persone (vedi schema). Dopo un intervallo di 2 mesi nel quale non si ebbe alcun

FRAZIONE DI MONTEPULITO (schematico)

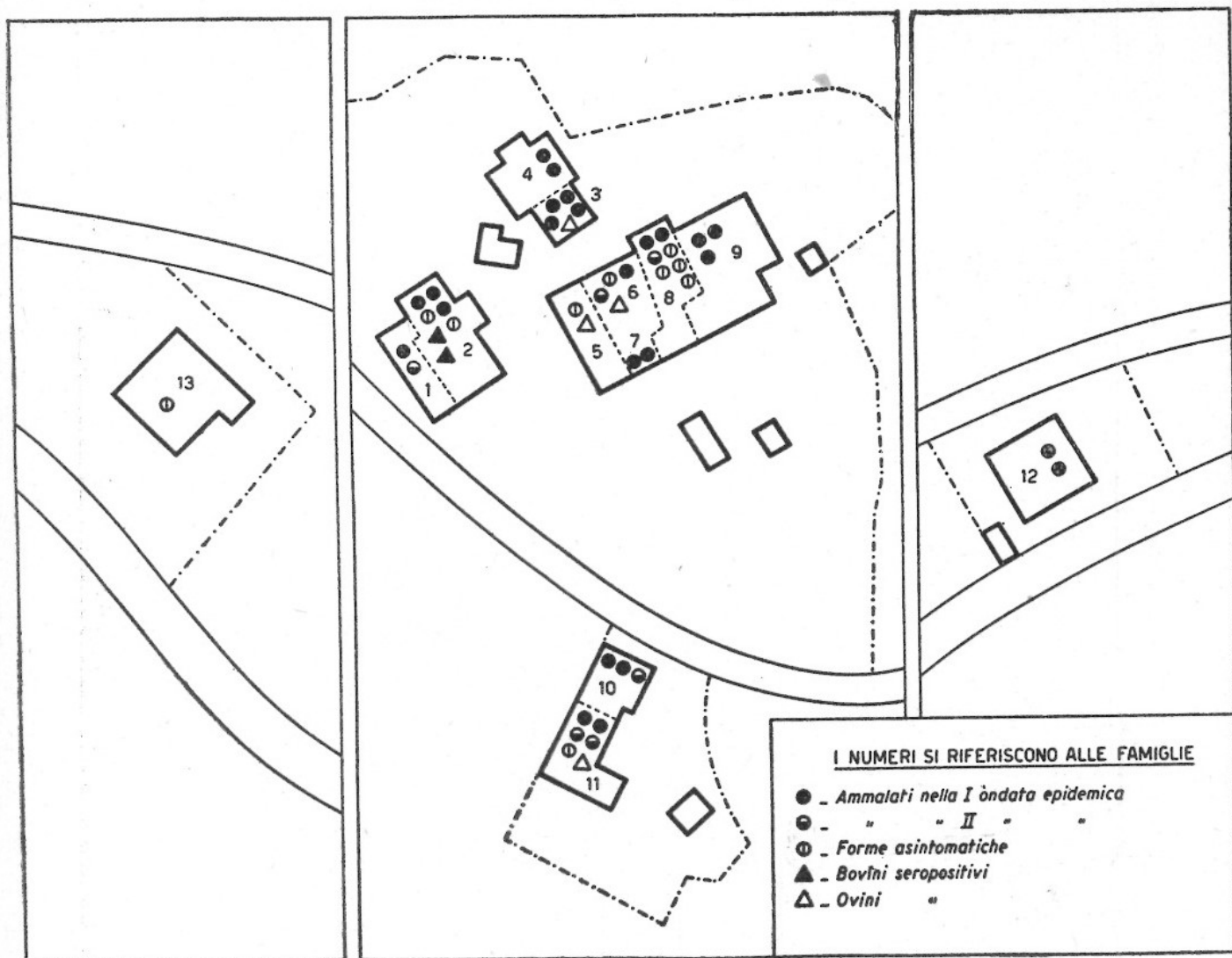


Fig. 6

caso di malattia, la febbre Q ricomparve il 28 di febbraio con 2 casi. Un terzo caso si ebbe il 6 di marzo, e altri due casi si manifestarono il 13 e il 18 dello stesso mese. Contemporaneamente, il 18 ed il 25 di marzo, si ebbero due casi di febbre Q in una famiglia che abitava in un fabbricato isolato situato a circa 500 m dalla frazione di Montepulito, lungo la strada che porta a quest'ultima (famiglia Vannucci).

Il 26 di marzo un caso di febbre Q si manifestò in un contadino abitante a Ca' Chiavello, distante da Montepulito circa 1 km in linea d'aria. Il 31 di marzo si ebbe un nuovo caso di malattia in un giovane abitante a Faetano, a 1,5 km da Montepulito, sulla strada che congiunge questa frazione con Ca' Chiavello. Altri tre casi infine di febbre Q, serologicamente accertati, si sono avuti, in data 6 febbraio, 31 marzo e 30 maggio,

nella città di San Marino. Essi hanno colpito tre persone di sesso maschile ed hanno avuto un decorso tipico.

Discuteremo in seguito gli eventuali rapporti che possono essere intercorsi fra questi casi isolati ed il focolaio di Montepulito.

L'ultimo caso di febbre Q si ebbe a Montepulito il 17 di maggio; dopo d'allora la malattia non è più comparsa fra le poche persone rimaste indenni. Bisogna però accennare che le ricerche serologiche praticate su queste ultime, hanno rivelato in 10 casi un alto titolo di anticorpi. Due altri sieri infine, hanno dato un risultato dubbio (1:8-1:16).

Se ci limitiamo per ora al solo focolaio di Montepulito, vediamo che su 61 abitanti presenti, ben 40 hanno contratto l'infezione (trascuriamo i due casi in cui la seroreazione ha dato un risultato dubbio). La percentuale di morbosità è stata di conseguenza, non contando i due casi dubbi, del 68%. Se però si considera che in 8 persone ritenute indenni non è stato possibile eseguire le ricerche serologiche, e che fra queste sono compresi alcuni bambini piccoli, in cui più spesso la febbre Q decorre in forma asintomatica, si può ritenere che in realtà la percentuale sia stata ancora più alta.

Se distinguiamo i colpiti per sesso, vediamo che su 27 maschi ne ammalarono 15 (59%) e su 32 femmine ne ammalarono 24 (75%). Questi dati sono interessanti perchè in contrasto con quanto è stato finora osservato nella maggior parte delle epidemie studiate, e cioè che il sesso maschile è colpito in misura molto maggiore di quello femminile.

Se consideriamo l'età dei pazienti (vedi tabella), vediamo che tutte le età sono state pressochè egualmente colpite e che le persone più anziane hanno dato press'a poco la stessa percentuale di ammalati che le persone

DISTRIBUZIONE PER ETÀ DEI PAZIENTI DI MONTEPULITO

Età	N. dei presenti	N. dei colpiti	Totale presenti	Totale colpiti
anni 1- 5	6	3	30	21
» 5-10	8	4		
» 10-20	16	14		
» 20-30	11	8		
» 30-40	2	1	31	19
» 40-50	12	7		
» 50-60	4	1		
oltre 60	2	2		

più giovani. Ciò ci fa presumere che il nucleo di popolazione osservata debba essere considerato come del tutto vergine di fronte alla febbre Q. Infatti in caso contrario la malattia avrebbe inciso in misura sensibilmente maggiore sui gruppi di età più giovane, risparmiando relativamente gli anziani, già parzialmente immunizzati da infezioni pregresse.

QUADRO CLINICO

La classificazione clinica della febbre Q è ancora materia controversa, e ciò ben si comprende, trattandosi di una malattia che da poco tempo è studiata e che di conseguenza non ci ha probabilmente rivelato ancora tutte le sue possibili manifestazioni ed aspetti clinici. Non vogliamo di conseguenza entrare nel merito della questione, e ci limitiamo qui ad esporre semplicemente le manifestazioni osservate nei nostri pazienti.

Non conoscendosi nei nostri casi il momento in cui l'infezione è avvenuta, nulla di preciso possiamo dire sul periodo di incubazione della malattia. Possiamo solo affermare che presumibilmente esso sia variato da caso a caso. Infatti il brusco inizio e la brusca fine della prima ondata epidemica, fa presumere che molto probabilmente l'infezione sia avvenuta per tutti i pazienti in un breve periodo di tempo, forse anche in una sola giornata.

Che ciò corrisponda probabilmente a realtà lo si può desumere anche da un'altra osservazione, e più precisamente dallo studio della gravità della malattia nei singoli soggetti. E' infatti noto che, a prescindere da fattori individuali, la durata del periodo d'incubazione è inversamente proporzionale tanto alla carica infettante, quanto alla gravità della malattia stessa. Di conseguenza se un certo numero di individui viene infettato nello stesso momento con cariche diverse di un agente patogeno, i primi ad ammalare ammaleranno in forma più grave. Se ora consideriamo i 21 pazienti della prima ondata epidemica, dei quali conosciamo il giorno d'inizio della malattia, e consideriamo come criterio di gravità di questa la durata del periodo febbrile, possiamo tracciare la seguente tabella:

Giorno d'inizio della malattia	Durata del periodo feb- brile nei singoli casi	Durata media del periodo febbrile
20 dicembre	17	17
23 »	15, 10, 7	10, 7
24 »	8, 8, 7, 5, 5	6, 6
25 »	8, 6, 3	5, 7
26 »	8, 6	7
27 »	7, 3, 3, 1	3, 5
28 »	8, 2	5
30 »	5	5

Si vede da questa che, nelle grandi linee, i casi più gravi di malattia si sono appunto manifestati nei primi giorni, mentre in quelli successivi la malattia ha avuto in genere un decorso più breve. Se di conseguenza la nostra ipotesi dev'essere considerata come molto verosimile, si deve dedurre che le variazioni della durata del periodo di incubazione abbracciano un periodo di 11 giorni, il che rientra bene nelle nostre conoscenze sulla febbre Q, per la quale si ammette generalmente un tempo di incubazione di 7-20 giorni.

In buona parte dei casi l'inizio della malattia è stato brusco, con febbre, brivido, cefalea, sudorazione. In qualche caso però ha preceduto un periodo prodromico di uno fino anche a tre giorni, con un vago senso di malessere e con lieve dolenzia diffusa agli arti e al dorso.

In 8 casi l'inizio della malattia è stato folgorante, con un dolore brusco ed intenso al torace, con senso di malattia grave, brivido e febbre che rapidamente raggiungeva valori elevati. In due casi la malattia è iniziata con dolori addominali a tipo colico.

Esaminiamo ora i vari elementi semeiologici:

FEBBRE: Come abbiamo già detto, la febbre ha avuto in genere un inizio improvviso con brivido, e già in prima o seconda giornata ha raggiunto il suo acme. Nei giorni successivi essa si è mantenuta a valori elevati con scarse remittenze, oscillando in genere tra i 40° e i 38,5°. La durata della febbre ha variato da un massimo di 17 giorni ad un minimo di un giorno. In media è stata di 5-8 giorni. La defervescenza è avvenuta per lo più per lisi rapida, più raramente per crisi. In singoli casi ad un breve periodo di apiressia, ha fatto seguito, anche dopo 6-8 giorni, una ripresa febbrile di valore poco elevato, che si è protratta per uno o pochi giorni. In alcuni pazienti invece è residuata una febbricola che è scomparsa soltanto dopo una settimana o più.

In qualche caso (forme ambulatorie) la febbre è stata assai poco elevata e di brevissima durata. In un caso però, pur essendo di assai lieve entità, tanto da non costringere la paziente a letto, essa è durata 5 giorni.

POLSO: In quasi tutti i nostri casi è stata rilevata una bradicardia relativa. Questo sintomo che ha un non indifferente significato diagnostico, è stato già rilevato nella febbre Q da numerosi AA.

CEFALEA: Nella maggior parte dei casi la malattia è stata accompagnata da una cefalea frontale intensissima, persistente, che per esser vinta ha reso talvolta necessaria la somministrazione di dolantinici. Nei

casi ambulatori ed in cinque casi lievi essa però è mancata o è stata appena accennata.

MANIFESTAZIONI A CARICO DELL'APPARATO RESPIRATORIO: La tosse è stata presente soltanto in un numero piuttosto limitato dei nostri casi (14). Essa è in genere comparsa in II e III giornata, è stata scarsa, secca, ed è quasi sempre cessata già con l'inizio della defervescenza.

Nella maggioranza dei casi e specie in quelli di minore gravità, essa è mancata del tutto o è stata appena accennata.

L'escreato nei pochi casi in cui era presente, era scarso, vischioso, mai rugginoso. In rari casi, verso la III-IV giornata di malattia, è apparso striato di sangue vivo.

Non abbiamo mai osservato epistassi.

In un caso particolarmente grave, si è avuta dispnea e cianosi.

Alla percussione del torace si avvertiva in quasi tutti i pazienti una o più zone d'ipofonesi, a limiti di solito mal delimitabili, a situazione per lo più basale. All'ascoltazione si avvertiva in corrispondenza di tali zone una pioggia o ciuffi di rantolini finissimi, talvolta avvertibili solo sotto i colpi di tosse. In qualche caso essi davano l'impressione quasi di un fruscio pleurico. Non abbiamo mai avvertito rantoli a grosse bolle o rumori bronchiali.

Il F. V. T. in tali zone era per lo più normale, talvolta appariva lievemente rinforzato.

L'espansione polmonare era in genere pressochè normale.

La sintomatologia polmonare è stata quasi sempre alquanto persistente, e si è mantenuta per alcuni giorni anche dopo la defervescenza.

Non abbiamo mai notato versamenti ed in un solo caso si sono avvertiti evidenti rumori da sfregamento pleurico. Non ci sono state manifestazioni infiammatorie a carico delle prime vie respiratorie, tranne in un caso in cui si è avuta una rinite probabilmente del tutto accidentale.

MANIFESTAZIONI A CARICO DELL'APPARATO CIRCOLATORIO: Abbiamo già accennato alla frequente presenza di una bradicardia relativa. Non abbiamo del resto rilevato altri evidenti sintomi a carico dell'apparato circolatorio. La pressione arteriosa ci è parsa conservare valori press'a poco normali, anche nella convalescenza di quei casi che presentavano una spiccata astenia. Non ci è stato possibile di praticare l'elettrocardiogramma. Non abbiamo osservato alcun caso di flebite nè primitiva nè secondaria.

MANIFESTAZIONI A CARICO DELL'APPARATO DIGERENTE: In alcuni dei nostri casi e particolarmente in quelli più gravi, era evidente l'interes-

samento dell'apparato digerente. Il paziente presentava una spiccata anoressia, l'addome era meteorico, l'alvo chiuso. In alcuni casi il paziente ha accusato all'inizio della malattia dolori a tipo colico ai quadranti superiori dell'addome. In alcuni casi non è mancato il vomito.

Il fegato era talvolta palpabile, indolente: più spesso però non c'era traccia di epatomegalia. Con la guarigione il fegato ritornava entro i limiti. Non abbiamo mai osservato ittero.

MANIFESTAZIONI A CARICO DELL'APPARATO URINARIO: Contrariamente a quanto uno di noi ha osservato in altri episodi, nei casi di San Marino sono per lo più mancanti ematuria, cilindruria ed albuminuria, e non si sono avute alterazioni della secrezione urinaria. Ne fanno eccezione due soli casi: nel primo si tratta di uno dei pazienti di San Marino città, che ha presentato albuminuria ed ematuria, non cilindruria. Il secondo si riferisce invece ad uno dei pazienti di Montepulito, e lo riassumiamo qui brevemente: B. L. di 40 a. Era un soggetto in cattive condizioni generali, e presentava deformità scheletriche di probabile natura rachitica. Non risulta che avesse mai sofferto di fatti infiammatori o degenerativi renali. Ammalò di febbre Q il 18-3-1950. La malattia ebbe un decorso tipico e la febbre durò 5 giorni. Però nell'urina del paziente comparvero cilindri ed emazie. Sfebrato, il paziente accusò una profonda astenia, tanto che tenne il letto per un'altra settimana. Levatosi, si manifestarono edemi agli arti inferiori e alla faccia, e il paziente dovette rimettersi a letto. La quantità d'urina emessa andò gradualmente riducendosi e infine il 10 aprile, dopo 36 ore di anuria completa, il paziente venne a morte. Non fu possibile praticare l'autopsia.

Si trattava evidentemente, nel caso in questione, di un soggetto defedato, ed è molto probabile che in questo caso la febbre Q sia stata responsabile della grave lesione renale che lo condusse a morte.

MANIFESTAZIONI A CARICO DELL'APPARATO EMOPOIETICO: Non sono state praticate ricerche ematologiche, tranne che in due soli casi. In questi, rispettivamente in VII e in VIII giornata di malattia, il numero dei leucociti era di 8300 e 7600, e la formula leucocitaria era del tutto normale.

In tre soli dei nostri casi è stato rilevato tumore di milza. Questo rilievo negativo è importante perchè non conferma l'affermazione di qualche A. (MELDOLESI) ⁽⁵⁾ che ritiene essere la splenomegalia uno dei segni più costanti della febbre Q.

Non abbiamo notato mai ingrossamento delle linfoghiandole.

La V. S. non è stata ricercata in alcun caso.

MANIFESTAZIONI A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO: Nulla da rilevare a carico del sistema nervoso periferico, all'infuori forse delle lievi e fugaci algie diffuse che accompagnano talvolta l'inizio della malattia.

A carico del sistema nervoso centrale sono in genere mancate le non rare manifestazioni encefalitiche che si sono avute in altri episodi, e che anche uno di noi ha avuto occasione di osservare (⁴). Il delirio s'è avuto in un unico caso; alle volte esisteva uno stato stuporoso durante la febbre. In un unico caso si sono avute gravi manifestazioni psicopatiche. Si trattava di un bracciante agricolo di 41 anni d'età, che già un anno prima aveva avuto uno stato di « astenia psichica », guarito con cure mediche. Ammalò il 26 marzo di una forma tipica. Dopo 6 giorni la febbre cadde, ma dopo un giorno di apiressia riprese e si mantenne per altri 4 giorni, raggiungendo i 38°. Con la defervescenza definitiva si manifestò nel paziente una forma melanconica grave, che richiese il suo ricovero nell'Ospedale psichiatrico di Pesaro. Il referto da là inviatoci, è stato il seguente: « Soggetto affetto da stato depressivo con astenia generale, svogliatezza, senso d'angoscia, idee di rovina e di suicidio, impossibilità di applicarsi a qualche lavoro, sensazione di rallentamento dell'attività mentale ». Curato con 8 applicazioni dell'elettroshock, il paziente si riprese lentamente e attualmente, ristabilitosi pressochè completamente, ha potuto riprendere il suo lavoro.

In questo caso la febbre Q ha evidentemente colpito un sistema che già precedentemente si trovava in stato di equilibrio labile.

E' ancora da ricordarsi l'astenia intensa che in tutti i casi ha seguito la malattia, e che talvolta s'è prolungata per molte settimane dopo la guarigione.

A carico degli altri sistemi ed organi, non abbiamo notato particolari manifestazioni morbose. Così nei nostri casi non s'è avuto alcun esantema e neppure la comparsa di pustoline, così come s'è osservato in altri episodi. Anche l'orchite e l'ovarite non si sono manifestati, nè come localizzazione primitiva della rickettsia, nè come complicanza.

REFERTI RADIOLOGICI: Esami radiologici si sono potuti fare soltanto in 9 dei nostri casi.

In 5 casi la radiografia, praticata 14, 18, 25, 27 e 90 giorni dopo l'inizio della malattia, non ha rivelato alcuna manifestazione patologica. In altri due casi (7 e 28 giorni dall'inizio della malattia) si è notato soltanto una accentuazione monolaterale della trama bronco-vascolare. Nell'ottavo caso si trattava di una bambina (N. 24) che aveva avuto un'infezione del tutto asintomatica, rilevata 27 giorni prima da un esame serologico. Alla

radiografia si notava una piccola area di opacità circoscritta, non omogenea, visibile nella regione sottoclaveare S.

In un ultimo caso (N. 1), l'indagine radiografia praticata 2 giorni dopo l'inizio della malattia, mostra a D. un'opacità piuttosto densa, pressochè omogenea, che interessa la regione sottoclaveare. In sede basale e paramediana, sempre a D., si riscontra altra area opaca di forma allungata. Le due alterazioni descritte confluiscono con strie opache verso l'ilo corrispondente. A S. estesa area di opacità omogenea che raggiunge la regione ilare. L'opacità occupa quasi tutto il campo polmonare: permane trasparente l'apice e la regione basale. L'emidiaframma S. è un po' più alto che di norma. I seni costo-diaframmatici sono liberi.

Riassumendo, i nostri casi hanno in complesso avuto il decorso classico della cosiddetta forma « polmonare » della febbre Q. La gravità della malattia è variata da paziente a paziente, e mentre in alcuni casi ha destato particolari preoccupazioni e ci ha indotto ad intervenire con l'aureomicina, in altri casi la malattia è passata pressochè inavvertita ed il paziente non ha neppure tenuto il letto.

Ricordiamo infine le forme del tutto inapparenti, rivelate soltanto dalla positività dell'esame serologico. I casi di questo gruppo furono ben 10, di cui 4 nella medesima famiglia, e se in uno di questi l'interrogatorio ci rivelò che un anno prima il soggetto era stato affetto da una forma di broncopolmonite, di cui non si poteva escludere una possibile natura rickettsiale, (però un esame radiografico rivelò in questo soggetto una lesione in atto) in altri casi la negatività dell'anamnesi e l'elevatezza del titolo (fino a 1:2048) facevano ritenere che si trattasse sicuramente di affezioni inapparenti, di data recente. Che tali infezioni esistano è fuori dubbio, e uno di noi ha potuto osservare, oltre ad alcuni casi del genere nel decorso di altre epidemie, ben tre casi di infezione del tutto asintomatici nel personale che lavora nel reparto Rickettsie dell'Istituto Superiore di Sanità.

Fra coloro che hanno superato un'infezione del tutto asintomatica, annoveriamo anche il paziente N. 36, e ciò benchè il titolo della sua seroreazione sia risultato molto basso. Tuttavia, siccome questa reazione è stata eseguita alla distanza di ben 10 mesi dal periodo epidemico, la riteniamo egualmente significativa.

Nessuno dei sintomi che si ritengono caratteristici e quasi patognomonici della febbre Q, è stato presente in tutti i casi. Alle volte infatti è mancata anche la febbre, o è stata lievissima. Anche la cefalea non è stata presente in tutti i casi. La tosse è mancata nella maggioranza dei pazienti, e ciò ci ha fatto chiedere se in questi casi non si fosse di fronte a forme febbrili pure, senza localizzazione polmonare. Ci sembra però

molto difficile poter affermare ciò con sicurezza, perchè è pressochè impossibile escludere la presenza fugace, sia pure semeiologicamente muta, di una lieve localizzazione polmonare.

Anche la splenomegalia è stata molto rara, e l'epatomegalia s'è avuta in alcuni casi soltanto. Anche le lesioni renali e le manifestazioni psicopatiche sono mancate nella maggior parte dei casi. E' indubbio che se non avesse concorso il criterio epidemiologico, molti casi sarebbero passati del tutto inavvertiti o non sarebbero stati esattamente diagnosticati.

Per quanto riguarda l'influsso dell'età sulla gravità dell'infezione, possiamo affermare che in linea di massima anche la febbre Q segue la regola generale delle rickettsiosi: l'infezione è tanto più grave, quanto più avanzata è l'età. Così nei nostri casi le persone più anziane hanno avuto in genere forme più gravi; però anche in bambini e in ragazzi abbiamo osservato forme non lievi, con 8-10 giorni di febbre.

Le forme inapparenti hanno interessato in 6 casi bambini sotto i 10 anni d'età, negli altri casi quattro persone rispettivamente di 12, 12, 18 e 31 anni.

TERAPIA

Nella maggior parte dei pazienti, data la scarsa gravità della malattia, siamo ricorsi alla semplice terapia sintomatica. In 9 casi però, che presentavano una maggiore gravità, abbiamo usato l'aureomicina. L'antibiotico è stato somministrato alla dose giornaliera di 2-3,5 gr. Ottenuto lo sfebbramento, la dose è stata dimezzata e la somministrazione continuata ancora per due giorni.

In tutti i casi l'effetto del medicamento è stato evidentissimo: non soltanto la febbre è caduta entro 24-26 ore, ma tutta la sintomatologia clinica è nettamente migliorata. I reperti obiettivi polmonari si sono però modificati lentamente ed erano ancora avvertibili per alcuni giorni dopo la defervescenza.

RICERCHE DIAGNOSTICHE

In tutti i casi di malattia, ed in buon numero dei familiari rimasti apparentemente indenni, abbiamo praticato, talvolta anche ripetutamente, la deviazione del complemento. Come antigene è stato usato quello della casa Lederle, preparata col ceppo « Henzerling ». La tecnica è stata quella abituale. I risultati ottenuti sono esposti nella tabella allegata.

Poichè i prelievi di sangue non sono stati compiuti nei singoli casi a distanza costante dall'inizio della malattia e poichè è noto che il tasso

degli anticorpi può sensibilmente aumentare anche in un brevissimo lasso di tempo, non possiamo stabilire sicuri confronti fra i titoli ottenuti nei vari casi, nè mettere in rapporto il valore dei tassi con la durata e la gravità della malattia. Pur facendo queste riserve, possiamo però dire che il fattore individuale sembra giocare molto in questo campo, mentre il fattore gravità e durata della malattia sembra avere importanza secondaria. Infatti in casi anche molto gravi (vedi N. 1 e 50) i tassi sono stati poco elevati (1:128 - 1:256), mentre in forme ambulatorie o anche del tutto asintomatiche, si sono ottenuti tassi di 1:1024 o addirittura di 1:2048 (vedi casi 8, 30, 38, 44, 55).

In nessuno dei casi in cui la malattia è stata clinicamente accertata, la serodiagnosi è risultata negativa. In uno però, che non era stato sottoposto a terapia antibiotica (N. 46), la serodiagnosi praticata quasi cinque mesi più tardi, ha dato un valore molto basso (1:4). E' difficile dire se si sia trattato di un soggetto che abbia scarsamente reagito, o se il titolo degli anticorpi sia disceso, con inconsueta rapidità, nei mesi seguenti la malattia.

E' del resto noto che, sia pure in rarissimi casi, la febbre Q può non determinare la comparsa nel siero di anticorpi devianti.

Abbiamo già ricordato due altri casi in cui in persone che non avevano presentato segni evidenti di malattia, la serodiagnosi fu positiva, a titolo basso però, e non sicuramente probativo (1:8 $\pm$, 1:16 $\pm$). Anche qui è impossibile stabilire se si sia trattato di una scarsa risposta ad una infezione recente o di una reazione indice di una lontana infezione pregressa. In cinque soggetti che successivamente ammalarono, avevamo prelevato campioni di sangue prima dell'inizio della malattia. Tutti questi casi hanno dato risultati nettamente negativi, che divennero positivi soltanto dopo la malattia.

MELDOLESI (5) ha di recente affermato che la terapia aureomicinica può negativizzare la seroreazione. Dobbiamo osservare che nei nostri casi ciò non è avvenuto: in quelli trattati la seroreazione è rimasta a lungo positiva, raggiungendo alle volte un titolo molto elevato (1:2048).

Abbiamo voluto in 4 casi controllare anche a distanza di tempo il titolo degli anticorpi, confrontandolo con quello di casi non trattati, manifestatisi nelle medesime famiglie pressochè contemporaneamente ai primi. Ecco i risultati:

Casi trattati con aureomicina:

n. 52	titolo a 54 giorni	1 : 256	titolo a 290 giorni	1 : 256
n. 40	» » 52 »	1 : 128	» » 288 »	1 : 256 ($\pm$)
n. 9	» » 42 »	1 : 256	» » 278 »	1 : 64 ($\pm$)
n. 66	» » 14 »	1 : 1024 ($\pm$)	» » 198 »	1 : 64

Casi non trattati:

n. 11	titolo a 44 giorni	1 : 1024 (+)	titolo a 280 giorni	1 : 16 (+)
n. 12	» » 44 »	1 : 256 (+)	» » 290 »	1 : 4 (—)
n. 10	» » 46 »	1 : 1024	» » 282 »	< 1 : 4
n. 42	» » 53 »	1 : 64 (+)	» » 289 »	1 : 4 (+)

Come si vede non soltanto non è vero che nei casi trattati con gli antibiotici gli anticorpi scompaiono, ma anzi in questi casi il loro tasso s'è mantenuto più elevato che in quelli non trattati. Questi risultati concordano del resto con quelli che uno di noi ha ottenuto in numerosi casi del genere studiati in altre località.

I controlli serologici sopra citati rivestono interesse anche a riguardo del problema della durata della persistenza degli anticorpi nel siero di individui che hanno superato la malattia. E' noto che in genere si ritiene che gli anticorpi devianti il complemento possano persistere a lungo e anche uno di noi ha potuto confermare che per lo meno talvolta, essi sono ritracciabili anche a due anni di distanza dall'infezione.

Pare però che ciò non avvenga sempre: evidentemente il fattore individuale gioca molto in questo campo: vediamo così nei nostri casi che un tasso non molto elevato s'è mantenuto praticamente costante per quasi 10 mesi (N. 40), mentre in altri casi il tasso è notevolmente diminuito (N. 66, 42, 11). In un soggetto, un tasso molto elevato (1:1024) s'è anzi ridotto nello spazio di poco più di 9 mesi, a 0 (N. 10).

E' molto importante tener presente questa eventualità, per poter valutare esattamente, dal punto di vista epidemiologico, i dati che si possono ricavare da estese ricerche serologiche. Naturalmente la scomparsa di anticorpi devianti il complemento non significa necessariamente scomparsa dell'immunità, e su questo punto uno di noi s'è particolarmente soffermato in altro lavoro (7).

RICERCHE NEGLI ANIMALI

Dati i noti stretti rapporti che intercorrono fra infezione umana e infezione negli animali, abbiamo esteso le nostre ricerche serologiche anche agli animali allevati nella frazione colpita.

Come abbiamo già detto, nelle stalle di Montepulito venivano allevati 13 bovini e 31 ovini. Di questi abbiamo potuto controllare il siero di 8 bovini e di 31 ovini. 23 sieri di ovini e 6 di bovini ci hanno dato un risultato negativo (valori non superiori a 1:4); 3 ovini un risultato dubbio (1:8). Infine 4 sieri di pecora e 2 di bovini hanno deviato il com-

plemento ad un titolo probativo (da 1:32 a 1:1024). Diciamo subito che gli animali risultati positivi non appartengono tutti ad una medesima stalla, ma sono allevati complessivamente in 5 stalle diverse, insieme ad altri animali che sono invece risultati del tutto negativi.

Oltre a questi abbiamo controllato anche i sieri delle due vacche e delle tre pecore della famiglia Vannucci. Le due prime sono risultate negative; delle pecore, due sono state pure negative, una invece, la più anziana, positiva.

Oltre a ciò abbiamo controllato il siero di una vacca tenuta in una stalla situata a circa 700 m. da Montepulito, il cui latte veniva talvolta consumato nella frazione (casa Pruccoli). Il siero di tale animale ha deviato il complemento al titolo di 1:1024. Il siero dei due coniugi Pruccoli, quello del loro bambino, e quello di una pecora che veniva tenuta nella medesima stalla dov'era la vacca, sono invece risultati del tutto negativi.

Abbiamo voluto tentare la deviazione del complemento anche con il siero di latte degli animali esaminati, e l'abbiamo praticata in 22 casi. Il latte veniva fatto coagulare a 40°, con l'aggiunta di caglio in polvere, il siero veniva filtrato per carta, quindi inattivato per $\frac{1}{2}$ h a 56°. In un unico caso abbiamo avuto un risultato nettamente positivo e più precisamente con il siero di latte della mucca Pruccoli, che ha deviato il complemento fino a 1:256. Non è facile spiegare la ragione di questo risultato positivo che contrasta con quelli del tutto negativi ottenuti con il latte di altri animali nettamente seropositivi. Non pare ad ogni modo che esso possa indicare un'infezione in atto della ghiandola mammaria, perchè il latte di questa vacca inoculato in cavia, non determinò in essa la malattia.

Alla distanza di 5 mesi dal primo prelievo, abbiamo voluto ripetere la serodiagnosi su 5 pecore e su di una vacca.

Ecco i risultati delle due prove:

vacca 1	I serodiagnosi	1 : 1024	+		II serodiagnosi	1 : 4	—
pecora 1	»	»	1 : 2048	+	(potere anticompl. fino a 1 : 8)		
» 2	»	»	1 : 4	±	»	»	1 : 4 —
» 3	»	»	1 : 4	—	»	»	1 : 4 —
» 4	»	»	1 : 64	+	»	»	1 : 4 ±
» 5	»	»	1 : 8	+	»	»	1 : 4 —

Inoltre è stato esaminato il siero di un vitello nato nel frattempo da una vacca seropositiva. Esso non ha deviato il complemento.

Questi risultati, anche se eseguiti su un numero limitato di sieri, ci sembrano interessanti, anche perchè non ci risulta che ricerche sulla

persistenza degli anticorpi nel siero di bovini e di ovini sieno state eseguite da altri. Essi ci dicono che negli animali il tasso degli anticorpi per la febbre Q, tende a scendere più rapidamente che nell'uomo, fino ad annullarsi in molti casi, nello spazio di alcuni mesi. Se ciò fosse confermato su più ampia scala, si dovrebbe ritenere che una seroreazione positiva sia negli animali sempre indice di una infezione di data recente. Ciò spiegherebbe anche il perchè in uno stesso gregge, in una stessa stalla, convivano animali seropositivi con altri seronegativi. Non è, per questi ultimi, che si tratti necessariamente di animali sfuggiti ad un'infezione che dovrebbe essere pressochè inevitabile: è più probabile che si tratti più semplicemente di animali che hanno superato l'infezione da più lungo tempo e che sono gradualmente ridivenuti seronegativi. Naturalmente questa seronegatività potrebbe coesistere con un'immunità dell'animale di fronte all'agente patogeno, e fors'anche potrebbe non escludere la possibilità che l'animale sia rimasto portatore delle rickettsie.

Oltre alle ricerche serologiche qui sopra esposte, ne abbiamo fatte altre sul siero di 12 piccioni domestici che venivano allevati dalle diverse famiglie di Montepulito. Siamo stati indotti a questa ricerca dalla osservazione del notevole numero di piccioni che svolazzavano attorno alle case della frazione e dal ricordo che gli studiosi americani avevano accennato alla frequenza dei piccioni nella località di Pagliana (6) dove nel 1944 si era manifestata un'epidemia di febbre Q. Gli AA. americani però, pur rilevando l'abbondanza di tali piccioni, non avevano pensato ad un possibile rapporto fra questi e l'infezione.

Tredici dei piccioni da noi esaminati, sono risultati del tutto seronegativi, 6 hanno deviato il complemento appena a 1:4, due a 1:8 e uno a 1:16. Questi risultati ci sembrano particolarmente interessanti, se collegati alle ricerche sperimentali che uno di noi ha compiuto, dimostrando che non soltanto il piccione può contrarre anche per via alimentare l'infezione, ma pure che esso può diventare portatore dell'agente patogeno per un periodo di almeno due mesi. Queste ricerche e queste osservazioni ci inducono a ritenere che accanto agli animali comunemente noti come possibili portatori di *C. Burneti*, si debba mettere anche il piccione e forse altri volatili. Ciò avvicina singolarmente, anche dal lato epidemiologico, la febbre Q ed un'altra infezione: l'ornitosi (*).

Anche per i piccioni abbiamo voluto, alla distanza di quasi cinque mesi, ripetere la serodiagnosi nei due risultati più nettamente positivi. La nuova ricerca ha dato però un risultato negativo.

Abbiamo ricercato la presenza di *C. Burneti* nel latte e nell'urina di

(*) Successivamente dal rene del piccione di Montepulito che presentava il titolo più elevato, siamo riusciti ad isolare un ceppo di *C. Burneti*.

parecchi animali di Montepulito. A questo scopo abbiamo inoculato in cavie il latte di 13 pecore, 1 capra, 1 vacca e l'urina di 7 pecore (iniezione sottocutanea di 3-4 cc. di materiale, a cui era stata aggiunta della penicillina). Ad un mese dall'iniezione, le cavie sono state salassate e nel loro siero sono stati ricercati gli anticorpi per *C. Burneti*. Il risultato è stato però negativo in tutti i casi.

E' da tener presente però che queste ricerche sono state eseguite nei mesi di maggio e di giugno, cioè a notevole distanza di tempo dalle due fiammate epidemiche. Di conseguenza il risultato negativo delle prove potrebbe essere spiegato dalla circostanza, da molti ritenuta sicura, che l'eliminazione delle rickettsie da parte degli animali domestici non avvenga in maniera continuativa, ma solo in determinati periodi, e particolarmente in corrispondenza all'inizio della lattazione.

Aggiungiamo che la ricerca, sugli animali domestici, di ectoparassiti ematofagi, praticata anche nella stagione estiva, ci ha dato un esito costantemente negativo.

CONSIDERAZIONI EPIDEMIOLOGICHE

Dopo aver esposto il quadro della malattia e le ricerche da noi effettuate per determinarne le caratteristiche e chiarire gli elementi che possono contribuire ad una migliore conoscenza della sua epidemiologia, ci resta da discutere la sua possibile fonte d'origine e le possibili modalità della sua diffusione.

Dal punto di vista cronologico, i casi da noi studiati si possono raggruppare in due episodi; il primo inizia il 20 dicembre '49 e si conclude 10 giorni più tardi, il secondo va dal 28-II al 25-III. A parte resta il caso N. 49, manifestatosi più tardi, appena il 17 maggio.

Dal punto di vista topografico, il primo episodio ha per sede esclusivamente la frazione di Montepulito. Il secondo episodio invece ha avuto per sede solo in parte la frazione di Montepulito, e a questi casi si può molto probabilmente aggiungere quello del paziente Ghiotti, ammalatosi il 26 di marzo, il quale pur non abitando a Montepulito frequentava però tale località. Due altri casi si sono invece manifestati nella famiglia Vannucci, distante 1/2 Km. da Montepulito. Come vedremo, è probabile, o per lo meno possibile, che tali casi non siano derivati dalla stessa fonte di quelli di Montepulito.

Per quanto riguarda gli altri 4 casi di febbre Q verificatisi, in forma del tutto sporadica, a San Marino, ricorderemo che non è stato possibile trovare per questi alcun nesso col focolaio di Montepulito o con quello dei Vannucci, per quanto ciò non si possa sempre escludere con assoluta sicu-

rezza. Ciò vale specialmente per il paziente Mularoni, abitante a Faetano, distante in linea d'aria appena 1 Km. da Montepulito, e ammalatosi il 31 di marzo, cioè presso a poco contemporaneamente ai Vannucci.

Consideriamo ora il primo episodio epidemiologico.

Abbiamo già esposto in base a quali considerazioni noi riteniamo che tutti coloro che ammalarono in tale periodo si siano infettati pressochè contemporaneamente probabilmente intorno al 13-14 dicembre.

E' sufficiente questa constatazione per escludere o per rendere almeno estremamente inverosimile la possibilità che la malattia possa essere stata inoculata da un parassita ematofago. Se poi consideriamo gli elementi raccolti nella nostra inchiesta, vediamo che questa ipotesi è senz'altro da escludersi. Infatti il periodo invernale in cui la malattia si è manifestata è il meno adatto alla vita di artropodi ematofagi, e la nostra inchiesta epidemiologica non ci ha permesso di raccogliere in alcun caso elementi che possano essere d'appoggio a tale ipotesi.

Per quanto riguarda la via alimentare, abbiamo preso in considerazione come possibili veicoli d'infezione, il latte, il formaggio fresco, le verdure crude, l'acqua.

Il latte veniva consumato solo da 14 dei nostri pazienti; ben 24 non lo bevevano affatto. Del resto nei casi in cui era consumato esso veniva preventivamente bollito; latte crudo non è stato bevuto da alcuno dei nostri soggetti.

Il formaggio fresco era stato consumato, alle volte solo saltuariamente, da 27 dei nostri pazienti; 11 non l'avevano mai mangiato.

Verdure crude, alle volte anche raccolte nei prati, erano state consumate da 19 persone; 15 non l'avevano prese.

L'acqua usata è stata sempre quella fornita dall'acquedotto di San Marino, che alimenta, senza aver dato inconvenienti, oltre a molte altre località, anche il Capoluogo. Oltre a tutto quest'acqua è abbondantemente clorata.

In conclusione non è possibile sostenere che *C. Burneti* possa esser stata veicolata da un qualche alimento. Nessun alimento è stato infatti consumato contemporaneamente dalla totalità dei pazienti; il latte, i formaggi e le verdure crude mancano nell'anamnesi di molti ammalati e sono stati invece consumati, senza inconvenienti, da molte delle persone che sono rimaste sane.

L'acqua, per le sue caratteristiche che abbiamo ricordato sopra, non può essere assolutamente sospettata.

Per esclusione dobbiamo pensare alla via inalatoria, che conosciamo esser frequente fonte d'ingresso della febbre Q. Questo presuppone che ad un certo momento nell'ambiente ci sia stata una grande quantità di

materiale infettante e che contemporaneamente si sia manifestata una condizione che abbia favorito l'inspirazione di tale materiale da parte di molte persone.

Abbiamo pensato alla possibilità che nella frazione si fosse lavorato con lana grezza o con pelli d'animali, ma questa eventualità è stata esclusa dalle nostre indagini.

Bisognava allora giungere alla conclusione che sorgente d'infezione sia stato qualche animale domestico. Non si può qui pensare ad un gregge di passaggio, come nell'episodio di Chiaravalle, ma bisogna invece prendere in considerazione gli animali allevati nella frazione. Fra questi, due bovini ed alcuni ovini ci hanno dato una seroreazione positiva, a titolo talvolta notevolmente elevato. Bisogna però ricordare che queste indagini sono state eseguite ad una certa distanza di tempo (2-4 mesi) dall'episodio epidemico e quindi non si può escludere che tali animali, anzichè costituire la fonte di contagio, si siano invece essi medesimi infettati alla stessa sorgente e nello stesso tempo che le persone. Crediamo perciò impossibile determinare con sicurezza quale possa esser stato l'animale che con l'urina e con le feci ha disseminato le rickettsie. Questo potrebbe anche essere uno di quelli che alle nostre indagini è risultato negativo o quasi. Ricordiamo anche che nell'ultimo tempo, precedente l'insorgenza della epidemia, nessun nuovo animale domestico è entrato nella frazione di Montepulito, nè stabilmente, nè temporaneamente ad eccezione del becco acquistato e poi rivenduto da Santi Settimio. Si può pensare che questo abbia importato la Rickettsia a Montepulito, oppure anche si può supporre che uno degli animali già presenti da tempo e albergatore, ma non diffusore dell'agente patogeno, abbia ad un certo momento eliminato nell'ambiente un grande numero di rickettsie.

Ammesso per vero questo, come si può però spiegare questa inalazione massiva e contemporanea da parte di molte persone, dell'agente patogeno? Abbiamo rivolto la nostra attenzione alle condizioni meteorologiche verificatesi nella regione di San Marino nella prima metà di dicembre; e più precisamente alla velocità e direzione del vento, all'entità delle precipitazioni atmosferiche, alla temperatura. A questi tre elementi deve esser attribuita un'importanza epidemiologica disuguale.

L'elemento più importante nel favorire l'inalazione di un agente patogeno, è naturalmente il vento. Questo sarà particolarmente pericoloso se soffierà dal settentrione portando con sè scarsa umidità. Secondo per importanza è l'elemento precipitazioni atmosferiche. Perchè il vento possa sollevare e diffondere la polvere infettante è necessario che il terreno non sia bagnato. L'importanza della temperatura è da considerarsi molto minore; tutt'al più si può pensare che un abbassamento della temperatura, fa-

vorendo lo stabilirsi di fatti infiammatori delle prime vie respiratorie, possa facilitare la penetrazione degli agenti infettanti inalati, attraverso le mucose di tali vie.

Non disponendo la Repubblica di San Marino di un proprio servizio metereologico completo, ci siamo rivolti, per ottenere i dati che ci interessavano, alla stazione metereologica dell'Aeronautica situata a Sasso Feltrio in provincia di Pesaro, distante da San Marino circa 10 Km. in linea d'aria.

E' da presumersi che le condizioni metereologiche di San Marino non differiscano gran che da quelle di Sasso Feltrio se non forse per l'intensità del vento che a San Marino, situato ad una quota superiore, spira con maggiore intensità, e per l'entità delle precipitazioni atmosferiche che nel mese di novembre sono state a San Marino, secondo rilievi locali, ancora più scarse che a Sasso Feltrio.

I dati richiesti ci sono stati forniti con cortese sollecitudine, e di questo noi ringraziamo sentitamente il Capo della Stazione. Essi sono riportati nel grafico sottostante.

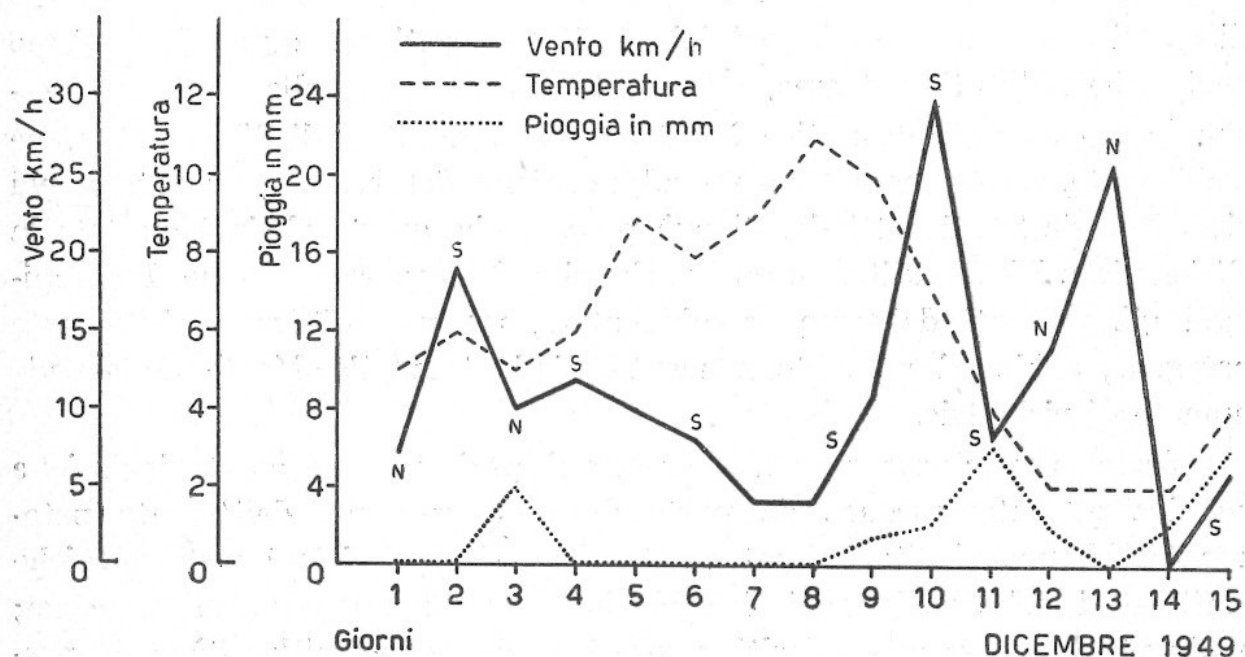


Fig. 7

Un primo dato che rileviamo è quello che il mese di dicembre 1949 è stato eccezionalmente arido. Infatti in tutto il mese a San Marino sono caduti appena 19,2 mm. di pioggia (a Sasso Feltrio invece nella sola prima metà del mese, sono caduti 23,3 mm.).

Per quanto riguarda il vento, vediamo che nella prima metà del mese ha predominato un vento sciroccale di scarsa intensità. Esso è rinforzato soltanto il 10 del mese, raggiungendo la velocità oraria di 30 Km.

Per due giorni soltanto, il 12 e il 13 del mese, esso è stato sostituito da un vento del Nord di discreta intensità (15-26 Km orari). In lieve anticipo rispetto alla comparsa di tale vento, la temperatura media che fino allora era rimasta piuttosto elevata, ha subito una rapida discesa di ben 3°.

Due giorni, nel periodo di tempo da noi considerato, possono esser presi in considerazione come probabili momenti in cui l'infezione può essere avvenuta: il 10 e il 13 di dicembre. Il 10 dicembre il vento era intenso, però proveniva dal sud e nella giornata stessa e in quella precedente aveva, sia pure scarsamente, piovuto. Se quindi l'elemento vento può parlare in favore, quello pioggia è contrario. Invece il giorno 13 tutti i possibili elementi favorevoli coincidono: vento forte, proveniente dal nord, assenza di pioggia, abbassamento di temperatura. Questo giorno deve essere considerato come altamente sospetto. Subito dopo è sopravvenuta la pioggia ed il vento si è placato: le condizioni che potevano favorire l'infezione sono scomparse.

Se poi consideriamo che il primo caso di malattia s'è verificato il 20-XII e se ricordiamo che il periodo minimo di incubazione della febbre Q nell'uomo si valuta sui 7 giorni, vediamo che un semplice calcolo ci porta pure al 13 dicembre come probabile giorno in cui l'infezione è avvenuta. Se poi facciamo la media tra le giornate d'inizio di tutti i casi della prima ondata epidemica, vediamo che tale media è posta un po' oltre il giorno 25-XII. Se ricordiamo che la durata media del periodo d'incubazione si valuta a 13 giorni, arriviamo anche per questa via al giorno 12-13-XII. Tutto ci porta quindi a pensare che realmente il giorno 13 dicembre sia stato il giorno cruciale.

In conclusione, tutto concorre a farci ritenere che il primo episodio epidemico avutosi a Montepulito sia stato dovuto all'emissione improvvisa, massiva, e di breve durata, da parte di un ovino o di un bovino, di *C. Burneti*. Questo agente patogeno, grazie all'eccezionale siccità della stagione e alla concomitanza di una giornata di forte vento, (13 dicembre), è stato inalato da parecchi abitanti della località, determinando così la fiammata epidemica.

SECONO EPISODIO DI MONTEPULITO

Esaminiamo ora il secondo episodio epidemico.

Questo differisce dal primo per avere colpito a Montepulito un numero molto minore di persone e per esser stato più prolungato nel tempo (circa 1 mese). Di conseguenza qui non si può più pensare ad un'infezione contemporanea, nè è necessario pensare ad un'unica sorgente d'infezione. Per di più nel mese di marzo le pecore sgravano, e, come è noto, nel loro latte

possono comparire le rickettsie fino allora rimaste latenti, e rickettsie possono venir eliminate pure con le placente.

Riteniamo quindi che i pazienti che hanno contratto in questo secondo episodio la malattia, si siano infettati singolarmente, dagli animali che forse si erano alla loro volta infettati, per lo meno in parte, in occasione del primo episodio epidemico.

Ricordiamo anche che delle 8 persone, appartenenti a 6 famiglie, ammalatesi in tale periodo, ben 7 avevano nella loro stalla animali risultati seropositivi. Tale cifra ci sembra statisticamente significativa, se consideriamo che delle 8 famiglie rimaste indenni durante tale periodo, solo due avevano nelle stalle qualche animale seropositivo. E di queste due, una (Menghi) non può essere presa in considerazione, perchè tutti i suoi membri si erano già infettati nel corso del primo episodio epidemico, e quindi erano ancora presumibilmente immuni.

Abbiamo già detto che la positività serologica in un animale non significa con sicurezza che tale animale debba essere diffusore di rickettsie, come non significa il contrario la seronegatività, però è indubbio che animali fortemente seropositivi sono animali che di recente hanno subito l'infezione, e che quindi più facilmente degli altri possono eliminare l'agente patogeno.

Questo per quanto riguarda i casi di Montepulito. Ma l'episodio avuto nella famiglia Vannucci può essere senz'altro collegato a tali casi, nel senso che i pazienti Vannucci abbiano contratto l'infezione da una sorgente di Montepulito? Non crediamo che così sia, perchè i Vannucci non hanno avuto in tale tempo contatto con gli abitanti di Montepulito, e perchè nelle due case situate sulla strada fra le due località, non s'è avuto alcun caso di febbre Q, e ciò è stato da noi accertato sia con un'inchiesta, sia nei casi dubbi o sospetti, con prelievi di sangue e serodiagnosi, sia perchè è nella stalla stessa dei Vannucci che si può rintracciare la probabile fonte d'infezione. Infatti abbiamo accertato che una delle tre pecore possedute da questa famiglia, s'è sgravata il 9 di marzo di un agnello morto e di uno vivente che però è venuto a morte dopo poche ore. La C. Vannucci, che aveva assistito la pecora nel parto, ammalò di febbre Q nove giorni più tardi; dopo altri 7 giorni ammalò pure il marito.

La pecora per alcuni giorni dopo il parto, ha manifestato segni di malattia. Il suo siero, controllato il 2.V. ha deviato il complemento a titolo molto elevato (1:2048, potere anticomplementare fino a 1:8). Tutto ci fa quindi ritenere che la pecora in questione fosse infetta da *C. Burneti* e che, probabilmente per mezzo della placenta che, come è noto, può contenere un'enorme quantità di germi, abbia infettato le persone che l'hanno assistita.

Per quanto riguarda la possibile influenza di fattori metereologici in questo secondo episodio epidemico, riteniamo che, data la sua maggiore estensione nel tempo, il numero limitato delle persone colpite, l'individuazione per lo meno molto probabile di qualche particolare fonte e modalità d'infezione (caso Vannucci), esse non abbiano avuto in tale episodio un'importanza rilevante.

Restano da spiegare i pochi casi singoli che si sono ancora manifestati a San Marino. Qui è naturalmente molto più difficile identificare la fonte di contagio. Essa può essere consistita in un contatto, sia pure indiretto od occasionale, con un animale portatore, e almeno in alcuni casi, non si può neppure escludere con assoluta certezza, qualche rapporto con i focolai di Montepulito e dei Vannucci. Ricordiamo anche, per spiegare questi casi sporadici, il possibile ruolo dei piccioni. Ad ogni modo anche in questi casi le indagini epidemiologiche rendono estremamente improbabile che l'infezione sia avvenuta per via alimentare. Per uno dei casi manifestatisi nel Capoluogo è da rilevarsi che il paziente, 10-12 giorni prima di ammalare, era stato a caccia nell'alta vallata del fiume Conca, ove era notevolmente diffusa una indisposizione febbrile di natura imprecisata.

Un'osservazione è ancora da farsi: in nessuno dei casi che sono stati oggetto del nostro studio si può avanzare con fondatezza il sospetto di un avvenuto contagio interumano. Quasi tutti i pazienti sono rimasti nelle loro case durante la malattia, spesso in stretto contatto con i familiari, e senza osservare particolari cautele igieniche; pure nessun caso di contagio è avvenuto. Quando nella stessa famiglia ci sono stati più casi, questi si sono manifestati in periodi di tempo molto breve, inferiore ai limiti minimi del periodo d'incubazione e quindi tali casi sono da riportarsi piuttosto ad un'infezione avvenuta contemporaneamente ad un'unica fonte, che a un contagio da ammalato a sano.

Crediamo che a questa mancanza di contagio, che del resto è la regola nella febbre Q, abbia contribuito nei nostri casi, la rarità della tosse e la scarsità dell'escreato.

In conclusione riteniamo che nel territorio della Repubblica di San Marino, così come in quello delle circostanti provincie italiane, la febbre Q sia discretamente diffusa, allo stato endemico, negli animali domestici, e che essa compaia qua e là nell'uomo, in forma sporadica. Con il concorso ed il favore di particolari circostanze ambientali (Montepulito, Ventoso), la malattia può improvvisamente divampare in brevi, ma violente fiammate epidemiche, che possono lasciare dietro a sè uno strascico più o meno lungo e cospicuo di casi sparsi. A questo proposito ci sembra che gli episodi da noi studiati siano chiaramente istruttivi.

E' compito degli studiosi di questa malattia ancora imperfettamente

conosciuta, determinare quali siano i fattori e le condizioni che favoriscono la disseminazione nell'ambiente dell'agente patogeno e che determinano la sua inalazione massiva da parte delle popolazioni.

APPENDICE

Mentre il presente lavoro era già concluso, un nuovo episodio epidemico di febbre Q si manifestava a San Marino. Nella località di Ventoso, situata ai confini occidentali della Repubblica, ben distante da Montepulito e non avente alcun rapporto con questa frazione, 13 persone si sono ammalate di febbre Q nello spazio di 7 giorni, dal 20 al 26 di settembre. La diagnosi è stata confermata dall'accertamento serologico.

Le condizioni ambientali della località colpita sono piuttosto simili a quelle di Montepulito per quanto riguarda le abitazioni, il terreno circostante, i rapporti con animali domestici. Ventoso è però una frazione situata in pianura, all'incrocio di due strade di una certa importanza. Anche qui non risulta che abbiano sostato greggi stranieri nei giorni precedenti l'inizio dell'epidemia. Greggi sono però transitati per le strade vicine. Ad ogni modo le caratteristiche dell'episodio, soprattutto il suo insorgere brusco ed il suo spegnersi in pochissimi giorni, ricordano molto da vicino quanto si è avuto nel primo episodio di Montepulito, e riteniamo che le considerazioni fatte per quello siano valide anche per questo.

Anche per quanto riguarda il quadro clinico e le altre caratteristiche della malattia questo episodio non si scosta sensibilmente da quello di Montepulito.

Questo episodio è ancora allo studio, e la frazione dove si è manifestato è sotto la nostra attenta sorveglianza per poter bene cogliere eventuali nuove manifestazioni morbose.

Ma pur limitandoci per ora a questi brevi cenni desideriamo riferire alcuni dati che confortano le conclusioni alle quali siamo giunti nella discussione sull'epidemiologia dei casi di Montepulito, e che ne costituiscono quasi una riprova. Se, analogamente a quanto abbiamo fatto per questi, raggruppiamo anche i casi di Ventoso a seconda del giorno d'inizio della malattia e della sua durata, otteniamo il seguente schema:

Giorno d' inizio della malattia	N. dei casi	Durata del periodo febbrile (in giorni)	Durata media del periodo febbrile
20 settembre	1	10	10
21 »	1	8	8
22 »	1	8	8
23 »	4	5, 6, 10, 10	7, 7
24 »	2	2, 8	5
25 »	3	3, 4, 10	5, 7
26 »	1	3	3

Vediamo che anche qui, come a Montepulito, la durata media della malattia è stata maggiore nei soggetti ammalatisi nei primi giorni.

Se ora vogliamo determinare il probabile giorno d'infezione usando i criteri adottati nell'episodio di Montepulito, arriviamo alle seguenti conclusioni:

In base al criterio del periodo d'incubazione minimo che si dovrebbe avere nel primo caso di malattia manifestatosi, il giorno incriminato dovrebbe essere il 13 di settembre; in base invece alla media delle giornate d'inizio dei singoli casi di malattia (che è il 23-24 di settembre) e alla deduzione da tale data del valor medio del periodo d'incubazione, arriviamo al 10-11 di settembre.

Ora, nell'episodio di Ventoso, noi conosciamo con grande verosimiglianza, la data esatta in cui l'infezione è avvenuta. Infatti tra gli ammalati ve n'è uno che non abita a Ventoso, bensì in una località (Cailungo) che ne dista circa 5-6 Km. Egli però, fidanzato con una ragazza di Ventoso che ammalò contemporaneamente a lui, fu in quest'ultima località soltanto il pomeriggio del 10 e quello del 17 settembre. Egli ammalò di una forma lieve (solo 3 giorni di febbre), come del resto anche la sua fidanzata (4 giorni).

Tutto fa quindi pensare che il periodo d'incubazione sia stato relativamente lungo. E' quindi improbabile che il giovane possa essersi infettato il 17-IX, appena 8 giorni prima, mentre è più verosimile che l'infezione sia avvenuta 15 giorni prima, cioè il 10 di settembre. La data corrisponde esattamente a quella che noi abbiamo calcolata per altra via.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Microbiologia e San Mariuo - Direzione Sanitaria.

BBLIOGRAFIA

- (¹) VALLI SUZZI E., Riv. Ital. Ig. (1950), 10.
 - (²) GIUNCHI G., Recenti Progr. Medic. (1949), 7, 139.
 - (³) BEVERE L., SIMONETTI A., Notiz. Ammin. Sanit. (1950), 3, 121.
 - (⁴) BABUDIERI B., Acta Med. Ital. (1951), 6, 1.
 - (⁵) MELDOLESI G. (in corso di stampa).
 - (⁶) ROBBINS F., GAULD R., WARNER F. B., Amer. J. of Hyg. (1946), 44, 23.
 - (⁷) BABUDIERI B., Rec. Progr. Med. (1950), 9, 244.
-