

Infezioni pediatriche delle basse vie respiratorie da patogeni emergenti: *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*

GIORN. IT. MAL. TOR., 53, 4, 306-314, 1999

Lower respiratory tract infections due to emerging pathogens in children: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*

Parole chiave: infezioni pediatriche, patogeni

Key words: infections in children, pathogens

Riassunto

Il *Mycoplasma pneumoniae* e la *Chlamydia pneumoniae* (Mp e Cp) sono frequentemente causa di patologie infettive sia delle vie respiratorie che extra respiratorie nei soggetti in età pediatrica fin dai 2-4 anni di vita. Tali patogeni sono largamente diffusi dando luogo a periodiche epidemie di solito nel periodo autunnale. La sintomatologia il più delle volte è moderata e autolimitante, tuttavia non sono rare, accanto a un possibile ascesso polmonare o ad una polmonite fulminante, anche le gravi manifestazioni extrarrespiratorie quali quelle del sistema nervoso e cardiocircolatorio. L'alta incidenza di infezioni da Mp e Cp in soggetti con bronchite asmatica fa pensare che tali patogeni abbiano un ruolo importante nella storia naturale dell'asma e nella reattività bronchiale. Da qui l'interesse di molti autori di ricercare una valida terapia. La recente letteratura è concorde nell'affermare che i farmaci di prima scelta nei pazienti con infezioni respiratorie atipiche siano i macrolidi. In alternativa ad essi vanno ricordati i lincosamidi, le tetracicline e i fluorchinolonici, questi ultimi due da usare però prevalentemente nell'adulto. Nella cura dell'infezione da Cp un ruolo importante spetta peraltro alla rifampicina. Ulteriori studi, dunque, sono necessari per conoscere meglio questi patogeni che si stanno meritando sempre più l'appellativo di "patogeni emergenti".

Summary

Mycoplasma pneumoniae and *Chlamydia pneumoniae* (Mp and Cp) frequently cause infections, both respiratory and extrarrespiratory, in children beginning from 2-4 years of life. Such pathogens are diffuse and determine periodical outbreaks usually during autumn. Symptoms are often mild and self-limiting. Nevertheless severe respiratory (such as lung abscess or deadly pneumonia) and non-respiratory (such as central nervous or cardiocirculatory) manifestations are not unfrequent. The high incidence of Mp and Cp infections in asthmatics suggests for such pathogens an important role in bronchial reactivity and natural history of asthma. This induces many Authors to look after a suitable therapy. There is a certain agreement in considering macrolides as the first choice antibiotics for atypical respiratory infections. Alternatively lincosamides, tetracyclines (in adults), fluorquinolones (in adults) as well as these truly "emerging pathogens".

¹ Divisione di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale Salesi di Ancona

² Divisione di Pediatria e neonatologia Centro regionale Fibrosi cistica Ospedale Salesi di Ancona

La recente letteratura ha evidenziato che alcuni patogeni quali il *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) e la

Chlamydia pneumoniae (Cp), fino a pochi anni fa di difficile inquadramento diagnostico e ritenuti

responsabili di patologie respiratorie di lieve entità, sono invece frequentemente causa di patologie infettive gravi non solo delle vie respiratorie ma anche extra respiratorie (1) pertanto vengono attualmente indicati come "patogeni emergenti" (2). L'importanza di questi microorganismi risulta evidente dai numerosi dati epidemiologici della letteratura internazionale (3, 4), confermati da un recente studio di Ronchetti e Coll., (5) che ha evidenziato nelle infezioni delle vie respiratorie di soggetti in età pediatrica ospedalizzati una incidenza del 15% per il Mp e del 5% per la Cp e da quelli preliminari di un recente studio multicentrico Italiano, che è alle fasi conclusive (indagine Mowgli), su bambini ospedalizzati per infezioni delle vie respiratorie.

Tali patogeni hanno caratteristiche particolari dato che il Mp è il più piccolo organismo capace di vita autonoma, è privo di una parete batterica, cresce in anaerobiosi e non è colorabile con la colorazione di Gram, mentre la Cp è un patogeno intracellulare obbligato con caratteristiche inclusioni endocellulari e infetta soprattutto le cellule dell'epitelio e dell'endotelio, i monociti e i macrofagi. È stato inoltre evidenziato che sono largamente diffusi, danno luogo a periodiche riaccensioni epidemiche di solito nel periodo autunnale evan- zato ogni 3-5 anni, si trasmettono

per via aerogena (goccioline di Flügge), hanno un periodo di incubazione di tre settimane, danno una immunità che, tranne nei casi gravi, è di breve durata e sono patogeni quasi esclusivamente per l'uomo (6).

L'infezione interessa soggetti fin dai due-quattro anni di vita e la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età. Quella da Mp può giungere ad interessare in periodo epidemico oltre il 40% dei soggetti tra 5 e 9 anni e fino al 70% di quelli fra 9 e 15 anni dando luogo al 15% delle infezioni broncopolmonari pediatriche nosocomiali. Quella da Cp, che aumenta significativamente nelle stesse età, si riscontra nel 5-6% dei soggetti con la suddetta patologia broncopolmonare (5, 7, 8): precisamente si verifica nel 4-23% fra i 2 e i 4 anni e nel 2-26% fra i 5 e i 7 anni e la sierconversione raggiunge il 50% ai 15-20 anni e il 70-75% negli anziani senza presentare una spiccata stagionalità (9-12).

La sintomatologia clinica respiratoria determinata dai suddetti patogeni emergenti è frequentemente moderata e autolimitante, con esordio lento e scarsa compromissione generale e talora con alcune complicanze tipiche quali l'eritema multiforme e l'orticaria. È però alquanto difficile, se non impossibile, risalire in base alla sintomatologia ad una diagnosi eziologica dell'infezione broncopolmo-

nare dato che, in età pediatrica, diversi agenti infettivi ed in particolare l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae* sono responsabili alcune volte di simili quadri patologici respiratori.

Il Mp può essere inoltre responsabile di flogosi delle vie aeree superiori, di pleuro polmoniti (20%), e, attraverso un meccanismo immuno-mediato, di manifestazioni più gravi quali polmonite fulminante, ascessi polmonari, pneumatoceci, epatizzazione polmonare, sindrome di Swyer-James (enfisema unilaterale) (8, 13, 14).

Non solo inoltre rare le manifestazioni extra respiratorie, legate a tale meccanismo in seguito all'infezione, che interessano il fegato (30%), la cute (10-15%), la cui manifestazione più grave è la sindrome di Steven-Johnson, il sistema nervoso (2-45%), le cui manifestazioni più gravi sono: meningite, maningoencefalite, paralisi ascendente, poliradicolite con una mortalità del 10.3% (13, 15). La complicanza più grave associata invece all'infezione da Cp è la coronaropatia con aterosclerosi ed infarto anche in giovane età, patologia che sarebbe secondaria ad una infezione cronica attiva delle arterie che determinerebbe come effetto collaterale una alterazione dei lipidi sierici LDL ed HDL (16).

Il portatore ha un ruolo importante nella diffusione di entrambe le infezioni e può essere o un sogget-

Tabella 1. Valori dei titoli sierologici nei confronti di *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamidia pneumoniae* nei soggetti con infezione acuta e progressiva.

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamidia pneumoniae</i>
Infezione acuta	
IgM > 1 : 100	IgM > 1 : 16
IgG > 1 : 400	IgG > 1 : 512
	IgA > 1 : 256
Aumento di 4 volte delle IgG	Aumento di 4 volte delle IgG
PCR positiva in presenza di sintomi respiratori	PCR positiva in presenza di sintomi respiratori
Infezione progressiva	
IgG > 1 : 100, ma > 1 : 400	IgG > 1 : 16 ma < 1 : 512
	IgA > 1 : 16 ma < 1 : 256
Titoli anticorpali dosati con metodo immunoenzimatico (Pantec, Italia)	Titoli anticorpali dosati in microimmunofluorescenza (Habsystems, Finlandia)

to in fase precoce di infezione o un convalescente o un soggetto asintomatico e pertanto in grado di eliminare i suddetti patogeni per lunghi periodi (17, 18).

Da ricerche del tutto recenti è emerso inoltre che il portatore asintomatico, oltre ad essere responsabile del mantenimento endemico dei patogeni e dello scatenamento delle epidemie (4, 19), presenta asma cronico (14, 20, 21) con una frequenza notevolmente elevata (55,5% vs 9%) negli adulti portatori di Mp (14) e di Cp, anche se per quest'ultimo microorganismo in misura minore sia nell'adulto che in età pediatrica (11% vs 4,9%) (22-24).

L'infezione da tali patogeni può pertanto essere responsabile non solo degli accessi asmatici acuti ma innescare anche un asma cronico (25-27). Alcuni autori (21, 28, 29) hanno evidenziato che il trattamento dell'infezione da Cp in sog-

getti con patologia asmatica cronica ha consentito un miglioramento clinico e funzionale nel 75% dei pazienti con coltura positiva, confermando il ruolo di tale agente patogeno e permettendo la sospensione della terapia cortisonica che non riusciva a controllare la sintomatologia (29).

Tali dati sembrano trovare conferma da una indagine italiana (Protocollo Wheezing) che in soggetti di età compresa fra i 3 e 14 anni affetti da bronchite asmatica ha evidenziato una infezione da Mp nel 21,6% e da Cp nel 10,8%.

L'assenza di manifestazioni cliniche caratteristiche che orientano verso un esatto inquadramento eziologico, la possibilità di sintomatologia extra polmonare anche grave e l'importante ruolo di tali patogeni emergenti nell'asma cronico ha stimolato la ricerca onde mettere a punto metodiche diagnostiche adeguate.

Purtroppo bisogna però rilevare che attualmente non esiste un test che sia allo stesso tempo semplice, rapido, attendibile ed economico. Infatti i tests oggi disponibili sono: i tests diretti quali la coltura cellulare e la identificazione di antigeni sull'espettorato (EIA o Policlonali), i tests sierologici, le recenti tecniche sviluppate dalla biologia molecolare tra le quali la PCR (Polimerase Chain Reaction). Mentre i tests diretti sono costosi, complessi, abbisognano di 2-3 settimane per il responso diagnostico e non distinguono bene il portatore dal soggetto convalescente o in fase acuta, quelli sierologici che utilizzano tecniche come l'ELISA e la Fissazione del Complemento (FC) hanno una buona sensibilità specifica, ma, salvo casi in cui i titoli anticorpali siano particolarmente elevati, è indispensabile valutare comparativamente la variazione del titolo anticorpale a distanza di qualche settimana per cui è possibile solo una diagnosi retrospettiva poco utile all'impostazione terapeutica. Anche la PCR che rappresenta certamente il futuro nella diagnostica delle suddette infezioni per la elevata sensibilità e specificità, è attualmente limitata a pochi Centri per la complessità di esecuzione e gli alti costi (30, 31). Alcuni Autori ritengono (31) che la valutazione dei titoli anticorpali (Tab. 1) permette un'orientamento diagnostico nella fase acuta e in

Macrolide	Dose mg/kg/die (n° sommin.)	Assorb. digestivo (%)	Effetto del cibo	Picco sierico (mcg/ml)	Emivita plasmatica (ore)	Legame sierico proteico (%)	Bio-trasformaz. metabolica	Tassi biliari (mcg/ml)	Elimin. urinaria (% 24 h)
MACROLIDI A 14 ATOMI									
Eritromicina	40-50 (2-3)	30-50		1,5-3	2-4	40-80	+++	+++	5
Clarithromicina	15 (2)	70	=	1,5-3	3,5-4	60-70	+++ 40%		30-40
Diritromicina	300-500 die (1)	10	=	<1	>20	15-30	+++	+++	2
Fluritromicina	500-750 die (2)	70	=	1,5 (1)	3-4				
Roxitromicina	5-10 (2)	80		8-10	10-12	90	+	+++	<10
MACROLIDI A 15 ATOMI									
Azitromicina	10 (x 3 gg)	40		0,35	> 20	50	+++	+++	5-6
MACROLIDI A 16 ATOMI									
Clarithromicina	50 (2-3)	70		1,5-3	3,5-4	60-70	+++	+++	5-6
Fluritromicina	500-750 die (2)	70		1,5 (1)	3-4				<10
Diritromicina	300-500 die (1)	10		<1	>20	15-30	+++	+++	2
Roxitromicina	5-10 (2)	80		8-10	10-12	90	+	+++	<10
Azithromicina	10 (x 3 gg)	40		0,35	> 20	50	+++	+++	5-6

quella pregressa sia per l'infezione da Mp che per quella da Cp anche se talora è opportuno ricorrere alla PCR.

Di fronte ad una infezione certa, acuta o pregressa, da Mp e da Cp, per una corretta impostazione terapeutica, bisogna tenere presente la caratteristica microbiologica del Mp che consiste nell'assenza di parete cellulare e quella della Cp che è invece un parassita intracellulare.

Da quanto sopra deriva che il Mp è insensibile a tutti i presidi terapeutici che agiscono sulla parete batterica quali beta-lattamine e glicopeptidi, mentre la Cp è sensibile solo a quei farmaci che penetrano

all'interno delle cellule dove vive il patogeno.

È pertanto ovvio che l'armamentario antibatterico è limitato ed è rappresentato da macrolidi, lincosamidi, tetracicline, fluorochinoloni, e per la Cp anche dalla rifampicina (29, 32, 33).

In ambito terapeutico un posto di assoluto rilievo è occupato dai macrolidi che devono essere considerati i presidi farmacologici di prima scelta nei pazienti con infezioni respiratorie atipiche.

Tali composti ad azione prevalentemente batteriostatica, a volte battericida su alcuni germi, hanno uno spettro d'azione molto ampio,

effetto post antibiotico sui germi Gram positivi e negativi, un importante effetto inoculo e nei confronti del Mp e della Cp sono attivi in vitro con MIC molto basse (<0,5 mcg/ml).

L'effetto dell'antibiotico è determinato dalla fissazione di tali composti sulle sub unità ribosomiali batteriche 50S con inibita sintesi delle proteine del patogeno dando luogo di conseguenza alla nota azione batteriostatica. Sono caratterizzati da una buona biodisponibilità orale, cioè da un buon assorbimento gastroenterico, in quanto resistenti in ambiente acido, per cui richiedono dosaggi giornalieri più

bassi, e notevole diffusione intracellulare e tissutale, in particolare nei fagociti ematici e tissutali soprattutto a livello polmonare.

Le concentrazioni tissutali sono più elevate rispetto a quelle sieriche, fenomeno quest'ultimo che permette il trasporto del farmaco nel sito dell'infezione all'interno dei fagociti, e i picchi sierici aumentano con le assunzioni ripetute raggiungendo nella fase di equilibrio (steady state) livelli anche doppi di quelli ottenuti dopo la prima somministrazione.

La scelta fra le numerose molecole oggi disponibili deve pertanto tener conto delle caratteristiche farmacocinetiche (Tab. 2), della tollerabilità, delle interazioni fra farmaci e del costo (33).

L'eritromicina, macrolide a 14 atomi di carbonio, è il primo composto commercializzato ed è il meno costoso. Non è però stabile in ambiente acido, è scarsamente tollerato in quanto libera, come quasi tutti i macrolidi a 14 atomi di carbonio, una notevole quantità di motilina endogena responsabile della maggior frequenza di disturbi gastrointestinali, e dà luogo ad epatotossicità. Interagisce inoltre con vari farmaci (teofillina, carbamazepina, midazolam, estrogeni, cisapride, corticosteroidi, warfarin, terfenadina, ecc.) in quanto a livello epatico dà luogo alla formazione di complessi con il citocromo P 450, complessi che bloccano il metabo-

lismo ossidativo epatico dei suddetti farmaci con i ben noti inconvenienti da accumulo (32). Tali effetti avversi determinano spesso l'interruzione della terapia.

Del tutto recentemente inoltre è stato evidenziato che tutti i macrolidi a 14 atomi di carbonio inibiscono, come il desametazone, la liberazione, dalle cellule bronchiali, di endotelina 1, broncocostrittore potente e importante nella patogenesi dell'asma e, dagli eosinofili degli atopici, di IL-8 potente citochina infiammatoria (34, 35). Tali riscontri, se troveranno conferma, potranno essere utilizzati in ambito terapeutico con notevoli vantaggi clinici.

I composti più recenti (Claritromicina, Roxitromicina, Rokitamicina) e quelli a lunga emivita (Azitromicina, Diritromicina, Fluritromicina) che permettono una monosomministrazione giornaliera migliorando quindi la compliance, pur avendo un costo maggiore, presentano minori interazioni ed effetti avversi a livello gastrointestinale e quindi un minor numero di interruzioni della terapia.

Tutti i macrolidi, per l'azione batteriostatica, non eliminano i suddetti patogeni dalle vie respiratorie e possono in qualche modo favorire lo sviluppo di resistenze, ma abbreviano la malattia e risolvono o attenuano la patologia asmatica che a volte si è dimostrata resistente anche ai cortisonici (29, 36).

La terapia va protratta per 14 giorni, per non esporre i bambini ad una recidiva con l'insorgenza di quadri clinici ricorrenti (37) mentre trattamenti più prolungati sono necessari nei soggetti immunodepressi o con deficit immunitari.

In alternativa ai macrolidi, farmaci di prima scelta, vanno ricordati i lincosamidi, composti ugualmente batteriostatici, con meccanismo d'azione simile ai macrolidi sulle sub unità 50S del ribosoma batterico, con spettro d'azione ampio, e attivi su Cp ma scarsamente attivi o inattivi su Mp. Attualmente dei due lincosamidi disponibili lincomicina e clindamicina viene usata solo quest'ultima sia per la maggior attività sia per la migliore biodisponibilità orale anche in presenza di cibo.

L'emivita è per la clindamicina di 2-3 ore con buona diffusione tissutale in particolare nel tessuto osseo e cerebrale. Tale composto è però di seconda scelta soprattutto perchè determina frequentemente diarree sia pur benigne e reversibili (20%) e per il rischio di colite acuta pseudo membranosa.

Una ulteriore alternativa è rappresentata dalle tetracicline, composti ugualmente batteriostatici con spettro d'azione molto ampio, ma oggi con diffuse resistenze nell'arco dello spettro d'azione e anche nei confronti di Mp e di Cp. Diffondono all'interno delle cellule e l'effetto dell'antibiotico è determinato

dall'inibizione della sintesi proteica dei batteri per l'azione sulle sub unità ribosomiali batteriche 30S con la conseguente nota azione batteriostatica.

Le tetracicline semisintetiche sono oggi le più comunemente usate (doxiciclina e minociclina), sono caratterizzate da una buona biodisponibilità orale cioè da un buon assorbimento gastroenterico in quanto resistenti in ambiente acido, anche se somministrate durante i pasti, e raggiungono dopo 2-3 ore dei picchi sierici terapeutici (2.5-4 mcg/ml). Tali nuove tetracicline hanno una emivita di 15-20 ore con ottima diffusione tissutale e intracellulare in particolare nel tessuto polmonare e bronchiale, nelle ossa e nei denti in formazione. Pur non essendo rari gli effetti indesiderati a livello ematico, gastrointestinale ed epatico, nel bambino di età inferiore agli otto anni e nelle donne in gravidanza sono controindicate per l'azione chelante delle tetracicline nei confronti del calcio dentario responsabile di discromie, colorazione giallastra, ipoplasia dello smalto, e maggior tendenza alla carie.

Sopra agli otto anni le tetracicline semisintetiche doxiciclina e minociclina possono essere impiegate come farmaci di seconda scelta rispettivamente nelle dosi di 2-4 mg/kg/die ogni 12 ore nel primo giorno, poi 1-2 mg/kg/die ogni 24 ore e 2 mg/kg ogni 12 ore.

Di particolare interesse nella terapia delle infezioni da Mp e da Cp sono i fluorochinoloni, derivati chinolonici di terza generazione, per la loro azione di inibizione della sintesi del DNA batterico con azione battericida concentrazione dipendente, e per l'effetto post antibiotico.

Dei numerosi composti oggi disponibili i più efficaci nei confronti dei patogeni su riportati sono nell'ordine la sparfloxacin, la clinafloxacin (attualmente non disponibili in Italia) e la ofloxacin. Tali farmaci hanno un ottimo assorbimento gastroenterico, peraltro ritardato dalla presenza di cibo, buona diffusione tissutale e cellulare con relativa concentrazione intracellulare (macrofagi e polimorfonucleati) e passano nel liquor. Gli effetti collaterali sono per tutti i fluorochinoloni alquanto modesti e poco frequenti (meno del 10%) e consistono principalmente in disturbi digestivi minori, reazioni cutanee e disturbi neurologici. Purtroppo però in giovani animali da esperimento trattati con chinolonici sono state riscontrate alterazione nelle cartilagini di accrescimento, per cui non vanno usati in gravidanza, nell'allattamento e sotto i 18 anni di età, salvo particolari eccezioni, come ad esempio nelle forme di interessamento del sistema nervoso centrale dove a differenza dei macrolidi diffondono in dosi terapeutiche,

per un tempo non prolungato anche se in alcuni fibrotici cistici in età adolescenziale sono stati usati a lungo per esigenze terapeutiche inderogabili senza il riscontro di effetti collaterali particolari (38).

Pertanto pur essendo nell'adulto farmaci di prima scelta unitamente ai macrolidi, fino a quando non emergeranno dati significativi sulla loro non tossicità l'ofloxacin, nella dose di 100-200 mg due volte al dì, e la sparfloxacin, 200-400 mg in unica somministrazione per la emivita più lunga (20 ore), possono essere usate in età pediatrica solo quando non vi è una valida alternativa terapeutica.

Da ultimo va segnalata la rifampicina, attiva peraltro, come i lincosamidi, solo sulla Cp. È un composto ad azione battericida per inibizione della RNA-polimerasi DNA-dipendente, spettro antibatterico discreto, completo assorbimento gastroenterico, peraltro rallentato e ridotto dal cibo, con picco ematico dopo 2-4 ore, eccellente diffusione tissutale e nel secreto bronchiale, penetrazione nelle cellule, passaggio nel liquor in dosi terapeutiche: l'emivita è di 2-3 ore. È un importante induttore enzimatico aumentando il contenuto in citocromo 450 epatocitario, che aumenta a sua volta nelle prime 2-3 settimane la auto metabolizzazione del farmaco. Ha un effetto post antibiotico di 1-2 ore.

La tollerabilità del farmaco è com-

più spesso buona e gli effetti collaterali si verificano in meno del 5% dei pazienti.

La somministrazione per os nella dose di 10-20 mg/kg/die in due somministrazioni, è consigliata un'ora prima o due ore dopo i pasti.

Considerazioni conclusive

I fattori che determinano un processo infiammatorio e asmatico in soggetti non atopici sono ancora oscuri anche se vi sono fondati motivi per ritenere che alcuni patogeni quali ad esempio i Rinovirus e il Virus Respiratorio Sinciziale e altri virus siano chiamati in causa nella eziopatogenesi dell'asma e scatenino una sintomatologia asmatiforme in molti pazienti asmatici (12, 39).

L'alta incidenza di infezioni da *Mycoplasma p.* e da *Clamydia p.* in soggetti con episodi di bronchite asmatica fanno pensare che anche tali patogeni possono essere responsabili non solo di patologia acuta delle basse vie respiratorie con o senza componente asmatica, ma anche dell'esacerbazione di quadri asmatici già preesistenti e dar luogo, a volte fin dall'inizio, ad un'asma che, per il persistere nel parenchima polmonare dei suddetti patogeni, tende a cronicizzarsi giocando così un ruolo importante nella storia naturale e nella reattività bronchiale di tale malattia (14, 24, 25, 27).

Ulteriori studi sono necessari per conoscere quando e perchè tali infezioni possono iniziare, aggravare e/o cronicizzare la patologia asmatica, quale ruolo gioca la risposta immunitaria a tali patogeni, qual'è l'antibiotico di prima scelta e qual'è la durata della terapia, soprattutto negli immunodepressi e negli immunodeficienti e quali sono le possibilità di impiego di alcuni composti, oggetto di studio ad azione immunosoppressiva, in una malattia infiammatoria cronica come l'asma (40).

Bisognerà inoltre tenere presente l'azione protettiva di alcuni macrolidi ed in particolare dell'azitromicina sull'epitelio ciliato contro il danno ossidativo secondario all'infezione (41), e, per i macrolidi a 14 atomi di carbonio, sull'effetto inibitorio dell'IL-8, potente pro infiammatorio, e dell'endotelina-1, potente broncocostrittore, (34, 35). Alcuni AA inoltre hanno ipotizzato che l'infezione cronica delle arterie da Cp porterebbe ad alterazioni di alcuni componenti lipidici (aumento delle LDL e diminuzione delle HDL) dando luogo a tipiche alterazioni aterosclerotiche in soggetti giovani (16) aprendo così un ampio scenario sulla eziologia infettiva almeno di alcune forme di aterosclerosi e sulle possibilità preventive e terapeutiche degli antibiotici.

Infine va ricordato che negli ultimi anni sono state evidenziate notevo-

li connessioni fra agenti infettivi e neoplasie e che nella sarcoidosi e nei tumori polmonari i titoli di anticorpi anti clamidie sono costantemente elevati (42). Sarà pertanto utile indagare anche in tale direzione per il possibile ruolo preventivo e terapeutico che potrebbero svolgere gli antibiotici in tale ambito.

Bibliografia

1. Allegra L., Blasi F.: *Chlamydia pneumoniae* Infection Lung and Heart, Springer Varlog. Berlin-Heidelberg - Milano, 1999.
2. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F.: The role of atypical pathogens; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1998; 3: 569-593.
3. Broughton R.A.: Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986; 5: 71-85.
4. Grayston J.T., Campbell L.A., Kuo C.C. et al: A new respiratory tract pathogen: chlamydia.
5. Ronchetti R., Cristaldi A. et al.: Significato clinico epidemiologico delle determinazioni sierologiche e dei tests di polymerase chain reaction (PCR) in una popolazione pediatrica ospedalizzata per flogosi delle basse vie respiratorie. *Riv. Ital. Pediatr.* 1998; 24: 965-974.