

Enterobatteri

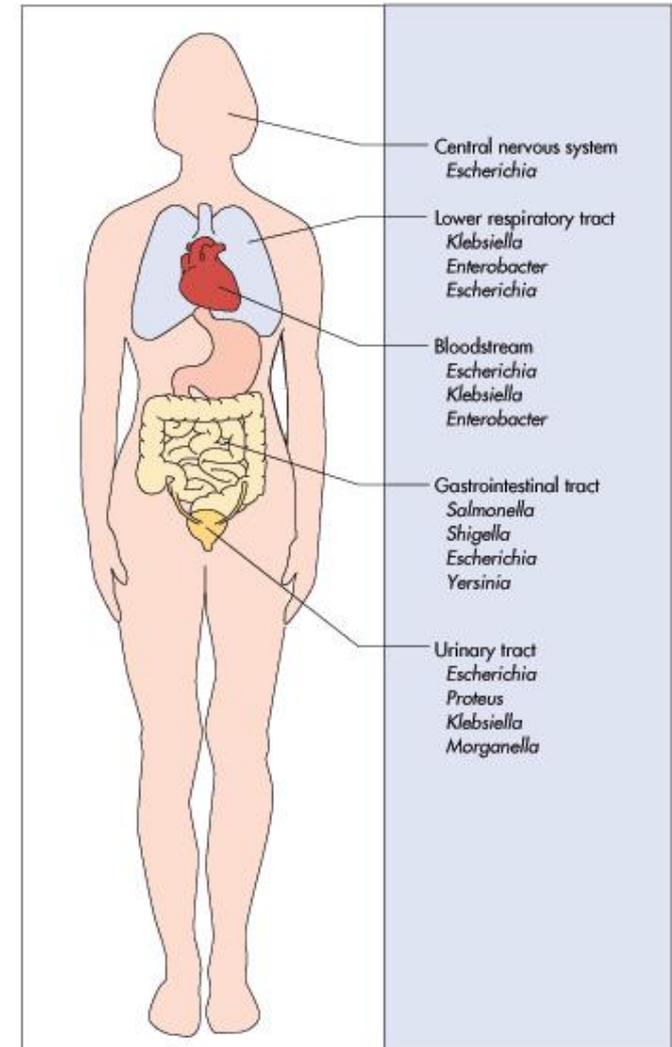
Bacilli Gram-

Oltre 40 specie e 150 specie. Asporigeni, sia mobili che immobili, anaerobi facoltativi.

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**, 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.

RIQUADRO 29-1. Enterobacteriaceae importanti da un punto di vista medico

Citrobacter freundii, *Citrobacter koseri*
Enterobacter aerogenes, *Enterobacter cloacae*
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*
Morganella morganii
Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris*
Salmonella enterica
Serratia marcescens
Shigella sonnei, *Shigella flexneri*
Yersinia pestis, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*



Struttura: LPS è la maggiore componente antigenica e contiene il **polisaccaride O**, un antigene termostabile comune a tutti gli Enterobatteri. La classificazione sierologica si basa su 3 gruppi di antigeni:

- polisaccaride O, lo stesso batterio può averne diversi tipi

- **antigene capsulare polisaccaridico K** (kapsel), termolabile, tende a mascherare O

- **proteina flagellare H**

Fattori di virulenza:

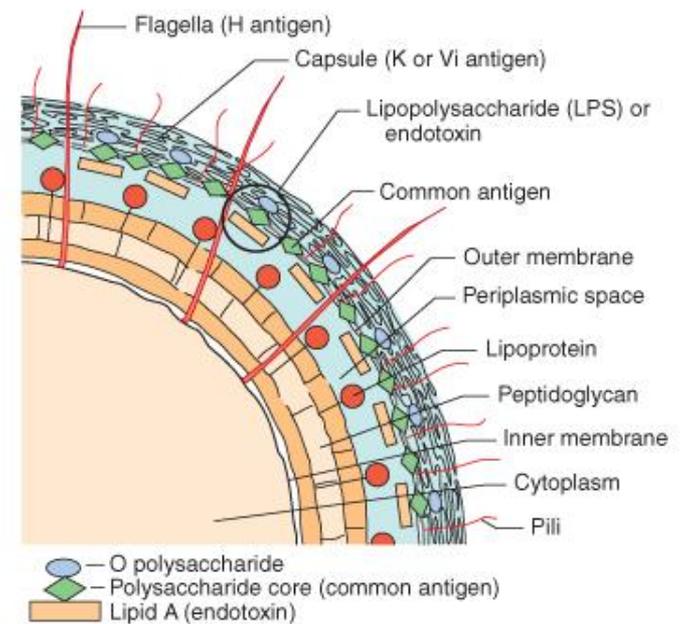
Endotossina = come in tutti i G-, l'attività tossica risiede nel **lipide A di LPS**, che viene rilasciato nella lisi batterica. Causa molti effetti sistemici, fra cui attivazione del complemento, rilascio di citochine, leucocitosi, coagulazione disseminata, diminuzione circolazione periferica, shock, morte.

Capsula: protegge dalla fagocitosi

Variazione di fase antigenica: Gli antigeni K e H possono essere espressi o no, alterando l'efficacia della risposta immune specifica.

Sequestro di Fattori di Crescita: sostanze chelanti il ferro, per riuscire ad utilizzare il ferro dell'organismo

Resistenza all'uccisione mediata dal siero: sia per la presenza della capsula, sia perché producono fattori che neutralizzano l'azione del complemento



© Elsevier. Murray: Medical Microbiology 5e - www.studentconsult.com

RIQUADRO 29-2. Fattori di virulenza comuni, associati alle Enterobacteriaceae

Endotossina
Capsula
Variazione di fase antigenica
Sequestro di fattori di crescita
Resistenza all'uccisione mediata dal siero
Resistenza antimicrobica

Hanno esigenze nutrizionali semplici, fermentano il glucosio, catalasi +, ossidasi -. Usati diversi terreni selettivi per isolarli (es. Sali biliari consentono la crescita di Shigella e Salmonella, ma non di altri batteri presenti nel tratto GI).

Vengono differenziati mediante test biochimici (es. capacità di fermentare o meno il lattosio)



Fermentazione degli zuccheri. nella provetta a dx reazione positiva e produzione di gas



Figura 21.1. Prova di utilizzazione del malonato. A sinistra, reazione negativa. A destra, reazione positiva.

Tabella 21.1. Caratteri differenziali principali dei più importanti generi di enterobatteri di interesse medico.

PRINCIPALI CARATTERI DIFFERENZIALI	GENERE										
	<i>Escherichia</i>	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Serratia</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providencia</i>	<i>Morganella</i>	<i>Yersinia</i>
Mobilità	+ / -	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Crescita in presenza di KCN	-	-	- / +	+	+	+	+	+	+	+	-
Produzione di gas dal glucosio	+	- (1)	+ (2)	+	+	+	+ / -	+	+ / -	d	- / (+)
Produzione di indolo	+ / -	+ / -	-	- / +	-	-	- / +	d	+	+	d
Produzione di H ₂ S	-	-	+	+ / -	-	-	-	+	-	-	-
Voges-Proskauer	-	-	-	-	+	+ / -	+	- / +	-	-	-
Rosso-metile	+	+	+	+	-	- / +	- / +	+	+	+	+
Utilizzazione del citrato	-	-	d	+	+	+	+	d	+	-	-
Ureasi	-	-	-	d (+)	+	- / +	d	+	-	+	+ / -
Ornitina decarbossilasi	d	d	+	d	-	+	+	d	-	+	+
Lisina decarbossilasi	d	- (1)	+	-	+	+ / -	+	-	-	-	- / +
Arginina diidrolasi	d	- / (+)	(+) / -	d	-	+ / -	-	-	-	-	-
Fenilalanina deaminasi	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
β-galattosidasi (ONPG)	+	d	-	+	+	+	+	-	-	-	+
Fermentazione del lattosio	+	- (1)	-	d	+	+ / -	- / (+)	-	-	-	- / +
Fermentazione del saccarosio	d	- (1)	-	d	+	+	+	+ / d	d	-	+ / -
Fermentazione del mannitolo	+	+ / -	+	+	+	+	+	- / +	d	-	+

+ = reazione positiva; - = reazione negativa; + / - = positiva nella maggior parte degli stipti; - / + = negativa nella maggior parte degli stipti; (+) = debolmente positiva; d = comportamento variabile nei diversi stipti.

(1) Alcuni tipi di *Shigella flexneri* fermentano il glucosio con produzione di gas. La *Shigella sonnei* fermenta lentamente il lattosio ed il saccarosio e decarbossila l'ornitina.
(2) La *S. typhi* fermenta il glucosio senza produzione di gas.

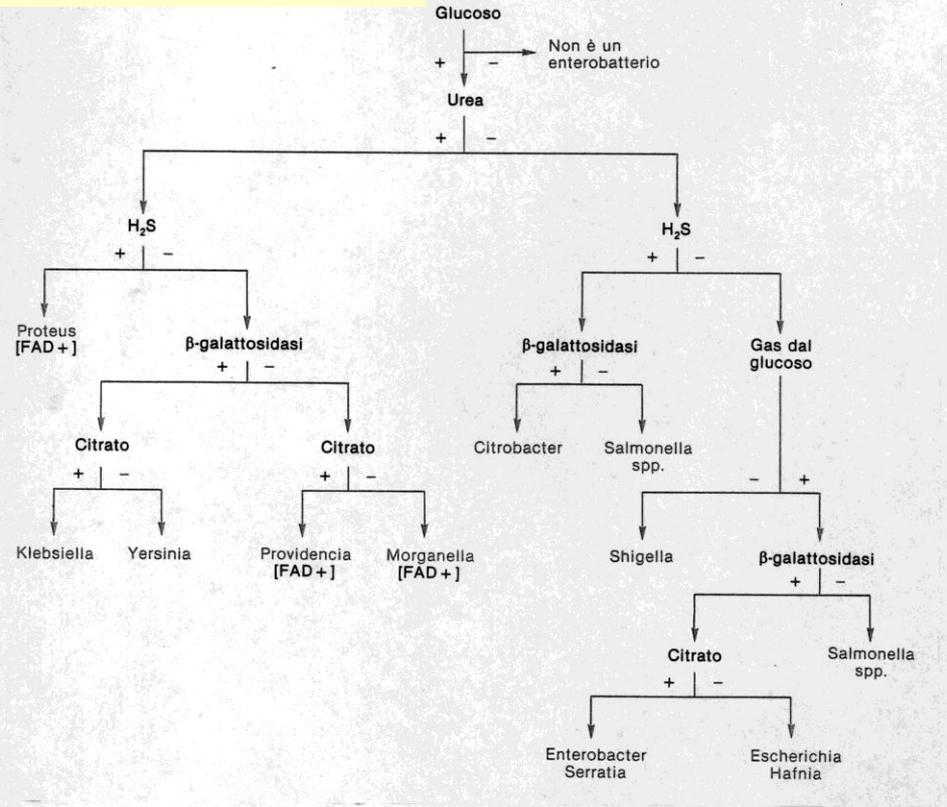
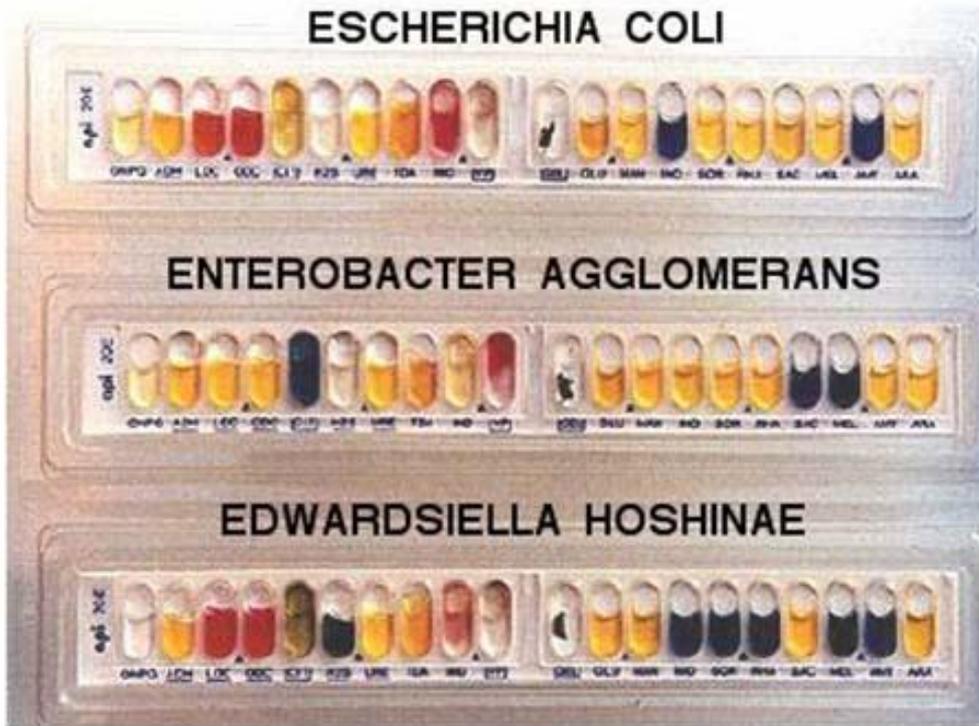


Figura 21.8. Chiave diagnostica utile per un orientativo riconoscimento dei principali generi di enterobatteri (FAD = Fenilalanina deaminasi).

APIE20 – Sistema per identificare batteri enterici

(Biomerieux)



O	A	L	O	C	H	U	T	I		G	G	M	I	S	R	S	M	A	A	
N	E	D	D	I	2	R	C	N	Y		E	L	A	N	O	H	A	E	M	R
P	F	C	C	T	S	E	A	D	P		L	U	N	O	R	A	C	L	Y	A
G																				
+	-	++	-	-	-	-	+	-			-	+	+	-	++++	-	+			
+	-	-	+	-	-	-	-	+			-	+	+	+	++	-	-	++		
-	-	++	-	+	-	-	+	-			-	+	+	-	-	-	+-	-	+	

Una striscia di plastica con 20 mini-provette (con terreni disidratati) viene inocolata con una sospensione batterica pura in soluzione tampone.

Alcune provette (ADH, LDC, ODC, H2S, URE) sono ricoperte di olio minerale, per consentire reazioni anaerobiche.

Dopo incubazione (24 h a 37°C in camera umida) si leggono le reazioni, a seconda del viraggio del colore nelle provette. I risultati sono convertiti in un codice numerico, che identifica la specie batterica (tramite sistema computerizzato o manuale

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

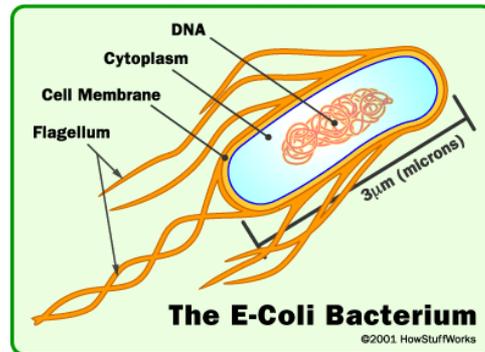
INFEZIONI EXTRAINTESTINALI

Spesso con origine endogena, opportunistica: infezioni urinarie, nosocomiali, 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. Ha molti diversi antigeni O, H, K, e specifici sierotipi sono associati ad aumentata virulenza

Possiede numerosi fattori di virulenza, fra cui **ADESINE** altamente specializzate ed **ESOTOSSINE**



Moltissimi E. coli sono presenti nel tratto gastroenterico, e le infezioni possono essere sia endogene che esogene (gastroenteriti, meningite neonatale). Di solito, le malattie da E. coli derivano dalla flora normale quando le difese sono compromesse. Ci sono ceppi (EIEC, ETEC, ecc.) particolarmente patogeni

Infez. 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. La presenza di adesine specifiche per l'epitelio vescicale previene l'eliminazione del batterio con la minzione

Setticemia.

Di solito origina da infez urinarie o gastrointestinali

E.Coli è uno dei più frequenti agenti di meningite neonatale (acquisita durante il parto)

Occasionalmente può dare infezioni endogene addominali (vie biliari, appendicite, peritonite) o infezioni respiratorie (bronchiti)

ETEC (enterotossico): è la più importante causa batterica di diarrea in bambini nei paesi in via di sviluppo, e la causa più comune della “diarrea del viaggiatore”. Trasmesso per via alimentare.

Ha fattori di colonizzazione (pili), che si legano a specifici recettori sulla membrana delle cellule intestinali e produce due potenti enterotossine, codificate da plasmidi:

LT labile al calore (simile alla tossina colerica, e può essere scambiato per colera in bambini denutriti): aumenta cAMP. Con secrezione di ioni e diffusione di acqua. Induce citochine proinfiammatorie

ST stabile al calore, aumenta cGMP, con effetti simili a LT.

Diagnosi di laboratorio: isolamento da feci, ELISA per rivelazione delle tossine, ibridazione con sonde molecolari per i geni LT e ST.

EIEC Enteroinvasivi: solo pochi sierotipi O causano dissenteria (feci con sangue e pus) con febbre, crampi addominali, localizzati soprattutto all'intestino crasso. Spesso infezione alimentare. Il fattore di adesione e di invasività è codificato da un plasmide. Dopo l'endocitosi, EIEC lisa il vacuolo endocitico, diffonde alle cellule adiacenti, causando distruzione tissutale e infiammazione.

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

EPEC enteropatogeno, causa diarrea acquosa in neonati in paesi poveri, distrugge i microvilli.

Diagnosi mediante sierotipizzazione con antisiero polivalente per i tipi EPEC conosciuti.

EHEC enteroemorragico O157:H7 è il sierotipo più importante.

Inizialmente diarrea acquosa, seguita da diarrea con sangue (colite emorragica) con crampi e vomito. Infez. alimentare (carni poco cotte, acqua, latte non pastorizzato, verdura cruda, frutta. Bassa dose infettante (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 tossine (Shiga), che impediscono la sintesi proteica.

EHEC nei campioni fecali può essere scarsamente presente, <1% di tutte le colonie di E.coli, *di solito* non fermenta il sobitolo.



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 incolori, mentre gli altri *E. coli* danno colonie rosa sorbitolo-positive.

Escherichia coli O157:H7

Sep 2006: Update on the recent infections from fresh spinach

[Disease Listing](#) |
 [General Information](#) |
 [Technical Information](#) |
 [Additional Information](#)

Clinical Features	Acute bloody diarrhea and abdominal cramps with little or no fever; usually lasts 1 week.
Etiologic Agent	<i>Escherichia coli</i> serotype O157:H7. Gram-negative rod-shaped bacterium producing Shiga toxin(s).
Incidence	An estimated 73,000 cases occur annually in the United States. Uncommonly reported in patients in less industrialized countries.
Sequelae	Hemolytic uremic syndrome (HUS): Persons with this illness have kidney failure and often require dialysis and transfusions. Some develop chronic kidney failure or neurologic impairment (e.g., seizures or stroke). Some have surgery to remove part of the bowel. Estimated 61 fatal cases annually; 3-5% with HUS die.
Costs	Estimated 2,100 hospitalizations annually in the United States. The illness is often misdiagnosed; therefore, expensive and invasive diagnostic procedures may be performed. Patients who develop HUS often require prolonged hospitalization, dialysis, and long-term follow-up.
Transmission	Major source is ground beef; other sources include consumption of unpasteurized milk and juice, sprouts, lettuce, and salami, and contact with cattle. Waterborne transmission occurs through swimming in contaminated lakes, pools, or drinking inadequately chlorinated water. Organism is easily transmitted from person to person and has been difficult to control in child day-care centers.
Risk Groups	All persons. Children <5 years old and the elderly are more likely to develop serious complications.

In USA, Agosto-Settembre 2006 spinaci contaminati con O157 hanno infettato 199 persone, di cui 31 hanno sviluppato sindrome uremica emolitica, e almeno 3 sono morti



Dicembre 2006: catena di ristoranti, origine dell'infezione non identificata 71 malati, 8 con sindr ur.emol.

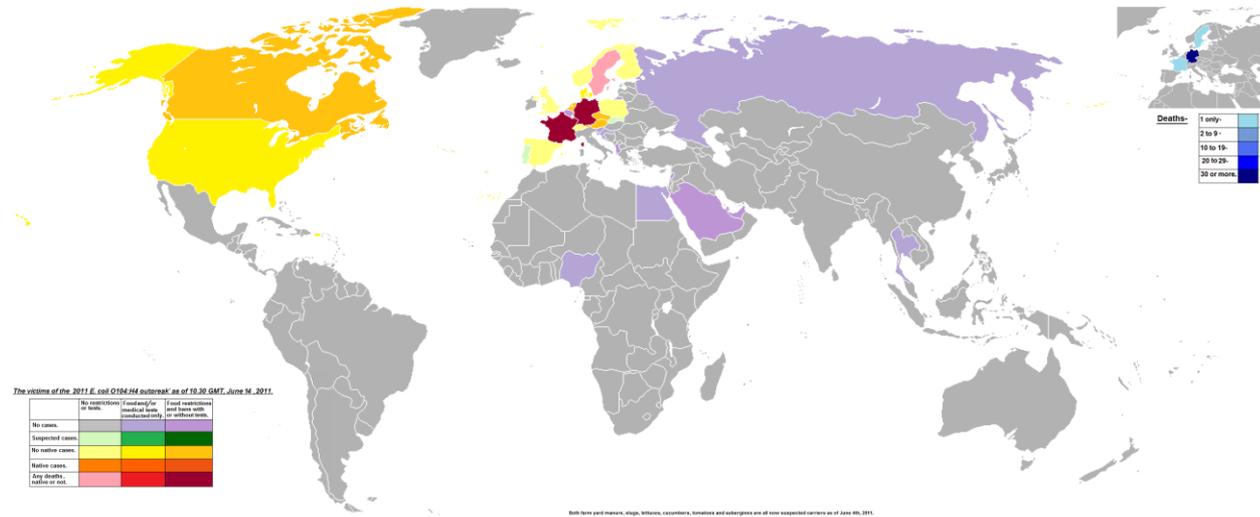
Aprile-Giugno 2007: 40 infezioni, polpette congelate, richiamate 1000 tonnellate di prodotto



Luglio-Ottobre 2007: pizza congelata (salame), 21 malati, 4 con sindr ur.emol., nessun morto



E. Coli 104:H4 outbreak



E. Coli 104:H4: outbreak in Germania Maggio 2011

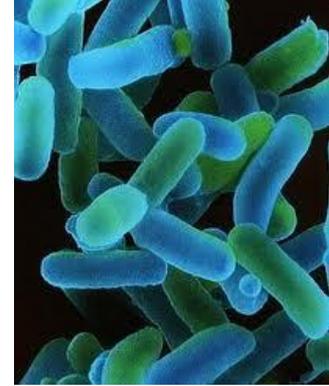
Provoca sindrome emolitica-uremica (HUS)

Causata da germogli di soia

Batterio ha acquisito i geni per la tossina Shigna (stx2): inibizione sintesi proteica

Shighella

Agente eziologico della “dissenteria bacillare”, produce una potente tossina citolitica “Shiga”. Estremamente infettante - bastano 10-200 batteri per dare malattia. In realtà l’analisi del DNA ha mostrato che si tratta di un **biograppo di E. coli**, però continua ad essere usato il termine shighella per evitare confusioni.



Breve incubazione (anche poche ore). Provoca scariche diarroiche mucosanguinolente, talora con lembi di mucosa. Infezione tramite cibi contaminati, favorita anche dalla trasmissione meccanica tramite mosche. Resistono alla barriera gastrica, specie se introdotti con abbondanti liquidi, e arrivati nell’intestino penetrano nella mucosa.

Non diffonde nell’organismo, ma produce una tossina “Shiga” che diffonde e provoca danni simili a E. coli EHEC (cefalea, stato soporoso, sindrome uremico emolitica)

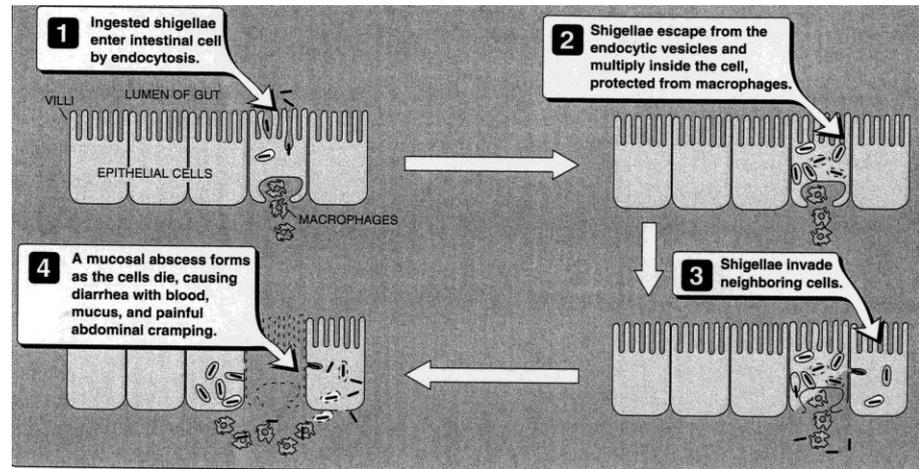
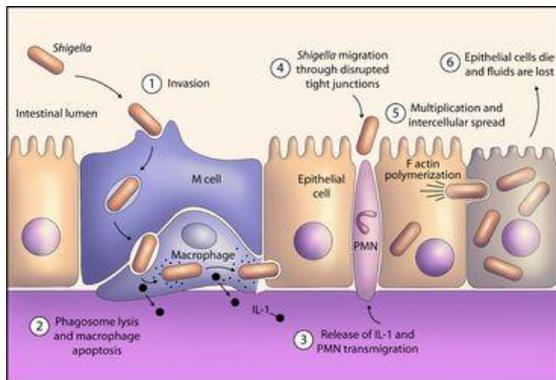


Figure 15.15
Mechanism of shigella infection causing diarrhea.

Negli USA 14,000 casi/anno confermati in laboratorio, e si stimano + di 400.000 casi

RIQUADRO 29-6. Schema riassuntivo delle infezioni da *Shigella*

Fisiologia e struttura

Bacilli gram-negativi.

Anaerobi facoltativi.

Fermentanti.

Ossidasi-negativi.

La membrana esterna rende i microrganismi sensibili all'essiccamento.

Il lipopolisaccaride consiste di polisaccaride O somatico esterno, core polisaccaridico (antigene comune) e lipide A (endotossina).

Si conoscono quattro specie: *S. sonnei* responsabile della maggior parte delle infezioni nei paesi industrializzati, *S. flexneri* di infezioni nei paesi in via di sviluppo e *S. dysenteriae* della maggior parte di infezioni gravi. *S. boydii* è il meno comunemente isolato.

Virulenza

Endotossina e geni per adesività, invasione e replicazione intracellulare.

Barriera di permeabilità della membrana esterna.

Esotossina (tossina Shiga) è prodotta da *S. dysenteriae*; blocca la sintesi delle proteine e produce danno endoteliale.

Colite emolitica (HC) e sindrome uremica-emolitica (HUS) associate a *Shigella*.

Epidemiologia

L'uomo è l'unico serbatoio per questi batteri.

La malattia diffonde da persona a persona attraverso il circuito oro-fecale.

Pazienti ad alto rischio di malattia sono bambini piccoli in centri di cura e nidi, fratelli e genitori di essi; omosessuali maschi.

Pochi microorganismi possono produrre malattia (altamente infettante).

Malattia diffusa in tutto il mondo senza incidenza stagionale (diffusione da persona a persona con un inoculo non cospicuo).

Malattie

Gastroenterite (shigellosi).

La principale forma è una diarrea inizialmente acquosa degenerante in 1-2 giorni in crampi addominali e tenesmo (con o senza feci sanguinolente).

Lo stato di portatore asintomatico si sviluppa in un esiguo numero di pazienti (serbatoio per infezioni successive).

Una forma severa di malattia è causata da *S. dysenteriae* (dissenterie batteriche).

Diagnosi

L'isolamento da campioni di feci richiede l'uso di terreni di coltura selettivi.

Terapia, profilassi e controllo

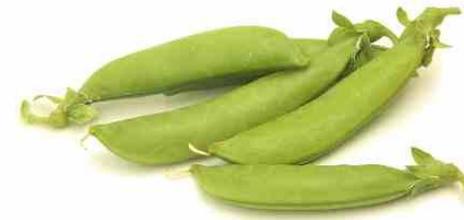
La terapia antibiotica velocizza il decorso della malattia sintomatica e della solidificazione delle feci.

La terapia dovrebbe essere eseguita a seguito di test di sensibilità *in vitro*.

La terapia empirica può essere iniziata con un fluorochinolone o trimetoprim/sulfametossazolo.

Si dovrebbero stabilire misure di controllo appropriate per l'infezione per prevenire la diffusione del microorganismo, incluso il lavaggio delle mani e l'opportuno smaltimento dei pannolini sporchi.

Shigellosi in Scandinavia dal Kenia - 2009



Causa: Piselli (sugar snaps)

Eurosurveillance, Volume 14, Issue 28, 16 July 2009

Rapid communications

AN OUTBREAK OF SHIGELLA DYSENTERIAE IN SWEDEN, MAY–JUNE 2009, WITH SUGAR SNAPS AS THE SUSPECTED SOURCE

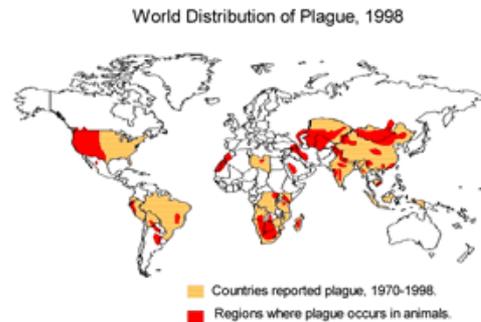
M Löfdahl¹, S Ivarsson (sofie.ivarsson@smi.se)¹, S Andersson¹, J Långmark¹, L Plym-Forshell²

We report an outbreak of *Shigella dysenteriae* type 2 infections during May–June 2009 in Sweden, involving 47 suspected cases of whom 35 were laboratory-confirmed. The epidemiological investigation based on interviews with the patients pointed at sugar snaps from Kenya as the source. *Shigella* was not detected in samples of sugar snaps. However, *Escherichia coli* was confirmed in three of four samples indicating contamination by faecal material. During April to May 2009 outbreaks with *Shigella* connected to sugar snaps from Kenya were reported from Norway and Denmark. In the three countries trace back of the indicated sugar snaps revealed a complex system with several involved import companies and distributors. In Sweden one wholesale company was identified and connections were seen to the Danish trace back. These three outbreaks question whether the existing international certification and quality standards that are in place to prevent products from contamination by faecal pathogens are strict enough.

Yersinia

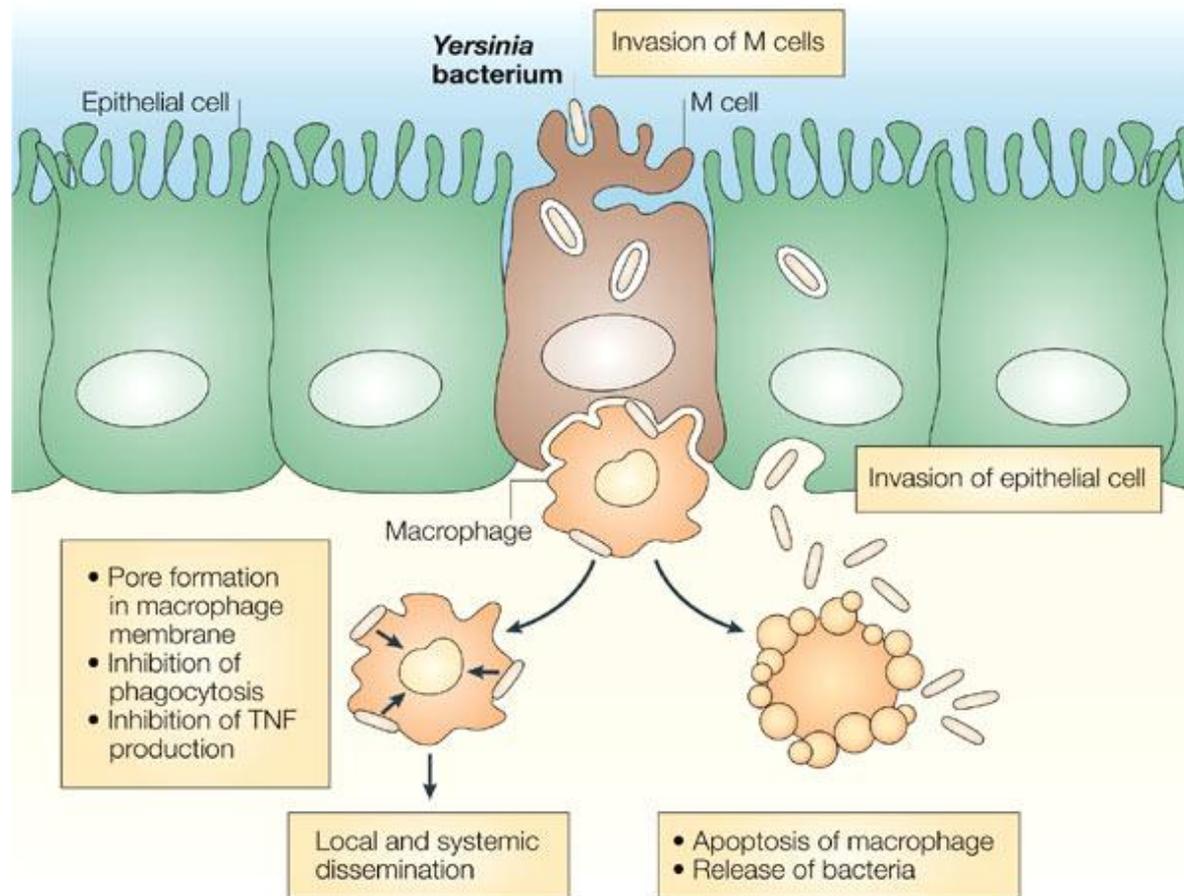
Si tratta di un genere di Enterobatteri che comprende 3 specie particolarmente patogene per l'uomo: **Y enterocolitica**, **Y pseudotuberculosis** (specie enteriche) e **Y. Pestis** (causa grave malattia sistemica). Si tratta di zoonosi, e l'uomo è per tutte le Y un ospite accidentale. Trasmessa di solito attraverso pulci infettate (da ratti)

In passato Y pestis ha causato gravissime pandemie. Quella del 1320, durata 5 anni, ha ucciso oltre il 30% della popolazione europea. USA: circa 10 casi all'anno (contagio da animali selvatici).
Mondo circa 3000 casi all'anno.



© 2004 Dennis Kunkel Microscopio, Inc.

Y enterocolitica and Y pseudotuberculosis



Salmonella

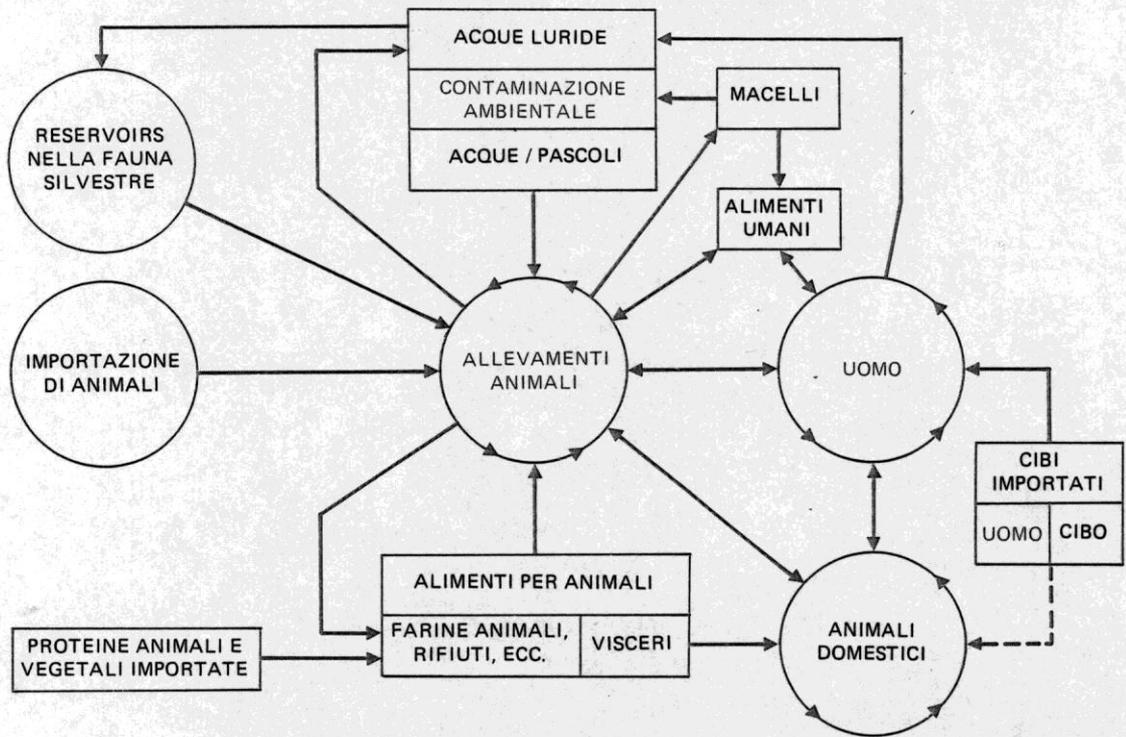
Numerosi ceppi, caratterizzati da antigeni O, H e Vi (analoghi a K). Non fermentano il lattosio. Molti ceppi sono ubiquitari, e possono causare gastroenteriti, i ceppi con **trasmissione interumana diretta orofecale** causano gravi forme sistemiche.

Tabella 21.3.

Principali quadri patologici sostenuti da *Salmonelle*.

1 - *Gastroenteriti*: sono le manifestazioni morbose che si osservano con maggiore frequenza, generalmente con tendenza alla guarigione spontanea, sono causate da *serovar* ubiquitari ampiamente diffusi in animali da allevamento (salmonellosi «minori»).

2 - *Salmonellosi sistemiche* (tifo e paratifi): esclusivamente da *serovar* adattati all'uomo (*Salmonella typhi*, *S. paratyphi A.*, etc.).



Salmonella e' diffusa in natura e si trova in quasi tutti gli animali. Negli USA si stimano 1.4 milioni di casi all'anno, con circa 30.000 casi confermati e più di 500 morti. Descritti casi di trasmissione da animali (tartarughe, ovini, volatili, ecc.)

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.

Figura 21.13.
Circolazione ambientale delle salmonelle «minori».

Gastroenterite. Malattia localizzata, con nausea, vomito, diarrea, febbre e crampi addominali, autolimitante (48-72h). Forme cliniche più gravi (batteriemie o infezioni focali a carico per esempio di ossa e meningi) che si verificano soprattutto in soggetti fragili (anziani, bambini e soggetti con deficit a carico del sistema immunitario). 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). Sono particolarmente suscettibili i soggetti affetti da acloridria (disfunzione dell'apparato digerente, consistente nell'assenza di acido cloridrico nel succo gastrico) e da malattie neoplastiche, paz. in terapia con farmaci anti-acido, in pregressa o concomitante terapia antibiotica ad ampio spettro, e/o in terapia immunosoppressiva, paz che hanno subito interventi chirurgici a carico dell'apparato gastrointestinale. La gravità della malattia è in relazione al sierotipo infettante, al numero di microrganismi ingeriti e a fattori di resistenza del paziente. In particolare, a livelli di acidità gastrica ridotti corrispondono maggiori probabilità di manifestare diarrea. Ai germi che non vengono neutralizzati dalla secrezione acida dello stomaco l'intestino umano risponde con una reazione infiammatoria che provoca il fenomeno diarroico.

Tifo addominale (o febbre tifoide), causato a S. typhi, patogeno esclusivamente umano. Incubazione 7-14 giorni, compare febbre che nella prima settimana ha andamento "a sega", e poi si mantiene elevata 39-40°C per una settimana, per poi calare progressivamente. Sintomi a carico del digerente (anoressia, ecc), del nervoso (stordimento), del circolatorio (ipotensione), urinario (albuminuria), con complicanze diverse e gravi (emorragie intestinali, peritonite), eliminate dalle terapia antibiotica. Dopo la guarigione clinica, S. typhi può persistere a lungo, (soprattutto in colecisti), con eliminazione tramite feci. Possibili infezioni asintomatiche o subcliniche (portatori sani).

Le forme sistemiche causate da altre Salmonelle (paratifi) sono di solito meno gravi.

Serratia marcescens



Serratia marcescens

Dopo aver prodotto un pigmento rosso intenso (la prodigiosina), marcisce velocemente in una massa fluida mucillaginosa.

S. marcescens è un patogeno umano responsabile di infezioni ospedaliere, in particolare delle infezioni alle vie urinarie e delle infezioni dovute a lesioni della cute

S. marcescens può causare congiuntiviti, cheratiti (infiammazioni alla cornea), oftalme (infiammazioni dell'occhio) e infezioni al dotto lacrimale. È comune nell'apparato respiratorio e urinario negli adulti, mentre nei bambini attacca principalmente il sistema gastrointestinale.