

OPINIONI

di EUGENIO A. DEBBIA

In occasione dell'ultimo Congresso Nazionale a Padova si è svolta la consueta riunione del Direttivo allargata ai Delegati Regionali. Sulla base dei principali argomenti trattati è già stato stilato un rendiconto pubblicato su Notizie AMCLI. In questa occasione, vorrei portare alla vostra attenzione una bozza già diffusa tra i Delegati, preparata da Cali e Terramocci sul tema "Come produrre, diffondere e aggiornare, raccomandazioni per la pratica clinica" in altre parole sul problema delle Linee Guida o indicazioni operative di riferimento da utilizzare nella pratica quotidiana e delle quali si sente fortemente la necessità.

Non posso che essere d'accordo su questa iniziativa che ritengo fondamentale per la nostra Associazione e sulla quale sto cercando di muovermi anche a livello regionale. A tal proposito ritengo utile sottolineare due punti.

Tutto il materiale prodotto dai vari Comitati di Studio dell'AMCLI dovrebbe essere trasformato in un unico documento, aggiornabile periodicamente, analogamente a quanto avviene con altre ben note Linee Guida Internazionali. A questo protocollo tutti i Soci dovrebbero far riferimento e ritrovare le indicazioni per una corretta analisi microbiologica. Non dimentichiamo che l'evoluzione continua nei microrganismi ha portato l'emergenza sia di nuovi patogeni, sia di resistenze agli antibiotici con un fenotipo di non immediata identificazione rispetto a qualche anno fa. A questo scopo l'Associazione deve fornire il suo aiuto e i Soci devono ritrovare in questo ambito il loro riferimento principale. Ma vi è anche un'altra ragione per la quale sono importanti le Linee Guida prodotte dall'AMCLI.

In molte situazioni locali qualsiasi iniziativa del Microbiologo per migliorare la Diagnostica si scontra con le "esigenze di bilancio" delle varie Direzioni Sanitarie per cui spesso i cambiamenti non sono visti come migliorie per un buon servizio ma semplicemente come un costo aggiuntivo. Ovviamente la qualità non ha prezzo, anche se come tutti sappiamo, un buon lavoro in laboratorio si traduce spesso in una riduzione di tempi e di costi.

Le Linee Guida hanno anche la proprietà di rendere presente l'Associazione in tutte le sedi dei Soci. Questo è a mio avviso un aspetto estremamente importante. In qualunque situazione dovesse trovarsi un Microbiologo, specie nei rapporti con la Direzione Sanitaria, non si tratterebbe più di un colloquio personale, ma tra l'AMCLI e i Responsabili dell'Azienda. In questa situazione ciò che può essere interpretato come un bisogno locale sarebbe in realtà la prassi Nazionale da seguire e diverrebbe l'unico modo possibile per condurre un'indagine di laboratorio. Le problematiche non possono più essere ignorate a livello locale quando riconosciute a livello nazionale.

Non dimentichiamo infine che in molte Aziende si organizzano dei Comitati per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere per verificare la diffusione delle resistenze agli antibiotici e suggerire un uso corretto dei farmaci. La mia esperienza è sino ad ora del tutto negativa, in quanto da queste riunioni non è emersa nessuna decisione operativa e innovativa. Il sostegno di Linee Guida Nazionali e la necessità di adeguarsi potrebbe contribuire a modificare questo stato di cose.

BIBLIOGRAFIA *selezionata*

Antimicrobici-epatiti-Evidence Based Medicine- HIV-test diagnostico rapido sulla saliva. Infezioni materno fetali-leptosirosi-metapneumovirus-micobatteri-infezioni sessualmente trasmissibili-virus respiratorio sinciziale.

ANTIMICROBICI a cura di SERGIO FRUGONI

Quinupristin/Dalfopristin

David T. Bearden - Clinical Pharmacokinetics of Quinupristin / Dalfopristin - Clin. Pharmac. 2004; 45 (4): 239-252

Approfondito studio farmacocinetico dell'associazione Quinupristin/Dalfopristin. Una singola dose somministrata in ragione di 7,5 mg/kg raggiunge concentrazione massima nel plasma di 2,3-2,7 mg/L per Quinupristin e 6,1-8,2 mg/L per Dalfopristin. Dai risultati sperimentali e da ulteriori indagini farmacologiche, l'autore consiglia, in caso di infezioni da germi sensibili, di somministrare Quinupristin/Dalfopristin alla dose di 7,5 mg/kg ogni 8-12 ore.

De Gaudio A.R, Di Filippo A.-What is the role of streptogramins in intensive care? J. Chemot.2003; 15 suppl 3; 17-21

L'associazione Quinupristin/Dalfopristin è risultata essere terapeuticamente efficace contro infezioni sostenute da microrganismi gram positivi. Si è dimostrata efficace soprattutto in malati critici ospedalizzati in terapia intensiva con alterazioni nell'omeostasi che rende difficile la penetrazione tissutale di vari farmaci antimicrobici. L'azione di Quinupristin/Dalfopristin è potenziata, in casi di infezioni localizzate in siti difficili da raggiungere farmacologicamente, dalla combinazione con altri farmaci quali Linezolid, Cefepime, glicopeptidi.

Athamna A, Athamna M, Medlej B, Bast D.J, Rubinstein E.-In vitro post-antibiotic effect of fluoroquinolones, macrolides, β -lactams, tetracyclines, vancomycin, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, quinupristin/dalfo-

pristin and rifampicin on *Bacillus anthracis*. J. of Antimicrob. Chemot. 2004;53: 609-615

Lo scopo di questo studio era quello di studiare in vitro l'effetto post-antibiotico di 19 antibiotici contro 2 ceppi di *B. anthracis* (ST-1 e Sterne strains). Nei confronti di Quinupristin/Dalfopristin si è osservato un effetto post-antibiotico più ritardato rispetto agli altri antibiotici testati, durando 7-8 ore.

Raad I, Hachem R, Hanna H.-Relationship between myalgias/artralgias occurring in patients receiving quinupristin/dalfopristin and biliary dysfunction. J. of Antimicrob. Chemot. 2004; 53: 1105-1108

In pazienti oncologici in terapia antibiotica con Quinupristin/Dalfopristin, si riscontrano frequentemente mialgie e artralgie spesso associate a disfunzioni del tratto biliare.

EPATITI

a cura di VALERIA GHISETTI

Wagner AA, Denis F, Weinbreck P, Loustaud V, Autofage F, Rogez S, Alain S. Serological pattern 'anti-hepatitis B core alone' in HIV or hepatitis C virus-infected patients is not fully explained by hepatitis B surface antigen mutants. AIDS. 2004 Feb 20; 18(3): 569-71.

L'analisi di sequenza sul gene S di HBV nei pazienti HbsAg negativi antiHbc positivi e con infezione da HIV e HCV rivela che l'assenza di HbsAg nel siero di questi pazienti non è legata a "escape mutants" nel gene S di HBV.

Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. Gastroenterology. 2004 Jan; 126(1): 81-90. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL.

Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2004 Jan; 126(1): 91-101. Valutazione dell'efficacia di adefovir da solo o in associazione a lamivudina in pazienti con epatite cronica HBV correlata non responder a lamivudina per la presenza di mutanti nel locus YMDD della polimerasi virale. I dati dei due studi attestano che adefovir da solo o in combinazione con lamivudina, in presenza di mutanti YMDD è efficace nell'abbattere la carica virale intesa come riduzione di almeno 2 log dal valore basale o raggiungimento di valori al disotto del cut-off clinico di 10^5 copie/ml. La riduzione della viremia è apprezzabile già nelle prime 4 settimane di terapia, potendo costituire in tal modo un modello di predittività della risposta a lungo termine.

Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, Gibbs CS, Parvaz P, Werle B, Trepo C, Zoulim F. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. J Hepatol. 2003 Dec; 39(6): 1085-9.

Gli Autori descrivono la comparsa sequenziale di uno strain di HBV resistente a lamivudina e quindi ad adefovir in un

paziente trapiantato di fegato. La mutazione N236T è stata associata a resistenza ad adefovir, rimanendo però lo strain sensibile a lamivudina.

Perelson AS, Ribeiro RM. Hepatitis B virus kinetics and mathematical modeling. Semin Liver Dis. 2004; 24(Suppl 1): 11-6.

Revisione dei modelli di cinetica virale in pazienti con epatite cronica da HBV e trattati con lamivudina, adefovir e lamivudina in combinazione con famciclovir.

Werle B, Cinquin K, Marcellin P, Pol S, Maynard M, Trepo C, Zoulim F. Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. J Viral Hepat. 2004 Jan; 11(1): 74-83.

Analisi dell'andamento della carica virale di HBV e dell'emergenza di mutanti resistenti ad adefovir in gruppo di pazienti con epatite cronica HbeAg positiva. Dopo 48 settimane di trattamento, adefovir ha soppresso la replicazione virale nella maggior parte dei pazienti con un calo medio della viremia di 4.3 log copie/ml rispetto al valore basale. Gli Autori sottolineano come una marcata riduzione della viremia alla 12° settimana, era predittiva della successiva sieroconversione ad anti-Hbe. In questo studio non vengono identificati mutanti resistenti ad adefovir.

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Feb; 2(2): 87-106

Un pannello di epatologi americani definisce i valori soglia di HBV DNA per il trattamento antivirale e per la valutazione della risposta alla terapia, utilizzando per la valutazione della carica virale mediante test molto sensibili come la PCR. Livelli di HBV DNA $\geq 10^5$ copie/ml nei pazienti HBeAg positivi e compresi tra 10^3 e 10^4 copie/ml per quelli HBeAg negativi determinano l'avvio alla terapia il cui end point primario viene definito come l'abbattimento della carica virale ai livelli più bassi possibili come si possono testare con i metodi molecolari più sensibili.

Yao JD, Beld MG, Oon LL, Sherlock CH, Germer J, Menting S, Se Thoe SY, Merrick L, Ziermann R, Surtihadi J, Hnatyszyn HJ. Multicenter evaluation of the VERSANT hepatitis B virus DNA 3.0 assay. J Clin Microbiol 2004 Feb; 42(2): 800-6.

Valutazione multicentrica della nuova versione della tecnologia del branched DNA per la valutazione quantitativa di HBV DNA, effettuata in quattro centri di riferimento dove il nuovo test viene messo a confronto con altre tecnologie di quantizzazione di HBV e viene valutato in termini di sensibilità analitica, specificità, riproducibilità e range dinamico. Viene riscontrata un'ottima performance del test e una correlazione molto buona con gli altri test commerciali (Digene, Cobas Amplicor e Versant 1.0), rimanendo la principale differenza tra i sistemi la quantizzazione di cariche virali basse. Gli Autori concludono che la nuova versione del bDNA per HBV è uno strumento molto affidabile e robusto per il monitoraggio dei pazienti in terapia.

Mancini C, Pisani G, Azzi A, Luisa Zerbini M, Gentili G, Mario Bisso G; MS participants. Inter-laboratory comparison of qualitative and quantitative detection of hepatitis C (HCV) virus RNA in diagnostic virology: a

multicentre study (MS) in Italy. *J Clin Virol* 2004 Aug; 30(4): 313-9.

Risultati di uno studio multicentrico per la valutazione esterna di qualità dei test qualitativi e quantitativi per HCV-RNA. I risultati attestano una bassa percentuale di errori per i test qualitativi e una maggiore variabilità di risultati per i test quantitativi con il 91-100% dei laboratori che si colloca nel range di ± 0.5 log dai valori attesi per i pannelli a titolo più elevato. Gli Autori concordano sulla necessità di un programma di controllo esterno di qualità per HCV e sulla regolare partecipazione dei laboratori ad esso per monitorare e migliorare la performance dei test diagnostici.

Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004, May; 99(5): 855-9

Ampio studio prospettico per la valutazione del rischio di trasmissione per via sessuale di HCV in 895 partner di soggetti con infezione cronica da HCV. Gli Autori rilevano un tasso di incidenza di infezione da HCV molto basso pari a 0.37 per 1000 persone-anno, ma l'analisi delle sequenze virali di HCV nei casi di nuova diagnosi ha portato ad escludere la trasmissione dal partner HCV positivo, attestando quindi che il rischio della trasmissione di HCV per via sessuale è estremamente basso.

Pham TN, MacParland SA, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol* 2004 Jun; 78(11): 5867-74.

Gli Autori studiano l'espressione del genoma di HCV nel siero, nelle cellule mononucleate del sangue e nelle cellule dendritiche in pazienti guariti dall'infezione da HCV e seguiti per i 5 anni successivi. Utilizzando metodi molto sensibili come real-time PCR e RT-PCR per la ricerca del "minus strand" gli Autori dimostrano come HCV possa persistere per periodi anche molto lunghi nelle cellule mononucleate del sangue e tracce dello strand negativo di HCV suggestivo di replicazione virale, possano essere riscontrate nei leucociti dei pazienti anche in campioni prelevati a 5 anni dalla guarigione. È giustificato pertanto parlare di portatori in fase di convalescenza di HCV a livello delle cellule mononucleate del sangue.

EVIDENCE-BASED MEDICINE

a cura di GIUSEPPE GIOCOLI

American Society for Microbiology. Instructions for Authors. *J Clin Microbiology* 2004;42: January 2004 <http://intl-jcm.asm.org/>

PH Gilligan. Impact of Clinical Practice Guidelines on the Clinical Microbiology Laboratory (Minireview). *J Clin Microbiology* 2004;42:1391-5

Anche l'Associazione Americana di Microbiologia (ASM) si è accorta che una buona qualità analitica dei test non è sufficiente per renderli efficaci e che è indispensabile otte-

nere l'accuratezza diagnostica. Nel numero di gennaio 2004 il *Journal of Clinical Microbiology* ha aggiornato le istruzioni per gli autori con la precisazione (Scope, punto VI): "Il JCM prende in considerazione manoscritti che descrivono test diagnostici di microbiologia e confronti delle loro prestazioni. Per migliorare l'accuratezza e assicurare la completezza degli studi, gli autori devono consultare il documento Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)" (ASM, 1994). Il GdL AMCLI ha da tempo provveduto alla traduzione dello STARD in italiano; può essere consultato all'indirizzo: <http://www.gimbe.org/Link/STARD.zip>

L'Evidence-based Medicine è il tema di una Minireview sulla stessa rivista (Gilligan). Significativa una frase dell'autore: "Diversamente dalla Società delle Malattie infettive o dall'Accademia di Chimica clinica, l'Associazione dei microbiologi americani non si è ancora organizzata per sviluppare linee guida aderenti alla pratica clinica nel campo della microbiologia e dell'immunologia". Eppure il tema è scottante: Gilligan accenna ai problemi di interpretazione negli screening per certi patogeni, ad es. la clamidia e il gonococco o gli streptococchi B nelle gravide. È adombrata l'opportunità di joint decisions (decisioni condivise medico-paziente), essendo ormai pienamente riconosciuto il diritto di ogni persona ad intervenire nelle decisioni che competono la propria salute (shared decision making).

AR Katz, PV Effler, RG Ohye, et al. False-positive gonorrhea test results with a nucleic acid amplification test: the impact of low prevalence on positive predictive value. *Clin Infect Diseases* 2004;38:814-9

JD Klausner. The NAAT is out of the bag (Editorial). *Clin Infect Diseases* 2004;38:821-2

Il tema delle decisioni condivise ha quotidiani riscontri nella realtà: chi è solito aggiungere il prelievo rettale a quello vaginale per lo screening dello StrB nelle gravide conosce le resistenze opposte da pazienti e ginecologi non informati. Ma episodi più drammatici vengono a galla e scoprono le magagne di test considerati infallibili (Klausner). Si veda quanto è accaduto in una città americana ove, di cinque donne con risultati falsi positivi di un test PCR per la gonorrea, due hanno messo alla porta i loro partner e una ha citato l'ospedale per danni (Katz et al). La struttura sanitaria locale ha provveduto ad un programma di shared decision making, con la partecipazione dei microbiologi. I microbiologi clinici devono conoscere e far conoscere utilità e limiti dei loro test: questa è la premessa per il loro riscatto professionale.

RM Epstein, BS Alper, TE Quill. Communicating evidence for participatory decision making. *JAMA*. 2004;291:2359-2366.

Un tema molto discusso nella letteratura medica (ma non solo) è l'informazione destinata al paziente. I pazienti ben informati sono più inclini a partecipare attivamente alle cure, a prendere decisioni più appropriate e ad intendersi meglio con il proprio medico. Questo articolo illustra difficoltà che originano dalla mancanza di indirizzi specifici. "Tuttavia si possono individuare iniziative opportune in base ad evidenze parallele e alle opinioni di esperti," concludono gli autori. "Dove hanno origine le informazioni sul-

l'efficacia dei test di laboratorio?" aggiungerei; "Qual'è il ruolo dei microbiologi e dei loro colleghi nel costruire il messaggio destinato al paziente?". Mi sembrano domande legittime e adeguate ai tempi.

GCS Smith e JP Pell. Hazardous journey. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;327:1459-61

DL Sackett, AD Oxman on behalf of HARLOT plc. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5

L'efficacia della prevenzione dev'essere rigorosamente stabilita?

"La percezione dell'utilità del paracadute si basa su un'evidenza aneddotica," esordisce un articolo sul British Medical Journal e, "come per molti altri strumenti di prevenzione, la sua efficacia non è stata mai dimostrata con prove rigorose ...". A scrivere sono i ricercatori Smith e Pell che lanciano un ironico appello - A call to (broken) arms - per uno studio comparativo dall'ineccepibile disegno: un braccio sperimentale (discesa con paracadute) e uno di controllo (discesa senza paracadute). "Il reclutamento non sarà facile," ammettono. "Ma ci rassicura il pensare che il popolo dell'evidence-based medicine non esiterà a offrirsi volontario ...". Nella realtà l'humour riveste un serio messaggio: non è il fondamentalismo scientifico che deve guidare la ricerca delle prove, ma la consapevolezza che l'efficacia di certi interventi, sia terapeutici che preventivi o diagnostici, non è sempre così lampante come per l'uso del paracadute. Uno dei problemi connessi è smascherare chi tinge d'oro il ciarpame sanitario; lo fanno, sullo stesso numero del British, Dave Sackett e Andy Oxman che, associati nella truffaldina BALDRACCA srl (HARLOT plc), offrono sofisticati sistemi per dimostrare l'efficacia di farmaci patacca o screening inutili, "eludendo la verità senza dire vere bugie".

It's the money, dummy (sono soldi, stupido).

HIV-TEST DIAGNOSTICO RAPIDO SULLA SALIVA

a cura di MARIA TERESA MASCELLINO

FDA NEWS P04-36 del 26 marzo 2004 e da Sommerfeld MA e coll-A simple semi-rapid HIV-1&2 confirmatory immunoassay using magnetic particles- *Virological Methods* 2004;115(2):191-198).

Oltre ai tests sierologici la FDA il giorno 19 marzo 2004 ha approvato l'uso di un test per campioni orali liquidi che consente di effettuare screening con un'accuratezza di risultato che si aggira intorno al 99% e con tempi di realizzazione di circa 20 minuti. Il nome di tale tests è Ora Quick Rapid HIV-1/2 Antibody tests' e la Ditta produttrice è la Ora Sure Technologies, Inc, Bethlehem, Pa.. Per l'esecuzione la persona che deve essere testata prende il device che presenta una zona assorbente ad un lato, lo pone fra i denti assieme alla gomma, indi dopo il contatto e l'assorbimento viene posto in un vial ed entro 20 minuti nel caso di positività compaiono in una finestra due linee rosso porpora. Nel caso di positività questa va confermata con i tests

tradizionali..Il Bionor HIV-1&2 (Bionor AS;Stromdaljordet 4,P.O. Box 1868,NO-3703, Skien, Norvegia) è invece un test confirmatorio semirapido basato su particelle magnetiche per la conferma dello stato di immunodeficienza. Utile per discriminare infezioni da HIV-1 e 2.

INFEZIONI MATERNO FETALI E NEONATALI

a cura di LIDIA RICCI

Berk D, Sylvester KG. Congenital tuberculosis presenting as progressive liver dysfunction. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23(1): 78-80.

Gli autori riferiscono un caso di tubercolosi congenita con inusuali manifestazioni cliniche. Il bambino, nato a termine e dopo un normale decorso di gravidanza della madre, viene ricoverato in quindicesima giornata. Presenta sintomi di compromissione epatica, petecchie, lesioni cutanee, sono invece assenti i sintomi respiratori. Successivamente compare uno stato di shock, coagulopatia disseminata, compromissione renale e respiratoria. L'isolamento di Mycobacterium tuberculosis è reso possibile dalla coltura del liquido peritoneale ed il trattamento terapeutico con isoniazide, rifampicina, pirazinamide, amikacina ed etambutolo consente la soluzione del caso.

La tubercolosi congenita è rara, con circa 300 casi riferiti in letteratura ed in genere si arriva con difficoltà alla diagnosi poiché è difficile distinguerla da altre infezioni post-natali ed inoltre è conseguente ad una trasmissione verticale da madri che, per il 75% dei casi, hanno tubercolosi attiva senza sintomi.

Gli autori concludono sottolineando che la tubercolosi congenita può avere un decorso atipico, come deducibile da questo caso di tubercolosi miliare.

Pillay T, Khan M, Adhikari M, Coovadia H. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2004 Mar; 4 (3): 155-65.

Gli autori, in questo lavoro, discutono e analizzano il problema della tubercolosi associata ad infezione da HIV. La tubercolosi, quando infetta soggetti HIV positivi, rappresenta la più frequente causa di mortalità in giovani donne che abitano in regioni endemiche. In particolare, causa mortalità della donna gravida e gravi conseguenze nel neonato. In Africa meridionale un sesto delle madri muore per coinfezione di tubercolosi con HIV, un terzo (37%) delle madri subisce gravi compromissioni della salute. Da un'attenta analisi emerge che bambini nati da madri HIV positive e con tubercolosi sono spesso immaturi, di basso peso e di ridotta crescita intrauterina. La trasmissione di HIV da madre a neonato si aggira intorno al 25-45% mentre la trasmissione di tubercolosi è pari al 15% entro le prime tre settimane di vita. Gli autori invitano ad una particolare attenzione nella diagnosi e cura delle gravide infette e dei loro neonati.

Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23 (4): 346-9.

Questo studio osservazionale prospettico è stato eseguito per valutare l'effetto di ciprofloxacina, utilizzato per la cura di sepsi, sulle funzioni epatiche e renali e sullo sviluppo del

BIBLIOGRAFIA

selezionata

neonato. Sono stati individuati 2 gruppi di neonati; dei quali i primi (116) sono stati trattati con ciprofloxacina mentre i secondi (100) non sono stati sottoposti a trattamento. Tutti i neonati sono stati controllati per il loro profilo ematologico e biochimico all'inizio della terapia, e dopo 10, 15 e 20 giorni.

Inoltre è stata controllata la crescita fino ad un anno di vita del bambino per 77 neonati trattati e 83 non trattati. Non si sono registrate differenze tra i due gruppi e pertanto sembrerebbe che la ciprofloxacina non provoca effetti avversi sul profilo ematologico, renale epatico e di sviluppo corporeo del neonato.

Wax JR, Pinette MG, Blackstone J, Cartin A. Brain abscess complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Mar; 59 (3): 207-13

Tra le possibili patologie che possono insorgere in gravidanza sicuramente l'ascesso cerebrale è raro e rappresenta un grave fattore di rischio per la vita.

In genere è la conseguenza d'infezioni preesistenti, d'immunosoppressione e presenza di corpi estranei; tuttavia nel 30% dei casi non sono stati individuati fattori di rischio.

La diagnosi è complicata dal fatto che i sintomi quali emicrania, alterazione dello stato mentale e deficit neurologico focale non sono specifici anche se interessano il sistema nervoso centrale. Indagini strumentali come CT (tomografia computerizzata) o la risonanza magnetica sono importanti strumenti di diagnosi. La coltura del materiale purulento prelevato con aspirazione consente l'isolamento batterico e l'esecuzione del test di sensibilità antimicrobico favorisce la scelta terapeutica, che dovrebbe essere sempre accompagnata da drenaggio chirurgico.

Mandelbrot L, Marcollet A. Syphilis and pregnancy. *Rev Prat* 2004 Feb 29; 54 (4): 392-5.

Gli autori, in questa revisione, indicano il corretto management della sifilide in gravidanza onde evitare gravi conseguenze alla madre, feto e neonato.

- a. Lo screening deve essere richiesto durante la prima visita prenatale e deve essere eseguito con TPHA e VDRL o RPR.
- b. Se i risultati del test indicano una sifilide attiva si deve ricorrere al trattamento farmacologico
- c. Il trattamento di scelta è benzatin-penicillina G, 2,4 milioni d'unità somministrabili per V.I, ripetuto una settimana più tardi e nel caso di sifilide latente o confezione con HIV somministrato una terza volta
- d. Per soggetti allergici possono essere utilizzati i macrolidi
- e. Deve essere eseguito un follow up durante e dopo terapia e nel caso di reazione di Jarisch-Herxheimer la madre dovrebbe essere curata ed il feto attentamente monitorato
- f. La VDRL deve essere ripetuta ogni trimestre e la terapia rinnovata se non riverifica un significativo diminuzione del titolo.
- g. Il feto dovrebbe essere sottoposto ad un accurato controllo clinico e biologico ed in caso di sifilide congenita il neonato deve essere sottoposto a trattamento farmacologico.
- h. Le conseguenze più gravi si registrano nei casi di reinfezione, mancata o incompleta terapia materna ed infine per ritardo nella diagnosi.

Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, Mc Cormick TS. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and

term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004 Apr; 72 (4): 2272-9.

Interessante questo studio che rappresenta il primo documento di evidenza su come *Fusobacterium nucleatum* possa essere trasmesso per via ematogena alla placenta, invaderla, infettarla e causare serie conseguenze alla gravidanza. I risultati dello studio indicano una correlazione fra infezione periodontale e parto pretermine. *Fusobacterium nucleatum* è un bacillo anaerobio Gram-negativo ubiquitario nella cavità orale ed è responsabile d'infezioni del periodonto. Tuttavia è associato a parto pretermine ed è stato isolato dal liquido amniotico, placenta e membrane corio-amniotiche di donne con parto prematuro. Si ritiene che l'infezione del periodonto possa rappresentare un fattore di rischio in gravidanza e che il parto pretermine ne sia il più documentato effetto. La batteriemia transitoria causata dall'infezione periodontale può causare la trasmissione di *F. nucleatum* dalla cavità orale all'utero. Gli autori hanno eseguito uno studio sperimentale iniettando *F. nucleatum* in femmine gravide di ratto. Come conseguenza si sono verificati parti prematuri, emorragie e numerosi aborti. L'infezione inizialmente localizzata in sede uterina ha invaso le cellule endoteliali, si è diffusa al tessuto, poi al liquido amniotico provocando gli effetti negativi precedentemente descritti.

Alarcon A, Pena P, Sals S, Sancha M, Omenaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23 (4): 295-9.

Obiettivo di questo studio è stato quello di determinare il trend di resistenza antimicrobica di *E.coli* responsabile di sepsi neonatali nell'era dell'antibiotico profilassi per la prevenzione di infezioni come quella da *Streptococco* di gruppo B (SGB). Tutti i neonati, con precoce infezione da *E.coli*, nati a La Paz Hospital di Madrid sono stati monitorati nel periodo di tempo compreso fra il mese di gennaio 1992 e dicembre 2002. Per valutare aderenza ed efficacia della prevenzione di infezioni SGB correlate, tutti i dati erano scritti e confrontati per tre periodi: 1992-95, 1996-98, 1999-2002. In questi intervalli, l'incidenza di sepsi si è verificata in 41 casi tra gli 84.612 neonati esaminati. Il tasso d'incidenza non è cambiato durante i tre periodi risultando pari a 0.56% su 1000 nati nel primo periodo, ed a 0.24 e 0.55 rispettivamente per il secondo e terzo periodo (P=0.936). La resistenza ad ampicillina dei ceppi subiva un incremento significativo nel tempo per i neonati pretermine e da un valore iniziale del 25% raggiungeva un valore del 100% nel periodo 2 e del 91% nel periodo 3.

Non si registrava invece variazione per i neonati a termine. Si deduce che il trattamento nei neonati prematuri è critico e discutibile il rapporto costo/beneficio.

Sawardekar KP. Changing spectrum of neonatal onphalitis. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23(1): 22-6.

In questo studio prospettico osservazionale è stato analizzato il profilo clinico e batteriologico di neonati con onfalite nel periodo di cinque anni, dal 1994 al 1998.

Sono stati riscontrati 207 casi di onfalite su 11260 neonati esaminati, dei quali 9528 nati in ospedale e 1732 nati a casa. Dai risultati di studio si evince che:

- a. l'incidenza è più elevata nei bambini nati in casa e nei neonati di basso peso (<2500gr)

BIBLIOGRAFIA

selezionata

- b. il battere più frequentemente isolato dal tampone ombelicale è lo *Stafilococco aureo* seguito da *E. coli* e *Klebsiella spp.*
- c. il tasso d'incidenza di onfaliti neonatali è diminuito sensibilmente nel corso degli anni di studio e questo risultato è attribuibile ad una diminuzione dei parti in casa ed anche ad una maggior attenzione verso le norme igieniche in ambito ospedaliero sia per quanto riguarda il momento del parto sia per le cure sul neonato.

Mikamo H, Ninomiya HS, Tamaya T. Puerperal intrauterine infection caused by *Edwardsiella tarda*. *J Infect Chemother* 2003; 9: 341-3.

Dopo il primo caso d'infezione tubo-ovarica da *Edwardsiella tarda* riferito in letteratura da Pien e Jackson (*Am J Obstet Gynecol* 1995) questo è il primo report d'infezione puerperale intrauterina. *Edwardsiella tarda* è un bacillo gram negativo distribuito nelle acque che infetta bestiame e pesce. L'infezione è caratterizzata da severa setticemia e la letalità umana è diffusa. Sono state descritte infezioni in soggetti immunocompromessi che possedevano rettili domestici o avevano ingerito pesce crudo. La sintomatologia è caratterizzata da disturbi gastrointestinali.

Gli autori di questo lavoro descrivono un'infezione puerperale intrauterina in una donna giapponese di 33 anni, immunocompetente, portatrice d'epatite C e che non aveva ingerito pesce crudo nel mese precedente all'episodio infettivo e non ospitava rettili domestici.

L'infezione era insorta il quinto giorno dopo il parto con febbre alta, dolore all'addome e perdite vaginali maleodoranti.

L'isolamento culturale è stato eseguito sul materiale prelevato con catetere transvaginale.

Non è invece risultata positiva né l'emocoltura né l'urinocoltura.

La paziente trattata con cefepime e isepamicina ha ottenuto la guarigione, non è stato invece possibile risalire alla fonte d'infezione e si può solamente ipotizzare che la paziente sia stata infettata dall'acqua utilizzata per l'irrigazione pubica.

Schutze G, Gilliam CH, Shouguang Ji, Cavanaugh CK, et al. Use of DANN fingerprinting in decision making for considering closure of neonatal intensive care units because of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23(1): 22-6. La biologia molecolare consente la caratterizzazione dei ceppi isolati da casi epidemici ed i dati ottenuti possono essere importanti sul piano clinico per valutare la virulenza dei ceppi e sul piano epidemiologico per tutti gli aspetti che caratterizzano questa disciplina. In questo lavoro, gli autori riferiscono i risultati ottenuti utilizzando la RAPD (Random amplification of polymorphic deoxyribonucleic acid) per caratterizzare isolati di *Pseudomonas aeruginosa* responsabili d'infezioni in un'unità di terapia intensiva neonatale.

Sono stati caratterizzati, presso l'ospedale indicato con la lettera A, 4 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da 3 neonati con sepsi, trasferiti dagli ospedali B e C e da un neonato colonizzato proveniente dall'ospedale B. Inoltre è stata condotta un'indagine sul personale e sui neonati degli ospedali A e B. Dallo studio emergono questi risultati:

- a. tutti i 4 isolati di *Pseudomonas aeruginosa* appartenevano allo stesso clone;
- b. l'indagine epidemiologica non ha consentito d'individuare

re la fonte dell'infezione;

- c. dei 49 neonati dell'ospedale A, solo uno proveniente dall'ospedale B era colonizzato da *P. aeruginosa* a livello del tubo endotracheale;
- d. dei 40 neonati dell'ospedale B, solo 4 (10%) erano colonizzati;
- e. tutti gli isolati erano geneticamente identici

Klebanoff MA, Hauth JC, Mac Pherson CA, Carey JC, et al. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Feb; 190(2): 363-70. Obiettivo di questo studio era di riuscire a determinare l'efficacia del trattamento nei casi di vaginosi batterica in gravidanza e la probabilità di risoluzione spontanea con l'applicazione di una sostanza ad effetto placebo.

Per tale scopo sono stati arruolati e divisi in 2 gruppi randomizzati, soggetti alla 16-23 settimana di gestazione con vaginosi batterica asintomatica. Un gruppo è stato sottoposto a trattamento con metronidazolo e l'altro con placebo. Dopo 2 settimane è stato eseguito un controllo su entrambi i gruppi e gli autori riferiscono i risultati ottenuti:

1. nel gruppo di 658 gravide trattate con metronidazolo si è avuta la scomparsa di vaginosi nel 78% dei casi
2. nel gruppo di 683 soggetti sottoposti a somministrazione di sostanza placebo si è riscontrato un riequilibrio vaginale nel 13%-39% dei casi ed in particolari in quelle gravide con basso pH vaginale e con presenza di flora lattobacillare.

Miyairi I, Berlinger D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. *Pediatric Infectious Disease J.* 2004; 23: 161-5.

Il caso descritto si riferisce ad un neonato di 36 ore di vita ricoverato in ospedale in fase di arresto cardiocircolatorio. Il neonato prontamente incubato e sottoposto a trattamento con ampicillina e gentamicina, muore 3 ore dopo. Post-mortem viene diagnosticata una polmonite diffusa dall'esame necroscopico e l'isolamento di *Streptococco* di gruppo A dall'emocoltura consente di individuare l'agente eziologico. Il bambino era nato dopo una gravidanza normale e l'unico dato emerso in fase di screening era una positività a *Streptococco* beta emolitico di gruppo B (SGB). Gli autori da una revisione della letteratura riscontrano 38 casi d'infezioni invasive neonatali provocate da *Streptococco* di gruppo A. Tutte risultavano caratterizzate da sviluppo precoce e da un tasso di mortalità pari al 31%. SGA è stato la maggior causa di mortalità materna e neonatale nel ventesimo secolo, tuttavia l'utilizzo d'antibiotici ha sensibilmente ridotto il tasso di incidenza. L'aumento attuale dei casi fa emergere la necessità di riattivare lo screening per individuare le portatrici di SGA e il trattamento di profilassi prima del parto.

Akihiko Y, Eiichi K, Masako M, Yasuharu O, Hironori H, Hiroyuki M. Acute neonatal suppurative Parotitis: case reports and review. *The Ped Inf Dis J* 2004; 23 (1): 76-8. Gli autori di questo lavoro descrivono 2 casi di parotite suppurativa neonatale ed anche i risultati di una revisione della letteratura degli ultimi 35 anni.

I due casi descritti sono relativi a 2 neonati, rispettivamente di 16 e 28 giorni d'età, ricoverati in ospedale con febbre, eritema e dolore alla palpazione della ghiandola parotidea.

La coltura eseguita su sangue, liquor, urine, risultano sterili. Il pus fuoriuscito con leggera pressione dal dotto auricolare consente l'isolamento di Stafilococco aureo. L'infezione è documentata anche da aumento dei globuli bianchi, ves elevata e neutrofilia.

Il trattamento antibiotico in entrambi i casi era stato eseguito per via parenterale con Cloxacillina 200mg/Kg/die e Gentamicina 5mg/Kg/die. Dalla revisione della letteratura emergono 32 casi in 35 anni, l'infezione è prevalentemente unilaterale, il maggior fattore di rischio è la prematurità ed il sesso maschile è più frequentemente colpito.

Il patogeno più comune è Stafilococco aureo (55%) seguito da Streptococcus pyogenes, streptococchi viridanti, Peptostreptococcus spp., e stafilococchi coagulasi negativi (22%). Inoltre sono isolati in coltura Gram negativi (16%) e raramente anaerobi. Le infezioni originano per via ascendente dalla cavità orale ed il trattamento empirico più idoneo sembra una combinazione di aminoglicosidi con agenti antistafilococchi.

Sirinavin S, Intusoma U, Tuntirungsee S. Mother-to child transmission of Cryptococcus neoformans. The Ped Inf Dis J 2004; 23(1): 76-8.

La criptococcosi è tra le infezioni che colpiscono i soggetti già immunocompromessi dalla positività HIV e questo lavoro descrive un'interessante caso di trasmissione da madre a feto. La madre, HIV positiva, partorisce prematuramente e viene colpita da meningite dovuta a Criptococco neoformans che causa il decesso 14 giorni dopo il parto.

Il neonato, dopo 92 giorni dalla nascita, presenta segni di meningite e l'isolamento colturale da liquor di Criptococco neoformans consente la diagnosi. Il trattamento terapeutico consente la sopravvivenza del bambino che tuttavia è affetto da idrocefalia.

Dall'indagine epidemiologica non emergono fonti d'infezione e quindi la trasmissione materno-fetale sembra l'unica compatibile a spiegare il caso.

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISIBILI

a cura del **COMITATO DI STUDIO AMCLI DELLE INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE (CoSIST)**
trasmesso da **Anna Cali**

Alan R. Katz, Paul V. Effler, Roy G. Ohye, Barbara Brouillet, Maria Veneranda C. Lee, and Peter M. Whitticar- False-Positive Gonorrhea Test Results with a Nucleic Acid Amplification Test: The Impact of Low Prevalence on Positive Predictive Value Clinical Infectious Diseases 2004;38:814-819

Questo lavoro ha un grande valore didattico in quanto mette in evidenza il problema del basso valore predittivo positivo (PPV) quando si applica un test con specificità imperfetta ad una popolazione con bassa prevalenza di infezione. Tra l'ottobre del 2002 e il maggio 2003, 5 casi di donne, con una lunga relazione monogama, erano sottoposti all'osservazione della clinica per STD dell'Hawaii State Department of Health (HDOH) per una non sospettata positività per Neisseria gonorrhoeae (NG). I 5 casi coinvolgevano differenti clinici, che però facevano riferimento allo stesso laboratorio privato che usava il Cobas

Amplicor CT/NG test (Roche), una metodica NAAT (Nucleic Acid Amplification Tests). Non risultava nessun recente aumento nel numero e nella proporzione dei risultati positivi ottenuti nel laboratorio; la prevalenza per infezione da NG nella popolazione era dell' 1,06%; il PPV del test in questo setting era del 60%; in tutti i 5 casi mancava la documentazione della storia sessuale delle pazienti. In una recente pubblicazione sugli screening per Chlamydia trachomatis (CT) e Neisseria gonorrhoeae (NG) il Center for Disease Control and Prevention (CDC) raccomanda di:

- considerare come presuntivi di infezione tutti i test di screening positivi;
- utilizzare ulteriori test di conferma se la positività è in contrasto con la storia sessuale e clinica del paziente;
- prevedere test addizionali se il PPV del test di screening è basso (p.e. < 90%).

Sebbene le metodiche NAAT per NG hanno eccellenti caratteristiche di performance, la loro specificità non è perfetta; in particolare si sa che il Cobas Amplicor CT/NG test cross-reagisce con certe specie di Neisseria non gonococcica, problema che può essere controllato adottando un algoritmo di ripetizione con un'ampia "zona grigia". Gli autori, sottolineando l'impatto di una bassa prevalenza sul PPV, concludono che bisogna considerare la possibilità di riscontro di risultati falsi positivi e che è imperativo, per i clinici che effettuano screening per STD, conoscere la storia sessuale e clinica del paziente e, almeno approssimativamente, la loro prevalenza nella popolazione in esame.

Bethany A. Weaver, Qinghua Feng, King K. Holmes, Nancy Kiviat, Shu-Kuang Lee, Christine Meyer, Mike Stern, and Laura A. Koutsky- Evaluation of Genital Sites and Sampling Techniques for Detection of Human Papillomavirus DNA in Men-The Journal of Infectious Diseases 2004;189:677-685

Molto sappiamo sull'epidemiologia dell'infezione genitale da papillomavirus umano (HPV) nella donna, meno per quanto riguarda l'uomo, in parte perché manca una definizione dei siti che dovrebbero essere testati e soprattutto come dovrebbero essere campionati. Gli studi disponibili stimano la prevalenza con un amplissimo range- dal 5,5% al 76%, a secondo della popolazione studiata, del sito genitale, del metodo di campionamento usato per raccogliere le cellule esfoliate dai genitali esterni e della sensibilità del test. Gli autori, per valutare i metodi di ricerca del DNA di Human Papillomavirus negli uomini hanno adottato 3 differenti tecniche di campionamento per prelevare le cellule dal glande, dal prepuzio, dal pene e dallo scroto in 30 uomini afferenti ad una clinica per malattie sessualmente trasmesse. I campioni erano ottenuti in un primo gruppo di 10 usando un tampone sterile in dacron inumidito da soluzione salina; in un secondo gruppo usando un cytobrush sterile inumidito da soluzione salina ed negli ultimi 10 usando un pezzetto (2x4-cm) di carta smeriglio per l'abrasione e poi il tampone in dacron; nello stesso giorno del prelievo, veniva raccolto un campione di urine primo mitto. Usando una metodica in PCR il 45% dei campioni ottenuti dopo abrasione erano positivi per il gene globin, considerato marcatore della presenza di materiale nucleare nello strato squamoso epiteliale, contro il 23% del solo tampone e lo 0% del cytobrush. Successivamente, con la tecnica del tampone eseguito dopo abrasione, sono stati raccolti campioni dal glande, dal prepuzio, dal pene e dallo scroto di 318 studenti universitari, oltre al campione di urine. Dei

1323 campioni saggiati, 1288 (97%) erano positivi per il gene globin; e l'HPV DNA era riscontrato nei campioni di 104 uomini (33%): 24% dal pene, 16% dal glande 28% dal prepuzio, 17% dallo scroto e il 6% dalle urine; la prevalenza di HPV era simile nei circoncisi e non; e nessun campione HPV DNA positivo era globin negativo. In conclusione tale metodica di prelievo risulta di facile e non costoso impiego, fornisce un adeguato materiale cellulare, come rilevato dal riscontro del gene globin, in quasi tutti i campioni; e saggiare più siti di prelievo aumenta di sicuro la percentuale di positività.

Ford CA, Viadro CI, Miller WC.-Testing for chlamydial and gonorrheal infections outside of clinic settings: a summary of the literature-Sex Transm Dis.- 2004 Jan; 31(1): 38-51.

In questa review gli autori, partendo dalla constatazione che l'uso di metodiche in amplificazione genica (NAAT) ha reso possibile lo studio delle infezioni da *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG) al di fuori dei tradizionali setting clinici, riassumono la letteratura inglese che descrive tali studi. Fanno riferimento a lavori pubblicati tra gennaio 1995 e agosto 2002, condotti in paesi sviluppati e che prevedevano l'auto-prelievo delle urine o del campione vaginale. I parametri analizzati sono: il contesto del setting, lo scopo degli studi, i criteri di arruolamento, le strategie di comunicazione e di counseling, la ricaduta in termini di riduzione della percentuale di infezioni. Concludono sostenendo che l'uso dei NAAT per determinare le infezioni da CT e GC al di fuori dei setting clinici indubbiamente continuerà e che le future ricerche dovranno evidenziare come meglio usare questi test per ridurre la percentuale di infezioni.

Foo C, Browne R, Boag F.-Retrospective review of the correlation of symptoms, signs and microscopy with the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in men.-Int J STD AIDS. 2004 May; 15 (5): 319-21.

Gli autori hanno indagato la correlazione di sintomi, segni ed esame microscopico sul riscontro di infezione da *Chlamydia trachomatis* negli uomini afferenti alla loro clinica. Per un periodo di 11 mesi sono stati rivalutati 111 casi: di questi, 70 (63%) erano sintomatici e 41 (37%) asintomatici. L'84% (59/70) dei sintomatici e il 51% (21/41) dei pz. asintomatici rispondeva ai criteri clinici inglesi per la diagnosi di uretrite non gonococcica (NGU) e al momento della prima visita riceveva adeguata terapia per *Chlamydia* e NGU. Dalla revisione dei casi riscontrano che il 19% (21/111) di uomini affetti da infezione da *Chlamydia trachomatis* avrebbe lasciato la clinica senza trattamento se non si fosse allestito il preparato microscopico dal campione uretrale anche sui pazienti clinicamente asintomatici. Ritengono, pertanto, che questo sia un argomento sufficiente per continuare la pratica attuale di sottoporre a test tutti gli uomini asintomatici che si presentano alle cliniche GUM (Genito-urinary/HIV medicine) per NGU.

Mardh PA.-Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis.-Curr Opin Infect Dis. 2004 Feb; 17(1): 49-52.

Questo articolo evidenzia come l'infertilità dovuta a fattori tubarici (TFI) è una delle principali cause di involontaria mancanza di figli nelle donne ed in particolare pone l'attenzione sulle infezioni da *Chlamydia trachomatis*. La più comune causa di TFI è l'occlusione delle tube di Falloppio,

dovuta ad infezione da *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* e la sua prevalenza può essere correlata alla situazione epidemiologica pregressa rispetto a questi microrganismi sessualmente trasmessi. Inoltre, poiché ormai nei paesi occidentali le donne spesso posticipano la gravidanza, può intercorrere un lungo periodo di tempo tra una infiammazione pelvica (PID) primaria acuta e il primo consulto per problemi di fertilità. Del resto le salpingiti subcliniche oggi sono più comuni delle PID sintomatiche, e le infezioni da *Chlamydia trachomatis* possono divenire croniche, a dispetto della terapia antibiotica. Vari aspetti immunopatologici possono giocare un ruolo nell'outcome della PID; viene sottolineata l'importanza dei test di screening per la prevenzione dell'infezione e l'utilizzo dell'isterosonografia piuttosto che l'isterosalpingografia per la diagnosi di occlusione tubarica.

Den Hartog JE, Land JA, Stassen FR, Slobbe-Van Drunen ME, Kessels AG, Bruggeman CA.-The role of chlamydia genus-specific and species-specific IgG antibody testing in predicting tubal disease in subfertile women.-Hum Reprod. 2004 Apr 22 [Epub ahead of print]

Gli autori si propongono di valutare se misurare le immunoglobuline G (IgG) genere e specie-specifici di *Chlamydia* possa migliorare il valore predittivo dei test anticorpali per *C. trachomatis* (CAT), nello screening per patologia tubarica distale (DTP). Dallo studio sierologico condotto su 313 donne subfertili, sottoposte a laparoscopia, risulta evidente che solo la presenza di anticorpi di *C. trachomatis*, è predittiva di DTP. A dispetto dell'alta omologia interspecie *C. pneumoniae* non contribuisce allo sviluppo di DTP e gli anticorpi Anti-LPS, considerati marcatori di infezione in atto, non identificano le donne subfertili, positive per *C. trachomatis*, a rischio di DTP. La loro alta prevalenza può invece suggerire che *C. trachomatis* rimane attiva nelle alte vie genitali più a lungo di quanto si presuma.

Van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ, Meijer CJ, Bouter LM, Boeke AJ.-

Overestimation of complication rates in evaluations of *Chlamydia trachomatis* screening programmes—implications for cost-effectiveness analyses.-Int J Epidemiol. 2004 Apr; 33(2): 416-25.

L'analisi costo-beneficio sui programmi di screening per la diagnosi di infezione asintomatica da *Chlamydia trachomatis* sostiene la loro validità anche in presenza di una popolazione con bassa prevalenza; comunque i modelli decisionali, in questi studi, sono basati su presupposti, circa il rischio di complicazioni, derivati dalla letteratura. Premesse non corrette possono sovra- o sotto-stimare l'efficacia dello screening. Il primo obiettivo di questo lavoro è di valutare i suddetti presupposti, valutandone le evidenze; il secondo è di calcolare, usando i dati disponibili, percentuali alternative sull'incidenza reale delle complicanze. Nei 3 studi esaminati le percentuali per malattia infiammatoria pelvica (PID), clinica e sub-clinica, dopo infezione da *Chlamydia trachomatis*, varia dal 15% all'80% e per gravidanza ectopica, infertilità da fattori tubarici (TFI), e dolore pelvico cronico dopo PID varia rispettivamente tra il 5-25%, 10-20%, e 18-30%. Questi presupposti derivavano da popolazione ad alto rischio, casi-controllo, e dati non verificati per errata diagnosi. Usando i dati ottenuti dalle registrazioni locali, si stimavano le probabilità di PID clinica allo 0.43%, di gravidanza ectopica allo 0.07% e di TFI allo 0.02%. Stime

molte più basse di quelle basate su dati della letteratura. Gli autori concludono che esiste effettivamente il rischio di sovrastimare le percentuali delle complicanze post-infettive, soprattutto in presenza di una popolazione a bassa prevalenza, e che il rapporto costo-efficacia dei programmi di screening, se si usano stime più realistiche, può scomparire.

Matteelli A, Beltrame A, Carvalho AC, Casalini C, Forleo MA, Gulletta M, El-Hamad I, Pollara C, Tedoldi S, Carasi S, Carosi G. *Chlamydia trachomatis* genital infection in migrant female sex workers in Italy. *Int J STD AIDS*. 2003 Sep; 14(9): 591-5.

In questo lavoro vengono valutati la prevalenza, l'incidenza e i fattori associati con l'aumentato rischio di infezioni genitali da *Chlamydia trachomatis* tra le prostitute immigrate in Italia. Delle 101 donne sottoposte a screening 14 erano positive; l'odds ratio (OR) era significativamente più alta nelle donne sotto i 24 anni (OR= 4,31), in quelle, provenienti dall'Est Europea (OR= 4,80) e nelle immigrate da meno di 12 mesi (OR=4,41) Risultano evidenti l'alta prevalenza e incidenza dell'infezione e un maggiore rischio (OR= 6,05) per quelle provenienti dall'Est Europa.

LEPTOSPIRE

a cura di LAURA FRANZIN

Barti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willing MR, Goruzzo E, Vinez JM on behalf of the Peru-United States Leptospirosis Consortium. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:757-71

Nell'ultimo decennio la Leptospirosi è considerata una malattia infettiva di importanza globale in quanto interessa ambienti urbani di paesi industrializzati e in via di sviluppo e aree rurali in tutto il mondo. Il tasso di letalità rimane significativamente alto a causa del ritardo nella diagnosi dovuto alla mancanza di infrastrutture, ai sintomi clinici non specifici, ad alcuni aspetti della patogenicità del batterio e alla risposta immunopatologica dell'ospite. Questa revisione esamina in maniera approfondita ed aggiornata aspetti microbiologici, tassonomia, epidemiologia, patogenesi, aspetti clinici e diagnosi di laboratorio. Nell'ambito delle forme cliniche viene segnalato un aumento della polmonite emorragica che sovente costituisce la principale manifestazione della Leptospirosi letale. Gli antibiotici più usati sono ancora tetraciclina e β -lattamine/cefalosporine.

La prevenzione si basa soprattutto sull'adozione di misure sanitarie che sono di difficile applicazione specialmente nei paesi in via di sviluppo

Meites E, Jay MT, Derenski S, Shieh W-J, Zaki SR, Tompkins L, Smith DS. Re-emerging Leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2000;10(3):406-412

La Leptospirosi è attualmente considerata un'infezione riemergente in California. La Leptospirosi è la zoonosi a più ampia diffusione in tutto il mondo, anche se essa non è frequentemente isolata in USA. L'articolo descrive casi di infezione da *Leptospira* comparsi in giovani adulti dopo esposizione ad acqua contaminata durante attività ricreative. I sintomi più significativi riscontrati nei pazienti sono febbre

elevata, insufficienza renale ed epatite lieve. Sono descritti gli esami di laboratorio eseguiti per confermare la diagnosi clinica. Vista la rapida progressione dell'infezione in assenza di terapia, particolare attenzione dovrebbe essere posta ai pazienti febbrili con storia di esposizione ricreativa all'acqua dolce, anche in zone con bassa incidenza notificata di infezione

Trueba G, Zapata S, Madrid K, Cullen P, Haake D. Cell aggregation: a mechanism of pathogenic *Leptospira* to survive in fresh water. *Int Microbiol* 2004;7(1):35-40

Nel lavoro sono studiate le capacità di sopravvivenza di *Leptospira interrogans* serovar Canicola in ambiente acquatico e in assenza di nutrienti. In acqua distillata le leptospire sono in grado di rimanere mobili per 110 giorni (pH 7.2); tuttavia quando sono incubate in terreno semi-solido composto da acqua distillata e da agarosio purificato al 0.5% (pH 7.2) esse sopravvivono per 347 giorni. In ambiente viscoso si osserva la formazione di aggregati di Leptospire che non risultano inibiti da antibiotici (es. tetracicline e ampicillina) e da nutrienti. L'analisi delle proteine con immunoblot suggerisce che nelle cellule incubate in acqua viene ridotta l'espressione di LipL31, una proteina della membrana interna, mentre l'espressione delle altre proteine non è modificata. La trasmissione della leptospirosi è facilitata dalla loro sopravvivenza nell'ambiente umido esposto.

Yitzhaki S, Barnea A, Keysary A, Zahavy E. New approach for serological testing for Leptospirosis by using detection of *Leptospira* agglutination by flow cytometry light scatter analysis. *J Clin Microb* 2004;42(4):1680-5

La citometria a flusso viene proposta per la diagnosi sierologica di Leptospirosi, mediante il monitoraggio dell'agglutinazione di diversi serovars dopo incubazione con sieri umani. Il siero contenente anticorpi in presenza del serovar infettante di *Leptospira* produce una variazione di parametri luminosi che indica la formazione di aggregati di *Leptospira*. Applicando un'equazione aritmetica è possibile ottenere una quantificazione obiettiva dell'agglutinazione e determinare il serovar dei pazienti, talvolta già in fase acuta precoce. Il valore soglia (fattore di aggregazione) è <9.3 per i pazienti negativi, mentre valori superiori indicano risultato positivo per Leptospirosi. Il metodo sembra offrire buoni risultati confrontato con il metodo di riferimento MAT. Il test è rapido, accurato, richiede meno di 1.5 ore e può essere applicato a più campioni. E' tuttavia necessario disporre della strumentazione per citometria, che attualmente è disponibile in molti ospedali

Murray CK, Hospenthal DR. Broth microdilution susceptibility testing for *Leptospira* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1548-52

La penicillina e la doxiciclina sono usati tradizionalmente per la terapia della leptospirosi umana. All'inizio dei sintomi tuttavia la scelta del trattamento è sovente empirica, in quanto la diagnosi di laboratorio richiede tempo. La sensibilità in vitro di vari serovars agli agenti antimicrobici viene determinata con il metodo di macrodiluizione in brodo. In questo lavoro gli Autori presentano un metodo di macrodiluizione in brodo usando piastre microtiter, terreno di crescita EMJH e AlamarBlue come indicatore di crescita. La sensibilità di sei antibiotici è testata con i due metodi nei

confronti di dodici serovars. La riproducibilità osservata è nell'ambito di due diluizioni per il 99% dei duplicati per la determinazione della MIC con il metodo di microdiluizione, mentre per l'89% con il metodo di macrodiluizione. Quest'ultimo tende ad avere MIC90 rispetto a quello di microdiluizione, anche se la MIC90 di entrambi i metodi rimane entro la differenza di due diluizioni. I risultati con i due metodi sono simili, ma quello di macrodiluizione, proposto dagli Autori, è più rapido e consente lo studio di molti antibiotici in breve tempo.

METAPNEUMOVIRUS

a cura di MANUELA PEGORARO

Van Den Hoogen B, Osterhaus M E and Fouchier R. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2004; 23:S25-32

Mejias A, Chavez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus : a not so new virus. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2004; 23:1-10

Si tratta di due lavori (uno europeo, l'altro statunitense) che riassumono i dati biologici, epidemiologici, clinici e i possibili approcci diagnostici relativi a questo "nuovo" agente virale responsabile di infezioni alle alte e basse vie respiratorie sia nella popolazione infantile sia in quella adulta. In questo caso la novità è legata essenzialmente al miglioramento delle capacità diagnostiche, dal momento che in realtà l'hMPV è in circolazione da almeno 50 anni, come dimostrato da studi retrospettivi di sieroprevalenza.

Il lavoro olandese espone in maniera più schematica e dettagliata il ruolo epidemiologico e clinico di questo virus nei vari gruppi di pazienti ospedalizzati (bambini, anziani, immunocompromessi) ed in comunità e fornisce brevi ma chiare indicazioni sugli strumenti diagnostici (colturali e biomolecolari) a disposizione. Il lavoro degli Autori texani accenna invece ai meccanismi patogenetici e si sofferma sul ruolo di copatogeno dell'hMPV insieme ad altri virus respiratori (in particolare all'RSV) che presentano andamenti stagionali sovrapponibili.

Van den Hoogen B, Van Doornum G J J, Fockens J C et al. Prevalence and Clinical Symptoms of Human Metapneumovirus Infection in Hospitalized Patients. *The Journal of Infectious Disease* 2003; 188:1571-7

Il lavoro, degli stessi Autori che per primi nel 2001 descrissero questo nuovo agente, classificato insieme al pneumovirus aviario all'interno del genere *Metapneumovirus* (sottofamiglia *Pneumovirinae*, famiglia *Paramyxoviridae*), riporta i risultati di uno studio retrospettivo, condotto tra settembre 2000 e febbraio 2002, su 685 campioni provenienti dalle vie aeree di pazienti affetti da infezioni respiratorie, ospedalizzati e rappresentativi di tutte le età. Secondo quanto riportato, l'hMPV sarebbe secondo solo all'RSV per frequenza di isolamento (7% versus 18%), con una distribuzione sostanzialmente sovrapponibile per le due specie virali quanto a fasce d'età (RSV in realtà sembrerebbe rivestire un'importanza maggiore rispetto a hMPV nei primi mesi di vita) e gruppi a maggior rischio. Come sottolineato dagli Autori però, tali percentuali sono forse viziate dall'utilizzo di strumenti diagnostici caratterizzati da sensibili-

tà diverse: metodi colturali per la ricerca di RSV, virus influenzali e parainflenzali e invece metodi biomolecolari per hMPV. Considerata comunque l'indubbia importanza epidemiologica di questo nuovo paramyxovirus, viene sottolineata la necessità di estendere anche ad esso le indagini virologiche condotte "di routine" nella diagnostica delle infezioni respiratorie.

Williams J V, Harris P A, Sharon J et al. Human Metapneumovirus and Lower Respiratory Tract Disease in Otherwise Healthy Infants and Children. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350(5):443-50

In 248 di 408 campioni, risultati negativi a precedenti indagini virologiche e prelevati in un periodo di 25 anni (1976-2001) da bambini affetti da infezioni alle basse vie aeree (polmoniti, bronchioliti, laringotracheobronchiti) per uno studio longitudinale di prevalenza delle infezioni respiratorie, è stato possibile ricercare, tramite indagini colturali e biomolecolari, il genoma di hMPV. Di questi, 49 (20%) sono risultati positivi. Estrapolando il risultato all'intera coorte di bambini inseriti nello studio, gli Autori riportano una prevalenza di infezione da hMPV pari al 12%, intermedia tra quelle osservate per RSV (15%) e per i virus parainflenzali (10%), sebbene, anche in questo caso, il confronto delle rispettive prevalenze sia inficiato dai diversi approcci diagnostici utilizzati. Come in altri studi è stato verificato l'andamento stagionale dell'infezione (il 78% dei casi si sono verificati nel periodo dicembre-aprile), la spiccata suscettibilità dei bambini piccoli, in particolare di quelli di età inferiore all'anno e la sostanziale assenza, almeno nella popolazione infantile, di infezioni asintomatiche.

Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M et al. Human Metapneumovirus Associated with Respiratory Tract Infections in a 3-Year Study of Nasal Swabs from Infants in Italy. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41 (7): 2987-91

Il lavoro riporta i dati italiani di prevalenza dell'infezione da hMPV, registrati nel corso delle stagioni invernali-primaverili (gennaio-maggio) di tre anni consecutivi (2000-2002), nei bambini di età inferiore ai 2 anni, ricoverati per affezioni respiratorie acute presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa.

Il 25% dei tamponi nasali analizzati risultò positivo alla ricerca, tramite RT-PCR, del genoma di hMPV; inoltre ben 9 di questi 23 campioni positivi, risultarono positivi anche alla ricerca di altri virus respiratori (RSV, CMV, adenovirus, influenzavirus A e parainfluenzavirus 3). Oltre a riportare dati di prevalenza maggiori rispetto ad altri lavori europei, questo studio italiano correla più strettamente l'infezione da hMPV alla severità della sintomatologia: il 64% dei piccoli pazienti infetti da hMPV ed il 56% dei bambini con infezioni miste (hMPV insieme ad un altro virus respiratorio) presentarono infatti quadri di broncopneumite, contro il 16% dei pazienti infettati da agente diverso da hMPV. Come sottolineato dagli stessi Autori, tali risultati sono probabilmente legati al tipo di popolazione considerata, che corrisponde strettamente alla fascia d'età più colpita, ma, in ogni caso, non può che sollecitare ulteriori indagini in altre realtà italiane.

Cane P.A., Van den Hoogen B.G., Chakrabarti S. et al. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem

cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. Bone Marrow Transplantation (2003) 31, 309-10

Si tratta del "case-report" relativo al decesso per insufficienza respiratoria di una giovane donna affetta da leucemia linfoblastica acuta, sottoposta ripetutamente a trapianto di cellule staminali che, a distanza di una settimana dall'ultimo trapianto sviluppò un quadro di polmonite con infiltrati interstiziali e alveolari. Alla negatività delle ricerche microbiologiche nei confronti di patogeni noti, sia di natura batterica che virale, seguì il rilevamento, tramite RT-PCR, del genoma di hMPV. Il ruolo causale di tale agente non poté essere dimostrato in maniera definitiva ma questa segnalazione si associa ad altre che analogamente riportano la presenza di questo virus in quadri di gravi polmoniti a carico di pazienti ematologici.

Maertzdorf J, Wang C K, Brown J B et al. Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assay for Detection of Human Metapneumoviruses from All Known Genetic Lineages. Journal of Clinical Microbiology 2004, 42 (3): 981-6

A tutt'oggi sono stati riconosciuti due sierotipi di hMPV, designati rispettivamente, in analogia all'RSV, sierotipo A e B, ciascuno dei quali, a sua volta, comprende due sottotipi: A1, A2 e B1, B2.

Le prime indagini molecolari messe a punto utilizzavano, come target per l'amplificazione, un frammento di 170 bp del gene L, codificante la polimerasi virale. L'RT-PCR così ideata, pur riconoscendo i quattro tipi noti di hMPV, non presentava però la medesima sensibilità nei confronti dei ceppi appartenenti al sierotipo B, per la presenza di un numero significativo di mismatches tra target e primers. Questo lavoro riporta i risultati ottenuti con un altro metodo molecolare, messo a punto proprio per garantire la stessa efficienza di rilevazione nei confronti dei quattro tipi di hMPV. Si tratta di una RT-PCR in real-time, il cui target è rappresentato da sequenze conservate all'interno del gene codificante la nucleoproteina virale, caratterizzata da un'alta specificità e da una sensibilità definita da un limite di rilevazione di 5-10 copie di RNA target nel campione analizzato.

MICOBATTERI

a cura di FERRUCCIO MANDLER

Scarparo C, Ricordi P, Ruggiero G, Piccoli P-Evaluation of the fully automated MGIT 960 System for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460 method-J Clin Microb 2004;42(3):1109-1114

Da parte degli AA di Vicenza un accurato studio sulla possibilità di aggiornare l'internazionalmente convalidato ed accettato sistema impiegante il 460 nella valutazione della resistenza dei micobatteri. Studio eseguito su 100 isolati clinici con il MGIT 960 completamente automatico in paragone con il 460 radiometrico avendo come referenza il metodo alle proporzioni con agar. Il metodo alle proporzioni ed il sistema 460 sono stati impiegati come metodo di referenza per risolvere i discordanti risultati di SM, INH, RMO e EMB (una combinazione nota come SIRE)

e PZA rispettivamente. L'agreement generale è risultato del 96% per SIRE, del 92% per PZA. Per SIRE sono stati trovati 26 casi di discrepanza e sono stati risolti in favore del sistema 960 in 8 casi e in favore del sistema 460 in 18 casi. Il sistema M960 ha prodotto 8 very major errors (VME) e 10 major errors (ME) mentre il sistema B460 ha rilevato 4VME e 4ME. Queste variazioni non sono state riscontrate statisticamente rilevanti. Ambedue i sistemi hanno esibito una eccellente performance ma un numero più elevato di VME è stato osservato con il sistema 960 alle concentrazioni critiche di EMB e SM. Per la PZA sono state osservate un totale di 8 discrepanze e sono state risolte in un caso in favore del sistema 960 e in un caso in favore del sistema B460. In conclusione per gli AA il sistema 960 può rappresentare una valida alternativa al B460 nei tests di sensibilità del Mt. Il miglioramento deve riguardare le contaminazioni nel test MGIT, frequenza di contaminazioni che può essere migliorata

Pletz MW, De Roux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H-Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis; a prospective, randomized study-Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):780-2

Moxifloxacin è oggi il fluorochinolone più attivo in vitro sul Mt. Dati su tests in vivo su pazienti non sono disponibili. Il presente studio riguarda la valutazione su 17 pazienti nei quali dopo 5 giorni di monoterapia con INI e moxifloxacin vi è stata una notevole diminuzione di CFU per ml nello sputo di ambedue i gruppi e rispettivamente di 0.209 e 0.273 log(10). Per gli AA la moxifloxacin esercita un'attività battericida precoce paragonabile a quella dell'INI

Huang TS, Lee SS, Tu HZ e 5 coll-Use MGIT 960 for rapid quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex in ciprofloxacin and ethionamide-J Antimicrob Chemother 2004, 18feb, e pub ahead the print

Lavoro eseguito in Cina. Studio eseguito su 46 ceppi di Mt con valutazione di MIC di ciprofloxacin ed etionamide eseguita con MGIT 960 e test con agar. In conclusione ai dati (esposti accuratamente nel testo) MGIT ha dato risultati comparabili agli standard NCCLS avendo il vantaggio di risposta più rapida (in media 5-17 giorni) e facile possibilità di standardizzazione

Rodriguez JC, Cobrian L, Lopez M, Ruiz M, Jimenez I, Royo G-Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*-J Antimicrob Chemother 2004;12 Feb, e pub ahead the print

Studio spagnolo di valutazione di vari farmaci con cmi. Le conclusioni tratte dai dati microbiologici e da quelli della concentrazione di farmaci nel siero e nei tessuti hanno evidenziato che dei fluochinoloni indagati la ciprofloxacin è stata quella meno attiva mentre la moxifloxacin è risultata la più attiva. Linezolid esercita su Mt eccellente attività e questo deve far considerare l'utilità di questo trattamento.

Lari N, Rindi L, Bonanni D, Tortoli E, Garzelli C-Beijing/W *Mycobacterium tuberculosis* in Italy-Emerg Infect Diseases 2004;10(5):958-959

La tipizzazione molecolare del Micobatterio tubercolare ha messo in evidenza un gruppo di ceppi

etichettati Beijing (Pechino) associati alla farmaco resistenza. La malattia che essi provocano è di prognosi grave spesso letale. I ceppi sono prevalenti in Asia ma sono stati descritti quasi ovunque e specie nelle zone dell'Asia Russia hanno costituito sede di indagini estese. La presenza di questi ceppi in Italia non era rilevata per carenza di indagini ma, oggi, si deve al gruppo di Pisa la prima indagine sistematica italiana eseguita su 245 ceppi isolati in Toscana. Questi AA si soffermano su 7 ceppi di cui 5 isolati da pazienti nati in Cina, ma anche due casi italiani sono denunciati. I dati riferiti non evidenziano la diffusione fra i giovani come altrove osservato e i due casi italiani non permettono osservazioni. Questi dati invitano a sollecitare uno studio italiano di diverse proporzioni e non limitato ad una singola regione data la possibilità di contagio

Ravn P, Munk M, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren J, Nielsen LN, Jensen AK, Andersen P, Welding K-The diagnostic potential of the Quantiferon-RD1 test in patients with active tuberculosis-14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Praga, Repubblica Ceca, 1-4 maggio 2004, 0411.

Studio di CFP10 e ESA6 nel sangue intero e paragone con microscopia e coltura: indagine eseguita su 82 pazienti di cui 51 con TB attiva e 31 senza TB. QFN-RD1 positiva nel 82% dei TB e negativa in tutti i sani. Sensibilità del 82%, specificità del 100%. Risultato superiore a quello valutato con microscopia e coltura. Conclusioni degli AA danesi: "la sensibilità è alta in pazienti extrapulmonari e QFN-RD1 serve come test addizionale laddove il materiale non è disponibile per M/C. Nessuno dei sani ha risposto ma il 40% dei pazienti ad alto rischio ha risposto il che fortemente suggerisce il rilievo di una latente TB. I pazienti positivi vanno seguiti"

Ruiz-Serrano MJ e 7 col/ fra cui Bouza E-It is necessary to incubate for eight weeks specimens submitted to the mycobacteriological laboratory?- 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Praga, Repubblica Ceca, 1-4 maggio 2004, poster 1485

Gli AA di Madrid sulla base di uno studio condotto su 1769 micobatteri nel periodo 200-2002 con isolamento di 987 MTB, 699 MAC e 163 MNT riferiscono che la riduzione del tempo di incubazione da 8 a 6 settimane non ha coinvolto una significativa riduzione del numero di micobatteri coinvolti ed ha permesso risultati più precoci che sono stati trasmessi ai clinici. Lo studio è stato basato su semine in MGIT e LJ piruvato.

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

a cura di MANUELA PEGORARO

T. Heikkinen, T. Chonmaitree. Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media. Clinical Microbiology Reviews Apr. 2003; 16: 230-241
Nel 30% circa dei casi di otite media acuta (AOM) le indagini colturali condotte a partire dalle secrezioni provenienti dall'orecchio medio risultano negative e solo nel 20% dei casi il fallimento terapeutico può essere imputato a meccanismi di antibiotico resistenza. Questi dati hanno indotto gli

Autori ad indagare il ruolo diretto di agenti virali responsabili di infezioni respiratorie (dal momento che tali infezioni rappresentano il più importante fattore predisponente) nell'eziopatogenesi dell'AOM. Il lavoro riporta i risultati di studi pluriennali volti a rilevare la presenza di virus respiratori nel nasofaringe di bambini affetti da otite: l'applicazione delle tecniche molecolari ha evidenziato la presenza di virus come RSV, influenzavirus A e B, parainfluenzavirus tipo 1, 2, 3, adenovirus e rhinovirus nel 90% dei casi, contro il 30-50% rilevato con tecniche virologiche convenzionali.

RSV, influenzavirus A e B, parainfluenzavirus tipo 1, 2, 3 sono stati rilevati anche nelle secrezioni prelevate tramite timpanocentesi nel 72% dei pazienti: se la presenza di alcuni di questi agenti può essere legata semplicemente ad un passaggio "passivo", ad altri (in particolare RSV e rhinovirus) gli Autori attribuiscono un ruolo attivo, di danno diretto.

D.A. Kafetzis, H.A. Tsolia, G. Liapi, J. Mathiaoudakis, K. Kallergi. Otitis and respiratory distress episodes following a respiratory syncytial virus infection. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1006-1010.

Gli Autori dimostrano che RSV è un importante co-fattore nell'insorgenza di otite media acuta (AOM) in bambini sotto i 2 anni di età ricoverati per distress respiratorio. Il lavoro è stato condotto osservando 347 piccoli pazienti, di cui poco più della metà RSV positivi (prevalentemente affetti da bronchiolite). L'AOM fu diagnosticata nel 16.8% dei bambini rsv positivi rispetto all'8.3% di quelli rsv negativi durante la degenza, e nel 10.4% versus il 5.8% rispettivamente dopo 6 settimane dalla dimissione (differenze statisticamente significative).

M.C. Zambon, J.D. Stockton, J.P. Clewley, D.M. Fleming. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. Lancet 2001; 358: 1410-1416.

Il Lavoro riporta i risultati di un'indagine epidemiologica volta a stabilire il ruolo eziologico rispettivamente di influenzavirus A, B e virus respiratorio sinciziale A e B nelle sindromi simil influenzali di soggetti appartenenti a tutte le fasce d'età, non ospedalizzati, nel corso di 3 stagioni invernali ('96-'97, '97-'98, '98-'99). I risultati riportati dimostrano non solo che, nei periodi considerati, le due specie virali circolarono insieme in tutte le fasce d'età (con una netta prevalenza del tipo A sia per quanto riguarda influenzavirus che RSV), ma anche che RSV risultò responsabile di una percentuale di quadri simil influenzali variabile dall'11% al 22% nei soggetti al di sopra di 15 anni. Questi dati rivestono ovviamente un importante significato di fronte alla disponibilità di terapie antivirali specifiche.

J.M. Navarro-Mari, E. Palacios Del Valle, M. Pèrez-Ruiz, M. De La Rosa. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infections. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 959-963.

Al fine di stabilire il preciso ruolo eziologico dei virus influenzali e del virus respiratorio sinciziale in bambini di età inferiore ai 2 anni, ospedalizzati per infezione respiratoria acuta (IAR) nei mesi in cui massima è la circolazione di entrambe le specie, gli Autori, nel corso di 3 anni, hanno processato oltre 500 tamponi nasali di altrettanti piccoli pazienti. Nella totalità della popolazione considerata, RSV è risultato responsabile del 78.3% delle ospedalizzazioni

per IAR vs il 18.3% di influenzavirus: nei bambini al di sotto di 6 mesi il ruolo di RSV è ancora maggiore rispetto ai virus influenzali (88.6% vs 11.4%), mentre nella fascia compresa tra 6 mesi e 2 anni di età le percentuali passano al 65.8% per RSV e 32.5% per influenzavirus.

COMMENTO A.....

a cura di VALERIA GHISSETTI

Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, Farinati F, Missale G, Smedile A, Tiribelli C, Villa E, Raimondo G. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. Gastroenterology, 2004, Jan, 126(1), 347-50

Il lavoro si inserisce nel contesto dell'ampio e complesso dibattito sulla rilevanza clinica dell'infezione occulta da virus dell'epatite B (HBV) intesa come presenza del DNA virale (HBV DNA), evidenziato con metodi molto sensibili che si basano sulla reazione di Polymerase Chain Reaction (PCR), nel tessuto epatico di soggetti HBsAg negativi e per lo più non viremici. Gli Autori portano importanti evidenze sulla presenza di questo tipo di infezione nel fegato di pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC), sul rischio ad essa associato di sviluppare HCC e sui meccanismi molecolari che caratterizzano l'infezione occulta da HBV. In particolare, gli Autori dimostrano dal punto di vista molecolare l'integrità dei sistemi di replicazione e di espressione genica di HBV nell'infezione criptica, e quindi anche l'integrità dei potenziali meccanismi che concorrono a determinare la trasformazione oncogena dell'epatocita. L'infezione cronica da HBV è, infatti, considerata uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC attraverso meccanismi di azione di tipo diretto e indiretto. I primi si riferiscono alla capacità del virus di integrarsi nel genoma dell'epatocita e di produrre proteine (X e forme troncate pre-S e S) che sono potenti attivatori della trascrizione di geni che presiedono alla proliferazione cellulare, mentre i secondi sono legati alla persistenza di un danno cronico di tipo necroinfiammatorio che progredisce da epatite cronica a cirrosi e da qui a HCC.

Gli Autori sono da tempo impegnati nello studio dell'infezione criptica da HBV, con lavori pubblicati sulle più autorevoli riviste scientifiche, a partire dalla importante segnalazione sul New England Journal of Medicine nel 1999, su come questo tipo di infezione sia frequente nei pazienti con epatite cronica da virus C (HCV) e alla sua presenza sia associata una ridotta risposta alla terapia con interferone nei pazienti HCV positivi.

Nel presente lavoro, gli Autori studiano HBV nel tessuto tumorale e nella controparte non tumorale di 107 pazienti con HCC e di 192 pazienti con epatite cronica HBV correlata, tutti HBsAg negativi nel siero. La sierologia per marcatori di infezione pregressa da HBV era disponibile per 82 pazienti con HCC, 25 dei quali positivi per anti-HBc (30.5%) e per 119 pazienti con epatite cronica (33 anti-HBc positivi, 27.7%). La ricerca di HBV DNA è stata eseguita su tessuto epati-

co mediante PCR per 4 diverse regioni genomiche di HBV, con set di primers indipendenti: la regione pre-S, quella precore-core, quella della polimerasi e la regione X. La definizione di epatite B occulta prevedeva la presenza di sequenze riferite ad almeno due regioni genomiche di HBV. I campioni positivi per HBV occulto sono stati quindi sottoposti ad analisi di sequenza per stabilire se lo strain identificato fosse mutato e che livello di divergenza fosse presente tra strain isolati dal tessuto tumorale rispetto a quelli isolati dalla controparte non tumorale. Per stabilire l'integrità della replicazione di HBV è stato ricercato il cccDNA nei campioni di tessuto positivi, mediante PCR selettiva, associata a digestione enzimatica degli estratti di DNA in modo da consentire l'amplificazione solo dei campioni contenenti la forma cccDNA. In un gruppo di 24 campioni di tessuto tumorale e non tumorale positivi per il cccDNA di HBV è stata effettuata un'analisi di espressione genica per i trascritti delle regioni S, core e X.

L'infezione occulta da HBV è risultata presente nel 63.5% dei pazienti con HCC e nel 32.8% di quelli con epatite cronica. Gli Autori riportano una significativa associazione tra infezione occulta da HBV e HCC ($P < 0.0001$, odds ratio: 3.6). Considerando la positività sierologica per anti-HBc, l'infezione occulta era presente nell'84% dei pazienti con HCC e anti-HBc positivi e nel 56% di quelli anti-HBc negativi ($P = 0.01$). Gli Autori concludono quindi che se la positività sierologica per anti-HBc si associa nella maggior parte dei casi alla presenza di un'infezione occulta da HBV, la sieronegatività per anti-HBc non la esclude per nulla. Sulla base alla positività sierologica per il virus dell'epatite C, l'infezione occulta da HBV era significativamente più diffusa nel gruppo di pazienti anti-HCV positivi e con HCC (61,6%) rispetto a quelli con epatite cronica anti-HCV positivi (36,6%, $P < 0.001$, odds ratio per lo sviluppo di HCC di 2.9). Tra i pazienti anti-HCV negativi, l'infezione era diffusa in modo più importante in quelli con HCC rispetto a quelli con epatite cronica (odds ratio per lo sviluppo di HCC di 9.6).

In tutti i pazienti con HCC l'infezione occulta era presente in modo più rilevante nelle lesioni tumorali rispetto alla controparte non tumorale. Le analisi molecolari per valutare l'integrità della replicazione di HBV hanno evidenziato il cccDNA di HBV nella maggior parte dei casi di infezione occulta da HBV (66.7%) sia a livello delle lesioni tumorali che nella controparte non tumorale. L'analisi dei trascritti virali ha evidenziato la presenza di trascritti specifici per la regione S, X e core nella maggior parte dei campioni analizzati, sia di provenienza tumorale sia non tumorale, dimostrando in tal modo che nell'infezione occulta è presente una completa attività trascrizionale anche se a livelli bassi. L'analisi di sequenza degli strain di HBV responsabili di infezione criptica ha invece riscontrato una divergenza minima (<3%) tra sequenze nucleotidiche degli isolati dal tessuto tumorale rispetto a quelli provenienti dalla controparte non tumorale negli stessi pazienti, senza rilevare nessuna delle mutazioni descritte nella regione S per essere associate alla mancata espressione di HBsAg nel siero.

In conclusione, il lavoro degli Autori porta importanti evidenze che l'infezione occulta da HBV è fortemente

BIBLIOGRAFIA *selezionata*

associata allo sviluppo del carcinoma epatico grazie alla integrità dei meccanismi replicativi virali che, seppure a bassi livelli, mantengono uno stato di persistente infezione produttiva cui sottende un danno necroinfiammatorio che nel tempo può evolvere in cirrosi e da qui al carcinoma epatico.

Valeria Ghisetti
S.C. Microbiologia
Dipartimento di Patologia Clinica
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di
Torino
Ospedale Molinette, Torino

LIBRI *memo*

BREVE STORIA DELLA MEDICINA, DELLA DIAGNOSTICA E DELLE ARTI SANITARIE

Giuseppe Carugo, Roche Diagnostics Ed, pagine 78, distribuito a richiesta, su cui elenca, fatti, scoperte scientifiche, curiosità ed altro verificatesi negli anni. Infinita è la serie di notizie riportate, molte, la gran parte curiose e non note per cui il volumetto prende il lettore dall'inizio alla fine. È un excursus che parte dal 7000 ac per arrivare al 2002.

Per i nostri lettori alcuni riporti

- si fa risalire a circa 500.000 anni fa la cottura dei cibi che elimina i parassiti e i batteri
- lo scheletro dell'uomo preistorico di Giava (30.000 anni orsono) mostra segni di osteoartrite alla colonna vertebrale
- gli unici reperti di paleopatologia a disposizione sono relativi al rinvenimento di crani trapanati che presentano processi di rigenerazione ossea, per cui si può affermare che l'intervento veniva effettuato su un individuo vivo
- i Sumeri e i Babilonesi utilizzano i lieviti per produrre una bevanda simile alla birra attuale
- i medici cinesi introducono per primi la rilevazione del polso: ne rilevano 200 tipi differenti tra cui 21 considerati di esito letale
- Gli Assiri praticano un metodo efficace per "anestizzare": comprimono la carotide a livello del collo provocando la ischemia cerebrale ed uno stato semi-comatoso che prepara all'intervento chirurgico
- l'arcivescovo Alfano di Salerno traduce il "Premmon Physicon o De Natura homine" di Nemesio di Emesa, fondamentale testo della fisiologia e della medicina galenica dell'età ellenistica ed un trattato "De quattor humoribus". L'opera di Alfano è alla base del profondo rinnovamento della scuola di medicina di Salerno (1028)
- Avicenna medico arabo (980-1037) oltre che studiare l'aspetto delle urine, pubblica *il Canone* la più importante opera islamica di medicina (1030)
- Gerardo da Cremona traduce in latino numerosi testi scientifici, fra questi *Il Canone* di Avicenna che diventerà uno dei punti di riferimento della medicina medioevale e le opere mediche di Galeno (1134)
- Ruggero dei Frugardi (o di Frugardo) conosciuto come "Maestro Ruggiero da Palermo" un illustre membro della scuola salernitana può essere considerato il primo vero chirurgo: nel suo famoso "Chirurgia magistri Rogertii egli eleva la chirurgia a livello di una scienza basandola sull'anatomia" (1180)
- A Lucca Teodorico de' Borgognoni applica le prime rudimentali anestesie durante le operazioni chirurgiche

che ponendo sul viso del paziente spugne imbevute di oppio, giusquiamo e mandragola (1260)

- Fredrick Jacob Merck apre la farmacia a Darmstadt: 160 anni dopo inizierà a produrre alcaloidi in bulk, per merito di Emanuele Merck che fonda l'azienda (1688)
- Il prototipo di microscopio composto è costruito dall'olandese Antonio van Leeuwenhoek. Egli osserva per primo i globuli rossi e gli spermatozoi, che chiama "homuncoli" o "larve umane" Dieci anni più tardi osserverà anche i batteri, il cui significato resterà sconosciuto per altri 175 anni (1676)
- Onofrio Scauli Scassi pratica a Genova la prima vaccinazione antivaiolosa in Italia, con lo stesso materiale virale utilizzato da Jenner. Nello stesso anno Luigi Sacco scopre e sperimenta in Lombardia la vaccinazione con ceppi autoctoni (1800)
- Viene pubblicato il primo numero della rivista medica *The Lancet* (1823)
- Carlo Forlanini a Pavia fonda l'Istituto Medico Pneumatico per la cura della TBC. Nel 1882 utilizzerà lo pneumotorace artificiale che ha piena accettazione della medicina ufficiale solo nel 1912 Ettore Marchiafava e Angelo Celli confermano le osservazioni di Laveran e riescono a trasmettere sperimentalmente l'infezione malarica umana con iniezione endovenosa di sangue parassitato (1884)
- il 5 luglio sono isolati negli USA i primi ceppi di stafilococco aureo resistenti alla vancomicina (2002)
- in Inghilterra è costituita la prima banca di cellule staminali (2002)

Il volume che contiene diverse centinaia di osservazioni, per interesse, originalità, curiosità è altamente consigliato. Il Dr Carugo intervistato segnala che presenterà nel 2005 un volume con il doppio di segnalazioni di quello citato, che parlerà di teriaca (PS: la teriaca è un antico medicamento di origine alchimistica cui si attribuivano poteri straordinari), di aforismi, dei premi Nobel. Il volume è distribuito gratuitamente da Roche Diagnostics e chi è interessato può richiederlo alla Ditta o all'autore.

F.M.

CASES IN MEDICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES THIRD EDITION.

Peter H. Gilligan, M. Lynn Smiley, Daniel S. Shapiro- ASM Press, Washington, D.C., U.S.A., 2002, pagine 354, costo \$ 49.95.

La terza edizione, aggiornata ed ampliata, è rivolta agli studenti di discipline scientifiche, ma rappresenta

anche un utile mezzo di aggiornamento in epidemiologia, diagnosi di laboratorio, patogenesi, terapia e prevenzione delle malattie infettive per i microbiologi clinici ed i medici infettivologi.

Nel libro sono presentati 68 casi "sconosciuti" con la descrizione della storia clinica di pazienti, giunti all'osservazione degli Autori in due ospedali universitari. Ogni caso è accompagnato da domande per valutare la preparazione del lettore in quattro campi: 1- caratteristiche dell'agente eziologico; 2- patogenesi e caratteristiche cliniche; 3- epidemiologia; 4- prevenzione e, per alcuni casi, terapia e resistenza. Il libro è riccamente illustrato (112 fotografie a colori) con immagini (morfologia microscopica dei microrganismi, morfologia delle colonie su terreni di coltura, prove di laboratorio, radiografie, lesioni patologiche) che sono di valido aiuto per il riconoscimento dell'eziologia dell'infezione. L'introduzione delle tecniche diagnostiche avanzate, come PCR in casi selezionati, aumenta ulteriormente il valore della pubblicazione. Particolare attenzione è rivolta alla microbiologia cellulare, studio dell'interazione microrganismo e cellula bersaglio dell'ospite.

Ad un capitolo introduttivo sulla diagnosi di laboratorio delle malattie infettive seguono sette sezioni dedicate a: 1- infezioni del tratto genitourinario; 2- infezioni delle vie respiratorie; 3- infezioni gastroenteriche; 4- infezioni della cute e dei tessuti molli; 5- infezioni del sistema nervoso centrale; 6- infezioni sistemiche;

7- malattie infettive emergenti e riemergenti. Lo scopo del capitolo introduttivo è fornire una rassegna pratica, precisa e critica sulla validità dei differenti approcci e metodi di cui il laboratorio dispone per la diagnosi delle malattie infettive. Questi approcci sono parte integrante dei casi, la cui analisi serve come eccellente mezzo d'apprendimento per clinici e laboratoristi. Nella discussione sono presi in considerazione diagnosi differenziale, evidenza in medicina ed aspetti costo-beneficio. All'inizio di ogni sezione vi è una breve introduzione con una lista di patogeni selezionati e la descrizione delle loro principali caratteristiche. Di particolare interesse è la sezione relativa alle malattie infettive emergenti e riemergenti.

In copertina si trova una tabella con i valori ematocritici normali ed alla fine del volume un ricco glossario di termini scientifici. La discussione di ogni caso è seguita da riferimenti bibliografici aggiornati.

Il libro presenta una simpatica veste editoriale e può essere considerato un compendio pratico, aggiornato ed utile, anche a scopo didattico. I casi clinici sono interessanti e presentati molto bene in maniera da rendere piacevole lo studio della microbiologia medica e delle malattie infettive. La lettura è consigliata a tutti coloro che si occupano di microbiologia clinica, controllo delle infezioni e malattie infettive.

Laura Franzin

REPORTAGE congressi

DAL 14TH EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, PRAGA, 1- 4 MAGGIO 2004

Nella bellissima cornice della città di Praga, si è svolto, dal 1 al 4 maggio dell'anno in corso, il 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Numerose sono state le sessioni, workshop ed incontri con gli esperti delle varie branche della microbiologia, organizzati dall'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases).

L'appuntamento ha coinciso con l'ingresso della Repubblica Ceca nella Comunità Europea e tale evento ha reso l'incontro scientifico più suggestivo. Numerosi sono stati i partecipanti (6000 iscritti) provenienti da molti paesi europei ed extraeuropei. Il congresso annuale rappresenta un irrinunciabile occasione di incontro fra professionisti, che in tal modo possono confrontarsi sul piano scientifico ottenendo un arricchimento culturale reciproco.

Domenica 2 maggio ho avuto l'opportunità di ascoltare le varie relazioni presentate nella sessione dal titolo: *Novel molecular methods for bacteriological diagnosis*. Interessante la presentazione da parte di Sogaard M. (USA) dei risultati ottenuti con il metodo fluorescente di ibridazione *in situ* (FISH) applicato all'emocoltura. Questa tecnica consente nel tempo di 3,5 ore d'identificare i batteri responsabili di batteriemie. In pratica dal flacone di coltura del sangue (aerobio+anaerobio)

si allestisce un preparato colorato secondo Gram che consente di scegliere i probes necessari all'esecuzione del metodo FISH e che sono: *Sau* per i cocchi Gram-positivi, *Eco* e *Pae* per i Gram-negativi ed il *Cal* per i funghi. L'applicazione della tecnologia per la ricerca di *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* sembra consentire, dopo le prime esperienze, ottimi risultati, con un alto valore predittivo positivo e negativo. Il kit (Wolburn, MA, USA) sembra molto promettente ma non è ancora commercializzato in Italia.

Altra importante esperienza è quella presentata da Ploton C., del gruppo francese, sull'utilizzo della Polymerase Chain Reaction per la ricerca dei fastidiosi batteri responsabili di infezioni osteoarticolari. Infatti dai risultati ottenuti con la PCR è stato possibile riscontrare che *Kingella kingae* è responsabile del 33% dei casi di infezioni in pazienti pediatriche ed è il battere più frequentemente isolato dopo lo stafilococco aureo da campioni liquidi osteoarticolari. I risultati sono importanti anche perché sono stati confrontati con quelli ottenuti dalla coltura ottenuta inoculando il materiale in flaconi Bact/Alert Fan. La tecnica in PCR ha consentito di ottenere un risultato positivo per 15 campioni dei 77 negativi alla coltura. Infatti è noto che *Kingella* spp. è un battere Gram negativo del gruppo

Hacek difficile da coltivare.

La specie *Kingella kingae*, scoperta da Henriksen e Broke nel 1968 è un coccobacillo aerobio, gram-negativo, caratterizzato dalla produzione di emolisi di tipo beta. È inoltre non mobile, capnofilo e asaccarolitico, ossidasi positivo e catalasi negativo. Al Gram si presenta disposto a formare coppie o corte catene. È normalmente residente nelle membrane mucose e nel tratto respiratorio superiore dei bambini. Può causare numerose infezioni, infatti è agente etiologico di endocarditi, artriti, osteomieliti e batteriemie. La difficoltà di far crescere in coltura il battere ha determinato fino ad ora una sottostima della prevalenza delle infezioni che sembra destinata ad aumentare per le migliori possibilità di identificazione offerte dalle nuove tecnologie. Nell'ambito della sessione dal titolo: *The clinical relevance of rapid diagnostics*, ho trovato interessante quella di Michael G. Bergeron (Canada): Real Time PCR detection of group B streptococci (GBS) in less than one hour: a clinical revolution.

Tale relazione riguardava l'applicazione della Real Time PCR per la determinazione degli streptococchi di gruppo B direttamente da tamponi vaginali e rettali nel tempo inferiore ad un ora. Tale metodica può essere eseguita per il controllo delle gravide al momento del parto onde individuare la portatrici di SGB ed applicare il trattamento farmacologico solo sui soggetti positivi ottenendo un notevole risparmio economico. Di grande interesse, nell'ambito della stessa sessione, è stato l'intervento di Reller Barth: Point of Care testing in bacteriology and limitations.

Reller ha presentato i risultati ottenuti utilizzando l'Evidence Based Medicine per la valutazione dei test rapidi. Di molti test è stata analizzata la capacità di dare un valore aggiunto alla diagnosi attraverso il calcolo della probabilità post-test e pertanto i valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo. Il dottor Reller ha sottolineato l'importanza di conoscere questi dati riguardanti i test microbiologici poiché spesso vengono utilizzati anche se non sono di dimostrata efficacia. Ad esempio i test rapidi per la ricerca di *S. pyogenes* da tampone faringeo hanno sicuramente una buona specificità, ma dimostrano una minor sensibilità rispetto all'indagine colturale. Altre notizie sono emerse dalle relazioni del giorno 3 sulle tecniche microbiologiche innovative (*New technologies for microbiologicals diagnostics*).

Una tecnica EIA modificata può essere utilizzata per la ricerca di *Aspergillus* spp. su campioni di urina, siero, bal. La molecola ricercata è il Galattomannano che se presente con valore uguale o maggiore del cutoff (cutoff=1) indica un'alto rischio di infezione da Aspergilli per il paziente. In merito ai batteri anaerobi, Sydmon David R. ha presentato dati importanti sulle resistenze ai farmaci; spesso il fallimento terapeutico è collegato ad un dato di resistenza e pertanto l'esecuzione dell'antibiogramma per i batteri anaerobi si rivela necessaria.

Il congresso ha dedicato molto spazio alle resistenze batteriche e le relazioni sull'impiego delle tecniche di biologia molecolare hanno indicato l'utilità della RT_PCR per la determinazione di MRSA direttamente dal tampone utilizzato per il prelievo del materiale.

Questo consentirebbe di effettuare lo screening dei portatori nel tempo di 2 ore e conseguentemente

adottare le opportune precauzioni rivolte alla sorveglianza e cura delle infezioni da MRSA.

In campo virale numerose sono state le relazioni su tecniche che possono migliorare la diagnostica.

Tra le relazioni degli italiani, interessante è quella del gruppo di Siena (Cassone M., D'Andrea MM., Iannelli F., Oggioni MR., Rossolini GM., Pozzi G.)

Questa equipe ha sviluppato microarrays di DNA che possono essere utilizzati per individuare i geni codificanti per la resistenza dei batteri verso i macrolidi. Hanno messo a punto 109 probes oligonucleotidici per la rilevazione di 64 geni codificanti per la resistenza ai macrolidi.

I chips di DNA sono stati testati saggiando come controllo quindici ceppi di 7 specie batteriche: *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.gordonii* ed *E.coli*.

Il gruppo italiano dell'università di Padova si è distinto come esempio di centro di ricerca particolarmente qualificata. In particolare è stato dato rilievo alla relazione della Dott. Arianna Loregian: *Interaction between the subunits of Herpesvirus DNA polymerases; towards new antiviral targets*.

I poster presentati al Congresso ESCMID sono stati 1896 e tra questi va evidenziato quello del Gruppo di studio AMCLI sugli antimicrobici "capeggiato da G. Gesu", dal titolo: *Evaluation of the ability of Italian laboratories to detect beta-lactam phenotypes in Enterobacteriaceae: a proficiency study by the Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)*. In questo poster sono stati indicati i risultati di un'indagine sulla betalattamasi a spettro esteso (ESBL) eseguita in 60 laboratori italiani. Ne risulta che:

- a) solo 27/60 centri utilizzano il test di conferma per l'ESBL
- b) la rilevazione è abbastanza corretta quando sono in gioco enzimi ben noti
- c) la rilevazione è errata quando ESBL è espressa da geni insoliti ed in particolare dal gene CTX- M-1 per l'*E.coli* e dal gene TEM-52 per il *Proteus* spp.

Tra i poster dedicati ai virus spicca quello Loregian che insieme ad altri noti professionisti quali Appleton J., Hogle JM., Marsden HS., Coen DM., Palù G., ha eseguito uno studio per dimostrare che l'inibizione dell'attività interattiva della sub-unità catalitica ULS54 con la proteina accessoria UL44 inibisce la replicazione del DNA di Cytomegalovirus in quanto risulta essenziale per tale attività. Questo dato potrebbe essere utilizzato per la ricerca e sintesi di nuovi farmaci utili al trattamento delle infezioni causate dal Cytomegalovirus. Nel corso dell'anno 2005 il congresso ESCMID si svolgerà a Copenaghen e credo che i soci AMCLI dovrebbero partecipare e possibilmente portando dei contributi scientifici.

L'AMCLI potrebbe incentivare studi multicentrici promossi dai comitati di studio su tutto il territorio nazionale.

Lidia Ricci

BERNARDINO RAMAZZINI GIACE IN PADOVA

L'organizzazione di un Congresso Microbiologico in Padova (8-11 giugno 2004) ha invitato un gruppo di redattori a ricercare notizie storiche, poco note, inerti, alla città veneta. Non avendo ritrovato aspetti microbiologici non noti l'attenzione è stata polarizzata su un articolo comparso su Lancet il 15 novembre 2003 dal titolo Bernardino Ramazzini giace in Padova. Di questo articolo riportiamo alcuni aspetti salienti.

“Le più accurate ricerche storiche antiche indicano che Bernardino Ramazzini (1633-1714), fondatore della medicina occupazionale, morì in Padova e fu sepolto in una tomba senza nome nella chiesa della Beata Elena Enselmini, situata ove oggi si trova l'oratorio di San Francesco di Sales. Tuttavia una ricerca condotta nel 1914 ha mancato di identificare i suoi resti. Per risolvere il problema gli AA della presente nota hanno esumato il corpo per ulteriori ricerche.

Il famoso autore di *De morbis artificum diatriba*, un trattato sulle malattie dei lavoratori, Bernardino Ramazzini nacque in Carpi nel 1633. Ottenne un grado in Filosofia e Medicina nel 1659 e durante il suo lavoro di ufficiale medico del distretto di Carino e Marta nel ducato di Castro egli notò le miserevoli condizioni dei contadini locali, affetti per lo più da malaria che lui stesso contrasse. L'esperienza lo portò a valutare le condizioni di salute dei lavoratori che egli analizzò in modo sistematico. Morì nel 1717 professore all'Università di

Padova.

Note scritte sono concordi sul posto della sua tomba. Ancora nel 1914 in occasione del bicentenario della sua morte ad Arnaldo Maggiora, professore di igiene pubblica in Padova, fu chiesto di fare delle analisi sulla tomba, analisi che furono non conclusive. Il Maggiora scrisse che nella chiesa di San Francesco di Sales non esiste alcuna iscrizione che riguarda Bernardino Ramazzini (facendo riferimento alla lapide commemorativa che uno dei nipoti di Ramazzini aveva installato e dedicato).

Il Maggiora ritrovò un corpo che ritenne appartenere non a Ramazzini ma ad un prete (venendo questo anche identificato).

Gli AA del lavoro nella loro ricerca eseguita nella stesso posto tombale esaminato dal Maggiora riportano che al di là dei resti scheletrici si ritrovava un “segmento craniale” ragionevolmente di un uomo di 81 anni che potrebbe essere appartenuto a Ramazzini. L'analisi con il carbonio ha confermato che il resto potrebbe essere stato posto 255 anni fa compatibilmente con la data di morte di Bernardino Ramazzini. Il risultato del ritrovamento fa dire agli AA dello studio che contrariamente alle ricerche del 1914 le spoglie di Bernardino Ramazzini giacciono in Padova (riportato fedelmente e riassunto in parte da Terribile WM, Bellinati C, Panetto M, Zanobin G- Bernardino Ramazzini lies in Padua - The Lancet, 2003; 362 (9396), 1880-81)