

ENTEROBATTERI

- Comprende numerosi batteri in grado di indurre nell'uomo infezioni intestinali e infezioni sistemiche o tutte le volte che vengono a contatto con l'uomo, ad esempio questo accade per le salmonelle, shighelle, oppure in particolari condizioni dell'uomo, ad esempio in caso di immuno-depressione patologica, ma anche fisiologica, come il semplice invecchiamento.
- Gli enterobatteri sono bacilli Gram negativi.
- Possono essere immobili oppure mobili per flagelli peritrichi, cioè disposti su tutta la superficie del batterio.
- Sono generalmente provvisti di pili somatici, cioè di estroflessioni proteiche deputate al processo di adesione alle superfici.
- Hanno un metabolismo aerobio, anaerobio facoltativo. In condizione di anaerobiosi fermentano numeri substrati tra cui il glucosio, producendo del gas e questo fenomeno è osservabile quando si effettua il test enterotube. Nella prima celletta è presente il glucosio e in seguito alla crescita dei batteri in quella celletta si sviluppa gas (elemento di identificazione delle enterobatteri). In condizione di aerobiosi, invece, hanno un metabolismo di tipo ossidativo e grazie ai citocromi presenti sulla membrana batterica sono in grado di produrre alti livelli di energia. Sono ossidasi negativi.
- Sono ubiquitari e possono vivere come saprofiti nell'ambiente utilizzando come fonte di energia il materiale inorganico presente nel suolo e nel terreno. Alcuni instaurano, però, un rapporto di parassitismo con l'ospite, vivendo a spese degli organismi superiori. Il parassitismo degli enterobatteri può essere di due tipi: i batteri possono vivere come commensali nel nostro organismo, oppure possono essere patogeni.
- Quelli patogeni che appartengono alle enterobatteri sono in grado di determinare infezioni intestinali. In primis le enteriti che hanno come sintomatologia la diarrea o la dissenteria., o infezioni extraintestinale, come ad esempio infezioni alle vie urinarie oppure infezioni a livello respiratorio. La maggior parte delle volte queste infezioni extraintestinali sono causati da batteri commensali del tratto intestinale che cambiano di sede anatomica, andando a colonizzare ad esempio il tratto urinario. La sintomatologia più frequente è la cistite. Le infezioni che interessano l'apparato respiratorio sono di tipo opportunistico. Sono infezioni causate da batteri che in individuo sano non creano un danno, ma in un organismo debilitato determinano gravi patologie talvolta anche letali. Gli enterobatteri sono anche in grado di provocare delle infezioni sistemiche, quindi delle infezioni che interessano più organi, in cui i batteri disseminano da una sede all'altra dell'organismo passando attraverso il sangue, provocano delle batteriemie e i sintomi sono quelli della setticemia.
- I batteri appartenenti alla famiglia Enterobacteriaceae vengono distinti in base ad alcuni caratteri antigenici, in particolare sono classificati in tipi sierologici in base all'antigene somatico O, che è la porzione esterna del lipopolisaccaride. Il secondo antigene è quello K (capsulare). Nelle salmonelle è chiamato antigene Vi, per sottolineare non solo l'aspetto antigenico, ma la sua funzione come determinante patogenetico. Il terzo antigene è quello H, che è l'antigene flagellare, formato dalle proteine del flagello che sono la flagellina.

ESCHERICHIA COLI

Escherichia coli è l'unica specie batterica del genere escherichia. A questa specie appartengono diversi siero gruppi, in particolare in base alla classificazione dell'antigene O ne vengono identificati 171. All'interno di essi poi si possono identificare 80 di tipi batterici con l'antigene K e circa una 50 con diversi antigeni H. Tutti i sierotipi della specie Escherichia coli sono batteri normalmente presenti nel tratto intestinale degli animali ed anche dell'uomo. Nell'uomo formano la specie batterica aerobia, anaerobia predominante. è un possibile patogeno umano responsabile di infezioni a livello intestinale e queste manifestazioni sono causate da stipiti enteritogeni di E.coli. Abbiamo poi stipiti uropatogeni, che sono i principali responsabili di infezioni a livello urinario ed infine alcuni Escherichia coli mostrano un particolare tropismo per le meningi e sono responsabili di meningiti neonatali, cioè di infezioni contratte durante il parto da un canale materno infetto e questi batteri si vanno a localizzare a livello delle meningi del neonato ed essere rapidamente fatali. Più dell'80% degli stipiti è in grado di infettare le meningi ed, isolati nel corso di meningiti neonatali, possiedono l'antigene capsulare di tipo K1, che è simile strutturalmente a quello capsulare di tipo B presente nei meningococchi.

I principali fattori di virulenza di E.coli sono le adesine di tipo fimbriale, quindi associate ai pili somatici ed anche adesine non fimbriali, quindi associate o allo strato cristallino oppure alla parete

batterica. Altri fattori di virulenza sono la capsula, il flagello e la possibilità di variare antigenicamente le proteine esterne alla superficie batterica. Questi batteri possono a seconda degli stadi di infezione mutare il make-up antigenico, quindi trasformarsi in un batterio leggermente diverso da quello che ha iniziato l'infezione, in modo da evadere il sistema immunitario. E.coli produce poi molte esotossine proteiche che vengono elaborate e liberate dalla cellula ed, essendo Gram negativo, ha l'endotossina strutturalmente. Quindi in seguito alla morte batterica, i batteri liberano la porzione tossica dell'LPS, cioè il lipide A. Gli stipti enteritogeni di E.coli sono distinti in gruppi a seconda del meccanismo di azione patogena, dei fattori di virulenza e della sintomatologia che causano nell'uomo. In particolare vengono identificati 5 gruppi principali. Abbiamo stipti enterotossigeni, stipti enteropatogeni, stipti enteroinvasivi, stipti enteroemorragici ed infine stipti enteroaggreganti, chiamati anche stipti enteroadesivi.

- Gli stipti enterotossigeni sono i ceppi di E.coli responsabili di diarrea infantile e della diarrea del viaggiatore. Questi stipti sono stati identificati per la prima volta nella popolazione infantile durante una grande epidemia nel 1971 a Calcutta. Questa epidemia è stata causata principalmente dalle basse condizioni igienico-sanitarie in cui viveva la popolazione, in quanto la trasmissione dei batteri è di tipo oro-fecale. I batteri vengono quindi introdotti nell'organismo umano mediante l'assunzione di cibo, oppure acque contaminate da materiale fecale, sia dell'uomo ma anche degli animali. Questi batteri raggiungono l'intestino tenue e lo colonizzano senza invadere la mucosa intestinale e il loro danno è principalmente mediato dalla liberazione di due diverse tossine: sono due enterotossine distinte in base alla loro resistenza al calore. Le tossine che denaturano a 60 gradi per 30 minuti sono tossine labili al calore ed hanno un meccanismo d'azione sovrapponibile alla tossina colerica. Sono tossine che attivano l'adenilato ciclasi cellulare, determinando un aumento di AMPc che porta all'apertura dei canali di membrana per gli elettroliti che vengono persi nel lume intestinale. Di conseguenza viene persa acqua che si accumula liquido nel lume intestinale, che è responsabile della diarrea. Il secondo tipo di tossina prodotta dagli stipti enterotossigeni è la tossina stabile al calore, resiste ai 60 gradi per 30 minuti, che, per la sua denaturazione, servono temperature elevate, sopra i 100 gradi. Questa tossina ha un'azione simile a quella labile al calore, ma invece che agire sull'adenilato ciclasi ha come bersaglio la guanilato ciclasi, agendo sull'aumento del GMPc che però nella cellula ha lo stesso effetto. Quindi si ha perdita di ioni ed accumulo di acqua nel lume intestinale. Parliamo di diarrea che è la perdita di feci liquide abbondanti, ma non si ha infiammazione intestinale, non si ha né muco né sangue, perché questi batteri non sono invasivi. I sintomi generalmente di questa diarrea compaiono un paio di giorni dopo l'assunzione di cibo o acqua contaminata e perdurano 3-4 giorni e la guarigione è spontanea.
- Gli stipti enteropatogeni sono batteri che hanno un meccanismo d'azione controverso in quanto riescono a fare un danno alla mucosa intestinale senza però produrre enterotossine e senza invadere la mucosa. Questi batteri aderiscono all'intestino tenue mediante una particolare adesina, chiamata *intimina*. L'adesione dei batteri alle cellule epiteliali mucose determina un riarrangiamento del citoscheletro cellulare che crea un abbassamento dei villi intestinali ed anche la loro distruzione. Questo determina una sindrome da mal assorbimento, perché diminuisce la superficie cellulare che assorbe acqua, il che determina diarrea, definita ad acqua di riso. Talvolta si possono creare delle piccole microulcere, per cui si possono avere delle tracce di sangue nelle feci. Anche questa è una trasmissione oro-fecale. La cottura dei cibi distrugge il batterio che è lui stesso il determinante patogenico della malattia.
- Gli stipti enteroinvasivi sono batteri in grado di invadere le cellule epiteliali del colon. Questi batteri, che entrano per via orale, raggiungono l'intestino dove vengono fagocitati dalle cellule epiteliali e dai macrofagi presenti a livello intestinale. Questi batteri riescono a sfuggire al killing intracellulare e a vivere e moltiplicarsi all'interno dei vacuoli del citoplasma delle cellule. Producono infatti delle proteine in grado di bloccare l'acidificazione del fagolisosoma. I batteri, quindi, che riescono a moltiplicarsi nelle cellule invadono per contiguità le cellule adiacenti ed anche la sottomucosa inducendo una risposta infiammatoria e provocando ulcere. Il sintomo principale è rappresentato dalla dissenteria con feci muco-sanguinolente.
- Responsabili di coliti emorragiche sono gli stipti enteroemorragici. Questi batteri riescono ad invadere la mucosa intestinale del colon e simultaneamente producono delle tossine molto potenti che sono le *tossine di Shiga*. Questi batteri sono, inoltre, dotati di adesine, pili per colonizzare ed invadere le cellule epiteliali e producono tossine che bloccando la sintesi

proteica. Le cellule intestinali vanno in necrosi, si formano delle ulcere e nei casi più gravi delle perforazioni intestinali, quindi nelle feci si possono identificare interi lembi di mucosa intestinale. Questi batteri sono responsabili della **sindrome uremica-emolitica**: una patologia extra intestinale che coinvolge i reni e le cellule del sangue, caratterizzata da insufficienza renale e da disordini ematologici, come anemia e trombocitopenia.

- Gli stipti enteroaggreganti o adesivi sono batteri responsabili di diarree del viaggiatore e di diarree persistenti soprattutto nella popolazione infantile. Il meccanismo d'azione non è ancora noto del tutto, ma si sa che non producono tossine e non sono invasivi. Creano sulla mucosa intestinale però una specie di biofilm, tappezzando la mucosa intestinale e alterando i microvilli, causando, così, una sindrome da mal assorbimento dei nutrienti e quindi anche dell'acqua. Eliminazione di feci liquide ed abbondanti.

SALMONELLE

- Sono batteri gram negativi, dotati di lunghi flagelli peritrichi.
- Sono aerobi ed anareobi facoltativi.
- sono parassiti obbligati di molte specie animali, uomo compreso.
- Sono batteri dotati di una elevata resistenza nell'ambiente esterno. Possono vivere nei liquami e nel fango per settimane e questo è importante per la loro trasmissione che è di tipo oro-fecale.
- Al genere salmonella appartengono migliaia di specie batteriche e la classificazione di questi batteri è complessa in quanto ciascuna specie è suddivisa in sotto-specie e serovar.
- E' responsabile della **febbre tifoide**, una di quelle infezioni sistemiche.
- Altri patogeni per l'uomo di questo genere è Salmonella paratyphi, responsabile del **paratifo**, forma di febbre tifoide attenuata. Infine un'altra specie patogena è Salmonella typhimurium che è a circolazione animale e causa delle gastroenteriti che si risolvono spontaneamente negli animali.
- Occasionalmente responsabili di enteriti nell'uomo sempre di entità più lieve rispetto alla febbre tifoide.

SALMONELLA TYPHI

Agente eziologico della febbre tifoide, entra nel nostro organismo mediante cibo contaminato da materiale fecale proveniente o da animali o da uomini malati o portatori sani.

I batteri arrivano all'intestino tenue dove colonizzano la mucosa, attraversano la sotto-mucosa e raggiungono i linfonodi presenti nell'addome. Nei linfonodi riescono ad entrare nei macrofagi attraverso un processo di endocitosi, I batteri riescono a sopravvivere nel vacuolo dei macrofagi, all'interno di essi moltiplicano e disseminano nel sangue raggiungendo il fegato e la milza (prima batteriemia, che è asintomatica). I batteri nel fegato e nella milza replicano e vengono riversati nuovamente nel sangue in elevata quantità (seconda batteriemia che è di tipo sintomatico). Il sintomo principale è la febbre, poi malessere generale, astenia. I batteri si localizzano dal sangue a livello della cistifellea ed in una percentuale variabile tra il 2% ed il 5% degli individui infetti. I batteri rimangono per mesi o anni nella colecisti dell'uomo, non provocando danno. I batteri poi attraverso la bile raggiungono di nuovo l'intestino tenue, avendo così una colonizzazione secondaria. La mucosa intestinale risponde a questa seconda invasione batterica con una forte infiammazione ed anche necrosi tissutale, per cui abbiamo perforazione intestinale che genera una diarrea muco-sanguinolenta ed attraverso le feci vengono eliminati i batteri. Questa fase di colonizzazione secondaria è accompagnata da fortissimi dolori intestinali, accompagnati da nausea e vomito. I sintomi quindi della febbre tifoide o tifo addominale sono in primis una febbre elevata dopo un paio di settimane di incubazione. Perché è così lunga l'incubazione? Perché i batteri fanno un lungo giro prima di dare i sintomi. La febbre iniziale ha un andamento tipico e viene definita curva di Wunderlich, mentre l'andamento della febbre tifoide è un andamento seghettato verso le temperature più alte (fino a 40 gradi). Significa che la temperatura serale è più alta di quella della mattina precedente che a sua volta è più elevata di quella della mattina dopo. Dopo una settimana si stabilizza. Nella fase di temperature elevate stabili insorgono anche i sintomi intestinali ovvero una emorragia intestinale dovuta alla necrosi tissutale. La febbre, finita la fase acuta, si riabbassa sempre con un tipo di andamento seghettato.

La diagnosi prima di essere batteriologica è clinica, andando a verificare questo andamento tipico della temperatura corporea.

SHIGELLA

Sono batteri immobili, non hanno flagelli e sono responsabili della **dissenteria bacillare**. Questi batteri sono patogeni sia per l'uomo che per animali e vengono trasmessi attraverso un circuito oro-fecale.

Sono distinte diverse specie di Shigella: quella che riguarda l'uomo e che è diffusa nei paesi industrializzati è la Shigella dysenteriae, di cui si identificano almeno una decina di sierotipi diversi, tutti responsabili dello stesso quadro clinico.

La **Shigella dysenteriae** è un batterio dotato di un'elevata patogenicità: bastano solo 200 bacilli affinché si possa verificare la colonizzazione e l'invasione delle mucose intestinali. Entrano attraverso il cibo contaminato, e, dopo un paio di giorni di incubazione si ha febbre, dolori addominali, stanchezza, nausea e vomito. Le feci all'inizio sono semi-solidi poi diventano liquide e sanguinolente. I batteri, infatti, riescono ad invadere e distruggere le cellule della mucosa intestinale. Inizialmente le cellule colonizzano gli enterociti e vengono inglobati da queste cellule attraverso vescicole endocitiche. All'interno di esse i batteri si moltiplicano e penetrano nelle cellule adiacenti distruggendole e creando delle ulcere.

I fattori di virulenza di questi batteri sono oltre alle endotossine, anche le **tossine di shiga**, che sono enterotossine in grado di inibire la sintesi proteica degli enterociti determinandone la morte. Sono batteri invasivi o sono responsabili di infezioni localizzate o sistemiche in tutti gli individui con cui vengono a contatto. Inducono un danno indipendentemente dalla risposta immunitaria dell'individuo.

Esistono specie di Enterobatteri responsabili di infezioni di tipo opportunistico oppure di tipo nosocomiale, quindi batteri prevalentemente commensali che risultano patogeni nell'uomo in condizioni di immuno-depressione. Tra queste specie batteriche **Klebsiella pneumoniae** è il più importante. È un enterobatterio commensale delle vie superiori respiratorie e dell'intestino umano presente in una larga porzione della popolazione sana. Può essere responsabile di gravi polmoniti ed infezioni urinarie in soggetti debilitati presenti anche in particolari reparti ospedalieri. Responsabili di molti decessi per polmoniti nei pazienti ospedalizzati perché presenta un'elevata farmaco-resistenza di tipo multiplo. Spesso questi batteri presentano resistenza a tutti i beta-lattamici e resistenza crociata con altri tipi antibatterici e l'unica risorsa utile sono le polimixine.

Altri batteri commensali in grado di causare infezioni nell'uomo sono **Enterobacter Aerogenes** che causano prevalentemente infezioni urinarie e nei casi più gravi sono responsabili di glicemia.

Altri possibili patogeni sono:

Serratia marcescens, commensale in grado però di causare infezioni a livello polmonare e anche in questo caso si possono instaurare complicanze severe come batteriemie e sepsi;

Proteus mirabilis e proteus vulgaris: sono responsabili di infezioni urinarie e anche respiratorie.

I batteri della specie citrobacteriaceae: anche questi sono dei batteri commensali o saprofiti ambientali, che possono causare infezioni urinarie e nei casi più gravi sepsi.

DIAGNOSI. Per la diagnosi di tutte le enterobacteriaceae si utilizzano dei terreni selettivi per i Gram negativi e dei terreni indicatori per mettere in evidenza i particolari metabolismi delle singole specie batteriche. Il test principale che si utilizza per l'identificazione del genere all'interno delle enterobacteriaceae è l'enterotube, quindi l'inoculazione del ceppo isolato dal materiale patologico nelle cellette di terreno che contengono substrati differenti. In ciascuna celletta ci sono anche degli indicatori di pH, per cui in base al viraggio colorimetrico, si possono identificare le specie batteriche.

TERAPIA. Per la terapia è necessario sempre ricorrere all'antibiogramma, quindi in generale le penicilline, oppure le cefalosporine possono essere utilizzati come farmaci di base, ma visto la frequenza di farmaco-resistenza è sempre opportuno il controllo del ceppo isolato mediante il test di determinazione della sensibilità antibiotica.

La diagnosi è semplice, mentre l'individuazione del farmaco adatto deve sempre prevedere l'antibiogramma come una tappa dell'esame batteriologico.