

OPINIONI

di EUGENIO A. DEBBIA

Da quando è stato attuato il programma di Educazione Continua in Medicina si è scatenata una vera e propria corsa all'acquisizione dei crediti formativi pari a quella che può esservi per una delle tante raccolte a premi. Bisognerebbe capire se nello stesso tempo il bagaglio culturale dei partecipanti ne ha tratto giovamento. Personalmente, ritengo che tali crediti, nella formulazione attuale del programma, abbiamo inciso poco sul livello culturale dei microbiologi, anche perché molti, pur di ottenere crediti, hanno seguito corsi poco affini alla materia. Un riflesso negativo di questo fenomeno si osserva sul numero pubblicazioni scientifiche, poiché in concomitanza con l'attivazione di questo programma si è assistito ad una rapida riduzione dei lavori inviati alla Nostra Rivista, nonostante la potenziale elevata produzione scientifica dell'Associazione. Se si confrontano, infatti, i numeri dei riassunti inviati al nostro Congresso Nazionale con quelli relativi ai lavori pubblicati in extenso il rapporto è fortemente sbilanciato a sfavore di questi ultime. La trasformazione del materiale congressuale come riassunti, diapositive o poster richiederebbe relativamente poco lavoro in più per la realizzazione di un manoscritto. L'iter di un lavoro scientifico che prevede un primo confronto con

il Comitato Operativo di Redazione di Microbiologia Medica e una seconda fase di interazione con tutti i lettori della Rivista rappresenta un momento culturalmente più importante per l'aggiornamento scientifico di quanto possa essere un passivo accumulo di crediti. La pubblicazione è un modo per confrontare opinioni ed esperienze diverse, per fare il punto della situazione sui problemi attuali, per controllare cosa succede nel mondo al di fuori di quello individuato nel proprio laboratorio ove a volte si diviene discepoli di strumenti automatici o di informatori scientifici. Pertanto l'idea che il lavoro scritto non sia tenuto in completa considerazione nella carriera che si attua in ambienti diversi da quello universitario dovrà essere abbandonata anche alla luce delle nuove richieste di accreditamento delle pubblicazioni. Io ritengo tuttavia che ognuno di noi indipendentemente dalla sua provenienza "aziendale" debba avere delle motivazioni di fondo per aggiornarsi e rendere il suo lavoro sempre più all'altezza della sua professione.

Microbiologia Medica come pubblicazione ufficiale dell'AMCLI dovrebbe rappresentare uno dei principali riferimenti culturali degli iscritti all'Associazione proprio grazie al lavoro e al contributo di tutti.

BIBLIOGRAFIA *selezionata*

ANTIMICROBICI

a cura di SERGIO FRUGONI

LORACARBEF

Stock I, Grueger T, Wiedemann B- Natural antibiotic susceptibility of strains of *Serratia marcescens* and the *S.liquefaciens* complex: *S.liquefaciens* sensu stricto, *S.proteamaculans* and *S.grimesii*. Int J Antim. Agents. 2003 jul; 22(1):34-47

Ceppi di *S.marcescens*, *S.liquefaciens* complex, *S.liquefaciens* sensu stricto, *S.proteamaculans* e *S.grimesii*, sono state saggiate con 70 diversi antibiotici allo scopo di valutarne la naturale sensibilità o la naturale resistenza. Tutte le specie hanno mostrato resistenza naturale a benzilpenicillina, oxacillina, cefaclor, cefazolina, cefuroxime, lincosamidi, streptogramine, a numerosi macrolidi, glicopeptidi e rifampicina. I ceppi hanno mostrato una naturale sensibilità agli aminoglicosidi, ticarcillina, ureidopenicilline, carbapenemi, chinolonici, aztreonam, antifolati e alle le nuove cefalosporine. La sola *S.marcescens* ha mostrato resistenza naturale a Loracarbef, tetraciclina, amoxicillina, amoxicillina/ac.clavulanico.

Molina GM, Cordoba J, Monsolivi A, Diosdado N, Gobernado M-*Haemophilus influenzae* and betalactam resistance: description of bla TEM gene deletion. Rev Esp Quimioter. 2003 jun; 16(2): 195-203

Sono stati studiati 177 ceppi di *H.influenzae* isolati dal tratto respiratorio, la maggior parte dei quali produttori di beta lattamasi. Per lo studio e la caratterizzazione dei geni

TEM e ROB sono state utilizzate un considerevole numero di cefalosporine cromogeniche. Un considerevole numero di ceppi sono risultati portatori del gene TEM. L'aumento di resistenza a loracarbef e cefaclor è da mettere in relazione alla presenza del gene TEM.

Aljitawi OS, Krishnan K, Curtis BR, Bougie DW, Aster RH. Serologically documented loracarbef (Lorabid)-induced immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2003 may;73(1):41-3.

È riportato il primo caso clinico dove loracarbef associato a corticosteroidi sistemici, induce una severa trombocitopenia.

Stock I.-Natural antibiotic susceptibility of *Proteus* spp., with special reference to *P.mirabilis* and *P.peneri* strains. J Chemoter. 2003 feb;15(1):12-26

Ceppi di *P.mirabilis* e *P.peneri* sono stati saggiati con 71 antibiotici e hanno mostrato naturale resistenza a penicillina G, oxacillina, lincosamidi, glicopeptidi, rifampicina.

Entrambe le specie sono naturalmente sensibili agli aminoglicosidi, ureidopenicilline, carbapenemi, aztreonam, chinolonici, ed ad alcune cefalosporine. Loracarbef si è dimostrato attivo nei confronti di *P.mirabilis* ma non attivo nei confronti di *P.peneri*.

Bennet R, Eriksson M, Nord CE. The fecal microflora of 1-3-month-old infants during treatment with eight oral antibiotics. Infection. 2002 jun;30(3) : 158-60.

È stata esaminata la flora batterica intestinale di neonati in trattamento antibiotico con loracarbef, amoxicillina, penoximetilpenicillina, pivampicillina, cefaclor, cefadroxil,

eritromicine e cotimossazolo. Il trattamento, ha evidenziato una notevole diminuzione, a livelli rilevanti, di Bifidobatteri, Bacteroides e Lattobacilli con tutti gli antibiotici utilizzati fatta eccezione per loracarbef.

EVIDENCE-BASED MEDICINE

a cura di GIUSEPPE GIOCOLI

C Piersimoni e C Scarparo. Minireview. Relevance of Commercial Amplification Methods for Direct Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex in Clinical Samples. Journal of Clinical Microbiology Dec. 2003; 41: 5355-65

Gli autori, pur senza menzionarle in modo esplicito, spiegano l'utilità delle procedure bayesiane. Cito sintetizzando: "La specificità dei CDAT è elevata ma non la sensibilità: un CDAT negativo non esclude pertanto la tbc e, in sostanza, le decisioni del curante dipendono dal giudizio clinico...". Dunque: "è nei pazienti con es. microscopico negativo ma elevato sospetto clinico che i CDAT si dimostrano in special modo convenienti", mentre: "considerati i costi, il loro uso nei pazienti con probabilità a priori di tbc molto basse o molto alte è uno spreco di risorse". Infine: "... è necessario valutare sensibilità e specificità dal punto di vista clinico oltre che da quello analitico. Molto spesso gli eccellenti risultati della letteratura si riferiscono alle prestazioni analitiche piuttosto che alla diagnosi clinica".

Z Borrill, C Houghton, P Sestini, P J Sullivan. Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine. BMJ Nov. 2003; 327: 1136-8

La rilevanza dei test molecolari per la ricerca del micobatterio tuberculare nel lavaggio bronchiale è vista, con una diversa angolazione, in un'analisi retrospettiva della diagnosi e del monitoraggio delle pneumopatie in un'università britannica. "Una pratica clinica fondata sull'evidenza scientifica è un obiettivo primario del governo clinico," affermano gli autori (tra i quali P. Sestini di Siena). "In tale ottica, bisogna convenire che l'efficacia di qualsiasi terapia dipende da una diagnosi accurata. Tuttavia gli studi di accuratezza diagnostica sono spesso mal eseguiti e affetti da errori metodologici". Dopo un'estesa ricerca bibliografica, gli pneumologi hanno allora classificato gli studi di validazione dei test da loro preferiti secondo i criteri dell'Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Ebbene, nella scala delle evidenze scientifiche, solo la metà dei test diagnostici e solo un quinto di quelli utili per il monitoraggio sono classificabili ai livelli più alti. In particolare, se l'affidabilità di un risultato positivo per il micobatterio tuberculare nel lavaggio bronchiale è elevata (livello 1c, specificità dimostrata), non è altrettanto per l'esclusione dell'infezione se il risultato è negativo. La sensibilità lascia infatti a desiderare e inoltre la validità degli studi effettuati a proposito scende al livello 4, perchè minata da difetti inerenti il disegno statistico (studi caso-controllo) o le modalità relative al confronto con il gold-standard.

Nel capitolo dal titolo I livelli di evidenza ed i gradi di raccomandazione, al sito web dell'Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM), si può leggere: "Cosa possiamo fare quando l'inderogabile necessità di fornire

una guida al clinico urta contro la mancanza di un'evidenza sicura? Pur facendo del nostro meglio, non ci resta che sottolineare i limiti dei consigli che siamo in grado di fornire" www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. E' questo lo spirito che ha guidato Borrill e colleghi nella loro ricerca ed essi segnalano nelle conclusioni "la necessità di studi di accuratezza diagnostica di profilo più alto". Ne va della qualità e della stessa possibilità di eseguire le Revisioni sistematiche, lo strumento principe per un'evidenza di massimo livello.

P Tang, M Louie, SE Richardson, et al. Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. CMAJ [early online release 2003 Dec 2]. Available: www.cmaj.ca
RAM Fouchier, ADME Osterhaus. Laboratory tests for SARS: Powerful or peripheral? CMAJ. JAN. 6, 2004; 170 [early online release 2003 Dec 2]. Available: www.cmaj.ca

Parlando di test per le infezioni respiratorie, è forse possibile ignorare la SARS? Ai primi di dicembre 2003 il Canadian Medical Association Journal ha pubblicato un articolo sull'interpretazione dei test per la SARS alla luce dell'esperienza di Toronto, con un commento a cura di Ron Fouchier e Ab Osterhaus, virologi all'Erasmus Medical Center di Rotterdam. I ricercatori enumerano le molte difficoltà (tuttora presenti) connesse alla validazione dei primi test molecolari - come l'assenza di un gold standard e l'eterogeneità nell'esecuzione - e illustrano le analisi retrospettive che, malgrado questi problemi, sono state eseguite per correlare i dati di laboratorio con i dati clinici ed epidemiologici dell'outbreak di Toronto. La principale conclusione è che la presentazione clinica e la storia di un contatto rimangono le pietre miliari della diagnosi precoce di SARS. "Nè la prima, nè la seconda generazione della RT-PCR sono in grado di fornire risultati definitivi per il SARS-CoV - nè in caso di risultati negativi nè per singoli risultati positivi," sostengono Fouchier e Osterhaus. Le cose sono alquanto migliorate con i test di seconda generazione, ma "il problema è che - a paragone di altre infezioni respiratorie - il carico virale nella fase iniziale della malattia è molto basso," spiegano; "urge pertanto migliorare la sensibilità". Attualmente si stanno sperimentando su larga scala sequenze geniche alternative, ad es. quelle del gene nucleocapsidico in luogo di quelle del gene della replicasi. "Ma è difficile che ciò sconvolga le attuali strategie in caso di nuove epidemie," concludono i virologi. Ecco una malattia per la quale non disponiamo ancora di test sicuri. Ed è forse opportuno meditare sulla realistica posizione del CEBM di Oxford sulla migliore evidenza disponibile.

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI

a cura del COMITATO DI STUDIO AMCLI
DELLE INFEZIONI SESSUALMENTE
TRASMESSE (CoSIST)

Van Hal SJ, Post JJ-An unusual cause of an epidural abscess.- MJA 2004; 180 (1): 40-41

Dal Medical Journal of Australia un dilemma diagnostico: dolore dorsale localizzato e febbre sono importanti sintomi che possono indicare un ascesso epidurale o una osteo-

mielite vertebrale. Nel valutare un tale paziente, la sua storia sessuale viene spesso omessa e invece essa può fornire utili informazioni, come è illustrato in questa comunicazione.

Un uomo di 30 anni, precedentemente in buona salute si presenta in ospedale con una storia di dolore dorsale a livello delle vertebre toraciche, progressivamente ingravescente, dolore articolare e febbre. I primi accertamenti mostrano leucocitosi neutrofila e indici infiammatori alterati, la risonanza magnetica rileva la presenza di una massa epidurale a livello T6/T7. La sua storia familiare in relazione a problemi infiammatori o reumatologici non era significativa, né il paziente faceva uso di droghe per via endovenosa. La sua storia sessuale metteva invece in evidenza sia fattori di rischio, che precedenti segni di un'infezione acquisita per via sessuale. La biopsia della raccolta epidurale mostrava un essudato infiammatorio purulento, una citologia negativa per cellule tumorali e un esame microscopico al Gram negativo. Dal tampone rettale e da un aspirato al polso sinistro veniva isolato *Neisseria gonorrhoeae*, compatibile con un'infezione gonococcica disseminata. L'ascesso epidurale si risolveva clinicamente e radiologicamente dopo trattamento con ceftriaxone.

Gli ascessi epidurali sono rari e nella maggior parte dei casi sono causati da *Staphylococcus aureus*; secondo gli autori questo è il primo caso riportato di infezione gonococcica disseminata che si presenta come ascesso epidurale e sottolineare, nonostante la risonanza magnetica sia l'indagine di scelta, l'importanza in questi casi di raccogliere la storia sessuale del paziente e un appropriato campione microbiologico.

Jensen JS-*Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases-*J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Jan; 18(1): 1-11

Mycoplasma genitalium è stato isolato per la prima volta nel 1980, difficile da ricercare tramite coltura, solo con lo sviluppo (a partire dagli anni '90) di un sensibile e specifico test in reazione polimerasica a catena studi clinici hanno potuto mostrare una forte associazione tra *M. genitalium* e uretriti non gonococciche, indipendentemente da *Chlamydia trachomatis*. In queste review gli autori valutano le conoscenze attualmente disponibili in merito alla predetta correlazione nel tentativo di verificare l'aderenza ai postulati di Henle-Koch. Le conclusioni evidenziano il rapporto di causalità tra *M. genitalium* e NGU negli uomini e di cervicite nelle donne, correlazioni con altre patologie rimangono da approfondire ulteriormente.

SULLE INFEZIONI DA CHLAMYDIA:

Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH-Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. - *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Dec; 30 (4): 637-58

In queste review gli autori mettono a fuoco sinteticamente le evidenze cliniche delle raccomandazioni per lo screening di *Chlamydia trachomatis*, sottolineano che i criteri devono essere continuamente rivalutati e suggeriscono studi con metodiche di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), per determinare in sede locale prevalenza e fattori di rischio. Molti studi hanno valutato in vari setting i criteri selettivi per lo screening nelle donne; e la maggior parte tra questi raccomandano per tutte le donne al di sotto dei venticin-

que anni uno screening annuale per *Chlamydia trachomatis*. Per le donne al di sopra dei 25 anni la valutazione di criteri comportamentali come il numero dei partner sessuali e/o precedenti infezioni possono costituire un presupposto per uno screening. Poiché la percentuale di reinfezione è alta e si verifica entro pochi mesi possono essere ridotte ulteriormente le complicazioni se vengono trattati i partners e la donna ricontrollata dopo 4-6 mesi dall'infezione. Altre raccomandazioni per programmi di screening hanno stabilito che controlli più frequenti possono essere attuati tra le donne al di sotto dei 20 anni e tra quelle con recenti infezioni. Viene citato infine un recente modello di analisi decisionale sviluppato dai CDC per massimizzare l'efficacia delle strategie di screening per *Chlamydia trachomatis*.

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

Partendo dal presupposto che i test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) hanno reso possibile attivare la diagnostica per *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* al di fuori dei tradizionali setting clinici, gli autori riportano e analizzano tutta la letteratura significativa su questo tema, pubblicata in lingua inglese tra il gennaio 1995 e l'agosto 2003.

Dall'analisi degli studi gli autori concludono che l'uso delle tecnologie NAAT per la diagnostica di infezioni da *Chlamydia* da *Gonococco* al di fuori del setting clinico indubbiamente continuerà e che ulteriori ricerche dovrebbero focalizzarsi su come meglio usare queste tecnologie per ridurre le percentuali di infezione.

Low N, Connel P, McKeivitt C, Baggili T, Tenant-Flowers M, More C, Zuckerman M, Hamilton M, Jones J, Blake M, Sterne JA-"You can't tell by looking": pilot study of a community-based intervention to detect asymptomatic sexually transmitted infections. *Int J STD AIDS.* 2003; Dec; 14(12): 830-4

Sono sempre più necessari interventi innovativi e non stigmatizzanti per ridurre le disparità etniche nelle percentuali di infezioni sessualmente trasmesse tra i giovani. Gli autori in questo articolo presentano un progetto di promozione sanitaria condotto in setting non clinici che combina la diagnostica per *Gonococco* e *Chlamydia* con la tecnologia di amplificazione genica, il trattamento e la notifica al partner.

Tra i 181 soggetti reclutati, 125 erano sessualmente attivi e tra questi il 9,2% risultava positivo per *Chlamydia* e 2 soggetti anche per *Gonococco*. Gli autori si esprimono positivamente sulla fattibilità dell'intervento, che è risultato ben accetto dai giovani, e sottolineano l'opportunità di una più ampia sperimentazione in situazioni più varie e in trial ben programmati e randomizzati.

Richardson E, Sellors JW, Mackinnon S, Woodcox V, Howard M, Jang D, Karwalajtys T, Chernesky MA-Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infections and specimen collection preference among women, using self-collected vaginal swabs in community settings.-*Sex Transm. Dis.* 2003 Dec; 30(12): 880-5

Dal momento che l'infezione da *Chlamydia* è comune e spesso asintomatica gli autori si sono proposti di stimare la prevalenza e i fattori di rischio predittivi tra le giovani

donne, utilizzando tamponi vaginali da autoprelievo. I campioni sono stati saggiati con la Ligase Chain Reactions (LCR) e sono state esaminate le preferenze delle donne e dei medici tra l'autoprelievo e quello eseguito da personale sanitario.

La prevalenza totale dell'infezione nel campione esaminato era del 6%, ma molto più alta (18,2%) nelle giovani donne afferenti ai street health centers. La modalità dell'autoprelievo risultava accettabile e potrebbe facilitare lo screening nelle donne ad alto rischio che non accedono regolarmente ai servizi sanitari.

Ickovics JR, Niccolai LM, Lewis JB, Kershaw TS, Ethier KA-High postpartum rates of sexually transmitted infections among teens: pregnancy as a window of opportunity for prevention.-Sex Transm. Dis. 2003 Dec; 79(6): 469-73

I comportamenti che espongono le adolescenti a rischio di gravidanza, le espongono anche al rischio di infezioni sessualmente trasmesse, la cui incidenza e prevalenza sono molto più alte tra le adolescenti che in altre fasce di età e nell'altro sesso. Sebbene parecchi studi abbiano esaminato l'aumentato rischio tra le adolescenti in gravidanza, fino ad oggi nessuno studio lo aveva specificatamente valutato nel periodo post-partum. L'obiettivo di questo studio era verificare l'incidenza e i fattori di rischio per infezioni da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* tra le adolescenti dopo il parto e comparare tali stime con le equivalenti di un gruppo di teen-agers sessualmente attive non gravide. Lo studio riferito a 203 adolescenti gravide e 208 non gravide è stato condotto con interviste strutturate e test con LCR su campioni di urine. I risultati dimostrano che le adolescenti dopo il parto sono estremamente vulnerabili per STI; i controlli routinari pre e post-partum costituiscono spesso l'unica opportunità per promuovere l'uso del condom e altri interventi per ridurre il rischio.

Vickerman P,Watts C,Alary M, Mabey D and Peeling R W .-Sensitivity requirements for the point of care diagnosis of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in women-Sex Transm Infect. 2003 Oct;79(5):363-7.

In questo articolo viene fatta una valutazione, utilizzando un modello matematico, circa la sensibilità richiesta ad un test per STD in "point of care".

Le conclusioni evidenziano una richiesta di sensibilità inferiore anche del 30% rispetto ad un gold standard in quanto la più precoce individuazione di soggetti positivi implica un più precoce trattamento ed una minor possibilità di infettare il partner.

Shaw C, Mason M and Scouler A-Group B streptococcus carriage and vulvovaginal symptoms: causal or casual? A case-control study in a GUM clinic population - Sex Transm Infect. 2003 Jun;79(3):246-8.

Gli autori hanno cercato di correlare la presenza di Streptococco di gruppo B in vagina con i sintomi riferiti ad una vaginite.

Il lavoro conclude con una "non correlazione" tra la presenza del microrganismo e l'episodio di vulvovaginite e sconsigliano l'utilizzo di una terapia antibiotica allo scopo di eliminarlo

Page J, Taylor J, Tideman R L, Seifert C, Marks C, Cunningham A ,Mindel A - Is HSV serology useful for

the management of first episode genital herpes? Sex Transm Infect. 2003 Aug;79(4):276-9.

L'articolo prende in considerazione l'utilità della sierologia per HSV, soprattutto delle IgM, per riuscire a differenziare, di fronte ad una prima infezione genitale da HSV, se si tratta di una vera infezione primaria oppure no.

Le conclusioni comunque confermano il dubbio circa l'utilità di questo tipo di test se non per alcuni casi laddove si debba cercare di affrontare problemi di ansietà dei pazienti legati alla necessità di conoscere l'eventuale sorgente di infezione

INFEZIONI MATERNO FETALI E NEONATALI

a cura di LIDIA RICCI

Keelan JA, Romero RJ, Chaiworapongsa T, Mrvin KW, Stato TA, Mitchell MD.- Epithelial Cell-Derived Neutrophil-Activating Peptide-78 Is Present in Fetal Membranes and Amniotic Fluid at Increased Concentrations with Intramniotic Infection and Preterm Delivery. Biol Reprod 2004 Jan;70(1):253-9

Molti studi attuali perseguono l'obiettivo di comprendere tutti i meccanismi che correlano con le infezioni in gravidanza ed anche questo è stato eseguito con la stessa finalità. Gli autori hanno analizzato la presenza di peptide epiteliale-cellulare, attivatore dei neutrofilii, ENA-78, nel fluido amniotico di gravide pretermine senza infezione e donne pretermine con infezione.

La ricerca è stata eseguita, tramite immunoblot, anche su donne con parto regolare sia prima che dopo il parto. Dai risultati è evidente che l'aumento del peptide, nella cavità amniotica, correla con uno stato d'infezione intrauterina e può giocare un ruolo importante nei casi di parto pretermine e rottura prematura delle membrane parimenti alla indotta presenza di elevato tasso di leucociti. Il valore è invece basso e stabile nelle gravide con parto a termine e regolare.

Hilliard NJ, Schelonka RL, Waites KB-Bacillus cereus bacteriemia in a preterm neonate.

J Clin Microbiol. 2003 Jul;41(7): 3441-4

Bacillus cereus è un patogeno non comune d'infezioni ematiche, polmonari e del sistema nervoso centrale. Le manifestazioni cliniche dell'infezione da *Bacillus cereus* sono attribuite alla produzione di varie esotossine, comprese quelle responsabili d'infezioni alimentari quali lecitinasi, fosfolipasi, proteasi ed emolisina. L'attività tossinogenica comporta un danno ai tessuti infetti fino alla necrosi. Questo lavoro descrive un caso di sepsi provocata da *B. cereus* in un neonato pretermine con peso di 58 gr. insorta al 19-imo giorno dalla nascita. L'ipotensione e la leucocitosi inducono ad eseguire due emocolture da cui si isola *B.cereus*. Il trattamento farmacologico per 10 giorni consente la risoluzione del caso. Gli autori da una revisione della letteratura osservano che l'infezione solitamente invade il tratto respiratorio, il sangue e supera la barriera ematoencefalica. Vancomicina associata ad un aminoglicoside o clindamicina sono raccomandati per le infezioni sistemiche. Appare utile la rimozione di catetere intravascolare e altri corpi estranei, quando l'infezione è persistente.

Bergeron KG, Bonebrake RG, Allen C, Gray CJ.-Latent

tuberculosis in pregnancy: screening and \ treatment-
Curr Women's Health Rep. 2003 Aug;3(4):303

Le raccomandazioni allo screening in gravidanza non differiscono da quelle utilizzate per la popolazione normale.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) raccomandano lo screening ed il trattamento per soggetti ad alto rischio. I CDC indicano l'utilità dello screening per individuare le infezioni latenti, che trattate opportunamente evitano la progressione verso la forma attiva della tubercolosi.

Il trattamento è indicato per: a) soggetti HIV positivi; b) soggetti che sono stati a contatto con ammalati di TB; c) soggetti con aumento del rischio di TB attiva. Il trattamento farmacologico delle infezioni latenti prima del parto consente una riduzione dei casi di morbilità e mortalità. Può inoltre eradicare questa grave infezione.

Dalla revisione della letteratura emerge che queste raccomandazioni hanno un livello di evidenza elevato (grado A) e la forza delle raccomandazioni ottenuta con studi di coorte o caso - controllo è di tipo II-2

Jacobsson B, Mattsby - Baltzer I, Andersch B, Bokstrom H, Holst RM, et al. - Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes-. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 May; 82(5):423-31

Da vari autori è stata riferita, in letteratura, una correlazione fra invasione microbica intra-amniotica, infiammazione e frequenza di parto pretermine.

Gli autori di questo studio hanno esaminato il liquido amniotico di 58 pazienti svedesi gravide e con rottura prematura delle membrane prima della 34-ima settimana di gravidanza.

Sul materiale è stata eseguita la coltura del materiale per ricerca di batteri aerobi, anaerobi, e la polymerasi chain reaction per la ricerca di *Mycoplasma hominis* ed *Ureaplasma urealyticum*. Inoltre è stata eseguita anche la ricerca di citochine (Interleukina IL6 e IL8) con metodo immunoenzimatico.

Dai risultati di studio 13 pazienti (25%) presentavano batteri nel liquido amniotico ed alto livello di IL6 ed IL8. Una concentrazione > 0,80ng/ml (rischio relativo 1,93, intervallo di confidenza 1,13-3,29, sensibilità 63%, specificità 75%) era associato con un aumento del rischio di parto entro 7 giorni e prima della 34-ima settimana di gravidanza.

Bergstrom S. Infection - related morbidities in the mother, fetus and neonate J Nutr. 2003 May; 133(5Suppl 2):1656S-1660S

Le conoscenze sui meccanismi di difesa contro le infezioni fetali e materne sono ancora limitate. Le infezioni sub-cliniche ascendenti attraverso il tratto genitale della donna gravida sono sicuramente la causa di sepsi e ritardo della crescita del feto, inoltre problemi respiratori e neurologici oltre che sepsi anche nel neonato. Un altro aspetto importante è quello legato al maggior numero di infezioni che si riscontrano nelle gravide con carenze nutritive causate dal vivere in un contesto sociale di povertà, anche estrema.

Conseguenza di ciò sono i parti pretermine, PROM, placenta previa, sepsi postpartum ed infine anemia della madre. L'autore richiama ad una maggior attenzione verso la stimolazione dei meccanismi naturali di difesa e l'utilizzo di meccanismi di barriera utili ad impedire l'ascesa dei batte-

ri, dalla sede vaginale alle membrane fetali e liquido amniotico soprattutto nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Oh D, Notrica D.-Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates: case report and review J Pediatr Surg 2002 Nov; 37(11):1607-11

Gli autori descrivono due casi di mucormicosi giunti alla loro osservazione ed analizzano altri 18 casi emersi da una revisione della letteratura. Un'infezione da mucor viene osservata in un neonato prematuro nel sito d'ingresso di un catetere dell'arteria brachiale. Dopo 5 giorni l'infezione, a rapida evoluzione, induce ad amputazione dell'arto colpito. Tuttavia subito dopo l'intervento, gli esami di laboratorio indicano presenza di ife micotiche anche oltre il punto di resezione e l'infezione disseminata provoca il decesso del neonato. Il secondo episodio viene osservato in un neonato nel sito di ingresso di un catetere venoso centrale e fortunatamente il trattamento con amfotericina B determina la guarigione. Dall'analisi dei 18 casi descritti in precedenza emerge che solo 7 neonati sono sopravvissuti ed inoltre i fattori di rischio per questo tipo d'infezione sono:

- a) basso peso del neonato
- b) immaturità del neonato
- c) trattamento con antibiotici e corticosteroidi
- d) traumi locali della pelle

Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy Am J Prev Med 2001 Apr;20(3Suppl): 62-72

La vaginosi batterica (BV) è frequentemente riscontrata nella donna ed in particolare in gravidanza. Da questo studio randomizzato e controllato, relativo al trattamento farmacologico con i farmaci indicati idonei sulla gravida con vaginosi batterica, si evince che il trattamento di routine non sembra avere beneficio. In alcune pazienti la terapia sembra influenzare positivamente l'esito della gravidanza in altre può incrementare il parto pretermine.

Holt De, Halket S, De Louvois J, Harvey D Neonatal meningitis in England and Wales : 10 years on Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001 Mar;84(2):F85-9

Dall'analisi eseguita su 274 neonati con meno di 28 giorni emerge che in Inghilterra la meningite è più frequentemente provocata da *Streptococco* di gruppo B (42%) ed *Escherichia coli* (16%).

L'incidenza di mortalità provocata da *Streptococco* di gruppo B è pari al 12%, quella da *E.coli* pari al 15%. La maggior parte delle meningiti asettiche avrebbe invece come agente etiologico un virus. Nel 1985-87 il tasso di mortalità per meningiti in questa fascia d'età era pari al 19,8%, attualmente corrisponde al 6,6%. Il trattamento farmacologico più utilizzato è basato su cefalosporine di terza generazione.

I Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resc L, Raoult D. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcome .Am J Obstet Gynecol. 2003 Jul; 189 (1):228-32

Questo studio di coorte è stato eseguito su soggetti in prossimità del parto, in un'area endemica per la febbre Q. Obiettivo era quello di stabilire una correlazione fra sieropositività per *Coxiella burnetii* e complicazioni al momento del parto.

Lo studio è stato condotto nel periodo Giugno 1997- Novembre 1998.

La determinazione sierologia di anticorpi anti *Coxiella burnetii* è stata eseguita con tecnica immunofluorescente. E' stata eseguita anche la coltura e la *polymerasi chain reaction* (PCR) per la ricerca del battere nel materiale placentare. L'infezione primaria è stata riscontrata nel 3,8% (291/7658) delle gravide. Nei soggetti con un titolo anticorpale >1,8 in fase I erano più frequenti le morti fetali e neonatali. (fase I OR 3.2, IC 1.09-9.3, P=0,3). In 153 gravide con positività anticorpale ed in 93 sieronegative non si riscontrava positività colturale ne positività della PCR per *Coxiella burnetii*.

La presenza di anticorpi era riscontrata nel 4% delle gravide esaminate in questa area endemica e tutte presentavano complicazioni causate da questa infezione. E' tuttavia ancora ignota la patogenesi di tale associazione.

Viejo G, Gomez B, De Miguel D, Del Valle A, Otero L, De La Iglesia P. *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* bacteriemia associated with chorioamnionitis and intact fetal membranes. *Scand J Infect Dis* 2001 ;33(2):126-7

Questo studio riferisce su un'inusuale infezione del liquido amniotico dovuta a *Campylobacter fetus* sottospecie *fetus*. L'isolamento del battere è stato fatto anche dal sangue della madre. Tale infezione ha avuto un esito di guarigione per la madre sottoposta a trattamento farmacologico mentre per il feto si è avuto decesso 5 minuti dopo il parto.

Gibbs RS The origins of stillbirth: infectious diseases *Semin Perinatol* 2002 Feb; 26 (1):75-8

Gibbs ha pubblicato questo lavoro di revisione della letteratura riportando poi alcune interessanti osservazioni.

Le cause di morte fetale sono per il 9-15% attribuibili ad infezioni da *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, micoplasmii genitali, *Chlamydia trachomatis*, Streptococchi di gruppo B ed altri batteri. Non si conosce ancora bene il ruolo patogenetico di questi batteri nella causa di mortalità del feto e sono necessari nuovi studi indirizzati a tale finalità.

Flynn Ca, Helwig AL, Meurer LN- Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999 Nov;48(11):885-92

Questo studio è una interessantissima meta-analisi fatta revisionando 19 lavori pubblicati in cui gli autori hanno analizzato l'associazione fra vaginosi batterica della donna gravida e rischio di:

- a) parto pretermine
- b) nascita di un neonato con basso peso
- c) rottura prematura delle membrane

Tutti questi outcome sono risultati correlati con la vaginosi batterica e gli autori si interrogano sul possibile ruolo dello screening di controllo durante la gravidanza.

Brocklehurs -Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000098

Questo studio randomizzato confronta diversi regimi terapeutici per la cura delle infezioni da *Neisseria gonorrhoeae* contratte in gravidanza ed accertate tramite coltura.

Scopo dello studio era stabilire quale fosse il miglior trattamento al fine di impedire la trasmissione attraverso il cana-

le del parto al neonato. Dall'analisi dei risultati emerge che le conseguenze dell'infezione, contratta dal neonato, si manifestano, generalmente, con sepsi o infezioni oftalmiche. Nella madre si può osservare un'evoluzione del processo infettivo verso l'endometrite e l'infezione pelvica. In merito al trattamento farmacologico, tutti i farmaci, oggetto di sperimentazione, sono risultati idonei per la terapia.

Fanrong Kong, Sonia Gowan, Diana Martin, Gregory James, and Gwendolyn L Gilbert.- Serotype Identification of Group B Streptococci By PCR and Sequencing *J Clin Microb*, 2002, 40, (1):216-226

Sappiamo che la tipizzazione degli isolati di Streptococchi di gruppo B (SGB) è in genere eseguita con metodo sierologico e 9 sono i sierotipi disponibili. Questo studio mette a confronto il metodo classico con un metodo nuovo che utilizza la *Polymerasi chain reaction* (PCR). E' interessante conoscere le nuove tecnologie e soprattutto quelle di biologia molecolare, tuttavia, in base a questo studio, le due tecniche risultano sovrapponibili. Tutti i 188 isolati batteri di SGB sono risultati tipizzabili con entrambi i metodi pur registrandosi qualche piccola differenza di specificità.

Stoll B.J. and Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003 Aug;; 27(4): 293-301

Questo studio affronta il problema delle infezioni a cui sono predisposti i neonati di basso peso, ricoverati in ospedale, nelle unità di terapia intensiva (ICU). In particolare è stata eseguita una revisione della letteratura su lavori del NICHD (Istituto Nazionale di cura dei bambini e sviluppo umano). Sono stati analizzati gli studi di tipo osservazionale e studi randomizzati e controllati. I risultati dimostrano che le sepsi si verificano nelle prime 72 ore di vita (early onset) con un'incidenza del 2% e con alta frequenza di morbilità e mortalità.

Il patogeno emergente è l'*Escherichia coli* mentre lo *Streptococcus agalactiae* in seguito ad applicazione del controllo di screening è meno frequentemente responsabile delle infezioni.

Le infezioni più tardive (late onset) hanno come agente eziologico più frequente gli Stafilococchi coagulasi negativi e causano ospedalizzazioni prolungate ed anche decesso. Gli autori a conclusione dello studio richiamano l'attenzione sull'importanza di individuare strategie utili a ridurre le infezioni neonatali che oltre a causare gravi conseguenze come il decesso, determinano un aumento dei costi sociali per le cure e l'ospedalizzazione.

Tamim M.M. Alesseh H. and Aziz H.- Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9): 805-808

Tra i neonati immaturi si riscontra un'elevata incidenza d'infezioni del tratto urinario (IVU), più elevata che nei neonati a termine. Le IVU nei prematuri si manifestano con segni di sepsi, instabilità della temperatura, scarso aumento di peso, acidosi, tensione addominale.

Gli autori hanno eseguito questo studio per stabilire se è utile eseguire l'urinocoltura come fattore predittivo di sepsi. Lo studio retrospettivo è stato eseguito nel periodo 1991-1998 su 538 neonati di peso inferiore a 1500 grammi.

L'età gestazionale era pari a 28,5+/- 2,7 settimane di gravidanza, ed il peso del neonato pari a 1072+/- 276 gr. L'emocoltura e l'urinocoltura erano eseguite nelle prime 24

ore di vita in un gruppo di 349 neonati (gruppo A). In peso di questi neonati era di 1147+/- 244 grammi e l'età gestazionale di 28,9 +/- 2,6 settimane. Nessuno di questi neonati aveva la coltura dell'urina positiva, 8 invece (2%) avevano l'emocoltura positiva. In un gruppo B erano inseriti 189 neonati con età compresa fra 6-150 giorni.

Il loro peso era di 933+/-278 gr. e l'età gestazionale di 27,5+/-2,5 settimane.

Quarantotto neonati (25,3%) avevano l'urinocoltura positiva e 79 (41,7%) avevano l'emocoltura positiva. Ottanta neonati (38%) con urinocoltura aveva anche positività emocolturale e 30 (62%) emocoltura negativa. Da questi risultati si evince che non è opportuno eseguire l'urinocoltura su tutti i neonati di basso peso subito dopo la nascita ma più tardivamente, quando l'incidenza di IVU è più elevata e può causare sepsi.

Kevin D Benson, John B Luchansky, John A Elliott, Alan J Degnan, Holly J Willenberger, James M Thornbery and Helen H Kay. Pulsed Fingerprinting of vaginal group B streptococcus in pregnancy *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(3) : 545-551

Lo studio del profilo degli acidi nucleici ottenuto con la tecnologia dell'elettroforesi in campo pulsato (pulsed-field gel electrophoresis) sembrerebbe offrire una tipizzabilità degli isolati di Streptococco di gruppo B (SGB) maggiore di quella sierologica. Infatti su 42 isolati da madre infetta solo 8 sierotipi sono stati identificati con la tecnica classica mentre con la pulsed-field sono stati differenziati 25 profili. Sui 20 isolati di SGB da madre/neonato infetti 6 sono stati i sierotipi identificati e 9 i profili ottenuti con l'utilizzo di enzimi di restrizione adeguati.

Ming-Fang Cheng, Christine C. Chiou, Yung-Ching Liu, Hao-Zan Wang, and Kai-Sheng Hsieh-Cryptococcus laurentii Fungemia in a Premature Neonate *J Clin Microb* 2001; 39,(4):1608-1611

Si descrive nella letteratura inglese il primo caso di infezione provocata da questa specie fungina in un neonato di basso peso.

La coltura eseguita su due campioni di sangue distinti e per due giorni consecutivi rappresenta il dato per ritenere l'isolamento del fungo indice di una "infezione vera".

Il caso riferito dagli autori mette in luce il fatto che le infezioni fungine anche inusuali sono sempre più emergenti tra le cause di infezioni del neonato. I principali fattori di rischio sono: uso di cateteri intravascolari, alimentazione parenterale, terapie antibiotiche, ecc I neonati di basso peso sono particolarmente a rischio per le loro scarse difese immunitarie, per il frequente malassorbimento enterale ed infine per il carente sviluppo delle barriere anatomiche. Questo caso suggerisce l'importanza di poter disporre di tecniche utili ad individuare tutte le specie non usuali e che possono causare infezioni.

Solo così sarà possibile scegliere un trattamento farmacologico adeguato.

Silva MG, Peracoli JC, Sadatsune T, Abreu ES, Peracoli MT.-Cervical Lactobacillus and leukocyte infiltration in preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 May; 81(2): 175-82

Gli autori hanno valutato la possibile correlazione fra presenza di batteri a livello cervicale e liquido amniotico e conseguente corioamniosite in gravide con rottura prematura delle membrane (PROM).

Lo studio caso-controllo è stato eseguito su 37 gravide con PROM e 21 con decorso di gravidanza nella norma.

È stata eseguita anche un'indagine colturale del secreto cervicale, osservazione microscopica ed inoltre analisi istopatologica delle membrane corioamniotiche al momento del parto.

Gli autori hanno riscontrato: presenza di batteri, scarsità di lattobacilli ed elevato numero di leucociti nel gruppo con PROM non riscontrabile nel gruppo di controllo. Inoltre l'isolamento colturale di *Staphylococcus aureus* dal materiale cervicale era correlato con un elevato stato infiammatorio delle membrane indicando un possibile ruolo patogenetico del battere. La PROM è stata riscontrata nell'80% dei soggetti con corioamniosite. La presenza di lattobacilli e presenza di leucociti può essere un indice di rischio per la corioamniosite in donne gravide.

Elsayed S, Gregson DB, Church DL.-Comparison of direct selective versus non selective agar media plus LIM broth enrichment for determination of group B streptococcus colonization status in pregnant women. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jun; 127(9):718-20
Gli autori dello studio hanno confrontato diverse tipologie di coltura per l'isolamento di Streptococco di gruppo B (SGB) da donne gravide utile a prevenire le infezioni, soprattutto neonatali. La coltura del materiale vaginale e rettale di 639 campioni, relativi a donne in gravidanza alla 34-37-ima settimana, è stata eseguita su diversi terreni.

a) terreno selettivo CNA (5% sangue supplementato da colistina ed acido nalidixico).

b) agar sangue al 5% non selettivo

c) brodo selettivo LIM (per l'arricchimento) seguito da subcoltura in agar sangue come raccomandato dai CDC.

Dall'indagine dei 639 campioni, 128 (20%) sono risultati positivi per SGB.

Sessantatré isolati di SGB sono stati ottenuti dalla coltura in terreno solido incubato per 24 ore e tra questi 16 (12,55 del totale) sono cresciuti solo in terreno selettivo. Invece 38 isolati hanno richiesto una incubazione di 48 ore. Ventisette isolati (21,1%) erano cresciuti solo da subcoltura del brodo LIM. Tre isolati (2,3%) non erano invece cresciuti in brodo selettivo ma solo in agar sangue (2 in CNA, 1 in agar sangue 5%).

I risultati dello studio dimostrano che l'utilizzo di più terreni contemporaneamente può consentire di ottenere i migliori risultati per la coltura di SGB.

O'Neill M, Hertz- Picciotto I, Pastore LM, Weatherley BD. Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003 Jul; 17(39):226-33

Obiettivo principale di questo studio è stato quello di indagare sulla correlazione fra infezioni del tratto urinario e parto pretermine. Lo studio è stato condotto nel periodo 1990-1993, su 4053 neonati.

In genere gli studi pubblicati hanno utilizzato per la valutazione l'analisi logistica di regressione ed il chi quadrato.

Poiché esposizione e risultati sono tempo dipendenti, questi metodi non sono ottimali, inoltre sono state classificate come esposte donne nelle quali le infezioni delle vie urinarie si manifestavano dopo la 37-ima settimana di gravidanza.

Gli autori mettono in risalto che sono frequenti numerosi errori (bias) di valutazione, una grande variabilità di risultati ed infine inducono a riflettere attentamente sulla interpretazione dei dati.

Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaiser A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(19):139-47

Questo studio non è altro che è una meta-analisi eseguita con l'obiettivo di ricercare evidenze per confermare che la vaginosi batterica (VB) è un fattore di rischio per il parto pretermine. I criteri utilizzati per lo studio sono stati:

revisione di studi, in lingua inglese, di tipo prospettico o clinici eseguiti su gravide nel periodo gestazionale <37-ima settimana e con integrità delle membrane con inclusione di studi eseguiti su soggetti che erano stati analizzati per la diagnosi di VB tramite diagnosi clinica e microscopia del materiale vaginale.

Dai risultati ottenuti indagando su 20232 pazienti emerge che:

- La VB incrementa più di 2 volte il rischio di parto pretermine.
- La VB incrementa il numero di aborti spontanei ed infezioni materne
- Non ci sono evidenze di correlazione fra VB ed infezioni neonatali o morti perinatali.

In conclusione la meta-analisi indica la VB come fattore di rischio per parto pretermine ed aborto spontaneo.

Vaughn P, Thomas P, Clark R, Neu J- Enteral glutamine supplementation and morbidity in low birth weight infant. *J Pediatr.* 2003 Jun;142(6):662-8

Lo studio multicentrico ha riguardato un'osservazione clinica di 649 neonati con 7 giorni di età, peso compreso fra 500 e 1250 gr. ed assenza di gravi anomalie.

Obiettivo di studio era verificare l'utilità della nutrizione enterale con glutamina a scopo di profilassi contro le sepsi. La glutamina è stata somministrata a 314 neonati in dose di 0,3g/Kg/giorno. Invece a 335 neonati è stata somministrata acqua sterile come placebo.

La somministrazione è stata effettuata per un periodo di 28 giorni. I due gruppi hanno avuto manifestazioni di sepsi quasi uguali 33,7% vs 30,9%. Il sospetto di sepsi riguardava il 51,6% in un gruppo ed il 47,1% nell'altro.

I neonati trattati con glutamina manifestavano un minor numero di episodi di disturbi gastrointestinali e problemi neurologici.

La somministrazione di un dosaggio di 0,3 g di glutamina non sembra avere alcun effetto sulla riduzione di sepsi nel neonato.

LEGIONELLE

a cura di LAURA FRANZIN

Lettinga KD, Verbon A, Weverling G-J, Schellekens JFP, Den Boer JW, Yzerman EPF, Prins J, Boersma WG, van Ketel RJ, Prins JM, Speelman P.

Legionnaires' disease at a dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(12): 1448-54.

Dopo l'epidemia di legionellosi (188 casi) in Olanda (18-29 febbraio 1999), associata a vasche per idromassaggio contaminate da Legionella ed esposte ai visitatori nella mostra "Westfriesian Flora", sono stati studiati i fattori di rischio correlati al ricovero dei pazienti in reparti di terapia intensiva ed alla letalità. Quest'ultima è risultata in totale

del 13% (18 pazienti) e del 36% per i pazienti in terapia intensiva. La somministrazione di terapia mirata e tempestiva entro 24 ore dal ricovero è stata associata ad una sopravvivenza del 78%, vs. 54% per i soggetti trattati dopo 24 ore. I pazienti con antigene urinario positivo presentavano sintomatologia più severa. La ricerca dell'antigene urinario è utile, in quanto in caso di positività il paziente può essere immediatamente trattato con la terapia mirata (fluorochinoloni o macrolidi),

Murdoch DR.- Diagnosis of Legionella infection..*Clin Infect Dis* 2003; 36: 64-9.

La possibilità di diagnosticare l'infezione da Legionella è limitata dalla natura non specifica delle manifestazioni cliniche e dalla difficoltà della diagnosi di laboratorio. Nonostante i recenti progressi, i tests diagnostici esistenti per legionellosi mancano della sensibilità necessaria per rilevare le infezioni provocate da tutte le specie di Legionella o per fornire al clinico risultati in tempo utile. E' molto importante conoscere l'epidemiologia locale per decidere quali esami usare. In molte situazioni la ricerca dell'antigene urinario e l'esame colturale rappresentano la migliore combinazione diagnostica. Si sottolinea la necessità di ulteriori studi per lo sviluppo di un test per la ricerca di un antigene urinario in grado di rilevare uno spettro più ampio di Legionelle patogene e per la messa a punto di un metodo PCR standardizzato.

Stout J, Yu VL. Experiences of the first 16 hospitals using copper-silver ionization for Legionella control: implications for the evaluation of other disinfection modalities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 563-8.

Lo studio rappresenta la tappa finale di un processo di valutazione a lungo termine del metodo di ionizzazione rame/argento per la disinfezione dell'acqua contaminata da Legionella. Sono stati valutati tra il 1995 e il 2000 i primi 16 ospedali statunitensi che adottarono questo sistema. Tutti gli ospedali avevano avuto casi di legionellosi ospedaliera prima dell'installazione del sistema e nessun caso dopo l'installazione. Il metodo di ionizzazione è il solo metodo di disinfezione che soddisfa i 4 criteri di valutazione utilizzati nello studio.

Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, Garcia J, González-Diego P, Jiménez-Buñuales T, Rodriguez M, Lopez R, Pacheco F, Ruiz J, Segovia M, Baladrón B, Pelaz C. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8): 915-21.

Nel luglio 2001 si verificò in Murcia, città di 360.000 abitanti nel sud-est della Spagna, la più grande epidemia di legionellosi finora descritta, che coinvolse più di 880 persone. 449 casi sono stati confermati dalla diagnosi di laboratorio; la letalità è risultata del 1%. La curva epidemica e il profilo geografico indicavano una sorgente di infezione localizzata nella parte nord della città. Uno studio caso-controllo venne condotto per individuare la sorgente dell'epidemia; le indagini epidemiologiche implicavano le torri di raffreddamento dell'aria dell'ospedale cittadino. Le tecniche di tipizzazione molecolare (AFLP, PFGE, AP-PCR) consentirono di confermare in seguito i risultati dello studio epidemiologico, in quanto un ceppo ambientale isolato dalle torri di raffreddamento presentava lo stesso profilo dei ceppi isolati dai pazienti (*L. pneumophila* sierogruppo 1). Questo lavoro conferma il ruolo importante delle torri

di raffreddamento come sorgente di infezione e sottolinea la necessità di adottare severe misure di controllo per prevenire le Legionellosi comunitarie.

Heffelfinger JD, Kool JL, Fridkin S, Fraser VJ, Hageman J, Carpenter J, Whitney CG, Society for Healthcare Epidemiology of America.-Risk of hospital-acquired legionnaires'disease in cities using monochloramine versus other water disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 569-74.

Indagine mirata a valutare l'associazione tra il metodo di disinfezione dell'acqua potabile con monocloraamina e la comparsa di casi di legionellosi negli ospedali in U.S.A. Nelle 166 strutture ospedaliere studiate, i casi si sono manifestati più frequentemente in quelle con maggior numero di posti letto, con più pazienti con malattie acute e in terapia intensiva, con reparti per trapianti d'organo e con un sistema di sorveglianza attiva. Gli ospedali forniti da acqua municipale disinfettata con monocloraamina presentavano minor probabilità di comparsa di casi sporadici o di epidemie di legionellosi rispetto agli altri. La disinfezione dell'acqua degli acquedotti municipali con monocloraamina riduce significativamente il rischio di infezioni nosocomiali da Legionella.

Levy P-Y, Teyssie N, Etienne J, Raoult D.-A nosocomial outbreak of Legionella pneumophila caused by contaminated transesophageal echocardiography probes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 619-22. Tre casi di polmonite da Legionella pneumophila sierogruppo I sono comparsi in una clinica in tre giorni e sono stati associati all'uso di sonde per ecocardiografia transesofagea (TEE). I sintomi nei pazienti sono comparsi 6-12 giorni dopo l'esecuzione di TEE. I ceppi isolati da due pazienti e quelli isolati dall'acqua usata per lavare le sonde TEE presentavano lo stesso profilo con PFGE. Lo studio dimostra che gli strumenti endoscopici possono venire contaminati dopo adeguate procedure di disinfezione se si usa acqua non sterile nel lavaggio finale.

Gaia V, Fry NK, Harrison T, Peduzzi R.-Sequence-based typing of Legionella pneumophila serogroup I offers the potential for true portability in legionellosis outbreak investigation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2932-39. Sono stati analizzati mediante sequenziamento sette loci di Legionella pneumophila sierogruppo I come potenziali markers epidemiologici da utilizzare nelle indagini sulle epidemie da Legionella. Tre di questi loci hanno mostrato una discriminazione elevata. L'indice di discriminazione D è molto elevato con la combinazione dei tre loci ($D=0.924$) e raggiunge il valore di 0.971 con l'aggiunta della tipizzazione dei ceppi con anticorpi monoclonali. La tipizzazione di L. pneumophila sierogruppo I con solo tre loci è altamente discriminativa e potrebbe diventare il nuovo "gold standard" per la tipizzazione epidemiologica di L. pneumophila.

MICOBATTERI

a cura di **FERRUCCIO MANDLER**

Piersimoni C, Scarparo C - Relevance of commercial amplification methods for direct detection of

Mycobacterium tuberculosis Complex in clinical samples-*J Clin Microb* 2003;41(12):5355-5365

Piersimoni e Scarparo hanno pubblicato una minirivista sul tema sul *J Clin Microb*. I partecipanti al corso di aggiornamento tenutosi a Firenze conoscono alcuni dei dati pubblicati nella notevole rassegna. Per i lettori che non consultano il *J Clin Microb* riportiamo le conclusioni che per l'esperienza degli AA vanno fatte conoscere nei presidi sanitari ove si opera.

Conclusioni in seguito alla teorica possibilità dei metodi amplificativi di rilevare una singola copia della sequenza genomica l'introduzione del CDAT fu sentita come una vera pietra miliare nella diagnostica micobatterologica. Sfortunatamente, circa 10 anni dopo, questa promessa è largamente disattesa (unmet), ed una attitudine più pragmatica si è sviluppata riguarda all'uso di questo test. Di fatto sebbene la specificità dell'amplificazione è elevata la sensibilità è considerevolmente inferiore a quella della coltura. Inoltre sussiste la necessità da valutare sensibilità e specificità da un punto di vista clinico piuttosto che del semplice punto di vista analitico. Molto sovente si leggono nella letteratura risultati eccellenti che riguardano la performance analitica piuttosto che la diagnosi clinica. Al momento presente l'amplificazione esige per l'esecuzione tempi lunghi, è onerosa e richiede un alto livello di pratica da parte di tecnici esperti che non sono molto frequenti nei paesi industrializzati. Dal momento che l'amplificazione dà la possibilità di rivelare un germe patogeno per il cui rilievo le procedure di rilevamento ed identificazione richiedono parecchie settimane anche in quei laboratori che si avvalgono di competenza ed esperienza, noi fermamente siamo convinti che questo tipo di determinazione non solo vada eseguita in laboratori di referenza

e di grandi presidi ma deve venir raggruppata per disciplina piuttosto che per la tecnica. Prendendo in considerazione che la scelta del test amplificativo dipende da vari fattori, come peso dei campioni da processare, la grandezza del laboratorio, le sue possibilità esecutive tecniche e, alla fine, la prevalenza della TB e di malattie correlate ai MNT, nessun sistema preso singolarmente risponde a questi quesiti. omissis Come guida noi suggeriamo che l'acquisizione di un sistema automatico sia in grado di considerare le sostanze inibenti che devono essere assolutamente rilevate. Alla fine si raccomanda che l'amplificazione deve venir eseguita contemporaneamente con la microscopia e la coltura e che i risultati vengano interpretati sulla scorta dei dati clinici del paziente" (Il lavoro citato è stato analizzato anche da G. Giocoli nella rubrica Evidence-based medicine e raccomandiamo al lettore anche questo altro punto di vista)

Dickson SJ, Brent A, Davidson RN, Wall R.-Comparison of bronchoscopy and gastric washings in the investigation of smear-negative pulmonary tuberculosis-*Clin Infect Dis* 2003;37(12):1649-1653

Lo studio è rivolto a valutare l'utilità del lavaggio gastrico e della broncoscopia nella diagnosi della tubercolosi microscopicamente negativa. Valutazione retrospettiva condotta su 180 casi e la susseguente coltura positiva ottenuta dai broncolavaggi era di molto superiore a quella ottenuta dal lavaggio gastrico. Combinando le due modalità di prelievo si ottengono risultati superiori. Per gli AA la combinazione di prelievo di broncoscopia e lavaggio gastrico è un metodo ottimale nella diagnosi delle tubercolosi microscopica-

mente negativa (il lavoro è stato condotto in UK, a nostra conoscenza il prelievo gastrico impiegato molti anni or sono da noi non trova quasi più riscontro almeno routinario nei nostri presidi sanitari)

Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KF, Orme IM, Cave DM, Hefets LB-Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness-Am J Respir Crit Care Med 2003;dec 4(Epub ahead of print)

I pazienti tossivano in una stanza contenente sistemi di raccolta microbica dell'aria e la frequenza della tosse era valutata ogni 5 minuti. Colture provenienti dall'aerosol sono state rilevate in 4 su 16 pazienti (25%) con microscopia positiva. Vi è stata una rapida diminuzione nelle colture ottenute da aerosol nelle prime tre settimane di trattamento e la positività delle colture da aerosol era legata a mancanza di trattamento e ad una aumentata frequenza dei colpi di tosse. Lo studio della grandezza delle particelle è risultata variabile

Lillebaek T, Andersen AB, Dirksen A, Glynn JR, Kremer K-*Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype-Emerg Infect Diseases 2003;9(12):1553-1557

Gli studi di epidemiologia molecolare dei ceppi di Mt sono correntemente eseguiti in tutto il mondo. L'aspetto del tipo Beijing (Pechino) si associa con la diffusione della malattia, aumento della virulenza e multiresistenza ai farmaci. Tuttavia gli studi condotti in Danimarca dal 1992 al 2001 evidenziano la presenza del tipo Pechino nel 2,5% di 3844 pazienti di cui 1,0% nati in Danimarca e 3,6% di immigrati provenienti da 85 paesi. Nessun tipo Pechino è stato riscontrato fra i 201 ceppi isolati nel 1960 in Danimarca fra i pazienti nati nel paese e praticamente non vi è stato aumento. La reale prevalenza di ceppi Beijing nel mondo è sconosciuta perchè solo una parte dei ceppi è stata analizzata (PS: sottolineiamo per l'ennesima volta che la carenza globale di dati italiani è uno specchio non indifferente della mancanza di criteri uniformi nella lotta antitubercolare esistente nel nostro paese)

Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A, Jamieson A, Juarrero MG, Diefenbach A, Raulet DH, Turner J, Orme IM-NK cells respond to pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis*, but play a minimal role in protection-J Immunol 2003;171(11):6039-45

Il sistema immune innato ed adattivo contribuisce alla difesa dell'ospite verso le infezioni da Mt. Le cellule NK sono state associate ad una resistenza precoce per i patogeni intracellulari e sono noti per essere potenti induttori delle citochine IFN-gamma. In topi C57BL/6 infettati per aerosol con Mt le cellule NK aumentano nel polmone nei primi 21 giorni dell'infezione. Le cellule NK sono in grado da polmoni infetti di produrre IFN gamma e diventano positive per perforin. In vivo la deplezione delle cellule NK impiegando un anticorpo litico non ha influenza sulla proliferazione batterica. In conclusione i rilievi eseguiti indicano che le cellule NK possono divenir attivate durante la risposta precoce alla tb polmonare nel modello topo e sono sorgenti di IFN-gamma ma la loro rimozione non altera la resistenza dell'ospite

VIROLOGIA

a cura di **GIGLIOLA FLAMMINIO**

Francis J, Barrett SP, Ogilvie MM, Sutherland S. Best Practice No 175: Guidelines for virological and non-viral serological examination of specimens in routine diagnostic microbiological laboratories. J Clin Pathol. 2004 Jan;57(1):1-5.

Giornalmente, in un laboratorio di diagnostica microbiologica vengono esaminati molti campioni virali. Spesso si tratta di ricerche anticorpali, meno frequentemente di isolamenti virali o di biologia molecolare. La società di Accreditamento dei Patologi Clinici (CPA) ha definito degli Standard e/o delle guide in grado di valutare la qualità del servizio erogato da un qualunque Laboratorio. Per contro, anche l'Associazione dei Microbiologi Medici, ha recentemente pubblicato degli Standard per il Laboratorio Microbiologico comprendente sia aspetti di carattere tecnico che scientifico. Le due guide possono considerarsi complementari (una appare più scientifica, l'altra più tecnica), ma presentano la stessa finalità: un aiuto concreto al raggiungimento di una qualità eccellente del servizio erogato.

Niesters HG. Molecular and diagnostic clinical virology in real time. Clin Microbiol Infect. 2004 Jan;10(1):5-11.

Durante gli ultimi anni nel campo della diagnostica di virologia clinica si sono sviluppate diverse tecniche di biologia molecolare per la ricerca degli acidi nucleici. Oggi in molti laboratori, queste diagnostiche sono diventate routinarie. Un grosso passo in avanti, sia nello sviluppo che nell'automazione, è stato fatto con l'introduzione della tecnica di "real time". I vantaggi maggiori sono sia quello di avere il risultato in tempi minori sia una applicazione più semplice ad antigeni virali più numerosi. Da questo studio emerge, comunque, la necessità di standardizzare da un punto di vista qualitativo (programmi di controllo di qualità specifici) questi nuovi approcci diagnostici in modo da garantire l'accuratezza dei risultati ottenuti.

Bhagwat AS. DNA-cytosine deaminases: from antibody maturation to antiviral defense. DNA Repair (Amst). 2004 Jan 5;3(1):85-9.

I RICERCATORI AMERICANI DELL'AREA BIOMEDICA SCOPRONO LA CULTURA CLASSICA: LA MISTERIOSA MORTE DI ALESSANDRO MAGNO LEGATA AL WEST NILE VIRUS?

DONATO FUMAROLA

già Professore Ordinario di Microbiologia Medica Università di Bari

Più volte, sulla stampa quotidiana d'informazione e su riviste scientifiche (*Biologi Italiani*, 1998;4:13-14) ho esposto personali commenti e riflessioni sul ricorso, da parte di ricercatori americani (o, comunque, di lingua anglosassone) a riferimenti e citazioni classiche (greco, latino, storia dell'arte) in articoli di argomento biomedico. Qualche volta questi richiami risultavano inesatti, per non dire errati (e li ho segnalati), altre volte, invece, erano perfettamente pertinenti e suggestivi (ed anch'essi sono stati sottolineati).

In questa nota intendo riferire qualche recente significativo ed interessante contributo sulle discusse cause riguardanti l'improvvisa morte del grande condottiero macedone Alessandro Magno, scomparso a soli 32 anni per una malattia acuta, durata meno di due settimane, e ancora oggi oscura ed indefinita. Alla fine degli anni novanta sul *New England Journal of Medicine* (1998) è comparsa una pregevole rassegna sviluppata da studiosi americani (Oldach e coll.) delle Università del Maryland e della Pennsylvania sulle possibili cause di questo evento ("A mysterious death" recita il titolo dell'articolo) cui sono seguite varie corrispondenze di altri studiosi di lingua anglosassone (Baltimora, Philadelphia, Isole Cook) con una sola nota, diciamo così estranea, di uno studioso greco (Scuola Medica, Università di Atene) e relative repliche degli autori del primo articolo. La disputa riguarda le possibili cause della violenta sindrome febbrile che in dodici giorni aveva stroncato Alessandro il Grande: il tutto, ovviamente, sulla base della sintomatologia clinica, quale si poteva rilevare da una attenta lettura degli scritti di storici dell'epoca (in realtà di qualche secolo successivo all'evento) come Diodoro Siculo, Flavio Arriano, Curzio Rufo, Giustino e, soprattutto, Plutarco per definizione storico dell'antichità, nella sua fondamentale opera, il libro dei libri per Vittorio Alfieri, nel volume dedicato alla vita del grande re macedone, in parallelo con quella di Giulio Cesare (la cui fine violenta per mano assassina, non ha suscitato particolari dispute a parte quelle politiche che la determinarono). Per la morte di Alessandro "the great", i vari ricercatori hanno invocato, di volta in volta, malaria acuta (cerebrale) ovvero con le più svariate argomentazioni cliniche: pancreatite acuta, perforazione intestinale da infezione tifoide e paralisi ascendente (ipotesi sostenuta da Oldach e coll.) schistosomiasi acuta, porfiria acuta letale, sindrome di Guillain-Barré, poliomielite e malattie demielinizzanti. All'epoca (in realtà qualche anno dopo) si pensò all'avvelenamento del vino, di cui Alessandro fu un grosso consumatore, per aggiunta di arsenico, metanolo o veleno misterioso: comunque poco o nullo credito ebbe questa ipotesi anche dallo stesso Plutarco, come vedremo più avanti.

Del tutto di recente (dicembre 2003) la interessante disputa è stata ripresa da due ricercatori: John S. Marr (Virginia Department of Health, Richmond, Virginia) e

Charles H. Calisher (Microbiologia, Università del Colorado, Fort Collins) i quali, sul prestigioso mensile *Emerging Infectious Diseases*, edito dal Centro Controllo Malattie (CDC) di Atlanta, hanno pubblicato (pp. 1599-1603 del fascicolo sopraccitato) una rassegna storica (Historical Review) nella quale, sulla base di quanto si ricava dall'opera di Plutarco, ipotizzano un possibile ruolo del West Nile Virus (WNV), agente della cosiddetta febbre del Nilo Occidentale, sottolineando il singolare ciclo epidemiologico zanzara-uccelli (in particolare i corvi).

In via preliminare, ricordiamo che la febbre del Nilo è riconosciuta, da qualche anno ormai, come una malattia infettiva emergente, ubiquitaria (Egitto, Africa Settentrionale e centrale, Asia Minore, Oceania) ma anche Europa (Francia, Romania, Russia, Repubblica Ceca), USA, Canada, Sud America, che può colpire con una forma neurologica spesso letale (grave encefalite) sia animali selvatici (delle più varie specie) che domestici e da reddito (in primo luogo cavalli) ed anche l'uomo. Come serbatoio funziona sia l'animale sano (o apparentemente sano, asintomatico) che quello ammalato, come vettore le più varie specie delle zanzare *Culex*. Il WNV è un ribovirus della famiglia *Flaviviridae*, genere *Flavivirus*, imparentato con i complessi virus dell'encefalite giapponese, dell'encefalite di Saint-Louis, dell'encefalite della Murray Valley, e come questi mantenuti dal ciclo zanzara-uccelli. Come serbatoio più significativo, emerso in questi ultimi tempi infatti sono indicati i volatili delle più diverse specie (migratori, ma anche tordi, tortore, passeri e soprattutto, corvi, le cui morie (da WNV) sono state ampiamente segnalate nella letteratura). Ed è proprio il riferimento ai corvi, mediato dalla lettura di Plutarco, che viene sottolineato dai due ricercatori USA, i quali descrivono (peraltro senza indicare il capitolo relativo, al contrario di Oldach e coll. che citano alcuni capitoli, ovviamente senza prendere in considerazione la febbre del Nilo) che Alessandro il Grande, rientrato dall'India, giunto presso le mura di Babilonia (attualmente Hillah, sorta sulle rovine della città non lontano da quella che oggi è Baghdad) s'imbattè in uno stormo di corvi che, lottando tra di loro, si beccavano furiosamente e molti caddero morti ai piedi del re, che ne trasse severi auspici, anche se rassicurato dai suoi indovini.

La sintomatologia della malattia che stroncò, in soli dodici giorni, il giovane condottiero macedone, quale viene analizzata da Marr e Calisher (ripeto senza richiamo ai relativi capitoli del volume di Plutarco sulla vita di Alessandro) per formulare il convincimento che poteva trattarsi della grave forma encefalitica della febbre del Nilo (e per contestare le ipotesi avanzate da Oldach e coll. sul *New England* del 1998, anno in cui quasi nulla si conosceva sulla febbre del Nilo, per lo meno in quanto a patologia umana (primi casi in USA descritti nel 1999-2000), si caratterizza per la febbre

elevata e persistente con grande sete e sudorazione, dolore fitto al tronco, afonia, astenia ingravescente, delirio, e negli ultimi giorni, impossibilità a reggersi in piedi e a muoversi. Avendo avuto la possibilità di consultare una pregevole edizione BUR, la XVII, 2003, del volume di Plutarco relativo alla vita di Alessandro Magno, con testo greco a fronte, traduzione e note di D. Magnino, introduzione dello stesso e contributi sull'opera di Plutarco, a cura di B. Scardigli e M. Manfredini, ho potuto approfondire i riferimenti di Marr e Calisher. Ritengo interessante riferire in dettaglio i punti degni di rilievo. Premesso che l'ipotesi dell'avvelenamento (di cui si riteneva ispiratore lo stesso precettore del re, Aristotele) pratica abbastanza comune a quei tempi per eliminare un nemico, non godeva di credito dallo stesso Plutarco (cap. 77: 5). Purtroppo, non è stato possibile reperire i testi degli altri storici citati, precedenti di molto l'epoca di Plutarco che indubbiamente li tenne presenti. Secondo Plutarco (cap. 23: 1) Alessandro era dedito al vino meno di quanto potesse sembrare: in realtà poteva apparire che lo fosse per il lungo tempo che consumava di fronte a una coppa, non tanto bevendo, quanto chiacchierando, specialmente quando aveva molto tempo libero. Il quadro clinico si evince dall'analisi dei capitoli 75: 5, 6 e 76: 1-9, quest'ultimo riguarda quanto risulta a Plutarco dai cosiddetti diari di corte (elencazione cronologica sulle occupazioni, rapporti e dati di vita pubblica e privata del re). In particolare, il capitolo 75 riguarda l'esordio della malattia, la febbre violenta e continua, la grande sete e il delirio finale. Dai diari di corte, Plutarco riferisce, come sintomo costante la febbre (76: 2) sempre più elevata nei giorni successivi (76: 4). La impossibilità a stare in piedi e a muoversi in maniera autonoma (vera e propria paralisi flaccida sottolineano Marr e Calisher) è segnalata negli ultimi giorni di vita in occasioni distinte: un giorno per parlare ai generali si fece portare in una camera vicino alla piscina (76: 5), un altro giorno per compiere sacrifici dovette essere trasportato (76: 6), ed infine quando fu portato nella reggia (76: 7), completamente privo di voce, tanto che si sparse la notizia che fosse morto. Meritevoli di attenzione, a mio avviso, anche alcuni eventi che illustrano il singolare rapporto del grande macedone con gli uccelli, in generale, e con i corvi in particolare. Ad esempio, per quanto concerne la caccia, Plutarco riferisce che Alessandro preferiva cacciare volpi e uccelli (cap. 23: 4). Ancora, quando fu deciso di preparare una pianta della futura città che avrebbe portato il suo nome (presso Faro, isoletta sul delta del Nilo), non avendo trovato i geometri terra bianca per tracciare le linee, utilizzarono farina: all'improvviso comparvero dal fiume e dalla palude (cap. 26: 9) uccelli di ogni grossezza e specie, in quantità tale da formare una nuvola ed in breve non rimase alcuna traccia delle linee (Alessandro rimase sconvolto dall'evento). In altra occasione, mentre assediava Gaza, la città più grande della Siria, fu colpito alla spalla da una zolla lasciata cadere dall'alto da un uccello (cap. 25: 4): comunque, nonostante la ferita fosse interpretata come infausto presagio, Alessandro guidò i suoi alla conquista della città. In un'altra situazione, in occasione di una lunga marcia nel deserto egiziano verso l'odierna Marsa Matruh, dato che le pietre che indicavano la strada erano poste disordinatamente, il procede-

re dei soldati era diseguale e frammentario perché non conoscevano il percorso: comparvero dei corvi che presero ad indicare la direzione volando davanti in fretta quando essi seguivano ed aspettandoli quando marciavano lentamente o ritardavano. Inoltre con il loro gracchiare durante la notte richiamavano i soldati che avevano perso la strada e li indirizzavano sulle tracce del grosso delle truppe (cap. 27: 3,4). Come si vede, alternativamente, i comportamenti degli uccelli (in particolare i corvi) a volte erano intesi come auspici favorevoli, in altre occasioni (vedasi l'episodio di Babilonia cap. 73 : 2) come presagio di sfortuna. Per inciso, a chi può interessare, Plutarco segnala che la terra di Babilonia è molto infiammabile (cap. 35 : 14) : il pensiero non può non andare alle ben note fonti di energia (nafta, petrolio) dell'Iraq.

Dopo questi approfondimenti, teniamo a sottolineare che il sempre più confermato rapporto degli uccelli e dei corvi col virus della febbre del Nilo e il recentissimo accostamento ipotizzato come possibile causa della malattia letale (encefalite febbrile) di Alessandro Magno, è stato oggetto di una breve segnalazione su un solo quotidiano italiano di informazione: assoluto silenzio di tutti gli altri (compresi i periodici). Tra l'altro la nota in questione presenta alcune inesattezze che rettifichiamo. Innanzitutto si fa riferimento ad un unico ricercatore, Calisher (di cui si sbaglia anche il cognome indicato Chalisher), ignorando completamente Marr; primo nome, che – a nostro avviso - sulla base del curriculum degli autori (riassunto in tre righe, come è costume della rivista *Emerging Infectious Diseases*) sembra essere lo studioso più competente della parte propriamente storica della rassegna citata (si è occupato ad esempio delle famose dieci piaghe d'Egitto e della causa di morte dell'ultimo imperatore degli Incas), mentre il microbiologo del Colorado sembra più responsabile della diagnostica differenziale con le varie malattie infettive proposte di volta in volta come causa della morte di Alessandro. Inoltre l'episodio dei corvi di Babilonia che caddero morti ai piedi del re, viene indicato come "apparentemente senza ragione", mentre invece il testo di Plutarco descrive chiaramente che "lottavano tra loro beccandosi a vicenda" (73: 2). In data 3 gennaio 2004, è comparsa su un altro quotidiano di informazione-una efficace sintesi della rassegna storica di Marr e Calisher, indubbiamente più completa e precisa di quella lacunosa ed inesatta sopra citata, pubblicata trenta giorni prima (a parte lo svarione, ovviamente inesistente nel testo americano, di indicare come vibrione, cioè un batterio, il *Plasmodium falciparum*, agente della malaria terzana maligna, che è un protozoo). Per concludere su questa enfaticizzazione "classica" di alcune malattie infettive emergenti, da parte dei ricercatori americani e sempre in riferimento alla febbre del Nilo ed al ruolo degli uccelli come serbatoio (reservoir) della malattia, non si può non segnalare che, sulla medesima rivista, nel fascicolo di dicembre (del 2002) ove sono ospitati ben cinque articoli dedicati al West Nile Virus (tra i quali uno studio italiano degli Istituti Zooprofilattici del Lazio, Toscana, Abruzzo e Molise, condotto su cavalli colpiti in area di Firenze e Pistoia da una grave forma neurologica della malattia) viene riprodotto in copertina, a colori e a piena pagina, un quadro di Giotto (una tempera di grandi dimensioni 313 cm x 163 cm, pre-

sente al Louvre) raffigurante San Francesco con le stimmate, che predica agli uccelli: straordinaria e suggestiva introduzione agli articoli contenuti nel fascicolo in questione. Nell'ultima pagina della rivista inoltre, uno degli Editori, analizza il quadro riportato e l'arte di Giotto, indicandolo come l'artista che ha "translated the art of painting from Greek to Latin".

Come riflessione finale a quanto esposto non possiamo non sottolineare, con ammirazione non disgiunta da una certa invidia, la crescente tendenza degli studiosi americani dell'area biomedica ad utilizzare le conoscenze della cultura classica (greco, latino, storia dell'arte) per impreziosire la loro produzione scientifica, spesso con riferimenti appropriati ed anche suggestivi,

pur non avendole nel patrimonio di acquisizioni del loro curriculum scolastico preprofessionale. Noi, al contrario, pur possedendo nel nostro genoma questa tradizione, stiamo cercando di ridurre sempre più, nella scuola, lo spazio assegnato a quelle antiche voci, nonostante gli accorati messaggi di illustri "antichisti" (Dionigi, Canali, Canfora, Traina, Serianni, Simone, tanto per citare qualche insigne Maestro). In altre parole, quelle antiche voci parlano ancora ai cittadini italiani del terzo millennio? Potranno essere ancora compagni di viaggio (anche del viaggio scientifico) oppure come si domanda Dionigi- rappresenteranno sempre più un esercito di morti?

STORIA appunti

OETZLI, L'UOMO VENUTO DAL GHIACCIAIO

La città di Bolzano ha creato un museo che raccoglie i resti dell'uomo ritrovato sul ghiacciaio che ha vissuto 5300 anni fa. Migliaia di persone visitano annualmente il museo,

Alpe Adria Microbiology Journal è stata una rivista patrocinata dall'AMCLI ed "inventata" da Giuseppe Botta nel 1991. Edita in lingua inglese si rivolgeva prevalentemente al popolo degli infettivologi e microbiologi dell'Alpe Adria, presentava anche articoli dei più noti microbiologi del mondo. Curata da Giuseppe Botta ancora oggi è un esempio di letteratura scientifica. Dopo 6 anni l'AMCLI non è stata più in grado di proseguire l'iniziativa editoriale e la rivista ha cessato la pubblicazione. Nessuno oramai conosce uno scoop editoriale che ha presentato e siamo lieti di farlo in merito alla mummia. Nel 1995, 4 anni dopo il ritrovamento, cioè prima della immensa letteratura che il ritrovamento della mummia ha suscitato - e che va dal DNA alle tecniche sofisticate - è comparso un articolo intitolato "The mummy from the Houselabjoch: a medical parasitology perspective" di H. Aspöck, H. Auer, O. Picher

Siamo lieti di presentare a coloro che seguono questo giornale la prefazione di detto articolo ed alcune conclusioni

LA MUMMIA DI SIMILAUN

Il 19 settembre 1991 nelle Alpi Otztaler qualcosa di inconsueto accadde. Mentre scendevano dalla cima Finail (3516 metri) al hut Similaun su un sentiero non segnato Helmut ed Erika Simon una coppia di Norimberga, Germania, scoprirono un oggetto largo nero che si protrudeva dal ghiaccio del ghiacciaio. Era posto in una stretta roccia ad un'altezza di 3200 metri: Dopo essersi avvicinati riconobbero un corpo umano. H. Simon aveva una sola foto rimasta nella sua macchina fotografica e pertanto era in grado di prendere una

sola fotografia. Questa divenne la fotografia dell'anno. Condizioni del tempo sfavorevoli ed il fatto che il corpo era emerso dal ghiaccio e solo parzialmente emergeva dal ghiaccio in via di scioglimento rese il recupero difficile. Il corpo venne prelevato solo quattro giorni dopo, lunedì 23 settembre 1991, dopo vari tentativi eseguiti per lo più da persone non autorizzate. La visibilità del corpo si era probabilmente verificata tre giorni prima della sua scoperta, verosimilmente il 15 o 16 settembre. Nei giorni seguenti la mummia giacque nel ghiaccio in via di scioglimento il quale si righiacciava durante la notte. Tra la scoperta e il recupero almeno 22 persone presero visione della scena ed alcune di queste tentarono il recupero del cadavere: Il grande significato archeologico della scoperta non fu riconosciuto immediatamente e pertanto non fu conseguentemente sentita la necessità di provvedere ad attenzioni particolari o a grande accuratezza da impiegare per il recupero del corpo. Questo il motivo per cui la mummia fu danneggiata, probabilmente nei primi tentativi del ricovero, in parte ad opera di strumenti, in modo particolare da un martello di roccia, e parzialmente dai violenti e vigorosi tentativi di recupero. Sarebbe scorretto rimproverare a qualcuno dei danni dato che nessuno poteva avere l'idea della anzianità della mummia. Non vi può essere dubbio che solo se vi fosse stato un sospetto del grande valore del cadavere ogni persona coinvolta nel recupero avrebbe lavorato con maggior attenzione (e lentamente). Va ricordato che la scoperta di corpi che emergono dal ghiacciaio è un fatto abbastanza comune nelle Alpi: Al momento della scoperta e del recupero del corpo non era chiaro se questo si trovava in territorio Austriaco o Italiano. La questione si chiarificò alcuni giorni dopo. La località si trova in territorio italiano alla distanza di 92.5 metri dal confine austriaco.

Ad ogni buon conto la mummia fu trasferita all'Istituto di Medicina legale della Università di Innsbruck dove fu esaminata per la prima volta il 23 settembre 1991.

Venne riconosciuto trattarsi di un uomo. Il 24 settembre 1991 il Prof Spindler, direttore dell'Istituto di Storia Antica e Preistoria dell'Università di Innsbruck, vide la mummia ed alcuni oggetti che accompagnavano il corpo per la prima volta. Egli immediatamente si rese

conto del grande valore archeologico del ritrovamento e la sua prima stima del periodo intercorso fu di "almeno 4000 anni" In base ai dati del radiocarbonio ora sappiamo che la mummia è vecchia di 5200-5300 anni. Nello stesso giorno il Prof Platzer, capo dell'Istituto di Anatomia dell'Università di Innsbruck assunse la responsabilità per un'adeguata conservazione del cadavere.

Ma cosa vi è di unico di questa mummia di ghiacciaio? Quando un uomo cade in un crepaccio la morte è dovuta al seppellimento nel ghiaccio ed il corpo è sottoposto a modificazioni chimiche drammatiche.

In condizioni di anaerobiosi, freddo ed umido l'intera composizione del corpo si trasforma in cere (adipoce-re): Quando, dopo anni o anche decenni, che si sposta con il ghiaccio ed entro il ghiaccio, ed emerge dai confini del ghiacciaio è fundamentalmente modificato. E' diventato un corpo di ghiaccio ma non una mummia di ghiaccio. L'uomo di Sinalaun è una mummia per la conservazione a secco e la rapida deidratazione che ha impedito la decomposizione.

Ma che cosa può essere accaduto 5200 o 5300 anni fa? Per ragioni non note (come cacciatore, pastore, esploratore, forse dedito a qualche aspetto di costume, forse come profugo) quest'uomo di età fra i 25-30 anni, o forse 25-40 anni, raggiunse questa altitudine elevata. Doveva essere autunno, forse settembre od ottobre. Completamente esausto e tormentato dal dolore a seguito di costole rotte giaceva per terra, si assopì e si congelò fino a morire. È molto probabile

che poco tempo prima o dopo la morte dell'uomo cominciò a nevicare con neve farinosa permeabile all'aria e questa ricoprì il corpo. Dal momento che era freddo una specie di liofilizzazione del corpo si verificò. Questa è una nota forma di mummificazione nota in altre parti del mondo. Più tardi dopo la completa mummificazione (e questo è molto importante) l'uomo fu definitivamente incluso nella neve e nel ghiaccio che non sparisce a questa altitudine per 5000 anni: Divenne pertanto una mummia disidratata inclusa nel ghiaccio il che è un fenomeno inusuale ed unico. Dal momento che giaceva in un incavo di roccia il ghiacciaio si muoveva al di sopra di lui e non fu mai trasportato ai margini del ghiacciaio dove si sarebbe distrutto o danneggiato. Il corpo è comparso recentemente dopo 5200 nella parte superiore, quando il ghiacciaio iniziò a sciogliersi.

La mummia è il risultato di una catena di incredibili eventi causali: non vi è nulla di paragonabile ed il risultato è di valore unico (tradotto da "The mummy from the Houselabjoch: a medical parasitology perspective" di H. Aspöck, H. Auer, O. Picher, *Alpe Adria Microbiology Journal* 1995;42:105-114- il lavoro prosegue con considerazioni sul significato della ricerca parassitologica che gli AA avevano in animo e sui progetti di ricerca).

Questi dati sono superati dall'enorme messe di studi compiuti in questi anni e ai quali rimandiamo chi è eventualmente curioso dell'argomento.