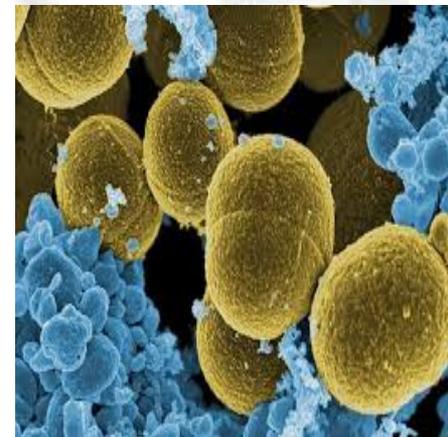
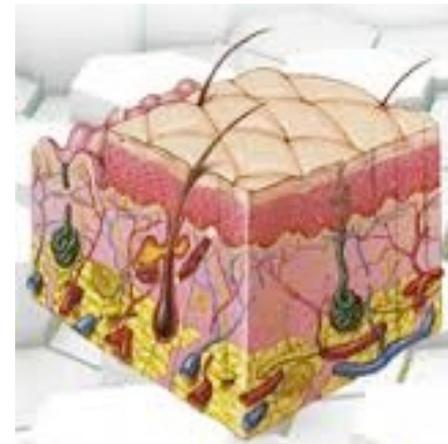


INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI SSTI



DEFINIZIONE

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTIs, skin and soft tissue infections), costituiscono un insieme di patologie di frequente osservazione medica, che possono manifestarsi con caratteristiche diverse per quanto riguarda:

- sede
- localizzazione
- caratteristiche cliniche
- agente eziologico.

La gravità del processo infettivo varia in relazione non solo alla **profondità dei piani interessati**, ma anche alle **condizioni cliniche del paziente**, alla presenza di malattie concomitanti e alla virulenza del microrganismo patogeno.

La classificazione di tali infezioni si avvale di criteri diversi che possono tener conto della sede anatomica, distinguendo dunque le infezioni in superficiali e profonde, del luogo di acquisizione, suddividendole in comunitarie e nosocomiali.

Strati della cute

Epidermide

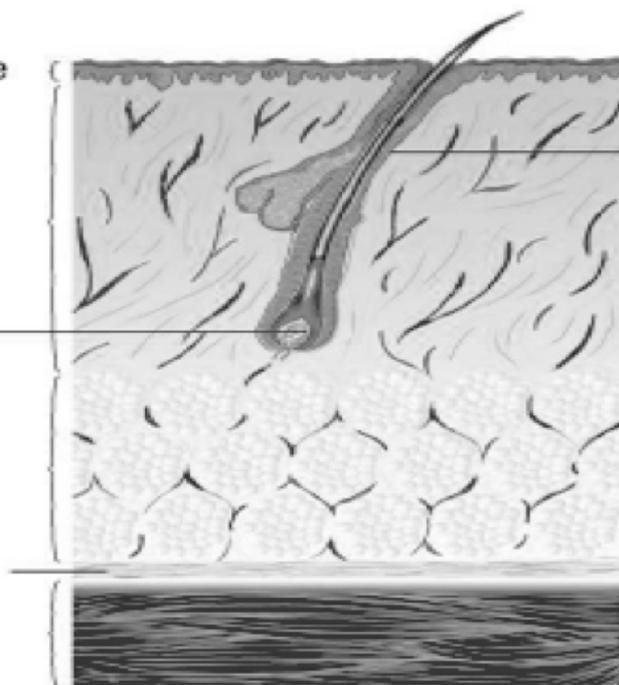
Derma

Follicolo pilifero

Pannicolo adiposo

Fascia

Muscolo



Infezione

Impetigine

Follicolite

Erisipela

Cellulite

Fascite
necrotizzante

Agente eziologico

S. aureus, *Str. pyogenes*

S. aureus

Str. pyogenes

Str. pyogenes (comune)
S. aureus (non comune)
H. influenzae (raro)
Altri (rari)

Str. pyogenes
o flora intestinale
mista

CLASSIFICAZIONE (1)

I criteri classificativi delle SSTI utilizzano aspetti anatomici, patogenetici ed epidemiologici raggruppando le SSTI in infezioni non complicate e complicate secondo un crescente livello di gravità clinica:

- 1) Infezioni **non complicate Superficiali** (impetigine) e **Profonde** (erisipela, cellulite associate ai follicoli piliferi follicolite, foruncolosi, ascessi)
- 2) Infezioni **complicate** (Infezioni acute della ferita trauma, morso di animale, post-operatorie Infezioni croniche della ferita infezione del piede diabetico, ulcere da stasi venosa, ulcere da decubito)
- 3) **Fascite necrotizzante**
- 4) **Mionecrosi**

CLASSIFICAZIONE (2)

- SSTI distinte in infezioni **primarie** e **secondarie**:
- **PRIMARIE** sono quelle che insorgono su cute sana e che sono abitualmente causate da *Streptococcus pyogenes* o da *Staphylococcus aureus*;
- **SECONDARIE** sono quelle che vanno a determinarsi su lesioni croniche preesistenti della cute (eczema, dermatite atopica) o in quei soggetti che presentano dei fattori predisponenti quali l'insufficienza vascolare periferica, la neuropatia sensoriale, il diabete, corpi estranei, obesità, traumi chirurgici o accidentali.

CLASSIFICAZIONE (3)

L'**IDSA** (Infectious Diseases Society of America) si avvale di criteri classificativi “misti” che includono non solo gli aspetti etio-patogenetici ed epidemiologici, ma che tengono conto anche delle valutazioni relative alla gravità:

- Infezioni **non necrotizzanti** impetigine, ascesso, erisipela, cellulite
- Infezioni **necrotizzanti** fascite necrotizzante, miosite streptococcica, polimiositi, celluliti necrotizzanti, gangrena di Fournier, mionecrosi da Clostridium
- Infezioni da **morso** di animale o umano
- Infezioni del **sito chirurgico**
- Infezioni nell'ospite **immunocompromesso**

EPIDEMIOLOGIA

- SSTIs: una delle sedi più frequenti di infezione batteriche nell'uomo; a causa dell'ampia variabilità una determinazione precisa della loro incidenza e prevalenza risulta difficile
- Rappresentano la 28a più frequente diagnosi tra i pazienti ospedalizzati e una delle più frequenti indicazioni al trattamento antibiotico
- Tasso di incidenza sia 24,6 per 1.000 soggetti/anno, ma poiché la maggioranza delle SSTI tende a risolversi in un periodo di tempo compreso tra 7 e 10 giorni la stima della sua prevalenza è ampiamente variabile. Tra i pazienti ospedalizzati la prevalenza stimata è del 7-10%.

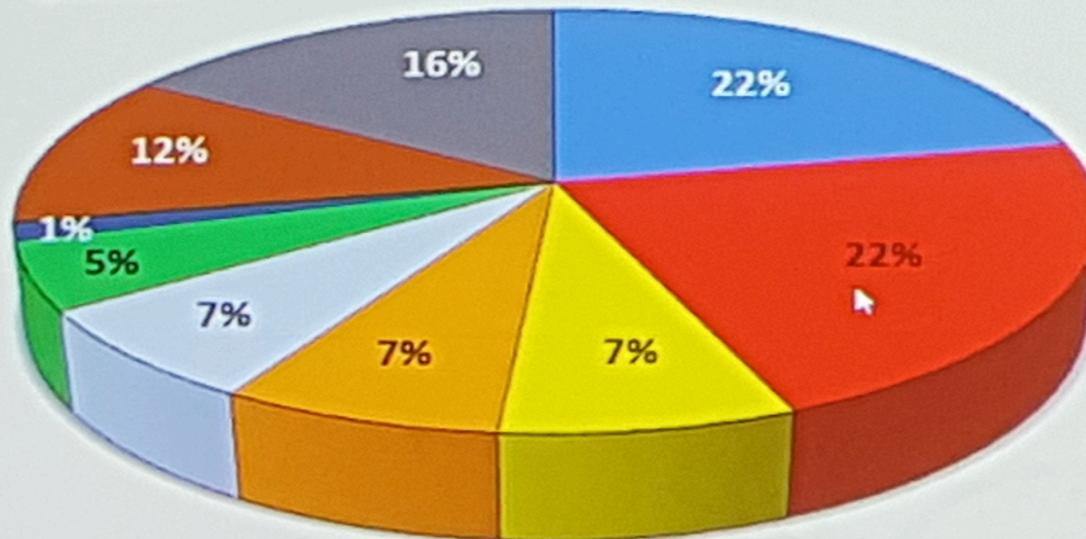
EPIDEMIOLOGIA LOCALE

- L'incidenza delle SSTI è in aumento in relazione al diffuso invecchiamento della popolazione, all'aumentato numero di pazienti critici, all'aumentato numero di soggetti immunocompromessi (neoplasie, HIV, trapiantati), emergenza di nuovi patogeni (**MDR**)
- **Ospedale Sant'Anna di Ferrara:**
- **1.277** pazienti dimessi con diagnosi di SSTI (Gennaio 2009-Dicembre 2013)
- **Fasciti** e altre infezioni severe dei tessuti molli (da 6 nel 2015 a 22 nel 2016) prevalentemente in soggetti con comorbidità multiple.

FATTORI DI RISCHIO

Patologie concomitanti alle SSTI nella popolazione in esame

- Diabete mellito
- Insufficienza renale
- Pregresso intervento chirurgico
- Insufficienza epatica
- Nessuna
- Malattia cardiovascolare
- BPCO
- Malattia neoplastica
- Altro



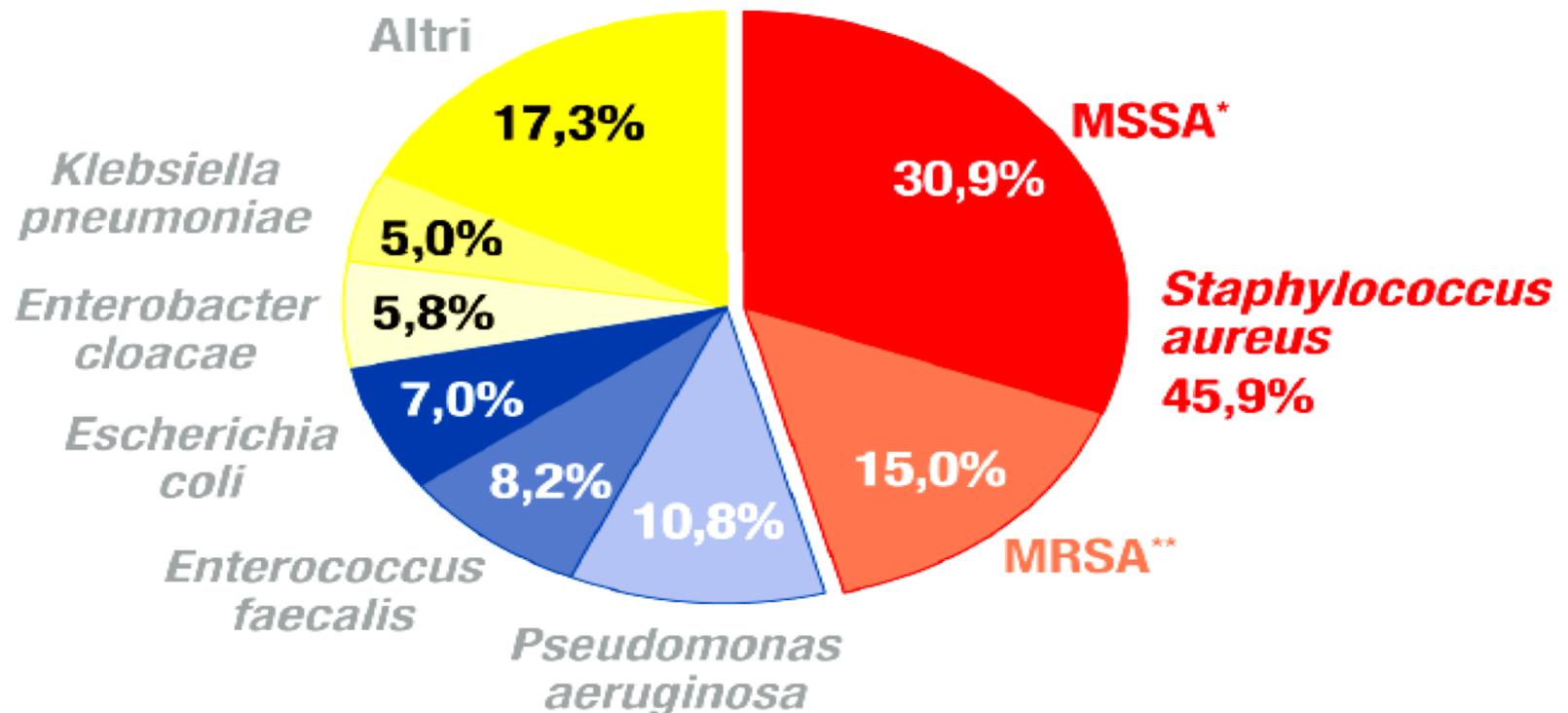
ETIOLOGIA COMUNITARIA

- Causa frequente di SSTIs sono i germi **Gram +**
- Un' indagine condotta in 38 centri medici statunitensi e canadesi ha rivelato come agente etiologico più comunemente coinvolto lo **Staphylococcus Aureus (43%)**
- Altri patogeni coinvolti sono Streptococchi β -emolitici e bacilli Gram -, inclusi *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. e altri Enterobatteri

ETIOLOGIA NOSOCOMIALE

PREVALENZA DEI PATOGENI ISOLATI NELLE SSTI

1404 isolati batterici da SSTI in pazienti ospedalizzati



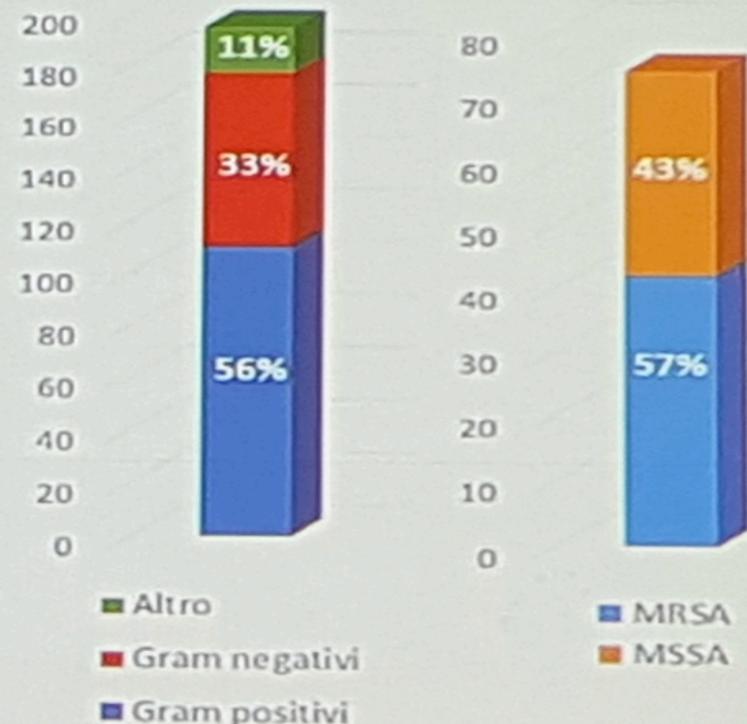
*MSSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile

**MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

ETIOLOGIA NEGLI OSPEDALI ITALIANI

Specie batterica isolata	Numero ceppi	
Gram positivi	108	(56%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	74	(38,2%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	(6,7%)
Stafilococchi coagulasi negativi	9	(4,6%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	(3,6%)
<i>Enterococcus faecium</i>	4	(2,2%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	(0,5%)
Gram negativi	64	(33%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	32	(16,5%)
<i>Escherichia coli</i>	13	(6,7%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	(3,1%)
<i>Proteus spp.</i>	5	(2,6%)
<i>Enterobacter spp.</i>	5	(2,6%)
<i>Klebsiella spp</i>	3	(1,5%)
Altro	22	(11%)
Totale	194	

Specie batteriche isolate dai 142 esami culturali ad esito positivo



ETIOLOGIA NEGLI OSPEDALI ITALIANI

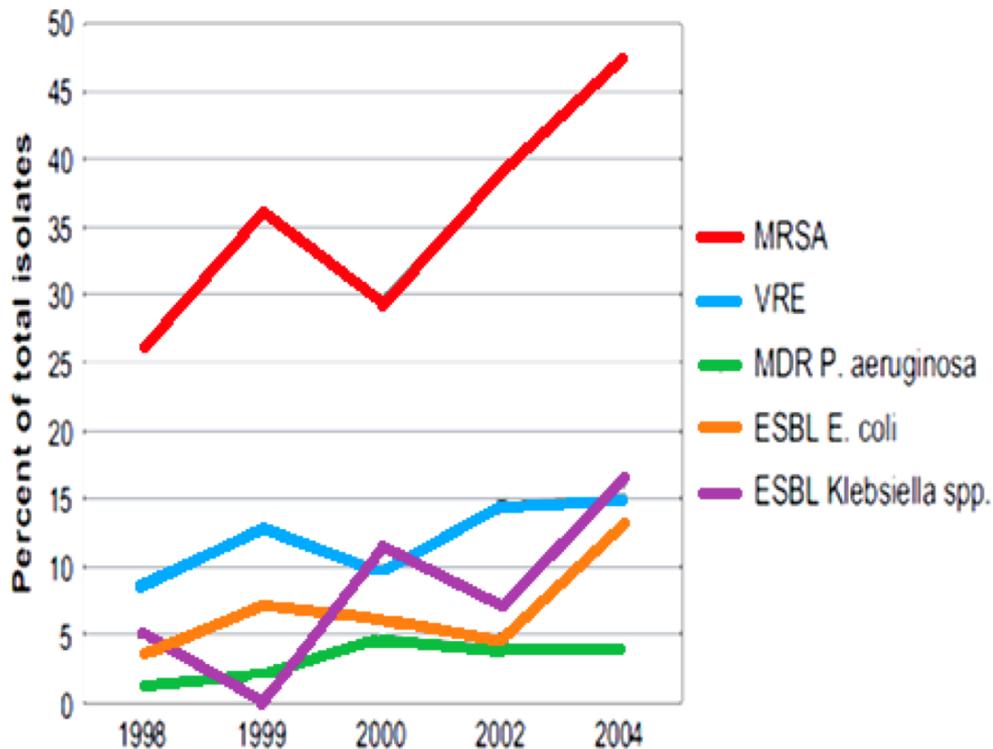
Specie batteriche isolate dai 142 esami culturali ad esito positivo

- *S. aureus*
- *Pseudomonas spp.*
- *E. coli*
- *Enterococcus faecalis*
- *Stafilococchi coag.neg*
- *S. agalactiae*
- *Acinetobacter spp.*
- *Proteus spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *E. faecium*
- *Klebsiella spp.*
- *altre Enterobacteriaceae*
- *altri Streptococchi b-emo.*
- *S. pyogenes*
- *altro*



ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Trends in key antimicrobial resistance
Sentry Program 1998 - 2004



SENTRY Program USA-Canada (1998-2004)

- MRSA 25% → > 45%
- VRE 9% → 15%
- E.coli ESBL+ 3% → 14%
- K.pneumoniae ESBL + 5% → > 15%
- P. aeruginosa MDR 1% → < 5%

ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Implicazioni cliniche dell'antibiotico-resistenza:

- Durata ricovero
- Complicanze
- Mortalità

In Europa si è stimato che l'antibiotico-resistenza sia responsabile di 25.000 decessi all'anno con costo annuale di 1,5 miliardi di euro in termini di spese sanitarie e perdita di produttività.

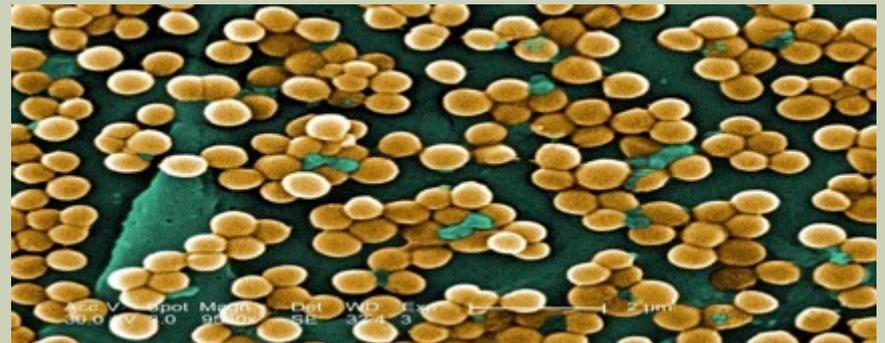
La complessità dell'antibiotico resistenza :

- Eccesivo e inappropriato uso di antibiotici in ambito medico e veterinario;
- Aumento della pressione selettiva dei ceppi resistenti;
- Aumento delle infezioni intra-ospedaliere da microorganismi resistenti;
- Viaggi internazionali.

STAFILOCOCCCHI

- Cocchi Gram +
- Famiglia delle *Micrococcaceae*
- Caratteristica disposizione a grappolo
- Classificazione in base alla capacità di elaborare la **COAGULASI**, enzima che provoca coagulazione del plasma (addizionato di citrati o ossalati):
 - Stafilococchi Coagulasi Positivi (*S. aureus*)
 - Stafilococchi Coagulasi Negativi (**CONs**: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, ecc)

Colonie di Stafilococchi su Agar Sale Mannite: a destra colonie gialle di probabile *S. aureus*, a sinistra stafilococchi non patogeni



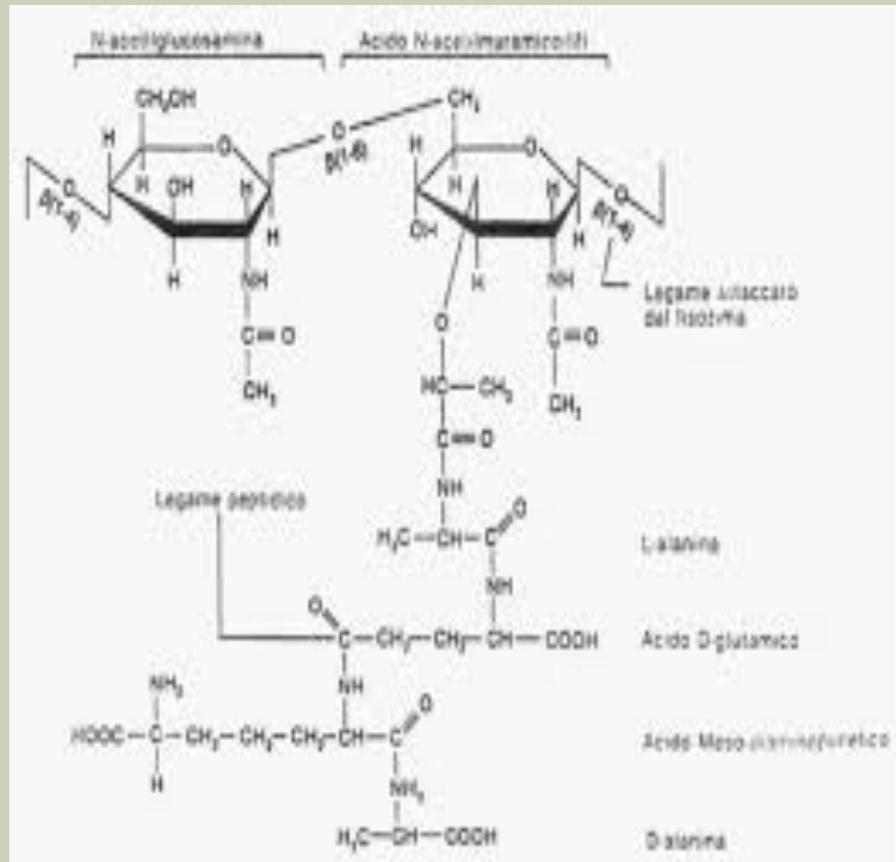
PATOGENICITA'

■ Peptidoglicano:

Pirogeno, stimola rilascio di Citochine

■ Proteina A:

Legata covalentemente al Peptidoglicano è in grado di Interagire con le IgG attivando il Complemento e la produzione di fattori chemotattici che richiamano PMN nel sito d'infezione.





SREPTOCOCCHI

- Cocchi Gram +
- Disposti in coppie o catenelle
- Sulla base del loro comportamento in Agar Sangue si dividono in :
 - S. alpha emolitici o viridanti: determinano attorno alle colonie un alone verdastro di emolisi parziale
 - **S. Beta emolitici (piogenici)**: producono un alone chiaro segno di emolisi completa
 - S. gamma emolitici: non provocano alcuna emolisi.



Beta Hemolysis



Alpha Hemolysis



Gamma Hemolysis

CLASSIFICAZIONE DI LANCEFIELD

- Sulla base della presenza sulla superficie cellulare di antigeni gruppo specifici (di natura polisaccaridica) vengono distinti numerosi gruppi, contrassegnati con lettere dell'alfabeto maiuscole, dalla A alla H e dalla K alla G.
- Nel gruppo A è compresa un'unica specie: **S. Beta emolitico di gruppo A**
- Gli antigeni di gruppo provocano la formazione di anticorpi non protettivi.



S. PYOGENES BETA EMOLITICO DI GRUPPO A

- Parete cellulare contiene oltre agli antigeni gruppo-specifici, antigeni proteici, in particolare **PROTEINA M** (di cui esistono oltre 80 sierotipi)
- La **PROTEINA M** influenza strettamente la virulenza: è in grado di legarsi al fibrinogeno, alla fibronectina, alla Beta2-microglobulina, favorisce l'adesione del microrganismo alla cellula ospite ed esercita interferenza con la fagocitosi
- Induce la formazione di anticorpi protettivi responsabili di un'immunità tipo-specifica

PATOGENICITA'

- **Esotossina pirogenica A:** responsabile della Scarlattina, presenta notevoli analogie con alcune tossine stafilococciche (es. TSST-1)
- **Esotossina pirogenica B:** proteinasi streptococcica, implicata nella patogenesi della fascite necrotizzante
- **Streptolisine:** lisano un'ampia varietà di cellule, incluse le emazie. La Streptolisina O provoca la comparsa di anticorpi non protettivi (antistreptolisine) che possono persistere a titolo elevato anche per diversi mesi.
- Streptochinasi
- Streptoialuronidasi
- DNA-asi

ERISIPELA-CELLULITE

■ DERMO-EPIDERMITE

- Lesione flogistica essudativa del connettivo sottocutaneo con edema, congestione vasale, infiltrazioni perivasali dapprima linfo-monocitarie e successivamente PMN.
- Esordio brusco: febbre elevata, malessere, cefalea, comparsa di chiazza eritematosa di colorito rosso intenso, liscia e lucida.
- La lesione cutanea tende ad estendersi pur rimanendo delimitata da un caratteristico orletto (segno dello scalino). Possibile la comparsa di lesioni bollose.
- Complicanza più frequente: **SEPSI**

















DIAGNOSI

- Essenzialmente clinica
- Difficoltosa la diagnosi microbiologica
- Esame emoculturale in caso di febbre
- Tampone microbiologico (in particolare nelle forme suppurative), di scarsa utilità
- Ecografia cute e tessuti molli della parte interessata per escludere coinvolgimento fasciale

DIAGNOSI

Indagini microbiologiche nella diagnosi delle SSTI

Indagini microbiologiche	Casi
Effettuate	176 (60,3%)
Non effettuate	78 (30,7%)

SSTI diagnosticata nei casi senza indagine microbiologica	Casi
Cellulite	39 (50%)
Erisipela	21 (27%)
Ascesso	5 (6,4%)
Infezione acuta ferita trauma	4 (5,1%)
Flemmone	3 (3,8%)
Infezione ferita chirurgica	2 (2,6%)
Altro	4 (5,1%)
Totale	78

TERAPIA

Table 2. Antimicrobial Therapy for Staphylococcal and Streptococcal Skin and Soft Tissue Infections

Disease Entity	Antibiotic	Dosage, Adults	Dosage, Children ^a	Comment
Impetigo ^b (Staphylococcus and Streptococcus)	Dicloxacillin	250 mg qid po	N/A	N/A
	Cephalexin	250 mg qid po	25–50 mg/kg/d in 3–4 divided doses po	N/A
	Erythromycin	250 mg qid po ^c	40 mg/kg/d in 3–4 divided doses po	Some strains of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes may be resistant.
	Clindamycin	300–400 mg qid po	20 mg/kg/d in 3 divided doses po	N/A
	Amoxicillin-clavulanate	875/125 mg bid po	25 mg/kg/d of the amoxicillin component in 2 divided doses po	N/A
	Retapamulin ointment Mupirocin ointment	Apply to lesions bid Apply to lesions bid	Apply to lesions bid Apply to lesions bid	For patients with limited number of lesions For patients with limited number of lesions
MSSA SSTI	Nafcillin or oxacillin	1–2 g every 4 h IV	100–150 mg/kg/d in 4 divided doses	Parental drug of choice; inactive against MRSA
	Cefazolin	1 g every 8 h IV	50 mg/kg/d in 3 divided doses	For penicillin-allergic patients except those with immediate hypersensitivity reactions. More convenient than nafcillin with less bone marrow suppression
	Clindamycin	600 mg every 8 h IV or 300–450 mg qid po	25–40 mg/kg/d in 3 divided doses IV or 25–30 mg/kg/d in 3 divided doses po	Bacteriostatic; potential of cross-resistance and emergence of resistance in erythromycin-resistant strains; inducible resistance in MRSA
	Dicloxacillin	500 mg qid po	25–50 mg/kg/d in 4 divided doses po	Oral agent of choice for methicillin-susceptible strains in adults. Not used much in pediatrics
	Cephalexin	500 mg qid po	25–50 mg/kg/d 4 divided doses po	For penicillin-allergic patients except those with immediate hypersensitivity reactions. The availability of a suspension and requirement for less frequent dosing
	Doxycycline, minocycline	100 mg bid po	Not recommended for age <8 y ^d	Bacteriostatic; limited recent clinical experience
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1–2 double-strength tablets bid po	8–12 mg/kg (based on trimethoprim component) in either 4 divided doses IV or 2 divided doses po	Bactericidal; efficacy poorly documented
MRSA SSTI	Vancomycin	30 mg/kg/d in 2 divided doses IV	40 mg/kg/d in 4 divided doses IV	For penicillin allergic patients; parenteral drug of choice for treatment of infections caused by MRSA
	Linezolid	600 mg every 12 h IV or 600 mg bid po	10 mg/kg every 12 h IV or po for children <12 y	Bacteriostatic; limited clinical experience; no cross-resistance with other antibiotic classes; expensive
	Clindamycin	600 mg every 8 h IV or 300–450 mg qid po	25–40 mg/kg/d in 3 divided doses IV or 30–40 mg/kg/d in 3 divided doses po	Bacteriostatic; potential of cross-resistance and emergence of resistance in erythromycin-resistant strains; inducible resistance in MRSA. Important option for children
	Daptomycin	4 mg/kg every 24 h IV	N/A	Bactericidal; possible myopathy
	Ceftaroline	600 mg bid IV	N/A	Bactericidal
	Doxycycline, minocycline	100 mg bid po	Not recommended for age <8 y ^d	Bacteriostatic; limited recent clinical experience
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1–2 double-strength tablets bid po	8–12 mg/kg/d (based on trimethoprim component) in either 4 divided doses IV or 2 divided doses po	Bactericidal; limited published efficacy data

FASCITE NECROTIZZANTE

- La più grave infezione della cute e del tessuto sottocutaneo
- Infezione a rapida estensione ed evoluzione necrotizzante, con progressiva distruzione della fascia e del grasso sottocutaneo
- La muscolatura può essere risparmiata grazie alla funzione limitante della fascia muscolare, ma si può verificare mionecrosi con estensione lungo i piani della fascia.
- Sono descritte 2 forme di fascite necrotizzante:
 - TIPO 1: **ETIOLOGIA POLIMICROBICA** (spesso con compartecipazione di anaerobi)
 - TIPO 2: **S. PIOGENE** produttore di esotossine pirogeniche A e B

CLINICA

- Sede di localizzazione: AAll subito seguiti dagli AASS.
- Sintomo predominante è il dolore, seguito da anestesia allorchè i verifica la necrosi tissutale.
- La cute è inizialmente eritematosa, calda, tumefatta, in assenza di una netta demarcazione con la cute circostante.
- Successivamente rapida insorgenza di chiazze grigio-bluastre o violacee con bolle dal contenuto di colore marrone.
- Rapida evoluzione in franca gangrena, associata talora a mionecrosi
- E' presente iperpiressia, stato tossico e spesso si instaura uno stato di shock settico con insufficienza multiorgano





















DIAGNOSI

- Sospetto clinico
- TC o RMN migliore definizione dell'interessamento del piano fasciale
- Diagnosi microbiologica:
 - emocoltura
 - Tampone microbiologico (campionamento profondo)
 - coltura di tessuto
- Approccio chirurgico (diagnostico/terapeutico)

TERAPIA ANTIMICROBICA

Table 4. Treatment of Necrotizing Infections of the Skin, Fascia, and Muscle

Type of Infection	First-line Antimicrobial Agent	Adult Dosage	Pediatric Dosage Beyond the Neonatal Period	Antimicrobial Agent for Patients With Severe Penicillin Hypersensitivity
Mixed infections	Piperacillin-tazobactam plus vancomycin	3.37 g every 6–8 h IV 30 mg/kg/d in 2 divided doses	60–75 mg/kg/dose of the piperacillin component every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV	Clindamycin or metronidazole ^a with an aminoglycoside or fluoroquinolone
	Imipenem-cilastatin	1 g every 6–8 h IV	N/A	N/A
	Meropenem	1 g every 8 h IV	20 mg/kg/dose every 8 h IV	
	Ertapenem	1 g daily IV	15 mg/kg/dose every 12 h IV for children 3 mo–12 y	
	Cefotaxime plus metronidazole or clindamycin	2 g every 6 h IV 500 mg every 6 h IV 600–900 mg every 8 h IV	50 mg/kg/dose every 6 h IV 7.5 mg/kg/dose every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV	N/A
<i>Streptococcus</i>	Penicillin plus clindamycin	2–4 million units every 4–6 h IV (adult) 600–900 mg every 8 h IV	60 000–100 000 units/kg/dose every 6 h IV 10–13 mg/kg/dose every 8 h IV	Vancomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin, daptomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafcillin	1–2 g every 4 h IV	50 mg/kg/dose every 6 h IV	Vancomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin, daptomycin
	Oxacillin	1–2 g every 4 h IV	50 mg/kg/dose every 6 h IV	
	Cefazolin	1 g every 8 h IV	33 mg/kg/dose every 8 h IV	
	Vancomycin (for resistant strains)	30 mg/kg/d in 2 divided doses IV	15 mg/kg/dose every 6 h IV	
	Clindamycin	600–900 mg every 8 h IV	10–13 mg/kg/dose every 8 h IV	Bacteriostatic; potential cross-resistance and emergence of resistance in erythromycin-resistant strains; inducible resistance in MRSA ^b
<i>Clostridium</i> species	Clindamycin plus penicillin	600–900 mg every 8 h IV	10–13 mg/kg/dose every 8 h IV	N/A
		2–4 million units every 4–6 h IV (adult)	60 000–100 000 units/kg/dose every 6 h IV	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Doxycycline plus ciprofloxacin or ceftriaxone	100 mg every 12 h IV 500 mg every 12 h IV 1 to 2 g every 24 h IV	Not recommended for children but may need to use in life-threatening situations	N/A
<i>Vibrio vulnificus</i>	Doxycycline plus ceftriaxone or cefotaxime	100 mg every 12 h IV 1 g qid IV 2 g tid IV	Not recommended for children but may need to use in life-threatening situations	N/A

Abbreviations: IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; N/A, not applicable; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

^a If staphylococcus present or suspected, add an appropriate agent.

^b If MRSA is present or suspected, add vancomycin not to exceed the maximum adult daily dose.

TERAPIA

Confronto con la letteratura: Terapia antibiotica

