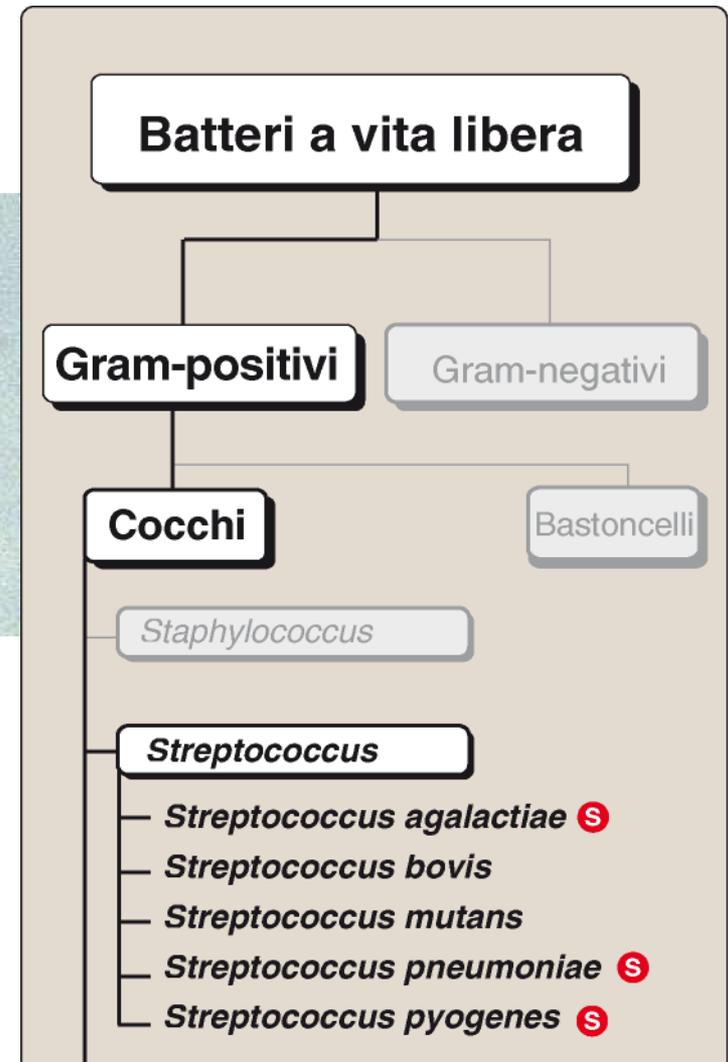
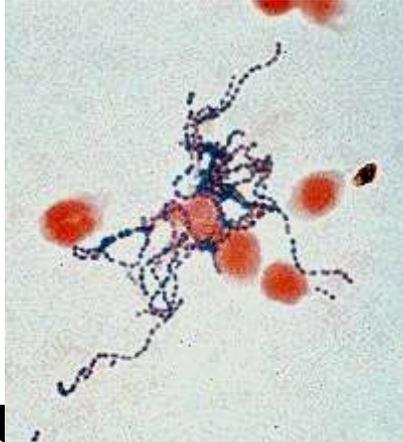


STREPTOCOCCHI

- **Gram +**
- **Cocchi (1 micron)**
- **Disposti a catenella**
- **Immobili**
- **Capsulati**
- **Aerobi-anaerobi facoltati**
- **Catalasi negativi (Stafilococchi catalasi +)**
- **Ossidasi negativi**
- **Asporigeni**
- **Esigenti: crescono su agar-sangue**



Insieme agli Stafilococchi costituiscono il gruppo più importante di cocchi Gram+ dal punto di vista clinico.

ASPETTI GENERALI

Le malattie includono manifestazioni diverse, a seconda del tipo di Streptococco:

- infezioni dell'**orofaringe** e della **cute** (*S. pyogenes*),
- colonizzazione del tratto genitale femminile con **sepsi neonatale** (*S. agalactiae*),
- **polmonite**, **otite media** e **meningite** (*S. pneumoniae*),
- **endocardite** (gruppo *S. viridanti*).

CLASSIFICAZIONE

**Gli Streptococchi vengono
classificati in 2 modi:**

- 1. Proprietà emolitiche**
- 2. Antigeni di superficie**

CLASSIFICAZIONE proprietà emolitiche

Su **agar-sangue** si possono comportare in 3 modi diversi:

α-emolitici: (viridanti) causano una emolisi incompleta delle emazie, alterando l'emoglobina

β-emolitici: causano emolisi completa delle emazie, con formazione di un'area chiara attorno alla colonia

γ-emolitici: non emolitici, non causano alcuna alterazione in agar-sangue



CLASSIFICAZIONE Gruppi sierologici

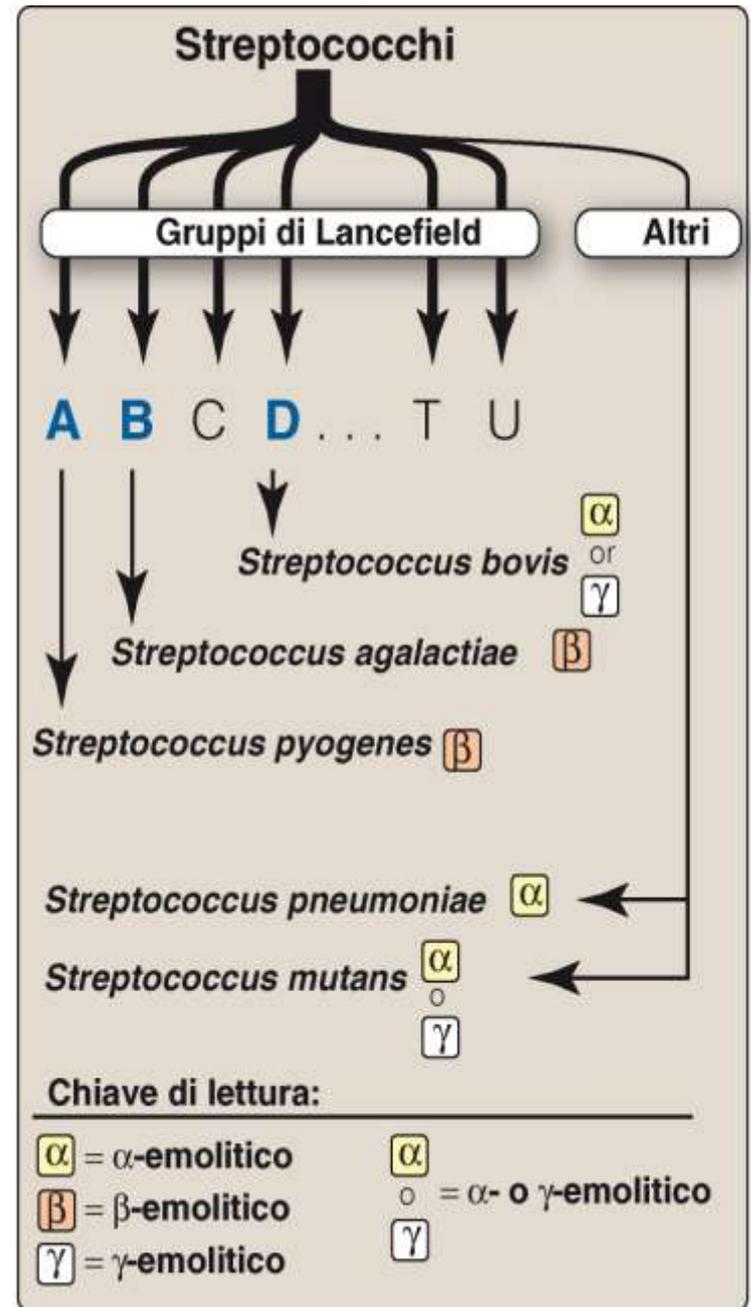
(Lancefield)

Gli Streptococchi hanno un polisaccaride nella parete (**polisaccaride C**), antigenico, legato covalentemente al peptidoglicano, tipico per ogni gruppo.

Gruppi identificati con **lettere A,B, ...fino alla lettera U**.

Non sovrapponibili al comportamento emolitico.

Quelli clinicamente più importanti appartengono ai **gruppi A e B**.



STREPTOCOCCHI β -EMOLITICI DI GRUPPO A

Il membro clinicamente più importante di questo gruppo è uno degli agenti patogeni più diffusi al mondo:

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pyogenes



Streptococco β -emolitico di gruppo A.

E' responsabile di **diverse patologie**.

Può invadere la cute o le mucose apparentemente intatte, causando infezioni rapidamente progressive.

Anche un inoculo di lieve entità può causare infezione.

A differenza degli Stafilococchi, *S. pyogenes* ha **scarsa possibilità di sopravvivenza nell'ambiente**: quindi il suo habitat è rappresentato da pazienti infetti e portatori sani (nei quali risiede su pelle e mucose).

EPIDEMIOLOGIA

L'uomo è il principale serbatoio di *S. pyogenes* in natura, e lo ospita su cute e mucose.

Può colonizzare **l'orofaringe** senza dare malattia (stato di portatore). Si trovano spesso anche in intestino, vagina, cute.

La **trasmissione è interumana** attraverso **aerosol** respiratorio, specie in ambienti affollati, oppure attraverso lesioni della pelle dopo **contatto diretto**.

Fattori di virulenza di *S. pyogenes*

- 1. Strutture legate alla parete**
- 2. Tossine**
- 3. Enzimi**

1. Fattori legati alla parete

1. CAPSULA di acido ialuronico, identico a quello del connettivo umano, non immunogena ed antifagocitaria.

2. PARETE:

Fibrille: presenti alla superficie della cellula (aspetto a “spazzola”), oltre alla funzione di adesine, contengono il principale fattore di virulenza: la **proteina M** (il batterio non è patogeno senza tale proteina)

Acidi lipoteicoici (LTA): adesina

Polisaccaride C (gruppo A): principale antigene di superficie, ramnosio e N-acetilglucosamina.

Proteina F: è una adesina che lega la fibronectina, presente sulle cellule dell’epitelio faringeo

S. pyogenes ha oltre 10 diversi antigeni con funzioni di adesine

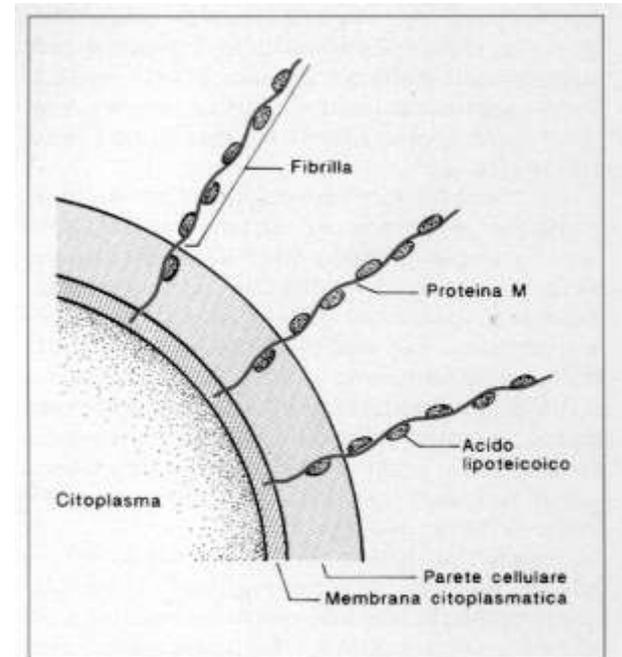
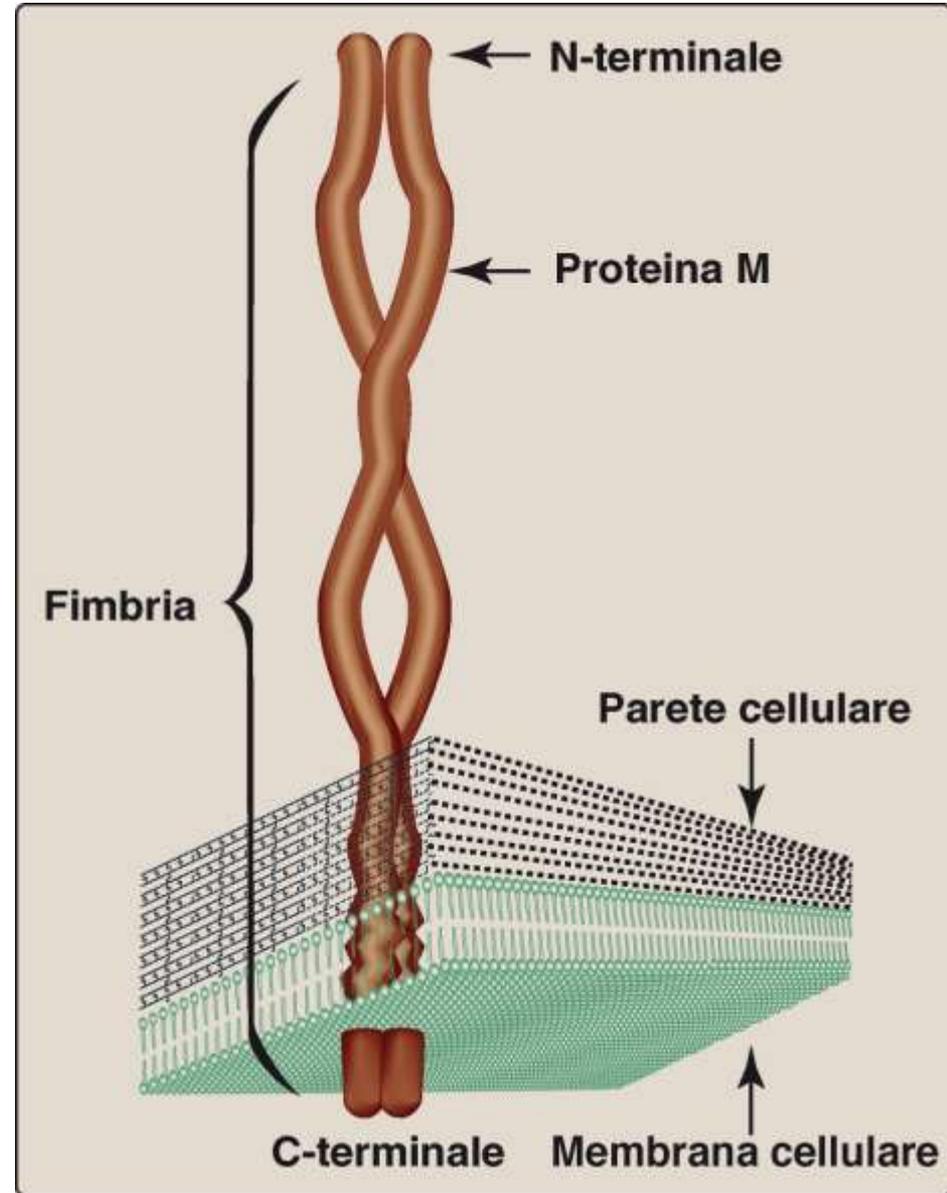


Figura 14.3.
Rappresentazione schematica della organizzazione della proteina M e degli acidi lipoteicoici nelle «fibrille» di *Streptococcus pyogenes*.

Proteina M contenuta nelle fibrille, attraversa membrana plasmatica e parete, e sporge all'esterno con la regione N-terminale (regione molto variabile).

Ha proprietà **antifagocitiche**, lega componenti del complemento e ne promuove la degradazione.

E' antigenica e viene neutralizzata da anticorpi specifici. Però ci sono più di **100 tipi** antigenici (M1, M2, ...) per cui lo stesso individuo può avere infezioni multiple e successive di *S. pyogenes*.



PATOGENESI

I batteri presenti nelle goccioline respiratorie inalate, si attaccano alla mucosa faringea mediante la **proteina F**, l'acido **lipoteicoico** e la **proteina M**.

Possono:

- 1) **colonizzare** senza provocare lesione
- 2) **crescere e produrre tossine**: faringite o rinofaringite streptococcica
- 3) **diffondere** invadendo il torrente circolatorio: setticemia, cellulite, fascite necrotizzante, mionecrosi

2. TOSSINE:

- Esotossine citolitiche (Streptolisine)
- Esotossine pirogene

Le **ESOTOSSINE CITOLITICHE** sono due:

Streptolisina O: (Ossigeno labile) agisce sulle membrane cellulari inducendo la formazione di pori. Prodotta in assenza di ossigeno. Altamente **antigenica**.

Un titolo Ab antistreptolisinico elevato indica generalmente infezione recente.



Streptolisina S: ossigeno-Stabile, non immunogena, responsabile della emolisi osservata in agar sangue.

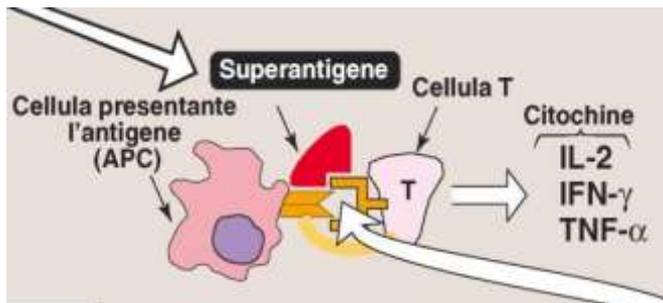
Le **ESOTOSSINE PIROGENE**, dette **SPE, Streptococcal Pyrogenic Exotoxin**:
sono tossine **superantigene**.

Presenti in diverse forme, causano numerosi effetti, fra cui shock e collasso.

Sono due:



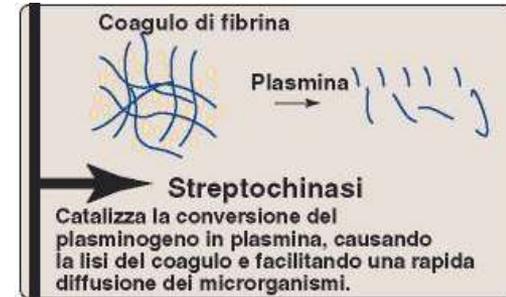
La **SPE-A (tossina eritrogenica, codificata da un fago lisogeno)**, è responsabile dell'eritema della scarlattina. La scarlattina non è la conseguenza della prima infezione da S., e può avere episodi ricorrenti.



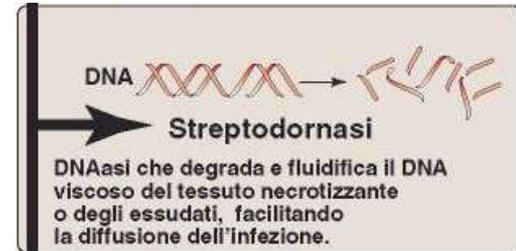
La **SPE-B**, associata spesso a gravi lesioni acute da *S. pyogenes*, potenzia i processi infiammatori e lo **shock**.

3. ENZIMI

Streptochinasi: fibrinolisinasi, **converte il fibrinogeno in plasmina**, dissolvendo i coaguli di sangue, facilitando la diffusione dello S. (una forma ricombinante è usata nella terapia di emergenza dell'infarto miocardico)



DNAasi: non citolitiche, **degradano il DNA** presente in pus e tessuti necrotici, riducendo la viscosità e facilitando la diffusione del batterio. Inducono anticorpi, utilizzati anche per diagnosi.



C5a peptidasi: **degrada la componente del complemento**, eliminandone l'azione chemiotattica positiva verso i fagociti ed i neutrofilo



Ialuronidasi: **idrolizza l'acido ialuronico**, favorendo la diffusione nei tessuti circostanti



SINDROMI CLINICHE

Aderisce alla mucosa faringea (proteine F e M, ac lipoteicoico). Dopo 2-4 giorni si manifesta la **faringite**: *S pyogenes* è la causa più comune di “**mal di gola**” (con febbre, malessere ed eventuale grave infiammazione purulenta).

Se si sviluppa esantema su collo, tronco ed estremità: **scarlattina**.

Occasionalmente, *S.* può diffondere ulteriormente, attraverso il circolo e raggiungere siti distanti.

Le malattie causate da *S.* si distinguono in **forme acute piogeniche** e **sequele non suppurative**, che possono seguire a distanza di settimane, ma non sono collegate direttamente alla manifestazione acuta iniziale suppurativa

Nel 2004 negli USA 10.000.000 di casi di malattia non invasiva da *S. pyogenes* (faringite, inf cute), e 4.500 casi di malattia invasiva, fra cui 500 di sindrome da shock tossico, col 45% di mortalità

Tabella 14.1.

Principali quadri patologici sostenuti da *Streptococcus pyogenes*.

Forme infiammatorie acute

Angina (faringo-tonsillite) streptococcica acuta (cui possono seguire localizzazioni infiammatorie metastatiche quali: ascessi peritonsillari, otite media, mastoidite e, meno frequentemente, meningite, polmonite, endocardite ulcerativa, etc.)

Scarlattina (stipiti produttori di tossina eritrogenica)

Infezioni cutanee (impetigine, erisipela, piodermiti)

Fascite necrotizzante (alcuni sierotipi M, produttori di tossine eritrogeniche)

Sindrome da shock tossico (stipiti produttori di tossine eritrogeniche)

Infezioni post-partum (febbre puerperale - oggi praticamente scomparsa)

Sequele «non-suppurative»

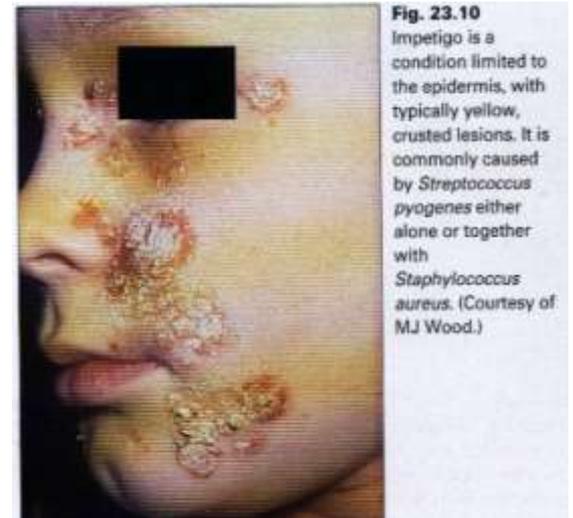
Glomerulonefrite post-streptococcica

Febbre reumatica acuta

Eritema nodoso (alcuni casi)

FORME ACUTE PIOGENICHE

Impetigine (piodermite): infezione circoscritta purulenta della **pele**, può essere causata anche da *S. aureus*. Di solito in bambini con scarsa igiene personale, *S. pyogenes* si introduce nel sottocutaneo attraverso piccole lesioni (graffi, punture di insetti), si sviluppano vescicole, pustole e croste. I ceppi che provocano infezioni cutanee sono diversi da quelli che danno faringite.



Scarlattina (malattia esantematica infanzia): è una **complicazione della faringite** e si verifica quando il ceppo infettante ha subito **conversione lisogenica** con un **fago temperato** che codifica l'esotossina. L'eritema, (che sbianca esercitando pressione) compare ~2 gg dopo la comparsa della faringite. Non è mai conseguenza della prima infezione (ipersensibilità) e può verificarsi più di una volta.



Scarlet fever rash

Pastia's lines

FORME ACUTE PIOGENICHE (segue)

Erisipela (= pelle rossa) infezione acuta su faccia e gambe, con dolore localizzato, infiammazione e segni sistemici (leucocitosi, febbre).

Cellulite: Infezione acuta del sottocutaneo, con infiammazione localizzata e segni sistemici (non solo provocata da *S. pyogenes*).

Fascite necrotizzante:

Malattia **invasiva**. Infezione profonda del **sottocutaneo**, distrugge muscolo e grasso. Causata da **ceppi produttori di SPE-B** e con abbondante materiale capsulare, che possono formare un biofilm che si estende lungo le fasce connettivali che ricoprono i muscoli. I pazienti possono avere un'invasione microbica locale profonda **senza necrosi** (cellulite) o **con necrosi** (fascite/miosite necrotizzante). Il batterio penetra attraverso lesioni, l'infezione si estende lungo le fasce connettivali, con gangrena, necrosi e grave tossicità sistemica, ipotensione, coinvolgimento multiorganico.

Mortalità > 20%. Deve essere trattata drasticamente, con potenti antibiotici e rimozione chirurgica del tessuto morto.



FORME ACUTE PIOGENICHE (segue)

Sindrome streptococcica da shock tossico:

caratterizzata da **shock, batteriemia**, insufficienza respiratoria e di altri organi ed apparati

Indistinguibile clinicamente da quella causata da Stafilococco.

Spesso in associazione con la fascite necrotizzante.

Causata dalle esotossine pirogene (SPE) che funzionano come superantigeni.

SEQUELE NON SUPPURATIVE

Febbre reumatica acuta: **malattia autoimmune** che insorge 2-3 settimane dopo la faringite. Dovuta alla risposta immune del paziente: **reazioni crociate** tra antigeni cardiaci e tessuti articolari con l'antigene streptococcico (specifici epitopi della proteina M).

Caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, interessamento del cuore (cardiopatia reumatica con miocardite, pericardite o endocardite) e delle articolazioni (artrite).

Glomerulonefrite acuta: rara complicazione che compare 1 settimana dopo l'impetigine o faringite. Causata da alcuni **ceppi nefritogeni**. 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, anche se l'infezione si è esaurita da tempo.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Per l'identificazione di *S. pyogenes* in siti infettati (faringe, cute, ecc):

semina in **agar sangue**, colonie mucose opalescenti 1-2 mm Ø con **emolisi completa**.

+

identificazione definitiva eseguita mediante identificazione sierologica di Lancefield del **polisaccaride C** di gruppo A (ad es. con immunofluorescenza).

Tutti i ceppi di *S. pyogenes* producono **Streptolisina O**; **titoli antistreptolisinici** (anticorpi verso la tossina) elevati forniscono indicazione di infezione recente.

Valutazione usata soprattutto nella diagnosi di sequele non suppurative.



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.

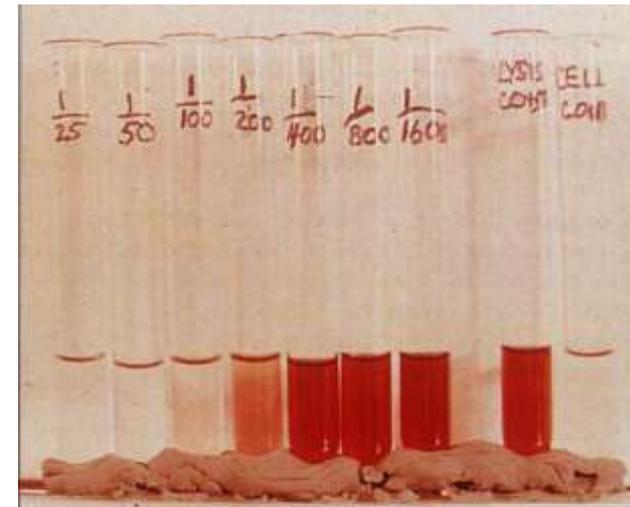


Fig. 14.28 Anti-streptolysin O (ASO) test. The O-toxin lyses red cells and test serum is diluted until it no longer inhibits lysis by a standard concentration of toxin. Positive and negative controls are included in the test (right).

TERAPIA

Per tutte le infezioni da gruppo A occorre intervenire con terapia antibiotica.

S. pyogenes non ha acquisito resistenza alla **penicillina**, che rimane l'antibiotico di scelta.

In pazienti allergici alla penicillina si possono usare **macrolidi**.

S. pyogenes è sensibile alla **bacitracina** (inibitore bactoprenolo; usato per la diagnosi identificativa).

La febbre reumatica viene impedita dalla rapida eradicazione del MO infettante; dopo un episodio di febbre reumatica è indicata una prolungata terapia profilattica con antibiotici per evitare un episodio successivo.

S. agalactiae

Streptococco β -emolitico di gruppo B.

Presente nel tratto cervico-vaginale di donne portatrici e nella mucosa uretrale di portatori maschi.

Tra gli adulti la trasmissione è sessuale, ma clinicamente è importante la trasmissione verticale da madre infetta al bambino al momento del parto.

E' una delle cause principali di INFEZIONI NEONATALI: causa sepsi puerperale, setticemia, polmonite, meningite neonatale.

Sensibile a penicillina e ampicillina, che rappresentano gli antibiotici di scelta.

Streptococchi α -emolitici ***o viridanti***

Gruppo eterogeneo, comprende numerose specie (*S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguinis*, ecc.).

Tipicamente presenti nel cavo orale (microbiota).

Possono causare una molteplicità di infezioni a seconda del sito colonizzato:

- nel cavo orale sono associati a **carie dentale** (*S. mutans*),
- se invasivi possono causare **endocarditi** o **infezioni intra-addominali**.

Molti producono glucani, che ne favoriscono l'adesione alle superfici (pellicola e smalto dentale, tessuto connettivo, ecc).

Streptococcus pneumoniae

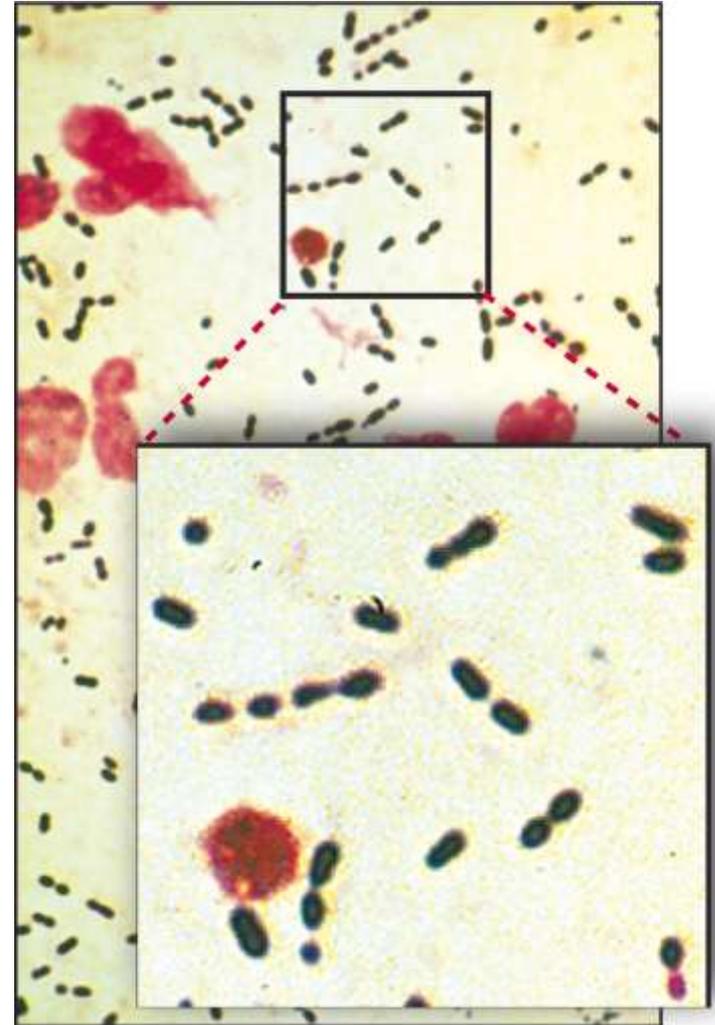
Conosciuto anche come **pneumococco**,
e **diplococcus pneumoniae**.

Gram+, cocchi appaiati a 2 a 2

Capsulati, **immobili**, **asporigeni**,
anaerobi facoltativi

β -emolitico in anaerobiosi ma
 α -emolitico in presenza di ossigeno
(citolisina ossigeno labile).

Catalasi (-) come tutti gli Streptococchi



EPIDEMIOLOGIA

S. Pneumoniae è un parassita obbligato dell'uomo, ospite frequente del **nasofaringe** di individui sani.

E' estremamente **sensibile** agli agenti ambientali e facilmente muore fuori dall'organismo umano.

Le infezioni possono essere **endogene** o **esogene**.

L'infezione endogena implica la diffusione dalle prime vie respiratorie dell'ospite a quelle profonde dando **polmonite** (in caso di fattori predisponenti: inf. virali, traumi, inalazione irritanti, tutti i fattori che favoriscono l'edema polmonare, ecc.).

L'infezione esogena è trasmessa dalle goccioline nasali di un portatore. I fattori predisponenti sono gli stessi che per l'infezione endogena.

**Causa più comune di POLMONITE ed OTITE media,
importante causa di MENINGITE e BATTERIEMIA.**

FATTORI di VIRULENZA

Strutture di SUPERFICIE:

- **CAPSULA** (natura **polisaccaridica**): **ESSENZIALE** per la virulenza, anti-fagocitica ed antigenica.

Esistono circa **85 diversi sierotipi** di antigene capsulare, alcuni più patogeni di altri.

- **Adesina proteica**: si lega alle cellule epiteliali

TOSSINE

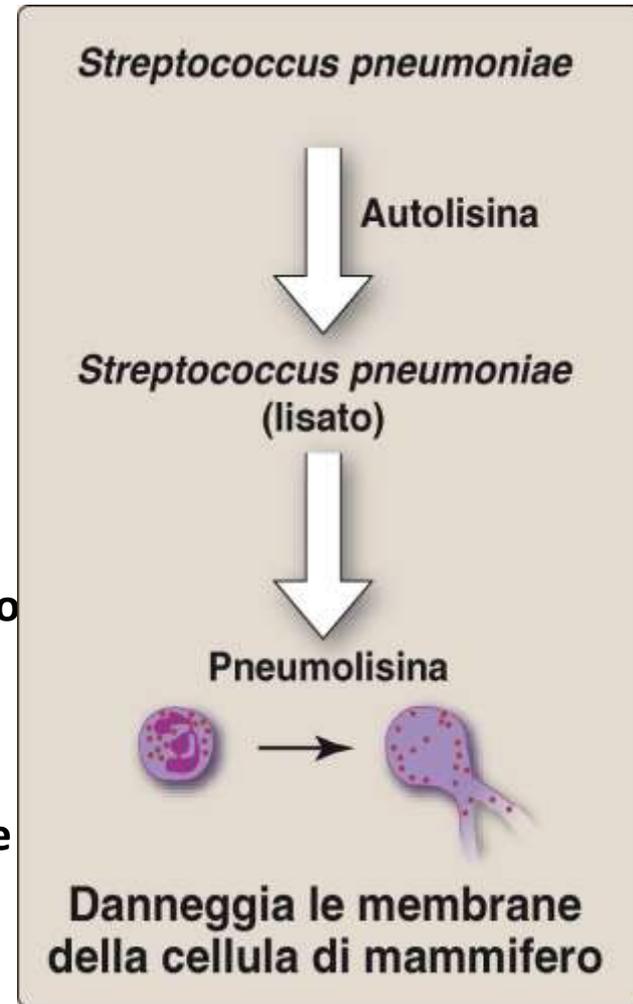
- **Autolisina**: idrolasi del peptidoglicano, normalmente inattiva, ma può essere attivata (es agenti tensioattivi, antibiotici β -lattamici, invecchiamento batterico, ecc.) lisando i batteri con conseguente rilascio dei fattori intracellulari di virulenza (pneumolisina).

- **Pneumolisina**: causa la lisi delle membrane cellulari delle cellule dei mammiferi, legando il colesterolo delle membrane e creando pori.

ENZIMI

- **Ialuronidasi**: favorisce la diffusione dell'infezione ai tessuti.

- **Proteasi delle IgA secretorie**: elimina le IgA secretorie



IMPORTANZA CLINICA

Causa molte diverse infezioni, non solo ai polmoni.

Polmonite batterica acuta: *S. Pneumoniae* è la causa principale di polmonite contratta in comunità, soprattutto in anziani e soggetti debilitati. Si sviluppa quando i batteri si moltiplicano negli spazi alveolari. Fattori predisponenti possono essere infezioni virali, debilitazione, immunosoppressione.

Otite media, sinusite: molto comune in bambini. Interessamento seni nasali e paranasali.

Batteriemia/sepsi: si verifica soprattutto in pazienti splenectomizzati. In seguito a diffusione ematica il batterio può poi localizzarsi al cuore, alle meningi, al peritoneo, alle articolazioni.

Meningite: il batterio può diffondere al SNC in seguito a batteriemia, infezione dell'orecchio o dei seni nasali, o trauma cranico che provochi una comunicazione fra spazio subaracnoideo e nasofaringe.

Principalmente, ma non esclusivamente, malattia pediatrica. Gravi deficit neurologici ed elevata mortalità.

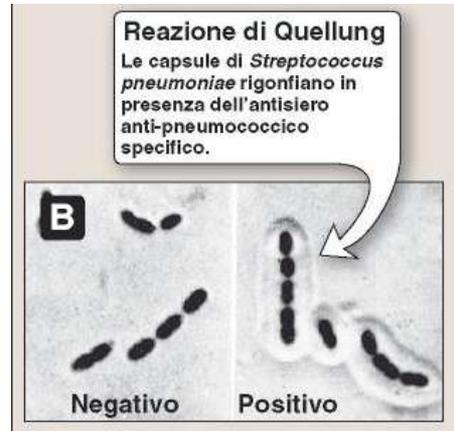
Dopo lo sviluppo del vaccino contro il meningococco, è diventato la causa più comune di meningite batterica.

IDENTIFICAZIONE

La presenza di **diplococchi G+** in pazienti con polmonite deve essere confermata dall'esame colturale. Molto esigente dal punto di vista nutrizionale, cresce solo su terreni ricchi (**tryptic soy agar, brain heart infusion**), addizionati con emoderivati (β -emolisi). L'aggiunta di *ac. nalidixico* (chinolone a cui pneumococco è resistente) facilita l'isolamento quando c'è popolazione batterica mista.



Aggiungendo lo 0.05% di sali biliari (desossicolato), *S. pneumoniae* viene liso, ma non altri *S. α -emolitici*, a causa della liberazione dell'**autolisina**



L'identificazione può essere confermata dalla **reazione di Quellung** (rigonfiamento della capsula)

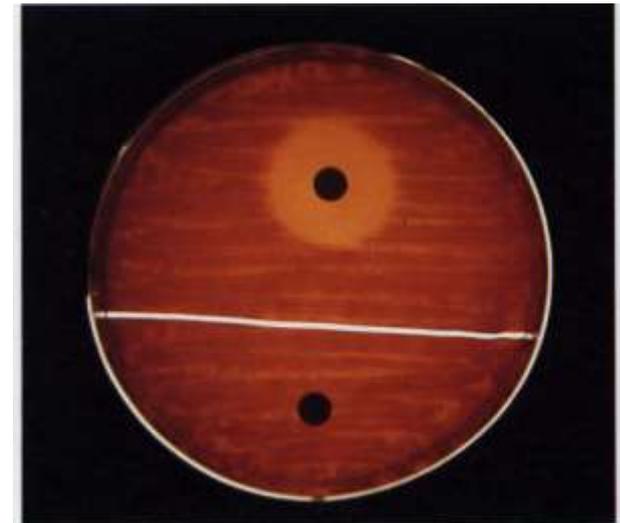


Figura 15.2. Identificazione di *Streptococcus pneumoniae* mediante la prova di sensibilità all'optochina. In alto: *Streptococcus pneumoniae*. In basso: uno streptococco viridante.

Il **test dell'optochina** consente di differenziare pneumococco (sensibile) da altri streptococchi (resistenti)

TERAPIA E PREVENZIONE

Gli isolati erano altamente sensibili alla penicillina fino agli anni '80, da allora **l'incidenza di ceppi resistenti sta aumentando.**

Il meccanismo sembra dovuto ad alterazioni delle sequenze delle PBP, e non alla produzione di β -lattamasi.

Sono sensibili a **penicilline di 3^a generazione** e alla **vancomicina**, antibiotici di scelta.

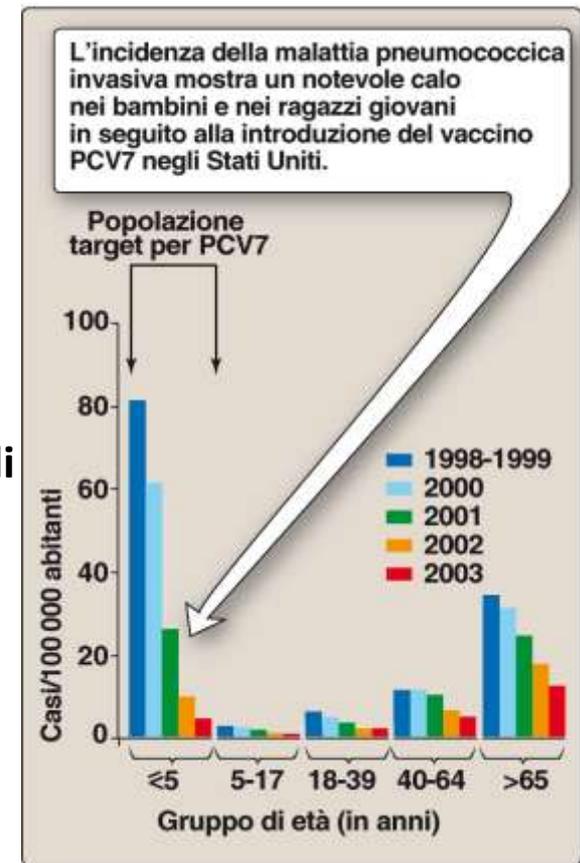
L'infezione è prevenibile con il vaccino (non obbligatorio).

Sono stati messi a punto **2 VACCINI:**

Vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPV):

contenente 23 tipi di antigene capsulare, che protegge dai tipi patogeni più comuni, responsabili di polmoniti e di meningiti.

Questo vaccino non è efficace nei bambini <3 anni, per i quali si utilizza invece un **Vaccino antipneumococcico coniugato (PCV7)** a proteine immunogene per aumentare la risposta.



ENTEROCOCCHI

In passato erano classificati come streptococchi di gruppo D (Lancefield), si è invece visto che sono un genere a parte:

Enterococcus.

Fanno parte della **flora fecale normale**, ma possono colonizzare anche **cavo orale** e **cute**. Molto **resistenti** nell'ambiente.

Possono essere **α -**, **β -** o **non-emolitici**.

Sono **poco virulenti**, ma hanno assunto importanza come agenti di infezioni nosocomiali a causa della loro **resistenza** a più antibiotici. Nell'ospite con diminuita resistenza possono diffondere e causare **infezioni urinarie**, **batteriemia/sepsi**, **endocardite**, infezioni del **tratto biliare**, **ascessi** intra-addominali.

DIAGNOSI. Si distinguono dagli streptococchi per la capacità di sopravvivere in presenza di **BILE**. Crescono in presenza di NaCl al 6.5%

TRATTAMENTO. Sono **resistenti ai β -lattamici** e agli **aminoglicosidi**, ma sono **sensibili alla combinazione** di queste classi. Recentemente sono stati isolati ceppi resistenti alla combinazione e anche alla vancomicina, per cui si usano combinazioni di antibiotici più recenti. Alcuni ceppi risultano resistenti a tutti gli antibiotici attualmente disponibili in commercio.

