

L'OPINIONE

di **LIDIA RICCI**

In un momento di grande trasformazione per la sanità pubblica, come quello a cui ora assistiamo, e che ciascuno percepisce secondo la propria sensibilità individuale, ci sono molte tematiche scientifiche su cui concentrare la propria attenzione. Tra queste mi ha incuriosito quanto si riferisce all'emergenza ed all'affermazione del "dato epidemiologico". Infatti, uno dei compiti dei laboratori di microbiologia è quello di costruire un sistema di raccolta dei dati continuo nel tempo, che dovrebbe essere standardizzato, tempestivo, molto pratico ed utile a sostenere in maniera efficace gli interventi Sanitari. Uno degli obiettivi più importanti è quello di offrire ai reparti la conoscenza del dato di prevalenza delle infezioni sia in termini di diffusione, sia in termini di resistenza riscontrata *in vitro* al fine di supportare la scelta della terapia empirica più appropriata nell'attesa di un dato finale di corretta identificazione dell'agente eziologico in causa e del relativo dato di sensibilità farmacologica. Contemporaneamente però

credo sia importante tenere conto di un concetto fondamentale per l'epidemiologia, qual è l'appropriatezza del dato. Spesso si effettuano valutazioni di confronto dei dati ottenuti tra i vari ospedali, le regioni o le nazioni e se nessuno può negare l'importanza del "dato epidemiologico" credo invece si debba porre una maggiore attenzione a tutte le fasi che precedono la sua rilevazione. Ritengo che noi microbiologi, spesso chiusi nel guscio, nell'ambito ristretto della routine quotidiana dovremmo fare uno sforzo per dialogare, per confrontarci, per definire quale tecnologia è più appropriata, qual è più efficace, qual è più scientificamente valida per produrre dei risultati che poi vengono tradotti in dati d'incidenza e/o di prevalenza. Non tutti abbiamo le stesse potenzialità diagnostiche e questo lo possiamo dichiarare fornendo insieme ai dati, l'indicazione dei metodi utilizzati in modo che gli epidemiologi possano tenerne conto quando effettuano su tali dati un confronto ed un'analisi relativa.

BIBLIOGRAFIA *selezionata*

ANTIMICROBICI a cura di **SERGIO FRUGONI**

AZTREONAM

Zavascki AP, Gaspareto PB, Martins AF, Goncalves AL, Barth AL. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo- β -lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. J Antimicrob Chemother. 2005 Oct 20.

Gli autori descrivono la prima infezione nosocomiale da Pseudomonas aeruginosa produttore di SPM-1 metallo-beta-lattamasi nel sud del Brasile. Nei primi 10 mesi del 2004 sono stati riscontrati in pazienti ospedalizzati 135 ceppi di P. aeruginosa resistenti ai carbapenemi.

Sono stati valutati ed analizzati dati quali mortalità, sede di infezione, colonizzazione, reparti di ricovero, sensibilità agli antibiotici. La mortalità dei pazienti con infezione da P. aeruginosa resistenti ai carbapenemi è risultata del 48,1%. Il 63,7% dei ceppi risultava sensibile ad aztreonam e a polimixina B o alla sola polimixina B.

Field TR, White A, Elborn JS, Tunnel MM. Effect of oxygen limitation on the *in vitro* antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* grown in planktonically and as biofilm. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Oct 26; 1-11.

Interessante articolo sull'attività in vitro di aztreonam, cef-tazidime, meropenem piperacillina con e senza tazobactam nei confronti di P. aeruginosa coltivato in anaerobiosi in forma planctonica ed incluso in biofilm.

Non è stata osservata nessuna diminuzione dell'attività antibatterica di aztreonam nei confronti di P. aeruginosa coltivato in condizioni di anaerobiosi rispetto a crescita in

presenza di ossigeno; si è anzi osservata una diminuzione della MIC 50.

Taylor DN. Poorly absorbed antibiotics for the treatment of traveler's diarrhea. Clin Infect Dis. 2005 Dec 1; 41 Suppl 8: S564-70.

Gli antibiotici orali a basso assorbimento possono liberare alte concentrazioni di farmaco nel sito dell'infezione enterica con rischio di effetti collaterali minimi quali tossicità e interazione tra farmaci. Aztreonam, in studi clinici, si è mostrato di bassa tossicità, ben tollerato ed efficace.

Kassis-Chikhani N, Decre D, Gautier V, Burghoffer B, Saliba F, Mathieu D, Samuel D, Castaing D, Petit JC, Dussaix E, Arlet G. First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in French university hospital. J Antimicrob Chemother. 2005 Nov 10.

Gli autori hanno studiato ceppi di K. pneumoniae imipenem resistenti isolati da un'infezione epidemica ospedaliera. I ceppi hanno mostrato un'elevata resistenza ad aztreonam e ai beta lattamici in genere, resistenza agli aminoglicosidi, ai chinolonici ed a sulfametossazolo. Le tetracicline hanno mostrato una resistenza intermedia. Lo studio ha anche approfondito l'aspetto genotipico e fenotipico dei ceppi isolati.

Poirel L, Brinas L, Fortineau N, Nordmann P. Integron-encoded GES-type extended-spectrum beta-lactamase with increased activity toward aztreonam in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug; 49 (8): 3593-7.

Ceppi di P. aeruginosa con espresso il gene GES-9, beta-lattamasi spettro allargato, sono inibiti da acido clavulanico e imipenem; idrolizzano l'aztreonam rendendo i ceppi resi-

stenti a questo antibiotico. Il gene GES-9 è localizzato dentro la struttura di un integrone che contiene due copie di una nuova inserzione proveniente dalla famiglia IS1111.

Burgess DS, Frei CR. Comparison of {beta}-lactam regimens for the treatment of Gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov; 56 (5): 893-8.

Gli autori hanno utilizzato farmacocinetico e farmacodinamica per comparare trattamenti con farmaci beta lattamici di protocolli empirici e trattamenti definitivi di infezioni polmonari da gram negativi in pazienti in unità di terapia intensiva. Aztreonam, in terapia empirica, è stato utilizzato alla concentrazione di 1g ogni 8 ore in infezioni causate da *P. aeruginosa*. Gli autori concludono che terapie empiriche in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva con infezioni da microrganismi Gram negativi possono essere impostate utilizzando antibiotici beta lattamici.

EPATITI VIRALI

a cura di VALERIA GHISETTI

Moradpour D, Blum HE. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 (5): 477-83.

Arsura M, Cavin LG. Nuclear factor-kappaB and liver carcinogenesis. *Cancer Lett* 2005; 229 (2): 157-69.

Il carcinoma del fegato (HCC) è uno dei tumori umani più maligni, rappresentando il terzo tumore per mortalità e il quinto per frequenza. L'incidenza del tumore è in costante aumento e i presidi terapeutici e chirurgici attuali non sono in grado di migliorarne la prognosi che rimane molto scarsa. Questo spinge la comunità scientifica ad uno sforzo continuo teso a migliorare la conoscenza per dei meccanismi molecolari coinvolti nella carcinogenesi epatica, attraverso analisi che consentano la definizione di profili proteomici e genici, per identificare nuovi target per trattamenti più efficaci (Moradpour D, et al.) Anche se alcuni agenti eziologici e fattori di rischio sono stati ben definiti, il processo che porta all'epatocarcinogenesi rimane oscuro e in particolare non è noto come i fattori fin qui identificati agiscano a livello molecolare e in quale sequenza, certamente multi-step, nell'indurre la trasformazione oncogenica dell'epatocita. Gli Autori dei lavori citati illustrano le conoscenze attuali del processo di trasformazione maligna dell'epatocita a seguito di epatiti virali croniche, disordini metabolici ed abuso di alcool, tutti fattori che provocano un danno cronico di tipo infiammatorio cui segue un aumento del turnover cellulare associato a processi di rigenerazione alterati che portano alla cirrosi. Durante questo complesso e lungo processo, si realizza un quadro molto eterogeneo di instabilità genetica dell'epatocita, caratterizzato da errori nel processo di riparazione del DNA, alterata segregazione dei cromosomi, attivazione anomala di fattori di crescita e angiogenici, oncogeni cellulari e telomerasi, che contribuiscono allo sviluppo di HCC.

Arsura et al. pongono l'accento sulla attivazione costitutiva dei sistemi di trascrizione del fattore NF-kappaB, come momento chiave nella progressione neoplastica dell'epatocita fin dalle fasi precoci del processo di trasformazione perché il sistema citato è in grado di mediare la transizio-

ne tra l'attivazione di fattori di crescita e flogistici e la carcinogenesi epatica. La centralità del sistema NK-kB nello sviluppo di HCC spinge l'ipotesi che l'inibizione farmacologica di sue componenti essenziali possa bloccare la progressione oncogenica dell'epatocita ed eradicare selettivamente le cellule tumorali.

Chen GG, Li MY, Ho RL, Chak EC, Lau WY, Lai PB. Identification of hepatitis B virus X gene mutation in Hong Kong patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Virol* 2005; 34(1): 7-12.

L'epatite cronica da virus B (HBV) è una delle principali cause di carcinoma epatico (HCC) nell'uomo. La proteina virale HBV X (HBx) gioca un ruolo critico a livello molecolare nella patogenesi degli HCC HBV-correlati. Gli Autori hanno studiato l'espressione di HBx e la presenza di mutazioni di HBx associabili al carcinoma, nel fegato di pazienti con HCC. HBx è risultata mutata nel 95% dei pazienti con HCC sia a livello del tessuto tumorale sia nel siero. Sono state identificate 54 diverse mutazioni del gene HBx e più di una mutazione era presente nello stesso paziente. La presenza di 12 mutazioni distinte di HBx nel tessuto epatico e di 9 nel siero era fortemente associata alla presenza di HCC. In particolare, le mutazioni riscontrate più frequentemente erano di tipo inserzionale in posizione 204 (204AGGCC) associata a mutazioni puntiformi in posizione 260 (G→A) e 264 (G/C/T→A). Questo pattern di HBx in particolare era associato alla localizzazione nucleare di HBx.

Kleinman SH, Strong DM, Tegmeier GG, Holland PV, Gorlin JB, Cousins C, Chiacchierini RP, Pietrelli LA. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpliScreen HBV test. *Transfusion.* 2005; 45(8): 1247-57.

Il rischio di trasmissione del virus dell'epatite B (HBV) in ambito trasfusionale è stimato (dati degli Stati Uniti) da 1 su 63.000 a 1 su 205.000 unità ed è superiore a quello per il virus dell'epatite C e per il virus dell'immunodeficienza umana. Ci si attende che la ricerca di HBV DNA in minipool mediante tecnologia di nucleic acid testing (NAT) porti ad una riduzione del periodo finestra di HBV e quindi ad una riduzione del rischio trasfusionale. A tale scopo, in Canada è stato condotto un vasto studio multicentrico su mini-pool da 24 campioni mediante COBAS AmpliScreen HBV test (Roche Molecular Systems) per la ricerca di HBV DNA. Il periodo finestra rivelato per unità è stato di 1 su 352.451. La specificità del test è stata molto alta (99.99%). L'aggiunta del test NAT ha permesso di identificare HBV DNA nell'84% delle donazioni HBsAg-positive e anti-HBc-positive e nel 94% delle donazioni individuali con tali caratteristiche, mentre nelle donazioni HBsAg-negative e anti-HBc-positive, il test NAT ha identificato HBV DNA nello 0.03% (0.41% in quelle individuali). Gli Autori concludono che l'aggiunta del test NAT comporta un aumento della sicurezza degli emoderivati perché consente di identificare 39 periodi finestra di HBV per unità e di prevenire 56 casi l'anno di epatite B post-trasfusionale. Gli Autori sostengono però che l'introduzione del test NAT per HBV DNA non comporta la sospensione del test per la ricerca degli anticorpi anti-HBc, ma forse è possibile ipotizzare di sospendere quello per la ricerca di HBsAg.

Palomaki P, Wessberg S, Tuomi K, Laitinen H. Screening of blood donors for hepatitis C virus RNA with the

MagNA Pure-COBAS AmpliScreen method. *Transfusion*. 2005; 45 (9): 1518-22.

Gli Autori descrivono i risultati della validazione di un metodo semiautomatico di nucleic acid testing (NAT) per il virus dell'epatite C (HCV) applicato su minipool di 96 donatori, allestiti con pipettatori Tecan Genesis. L'estrazione degli acidi nucleici è stata effettuata con lo strumento MagNA Pure LC (Roche Diagnostics GmbH) e l'amplificazione con COBAS AmpliScreen per HCV (Roche Molecular Systems, Inc). Sono stati testati 2.423 minipool corrispondenti a 232.600 donazioni con i seguenti risultati: 9 minipool positivi per HCV RNA (0.4%), nessun falso positivo, percentuale di campioni inibiti dello 0.9%, percentuale di arresto della fase di rivelazione dello 0.45%, cross-contaminazione da campioni altamente viremici solo nella fase di validazione e non in quella di screening. La sensibilità valutata sullo standard WHO per HCV RNA NIBSC 96/790 è stata di 11.7 IU per mL. Gli Autori concludono che il sistema è altamente sensibile e per la sua robustezza si qualifica per lo screening su larga scala delle donazioni di sangue.

Fung SK, Lok AS. Update on viral hepatitis in 2004. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005; 21 (3): 300-7.

L'articolo fa il punto sui trattamenti disponibili per l'epatite da virus B (HBV) e C (HCV) attraverso un'analisi dei lavori pubblicati e recensiti da PubMed da Dicembre 2003 a Novembre 2004, da cui emerge come lamivudina riduca la progressione a cirrosi HBV-correlata e adefovir sia il trattamento di scelta per la soppressione della replicazione di HBV nei pazienti con resistenza a lamivudina, mentre per HCV si riconferma che il trattamento con maggior successo è quello con interferone pegilato associato a ribavirina. Nella terapia dell'epatite cronica da HBV HbeAg negativa si evidenzia in particolare che l'interferone pegilato da solo è tanto efficace quanto l'associazione dello stesso con lamivudina. Importanti acquisizioni emergono dallo studio della resistenza ad adefovir (ADV). Studi in vitro infatti dimostrano come la suscettibilità di ceppi di HBV resistenti ad ADV è ridotta di solo 3-10 volte, suggerendo che nella pratica clinica le ricadute virologiche sono rare.

Gli Autori riportano il decorso clinico di 8 pazienti portatori di ceppi adefovir-resistenti, in cui la resistenza al farmaco è stata messa in evidenza con line probe assay e sequenziamento diretto del gene P di HBV. La resistenza ad ADV era caratterizzata dalla mutazione rtA181V/T o da quella rtN236T ed era accompagnata da un rialzo di HBV DNA >5log(10) copie/mL. Dopo la scoperta della resistenza ad ADV, due pazienti hanno avuto un quadro di scompenso epatico e uno è deceduto. È stata effettuata una terapia di salvataggio con altri antivirali (lamivudina, entecavir e tenofovir) che ha avuto con successo in 3 pazienti su 7, come attestato da una caduta di HBV DNA >3log(10). Gli Autori concludono che la resistenza ad ADV può associarsi a un rebound importante della carica virale e a scompenso epatico che può essere fatale. Per quanto concerne HCV, si ribadisce come il trattamento per 24 settimane con interferone pegilato più ribavirina sia ottimale nei pazienti con infezione da genotipi non-1 mentre per quelli con infezione da genotipi 1 sia richiesto un trattamento per 48 settimane. La terapia di associazione risulta da tutti gli studi analizzati scarsamente tollerata nei pazienti con infezione da HIV. Viene evidenziato che in via sperimentale la somministrazione di inibitori della proteasi di HCV provoca una marcata riduzione della viremia fin dalle prime settimane di terapia.

Franchello A, Ghisetti V, Marzano A, Romagnoli R, Salizzoni M. Transplantation of hepatitis B surface antigen-positive livers into hepatitis B virus-positive recipients and the role of hepatitis delta coinfection. *Liver Transpl* 2005; 11 (8): 922-8.

La scarsità di donatori di fegato porta a considerare anche il trapianto da donatori "limite" per determinate condizioni infettivologiche. La donazione da soggetti positivi per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HbsAg) senza danno epatico importante è stata proposta come soluzione estrema per riceventi HbsAg positivi con cirrosi e carcinoma epatici HBV-correlati, in virtù della disponibilità di programmi di profilassi combinata (lamivudina e immunoglobuline specifiche, HBIg) per la prevenzione della recidiva virale dopo trapianto di fegato (LT). L'efficacia della profilassi antivirale in tali situazioni deve ancora essere dimostrata. Gli Autori descrivono il primo caso in Italia di utilizzo di graft HbsAg-positivi in 3 riceventi HBsAg-positivi, due dei quali con coinfezione da virus dell'epatite Delta (HDV). I pazienti sono stati sottoposti a profilassi combinata con HBIg e lamivudina, ma nonostante ciò l'infezione da HBV è persistita in tutti e tre, come attestato dalla mancata clearance di HbsAg dal siero e da livelli di HBV DNA rilevabili durante il primo mese dopo il trapianto.

Nei due pazienti con coinfezione HBV/HDV c'è stata una importante reinfezione da HDV e in un paziente si è sviluppata una epatite cronica ad evoluzione rapida che ha richiesto un secondo trapianto. Il paziente senza infezione da HDV ha invece avuto un decorso buono pur permanendo HbsAg positivo, ma l'assenza di effetto neutralizzante delle HBIg ha indotto l'aggiunta di Adefovir alla Lamivudina per evitare lo sviluppo di mutanti farmacoresistenti nel locus YMDD della DNA polimerasi virale. In conclusione, l'allocazione di graft HbsAg-positivi a pazienti HbsAg-positivi comporta la persistenza dell'infezione da HBV per il fallimento della profilassi e questo favorisce la replicazione del virus HDV e la conseguente epatite. Pertanto, l'uso di graft HbsAg-positivi in riceventi HBsAg-positivi può essere giustificato solo in assenza di infezione da HDV.

Mihm U, Gartner BC, Faust D, Hofmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S, Herrmann E. Viral kinetics in patients with lamivudine-resistant hepatitis B during adefovir-lamivudine combination therapy. *J Hepatol*. 2005; 43 (2): 217-24.

Gli Autori usano metodi matematici di analisi della cinetica virale durante il trattamento di combinazione con lamivudina e adefovir in pazienti con epatite da virus B (HBV) e con resistenza a lamivudina, con cui stabiliscono che una caduta del viral load durante le prime 8 settimane di terapia combinata per essere indicativa di efficacia terapeutica deve accompagnarsi ad un blocco del 98% della replicazione virale. Gli Autori non vedono una correlazione tra i parametri virologici e biochimici pre-terapia e la risposta al trattamento antivirale e, quindi, concludono che è solo lo studio della cinetica virale nelle fasi precoci della terapia combinata attraverso modelli matematici, che offre elementi significativi per valutare l'efficacia terapeutica a lungo termine e che, nello schema combinato, nel caso di resistenza alla lamivudina, si può comunque ipotizzare una azione residua della lamivudina rivolta in particolare all'eliminazione delle cellule infette.

Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G,

Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005; 43 (3): 425-33.

Analisi retrospettiva su 1121 pazienti con epatite cronica da virus C (HCV) e trattati per 48 settimane con peginterferon alfa-2a (40 KD) 180 microg/sett più placebo o ribavirina (1000/1200 mg/g) o interferon alfa-2b 3 MIU tre volte/sett più ribavirina, per stabilire i criteri predittivi di risposta a lungo termine (SVR). Il 67% dei pazienti trattati con peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirina che presentavano una risposta virologica precoce alla 12° settimana definita come HCV RNA negativo o caduta della viremia $\geq 2 \log_{10}$, aveva mostrato una SRV (HCV RNA < 50 IU/mL) alla 72° settimana. Il valore predittivo negativo (NPV) è stato del 97%. I pazienti con una pronta e rapida risposta virologica alla 4° settimana sono stati quelli che più facilmente la mantenevano anche a lungo termine, ma in questo modello il NPV era di solo 74% e quindi troppo basso per diventare criterio decisionale. Gli Autori concludono che si può contemplare la sospensione del trattamento in quei pazienti che a 12 settimane di trattamento non mostrano una caduta $\geq 2 \log_{10}$ della viremia basale.

Myrnel H, Navaratnam V, Asjo B. Detection of antibodies to hepatitis C virus: False-negative results in an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT((R)) Anti-HCV) compared to a microparticle enzyme immunoassay (AxSYM HCV Version 3.0). *J Clin Virol.* 2005; 34 (3): 211-5.

Gli Autori hanno esaminato 27.978 sieri testati nel corso di 3 anni per gli anticorpi anti-HCV con il sistema microparticle enzyme immunoassay (MEIA, AxSYM HCV Version 3.0) e, identificato quelli con valori di ratio campione/cutoff compresi tra 1.0 e 1.5, li hanno sottoposto al test di conferma recombinant immunoblot assay (RIBA), quindi alla ricerca di HCV RNA mediante polymerase chain reaction e al dosaggio di anticorpi anti-HCV con il sistema chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA, ARCHITECT) per valutare la sensibilità di quest'ultimo metodo per basse concentrazioni anticorpali. Su 90 sieri con reattività nella fascia di ratio 1.0-1.5, tutti HCV RNA negativi, 19 sono risultati positivi al test RIBA e solo 12 erano positivi anche con CMIA, mentre 7 (37%) erano negativi con quest'ultimo metodo. Dall'analisi dei risultati con CMIA su 16 sieri fortemente reattivi in MEIA e con vari pattern RIBA, gli Autori concludono che la minore sensibilità di CMIA sembra dipendere da una minore reattività agli anticorpi anti-c22 e anti-c33 rispetto all'assemblato MEIA in quei pazienti che hanno eliminato naturalmente il virus e posseggono quindi solo tracce di anticorpi.

Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, Salama G, Dubois M, Pasquier C, Rostaing L. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol.* 2005; 77 (1): 70-6.

Risultati di un largo studio prospettico francese tenutosi su 1323 pazienti afferenti a 25 centri di emodialisi dal 1997 al 2000 per determinare l'incidenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV). Sono state identificate 14 nuove infezioni in 7 diverse unità di emodialisi con un tasso di incidenza di 0.4% l'anno. Indagini molecolari ed epidemiologiche hanno mostrato che 5 pazienti si sono infettati fuori dalle unità di dialisi cui afferivano, mentre i restanti 9 ave-

vano contratto l'infezione durante la seduta di dialisi da pazienti dello stesso turno. Sei pazienti hanno eliminato il virus (85.7%) con dosi standard di interferone-alpha. Lo studio dimostra come la trasmissione nosocomiale del virus nelle unità emodialitiche sia ancora una realtà importante da cui ne segue la necessità di implementare ulteriormente le misure di prevenzione. L'identificazione precoce delle infezioni consente il trattamento precoce che risulta efficace nell'eliminazione del virus nella maggior parte dei pazienti.

Ansaldi F, Bruzzone B, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, Icardi G. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol.* 2005 Jul; 76 (3): 327-32.

Il quadro epidemiologico dell'epatite da virus C (HCV) nella popolazione generale nei paesi industrializzati è poco conosciuto. A tale proposito gli Autori studiano la prevalenza dell'infezione e la distribuzione dei genotipi virali in 3577 campioni di sieri rappresentativi della popolazione generale italiana, per la presenza di anticorpi anti-HCV. I campioni reattivi sono stati 95 pari al 2.7% e 50 di essi sono risultati HCV RNA positivi. Il tasso di prevalenza aggiustato per età era di 4.4% con tendenza ad aumentare con l'aumentare dell'età, raggiungendo punte più elevate per le classi tra 15-30 e 31-45 anni, con un gradiente Nord-Sud. I genotipi prevalenti sono stati l'1b in tutte le aree geografiche e in tutte le classi di età, quindi il 2c più frequente nella popolazione anziana e nell'Italia meridionale, il 4a/d, il 3a e 1a. Il centro-sud Italia si conferma come zona endemica per HCV. Le analisi molecolari evidenziano come possibili in Italia due vie di trasmissione: una per 1b e 2c preferenzialmente negli adulti oltre i 60 anni e non necessariamente legata alla tossicodipendenza e un'altra per i genotipi 3 e 4 che interessa età più giovani da 30 a 60 anni, associata all'abuso di stupefacenti per via endovenosa e all'immigrazione.

EVIDENCE BASED MEDICINE

a cura di GIUSEPPE GIOCOLI

Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis David N. Fredricks, Tina L. Fiedler, and Jeanne M. Mrazek. *N Engl J Med* 2005; 353: 1899-911.

The Complexity of Microbial Diversity in Bacterial Vaginosis. Sharon L. Hillier. *N Engl J Med* 2005; 353: 1886-7.

Un paio di recenti articoli pubblicati su una rivista clinica richiamano la nostra attenzione sulla necessità di applicare i criteri della "medicina delle prove" a nuovi risultati nel campo delle malattie dell'apparato genitale femminile.

La vaginosi batterica affligge milioni di donne ed è associata a diverse condizioni morbose, anche piuttosto gravi.

Le sue cause non sono mai state chiarite, malgrado la miriade di studi diretti all'identificazione culturale dei componenti l'ampia comunità microbica di questa malattia.

Un gruppo di ricercatori di Seattle (Stato di Washington, USA) ha di recente utilizzato le tecniche molecolari per indagare in modo più approfondito la tipologia delle specie microbiche coinvolte; i risultati del loro lavoro sono stati

pubblicati nel New England Journal of Medicine. L'equipe è stata coordinata da David Friedrichs, dell'università di Seattle, che così descrive le procedure adoperate:

"Abbiamo identificato i microrganismi in campioni di fluido vaginale con una combinazione dei seguenti metodi: amplificazione PCR del 16S DNA ribosomiale (rDNA) a largo spettro e batterio specifica, ibridazione fluorescente in situ (FISH). Abbiamo esaminato 27 donne affette da vaginosi batterica e 46 esenti da tale condizione".

Nei campioni vaginali delle donne non affette da vaginosi erano presenti da 1 a 6 specie batteriche (in media 3), in predominanza *Lactobacillus spp*; in quelle delle donne con vaginosi le specie erano invece 9-17 per campione: fin qui nulla di nuovo.

"Ci ha invece sorpreso il numero di nuove specie scoperte in presenza di vaginosi, ben trentacinque; parecchie di esse non sono risultate affini alle specie suscettibili di coltura", commenta Friedrichs. "La tecnica FISH ha confermato che i nuovi microrganismi scoperti con la PCR corrispondono a specifici morfotipi osservabili nel liquido vaginale".

Le donne affette da vaginosi batterica ospitano dunque diverse specie mai prima riconosciute. Tra essi sono compresi tre batteri dell'ordine Clostridiales, denominati in via provvisoria BVAB1,2,3. "Essi sono simili a batteri nella linea dei Clostridi ma le loro sequenze 16S rDNA non corrispondono con esattezza ad alcuna di quelle già note," spiega il ricercatore. "Ad esempio, per uno di essi – il "BVAB1" – vi è una corrispondenza del 91% con le sequenze ribosomiche della specie più prossima, quella di un batterio non coltivabile del ruminante bovino".

Secondo Friedrichs e collaboratori le tecniche molecolari sono state in grado di ampliare il numero delle specie batteriche conosciute nella vaginosi e di individuare altri marker della malattia. "Il calcolo delle odds ratio dimostra con chiarezza che, come *Atopobium* e *Leptotrichia*, le tre nuove specie simili ai Clostridi risultano associate in modo altamente specifico alla vaginosi," concludono.

Sullo stesso numero della rivista i risultati di Friedrichs e coll. sono commentati in un editoriale da Sharon Hillier, nota esperta dell'università di Pittsburgh. "Le cause microbiologiche della vaginosi batterica sfuggono tuttora e nuove specie batteriche della vagina sono spesso considerate patogene," scrive. Hillier fa notare però che la PCR non è in grado di individuare microrganismi presenti nel fluido vaginale in concentrazioni inferiori a 10⁶ UFC/g. "In conseguenza, rispetto alle colture, i metodi molecolari di Friedrichs ci permettono una migliore conoscenza delle specie microbiche più numerose," osserva. "Ma non riescono a scovare noti patogeni – come lo streptococco di Gr. B – che, anche in modeste concentrazioni, possono causare catastrofiche infezioni perinatali".

In sostanza, secondo Hillier, lo studio dei ricercatori di Seattle fornisce nuove e importanti notizie sulle specie predominanti nell'ecosistema vaginotico. "Ma non sappiamo ancora se questi microbi sono innocenti colonizzatori o possibili patogeni," conclude.

Sono dunque necessari nuovi studi di struttura appropriata per chiarire il ruolo eziologico di microrganismi – singoli o in gruppo – nella vaginosi batterica e applicare ad essi i postulati di Koch.

INFEZIONI MATERNO-FETALI E NEONATALI

a cura di LIDIA RICCI e GIGLIOLA FLAMMINIO

Aziz K, McMillan DD, Andrews W, Pendray M et al. Variations in rates of nosocomial infection among Canadian neonatal intensive care units may be practice-related. *BMC Pediatr.* 2005 Jul 8; 5: 22. Le infezioni nosocomiali (NI) neonatali documentate dalla positività dell'emocoltura o dalla coltura del liquor sono la causa maggiore di morbilità nelle unità di terapia intensiva neonatale (NICU) e per questo gli autori hanno eseguito uno studio per valutarne i vari aspetti ed hanno sorvegliato le infezioni nosocomiali verificatesi in 17 NICU, tenendo conto che sono vere NI quelle verificatesi dopo 48 ore dal ricovero. I risultati riferiti dagli autori sono: 765/3253 neonati con peso < 1500 gr. hanno sviluppato un'infezione nosocomiale.

Nel 95% dei casi si disponeva dell'isolamento batterico. La mortalità era più frequente in neonati con NI rispetto agli altri.

I fattori di rischio più frequenti erano: un'età gestazionale inferiore a 29 settimane, il ricorso a ventilazione forzata ed alla nutrizione parenterale.

Boszczowski I, Nicoletti C, Puccini DM, Pinheiro M, Soares RE, et al. Outbreak of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in a neonatal intensive care unit related to onychomycosis in a health care worker. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jul; 24(7): 648-50.

Interessante questa descrizione di quattro casi di infezione da *Klebsiella pneumoniae*, produttore di beta-lattamasi a spettro esteso, verificatesi in una unità di terapia intensiva neonatale. Dopo l'isolamento batterico, i neonati infetti sono stati sottoposti a isolamento, trattamento terapeutico e controllo; tuttavia non si riusciva a limitare la diffusione della *Klebsiella pneumoniae* e tra i neonati presenti nel reparto il tasso di colonizzazione era pari allo 0-18,7%. Tale dato induceva ad un controllo sul personale assistenziale e, dalla coltura di onicomicosi presente nella mano di un'infermiera, si isolava *K. pneumoniae*. La caratterizzazione degli isolati batterici indicava un pattern genetico identico per tutti gli isolati. Gli elementi disponibili supportavano la necessità di allontanare l'infermiera dal reparto e solo dopo questo provvedimento si otteneva l'eliminazione dei casi di colonizzazione ed infezione tra i neonati ricoverati nell'unità di terapia intensiva.

Cahill RJ, Tan S, Dougan G, O'gaora P, Pickard D, et al. Universal DNA primers amplify bacterial DNA from human fetal membranes and link *Fusobacterium nucleatum* with prolonged preterm membrane rupture. *Mol Hum Reprod* 2005 Oct 27.

La coltura batterica eseguita su materiale delle membrane fetali ha consentito di osservare che numerose specie batteriche sono implicate nelle infezioni intrauterine associate a parto pretermine. Questo studio è stato eseguito su 37 campioni di membrane fetali relativi a parti prematuri e su sei campioni prelevati da soggetti con parto cesareo a termine, costituenti il gruppo di controllo. L'identificazione dei batteri è stata eseguita con tecnica biomolecolare utilizzando primers amplificanti i frammenti della regione 16 S

del DNA ribosomiale batterico. Gli ampliconi sono stati poi clonati e l'identificazione è stata eseguita tramite comparazione del profilo genetico ottenuto con i profili noti di una banca dati. Su 43 campioni esaminati sono state individuate 15 positività, determinate dai seguenti batteri: *Mycoplasma hominis*, *Pasturella multocida*, *Pseudomonas spp.*, *E. coli*, *Prevotella bivia* e *Fusobacterium nucleatum*, quest'ultimo identificato in 9 dei 15 campioni positivi (60%). I soggetti con rottura prematura delle membrane (PROM) erano 12 e in sette di questi era implicato *Fusobacterium nucleatum*. I dati riscontrati indicano la necessità di studiare più accuratamente il ruolo del *F. nucleatum* nei casi di parto pretermine e PROM.

Espinoza E, Hidalgo L, Chedraui P. The effect of malarial infection on maternal-fetal outcome in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Aug; 18(2): 101-5. Gli autori riferiscono i dati di uno studio eseguito nel 2001 su 80 donne la cui gravidanza era complicata da infezione malarica e che richiedeva un trattamento terapeutico. L'età dei soggetti colpiti era compresa nella fascia 19-29 anni.

La sintomatologia era caratterizzata da febbre, brivido, ittero e anemia rispettivamente nel 97,5%, 78,8%, 38,8%, 60% dei casi.

P. falciparum era la specie più frequentemente isolata (56,3%)

Le pazienti in età gestazionale inferiore a 20 settimane (n=17) avevano un tasso di aborti pari al 76,5-82,4%, invece in quelle con infezione insorta fra la 20-36-ima settimana di gravidanza (n=55) si riscontrava aborto, morte fetale e basso peso del neonato rispettivamente nel 34,5%, 11%, 40,8% dei casi.

L'infezione malarica insorta alla 38-ima settimana di gestazione non era associata a casi di mortalità neonatale.

Il trattamento farmacologico con Cloroquina era usato nel 98,8% dei casi. Nel periodo di studio si registrava un solo caso di mortalità materna da *P. falciparum*.

Esposito P, Zerr N, Kehrli P, Pain I, Maitrot D. Systemic *Candida albicans* infection with neuromeningeal complication in a premature infant. *Rev Neurol (Paris).* 2005 Sep; 161 (8-9): 832-5.

Gli autori descrivono un caso di meningite da *Candida albicans* osservato in un neonato prematuro e sottolineano le difficoltà del management terapeutico dell'infezione fungina. Il paziente, di sesso maschile, era nato alla 30-ima settimana di gestazione ed aveva sviluppato un'infezione sistemica ed idrocefalo durante la prima settimana di vita. Dopo cinque giorni subentrava una meningite da *Candida albicans* che persisteva nonostante applicazione di un drenaggio e terapia con Flucitosina ed Anfotericina B. La persistenza dell'infezione meningea e le complicazioni meccaniche dello shunt richiedevano anche un intervento chirurgico. La soluzione del caso è stata possibile solo dopo applicazione terapeutica di Fluconazolo per via intravenosa (IV). Il neonato è stato sottoposto ad un controllo prolungato per cinque anni successivi all'evento e non sono mai stati riscontrati deficit neurologici; anche lo stato intellettuale e psicologico è apparso soddisfacente.

Golan Y, Doron S, Sullivan B, Snyderman DR. Transmission of vancomycin-resistant enterococcus in

a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Jun; 24 (6): 566-7.

La trasmissione ospedaliera di Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) raramente coinvolge i neonati, tuttavia gli autori descrivono un episodio di colonizzazione da VRE che ha interessato 22 su 190 neonati ricoverati presso l'unità di terapia intensiva di un ospedale di Boston. Durante il periodo di osservazione di tre mesi nessun neonato ha sviluppato un'infezione da VRE, ma l'indagine eseguita sul personale e sull'ambiente ha evidenziato la presenza di VRE in 1/7 termometri, 3/5 incubatrici ed altre attrezzature utilizzate. Il pattern genetico era identico per gli isolati relativi a 12 neonati e 2 incubatrici. Dopo l'applicazione di raccomandazioni, quali il lavaggio delle mani, l'uso dei guanti ed il cambio frequente della biancheria, è stato possibile eliminare la colonizzazione dimostrando l'utilità della sorveglianza e dell'applicazione di protocolli e procedure utili ad impedire la circolazione di VRE.

Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Jun; 18(3): 241-5.

La conseguenza più seria dell'infezione congenita da CMV è costituita dalla sindrome neurologica, comprendente microcefalia, calcificazioni periventricolari, meningoencefalite, idrocefalo, atrofia cerebellare, diabete insipido, convulsioni, ipotonia o ipertonìa. Nel 20% delle infezioni sintomatiche si sviluppa una sordità neurosensoriale, conseguente alla progressiva alterazione delle cellule cocleari e dei neuroni del nervo acustico, oltre che a possibili danni cerebrali. Negli ultimi anni ci sono stati approfondimenti e sviluppi sulle possibilità diagnostiche e terapeutiche per l'infezione congenita da CMV. La messa a punto di protocolli di terapia con ganciclovir, somministrato precocemente (entro 1 mese di vita) nei bambini con infezione congenita ha diminuito significativamente la sordità. L'immissione di nuovi test diagnostici ha permesso in alcuni casi la possibilità di differenziare una infezione congenita da una perinatale. Sicuramente il trafezione maggiore, peraltro sempre più realizzabile, è la sperimentazione clinica di un vaccino verso il CMV. Studi preliminari di vaccini contenenti la glicoproteina B del virus sono stati eseguiti su scimmie con buoni risultati. Alcuni di questi, in una prima sperimentazione su adulti sani e pazienti pediatriche, paiono essere ben tollerati e immunologicamente efficaci.

Haas J, Larson E, Ross B, SeeB, Saiman L. Epidemiology and diagnosis of hospital-acquired conjunctivitis among neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jul; 24(7): 586-9.

Gli autori hanno analizzato l'epidemiologia ed i fattori di rischio relativi alle congiuntiviti neonatali in popolazioni poco sviluppate sul piano economico e di conseguenza sanitario. I dati raccolti presso le unità di terapia intensiva nel periodo Marzo 2001- Gennaio 2003 sono:

La congiuntivite ha prevalenza pari al 5%

Tra i batteri più frequentemente isolati, stafilococchi coagulasi negativi prevalgono con un tasso di isolamento pari al 25% dei casi, seguono *S. aureus* (19%), *Klebsiella spp.* (isolata nel 10% dei pazienti infetti).

I fattori predisponenti principali sono il basso peso e la ventilazione forzata.

L'esame oftalmico sembra essere importante per la sorveglianza.

Dallo studio emerge che il 38% delle infezioni cliniche non sono state identificate seguendo le indicazioni del NINIS (National Nosocomial Infection Surveillance System) per un frequente ricorso al trattamento empirico e mancato utilizzo dell'esame colturale.

Gli autori sottolineano la necessità di rivedere i criteri indicati dal NINIS per la sorveglianza delle congiuntiviti neonatali nelle Unità di terapia Intensiva Neonatale (NICU).

L'ubusky M, Pospisilova D, Hyjanek J, Prochazka M, Michova I. Prenatal parvovirus B19 infection in fetus. Ceska Gynekol. 2005 Jul; 70(4): 306-11.

Sono stati analizzati 3 casi di infezione da parvovirus B19 in gravidanza con trasmissione transplacentare al feto. La diagnosi diretta di B19 è stata effettuata con la ricerca del DNA virale mediante polymerase chain reaction (PCR) o nei tessuti (midollo) con ibridazione in situ. La risposta anticorpale è stata valutata mediante la ricerca di IgM e IgG specifiche con metodiche ELISA.

Delle tre gravidanze due risultavano gemellari eterozigoti. Nella gravidanza singola ed in una delle gravidanze gemellari, dove si era riscontrata la morte intrauterina di uno dei feti, la diagnosi è stata fatta in seguito ad una eritroblastopenia presente alla nascita e nei primi anni di vita. Nel terzo caso l'infezione veniva diagnosticata alla 20 settimana di gestazione: i feti presentavano un'anemia che non è stata trattata fino alla nascita.

Durante la gravidanza veniva osservato un ritardo di crescita di uno dei gemelli; non sono stati evidenziati cardiomegalie e idropi fetali. Tutte e tre le madri sono state asintomatiche durante tutta la durata della gravidanza. Il consiglio di questo studio è quello di escludere sempre un'infezione da parvovirus B19 in tutti i casi di idrope fetale non immune, di grave anemia fetale, di cardiomegalia, di ritardo di crescita intrauterina e di eritroblastopenia cronica alla nascita o nei primi anni. La presenza di anticorpi IgG e/o IgM verso il parvovirus è spesso specifica ma la loro negatività non sempre esclude un'infezione in atto. Da maggiori garanzie la ricerca del DNA virale con PCR.

Laibl VR, Lsheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. Clin Perinatol 2005 Sep; 32 (3): 739-47.

La tubercolosi rappresenta un rischio per la donna gravida e per il feto, pertanto un'attenta prevenzione e sorveglianza sono necessarie affinché la prevalenza dell'infezione sia contenuta. Nel 1997, nel mondo, si sono verificati 2 milioni di decessi per tubercolosi, il 98% dei quali nei paesi meno sviluppati. Nel 1998 dai Centers for Disease Control and Prevention erano riferiti 18,361 casi di tubercolosi. Attualmente i fattori che implicano il riemergere di tubercolosi nei paesi industrializzati sono:

Immigrazione da paesi ad alta prevalenza

Infezione da HIV

Emergenza di ceppi resistenti

Povertà

Abuso di droga per via IV

Declino dei servizi preposti alla sorveglianza

Larson AA, Dinulos JG. Cutaneous bacterial infections in the newborn. Curr Opin Pediatr. 2005 Aug; 17 (4): 481-5.

Dall'indagine eseguita per valutare le infezioni cutanee neonatali ed in particolare la loro correlazione con le difese dell'ospite, i batteri in causa, il profilo clinico e l'approccio terapeutico, sono emersi i seguenti risultati:

L'integrità della barriera epidermica è fondamentale come mezzo di difesa locale.

Sono dubbi i risultati sull'effetto dell'applicazione locale di emollienti topici.

Una meta-analisi degli studi relativi a paesi poco sviluppati indica un trend in aumento delle infezioni causate da Stafilococchi coagulasi negativi.

Gli ascessi cutanei sono correlati ad evoluzione severa, quale la sepsi.

MRSA è responsabile di episodi epidemici.

Milislavljec V, Wu F, Cimmotti J, Della-Latta P, Larson E, Saiman L. Genetic relatedness of Staphylococcus epidermidis from infected infants and staff in the neonatal intensive care unit. Am J Infect Control. 2005 Aug; 33(6): 341-7.

Lo studio è stato eseguito per valutare il pattern genetico di ceppi di Staphilococcus epidermidis isolati da coltura del materiale prelevato da neonati con infezioni cutanee e dalle mani del personale infermieristico addetto all'assistenza nelle unità di terapia intensiva neonatale (NICU). Durante il periodo di studio Marzo 2001-Gennaio 2002, sono stati analizzati soggetti appartenenti a due NICU indicate come NICU-1 e NICU-2. Presso l'unità NICU-1 S. epidermidis è stato isolato da 4/143 infezioni cutanee neonatali (29%) e da 51/61 (84%) colture del controllo sugli infermieri. Nell'unità NICU-2 invece i valori erano 26/100 per i neonati (26%) e 53/58 (91%) per il personale infermieristico. Dalla caratterizzazione genetica degli isolati di S. epidermidis eseguita con Pulsed-field gel electrophoresis risultava che 38/173 appartenenti ad un unico clone erano stati isolati da un singolo neonato (n=10) o infermiera (n=28), 42/173 erano isolati in 2-4 infermiere e/o neonati ed infine 93/173 erano relativi a 7-64 infermiere e/o neonati. I risultati dello studio hanno evidenziato che più tipi genetici di S. epidermidis circolavano tra i neonati infetti ed il personale infermieristico, indicando la necessità di ricorrere ad un sistema di prevenzione basato su diverse strategie, relativo a più campi e non solo limitato al lavaggio delle mani.

Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005 Sep 29; 353(13): 1350-62. Attualmente, non esiste un'efficace intervento terapeutico per un'infezione primaria da Cytomegalovirus (CMV) in gravidanza. In questo studio sono state seguite donne incinte con infezione primaria da CMV.

Le donne che, dopo amniocentesi, presentavano CMV e/o CMV DNA nel liquido amniotico, venivano trattate con 200U pro Kg del feto di immunoglobuline anti-CMV per via intravenosa. Contemporaneamente donne con accertata recente infezione primaria prima delle 21 settimane di gestazione, che non avevano eseguito l'amniocentesi, potevano, liberamente, essere trattate con immunoglobuline anti-CMV per via intravenosa alla dose di 100U pro Kg del feto.

I risultati ottenuti da questo studio sono stati sicuramente soddisfacenti. Nel primo gruppo 31 donne hanno ricevuto le immunoglobuline e solo una ha partorito un neonato con malattia sintomatica da CMV dimostrando una significativa diminuzione dei rischi con questo trattamento.

Nel gruppo di "prevenzione" delle 37 donne che hanno ricevuto immunoglobuline, sei (16%) hanno partorito neonati con infezione congenita da CMV. Tra le altre 47 donne

che, liberamente, non sono state trattate con immunoglobuline anti-CMV, 19 (40%) hanno partorito neonati con infezione congenita da CMV. Questi risultati preliminari dimostrano come, con la somministrazione di queste immunoglobuline, i rischi di infezione diminuiscano in maniera significativa e quindi ulteriori approfondimenti potranno indirizzarci verso una "terapia mirata" per questa infezione.

Ogunmodede F, Jones JL, Scheftel J, Kirkland E, Schulkin J, Lynfield R. Listeriosis prevention knowledge among pregnant women in the USA. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005 Mar; 13 (1): 11-5.

Lo studio focalizza l'attenzione sulle infezioni neonatali da *Listeria monocytogenes* e sulla loro prevenzione, legata a semplici precauzioni adottate dalla madre durante la gravidanza. Sono stati forniti questionari a due differenti gruppi di donne gravide, 403 provenienti da vari stati americani e 286 provenienti dal solo stato del Minnesota.

Le domande formulate servivano a valutare la loro conoscenza sulla *Listeriosi* e sulle modalità di prevenzione dell'infezione.

La compilazione è stata effettuata da 74/403 donne del primo gruppo e da 43/286 donne del secondo gruppo. I risultati dello studio indicano che il 33% delle prime ed il 17% delle seconde era a conoscenza delle modalità di prevenzione legate al non utilizzo di cibi cotti confezionati e, similmente, il 31% ed il 19% rispettivamente dei due gruppi era consapevole che non si deve utilizzare latte non pastorizzato.

Il rispetto di queste precauzioni era applicato dal 18% delle une e dal 23% delle altre residenti in Minnesota in merito al consumo di cibi confezionati e dall'86%-88% per il consumo di latte ed altri cibi non pastorizzati.

Gli autori concludono il loro lavoro sottolineando la necessità di migliorare l'informazione e la prevenzione dell'infezione da *Listeria monocytogenes*.

Reddy UM, Baschat AA, Zlatnik MG, Towbin JA, Harman CR, Weiner CP. Detection of viral deoxyribonucleic acid in amniotic fluid: association with fetal malformation and pregnancy abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2005 May-Jun; 20(3): 203-7.

Questo studio si propone diversi obiettivi: evidenziare un rapporto fra presenza di DNA virale nel liquido amniotico e possibile infezione in gravidanza; effettuare un studio epidemiologico comparando i risultati positivi specifici ottenuti con la *polymerase chain reaction* (PCR) e le differenti aree geografiche. In 423 campioni di liquido amniotico, mediante PCR, sono stati ricercati i seguenti virus: *Cytomegalovirus* (CMV), *parvovirus B19*, *adenovirus*, *enterovirus*, *herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus* e *virus respiratorio sinciziale*. 284 campioni venivano dalla parte orientale degli USA e presentavano una media di età gestazionale pari a 19.1 settimane, mentre 139 prelievi venivano effettuati nella parte occidentale statunitense con una media di età gestazionale pari a 20.1 settimane. 57 campioni su 423 risultarono positivi alla PCR; 11% provenienti dalla costa dell'est e 18% da quella dell'ovest.

I virus identificati furono: *adenovirus* (77%), *enterovirus* (12%) e *CMV-parvovirus B19* (5%).

Questo studio dimostra come la positività con PCR su liquido amniotico evidenzi con una percentuale maggiore (24%), rispetto ad altri approcci, un'infezione in gravidan-

za. Da un punto di vista epidemiologico non sono apparse differenze significative.

Sheikh SS, Amr SS, Lage JM. Acute placental infection due to *Klebsiella pneumoniae*: report of a unique case. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005 Mar; 13 (1): 49-52. Gli autori descrivono un insolito caso d'infezione materna da *Klebsiella pneumoniae* che ha provocato la morte del feto. Il caso si riferisce ad una donna gravida di 40 anni con una anamnesi che indicava altre gravidanze precedenti ad evoluzione positiva a cui era seguito un parto normale e la nascita di sette bambini in buona salute.

La paziente ricoverata alla 18-ima settimana di gestazione per minaccia di aborto, presentava uno stato febbrile e perdite vaginali maleodoranti.

L'indagine strumentale con ultrasuoni rivelava che il feto era macerato e la placenta mostrava corio-amnionite e villite con formazione di microascessi.

La coltura del materiale vaginale e del sangue (emocoltura) consentivano l'isolamento di *Klebsiella pneumoniae*. La revisione della letteratura non ha fornito riscontri di casi precedenti in Inghilterra e gli autori sottolineano che questo è il primo caso di placentite suppurativa con esito fatale.

Shigeaki Aoyagi, Koji Akasu, Mau Amako, Kazuhiro Yoshikawa, Hidetsugu Hori. Infective endocarditis during Pregnancy: Report of a Case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol II, N 1 (2005).

L'endocardite in gravidanza ha un'incidenza di 0,006% e tra i soggetti colpiti il tasso di mortalità è alto raggiungendo il 22,1% per la madre ed il 14,7% per il neonato. In questo lavoro sono descritti tutti gli aspetti relativi ad un caso di *Endocardite Infettiva* (E.I.) insorta in gravida di 23 anni alla 29-ima settimana di gravidanza.

L'agente eziologico, identificato tramite emocoltura, era *Streptococcus mitis* ed il quadro clinico era caratterizzato da un'ampia vegetazione e prolasso della valvola mitralica con severe rigurgitazioni di quest'ultima.

La rottura prematura delle membrane (PROM) induceva il ricorso a parto cesareo, la madre era poi sottoposta a terapia con *Penicillina G*. Alla nascita il bambino pesava 1396 grammi e subito richiedeva ventilazione forzata per severo distress respiratorio; gli veniva inoltre applicata una terapia con *Indometacina*.

Il caso si è risolto positivamente sia per il neonato che per la madre che, dopo il parto, è stata sottoposta a ricostruzione della valvola ed applicazione di un anello protesico a livello della rima anulare.

Smolinski KN, Shah SS, Honig PJ, Yan AC. Neonatal cutaneous fungal infections. *Curr Opin Pediatr.* 2005 Aug; 17 (4): 486-93.

Le infezioni cutanee da funghi sono riscontrabili in neonati prematuri, immunocompromessi ed anche nati a termine. Le manifestazioni cliniche sono più frequentemente riscontrabili nelle infezioni da *Candida spp.* e nelle infezioni cutanee da *Malassezia spp.*

I neonati immunocompromessi e prematuri sono sensibili anche a miceti opportunisti e di recente sono state riferite in letteratura infezioni neonatali da *Aspergilli* e da *Zigomiceti* riscontrate in neonati di basso peso.

Le infezioni fungine sono spesso fatali e la sopravvivenza è sicuramente determinata anche dalla scelta e dalla modalità di somministrazione dei farmaci.

La terapia fungina sistemica con *voriconazolo* o *caspofun-*

BIBLIOGRAFIA

selezionata

gina, allo stato attuale, sembra efficace in questi soggetti e questi due farmaci possono essere considerati molto promettenti.

Syridou G, Skevaki C, Kafetzis DA. Intrauterine infection with parvovirus B19 and CMV: implications in early and late gestation fetal demise. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005 Aug;3(4): 651-61.

Durante la gravidanza è possibile che il parvovirus B19 attraversi la barriera placentare, causando talora gravi conseguenze che derivano essenzialmente dalla combinazione di due condizioni favorevoli, rappresentate dall'elevato turnover delle emazia fetali e dall'immaturità del sistema immunitario.

Se l'infezione viene acquisita nelle prime 20 settimane, si verifica la morte del feto nel 3-9% dei casi. Nel secondo trimestre, a causa dell'enorme massa eritrocitaria fetale si può manifestare l'idrope fetale non immune nel 10-15%.

Il CMV costituisce la più frequente causa di infezione congenita nel neonato. La sua incidenza varia dallo 0.2 al 2.5%. L'infezione congenita può essere la conseguenza sia di un'infezione primaria che di un'infezione ricorrente, tuttavia la trasmissione verticale conseguente ad infezione primaria è molto più frequente (40-50%) di quella conseguente ad infezione ricorrente (<1%) e comporta rischi di gran lunga superiori di danno feto-neonatale.

Si ha inoltre un ulteriore 3-5% di casi di infezione conseguente a trasmissione perinatale, più in particolare l'infezione si verifica nel 25-50% dei neonati che vengono in contatto con le secrezioni vaginali infette al momento del parto e nel 30% dei nati da madre infetta allattati al seno.

Dopo un quadro sulle caratteristiche di questi patogeni, la review descrive in maniera particolareggiata i meccanismi patogenetici, le possibilità diagnostiche attuali e future senza tralasciare approfondimenti sulla prevenzione di queste infezioni.

NON È MAI TROPPO TARDI PER....PUBBLICARE

a cura di ANNA MARIA CALÌ

Il Bollettino d'informazione sui farmaci, bimestrale dell'AIFA-Ministero della Salute, alla voce "strumenti del mestiere" ha inaugurato una nuova rubrica dedicata alla comunicazione in ambito medico-scientifico. Si tratta di una sezione pratica che si propone di offrire al lettore una serie di concreti consigli e di strumenti utili per redigere correttamente un articolo scientifico, o realizzare una presentazione in power point.

Nel numero 5-6 del 2004 è trattata la scrittura destinata alla pubblicazione su rivista.

I dati scientifici e alcuni precisi aspetti "formali" sono gli elementi indispensabili e imprescindibili su cui basare l'organizzazione di qualsiasi scritto di medicina. Che si tratti di un articolo o di una monografia, o ancora di un testo per il Web, viene sottolineato come sia necessario in primo luogo tenere conto di alcuni criteri essenziali e di carattere generale: la struttura del testo (pensare, organizzare), l'uso delle parole, lo stile (chiarezza, precisione e accuratezza).

Soltanto dopo aver puntualizzato la necessità di rispettare queste norme generali, si arriva a focalizzare l'attenzione su alcune specifiche forme di comunicazione biomedica e sulle loro caratteristiche. "L'articolo originale" deve fornire una descrizione puntuale di una determinata ricerca e dei risultati ottenuti, attraverso una corrispondenza diretta tra le fasi della ricerca e la suddivisione dell'articolo in sezioni. Nella comunità scientifica internazionale si dice che un articolo deve essere organizzato nell'ordine suggerito dall'acronimo IMRAD, Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati e Discussione.

Utili suggerimenti vengono inoltre forniti a proposito dell'ideazione del titolo, della sintetizzazione dell'abstract, dell'individuazione delle parole chiavi, della trattazione di dati statistici, cifre, nomi dei farmaci.

Infine vengono messi a confronto " rassegna" e "revisioni sistematiche" in relazione ai criteri di significatività, alla metodologia di ricerca e analisi delle fonti, oltre

che alla struttura del testo.

L'articolo non manca di segnalare opportuni consigli di lettura per approfondire l'argomento.

Nei numeri 2 e 3 del 2005, sempre nella stessa rubrica, vengono presentati con altrettanto spirito pratico alcuni consigli utili alla realizzazione di una presentazione in power point. In particolare si tematizzano le questioni relative all'utilizzo delle immagini, con indicazioni e suggerimenti precisi per iniziati e non.

Gli articoli citati si possono facilmente reperire in Internet all'indirizzo www.agenziafarmaco.it nella sezione attività editoriali, elenco completo del "Bollettino d'informazione sui farmaci".