

La febbre amarilla

Yellow fever

Sergio Sabbatani¹, Sirio Fiorino²

¹Unità Operativa di Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy;

²Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale di Budrio, Bologna, Italy

■ QUANDO IL CONTAGIO CORREVA I MARI SUI VASCELLI

Con le scoperte geografiche dal 1492, dopo il viaggio di Colombo, rapidamente si allargarono i confini del mondo verso occidente e, a sud, verso la coste equatoriali dell'Africa. Si innescò così un cortocircuito patologico, secondario all'impianto di nuove malattie in regioni ove le popolazioni indigene erano particolarmente suscettibili ad agenti infettivi in precedenza non conosciuti. Questa circolazione nel vecchio e nel nuovo mondo avrebbe modificato, nel volgere di pochi decenni, l'epidemiologia delle malattie infettive [1, 2].

Come dice Giuseppe Armocida, *"i quadri patologici trovano stretto legame con la costituzione ambientale dei luoghi e si è sempre saputo che molteplici fattori governano la salute e la malattia dell'uomo"* [3]. Così quando un nuovo agente infettivo, attraverso i viaggi di gruppi ristretti di persone o grazie a migrazioni di massa, trova, in un altro continente, un ambiente favorevole al suo attecchimento, le popolazioni di questi territori, non essendo mai state contagiate dal nuovo agente infettivo, risultano essere particolarmente suscettibili. Si realizza pertanto, se la concentrazione demografica lo consente, una condizione che può condurre allo scoppio di un'epidemia con caratteristiche drammatiche per morbilità e mortalità.

Nel corso del XVI secolo i contatti tra Europa e l'area caraibica subirono un'importante accelerazione sia per lo scambio delle merci, sia per la tratta degli schiavi che, imbarcati sulle coste dell'Africa occidentale, venivano ammassati nelle navi trasportati nelle Antille, per andare a sostituire le popolazioni native decimate dal

vaiolo, dal tifo, dall'influenza, dalla TBC e da altre malattie infettive.

Si è stimato che nel secolo successivo alla loro scoperta le popolazioni native di Perù e Messico siano scese da 60 milioni a 10 milioni [4], ma l'ecatombe non si limitò ai nativi americani, anche un incalcolabile numero di africani perirono durante la deportazione per stenti e per malattie.

Nel circuito patologico delle malattie infettive l'origine della febbre gialla è tuttora controversa. Evidenze di ordine biologico definitivo che avvalorano un'origine americana non sono note. Esiste però un rilievo di tipo culturale, i popoli delle isole caraibiche conoscevano la *homanhantina* e gli Atzechi il *coclitze*, malattie emoepidemiche che, secondo la tradizione tramandata, presentavano una sintomatologia emorragica assimilabile a quella della febbre gialla ed erano associate ad un alto tasso di mortalità [4]. Esistono inoltre rilievi che inducono ad avvalorare la tesi che, partendo da indizi desunti dalla cronache, ipotizza che gli equipaggi di Colombo siano stati colpiti a Santo Domingo, nel 1493, dalla febbre gialla durante il secondo viaggio.

La prima descrizione generalmente accettata di febbre gialla risale al 1635 e si deve al padre gesuita Raymond Bréton (1609-1679) che la descrisse all'Isola della Guadalupa. Nel 1692 un altro gesuita, Antonio Vieira (1608-1697) (Figura 1), descrisse un'epidemia di febbre gialla a Bahia, in Brasile che, come Egli scrisse, *"lasciò le case piene di moribondi, le chiese di cadaveri e le strade di tombe"* [5].

Nel 1792 fu riportata la prima segnalazione di epidemia di febbre gialla nei mari dell'Africa occidentale da parte di James Lind (1716-1794), Egli faceva riferimento ad un episodio scop-



Figura 1 - Padre Antonio Viera istruisce e converte i nativi del nuovo mondo.

piato nel 1768 su un veliero che incrociava allargò del Senegal [6]. In quella occasione non fu riportata alcuna descrizione clinica della malattia, ma il dubbio che si fosse veramente al cospetto del morbo amarillo fu dettato dall'evidenza che la malattia aveva colpito dapprima gli uomini scesi sulla terraferma e in seguito i marinai rimasti a bordo.

La prima vera e propria descrizione clinica della febbre gialla è del 1782, fu ad opera di Johann Peter Schotte (1744-1785) nel suo *Synochius Atrabiliosa* e si riferiva ad un'epidemia incorsa sulle coste del Senegal nel 1778: "...il vomito continuava ..., divenuto prima verde, poi di colore marrone e infine nero, e si coagulava in piccoli grumi..., si verificava una diarrea continua, con dolori lancinanti, e veniva evacuata una grande quantità di feci nere e putride... La pelle diveniva ora piena di petecchie" [7].

Che l'Africa occidentale sia stata l'area geografica di partenza del contagio amarillo¹ è messo in dubbio dall'evidenza che nessuna lingua tradizionale di quella zona possiede una parola indicante la malattia (4). Ma allora la domanda che si pone è: su quali fatti si basa l'ipotesi che vede le coste delle regioni sub-sahariane come la culla della febbre gialla? In realtà di fatti concreti che avvalorino questa ipotesi non sembrano esserci. È possibile che tutto sia nato dal pregiudizio che portava a generalizzare l'idea basata sulla considerazione che l'Africa era un continente largamente inesplorato e tutte le volte che si era al cospetto di eventi naturali, la cui origine non si riusciva a definire, questo continente finiva per diventarne, inevitabilmente, il luogo di origine.

Nel settecento e anche nei primi decenni del secolo successivo si credeva che i neri fossero, in caso di epidemia, incolumi dalla febbre gialla. Tale assunto nasceva dall'osservazione che quando un fatto epidemico colpiva l'equipaggio di un vascello gli uomini di razza bianca risultavano molto più vulnerabili dei neri [8]. Questo rilievo fu contraddetto durante l'epidemia di Filadelfia del 1793 quando Benjamin Rush (1746-1813) chiese alla Società Africana della Città di mettere a disposizione infermieri, in base al convincimento che le persone di colore non si sarebbero ammalati [5]. In realtà risultò che i neri, nati in America, contraevano la malattia e morivano come i bianchi. Probabilmente il giudizio che indicava la razza nera meno suscettibile della bianca nasceva dal fatto che essendo l'infezione amarillica endemica nelle isole caraibiche, per lo meno da alcuni secoli, i nativi e i creoli andavano incontro, già nella prima infanzia, al contatto con il virus e ciò consentiva di stabilire, per chi superava il contagio, un'immunità permanente [5]. Generalmente i bambini sopravvivevano alla malattia meglio degli adulti; come è noto, l'immunità anticorpale temporanea viene trasferita dalla madre al figlio alla nascita. Ovviamente queste conoscenze erano all'epoca ben lungi dall'essere note.

Le evidenze storico-epidemiologiche, al di là del dibattito speculativo sulle origini della febbre gialla, depongono certamente per individuare l'area caraibica come il luogo geografico ove, con maggior frequenza, si sono registrate epidemie. Tuttavia l'espansione nel XVII secolo

¹Tra i sostenitori di un'origine africana, in particolare dalle coste occidentali equatoriali, si annoverava un'importante scienziato dei primi del novecento, il Premio Nobel Charles Nicolle (1866-1936).

dei contatti da questa regione verso le coste atlantiche degli Stati Uniti, del Brasile e verso la Francia e la Spagna determinò un allargamento del rischio epidemico.

All'epoca non era noto che il vettore del virus amarillo è la zanzara *Aedes Aegypti*. Una delle caratteristiche salienti di questo vettore è quella di preferire, a differenza di altre specie, i luoghi salubri all'interno della città riproducendosi meglio sulle superfici di acque stagnanti pulite, come quelle delle cisterne. Nelle città americane della costa atlantica l'acqua per uso domestico veniva tenuta usualmente in cisterne posizionate nel retro delle case; si pensa che in questi contenitori, prossimi alle abitazioni, l'*Aedes* potesse trovare un ambiente ideale per riprodursi. Cisterne di acqua potabile erano presenti anche sulle navi, pertanto durante le soste nei mari caraibici facilmente questi contenitori si contaminavano, trasportando così verso le coste del Nord America e verso la Luisiana il contagio amarillo. Se i marinai, che svolgevano il loro servizio sulle rotte caraibiche, erano le prime vittime, quando riuscivano a superare i primi giorni di contagio, ne diventavano i possibili propagatori una volta ritornati in madre patria². Filadelfia, che all'epoca era il porto Nord americano con i più frequenti contatti con i caraibi, fu interessata dal contagio nel 1699, 1741 e nel 1762. Una nuova epidemia si registrò nel 1793 e in questa occasione ebbe modo di distinguersi Benjamin Rush (1746-1813) nel coordinare gli sforzi della Città nel contrasto dell'invasione epidemica [5]. Rush, a differenza dei suoi colleghi che non ostante i numerosi morti (fino a 50 al giorno) negavano l'epidemia, verso la metà di settembre ne riconobbe la causa. Il contagio era iniziato ai primi di agosto, colpendo gli abitanti dei quartieri portuali con un'incidenza iniziale limitata, solo alla fine del mese parve ad alcuni medici che, in base al decorso clinico, si poteva essere al cospetto di un'epidemia di febbre gialla.

Alla fine del settecento in relazione alle cause del contagio negli USA, come in Europa, la scienza ufficiale più autorevole avvalorava la teoria miasmatica, a questa teoria scientifica si contrapponeva la posizione, minoritaria, dei sostenitori della teoria epidemista. La teoria mia-

smatica era sostenuta dalla componente più influente della classe medica, nonostante l'evidenza che il contagio era, per le caratteristiche presentate, non collegabile alla coesistenza di ambienti malsani, come per altro era assodato per la malaria.

Per quanto riguarda le malattie infettive epidemiche si era ancora lungi dal percepire che erano determinanti, per la trasmissione del contagio, gli agenti intermedi (vettori). Ci si appellava alla trasmissione di non meglio precisati "veleni" [9], non riuscendo ad immaginare quelle entità microscopiche che l'intuizione geniale di Girolamo Fracastoro (ca. 1483-1525) aveva intravisto quasi tre secoli prima [10], ma a cui in seguito pochi avevano creduto³.

Rush a Filadelfia, già nei suoi primi pronunciamenti, attribuì al caffè, in putrefazione sulle banchine del porto, la responsabilità dell'epidemia [5]. È chiaro che la mancanza di evidenze microbiologiche condizionava pesantemente il pensiero medico, questo finiva per affidarsi alla logica, all'astrazione filosofica e con ciò cadeva nella trappola di negare l'evidenza della diffusione epidemica, in ossequio alla teoria che vedeva i *miasmi* come causa del contagio.

Alle numerose epidemie segnalate nelle aree tropicali e subtropicali delle Americhe si associarono nei secoli XVIII e XIX episodi più rari, ma in numero crescente nella prima metà dell'ottocento, nelle città delle coste atlantiche degli USA (11), nelle città portuali di Spagna [12], di Francia [13], di Inghilterra [14]. In Italia si segnalò un solo episodio, a Livorno nel 1804 [15]. La Figura 2 consente di individuare i principali foci epidemici in Europa. Ricordiamo che in Nord-America le città di Filadelfia, con 20 epidemie, di New York con 15 epidemie, di Boston con 8, e Baltimora con 7 pagarono un pesante tributo [16].

Più in particolare per quanto riguarda l'Europa la prima segnalazione fu riportata a Cadice nel 1765. Nell'anno 1800 l'area geografia corrispondente alle città di Siviglia, Cadice e Gibilterra fu flagellata da un'epidemia che fece 51.000 morti. Quattro anni dopo ancora Gibilterra, Malaga, Cordova e Cadice registrarono, complessivamente, 57.00 decessi. Gibilterra fu ripetutamente colpita nel 1813, l'anno seguente e nel

²La trasmissione del contagio dagli equipaggi provenienti dalle rotte caraibiche era evenienza temuta e nota, tanto da ispirare anche la letteratura. Nel romanzo l'Olandese volante Walter Scott racconta la storia di un vascello obbligato a frequentare i mari solitari e tempestosi del Capo di Buona Speranza perché nessun porto voleva concedere l'approdo al veliero.

³Furono veramente pochi coloro che compresero l'idea di Fracastoro, uno di questi fu il medico Carlo Francesco Cogrossi che nel 1714 in relazione al problema del male contagioso de' buoi scriveva " Tutte le malattie contagiose, e dunque anche quelle umane, sono dovute a microscopici parassiti -simili agli animaliccola osservati e descritti dal microscopica olandese van Leeuwenhoek-...".



Figura 2 - Maggiori foci epidemici di febbre gialla in Europa nei secoli XVIII e XIX.

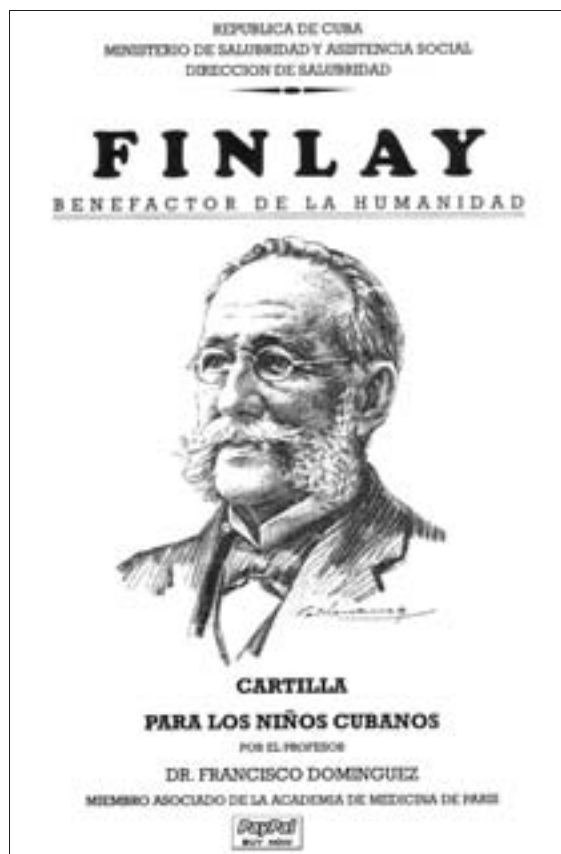


Figura 3 - Ritratto di Carlos J. Finlay.

1828. Episodi sporadici si segnarono a Barcellona (1821) con 4.500 decessi, a Lisbona (1857) con 5500 morti, a Oporto nel 1856. L'ultima segnalazione risale al 1865, a Swansea (Regno Unito), ove perirono solo 15 persone [13].

Per quanto riguarda gli sviluppi delle conoscenze scientifiche si dovette giungere al 1848, quando Josiah Clark Nott (1804-1873) ipotizzò un ruolo della zanzara nella propagazione della febbre gialla. Così si esprimeva: *"Noi possiamo ben comprendere come gli insetti portati in volo dal vento (come accade per le zanzare, per le formiche con le ali, per molti Afidi ecc.) dovrebbero arrivare sul primo albero, casa o altro oggetto lungo il loro itinerario, che offra loro un luogo di riposo, ma nessuno può immaginare come un gas o una emanazione, che sia mescolata o no al vapore acqueo, mentre si trascina sulle ali del vento, possa essere la causa della trasmissione..."* [16]. Per alcuni aspetti le idee di Nott erano confuse, quando ipotizzava che la febbre gialla fosse dovuta a piccoli insetti fluttuanti in una *"nebbia miasmatica"*, ma con la sua intuizione, sulla necessità di un vet-

tore, aveva fatto compiere al pensiero medico un salto di qualità. Purtroppo non possedendo ancora evidenze di tipo microscopico la sua intuizione non ebbe immediati risvolti pratici.

Il medico cubano Carlos Juan Finlay (1833-1915), Figura 3, trentatré anni dopo pubblicò il suo lavoro ove affermava il ruolo della zanzara *Aedes Aegypti* (all'epoca chiamata *Stegomia*) nella trasmissione del contagio. Ipotizzava che la zanzara, dirigendo il suo pungiglione entro i vasi capillari, poteva impregnarlo di *"particelle virulente"*. Riteneva inoltre che la zanzara, dopo la sua contaminazione, potesse pungere una seconda persona, trasferendo così il contagio. Concludeva il suo ragionamento ipotizzando che le persone punte potessero sviluppare la malattia [17]. Finlay tentò anche di dimostrare il suo asserto sperimentalmente (con più di cento tentativi), ma ignorando che il sangue del malato non è infettante che all'inizio della malattia e che l'insetto vettore trasmette la malattia solo 12 giorni dopo la suzione di sangue infetto, non ebbe che degli insuccessi. Quando morì, nel

1915, Finlay ebbe però la soddisfazione di vedere le sue intuizioni pienamente confermate dalla comunità scientifica.

Come è accaduto di sovente nella recente storia gli eventi bellici hanno costretto l'umanità ad accelerare le ricerche in ambito medico. Così accadde anche per la febbre gialla.

■ LE PRIME SCONFITTE DELLA FEBBRE GIALLA A CUBA E A PANAMA

Nell'anno 1900 durante la guerra ispano-americana un'epidemia di febbre gialla, che in precedenza aveva colpito i soldati americani, indusse il Governo degli Stati Uniti ad istituire una commissione scientifica, guidata da Walter Reed (1851-1902). Questa commissione poteva contare sui collaboratori Jesse William Lazear (1866-1900), James Carrol (1854-1907), Aristides Agramonte (1866-1931) e aveva il mandato di chiarire definitivamente le problematiche rimaste insolte. Nel settembre dello stesso anno furono rese note le conclusioni a cui era giunta. Venne stabilito definitivamente che la zanzara era il vettore della febbre gialla⁴, che l'intervallo tra l'assunzione del sangue infetto e la contaminazione di un altro soggetto era di 12 giorni⁵. Il contagio poteva essere riprodotto, sperimentalmente, su volontari sani, mediante iniezioni sottocute di sangue aspirato dalla circolazione generale di un paziente con febbre gialla, durante i primi due giorni di malattia. La commissione, sulla base di questi rilievi, suggerì che la diffusione del contagio poteva essere sensibilmente ridotta mediante l'adozione di presidi contro le zanzare, e il rischio di contagio si poteva contrarre evitando il più possibile le punture [18]. Il successo scientifico della commissione Reed andò oltre il problema febbre gialla in quanto, per la prima volta, si riuscì a dimostrare che la causa di una malattia umana era un virus filtrabile⁶.

È doveroso ricordare la coraggiosa esperienza che compì la commissione americana. Il gruppo scientifico inviato a San Cristobal di Cuba si trovava di fronte all'evidenza che tutti gli esperimenti compiuti in precedenza per limitare la diffusione della febbre gialla erano rimasti senza effetto. Ciò dipendeva dal fatto che era completamente sconosciuta la modalità di trasmissione della malattia e quindi le misure di profilassi erano del tutto empiriche. Ricordiamo che però, già alcuni anni prima, Finlay aveva intuito il ruolo della zanzara, ma come si è detto non era stato creduto. Reed si rese conto che in alcuni casi l'evidente assenza di un contagio interumano obbligava a ricercare una modalità di trasmissione in cui entrasse in gioco un vettore, come per altro aveva già ipotizzato Finlay senza dimostrarlo. Per dimostrare questa modalità di trasmissione occorre una prova cruciale, ovvero occorre che alcuni volontari si facessero pungere da zanzare, allevate in laboratorio, deposte successivamente sulla cute di alcuni malati di febbre gialla e dopo una decina di giorni sulla pelle dei soggetti "cavia". Per questo esperimento si candidarono Lazear e Carrol. L'esperimento dette esito positivo, vale a dire i soggetti sottoposti alle punture delle zanzare infettate si ammalarono e, purtroppo, Lazear perse la vita.

Gli esperimenti furono ripetuti sempre con esito positivo in località isolate, in cui mai si erano verificati casi di febbre gialla e su individui assolutamente indenni. Si ottenne così la prova che era necessario un vettore nella trasmissione della malattia. Rimaneva da escludere che l'infezione potesse essere trasmessa per altra via, e precisamente per contatto interumano. A questo scopo si prestarono ancora volontariamente alcuni tra medici e soldati dell'Esercito degli Stati Uniti. La Figura 4 presenta il dipinto di D. Cornwell ove Walter Reed (al centro) sorveglia una sperimentazione effettuata a "Campo Lazear".

⁴Reed nel 1900 era a conoscenza degli studi che avevano dimostrato come la malaria fosse una malattia trasmessa dalle zanzare, sulla scorta di queste conoscenze, recuperando l'intuizione di Nott e le sperimentazioni di Finlay, fu relativamente facile pensare che fossero le zanzare le responsabili della propagazione della febbre gialla.

⁵La commissione godeva della collaborazione di Henry Rose Carter (1852-1925), un medico che conducendo studi nello Stato del Mississippi avevano puntualizzato come coloro che entravano in contatto con i pazienti ammalati di febbre gialla contraevano la stessa malattia se il contatto avveniva dopo due settimane dall'inizio dei sintomi.

⁶Sull'etiologia della febbre gialla molto si discusse tuttavia le ricerche eseguite da studiosi di ogni paese rimasero per lungo tempo infruttuose. Diversi batteri furono ritenuti responsabili della malattia, ma ulteriori ricerche dimostrarono che questi microrganismi non erano che germi banali e già conosciuti. Anche Gorge M. Sternberg (1838-1915) per diversi anni studiò la malattia in Louisiana e nelle Antille, non riuscì però che a mettere in evidenza microbi insignificanti e comuni. L'italiano Giuseppe Sanarelli (1864-1940) nel 1896-97, trovatosi a Montevideo studiò i malati ricoverati al Lazzaretto e nell'Ospedale di San Sebastiano a Rio de Janeiro e isolò un bacillo che Egli ritenne l'agente etiologico della malattia. Sanarelli lo chiamò *Bacterium icteroides* [20, 21]. Il quadro morboso che questo bacillo produceva sperimentalmente nelle scimmie e nei cani era simile a quello che si osservava nell'uomo: febbre, vomito, gastroenterite acuta, emorragie e degenerazione grassa del fegato. Sanarelli aveva trovato il *Bac. Icteroides*, anche in coltura, in casi di febbre gialla, durante la vita o dopo la morte in soggetti deceduti, ove era endemica la febbre gialla [19]. Ricerche successive dimostrarono che il *Bac. Icteroides* di Sanarelli era solamente un germe di sortita.



Figura 4 - Sperimentazioni sulla febbre gialla a Campo Lazear, dipinto di D. Cornwell. Walter Reed (al centro) sorveglia il campo sperimentale.

I volontari furono rinchiusi in piccole camerette attrezzate in modo da poter escludere assolutamente l'ingresso alle zanzare. I letti erano preparati con biancheria in cui avevano giaciuto ammalati venuti a morte e anche gli indumenti personali, indossati dagli sperimentatori, erano appartenuti a morti di febbre gialla. Biancheria da letto ed indumenti erano imbrattati con feci e vomito, avrebbero pertanto costituito un ottimo veicolo per il contagio.

Per 20 giorni i volontari rimasero segregati in queste condizioni, senza avere alcun rapporto con l'esterno. Dopo questo trattamento furono ulteriormente isolati in attesa dell'esplosione della malattia, ma nessuno di essi rimase contagiato e tanto meno si ammalò [19]⁷.

Tutto ciò provava le modalità del contagio ed apriva la strada alla strategia di controllo dell'epidemia e della malattia che consisteva

principalmente nell'isolamento stretto dei malati impedendo che venissero punti dalle zanzare e dall'adozione di presidi a livello generale come zanzariere ai letti, reti alle finestre e alle porte di casa, protezione delle parti scoperte del corpo e repellenti cutanei, per la profilassi individuale⁸.

Si cominciarono anche a L'Havana opere di grande e piccola bonifica, intese ad eliminare ambienti umidi e raccolte d'acqua (pozzanghere e fossi) necessarie per la riproduzione delle zanzare.

La bonifica della città non dette immediatamente risultati positivi⁹, in quanto all'epoca poco era conosciuto sulla biologia dell'*A. aegypti*. In particolare non era noto che questa zanzara, a differenza dell'*anopheles*, depone le uova solo nelle acque pulite, vicino alle abitazioni umane e preferisce l'acqua piovana fresca. Queste micro raccolte a L'Havana si potevano trovare facilmente nei contenitori usati da tutte le famiglie per raccogliere le acque piovane. Pertanto la bonifica di fossati, di acquitrini e di tutti quei luoghi malsani preferiti dalla zanzara della malaria non migliorarono la situazione. Per questo motivo i primi tentativi di bonifica, non solo non ebbero un risultato positivo nei confronti della febbre gialla, ma esacerbarono il problema in quanto, "ripulendo" la città si era creato, inavvertitamente, un ambiente più favorevole alla riproduzione dell'*Aedes aegypti*.

L'organizzazione sanitaria americana in questa situazione difficile mostrò le sue grandi capacità. La città fu divisa in distretti e in breve tempo si ottenne una registrazione completa di ogni casa e di ogni famiglia ove si annotava il numero di contenitori, barili, vasi e altri bacili per una popolazione che si avvicinava a quasi 300.000 abitanti. Furono diffuse regole di comportamento chiedendo che la popolazione aderisse alle norme igieniche proposte, sviluppando un'informazione capillare casa per casa, scegliendo la strada della persuasione piuttosto di quella dell'imposizione. Tutti gli oggetti contenenti acqua dovevano essere tenuti coperti in maniera tale da impedire alle zanzare di deporre le uova. Ogni casa, hotel e pensione e altri edifici veniva visitato una volta al mese per verificare

⁷Poco tempo dopo una missione brasiliana costituita dai ricercatori Ribas, Barreto e Rodriguez, e una missione francese inviata dall'Istituto Pasteur di cui facevano parte Emille Marchoux (1862-1943), Paul Louis Simond (1858-1947) e Alessandro Salimbeni (1867-1942), confermarono i risultati dei primi osservatori e completarono lo studio della malattia [19].

⁸I cardini della profilassi antiamarillica si fissarono per la prima volta nella Convenzione Internazionale di Parigi del 1926.

⁹L'Havana fu colpita, dopo i primi interventi di bonifica, da un'epidemia che alcuni ritennero tra le peggiori che l'isola avesse mai registrato. Sembra che gli abitanti dei luoghi che si trovavano nei paraggi delle aree che avevano ricevuto i primi interventi di bonifica, traessero un piacere perverso nel mettere in risalto che le parti della città più pulite erano proprio quelle dove l'epidemia era stata di maggiore intensità [22].

se le norme indicate erano seguite. Chiunque contravvenisse a tali disposizioni, permettendo che le zanzare deponessero le uova nelle loro proprietà, era multato di 10 dollari.

Compresa la specifica biologia dell'*Aedes* e attuate le opportune disposizioni i risultati non tardarono. Nei 10 anni precedenti più di 5.000 decessi erano stati contati nella Città e in particolare nel 1896 se ne erano registrati 1282, l'attività sanitaria preventiva fu iniziata nel marzo del 1901, quando arrivarono le piogge, nei mesi di luglio e agosto dello stesso anno, si contarono solo 5 morti. Nei 18 anni seguenti non si registrò più nessuna morte per febbre gialla a l'Havana [22].

La storia del Canale di Panama risale al secolo XVI quando Carlo V, Imperatore del Sacro Romano Impero, in cerca di un passaggio veloce tra l'Atlantico e il Pacifico ordinò, nel 1534, al governatore di Panama di valutare se era possibile scavare un canale. Il governatore concluse la questione affermando che difficoltà naturali impedivano il congiungimento del Pacifico all'Atlantico. L'idea faraonica fu abbandonata fino a metà del XIX secolo, ma nel 1878 un comitato geografico istituito a Parigi firmò un contratto con la Colombia, di cui all'epoca Panama era provincia, per costruire un canale da Limon Bay a Panama City. Questo canale avrebbe dovuto scorrere lungo la rete ferroviaria panamense costruita proprio pochi anni prima.

Le epidemie di malaria e di febbre gialla fiaccarono la volontà dei francesi che in 10 anni videro morire circa 20.000 persone, tale tributo venne pagato prevalentemente dalla mano d'opera locale. Gli americani già nel 1852 avevano mostrato un interesse nei confronti del progetto, ma si erano scontrati con problemi politici. La difficoltà più importante era rappresentata dal fatto che la Colombia era indisponibile a vendere i diritti per lo scavo. Nel 1903 il Presidente americano Teodoro Roosevelt mise a disposizione l'appoggio USA quando un'insurrezione si accese a Panama per ottenere l'indipendenza. Con il sostegno statunitense Panama si emancipò dalla Colombia lo stesso anno e gli Stati Uniti ottennero facilmente la concessione per scavare il canale in una striscia di terra di 16 km di larghezza a partire da ciascuna riva del canale. Questo territorio era a tutti gli effetti territorio statunitense. Ormai pa-



Figura 5 - Ritratto del Colonnello Medico dell'Esercito USA William Crawford Gorgas.

droni della situazione comprarono i diritti già acquisiti dai francesi, unitamente alla proprietà ed iniziarono i lavori nel 1904.

Sulla scorta dell'esperienza negativa dei francesi, gli americani, che altrimenti avevano accumulato una conoscenza determinante a Cuba, inviarono il chirurgo militare William Crawford Gorgas (1850-1920)¹⁰. Gorgas e il suo staff giunsero a Panama nel giugno del 1904, in precedenza per due anni i problemi sanitari del canale erano stati studiati, facendo visite a Suez e a Panama e analizzando criticamente la precedente esperienza dei francesi

La situazione a Panama si presentò subito più difficile rispetto a L'Havana [23]. Nonostante l'evidenza che il fallimento dei francesi fosse collegabile alla febbre gialla l'amministrazione americana non pensò d'instaurare misure adeguate per prevenire il ripresentarsi di quella situazione.

L'obiettivo principale era la prevenzione della corruzione e delle spese inutili, la commissione che era stata instaurata per dirigere i lavori, considerava le spese sanitarie secondarie. Solo dopo un ulteriore esame della situazione relativa alla febbre gialla, cominciato nel novembre

¹⁰Gorgas, grande organizzatore, aveva diretto i lavori di bonifica nella capitale cubana [22].

del 1904, Gorgas ottenne i mezzi essenziali per contrastare la malattia.

La strategia adottata fu analoga a quella che a Cuba aveva dato ottimi risultati. Lotta alle zanzare mediante la privazione dei luoghi ove queste si potevano riprodurre e isolamento dei malati per evitare che costituissero fonte di diffusione del contagio.

I risultati però tardavano ad arrivare, ciò consentì ai membri non sanitari della commissione di iniziare una campagna di discredito di Gorgas finalizzata ad isolarlo.

Grazie ad una relazione, redatta nel marzo del 1905, dal Dott. Charles A.L. Reed, in cui si sottolineava la volontà ostruzionistica della commissione, si riuscì a rilanciare il programma. C'era però ancora, all'interno della nuova commissione, che aveva sostituito la precedente dal 1908, un gruppo che riteneva prioritario il miglioramento sanitario generale nelle Città di Colon e di Panama, invece di concentrare gli sforzi nei confronti dell'eradicazione dell'epidemia. Inoltre la febbre gialla, nonostante gli sforzi, era ancora prevalente e non si vedeva una fine del problema. La leadership della commissione era in mano ad un ingegnere, il colonnello George A. Goethals (1858-1928), Questo militare aveva un temperamento poco incline ad ascoltare le ragioni degli altri, ritenendo inoltre eccessivi i costi del servizio sanitario.

Nonostante queste difficoltà la volontà e le capacità organizzative del colonnello medico Gorgas con l'andar del tempo riuscirono ad avere la meglio sulla scarsa collaborazione e sulle difficoltà ambientali. I risultati furono ottimi, infatti non solo si riuscì a eradicare la febbre gialla, ma fu migliorato il livello sanitario delle due città di Panama e Colon tanto da farle equiparare, su questo piano, a città statunitensi [23].

■ LA FEBBRE GIALLA SILVESTRE

Fu forse durante lo scavo del canale di Panama che si ebbe la prima percezione di una febbre gialla non ad epidemiologia solo urbana, ma ove un'origine silvestre¹¹ potesse costituire un

serbatoio che andava ad alimentare l'epidemia delle due città. Questa condizione che venne poi definitivamente dimostrata nel 1932, per la prima volta in Brasile, nello Stato di Espirito Santo ed in seguito in Colombia, nel Mato Grosso e in Bolivia. Nell'epidemia brasiliana del 1932 si dimostrò che il contagio avveniva in assenza completa dell'*Aedes aegypti*.

Nel 1946 i francesi C. Durieux, H. Boiron e R. Koerber apportarono, dal punto di vista della ricerca epidemiologica, un determinante contributo. Questi Autori stabilirono in Africa occidentale francese che alcune scimmie selvagge erano una riserva del virus amarillo. Ciò permetteva di spiegare i lunghi intervalli di tempo silenziosi tra l'esplosione di un'epidemia e l'altra, costituendo così un pericolo permanente per le popolazioni vicine ancora recettive [19]. Ricordiamo che in precedenza, tra il 1922 e il 1927, erano stati riportati in Africa occidentale numerosi focolai senza apparenti interconnessioni, in particolare in tutti questi foci epidemici l'area infetta era estremamente localizzata¹². Si osservò una sensibile riduzione delle epidemie per 4 anni, ma nel 1931 i focolai epidemici si riaccesero nell'Africa dell'Ovest con le caratteristiche menzionate. Si spiegò questo comportamento con l'esistenza di foci latenti che si riattivavano per la circolazione di ceppi virali di origine silvestre. Nei periodi di epidemia erano gli europei ad essere prevalentemente colpiti, poiché questi non avevano la protezione ottenuta nel corso di precedenti esposizioni (26).

In seguito indagini entomologiche, effettuate negli anni sessanta del secolo scorso, accertarono un ruolo dell'*Aedes africanus* nella trasmissione da scimmia a scimmia e, a basso livello, da scimmia a uomo (Figura 6). Anche l'*Aedes simpsoni* fu dimostrato giocare un ruolo importante, sempre in Africa, nella diffusione interumana. In un caso, osservato in Uganda nel 1964 fu confermato che l'*A. africanus* era il responsabile della trasmissione scimmia-uomo, interessante era la dimostrazione che questa specie si nutre a livello del suolo durante il giorno [27]. Nel 1970 una piccola epidemia nel distretto di Okwoga, in Nigeria,

¹¹La febbre gialla silvestre è identica clinicamente e sierologicamente a quella urbana, la sua differenza è collegata unicamente al ciclo epidemiologico.

¹²I lavori di laboratorio sulla febbre gialla furono ostacolati fortemente dalla mancanza di un animale su cui condurre gli esperimenti. Nel 1927 Mahaffy e Bauer riuscirono a trasmettere la malattia ad un animale diverso dall'uomo utilizzando il sangue prelevato da un paziente affetto dalla malattia, si trattava di un uomo di 28 anni proveniente dall'Africa occidentale che si chiamava Asibi. Il virus fu iniettato nel *Macacus Rhesus* [24] e questo fu il primo esperimento in cui si riuscì a trasferire il ceppo virale *Asibi* della febbre gialla. L'anno seguente gli organi contenenti il virus di una scimmia infetta furono trasportati in Europa e in America, dove furono messi a disposizione di vari laboratori.

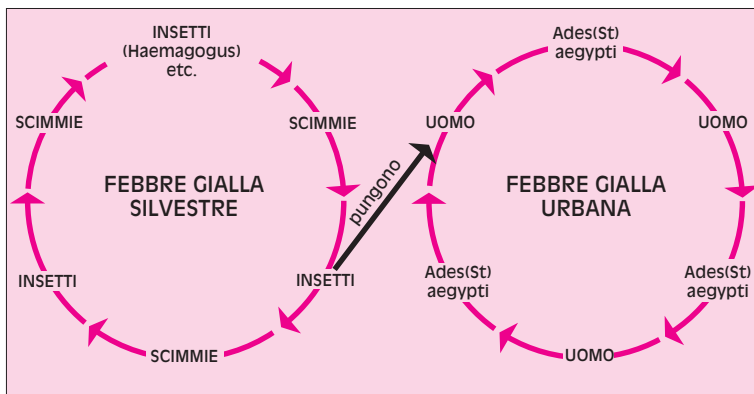


Figura 6 - Epidemiologia della febbre gialla silvestre e urbana (da Craig e Faust).

fornì la prima evidenza che *A. africanus* (il vettore classico enzootico) era l'unico responsabile di un'epidemia umana [27].

Ritornando al lavoro del 1946 gli Autori francesi avevano dimostrato che l'uomo interveniva solo incidentalmente nel ciclo epidemiologico della febbre gialla silvestre e non appariva essenziale per il mantenimento del virus in natura. Però quando il virus infettante e i primati venivano portati in una località ove si trovavano focolai di *Aedes Aegypti* e una popolazione recettiva, si potevano accendere focolai di febbre gialla urbana [19]. In seguito fu dimostrato che oltre le scimmie erano coinvolti nella trasmissione alcuni marsupiali e roditori, mentre vettori efficaci potevano essere anche gli *Haemagogus* (zanzara blu), principalmente lo *H. spagazzinii*, oltre che i già citati *Aedes* (*A. africanus*, *A. simpsoni*) [28].

Già nel 1927 Stokes aveva dimostrato che la malattia era sperimentalmente trasmissibile in serie da macaco a macaco (*Macacus rhesus*). L'esperimento consisteva nell'inoculare nelle scimmie, in peritoneo, sangue di soggetti amarillici. L'animale andava incontro ad una sindrome mortale analoga alla febbre gialla umana [24]. Successivamente, nel 1930, Max Theiler¹³ (1899-1972) dimostrava che il topolino bianco¹⁴ era altrettanto sensibile all'azione del virus amarillo, purchè fosse inoculato di-

rettamente per via cerebrale. La possibilità di utilizzo dei topolini al posto della scimmia *Macacus Rhesus* nei tests consentì d'incrementare gli studi sierologici e portò all'identificazione di aree epidemiche in Sierra Leone e in Nigeria, nel Sud e Ovest del Senegal, nell'area del Volta, nel Togo.

I tests risultarono negativi in Guinea, e nella Costa d'Avorio. I ricercatori estesero le ricerche verso l'Africa orientale e centrale ottenendo risultati dubbi, visto la scarsa specificità di queste indagini [5]¹⁵.

Anche in Africa, negli anni trenta del secolo scorso, la malattia era prevalentemente urbana, ma focolai si registravano in siti isolati nella giungla. Va comunque ribadito che le diagnosi potevano essere poste più facilmente in città, mentre nella giungla i quadri patologici facilmente sarebbero sfuggiti a qualsiasi tipo d'indagine.

Se le diagnosi di malattia erano prevalentemente urbane, i focolai si registravano in genere quando si determinavano immigrazioni in città di soggetti non immuni, o l'incursione di truppe suscettibili in territorio infetto, o movimento di masse di popolazione. In genere l'espansione epidemica seguiva le vie del commercio, fiumi, strade e linee ferroviarie [5]; la Figura 7 consente di precisare l'area di endemicità amarillica in Africa.

¹³Max Theiler nel 1951 fu insignito per i suoi studi sulla febbre gialla del Premio Nobel per la medicina.

¹⁴L'aver dimostrato che il topolino era sensibile al virus amarillo contribuì molto ad allargare le conoscenze sulla diffusione della febbre gialla e a dimostrare l'esistenza di insospettabili focolai endemici della malattia. Mediante quella che all'epoca era chiamata *prova di protezione del topolino* si poteva stabilire se il siero del soggetto in studio possedeva anticorpi neutralizzanti, infatti il topolino sopravviveva all'infezione qualora gli si fosse iniettato il siero di un'individuo che aveva sviluppato anticorpi contro il virus [19].

¹⁵Nei luoghi ove la malattia era endemica, la proporzione dei tests d'immunità positivi aumentava abbastanza regolarmente con l'età, mentre nei luoghi ove la malattia appariva sporadicamente la curva che descriveva l'immunità, in accordo con l'età, era irregolare. I risultati negativi per i tests eseguiti sui bambini indicavano l'assenza di febbre gialla negli anni recenti, dall'area o luogo in questione. Quando invece si registravano fasce di età di bambini con positività ai tests si stabilivano anche le aree geografiche interessate dal focolaio epidemico. L'informazione sulla distribuzione geografica dei territori interessati da reattività sierologica era molto più utile del numero dei casi clinici rilevati perchè questi erano molto inferiori ai casi atipici benigni e alle infezioni subcliniche nelle aree affette [28].



Figura 7 - Zona di endemicità amarillica in Africa.

■ IL VACCINO

La dimostrazione che il virus poteva essere ospitato dai primati e dal topo consentì di cominciare sperimentazioni, prima di sieroprofilassi passiva (immunizzando scimmie e cavalli) e in seguito di vaccinoprofilassi antiamarillica che, a partire dal 1931¹⁶, cominciarono ad essere tentate e che aprirono la strada al moderno approccio di controllo delle epidemie.

Due vaccini attenuati furono sviluppati quasi contemporaneamente, il primo fu il vaccino neurotropico francese [29, 30], ottenuto dal virus umano trasferito nel cervello dei topi, il secondo fu il vaccino 17D trasferito negli embrioni di pollo [31].

La storia del vaccino francese, iniziata nel 1931, ebbe il suo culmine fra il 1939 e il 1959 quando furono somministrate oltre 38 milioni di dosi, principalmente per scarificazione unitamente al vaccino del vaiolo, nei paesi francofoni dell'Africa francese. Si osservò un crollo dell'incidenza della malattia nei paesi sottoposti a vaccinazione, ma un'incidenza elevata di reazioni encefaliche nei bambini portò nel 1961 ad interromperne l'utilizzo nei bambini sotto i 10 anni, con il blocco della produzione nel 1980. Ricordiamo che nello stesso periodo si registrarono grandi epidemie in Costa

d'Avorio e in Nigeria, paesi che non avevano favorito una politica di immunizzazione preventiva [28].

Lo sviluppo del secondo vaccino inizia nel 1937. Max Theiler e Hugh H. Smith (1902-1995) fecero una prima comunicazione per l'utilizzo di un nuovo isolato virale, chiamato più precisamente 17D, per l'immunizzazione umana [32]. L'anno seguente, dopo ripetute esperienze indirizzate alla produzione e all'applicazione clinica, Smith e i suoi collaboratori proposero un metodo sicuro per un'immunizzazione su larga scala contro la febbre gialla [28].

Si iniziò in Brasile vaccinando 59.000 persone, i primi dati dimostrarono una larga copertura vaccinale in quanto nel 95% dei soggetti vaccinati si rilevava positività sierologica per gli anticorpi specifici contro il virus amarillico. Reazioni avverse di media entità si registravano a distanza di 5-8 giorni dopo la vaccinazione e nel 10-15% dei vaccinati [28].

Nel 1940 furono registrati casi di ittero ed encefalite in Brasile. Nell'agosto dello stesso anno fu interrotta la pratica di aggiungere il 10% di siero umano normale, questa procedura era ritenuta necessaria per la filtrazione del virus. Negli USA nel 1942 si osservarono però numerosi casi di epatite nei militari perché siero infetto poteva essere inavvertitamente utilizzato

¹⁶I primi esperimenti sull'uomo furono compiuti somministrando simultaneamente una sospensione virale attenuata e una certa quantità di siero umano immune, aggiunto per limitare la virulenza potenziale del ceppo del vaccino [28].

per preparare il vaccino. Questa metodica di produzione fu causa ancora per diversi anni di contaminazione del vaccino [28].

Tra il 1951 e il 1952 si verificarono 15 casi di encefalite post-vaccino nel Regno Unito, in USA, e in Francia, questi eventi portarono alla raccomandazione di escludere dalla vaccinazione con il 17D i bambini sotto i 6 mesi di vita.

Nel periodo 1950-53, a seguito di un'epidemia, nel Sud del Brasile, furono vaccinate 12 milioni di persone. Studi pubblicati nel 1958 dimostrarono che la copertura vaccinale era di lunga durata, fornendo contemporaneamente indicazioni per la reimmunizzazione dei viaggiatori a distanza di 10 anni dalla prima vaccinazione. Dal 1966 iniziò la produzione del vaccino 17D a Dakar [28].

Dal 1940 al 1953 le campagne vaccinali nelle nazioni francofone dell'Africa occidentale, ove milioni di africani furono vaccinati, portarono il numero complessivo a 46.391.582 persone. Questa politica sanitaria determinò un crollo dei casi di febbre gialla notificati. In contro tendenza i casi continuarono in quei paesi, prevalentemente anglofoni, ove le campagne vaccinali non erano state implementate.

La più grande epidemia di febbre gialla si registrò in Etiopia tra il 1960 e il 1962; si calcola che in quella occasione furono colpiti 100.000 residenti delle regioni sud-occidentali del paese. Si trattava di popolazioni prive di qualsiasi tipo di resistenza naturale all'infezione e l'epidemia uccise circa 30.000 persone. Dieci anni prima nel Congo Belga, in Sudan e in Uganda si erano documentati diversi episodi epidemici. In occasione di queste epidemie fecero la loro comparsa, per la prima volta casi fulminanti, che portavano a morte in 2-3 giorni, senza segni di interessamento epatico o renale [28].

La sospensione della vaccinazione nel 1961 nei bambini sotto i dieci anni nell'Africa occidentale francofona determinò, quattro anni dopo, l'esplosione di un focus epidemico in un'area della savana senegalese. I bambini colpiti erano quelli nati dopo l'ultimo ciclo vaccinale praticato di routine. Si stimò che ci furono circa 20.000 casi con un tasso di letalità pari al 10%. Per controllare l'epidemia si intraprese una campagna vaccinale di massa con il vaccino neurotropico francese, ma si registrarono però 248 casi di encefalite. Per queste complicità la produzione di questo vaccino fu definitivamente sospesa [27].

Nel 1971 si registrò un'epidemia in Angola, era la prima volta in 99 anni, gli studi epidemiologici di tipo sierologico dimostrarono nella popo-

lazione urbana una sieroprevalenza pari al 13%, anche se l'incidenza ufficiale sottostimò il reale impatto epidemico [33]. Nello stesso decennio epidemie si registrarono in Ghana e in altre nazioni anglofone che non avevano attivato campagne vaccinali, in questi casi fu registrato un tasso di morbosità elevato tra gli adulti.

Se grazie alla vaccinazione e al controllo efficace dell'*Aedes aegypti* è stato possibile ottenere innegabili successi nel complesso mondo tropicale e in particolare in Africa occidentale, negli ultimi 25 anni si è rilevata la ripresa della febbre gialla e della dengue [34]. Le cause di queste riacerbazioni epidemiche possono essere collegabili agli accresciuti movimenti mondiali dei trasporti di merci e persone, all'introduzione in aree urbane altamente antropizzate di vettori scarsamente controllabili e non ultimo, va ricordato con la dovuta preoccupazione, al ruolo del fattore climatico. Nel secolo XIX la geografia medica ebbe un certo seguito sulla spinta della colonizzazione di aree geografiche tropicali ove i rischi di contrarre patologie esotiche erano reali e tangibili. Nel novecento la scienza medica si è sostanzialmente dimenticata di questo settore dell'epidemiologia.

Ci sembra interessante concludere riprendendo le riflessioni di Giuseppe Armocida: "...quando studiamo tutti gli elementi che favoriscono l'emergere di nuove malattie o il prepotente ripresentarsi di antiche, torniamo quasi a ripercorrere certe strade proposte dalla ormai dimenticata trattatistica medica di età pre-batteriologica. In chiave rinnovata, infatti, ci si sofferma a considerare i pericoli dei viaggi e degli spostamenti di popolazioni; l'insicurezza della produzione, della distribuzione, della manipolazione e della distribuzione degli alimenti, con tecnologie di preparazione non sempre applicate in modo giusto e controllato; l'importante influenza delle variazioni ambientali e degli inquinamenti sulla salute, la suscettibilità delle popolazioni e i diversi fattori che la influenzano" [3].

Ciò che avvenne dopo la scoperta del nuovo mondo fu per l'umanità latore di eventi sconvolgenti sui diversi piani (politico, economico, culturale, sanitario), i prezzi che allora si pagarono lasciarono strascichi per secoli, che ancora condizionano lo sviluppo di importanti aree del pianeta. Lo sfruttamento delle risorse squilibrato e non pianificato, potrebbe portare a rilevanti danni, tali da condizionare nel secolo XXI la salute dell'umanità. Senza cadere nella retorica e nella scontata predizione catastrofista una rilettura della storia potrebbe (forse) essere utile per evitare la ripetizione di errori già compiuti.

RIASSUNTO

Dopo la scoperta del *nuovo mondo* la febbre gialla costituì per le popolazioni delle aree caraibiche un importante fattore di rischio infettivo in termini di morbilità e mortalità. Nei secoli successivi, mediante i trasporti marittimi, il rischio epidemico si estese ai territori delle colonie nord-americane e al Brasile oltre che alle coste atlantiche dell' Africa tropicale ed equatoriale. Nel settecento e nella prima metà dell'ottocento si registrarono episodi epidemici in alcune città costiere della penisola iberica, della costa francese, della Gran Bretagna. In Italia, nel 1804, si ebbe un unico episodio a Livorno. I provvedimenti di igiene pubblica presi all'inizio

del novecento a Cuba e a Panama portarono alle prime sconfitte della febbre gialla e costituirono, sul piano scientifico, punti di riferimento determinante per stabilirne definitivamente l'etiologia e la patogenesi. In seguito si delineò un'ulteriore evoluzione epidemica, specificatamente in Africa, quando di inserirono nel circuito epidemico i primati come serbatoio biologico, alternativo all'uomo, del virus amarillo. Sono ricordate in fine le più significative scoperte scientifiche che portarono, nel corso del primo cinquantennio del secolo scorso, alla produzione dei vaccini contro la febbre gialla.

SUMMARY

After the discovery of the New World, yellow fever proved to be an important risk factor of morbidity and mortality for Caribbean populations. In the following centuries epidemic risk, expanded by sea trade and travel, progressively reached the settlements in North America and Brazil as well as the Atlantic seaboard of tropical and equatorial Africa. In the eighteenth century and the first half of the nineteenth century epidemics of yellow fever were reported in some coastal towns in the Iberian peninsula, French coast, Great Britain and Italy, where, in 1804 at Leghorn, only one epidemic was documented.

Prevention and control programs against yellow fever, developed at the beginning of the twentieth century in Cuba and in Panama, were a major breakthrough in understanding definitively its aetiology and pathogenesis. Subsequently, further advances in knowledge of yellow fever epidemiology were obtained when French scientists, working in West and Central Africa, showed that monkeys were major hosts of the yellow fever virus (the wild yellow fever virus), besides man. In addition, advances in research, contributing to the development of vaccines against the yellow fever virus in the first half of the nineteenth century, are reported in this paper.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Borah W., Cook S.F. The population of Central Mexico in 1548. Berkeley, University of California Press, 1960.
- [2] Cook S.F. New Spain's century of depression, Berkeley, University of California Press, 1951.
- [3] Armocida G. La Geografia Medica di ieri e di oggi. Relazione presentata al 43° Convegno nazionale dell'Associazione italiana insegnanti di geografia, Varese, 28-31 agosto 2000. Pubblicata su Lombardia Nord-Ovest 2, 23-31, 2001.
- [4] Sessa R., Palagiano C., Sifoni M.G., Di Pietro M., Del Piano M. The major epidemic infections: a gift from the old world to the new? *Panminerva Med.* 41, 78-94, 1999.
- [5] Arnebeck B. A short history of yellow fever in the U.S. <http://www.geocities.com/bobarnebeck/history.html>.
- [6] Lind J. An essay on diseases incidental to Europeans in hot climates. (the 5th. Ed.) London J. Murray, 1792.
- [7] Schotte J.P. A treatise on the Synochus Atrabiliosa, a contagious fever, which raged at Senegal in 1778. London 1782 (in 8vo).
- [8] Tantini F. Se la febbre gialla sia o no un contagio. Memoria del Cav. Dott. Gaetano Palloni. Pisa 1826 presso Sebastiano Mistri.
- [9] Palloni G. Osservazioni mediche sulla malattia febbrile dominante in Livorno per servire d'istruzioni ai signori medici destinati al nuovo Spedale di San Iacopo. Livorno, per Tommaso Masi e Comp. 1804 (in 8vo).
- [10] Sabbatani S. Historical insights into tuberculosis. *Infez. Med.* 13, 1, 48-56, 2005.
- [11] Strode G.K., Bugher J.C., Austin-Kerr J. et al. Yellow Fever. New York, Mc Graw-Hill Book Company, Inc. 1951.
- [12] Chastel C. The "plague" of Barcellona. Yellow fever epidemic of 1821. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 92 (5 Pt 2), 405-407, 1999.
- [13] Morillon M., Mafart B. Yellow fever in Europe in 19th. Century. In: *Ecological Aspect of Past Settlement in Europe*. P. Bennike, E.B. Bodzsar, C. Suzanne

European Anthropological Association, 2002 Biennial Yearbook. Eotvos University Press, Budapest. p. 211-222.

[14] Meers P.D. Yellow fever in Swansea, 1865. *J. Hyg. (Lond)*. 97, 1, 185-191, 1986.

[15] Levre E. The yellow fever outbreak of 1804 in Leghorn. *Ann. Ig.* 14 (1 Suppl), 153-157, 2002.

Carter H.R. Yellow Fever: an Epidemiological and Historical Study of its Place of Origin Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1931.

[16] Smith A. Yellow Fever in Galveston, Republic of Texas, 1839. Austin, Texas: University of Texas: University of Texas Press, 1951.

[17] Finlay C.J. Trabajos Selectos. Habana, Cuba, 1912.

[18] Kelly H.A. Walter Reed and Yellow Fever. New York, McClune, Phillis and Co, 1907.

[19] Alessandrini A. Lezioni di Igiene. Volume II°. Casa Editrice Prof. Riccardo Patron 1954 Bologna.

[20] Tortelli M. Intorno al microbo della febbre gialla. Nuova Antologia di scienze, lettere ed arti. IV° serie, Vo. settantesimo della raccolta Vo. CLIV, pp. 147-164. Roma 1897.

[21] Sanarelli G., La propagation de la fièvre jaune. *Revue d'Hygiène et de Police sanitaire; Rapport officiel au XV° congrès international de médecine (Lisbonne, 19-26 avril 1906)*, pg.3-34, Tome XXVIII, n°5, mai 1906.

[22] Litsios S., William Crawford Gorgas. *Perspectives in Biology and Medicine* 44, 3, 368-378, 2001.

[23] Gorgas W.C., and Hendrick B.J., William Crawford Gorgas: His life and work. New York 1924: Doubleday.

[24] Strode G.K., Bugher J.C., Austin-Kerr J., Smith H.H., Smithburn K.C., Taylor R.M., Theiler M., Warren A.J., Whitman L., editors. Yellow Fever, N.Y., Mc Graw-Hill Book Company, Inc. 1951.

[25] Stokes A., Bauer J.H., Hudson N.P., Transmis-

sion of Yellow Fever to Macacus Rhesus: preliminary Note. *JAMA* 90, 253-254, 1938.

[26] League of Nations. Yellow Fever since the Beginning of 1931. League of Nations Monthly Epidemic Report. 11, 160, 79-82, 1932.

[27] Monath T.P. Yellow Fever: Victor, Victoria? Conqueror? Conquest? Epidemics and Research in the Last Fotty Years and Prospects for the Future. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45, 1, 1-43, 1991.

[28] Vainio J., Cutts F. Yellow fever World Health Organization Geneva 1998 WHO/EPI/GEN/98.11

[29] Durieux C. Preparation of Yellow Fever Vaccine at Institut Pasteur, Dakar. In: Smithburn KC, Duriex C., Koerber R., Penna H.A. et al. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva: WHO, 31-32, 1956.

[30] Durieux C. Mass Yellow Fever Vaccination in French Africa South of Sahara. In: Smithburn K.C., Duriex C., Koerber R., Penna H.A., Dick G.W.A., Courtois G., de Sousa Manso C., Stuart G., Bonnel P.H. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva: WHO 115-121, 1956.

[31] Penna M.D., Production of 17D Yellow Fever Vaccine. In: Smithburn K.C., Duriex C., Koerber R., Penna H.A., Dick G.W.A., Courtois G., de Sousa Manso C., Stuart G., Bonnel P.H. YF Vaccination. Monograph Series No 30. Geneva: WHO, 1956: 67-68.

[32] Theiler M. Development of Vaccine Against Yellow Fever – Les Prix Nobel de 1951. Collected papers by members of staff of the divisional medicine and public health of the Rockefeller Foundation. New York: Division of Medicine and Public Health of the Rockefeller Foundation, 1952.

[33] WHO. Prevention and Control of Yellow Fever in Africa. Geneva. Switzerland, WHO, 1986.

[34] Gubler D.J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 319-330, 2004.