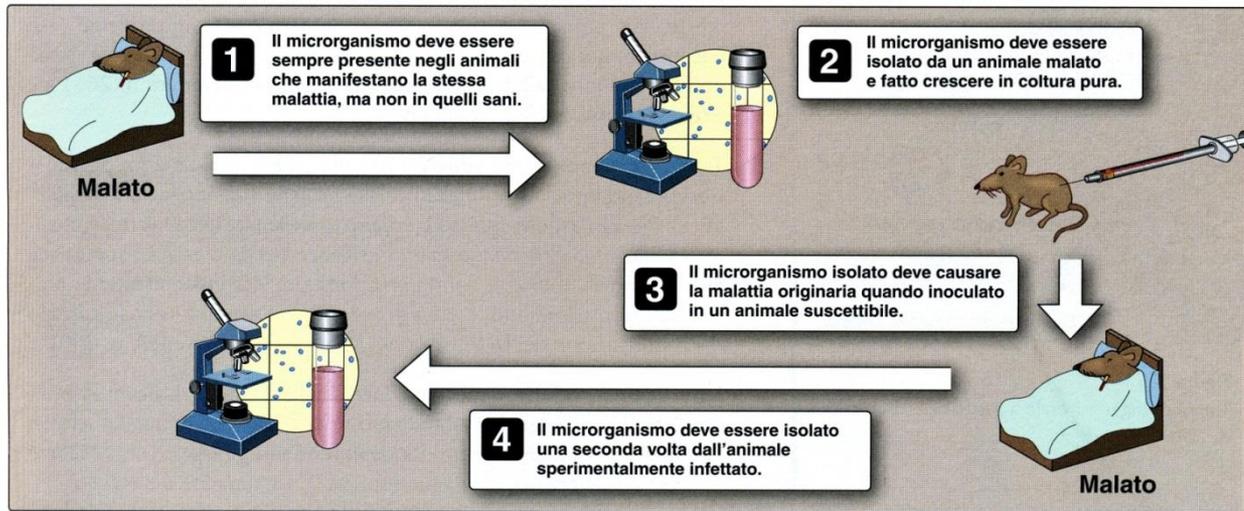


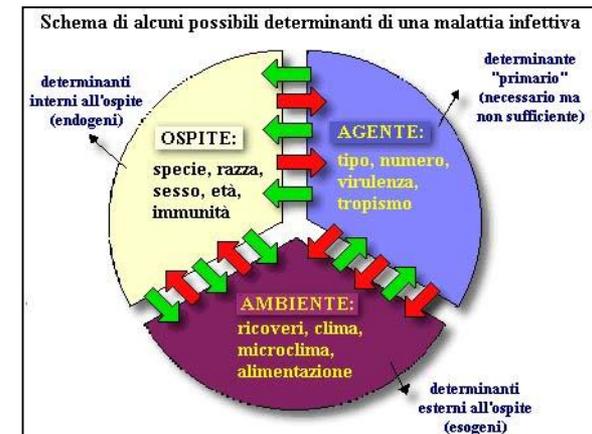
Come si può stabilire se un μ -organismo causa una malattia?

Postulati di Henle - Koch



Robert Koch
1843 - 1910

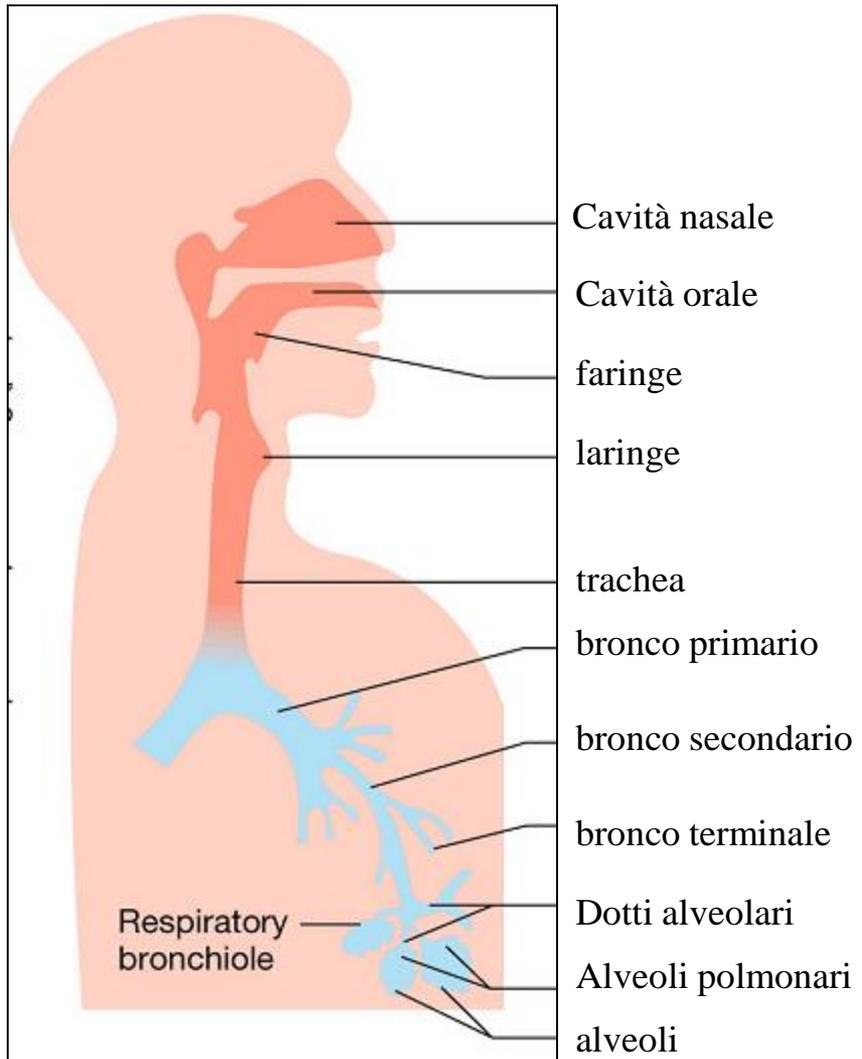
Il fondamento di questi postulati è valido ancora oggi, per malattie identificate di recente (es. Legionellosi nel 1977, AIDS negli anni '80) ma presenta dei limiti perché la malattia si sviluppa in seguito alla interazione di diversi fattori determinanti.



INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE

(Le infezioni delle vie respiratorie sono la causa principale di malattia nelle persone anziane e nei bambini)

Microrganismi diversi raggiungono diversi livelli dell'apparato respiratorio → nei tratti respiratori superiore ed inferiore si manifestano differenti infezioni



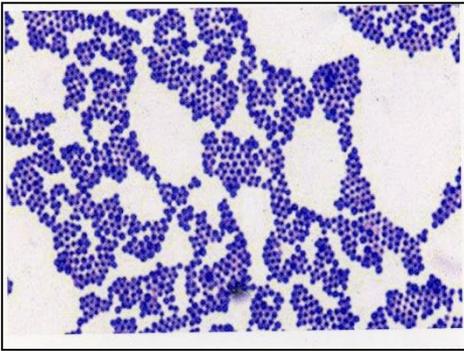
Tratto respiratorio superiore

- . Faringite-laringite
- . Otite media acuta
- . Sinusite
- . Epiglottite

Tratto respiratorio inferiore

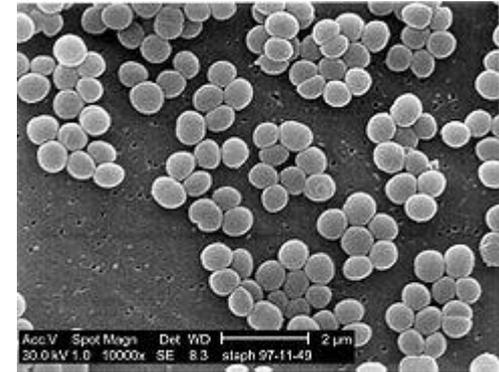
- . Bronchite acuta
- . Polmonite acuta
- . Polmonite cronica
- . Ascenso polmonare

Stafilococchi



Cocchi Gram +, disposti a grappolo, immobili, aerobi-anaerobi facoltativi, tutti catalasi positivi, alofili (7.5-10% NaCl), asporigeni, in grado di crescere fra 18 e 40°C.

Batteri ubiquitari. Sono resistenti a calore ed essiccamento (es. 50°C 30')



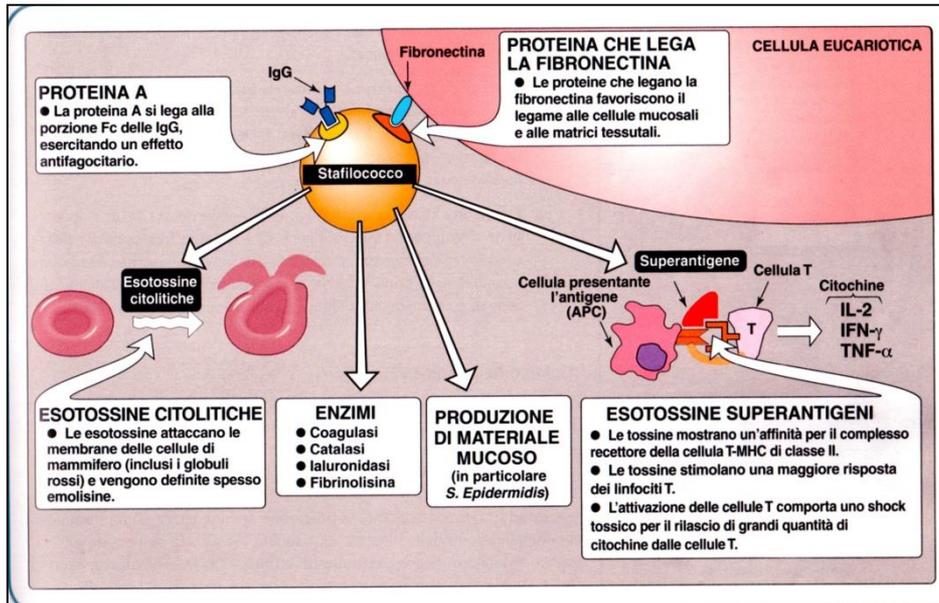
Comprendono molte specie, alcune comunemente associate a malattia. Il patogeno umano più importante è lo *Stafilococcus aureus* (catalasi+ coagulasi+).

Le malattie variano da lievi a fatali. Soprattutto le infezioni nosocomiali sono difficili da trattare, per la facile acquisizione di resistenze (ceppi MRSA).

Fattori di patogenicità di *S. aureus*

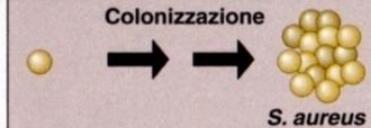
Tabella 9.1 Fattori di patogenicità dello *S. aureus*.

Fattori strutturali	Funzione
Capsula	Adesione; Causa resistenza alla fagocitosi
Proteina A	Vanifica la risposta anticorpale (lega la porzione Fc delle IgG)
Acidi teicoici	Permettono l'adesione alle cellule epiteliali
Esoenzimi	
Coagulasi	Forma coaguli (trasformando il fibrinogeno in fibrina)
Catalasi	Trasforma H_2O_2 in $H_2O + O_2$
Lipasi	Idrolizza i lipidi
DNasi	Depolimerizza gli acidi nucleici
Stafiloquinas	Converte il plasminogeno in plasmina
Tossine	
Tossina esfoliativa	Esotossina che agisce sullo stato granuloso dell'epidermide
Leucocidina	Esotossina che forma pori sulla membrana dei neutrofili
Tossina dello Shock Tossico (TSST)	Esotossina pirogenica
Enterotossine (A, B, C, D, E ...)	Esotossine responsabili di tossinfezioni alimentari



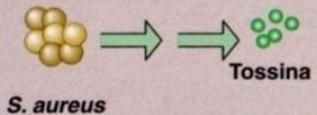
Infezione

La malattia da *S. aureus* può essere per buona parte o interamente il risultato di un'infezione invasiva.



Intossicazione

La malattia da *S. aureus* può essere per buona parte o interamente il risultato dell'azione delle tossine in assenza di infezione (tossicosi "pura").



Infezione e intossicazione

La malattia da *S. aureus* può essere una combinazione di infezione e intossicazione.

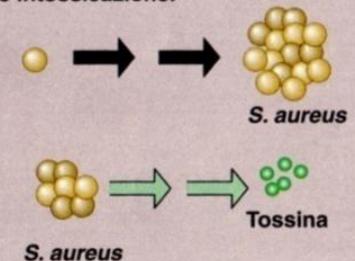


Figura 8.3

Cause di malattia conseguente a una infezione da *Staphylococcus aureus*.

Epidemiologia

L'habitat normale di *S.aureus* sono le narici anteriori. Il 10-30% della popolazione sana è colonizzata (personale ospedaliero e pazienti ancora di più). Dal naso i batteri possono arrivare alla pelle, ed essere trasmessi anche mediante abiti. La diffusione aumenta toccandosi spesso faccia/naso, ed è facilitata dalle scarse condizioni igieniche. Attraverso peli e traumi *S. aureus* può invadere i tessuti profondi.

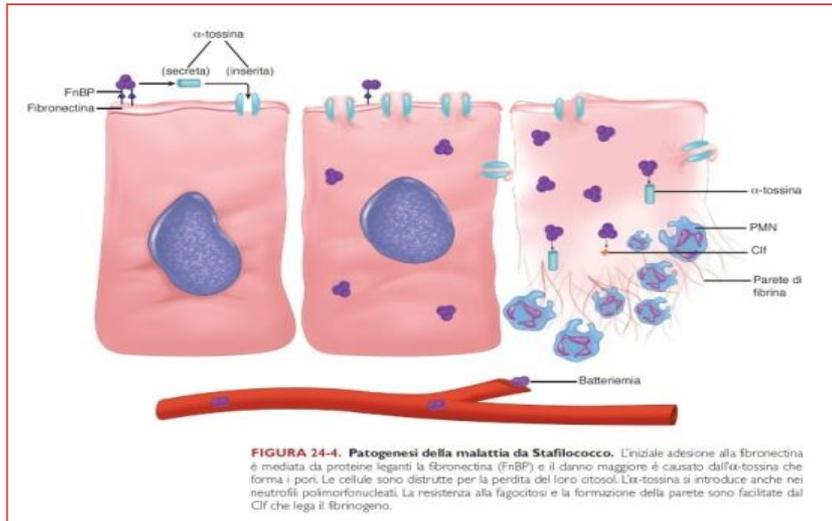
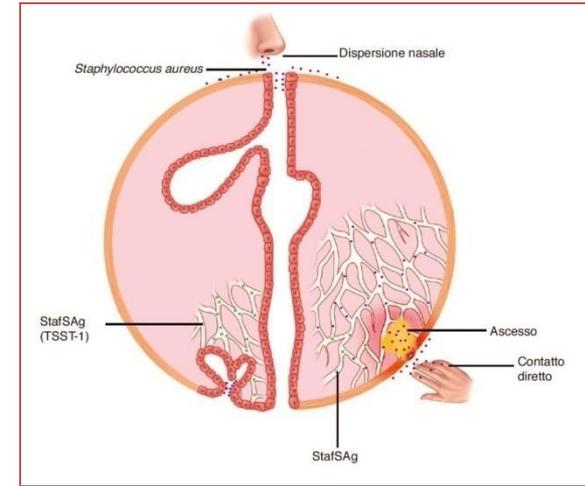


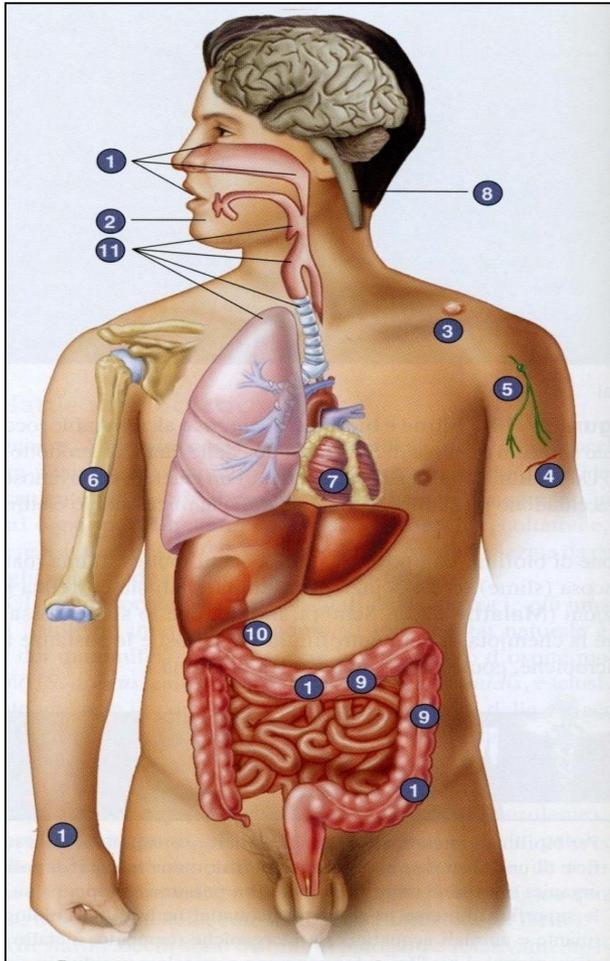
FIGURA 24-4. Patogenesi della malattia da Stafilococco. L'iniziale adesione alla fibronectina è mediata da proteine leganti la fibronectina (FnBP) e il danno maggiore è causato dall' α -tossina che forma i ponti. Le cellule sono distrutte per la perdita del loro citosol. L' α -tossina si introduce anche nei neutrofilii polimorfonucleati. La resistenza alla fagocitosi e la formazione della parete sono facilitate dal Clf che lega il fibrinogeno.

PATOGENESI

Le proteine che si legano alla fibronectina permettono allo *S.aureus* di ancorarsi e produrre l' α -tossina ed altre citolisine. Successivamente **clumping factor**, **coagulasi** e **proteina A** inibiscono la fagocitosi. Il destino della lesione dipende dalla capacità dell'ospite di mantenere localizzato il processo.

Malattie causate da *Stafilococcus aureus*

Complessivamente ha una modesta virulenza, che si manifesta soprattutto in ospiti immunocompromessi o in presenza di particolari fattori ambientali.



1 Tessuti dove *S. aureus* è isolato spesso, ma dove non causa patologie

Le malattie che possono essere causate da *S. aureus* sono:

2 Follicolite e impetigine

3 Foruncoli e favi su qualsiasi superficie

4 Infezione di ferite e ascessi

5 Diffusione ai linfonodi e al sangue (setticemia), con conseguente diffusione disseminata

6 Osteomielite

7 Endocardite

8 Meningite

9 Enterite e intossicazione da enterotossina (intossicazione alimentare)

10 Nefrite

11 Infezioni respiratorie:
Faringite
Laringite
Bronchite
Polmonite

Malattie causate da tossine:

Sindrome da shock tossico (dovuta ad un superantigene la tossina TSST-1), sindrome della “cute scottata” (tossina dermolitica), intossicazione alimentare da tossina enterotossica termostabile.



Identificazione di laboratorio



S. aureus non ha particolari esigenze nutritive. Normalmente si coltiva in agar sangue (presenza di emolisi, ma anche *S. aureus* possono dare emolisi): colonie grandi, lisce, gialle (produce un pigmento); emolitiche. Tutti gli *S.* crescono in terreni col 7.5% di sale (inibiti gli altri batteri); *S. aureus* fermenta il mannitolo. Terreno selettivo: terreno di Chapman= mannitolo + 7.5% NaCl

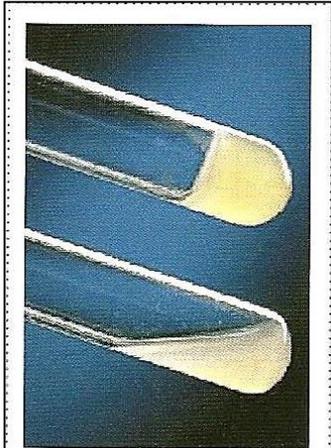
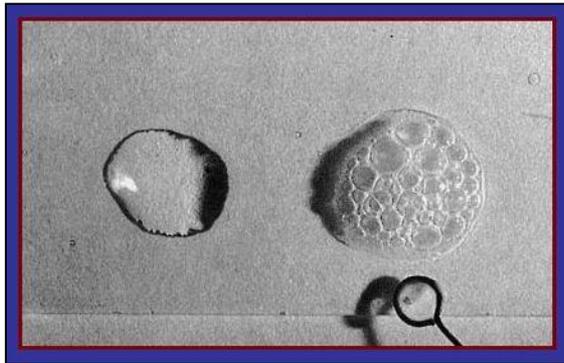


Figura 13.2 Test della coagulasi. Positivo (provetta in alto) e negativo (provetta in basso).



Test della catalasi



Terreno di Chapman



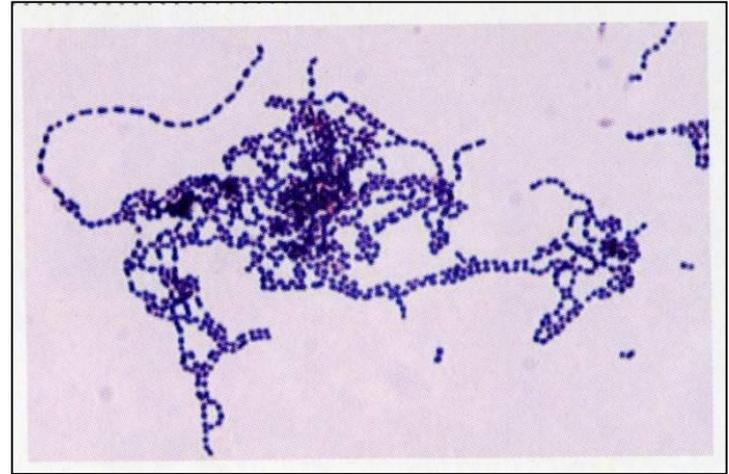
FIGURA 13.5 ► Dimostrazione dell'attività DNAsica in *S. aureus*. La patina batterica (pigmentata in giallo-oro) nella parte superiore della coltura è circondata da un alone chiaro a dimostrazione della depolimerizzazione del DNA incorporato nel terreno di coltura. L'altra coltura batterica presente nella piastra non produce invece una DNAsi diffusibile.

Terreno contenente DNA

NB: In caso di batteriemia, non basta fare una Gram sul sangue, perché ci possono essere pochi batteri (anche 1/ml), necessaria l'emocoltura.

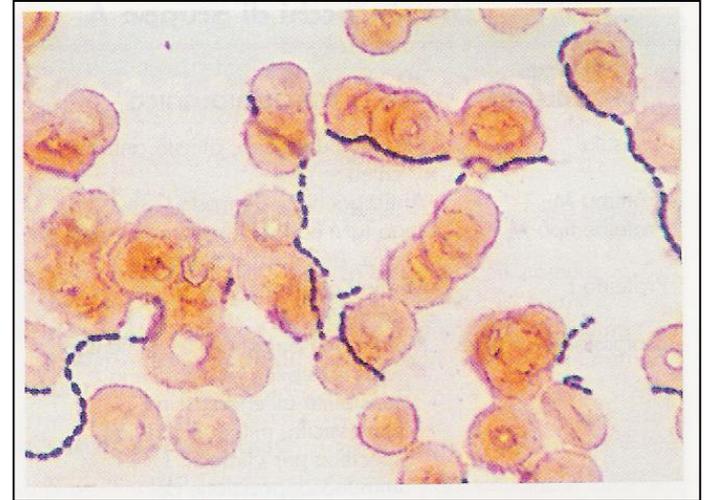
Streptococchi

- Cocchi gram+
- Catalasi negativi
- Aerobi-anaerobi facoltativi
- Disposti in catenelle
- La classificazione delle diverse specie si basa su:
 - Raggruppamento sierologico del carboidrato C della parete batterica: antigene di Lancefield (gruppi A-H; K-V)
 - Tipo di emolisi:
 - Emolisi beta: completa
 - Emolisi alfa: incompleta
 - Emolisi gamma: assente

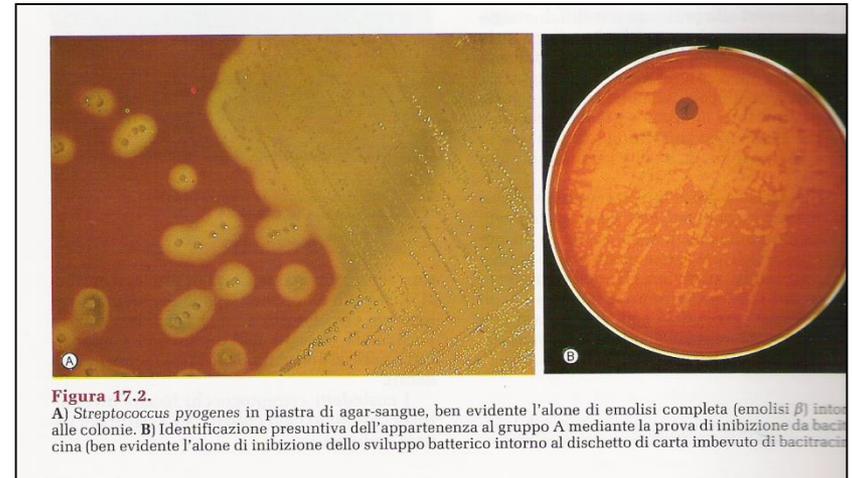


Streptococcus pyogenes

- Cocco gram+
- Beta-emolitico
- gruppo A di Lancefield
- Sensibile alla bacitracina
- L'uomo è il solo ospite naturale



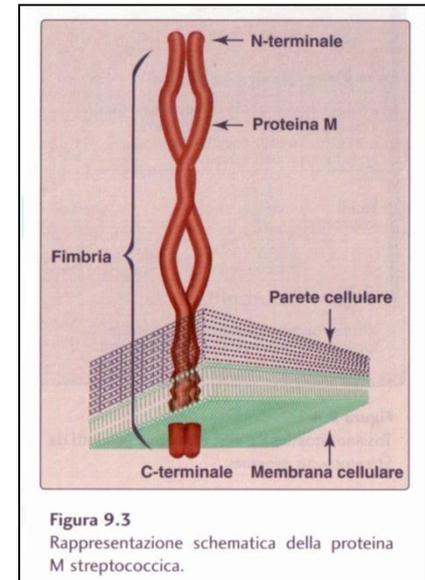
E' comune la colonizzazione dell'orofaringe senza malattia (stato di portatore). Si trovano spesso anche in intestino, vagina, cute. In genere la malattia si verifica quando S. di gruppo A recentemente acquisiti instaurano infezione prima che vengano sviluppati anticorpi specifici o proliferino microrganismi competitivi.



Trasmissione interumana attraverso aerosol respiratorio, specie in ambienti affollati o attraverso lesioni della pelle dopo contatto diretto.

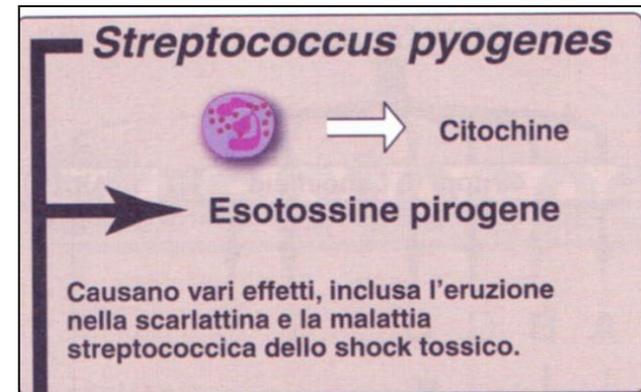
Principali Determinanti di patogenicità:

- Capsula di acido ialuronico: attività antifagocitaria
- Adesine: Capsula, Acido lipoteicoico, Proteina F (lega la fibronectina), **Proteina M**: oltre che adesina, fattore antifagocitario, degrada C3b
- **Enzimi** che garantiscono una **rapida diffusione** nei tessuti (streptochinasi, ialuronidasi, DNasi → pus prodotto nelle infezioni non è denso)
- **C5a peptidasi**: inattiva la componente C5a del complemento, eliminandone l'azione chemiotattica positiva verso i fagociti ed i neutrofili



Tossine:

Streptolisine S, O (lisi di leucociti, piastrine, eritrociti; inducono il rilascio di enzimi lisosomiali)



Esotossine Pirogene (*SPE: Streptococcal Pyrogenic Exotoxin*).

Agiscono da superantigeni. Causano numerosi effetti, fra cui shock emodinamico e collasso.

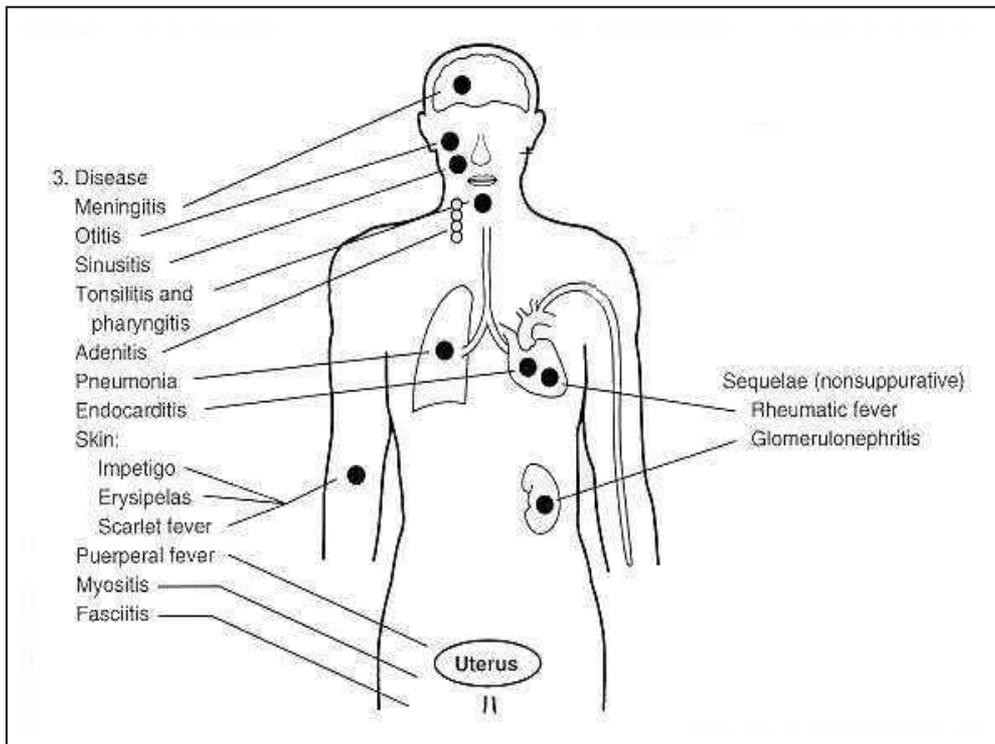
La SPE-A (tossina eritrogenica, codificata da un fago lisogeno), è responsabile dell'eritema della scarlattina.

La SPE-B, associata spesso a gravi lesioni acute da *S. pyogenes* (*fascite necrotizzante*), potenzia i processi infiammatori e lo shock.

Malattie causate da *S. pyogenes*

Lo *S. pyogenes* è responsabile di diverse malattie infiammatorie acute piogeniche, cui possono seguire, a distanza di settimane, sequele non suppurative.

Forme infiammatorie acute: Faringite (angina streptococcica), tonsillite, polmonite, otite, scarlattina (che si manifesta in concomitanza con l'angina streptococcica), sindrome da shock tossico, sepsi, cellulite, erisipela, meningite.



Sequela non-suppurative:

febbre reumatica acuta,
glomerulonefrite.

Identificazione

S. pyogenes viene ricercato nell'essudato faringeo e in prelievi da cute infettata. Semina in agar sangue, colonie mucose opalescenti con emolisi completa. Gli *S.* di gruppo A vengono identificati: 1. per la **sensibilità alla bacitracina**. 2. **test di agglutinazione** (identificazione sierologica di Lancefield del polisaccaride C di gruppo A); 3. Immunofluorescenza contro polisaccaride C di tipo A

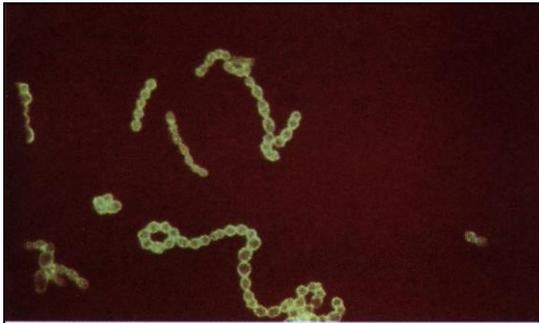
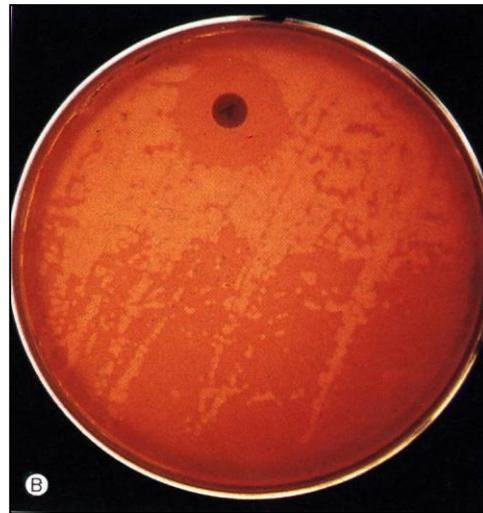


Figura 14.5.
Streptococchi di gruppo A dopo contatto con siero immune contenente anticorpi anti-polisaccaride C di gruppo A, coniugati con isotiocianato di fluorescina, osservati al microscopio a luce ultravioletta.



Sensibilità alla bacitracina



Tipizzazione sierologica degli Streptococchi: Particelle di lattice sono ricoperte con anticorpi (ATC) che riconoscono i diversi gruppi sierologici di streptococco. Successivamente vengono mescolate con una colonia di streptococchi di gruppo sconosciuto. Si ha l'agglutinazione delle particelle di lattice se l'antigene ignoto riconosce l'ATC legato sul lattice. In figura è rappresentata una reazione di agglutinazione positiva per uno streptococco di gruppo A, raffigurato in A, mentre B e C sono negativi.

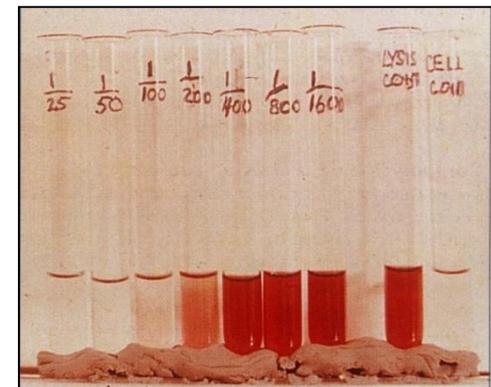
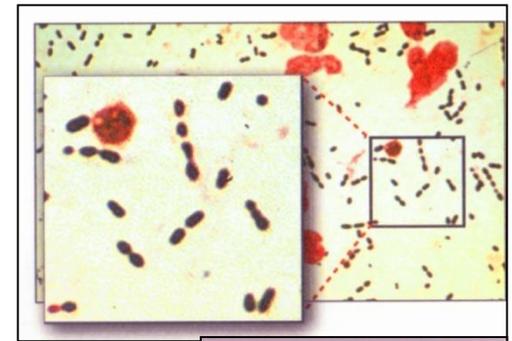


Fig. 14.28 Anti-streptolysin O (ASO) test. The O-toxin lyses red cells and test serum is diluted until it no longer inhibits lysis by a standard concentration of toxin. Positive and negative controls are included in the test (right).

Tutti i ceppi di *S. pyogenes* producono Streptolisina O; titoli antistreptolisinici (anticorpi verso la tossina) elevati forniscono indicazione di infezione recente. Usato soprattutto nella diagnosi di sequele non suppurative.

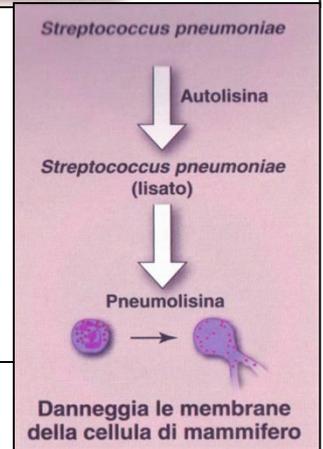
Streptococcus pneumoniae

- Cocco gram +
- Aerobio-Anaerobio facoltativo
- Disposizione a coppie (diplococco)
- Alfa-emolitico(in aerobiosi) o beta-emolitico(anaerobiosi)
- Sensibile alla optochina e resistente all'acido nalidixico



Patologie associate a *S. pneumoniae*: **Polmonite**, meningite
sinusite, otite media, batteriemia

Vaccino: polisaccaridi capsulari



Determinanti principali di patogenicità:

- **Capsula**: fattore antifagocitario
- **Sostanza C** (acido teicoico + fosforilcolina) della parete cellulare: **reagisce con la proteina C reattiva** (globulina non anticorpale presente nel siero della maggior parte delle persone) → attivazione della cascata del complemento e liberazione di mediatori di infiammazione
- **Autolisina**: normalmente inattiva, ma può essere attivata (es betalattamici, invecchiamento batterico, ecc.) lisando i batteri con conseguente rilascio della pneumolisina
- **Pneumolisina**: è una citolisina che legandosi al colesterolo delle membrane le manda in lisi per la creazione di pori.
- **Jaluronidasi**, favorisce la diffusione dell'infezione ai tessuti

Corinebatteri

Piccoli bacilli pleiomorfi, G+ o G/variabili, non sporigeni, immobili, acapsulati, aerobi (o anaerobi facoltativi). Ubiquitari (piante, animali); colonizzano pelle, tratto respiratorio superiore, GI, urogenitale. Diverse specie infettano l'uomo come opportunisti.

Il patogeno più importante è *C. diphtheriae*.

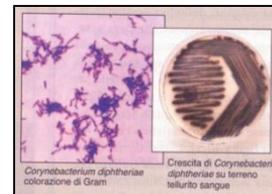
Causa la difterite: il batterio si trova sia in malati che in portatori sani nella faringe, laringe e mucosa nasale e viene trasmesso per via respiratoria.

Il potere patogeno è dovuto essenzialmente alla esotossina pantropa, codificata da un fago lisogeno, che inattiva EF-2.

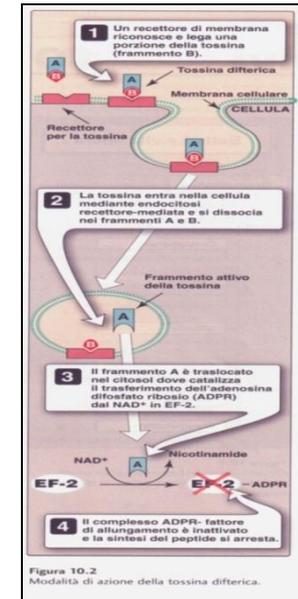
Basse concentrazioni intracellulari di Fe attivano l'espressione della tossina (viene inibito il repressore). La tossina causa sia un danno localizzato (cellule epiteliali dell'orofaringe, con formazione di una pseudomembrana) che un danno sistemico (sist. nervoso e cuore)

Il vaccino (anatossina) previene la malattia ma non impedisce la circolazione del batterio.

Per l'isolamento: terreni selettivi (con tellurito di potassio) o il terreno di Löffler (con siero di vitello) .



Necessità di verificare la produzione della tossina oppure identificare la presenza del gene tox (PCR).



Bordetelle

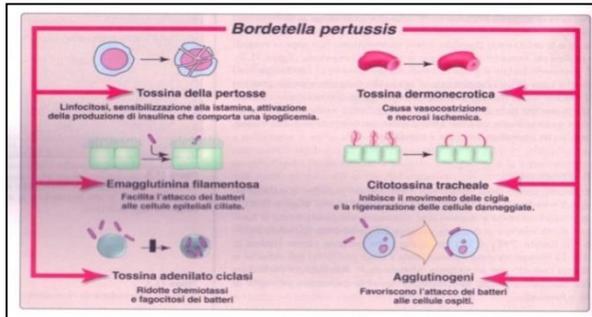


Piccoli cocco-bacilli G-, aerobi obbligati, molto fragili fuori dall'organismo umano. *B. pertussis* è responsabile della pertosse una malattia altamente contagiosa, a circolazione esclusivamente interumana, con un alta infettività e mortalità.

Infezione contratta per aerosol respiratorio, il batterio aderisce all'epitelio ciliato (emoagglutinina filamentosa e fimbrie), e dopo 7-10 giorni di incubazione si sviluppa la malattia.

Ha sopravvivenza intracellulare.

Presenta diversi fattori di virulenza: **la capsula antifagocitica, LPS, diverse tossine**. La più importante causa dell'azione patogena è **la tossina della pertosse una tossina pantropa che agisce con un meccanismo enzimatico**.



Vaccino acellulare: tossoide (tossina pertossica inattivata o mediante tecniche di genetica molecolare) + componenti batterici quali l'emoagglutinina filamentosa e alcune fimbrie.

Diversi fattori di patogenicità:

Adesine: emoagglutinina filamentosa e le fimbrie (si legano a cellule ciliate del tratto respiratorio).

Tossine:

tossina della pertosse (il suo legame ai macrofagi li stimola a produrre CR3, che è il recettore dell'emoagglutinina),

Tossina dermonecrotica (attività vasocostrittrice),

Citotossina tracheale (tossicità specifica per le cellule ciliate),

Adenilato ciclasi (si comporta da tossina perché è in grado di penetrare all'interno delle cellule eucariotiche)

Diagnosi: clinica in base ai sintomi, o mediante isolamento del batterio da campioni biologici (tamponi nasali, aspirati nasofaringei) su cui si esegue l'esame microscopico (IFA diretta), l'isolamento colturale (su terreno agarizzato di Bordet-Gengou* o Regan-Lowe*, 7 giorni di incubazione) con identificazione biochimica; disponibili test sierologici (ELISA) e PCR.

Haemophilus influenzae

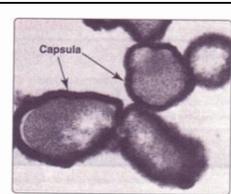


Figura 13.2
Haemophilus influenzae (microfotografia elettronica) che mostra una capsula spessa.

Per *H.* la presenza di sangue nel mezzo di coltura serve a fornire due sostanze che non è in grado di sintetizzare:

fattore X (gruppo eme)
fattore V (NAD).

Trasmesso per aerosol respiratorio. Produce una proteasi che degrada le IgA, facilitando la colonizzazione delle mucose. Mediante diffusione contigua (associata a ceppi acapsulati) può causare otite, sinusite, broncopolmonite. Mediante disseminazione ematica (associata a ceppi capsulati di tipo b) causa meningite, artrite settica, cellulite. *H. influenzae* è la causa più comune di polmoniti contratte in comunità, insieme a *S. pneumoniae* e di meningiti pediatriche nei paesi dove il vaccino non è obbligatorio. **Il vaccino** è allestito con PRP purificato coniugato al tossoide difterico o tetanico.

Bacilli G-, pleiomorfi, a volte capsulati, parassiti obbligati di uomo ed animali. La capsula è importante per la virulenza. Componente normale della flora respiratoria umana, può colonizzare anche congiuntiva e tratto genitale.

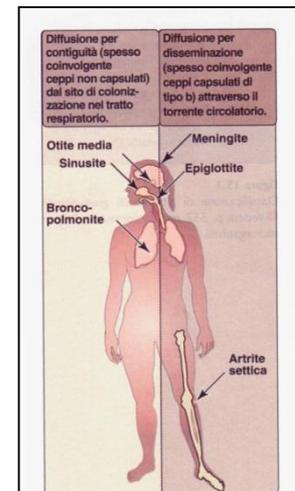


Figura 13.3
Infezioni causate da *Haemophilus influenzae*.

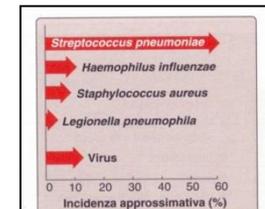


Figura 13.10
Patogeni che causano comunemente una polmonite contratta in comunità.

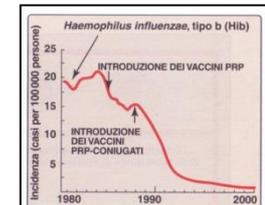
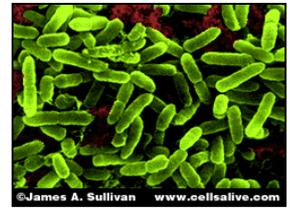


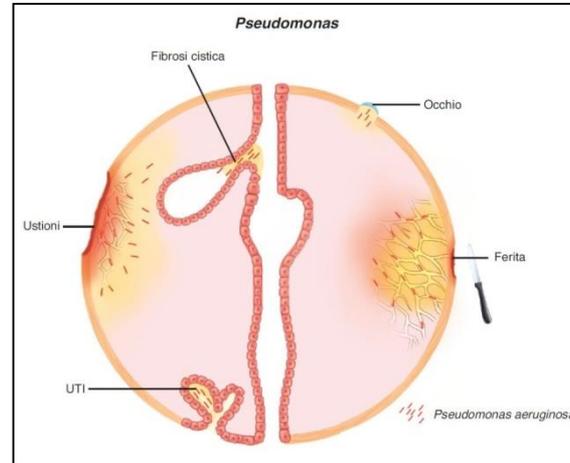
Figura 13.4
Incidenza della meningite da *Haemophilus influenzae* di tipo b in una popolazione in età pediatrica negli Stati Uniti.

Diagnosi: isolamento colturale (agar cioccolato +5% CO₂), ricerca dell'Atg capsulare nel liquor mediante Elisa o agglutinazione.

Pseudomonas aeruginosa



- Bacillo aerobio Gram-
- Batterio opportunista ubiquitario
- Resistente a molti antibiotici
- Fattori principali di patogenicità:
 - Capsula
 - LPS
 - Adesine (pili)
 - Esotossine A, S: inibitori della sintesi proteica
 - Leucocidina: citotossina
 - Enzimi proteolitici: distruzione dei tessuti
 - Elastasi, collagenasi: digestione dell'elastina presente nei polmoni



- Malattie associate: Infezioni localizzate: cute soprattutto ustionata, orecchio, occhio, vie urinarie, vie respiratorie; Infezioni sistemiche: batteriemia, **polmonite secondaria**, infezioni delle ossa e delle articolazioni, infezioni del SNC, endocardite, gastroenterite.

Chi è a rischio?

Pazienti immunocompromessi

Pazienti con malattie polmonari croniche (fibrosi cistica)

Pazienti con difese compromesse (ustioni, traumi agli occhi)

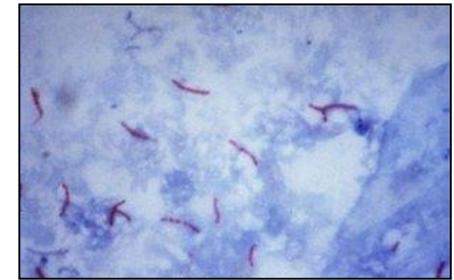
***P.* ha esigenze nutrizionali limitate, e può crescere fra 4° e 42°C, è resistente a molti antibiotici e disinfettanti. La presenza di *P.* nell'ambiente, anche ospedaliero, non è di per sé significativo, a meno che non ci siano evidenze di focolai di infezione.**

Diagnosi: isolamento colturale (terreno selettivo agar ceftrimide) e successiva identificazione mediante prove biochimiche (API).

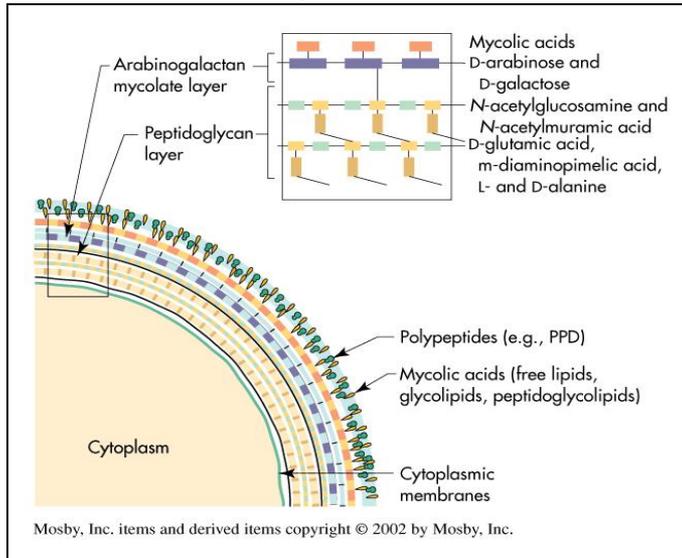
ELISA per evidenziare ATC specifici contro diversi ATG del batterio (tossina A, proteasi, elastasi) nei pazienti con fibrosi cistica.

Micobatteri

Bacilli aerobi, immobili, asporigeni, alcool/acido-resistenti, causano infezioni intracellulari. Parete cellulare ricca di cere e lipidi, (alcool-acido/resistenza, crescita lenta:8-24h, resistenza a detergenti e alcuni antibiotici, ecc.). Le catene peptidiche dello strato esterno sono importanti antigeni (**PPD**, derivati proteici purificati). Sono parassiti intracellulari in quanto resistono alla fagocitosi.



Colorazione di Ziehl Neelsen



I Micobatteri patogeni comprendono:

1. **MTC** (*Mycobacterium tuberculosis* complex) tra cui il *M. tuberculosis* a circolazione esclusivamente umana.
2. *M. leprae*, che causa la lebbra
3. *M. avium* complex, un gruppo di *M.* patogeni opportunisti che sono in grado di causare quadri morbosi soprattutto in individui immunocompromessi (AIDS).

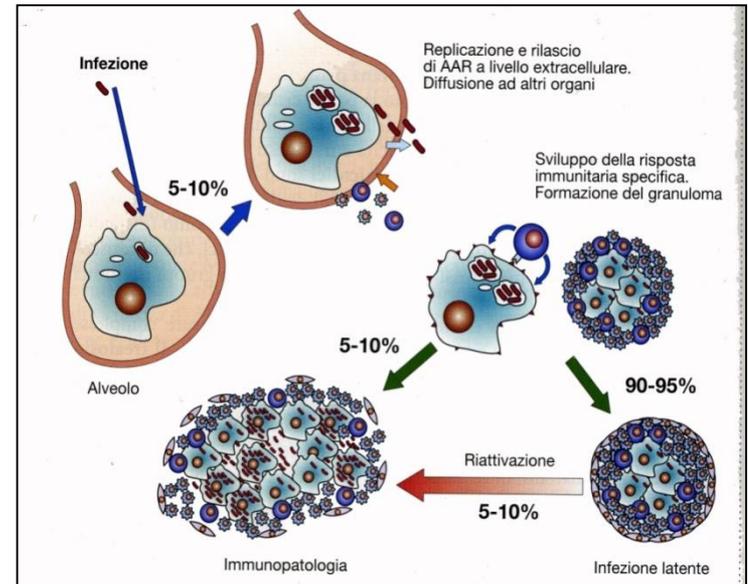
TUBERCOLOSI

Si stima che il 30% della popolazione mondiale sia infettata, con 10 milioni di nuovi casi di malattia all'anno e 1,8 milioni di vittime. Rimane una delle principali cause di morte per malattia infettiva nel mondo. La tubercolosi è una malattia infettiva contagiosa a decorso cronico che si contrae per inalazione di aerosol infetto prodotto da malati. La sede classica della malattia è il polmone ma possono essere colpiti anche altri organi (reni, ossa, cute, ecc). L'infezione evolve in modo diverso a seconda dello stato immunitario dell'ospite e della carica infettante.

Patogenesi

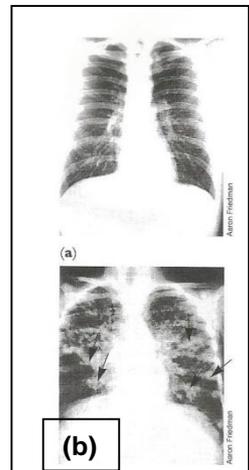
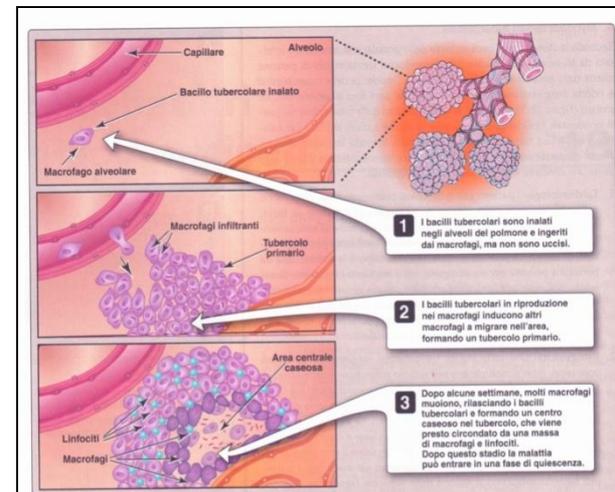
I *M. tuberculosis* NON producono tossine.
Meccanismo centrale dell'azione patogena = resistenza alla lisi intracellulare nei fagociti. I *M.* che arrivano negli alveoli polmonari fagocitati dai macrofagi non attivati:

1. (rara, 5%) vengono uccisi e l'infezione si arresta
2. (rara, 5-10%) non vengono distrutti (inibiscono la fusione fra fagosoma e lisosoma) proliferano e causano una forma di malattia tubercolare acuta.
3. Nel 90% delle persone infette il *M.* persiste e si instaura un'infezione tubercolare latente asintomatica. A seconda dello stato di salute del soggetto si può avere riattivazione (4)



TUBERCOLO: lesione granulomatosa caratteristica della malattia formato dalla risposta immunitaria all'infezione.

COMPLESSO PRIMARIO: lesione visibile in autoradiografia formata da fibrina che circonda il tubercolo con la creazione di un ambiente povero di ossigeno con conseguente necrosi caseosa e precipitazione di sali di calcio.



Il complesso primario può essere sterilizzato oppure i micobatteri persistono in uno stato di quiescenza metabolica. In presenza di una ridotta efficienza del sistema immunitario, i *M.* proliferano, si formano lesioni granulomatose multiple che possono diffondere attraverso il sangue anche a sedi extrapolmonari (tubercolosi miliare, meningea, renale, ossea).

Quindi, nel soggetto infettato si possono verificare due situazioni:

A. la malattia tubercolare, generata dal prevalere dei fattori aggressivi su quelli difensivi.

B. l'infezione tubercolare latente (ITBL), condizione che risulta dalla capacità del sistema immunitario dell'ospite di opporsi all'evolversi dell'infezione in malattia. Questa condizione può durare per tutta la vita, ma l'equilibrio può rompersi per il verificarsi di stati di deficienza immunitaria, anche transitoria.

Vaccinazione

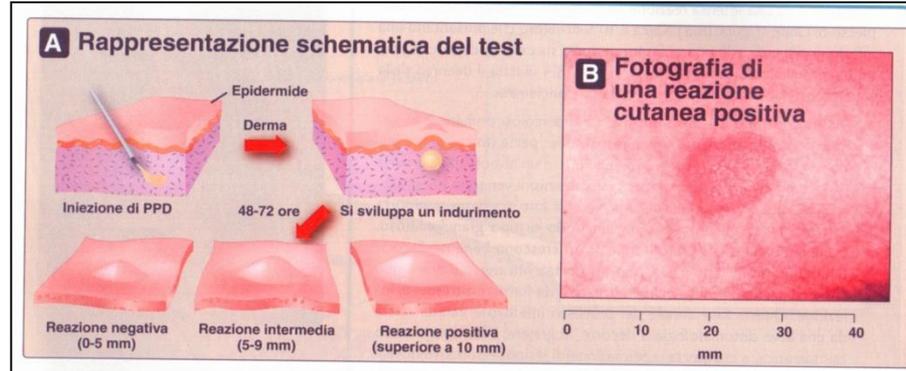
Il vaccino anti-TBC è costituito da un ceppo apatogeno di *M. bovis* (BCG, bacillo di Calmette-Guerin).

Il vaccino viene somministrato per via intradermica ma non è in grado di ridurre l'incidenza e la trasmissione della malattia nella popolazione generale. Ha un'efficacia superiore all'80% nel prevenire la malattia grave nei bambini (forme disseminate – meningite) ma un'enorme variazione nell'efficacia di prevenzione delle forme polmonari (dallo 0 a 80%) nell'adulto.



Reazione della tubercolina

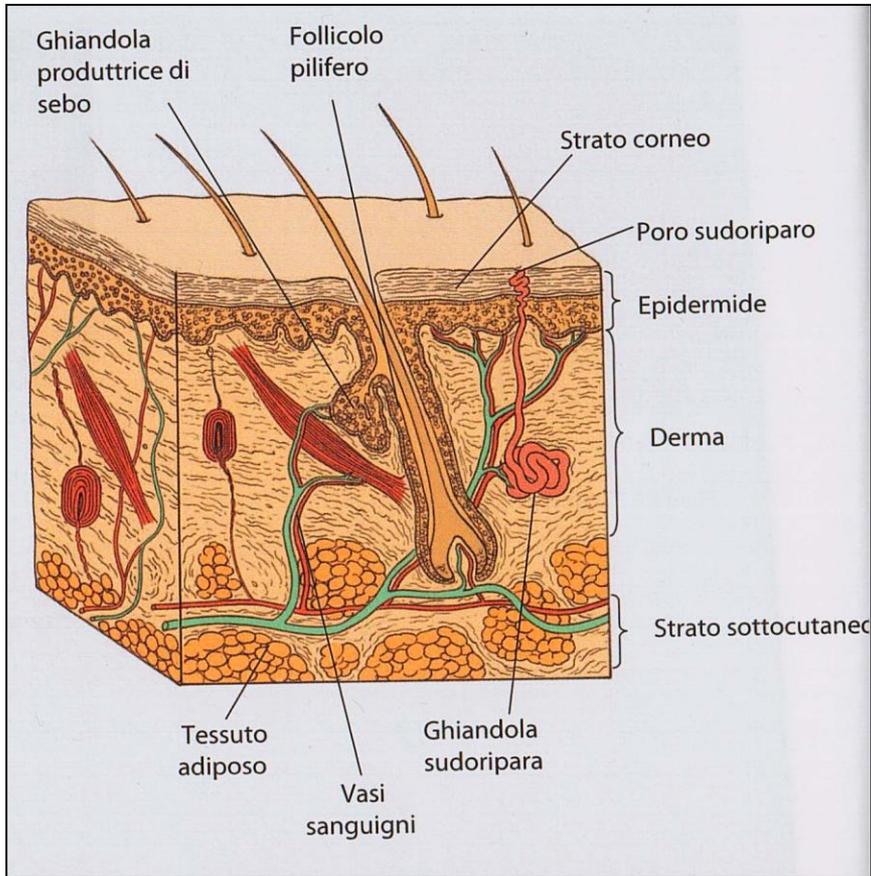
Inoculazione intradermica di PPD (reazione di Mantoux), utile per accertare la presenza di immunità cellulare specifica verso *M. tuberculosis*



Dopo 48-72h nei soggetti che hanno subito infezione si sviluppa una reazione infiammatoria (ipersensibilità ritardata). La positività non indica malattia in atto, ma infezione pregressa.

Infezioni della cute

- L'infezione della cute può derivare da:
 - Infezione esogena
 - Infezione endogena: i batteri raggiungono la cute per via ematica nel corso di un'infezione sistemica
- Patogeni più coinvolti:
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus pyogenes*



La pelle costituisce un'importante barriera protettiva verso i microrganismi. E' composta da epidermide (vari strati, il più superficiale costituito da cellule morte contenenti cheratina) e da derma, più spesso, formato da tessuto connettivo. I follicoli piliferi, i dotti delle ghiandole sudoripare e sebacee costituiscono una via di accesso dei microrganismi agli strati più profondi.

La cute è esposta all'ambiente, e quindi è colonizzata da una flora microbica transitoria. Tuttavia, è un ambiente inospitale (pH acido, grassi, lisozima, sudore) che consente solo la crescita di alcuni microbi che costituiscono la normale flora residente (soprattutto cocchi e bacilli Gram +).

Principali infezioni cutanee esogene:

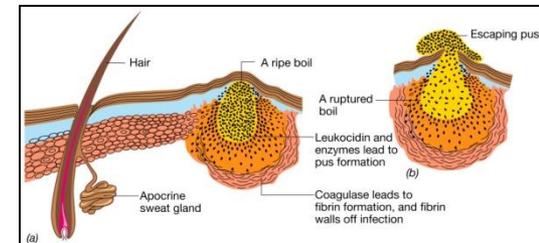
- **Sindrome stafilococcica della cute scottata**
- **Impetigo** (lesione cutanea molto contagiosa, neonati e bambini); causata da *S. aureus* (impetigo bollosa) o *S.pyogenes*
- **Erisipela** (Infezione cutanea frequente nelle zone temperate in soggetti debilitati [diabetici, anziani]) causata da *S.pyogenes*
- **Cellulite** (Infiammazione acuta del tessuto connettivo sottocutaneo caratterizzata da dolore localizzato, eritema, edema). Principali agenti: *S. aureus* e *S.pyogenes*

– Ascessi:

- **Follicolite** (infiammazione del follicolo pilifero). *S.aureus* e *P. aeruginosa*
- **Foruncolo** (piccolo ascesso da *S.aureus*)
- **Favi** (*S.aureus*)

– Infezioni necrotizzanti: Fasciti

- **Fascite necrotizzante:** Infez. profonda del sottocutaneo, distrugge muscolo e grasso. Causata da ceppi di *S.pyogenes* produttori di SPE (soprattutto –B).



Clostridi

Bacilli G+, mobili, raramente capsulati. Producono spore con diametro maggiore di quello batterico.

Anaerobi obbligati, non hanno citocromi e catalasi, producono ATP fermentando zuccheri o aminoacidi.

Ubiquitari, si trovano in terreno, acqua, ecc, e fanno parte della normale flora microbica gastroenterica. La maggior parte sono saprofiti, ma alcuni sono patogeni (introduzione accidentale nei tessuti profondi di batteri, o di spore, o assunzione alimentare delle tossine).



Quelli che più frequentemente interessano la patologia umana sono:

C. perfringens

C. tetani

C. botulinum

C. difficile

Clostridium perfringens



Frequentemente isolato in campioni clinici, può essere un semplice commensale o dare gravissime malattie. Fattori di virulenza:

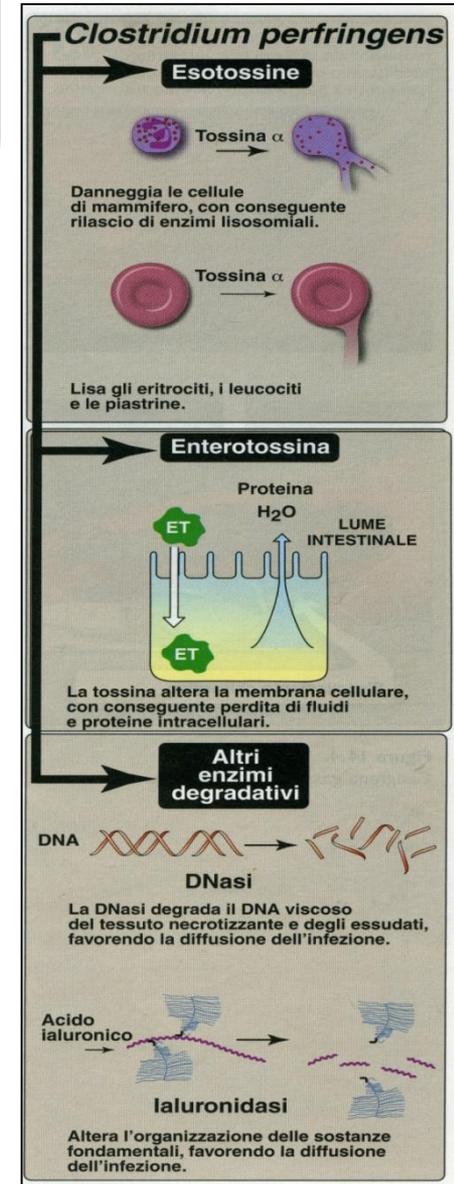
Tossina α , la più importante tra le tossine e l'unica prodotta da tutti i tipi di *C. perfringens*, provoca lisi di eritrociti, leucociti, cellule endoteliali.

Enterotossina termolabile

Enzimi degradativi (proteasi, ialuronidasi, collagenasi, ecc.)

Patologie: Gangrena gassosa e cellulite anaerobia.

Diagnosi di laboratorio: Colorazione di Gram su campioni clinici, Coltivazione anaerobia su agar sangue che evidenzia la crescita rapida di colonie emolitiche con una tipica doppia zona di emolisi.

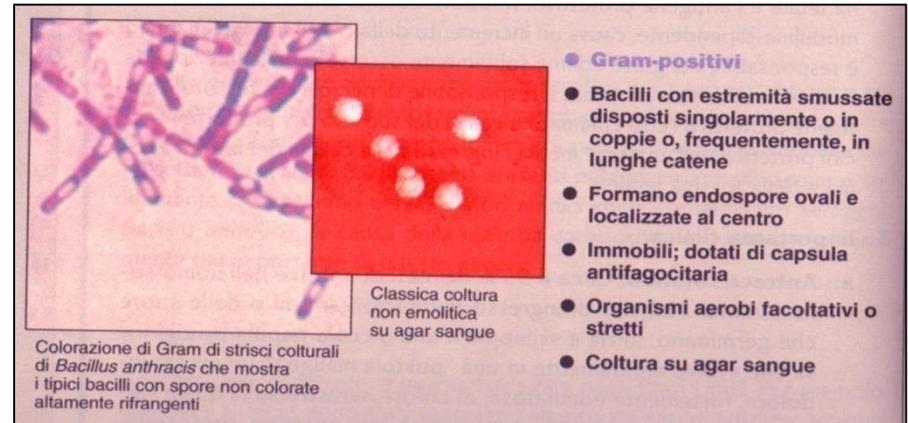


Clostridium botulini

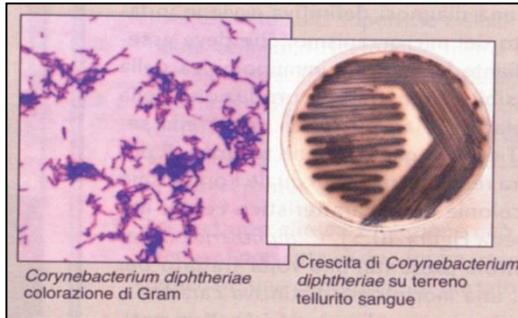
Botulismo da ferite: il *C.* produce la tossina nelle ferite contaminate, si tratta di una forma rara associata all'iniezione di eroina.

Bacillus anthracis

Antrace cutaneo: dove penetrano le spore, si forma una papula che evolve ad ulcera e necrotizza, si sviluppano segni sistemici, edema massivo, grave setticemia (mortalità 20%).

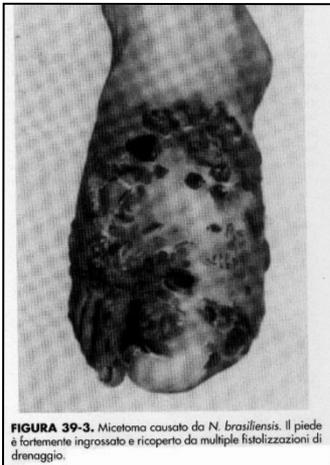


Corinebatteri



Difterite cutanea: il batterio può colonizzare anche la pelle. Attraverso lesioni può penetrare nel sottocutaneo, sviluppando ulcere coperte da membrana. Raramente si possono avere segni sistemici.

Nocardia



Malattia cutanea (micetoma) dopo introduzione traumatica nel tessuto sottocutaneo: formazione di ascessi con fistole che diffondono alle ossa. Frequenti nei piedi di soggetti che camminano scalzi (*N.* presente comunemente nel terreno).

Diagnosi: colorazione dopo trattamento con H_2SO_4 al 10%, coltura su terreni semplici in aerobiosi o su agar sangue.

Osteomielite ed artrite settica acuta

- Infezioni delle ossa ed articolazioni causati da:
 - Batteriemia
 - Traumi locali che favoriscono l'istaurarsi di infezioni
 - Diffusione per contiguità di infezioni di tessuti molli sovrastanti
- Agenti più frequenti di:

Osteomielite

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

Artrite settica

- *Staphylococcus aureus*
- Streptococchi gruppo B
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria gonorrhoeae*

***S. pyogenes*: Febbre reumatica acuta** = malattia autoimmune, che insorge 2-3 settimane dopo la faringite (non dopo infezioni cutanee). Causata da lesioni ai tessuti delle articolazioni e dei tessuti valvolari cardiaci (malattia cardiaca reumatica). Dovuta a cross-reattività fra antigeni di tessuti connettivali e muscolari con antigeni batterici (soprattutto la proteina *M*). E' causata da specifici sierotipi di proteina *M*, con formazione di autoanticorpi contro vari tessuti (soprattutto miocardio).

Malattie batteriche del sistema linfatico e cardiovascolare: agenti batterici principali = *S. epidermidis ed enterococchi*

Sepsi

Il sangue è sterile. Alcune procedure (es. cateteri venosi) possono provocare l'ingresso di batteri nel sangue, senza causare gravi danni perché la bassa concentrazione di ferro libero e la presenza di macrofagi contrastano la moltiplicazione batterica. Se invece i microrganismi proliferano c'è setticemia. La sepsi è la malattia causata dalla risposta infiammatoria durante una infezione, che non si verifica necessariamente nel sangue. Nella sepsi c'è caduta della pressione sanguigna (shock) che può essere causata dall'endotossina dei Gram- o dai super-antigeni prodotti da Gram+ o Gram-.

Endocardite

Infiammazione dell'endocardio (membrana che riveste il cuore e le valvole), conseguente ad un processo infettivo. Spesso sostenuta da batteri che fanno parte del microbiota (bocca, cute, colon, tratto urogenitale). In seguito ad interventi (odontoiatrici, tonsillectomie, endoscopie del colon, traumi cutanei, ecc.) i batteri possono raggiungere il cuore, passando attraverso il sangue.

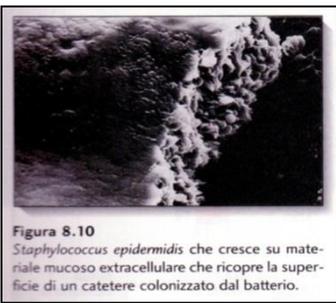


Figura 8.10
Staphylococcus epidermidis che cresce su materiale mucoso extracellulare che ricopre la superficie di un catetere colonizzato dal batterio.

Staphylococcus epidermidis: una delle principali cause di endocarditi in pazienti con valvola artificiale. Causa anche infezione di protesi e cateteri (la capsula polisaccaridica consente l'adesione con formazione di biofilm e protegge da antibiotici e risposta infiammatoria).

Enterococchi

Cocchi, Gram+, capsulati, non emolitici, anaerobi facoltativi. Producono batteriocine che inibiscono competitivamente gli altri batteri. Sono estremamente resistenti agli agenti ambientali e chimici. Le specie più importanti sono *E. faecalis* e *E. faecium*. Commensali della normale flora intestinale, spesso presenti nelle feci di tutti i vertebrati ($10^7/\text{gr}$), possono essere anche nel tratto genitourinario e raramente colonizzare la cute. **Resistenti alla vancomicina** (possono trasferire la resistenza ad altri batteri commensali)

La maggior parte delle infezioni sono di origine endogena anche se è possibile la trasmissione da individuo a individuo attraverso cibo o acqua contaminati. Possono dare **endocardite**, con alta mortalità e batteriemia persistente.

Gli *E.* si distinguono dagli *S.* per la loro capacità di sopravvivere in presenza della bile e di idrolizzare l'esculina polisaccaridica; inoltre crescono in terreni al 6.5% di NaCl (anche a 45°C) e sono positivi al test della pirazina amidasi (PYR). **Sono resistenti all'optochina come la > parte degli S.**



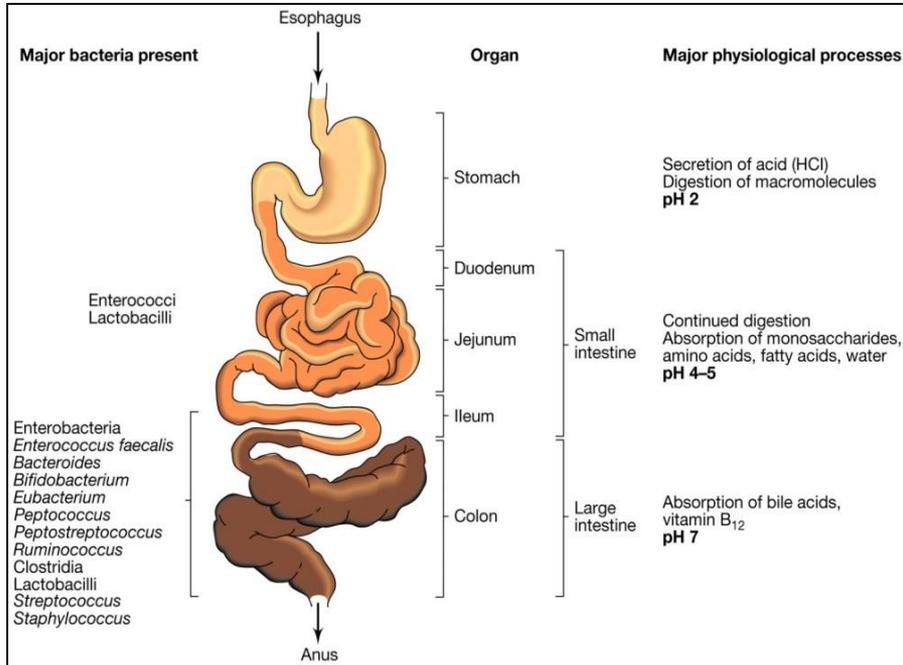
PYR test:
 produzione di piroglutammato aminopeptidasi



Test dell'esculina:
 formazione di sali di ferro per scissione dell'esculina

INFEZIONI DELL'APPARATO GASTROENTERICO

Il tratto gastroenterico, dalla cavità orale fino al retto, è occupato da vari ecosistemi costituiti da popolazioni batteriche caratteristiche



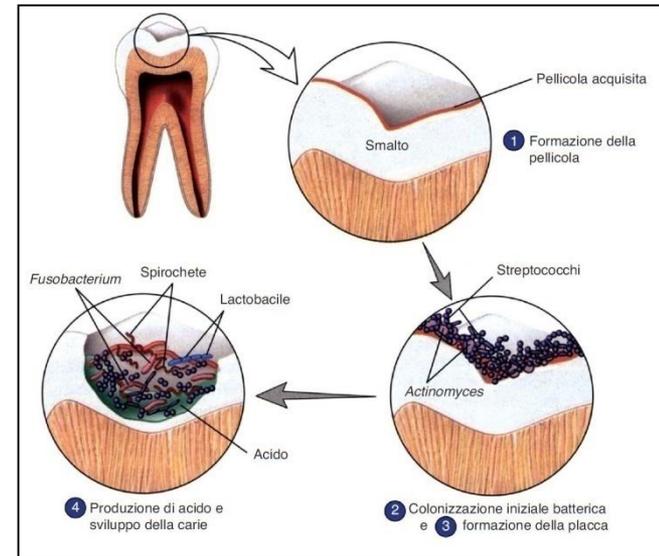
- Ogni porzione dell'apparato gastroenterico presenta particolari barriere nei confronti delle infezioni
- La principale barriera è costituita dall'epitelio mucosale
- L'adesione dei microrganismi all'epitelio della mucosa intestinale è ostacolata da:
 - Presenza di muco
 - Movimento dei liquidi gastrici ed intestinali
 - Bile

Fattori che predispongono alle infezioni dell'apparato gastroenterico:

- Alterazioni anatomiche
- Modificazione dell'acidità
- Modificazione della flora batterica residente

Bocca

Carie dentale: proteine, piccoli residui di cibo e batteri possono aderire alla superficie dei denti, formando la placca batterica, che può essere costituita da oltre 400 diverse specie batteriche. Alcune di queste sono molto efficienti nel trasformare gli zuccheri in acido lattico, che è in grado di intaccare lo smalto, demineralizzandolo. Fra i più importanti batteri cariogeni c'è lo ***Streptococcus mutans***, che produce anche destrano, ispessendo la placca e proteggendo gli altri batteri che possono aderire meglio allo smalto.



Streptococchi viridanti

Malattia parodontale: l'accumulo di placca può causare infiammazione delle gengive che, quando cronicizza, può progredire in parodontite. Le gengive si scollano dal dente, formando delle tasche nelle quali i batteri si accumulano e proliferano al riparo dalla rimozione. Col progredire dell'infezione i tessuti e l'osso alveolare vengono distrutti con conseguente mobilità dentale e perdita del dente. Fra i molti batteri coinvolti, i più frequenti sono gli anaerobi.

Le infezioni batteriche dell'apparato gastroenterico generalmente si manifestano in seguito al consumo di alimenti che possono contenere un microrganismo patogeno o una tossina di origine batterica.

Le malattie trasmesse con gli alimenti si distinguono in:

Infezioni alimentari: il patogeno raggiunge il tratto alimentare e lo colonizza. Può anche danneggiare la mucosa, invadere il sottocutaneo e diffondere per via ematica, dando malattie sistemiche. Il periodo di incubazione è lungo, perché il patogeno deve moltiplicarsi ed invadere i tessuti. Di solito, si accompagnano a febbre, segno della risposta dell'organismo all'infezione.

Intossicazioni alimentari: ingestione di tossine preformate negli alimenti. Breve periodo di incubazione, che corrisponde al transito gastrico (poche ore). La febbre può non essere presente.

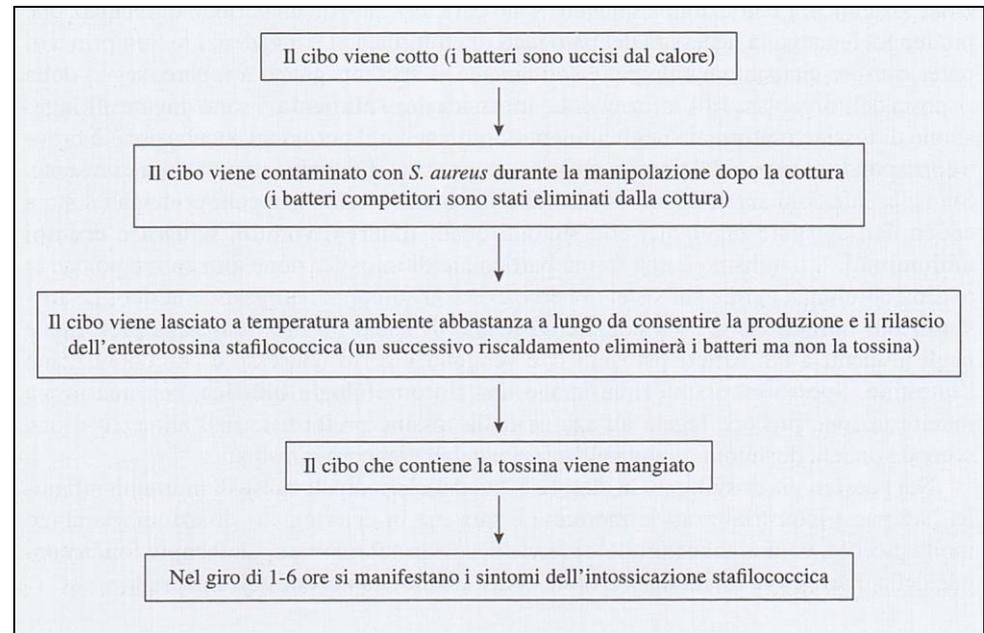
Tossinfezioni: sostenute sia da tossine preformate che da batteri colonizzanti ingeriti col cibo. Spesso hanno sintomatologia bifasica, con una manifestazione precoce (tossine) seguita da una seconda ondata di sintomi dovuti all'infezione intestinale.

I sintomi sono soprattutto diarrea, vomito, nausea, crampi addominali.

Intossicazione da Stafilococco

Ingestione di alimenti contenenti l'enterotossina prodotta dal batterio. *Stafilococcus aureus* è spesso commensale delle cavità nasali e si può trovare sulla pelle. Quindi è facile contaminare gli alimenti con il batterio. Se le condizioni sono favorevoli, i batteri si moltiplicano e producono l'enterotossina termostabile, che si accumula nel cibo. Gli stafilococchi sono resistenti a calore (60°, 30') e ad alte concentrazioni osmotiche, quindi proliferano preferenzialmente rispetto ad altri batteri, se il cibo viene conservato a temperatura ambiente.

L'enterotossina è termostabile (30' a 100°C) per cui anche se il cibo viene riscaldato si eliminano i batteri ma non la tossina.

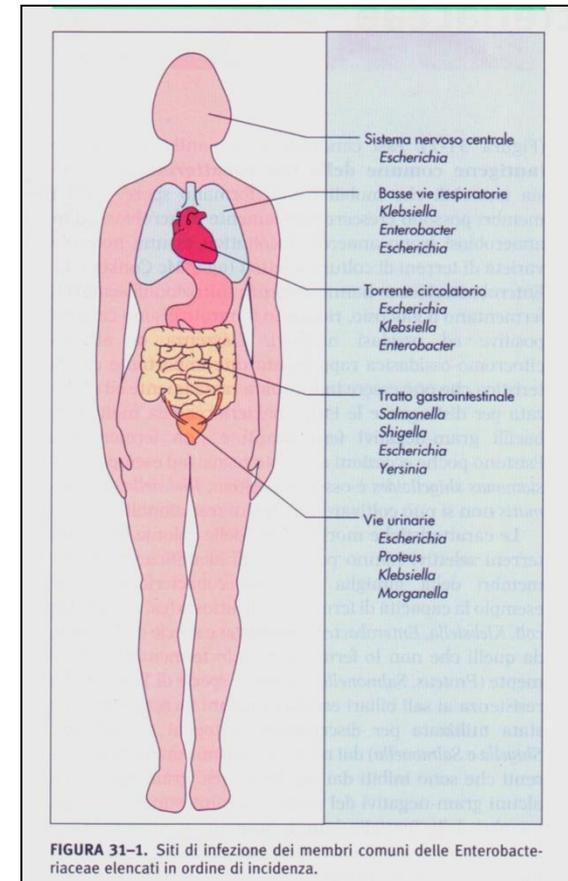
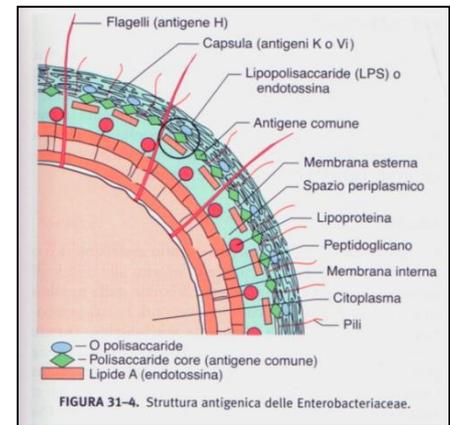


Enterobatteri

Bacilli Gram- asporigeni, mobili per flagelli peritrichi o immobili, quasi sempre provvisti di pili. Aerobi-anaerobi facoltativi, crescono tutti bene nei comuni terreni di coltura. **Caratteristiche comuni: sempre negativi al test dell'ossidasi (mancano di citocromo C); tutti fermentano il glucosio; tutti catalasi positivi ad eccezione del sierotipo 1 di *Shigella dysenteriae*.**

Batteri ubiquitari (acqua, suolo, vegetazione) fanno parte della normale flora microbica dell'uomo e degli animali. Causano il 30% di tutte le setticemie, il 70% di tutte le infezioni urinarie e molte infezioni gastrointestinali.

Alcune specie (*Salmonella typhi*, *Yersinia pestis*, *Shigella*) sono sempre associate a malattia, altre (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) causano infezioni opportuniste.



Malattie associate agli Enterobatteri

INFEZIONI SISTEMICHE

Febbri enteriche (tifo, paratifo) in cui l'interessamento intestinale è associato a diffusione dell'infezione a tutto l'organismo con localizzazioni extraintestinali (es. epatiche)

INFEZIONI ESCLUSIVAMENTE INTESTINALI

Enteriti, gastroenteriti con diarrea o dissenteria (con mortalità infantile molto elevate nelle zone più povere del mondo)

Gli enterobatteri *NON INVASIVI* si localizzano nell'intestino tenue e producono enterotossine che stimolano l'attività secretoria della mucosa senza causare lesioni

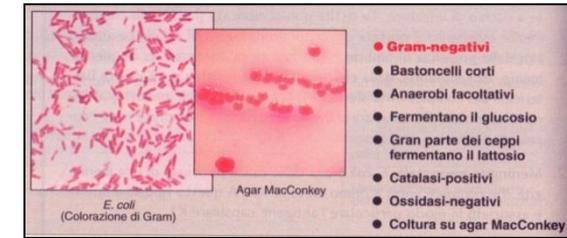
Gli enterobatteri *INVASIVI* si localizzano in intestino tenue e colon, penetrano la mucosa e causano evidenti processi infiammatori con lesioni istopatologiche

INFEZIONI EXTRAINTESTINALI

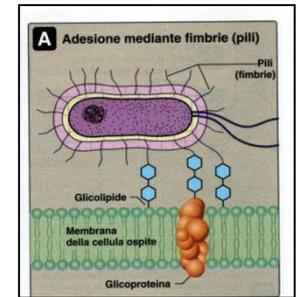
Spesso con origine endogena, opportunistica: infezioni nosocomiali, infezioni urinarie, infezioni respiratorie.

Escherichia coli

***E. coli* è un ospite normale del tratto GI di uomo ed animali, per cui la sua presenza in acqua indica contaminazione fecale.**



Moltissimi *E. coli* sono presenti nel tratto gastroenterico, e le infezioni possono essere sia endogene che esogene. Le malattie endogene da *E. coli* derivano dalla flora normale quando le difese sono compromesse o per cambio di sito. Ci sono ceppi (EIEC, ETEC, ecc.) particolarmente patogeni che possiedono numerosi fattori di virulenza, fra cui ADESINE altamente specializzate ed ESOTOSSINE.



Suddivisione dei ceppi patogeni di E.coli:

CEPPO	ABBREVIAZIONE	SINDROME	TERAPIA ¹
E. coli enterotossigeno	E TEC	Diarrea acquosa	Gli antibiotici possono essere utili. ²
E. coli enteropatogeno	E PEC	Diarrea acquosa di lunga durata, soprattutto nei bambini, spesso nei paesi in via di sviluppo	Gli antibiotici possono essere utili. ²
E. coli enteroemorragico	E HEC	Diarrea sanguinolenta; colite emorragica e sindrome uremica emolitica (HUS)	Evitare gli antibiotici a causa del rischio di un potenziamento della HUS.
E. coli enteroinvasivo	E IEC	Diarrea sanguinolenta	Reidratazione e riequilibrio delle perdite idroelettrolitiche.
E. coli entero aggregante	E AEC	Diarrea acquosa persistente nei bambini e nei pazienti infettati da HIV	Reidratazione e riequilibrio delle perdite idroelettrolitiche.

Diagnosi:
isolamento colturale;
API; ELISA per le tossine, ibridazione molecolare per i geni plasmidici che codificano le tossine

EPEC enteropatogeno, ceppi esogeni, risultano patogeni soprattutto nei bambini, interessano l'intestino tenue, dove causano attacco e distruzione dei microvilli, con diarrea da malassorbimento (diarrea infantile). **Diagnosi:** sierotipizzazione con antisiero polivalente

ETEC (enterotossico): ceppi esogeni, causano la diarrea del viaggiatore: crampi addominali, diarrea acquosa, con incubazione di 1-2 giorni e durata di 3-4 giorni. Producono tossine termolabili (LT) o termostabili (ST), codificate da plasmidi. **Diagnosi molecolare** per la ricerca dei geni plasmidici.

EAEC enteroaggreganti: ceppi esogeni che causano vomito e diarrea acquosa, con disidratazione nei bambini. Fattori di virulenza: adesine e tossine (**tossina termostabile** enteroaggregante, tossina plasmidica).

EIEC Enteroinvasivi: ceppi esogeni che invadono e distruggono l'epitelio del colon grazie a fattori di invasività codificati da geni plasmidici, ad adesine e tossine (tra cui un'emolisina). Causano ulcerazioni e reazione infiammatoria. L'infezione ha un'incubazione di 1-2 gg ed è diffusa nei paesi in via di sviluppo, sintomi: diarrea iniziale, febbre, crampi, dissenteria).

Diagnosi: sono disponibili saggi immunologici e sonde molecolari, ma spesso di scarsa utilità perché il grande plasmide che codifica i fattori di virulenza in vitro viene perso rapidamente.

Feci umane nel kebab, 142 clienti all'ospedale. Grave una 13enne

ESTERI
In pratica: [Candide](#) (2,1mla)
Tweeter 77 [Condividi](#)



Publicato il: 07/10/2015 16:36

Non avrebbero rispettato una banale norma igienica: **lavarsi accuratamente le mani**. Il risultato? Il loro kebab è stato contaminato da un ceppo particolare di Escherichia Coli ossia l'Enteroinvasive.

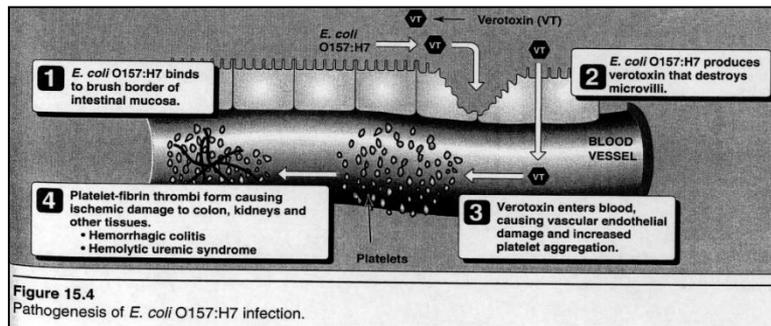
Centoquarantadue clienti della loro attività commerciale della stessa catena inglese di Nottingham sono finiti in ospedale. Come riporta il Daily Mail Mohammad e Amjad sono stati condannati a **4 mesi di carcere**, pena sospesa, al risarcimento di

272 euro a cliente e a una multa di oltre 38mila euro. "Si è trattato di una pesante intossicazione alimentare" hanno detto gli ispettori d'igiene. Una tredicenne è stata ricoverata per giorni in terapia intensiva tanto che i medici hanno anche temuto per la sua vita.

EHEC enteroemorragico O157:H7 è il sierotipo più importante. Infez. alimentare (carni poco cotte, acqua, latte non pastorizzato, verdura cruda, frutta). Bassa dose infettante (10-100 batteri). Incubazione 3-4 giorni, malattia 4-10 giorni.

Complicazione frequente: sindrome uremica emolitica (blocco renale, trombocitopenia, anemia emolitica), con mortalità 5% e danni permanenti.

Produce due potenti tossine citolitiche (tossine Shiga).



- 1) *E. coli* O157 si lega alla mucosa intest.
- 2) Produce verotossina (VT) che distrugge i microvilli
- 3) VT entra nel sangue danneggiando l'endotelio e aumentando l'aggregazione piastrinica
- 4) trombi fibrino-piastrinici

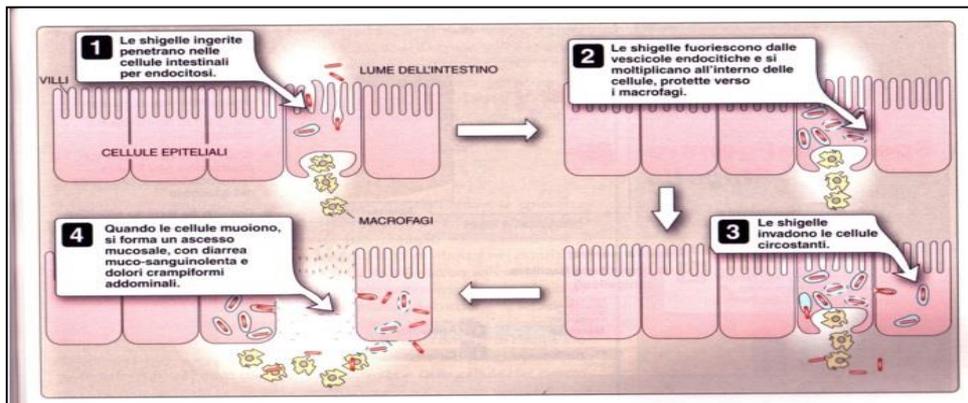


SMAC (Sorbitol MacConkey) differenzia efficacemente i sierotipi più comuni di *E. coli* associati a colite emorragica (O157:H7) dagli altri *E. coli* non patogeni. O157:H7 non fermenta il sorbitolo, e le colonie rimangono incolore, mentre gli altri *E. coli* danno colonie rosa sorbitolo-positive.

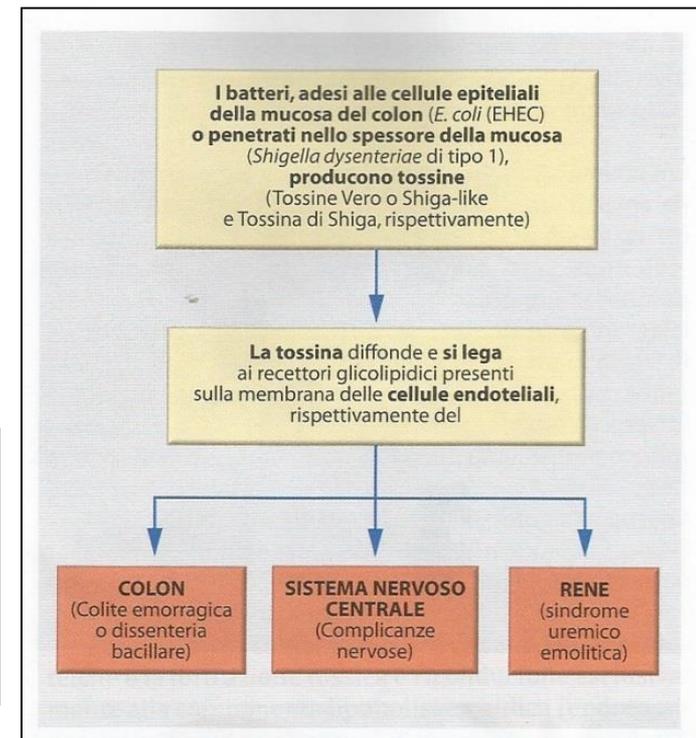
Shighella

Agente eziologico della “dissenteria bacillare”, produce una potente tossina citolitica “Shiga”. Estremamente infettante - bastano 10-200 batteri per dare malattia. A dispetto del nome, si tratta di un biogrupo di *E. coli*. Breve incubazione (anche poche ore). Provoca scariche diarroiche muco-sanguinolente. Infezione tramite cibi contaminati, favorita anche dalla trasmissione meccanica tramite mosche. L'uomo è l'unico serbatoio. Resistono alla barriera gastrica, specie se introdotti con abbondanti liquidi, e arrivati nell'intestino penetrano nella mucosa nelle cui cellule replicano dopo aver lisato il vacuolo fagocitico.

Il batterio non diffonde nell'organismo, ma produce una tossina “Shiga” che diffonde e provoca danni simili a *E. coli* EHEC.

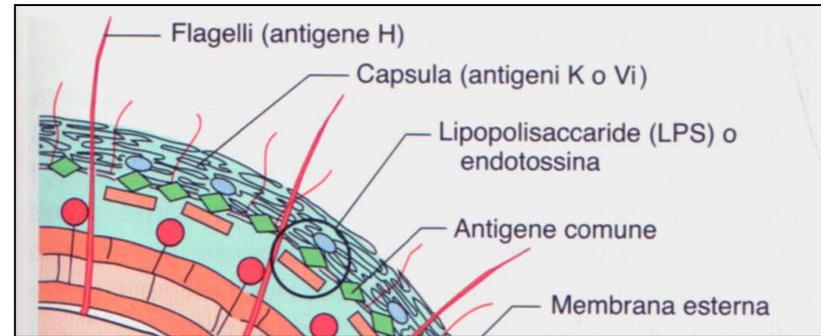


Diagnosi: isolamento su terreno selettivo di Hektoen o terreno selettivo agar S-S (salmonella-shighella, **sodio citrato, sali biliari e verde brillante**). Si procede poi alla caratterizzazione biochimica (lattasio-, ossidasi-, ureasi-) e antigenica (test di agglutinazione su vetrino) dello stipite isolato.



Salmonella

Numerosi ceppi, caratterizzati da antigeni O, H e Vi (analoghi a K). Non fermentano il lattosio. Molti ceppi sono ubiquitari, e possono causare gastroenteriti, i ceppi con trasmissione interumana diretta orofecale causano gravi forme sistemiche.



Sono una delle cause più frequenti di tossinfezioni alimentari nel mondo industrializzato. Animali e i loro derivati (come carne, uova e latte consumati crudi o non pastorizzati) e l'ambiente (acque non potabili) rappresentano i principali veicoli di infezione.

Gastroenterite. Malattia localizzata, autolimitante (48-72h). Forme cliniche più gravi si verificano soprattutto in soggetti fragili (anziani, bambini e soggetti immunodepressi). Ci si infetta mediante cibi animali contaminati da S., o per contagio interumano (asili, infez. nosocomiali, ecc). I pazienti convalescenti possono albergare S. per più di un mese (sorgente di infezione).

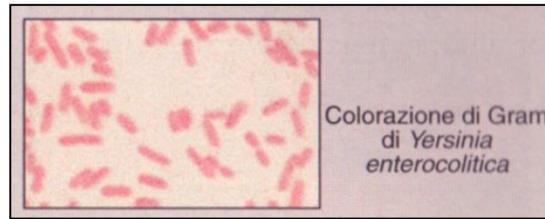
La gravità della malattia è in relazione al sierotipo infettante, al numero di microrganismi ingeriti e a fattori di resistenza del paziente. Sono particolarmente suscettibili i soggetti affetti da acloridria.

Tifo addominale (o febbre tifoide), malattia grave e potenzialmente letale causata da *S. typhi*, **patogeno esclusivamente umano**. La dose infettiva è bassa. Dopo la guarigione clinica, *S. typhi* può persistere a lungo, (soprattutto in colecisti), con eliminazione tramite feci. Possibili infezioni asintomatiche o subcliniche (portatori sani).

Diagnosi: isolamento colturale in terreno selettivo (Agar-SS) da emocoltura dalla prima settimana o dalla seconda-terza settimana per coprocoltura) *Salmonella* produce H₂S, *Shigella* no. Entrambi sono lattosio non fermentanti

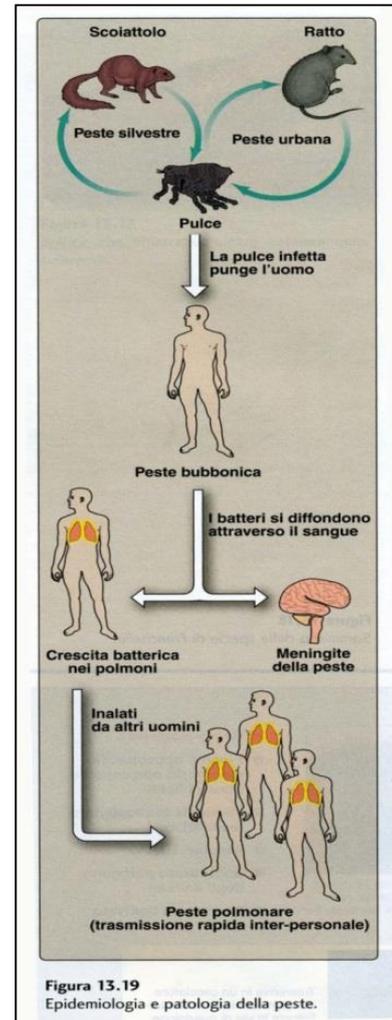
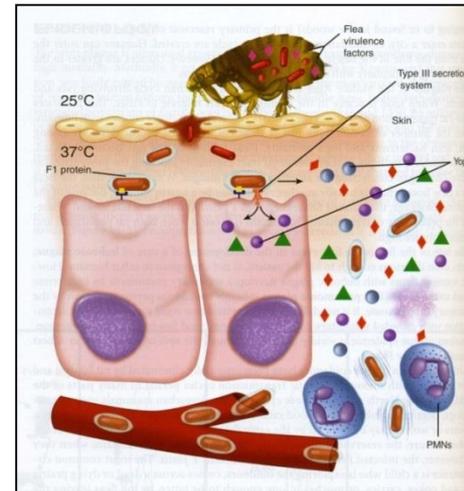
Yersinia

G-, ossidasi negativi, anaerobi facoltativi.



3 specie particolarmente patogene per l'uomo: *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* (specie enteriche, che causano raramente infezioni) e *Y. Pestis* (causa grave malattia sistemica). Si tratta di zoonosi, e l'uomo è per tutte le *Y.* un ospite accidentale. **La peste urbana è trasmessa di solito attraverso pulci infettate da ratti.**

Y. pestis cresce nella pulce e produce fattori di virulenza propri di quell'ambiente (25°C): **fibrinolisinasi e coagulasi** che provocano fame e rigurgito. I batteri sono rigurgitati insieme al cibo sulla pelle dell'uomo e raggiungono il sottocutaneo. Qui a **37°C producono un nuovo set di fattori di virulenza propri dei mammiferi** (ad es. la capsula antifagocitica che aiuta ad eludere il sistema immunitario) e le YOPs (yersinia outer membrane proteins) con attività citolitica, anti-citochine e anti-apoptosi.



Diagnosi: colturale in terreni arricchiti di liquidi organici (siero, sangue) o addizionati con antibiotici (CIN)

Colorazione con Giemsa in cui viene evidenziata la caratteristica colorazione bipolare del batterio (maggior colore ai poli).

IFA con ATC specifici contro la capsula

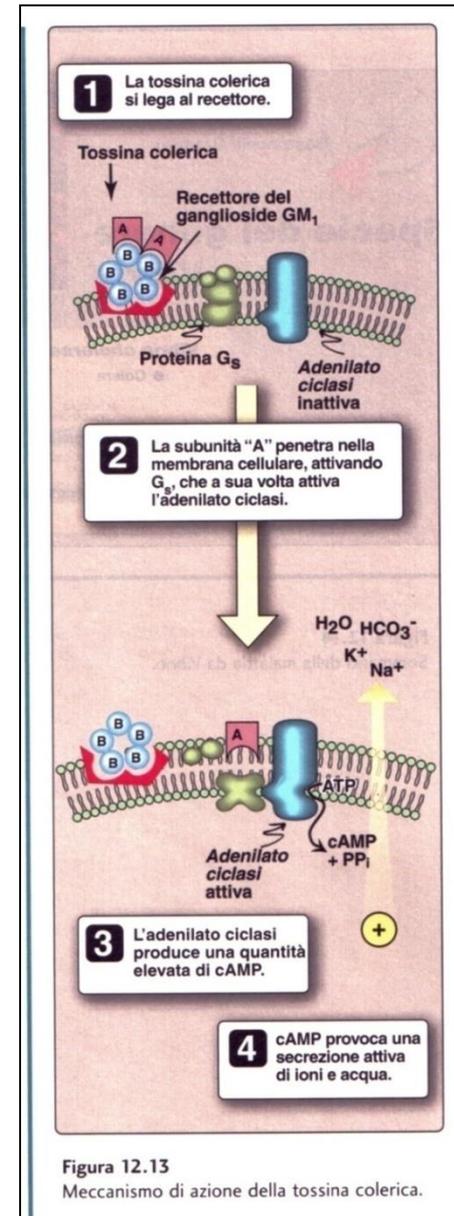
COLERA: patologia gastroenterica causata dal bacillo *Vibrio cholerae*



Bacillo Gram- dalla forma incurvata. Infetta l'intestino, non invade i tessuti ma **produce una tossina che causa un cospicuo rilascio di acqua dalle cellule intestinali provocando diarrea acquosa** ricca di muco (diarrea ad «acqua di riso»), con perdita di elettroliti ed acqua (anche 1 litro all'ora, fino a 20 litri al giorno). Causa una grave disidratazione, con conseguente collasso cardiocircolatorio, spesso fatale in mancanza di trattamento (60% vs 1%).

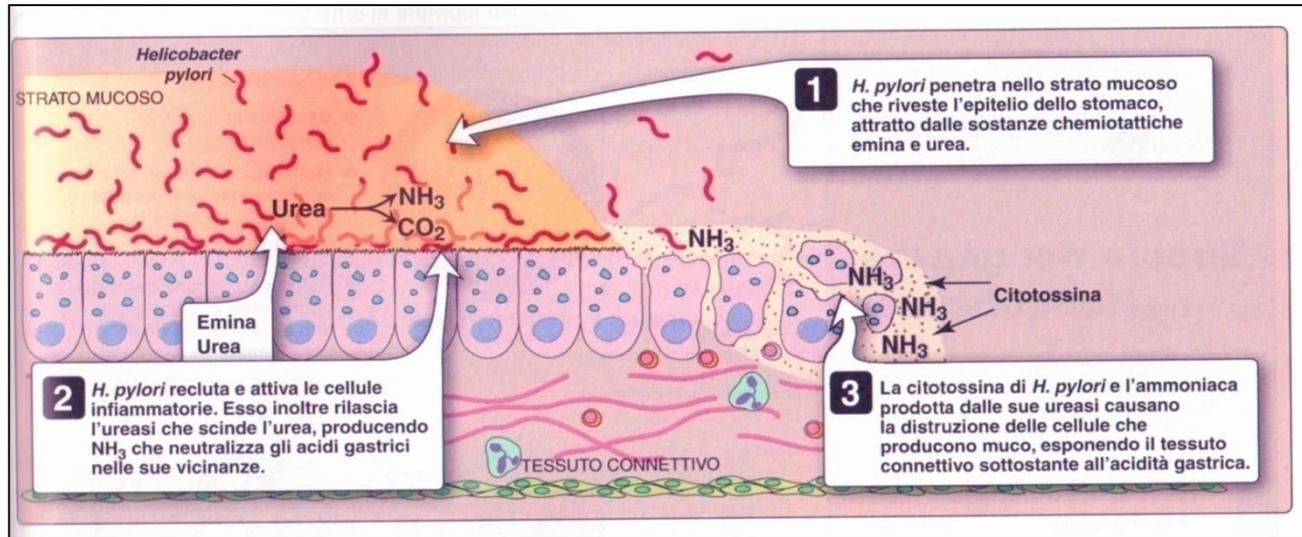
Il batterio resiste bene nell'acqua, anche di mare. Gli alimenti più frequentemente contaminati sono i frutti di mare, a causa della loro azione filtrante. Il batterio è labile al pH acido dello stomaco, ma alte cariche infettanti e scarsa acidità gastrica favoriscono l'infezione.

Sono disponibili un paio di vaccini, che hanno però dimostrato utilità limitata, con immunità breve ed incompleta.



Gastrite da *Helicobacter pylori*

Bacillo Gram- mobile, patogeno specifico per l'uomo, in grado di resistere e crescere nell'ambiente acido dello stomaco (produce **ureasi** che, scindendo l'urea, alcalinizza il microambiente attorno al batterio). Produce citotossine (CagA e VacA) che danneggiando le cellule provocano gastrite. Se non curata, **puo' progredire a ulcera ed adenocarcinoma gastrico**. Infezione molto diffusa, in oltre metà della popolazione.

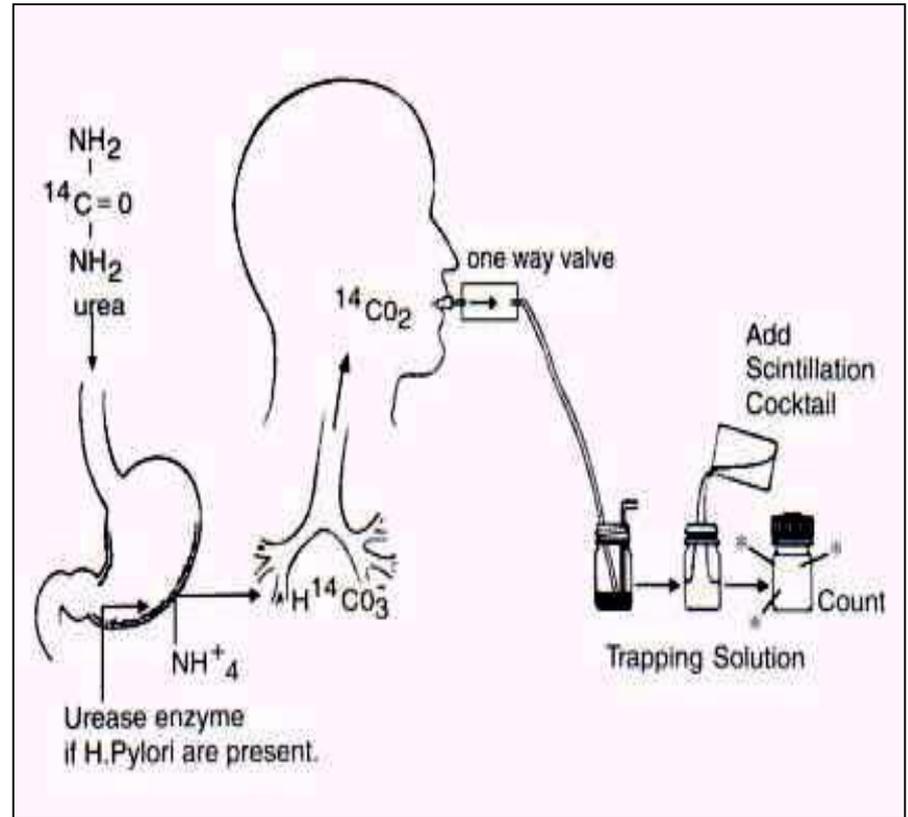


Quando il batterio VacA+ CagA+ aderisce all'epitelio gastrico, la tossina (iniettata tramite il sistema di secrezione di tipo IV) inizia a danneggiare le cellule. Nel frattempo si induce una risposta infiammatoria. *H.* però resiste alla fagocitosi (catalasi, superossidodismutasi), danneggiando i macrofagi con VacA. La mucosa gastrica aumenta la produzione di acido, ispessisce la parete: la cronicizzazione dell'infezione porta alla impossibilità di riparazione della mucosa ed alla formazione di ulcere.

DIAGNOSI: La diagnosi microbiologica si avvale di test invasivi e non invasivi.

Con i test invasivi (**endoscopia + biopsia gastrica**) è possibile effettuare: l'istologia, il test rapido all'ureasi, l'esame colturale e i test molecolari (PCR); l'esame colturale impiega terreni complessi (*Helicobacter Pylori* Selective Agar) e l'esame microscopico prevede la colorazione di Gram o di Warthin-Starry (una colorazione usata in istologia basata sul nitrato d'argento).

Fra i **test non invasivi** (non endoscopici) vi sono: **"breath test"***, la ricerca di anticorpi specifici su siero, sangue capillare, urine e saliva; la ricerca dell'antigene fecale (ELISA), la PCR (su saliva/feci).



***breath test**, basato sull'idrolisi dell'urea con formazione di CO_2 . Fornendo al paziente urea marcata (anche non radioattivamente), dopo 30' si misura la quantità di CO_2 marcata presente nel respiro indice della presenza di ureasi e quindi di *H. pylori*.

INFEZIONI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

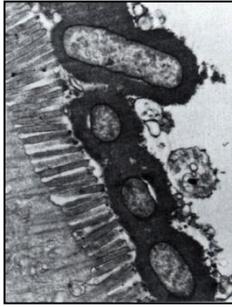
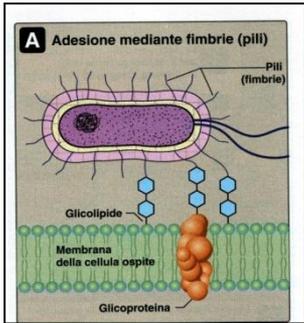
INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

- Estremamente frequenti
- Sesso femminile è più colpito
- Causa principale: risalita lungo le vie urinarie di microrganismi di origine fecale in seguito alla colonizzazione della regione periuretrale
- Infezioni più frequenti:
 - **Cistite**: a carico della vescica
 - **Pielonefrite**: a carico del rene
 - **Uretrite**: a carico dell'uretra
 - **Prostatite**: a carico della prostata

Glomerulonefrite acuta post-streptococcica: Complicazione, non frequente, di infezioni streptococciche acute da parte di specifici gruppi di *S. pyogenes* caratterizzata da infiammazione acuta dei glomeruli renali, dovuta alla presenza in circolo di complessi solubili antigene-anticorpo in pazienti con abnorme risposta umorale verso antigeni batterici. I complessi si depositano sulla membrana basale del glomerulo, con richiamo ed attivazione del complemento, innescando processi infiammatori che distruggono il parenchima renale. Può intervenire anche una componente autoimmune.

Infezioni Tratto urinario (UTI).

E.Coli è la più comune causa di UTI (infezioni del tratto urinario). Batteri provenienti dal colon risalgono l'uretra fino alla vescica e possono arrivare a rene o prostata. Malattia associata prevalentemente a specifici sierotipi grazie alla presenza di adesine specifiche per l'epitelio vescicale che previene l'eliminazione del batterio con la minzione.



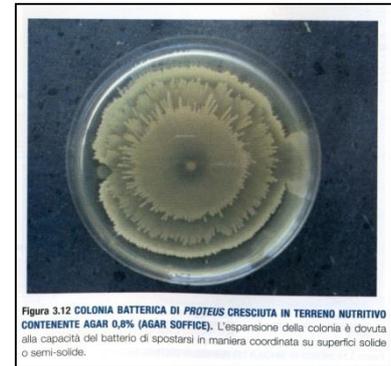
Proteus : Bacillo Gram –, non fermenta il lattosio, Ureasi +, H₂S+.

Flagellato, molto mobile in agar non forma colonie definite ma sciame.

Comune commensale fecale, causa soprattutto infezioni del tratto urinario.

Tramite l'ureasi, aumenta il pH dell'urina. Due effetti: aumento formazione di calcoli renali e colonizzazione di altri batteri.

Diagnosi: semina in terreno di Hektoen, prove biochimiche [api sistem]



Klebsiella pneumoniae: Commensale del tratto respiratorio, si può trovare anche nelle feci.

Associato spesso ad infezioni opportunistiche e nosocomiali.

Ha una capsula prominente, codificata da un plasmide, che inibisce la fagocitosi.

Coliforme, presente nel materiale fecale del 5-10% di individui sani: malattia spesso acquisita in comunità, in soggetti debilitati (alcolisti, diabetici). **Spesso multiresistente agli ATBs.**

MALATTIE BATTERICHE TRASMESSE SESSUALMENTE (MST)

Colpiscono soprattutto giovani adulti

Infezioni causate da microbi che provengono da una sorgente esterna e acquisiti mediante rapporti sessuali non protetti.

Agenti batterici principali:

- *Neisseria gonorrhoeae* (Gonorrea)
- *Treponema pallidum* (Sifilide)
- *Chlamydia trachomatis* (Sindromi ad eziologia multipla: uretrite non gonococcica, cervicite, malattia infiammatoria pelvica); *K. granulomatis* (granulomi e ulcere).

Neisseria

Diplococchi (a chicco di caffè) aerobi, Gram-, immobili, ossidasi+, di solito catalasi +. Comprendono diverse specie, generalmente innocui commensali (causano malattia solo in ospiti immunocompromessi). Due specie però sono solitamente patogene: *N. gonorrhoeae* (non capsulato) e *N. meningitidis* (capsulato)

Neisseria gonorrhoeae

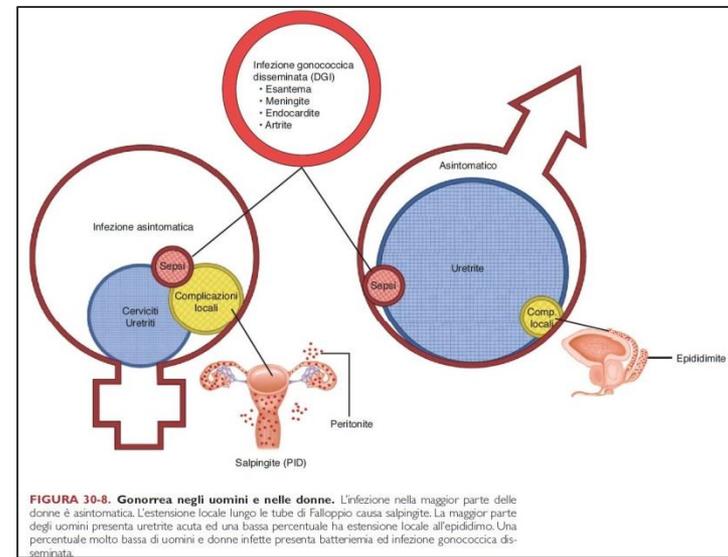
Fattori di virulenza:

- **PILI**: adesione e inibizione della fagocitosi, alta variabilità antigenica
- **LOS** (lipooligosaccaride)
- **OMP** (proteine della membrana esterna) mediano l'adesione e sono delle porine.
- **IgA proteasi**

Parassita esclusivo dell'uomo, è particolarmente fragile al di fuori dell'organismo umano. Causa prevalentemente infezioni genitali (gonorrea o blenorragia) a trasmissione sessuale e l'oftalmoblenorrea dei neonati, contagiati al momento del parto (trasmissione perinatale). La probabilità di infezione è circa 20-50% dopo un singolo contatto sessuale con soggetto infettato, anche se asintomatico. La gonorrea è una delle MST più diffuse al mondo.

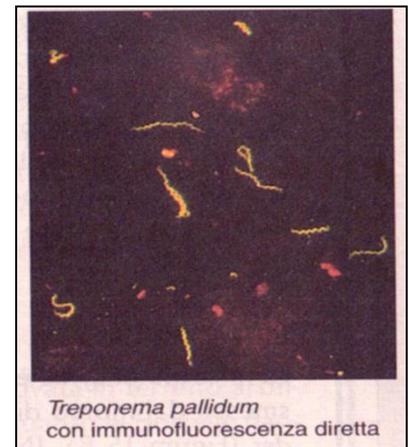
Esami di laboratorio.

- Colorazione di Gram su secrezioni purulente [sensibilità 90% nell'uomo e 60% nella donna].
- Semina su terreni arricchiti (agar "cioccolato"), o selettivi (Thayer-Martin= agar cioccolato con l'aggiunta di diversi ATBs).
- Diagnosi molecolare mediante PCR (permette risultati rapidi e specifici).

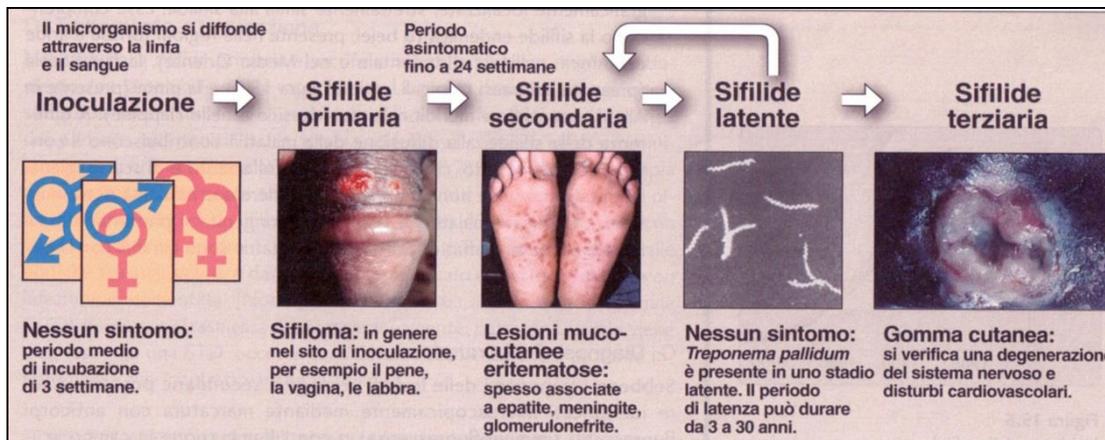


Treponema

Sifilide: malattia trasmessa sessualmente tipicamente umana, presente in tutto il mondo, causata da *Treponema pallidum*. **Batterio estremamente labile, incapace di sopravvivere ad essiccamento e disinfettanti, si trasmette solo con contatto sessuale diretto e non con oggetti.** L'azione patogena è dovuta principalmente alla invasività del batterio dovuta alla sopravvivenza intracellulare ed alla risposta immunitaria dell'ospite.



Un tempo malattia molto diffusa, è fortemente diminuita dopo l'introduzione della penicillina. Il rischio di contrarre la malattia dopo un singolo contatto sessuale è circa il 30%. Viene trasmessa specialmente durante le fasi precoci della malattia (primaria e secondaria), quando ci sono molti batteri nelle lesioni cutanee e mucose. L'infezione passa attraverso la placenta. Attualmente si osserva un aumento di casi: dal 2000 al 2010 i nuovi casi di infezione sono raddoppiati con quasi 14000 nuovi casi all'anno soprattutto tra maschi omosessuali.

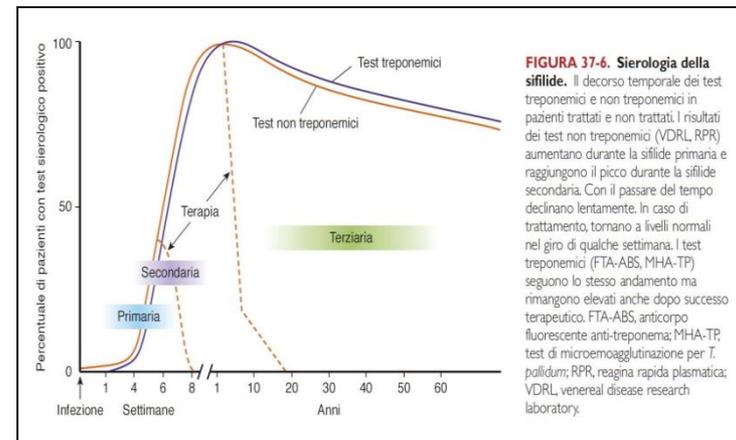
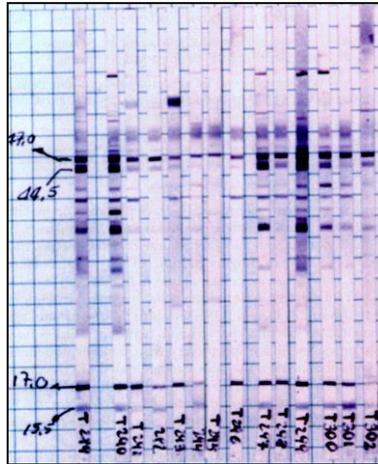


La malattia è cronica ed è caratterizzata da tre fasi: primaria, secondaria e terziaria. Le prime due fasi sono quelle infettive.

Diagnosi eseguita con test sierologici (il *T. pallidum* non cresce in coltura), sia non specifici che specifici.

Non specifici: I test non-treponemici si basano sulla dimostrazione di anticorpi (IgM e IgG dette **reagine**) contro l'antigene **cardiolipina** (aptene di Wassermann) un fosfatide presente nelle membrane mitocondriali del miocardio dell'uomo e di animali, che si libera dalle cellule danneggiate durante le fasi iniziali della malattia, e che è presente sulla superficie di tutti i treponemi. Comprendono: **reazione di Wassermann** (fissazione del complemento), **VDRL** (Venereal Disease Research Laboratory [reazione di flocculazione]) e **RPR** (Rapid Plasma Reagin, test rapido per reagine plasmatiche [agglutinazione]). I test non treponemici possono dare falsi positivi in caso di malattie autoimmuni, malattie che prevedono estesi danni tissutali, epatiti virali, mononucleosi infettiva, malaria, in caso di gravidanza e nei soggetti HIV positivi. Pertanto i risultati positivi DEVONO essere confermati con test specifici.

Specifici: i test treponemici rivelano anticorpi specifici verso *T. pallidum* mediante ELISA o immunoblot (in genere screening con ELISA, più sensibile, e conferma con Immunoblot, più specifico). Questi test rimangono positivi anche dopo la guarigione, quindi non servono per monitorare l'andamento della terapia. Invece quelli non specifici sono responsabili di falsi positivi e meno sensibili, ma si negativizzano dopo circa un anno dalla guarigione.



LA TECNICA PIÙ SICURA E VELOCE PER LA RICERCA DEL BATTERIO È ATTUALMENTE LA PCR.

Chlamidya trachomatis

Infetta cellule epiteliali di uretra, cervice, endometrio, ano, retto, tratto respiratorio, congiuntiva. Le manifestazioni cliniche sono dovute a diretta distruzione cellulare, ed alla risposta infiammatoria dell'ospite.

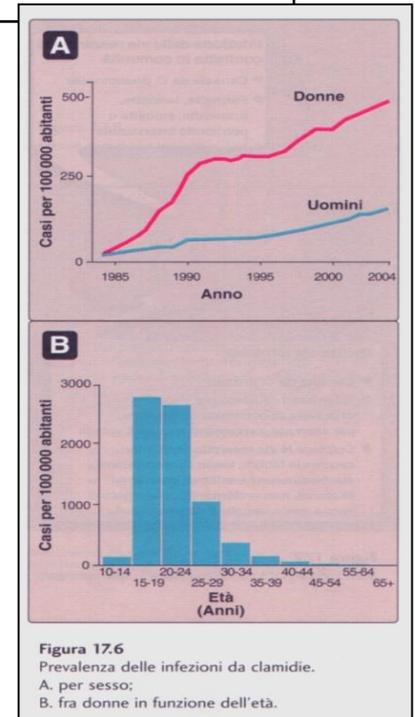
E' diffusa in tutto il mondo, e provoca cheratocongiuntivite cronica (tracoma), polmonite, linfogranuloma venereo [rara malattia a trasmissione sessuale, esclusiva delle aree tropicali]. Insieme alla *N. gonorrhoeae* è una delle cause più diffuse di MST.

Tracoma. Malattia cronica che può portare a cecità. Endemica in Africa. Trasmissione da occhio a occhio mediante mani, vestiti contaminati e mosche; possibile anche per aerosol e via oro-fecale.

Nell'uomo la patologia più frequente è una uretrite scarsamente purulenta, a volte in coinfezione con *N. gonorrhoeae* (purulenta).

Nella donna di solito l'uretrite è asintomatica, e la patologia più frequente è una cervicite con possibile endometrite (e possibili problemi di infertilità). L'infezione può propagarsi al peritoneo e dare pelvic inflammatory disease (PID), con dolori diffusi, febbre e leucorrea.

Nel neonato, con acquisizione durante il parto, si può verificare congiuntivite e polmonite.



INFEZIONI DEL FETO E DEL NEONATO

- ***Infezioni prenatali:*** infezioni acquisite dalla madre o dal feto PRIMA della NASCITA
 - Infezioni di origine:
 - Ematogena – attraverso la placenta
 - Ascendente – raggiungono il feto dalla vagina attraverso alterazioni o rotture delle membrane fetali
- ***Infezioni connatali (o neonatali):*** infezioni acquisite DURANTE il PARTO, causate da microrganismi presenti a livello delle vie genitali della madre, che infettano il feto al momento della nascita o qualche giorno prima della nascita (raggiungendo il feto a causa di lesioni delle membrane fetali)
- ***Infezioni post-natali:*** infezioni acquisite nel primo mese dopo il parto

. Infezioni prenatali

– ***Treponema pallidum*** → infezione sifilitica del feto dopo il quarto mese di gravidanza con azione devastante.

La sifilide congenita si manifesta alla nascita oppure immediatamente dopo. Mostra caratteristiche simili alla sifilide secondaria nell'adulto, con interessamento di cute, mucose, occhi, meningi ed ossa.

- ***Infezioni connatali***

- Agenti eziologici batterici:

- ***Streptococchi del gruppo B (S. agalactiae)***



Agente eziologico di sepsi puerperale (ormai scomparsa), setticemia, polmonite, è **la principale causa di sepsi e meningite nei primi giorni di vita**. Commensale di uretra, vagina, a volte tratto respiratorio. β -emolitico su agar sangue (possiede il fattore CAMP = proteina termostabile e capace di diffondere che è in grado di aumentare l'emolisi causata da *S.aureus* proprietà sfruttata per l'identificazione mediante CAMP test).

- ***E. coli*** : sepsi batterica acuta, è uno dei più frequenti agenti di meningite neonatale insieme allo *S. agalactiae*.
- ***Neisseria gonorrhoeae***: congiuntivite purulenta
- ***Chlamydia trachomatis***: congiuntivite purulenta, polmonite atipica del neonato

. Infezioni postnatali:

- *Staphylococcus aureus*: sindrome della cute scottata

INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- Le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) sono rare, ma molto gravi:
 - Alta mortalità
 - Gravi effetti permanenti (gravi disturbi motori, dell'apprendimento, della parola, vertigini, perdita dell'udito, della vista)
- Meccanismo di difesa: barriera emato-encefalica
- Vie di infezione:
 - Ematica
 - Per contiguità (es. otite media)
 - Traumatica
 - Intranervosa (rabbia)
- Infezioni attualmente più frequenti :
 - **Meningiti**
 - **Encefaliti**
 - **Ascessi**

Meningite

- Meningite batterica: la più comune ed importante infezione del SNC
 - Età più colpita: 2 mesi - 5 anni
 - Sintomi principali: febbre, rigidità nucale, fotofobia, nausea, vomito
 - Solo una parte dei pazienti va incontro a morte; la maggior parte sopravvive ma alcuni di essi manifestano effetti neurologici permanenti
-
- Principali patogeni:
 - Meningite acuta:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - Streptococchi del gruppo B
 - Meningite cronica:
 - *Mycobacterium tuberculosis*

Neisseria meningitidis

Una delle cause più frequenti di meningite, sia endemica che epidemica (nei paesi in via di sviluppo). In aree endemiche, 0.5-5 casi/100.000/anno, mortalità circa 10%, gravi sequele in circa 15%.

Trasmissione respiratoria fra persone a stretto contatto (famiglie, caserme, comunità chiuse). **Infetta esclusivamente l'uomo ed è frequente la condizione (transitoria) di portatore asintomatico (faringite asintomatica).**

La capsula previene la fagocitosi. La *N. meningitidis* non produce esotossine, ed il potere patogeno è dovuto all'endotossina LOS (attraverso infiammazione e conseguente danno vascolare) che viene liberata negli spazi extracellulari in seguito alla lisi batterica.

Inizialmente colonizzazione del nasofaringe, con faringite. Se riesce a penetrare l'epitelio ed entrare in circolo, dà setticemia, e si localizza a livello delle meningi, dove causa lesioni infiammatorie a carico di encefalo e midollo spinale. Può essere rapidamente mortale, anche a poche ore di comparsa dei sintomi. Casi più frequenti nella prima infanzia.

Può causare anche setticemia fulminante, polmonite, artrite, uretrite.

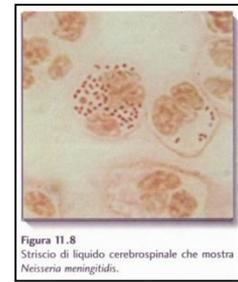


Figura 11.8
Striscio di liquido cerebrospinale che mostra *Neisseria meningitidis*.

CLASSIFICAZIONE EPIDEMIOLOGICA	DETERMINANTE ANTIGENICO
Sierogruppi (>13)	Capsula polisaccaridica
Sierotipi (>20)	Proteine e lipo-oligosaccaridi della membrana esterna

Figura 11.9
Determinanti antigenici di *N. meningitidis*.

CLASSIFICAZIONE DEI SIEROGRUPPI	COMMENTO
A	In genere responsabile di massive epidemie nei paesi in via di sviluppo.
B	Non evoca una risposta immunitaria efficace.
B, C	Responsabile di gran parte delle meningiti endemiche negli Stati Uniti.
A, C, W-135, Y	Disponibile un vaccino capsulare efficace.

Figura 11.13
Caratteristiche dei comuni sierogruppi di *Neisseria meningitidis*.

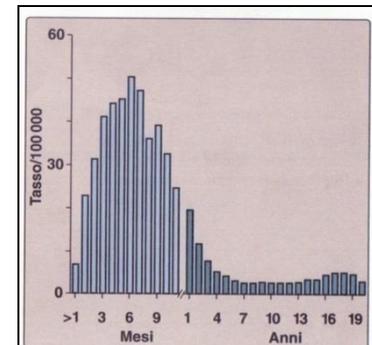


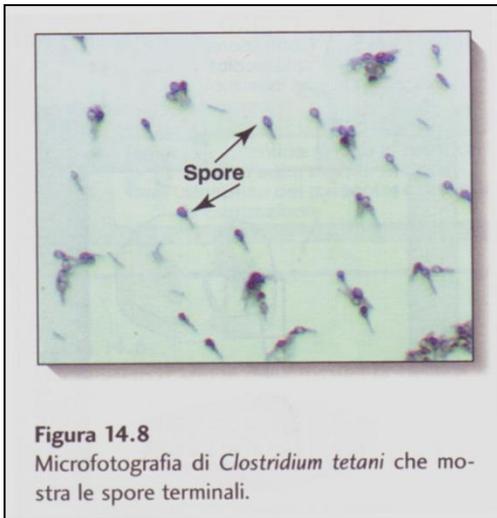
Figura 11.10
Incidenza delle infezioni meningococciche secondo l'età.

Clostridium tetani

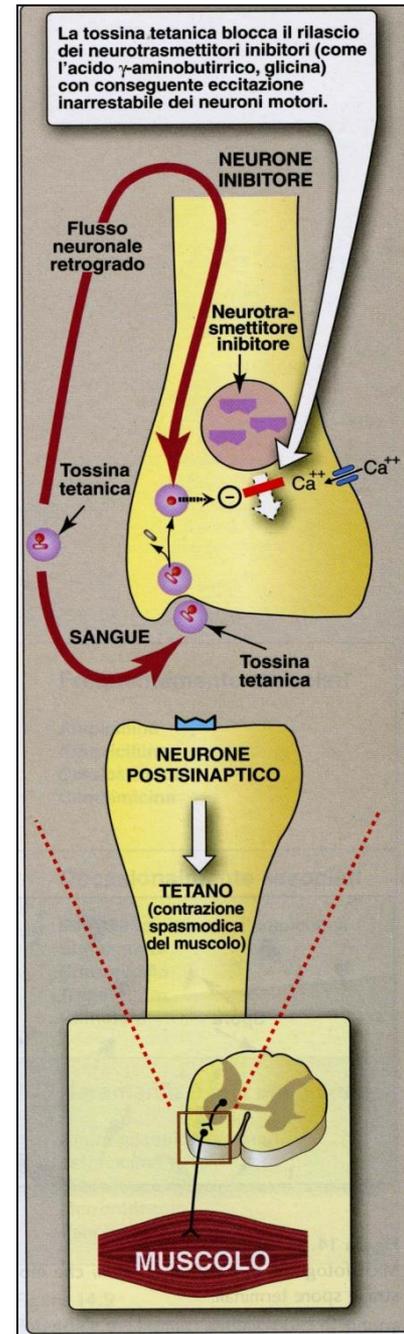
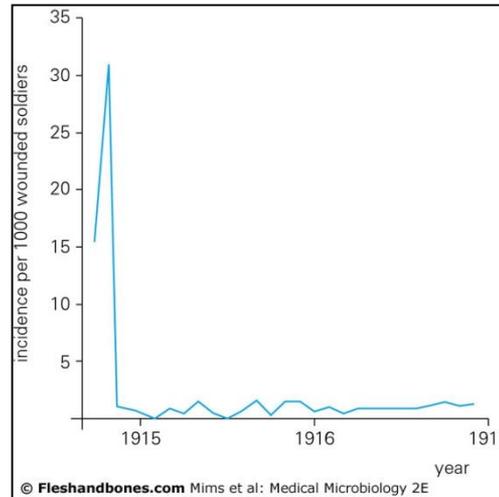
Batterio ubiquitario, si trova nel terreno e colonizza il tratto gastroenterico. Può causare il tetano, malattia rara dove si pratica la vaccinazione (In Italia circa 100 casi/anno), nei Paesi più poveri da' oltre 1.000.000 casi/anno con mortalità superiore al 20%

La tossina tetanica, trasportata per via ematica o neuronale, blocca il rilascio del neurotrasmettitore inibitore, con conseguente paralisi spastica.

Disponibile sia il vaccino (basato su ana-tossina) che il siero (immunoglobuline per immunizzazione passiva post-esposizione)

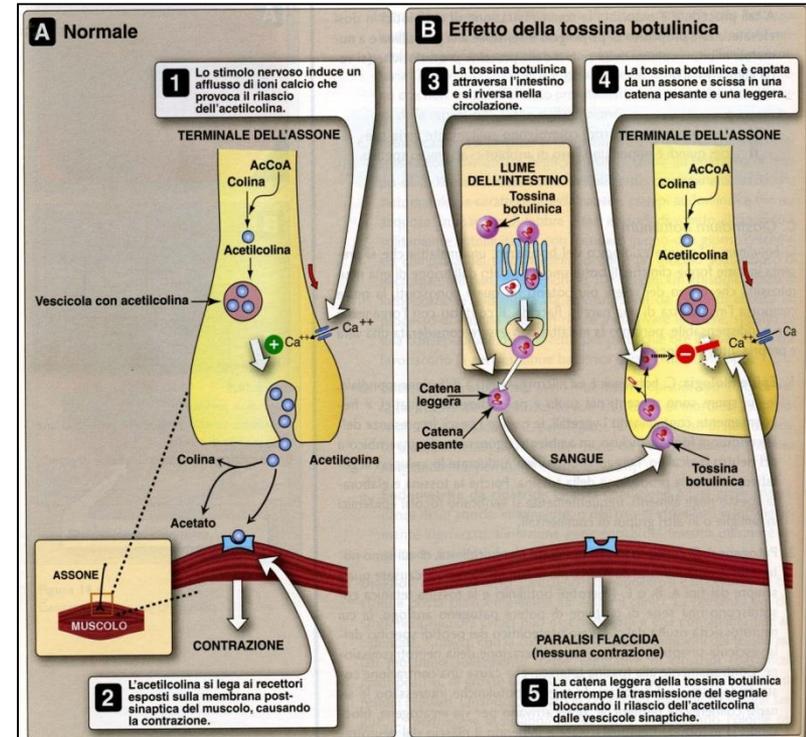


L'immunizzazione passiva ha ridotto significativamente l'incidenza del tetano durante la prima guerra mondiale fra i soldati Inglesi



Clostridium botulini

Batterio saprofito del suolo, le sue spore sono presenti anche nei sedimenti acquatici e frequentemente contaminano vegetali, carni e pesci. In presenza di pH neutro o alcalino e in anaerobiosi le spore germinano ed il *C.* produce la tossina. Si tratta di una **intossicazione** data dall'ingestione di cibi contaminati, in cui il batterio moltiplicandosi ha prodotto la tossina (uno dei veleni più potenti fra quelli conosciuti). Malattia molto grave con alta mortalità; causa paralisi flaccida bloccando la trasmissione dell'acetilcolina a livello della giunzione neuro-muscolare.



Botulismo classico (alimentare): intossicazione alimentare

Botulismo infantile: causato da una vera infezione. Il clostridio (assunto per lo più con alimenti tipo miele contaminato da spore) colonizza l'intestino di bambini piccoli (3-24 settimane) (negli adulti non può crescere per la competizione con la flora residente) e produce la neurotossina in vivo. I primi segni sono aspecifici (costipazione, problemi di alimentazione) che progrediscono (letargia, perdita tono muscolare, paralisi flaccida). Il trattamento è soprattutto sintomatico, prolungato nel tempo.

INFEZIONI DEL SISTEMA CARDIO-LINFATICO



Figura 8.10
Staphylococcus epidermidis che cresce su materiale mucoso extracellulare che ricopre la superficie di un catetere colonizzato dal batterio.

Staphylococcus epidermidis: una delle principali cause di endocarditi in pazienti con valvola artificiale. Causa anche infezione di protesi e cateteri (la capsula polisaccaridica consente l'adesione con formazione di biofilm e protegge da antibiotici e risposta infiammatoria).

Enterococchi

Cocchi, Gram+, capsulati, non emolitici, anaerobi facoltativi. Producono batteriocine che inibiscono competitivamente gli altri batteri. Sono estremamente resistenti agli agenti ambientali e chimici. Le specie più importanti sono *E. faecalis* e *E. faecium*. Commensali della normale flora intestinale, spesso presenti nelle feci di tutti i vertebrati ($10^7/\text{gr}$), possono essere anche nel tratto genitourinario e raramente colonizzare la cute. **Resistenti alla vancomicina** (possono trasferire la resistenza ad altri batteri commensali)

La maggior parte delle infezioni sono di origine endogena anche se è possibile la trasmissione da individuo a individuo attraverso cibo o acqua contaminati. Possono dare **endocardite**, con alta mortalità e batteriemia persistente.

Gli *E.* si distinguono dagli *S.* per la loro capacità di sopravvivere in presenza della bile e di idrolizzare l'esculina polisaccaridica; inoltre crescono in terreni al 6.5% di NaCl (anche a 45°C) e sono positivi al test della pirazina amidasi (PYR). **Sono resistenti all'optochina come la > parte degli S.**



PYR test:
 produzione di piroglutammato aminopeptidasi



Test dell'esculina:
 formazione di sali di ferro per scissione dell'esculina

Cardiobacterium

Bacillo G-, causa endocarditi soprattutto in pazienti con precedente patologia cardiaca. L'infez parte dal cavo orale, anche in seguito a pratiche dentistiche, entra in circolo a livello dell'orofaringe , aderisce ai tessuti cardiaci danneggiati e moltiplica lentamente. Fatica, malessere, febbre, rare complicazioni, guarigione completa dopo terapia. Indicato per pazienti a rischio profilassi antibiotica prima di trattamenti dentistici.