

Stafilococchi

Cocchi Gram +, disposti a grappolo, Ø ~ 1µm, immobili, aerobi-
anaerobi facoltativi, catalasi positivi, alofili (7.5-10% NaCl),
asporigeni, in grado di crescere fra 18 e 40°C.



FIGURA 22-1 *Staphylococcus aureus*,
dopo colorazione di Gram.

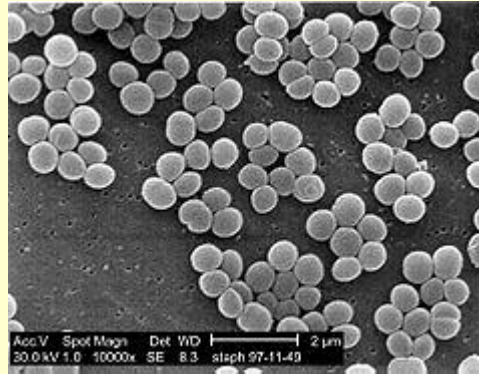


TABELLA 22-2. Malattie causate da specie di *Staphylococcus*

Microorganismo	Malattie
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mediata da tossina (intossicazione alimentare, sindrome stafilococcica della cute scottata, sindrome da shock tossico) cutanee (favi, follicolite, foruncoli, impetigine, infezioni di ferite); altre (batteriemia, empiema, endocardite, osteomielite, artrite settica)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Batteriemia, endocardite, ferite chirurgiche, infezioni del tratto urinario, infezioni opportunistiche da cateteri, shunt, protesi e dialisati peritoneali
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Infezioni del tratto urinario, infezioni opportunistiche
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Artrite; batteriemia, endocardite, infezioni opportunistiche ed infezioni del tratto urinario
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Batteriemia, infezioni delle ossa e delle articolazioni, endocardite, infezioni del tratto urinario, infezioni di ferite ed infezioni opportunistiche

Batteri ubiquitari, sia come flora normale (pelle, mucose) che su oggetti. Sono resistenti a calore ed essiccamento (es. 50°C 30') ⇒ oggetti e materiali = importante sorgente di infezione.

Comprendono molte specie, alcune comunemente associate a malattia. Il patogeno umano più importante è lo *S. aureo*

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

Strutture superficiali e caratteri antigeni

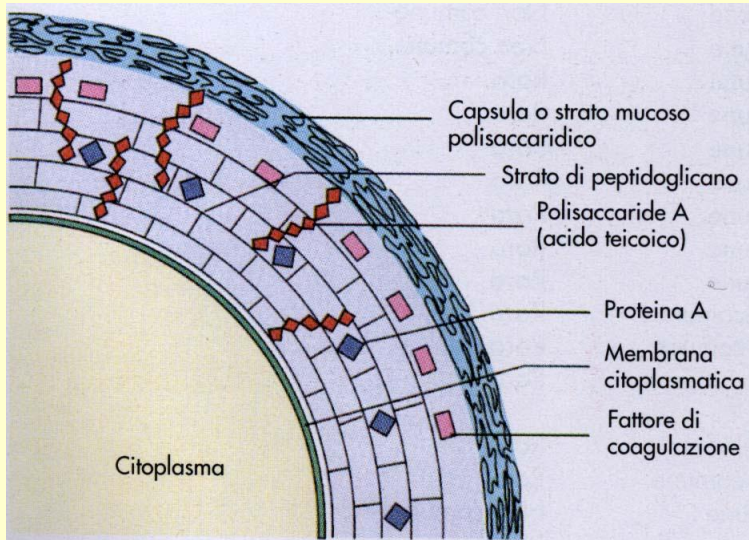


FIGURA 22-2. Struttura della parete di uno stafilococco.

Capsula evidente in vivo: polisaccaridi (ac. glucosaminuronico, legato ad aminoacidi), inibisce fagocitosi, facilita l'adesione dei batteri a cateteri ed altri materiali sintetici.

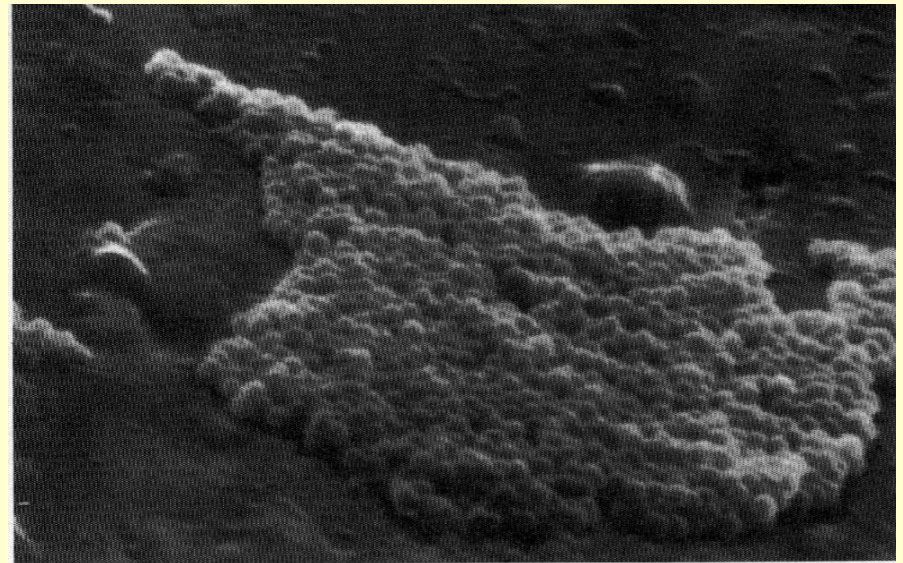


FIGURA 22-3 *S. epidermidis* provvisto di strato mucoso sulla superficie di un catetere intravascolare.

Tossine

Tossine citolitiche: 5, chiamate anche (erroneamente) emolisine, possono lisare anche i neutrofilii, con rilascio di enzimi lisosomiali che contribuiscono al danno tissutale

α = tossica per molti tipi cellulari, media la lisi inserendosi nella membrana plasmatica e formando pori. Provoca necrosi

β = labile al calore, tossica per molte cellule fra cui macrofagi, idrolizza fosfolipidi di membrana. Consente a *S. aureus* di proliferare anche in presenza di intensa risposta infiammatoria.

δ = rompe le membrane con azione simile ai detergenti

γ e leucocidina P-V = attive su neutrofilii e macrofagi (P-V anche su leucociti, probabilmente induce la formazione di canali di membrana)

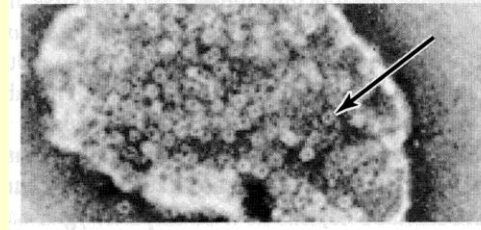
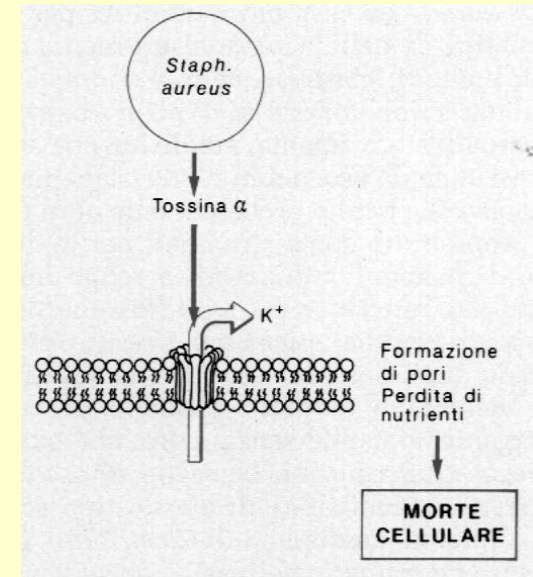


FIGURE 24-2. *Staphylococcus aureus* α -toxin. A fragment of a rabbit erythrocyte lysed with α -toxin is shown. Note the ring-shaped pores in the membrane created by insertion of the toxin. (From Bhadki S, Tranum-Jensen J. Alpha toxin of *Staphylococcus aureus*. Microbiol Rev 1991; 55:733-751, with permission.)



Tossina esfoliativa: Prodotta dal 5-10% degli *S. aurei*. Causa la sindrome stafilococcica della cute scottata (dermatite esfoliativa) in neonati o paz immunodepressi. Si tratta di proteasi che rompono i desmosomi nello strato granuloso dell'epidermide. Nell'epidermide coinvolta non si trovano né batteri, né linfociti. Dopo l'esposizione dell'epidermide alla tossina si sviluppano anticorpi neutralizzanti che portano a risoluzione la malattia

Tossina 1 della sindrome da shock tossico

Esotossina pirogenica. Causa sindrome da shock tossico (TSS) con febbre, ipotensione, eruzione cutanea, desquamazione, interessamento multisistemico. Funziona da super-antigene, causando attivazione aspecifica dei linfociti T, massiccio rilascio di citochine e conseguenti gravi problemi clinici (coagulazione intravasale, ipotensione, shock, danni irreparabili a molti organi). Si può sviluppare in seguito a ferite infette. Il 90% di adulti sani ha anticorpi specifici contro la tossina, ma ~ 6000 casi /anno in USA.

Enterotossina St. aureus: resistente al calore e ad enzimi proteolitici
Contaminazione alimenti (carne, pollame, uova, latte)

Enterotossina: diversi tipi antigenici (A-I), prodotti dal 30-50% di *S. aurei*, resistenti a enzimi gastrici e a riscaldamento (100°C 30'). Causa intossicazioni alimentari (crescita del batterio e produzione di tossina nei cibi, che rimangono contaminati anche dopo riscaldamento).

Meccanismo d'azione non completamente conosciuto, stimolano citochine pro-infiammatorie e causano (entro poche ore dall'ingestione) febbre, vomito (stimolano recettori della mucosa GI che generano impulsi che raggiungono il SNC), diarrea (aumentano la peristalsi), possono comparire macchie eritomatose.

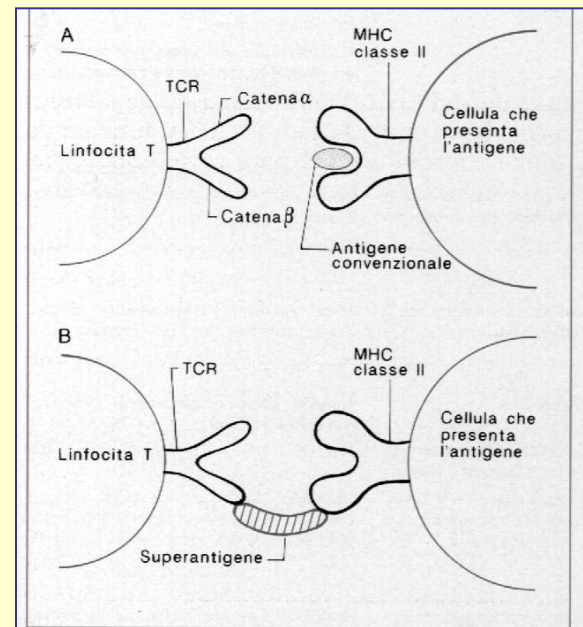


Figura 7.13.

Schema della combinazione di un «superantigene» con il recettore delle cellule T (TCR: *T-cell receptor*). **A)** L'antigene convenzionale, elaborato dalla cellula che lo ha precedentemente internalizzato, viene esposto, nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC classe II), al riconoscimento del TCR con specifica capacità combinatoria. **B)** Un superantigene, invece, è in grado di legare direttamente (senza la necessità di una precedente internalizzazione ed elaborazione) le proteine del MHC classe II e di legare aspecificamente la catena β del recettore del linfocita T helper.

Enzimi

Coagulasi: eso-enzima prodotto da *S. aureus* (distinto dal clumping factor) che trasforma il fibrinogeno in fibrina. In grado di coagulare il plasma citrato, al contrario del clumping factor, che è presente in tutti gli St.)

Il suo ruolo patogeno deve ancora essere ben definito, ma la formazione di uno strato di fibrina attorno ad un ascesso provocato da stafilococchi può proteggere il batterio.

Catalasi: prodotta da tutti gli S. trasforma il perossido di idrogeno in acqua e ossigeno

Ialuronidasi: Idrolizza l'ac ialuronico dei tessuti connettivi, facilitando la diffusione del batterio nei tessuti

Stafilochinasi: (fibrinolisin) può rompere gli ammassi di fibrina, facilitando la diffusione del batterio

Lipasi: associate all'infezione ed invasione dei tessuti cutanei e sottocutanei, essenziali per consentire la crescita e la diffusione nelle aree sebacee

Nucleasi: Ruolo ignoto

β -lattamasi: Molti St. sono resistenti alle penicilline, per la diffusione di plasmidi trasmissibili (nel 1941 >90% di St. erano invece sensibili!)

Stafilococco Aureo

Unico S. patogeno coagulasi +; produce l'esoenzima

S. aureus produce pigmenti carotenoidi, (colorazione giallo-oro alle colonie su agar). E' molto diffuso nella popolazione sana (20% di presenza), localizzato soprattutto su cute, nasofaringe, vagina. Lo stato di portatore può essere persistente.

Produce molti fattori di virulenza

TABELLA 22-3. Fattori di virulenza di *Staphylococcus aureus*

FATTORI DI VIRULENZA	EFFETTI BIOLOGICI
Componenti strutturali	
Capsula	Inibisce la chemiotassi e la fagocitosi; inibisce la proliferazione di cellule mononucleate; facilita l'adesione ai corpi estranei
Peptidoglicano	Fornisce stabilità osmotica; stimola la produzione di pirogeni endogeni (attività endotossina-simile); chemioattraente per i leucociti (formazione di ascesso); inibisce la fagocitosi
Acido teicoico	Regola la concentrazione cationica della membrana cellulare; si lega alla fibronectina
Proteina A	Inibisce la rimozione mediata da anticorpi legando i recettori per Fc di IgG ₁ , IgG ₂ e IgG ₄ ; chemioattraente per i leucociti; anticomplementare
Membrana citoplasmatica	Barriera osmotica; regola il trasporto dentro e fuori dalla cellula; sito di enzimi biosintetici e respiratori
Tossine	
Citotossine (α , β , δ , γ , P-V leucocidina)	Tossiche per molte cellule, inclusi leucociti, eritrociti, macrofagi, piastrine e fibroblasti
Tossine esfoliative (ETA, ETB)	Serino proteasi che rompono i ponti intercellulari nello strato granuloso dell'epidermide
Enterotossine (A-E, G-I)	Superantigeni (stimolano la proliferazione dei linfociti T ed il rilascio di citochine); stimolano la liberazione di mediatori dell'infiammazione nei mastociti, incrementando la peristalsi intestinale e la perdita di liquidi, così come nausea e vomito
Tossina-1 della sindrome da shock tossico	Superantigene (stimola la proliferazione dei linfociti T ed il rilascio di citochine); produce perdita o distruzione cellulare delle cellule endoteliali
Enzimi	
Coagulasi	Trasforma il fibrinogeno in fibrina
Catalasi	Converte il perossido d'idrogeno in acqua ed ossigeno
Ialuronidasi	Idrolizza gli acidi ialuronici del tessuto connettivo favorendo la diffusione degli stafilococchi nel tessuto
Fibrinolisinasi	Scioglie i coaguli di fibrina
Lipasi	Idrolizza i lipidi
Nucleasi	Idrolizza il DNA
Penicillinasi	Idrolizza le penicilline

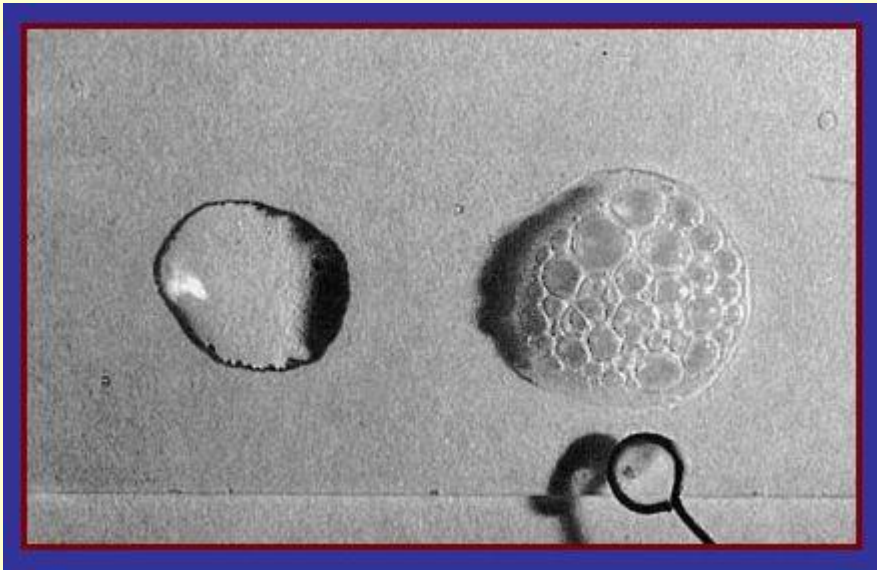
P-V = Panton-Valentine.

Identificazione di laboratorio

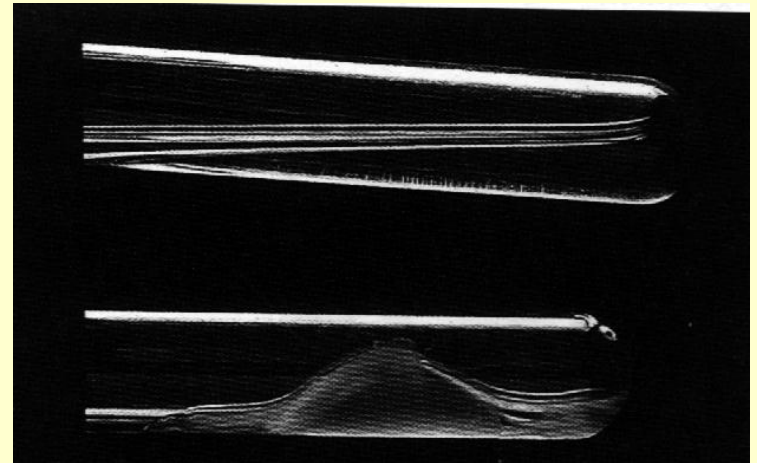


S. aureus non ha particolari esigenze nutritive. meglio crescerlo in agar sangue (presenza di emolisi): colonie grandi, lisce, gialle (produce un pigmento); emolitiche. Anche alcuni *S. non aurei* possono dare emolisi.

Tutti gli Stafilococchi sono Catalasi+,
S. aureus è anche coagulasi+.



Test della catalasi



Test della coagulasi



Quello a sinistra, che non modifica il colore rosso, è lo *S. epidermidis*, quello a destra, che rende il terreno giallo-oro, è lo *S. aureus*.

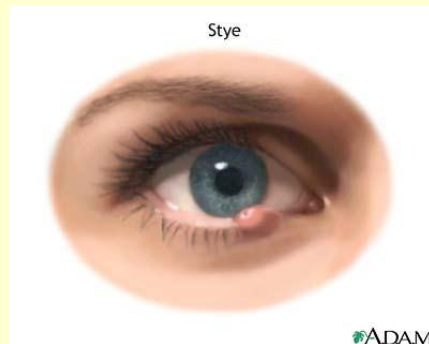
Malattie associate ad infezione da Stafilococco aureo

Infezione localizzate a cute e tessuti molli:

foruncoli, **ascessi** superficiali, con coinvolgimento di follicoli o ghiandole sebacee. Es. **follicolite** (infiammazione del follicolo pilifero) **orzaiolo** (inf di un follicolo ciliare, o di gh. sebacea della palpebra). Ascessi sottocutanei, tipo **favi**: quando i foruncoli si uniscono e si estendono nel sottocutaneo, con possibile batteriemia e diffusione sistemica. **Impetigine** = lesione cutanea, che si sviluppa prima come macula, poi come vescicola con pus e successiva crosta



Impetigine infezione cutanea superficiale (arrossamento, con croste gialle o dorate). E' frequente in bambini, su faccia, naso, braccia, tronco superiore.



Follicolite della gamba: ha causato attorno al follicolo pilifero arrossamento e vescicole piene di pus (pustole). Può svilupparsi in seguito ad irritazione (es. da rasoio).

Infezioni profonde e localizzate: in seguito a trauma, o derivanti da infezioni superficiali.

Osteomielite (causata o da traumi, o da disseminazione ematogena; negli adulti più spesso a livello vertebrale)

Artrite settica: infez dello spazio articolare in bambini o in pazienti che hanno ricevuto iniezioni intraarticolari

Endocardite acuta: grave infezione (mortalità 50%), associata spesso all'uso di aghi contaminati (tossicodipendenti)

Setticemia: spesso non si riesce ad identificare il focolaio primario di infezione, il 50% dei casi in seguito ad infezione nosocomiale.

Polmonite: possibile in pazienti giovani, anziani, con fibrosi cistica, malattia polmonare cronica ostruttiva, ecc., con sintomi clinici non specifici. L'esame radiografico mostra infiltrazioni a chiazza con ascessi. E' comune in paz. con setticemia o endocardite.

Infezioni nosocomiali: ferite chirurgiche o da decubito, cateteri, ecc. Infezione comune, in quanto gli St. sono molto diffusi su pelle e nasofaringe, e sopravvivono a lungo su superfici asciutte. Si trasmette ad individui suscettibili per contatto diretto o con fomite (lenzuola, vestiario, ecc.) Per la prevenzione sono importanti le normali misure di igiene (lavarsi le mani, meglio con antisettici)

Gastroenterite da avvelenamento alimentare: si tratta di intossicazione non contagiosa, non di infezione. Brevissima incubazione (4-6h), dovuta all' ingestione di cibo contaminato da parte di operatori infettati o attraverso latte/formaggi (specie in maionese, dolci, insalate, gelati o carni salate). Il cibo contaminato deve rimanere a temperatura ambiente perché i batteri producano la tossina. Il successivo riscaldamento può uccidere i batteri, ma non eliminare la tossina. La malattia dura circa 24 ore, con vomito, dolori addominali, nausea, diarrea acquosa, senza febbre. Inutili gli antibiotici. Potenziale uso della tossina come arma batteriologica per ingestione o respirazione (in basse dosi può causare febbre, tosse, diff. respiratorie, in alte dosi può essere molto grave).

Enterocolite: alcuni ceppi di *S. aureus* possono causare infezione del tratto enterico soprattutto in pazienti trattati con antibiotici a largo spettro (eliminazione flora normale, proliferazione St., produzione enterotossina A)

Sindrome st. della cute scottata: (chiamata anche malattia di Ritter) necrosi epidermica acuta in paz suscettibili comincia con un eritema periorale che in 2 giorni diffonde a tutto il corpo. Si formano bolle che contengono liquido chiaro (senza batteri). Guarigione in 7-10 giorni. Positività al “segno di Nikolsky”. [L'impetigine bollosa è una forma localizzata, le vescicole contengono batteri e non c'è segno di Nikolsky]

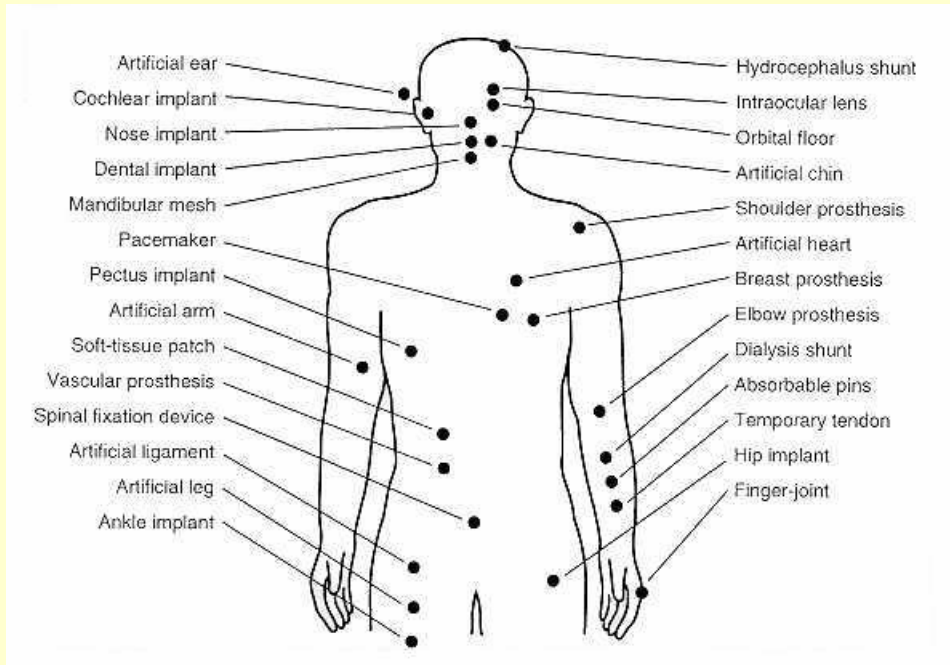
Nikolsky's sign is a condition caused by a staphylococcal infection in which the superficial layers of skin slip free from the lower layers with a slight rubbing pressure. Large areas of the skin will blister and peel away leaving wet, red and painful areas.



Stafilococchi coagulasi negativi

S. epidermidis: una delle principali cause di endocarditi in pazienti con valvola artificiale. Spesso decorso lento, può non essere associata a batteriemia, porta al distacco della valvola e a gravi complicazioni cardiache. Causa anche inf. di protesi e cateteri (la capsula polisaccaridica consente l'adesione e protegge da antibiotici e risposta infiammatoria).

S. saprophyticus spesso provoca cistiti ed infez urinarie in donne giovani



Species	Frequency of disease	Coagulase	Color of colonies	Mannitol fermentation	Novobiocin resistance
<i>S. aureus</i>	Common	+	Golden yellow	+	-
<i>S. epidermidis</i>	Common	-	White	-	-
<i>S. saprophyticus</i>	Occasional	-	Variable	-	+

Figure 11.10
Summary of various species of staphylococci.

Infezioni da Stafilococchi in impianti