

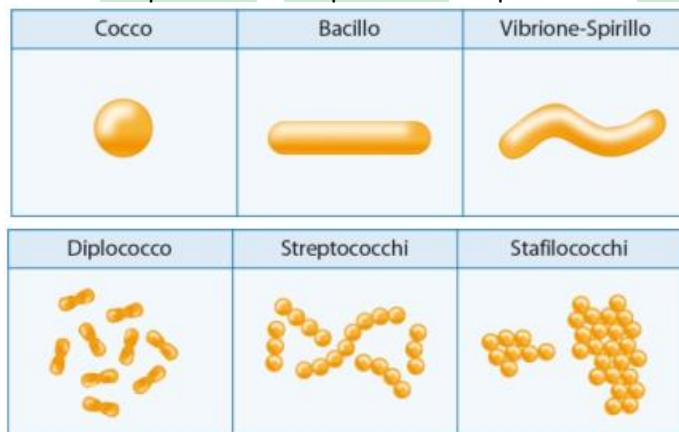
Batteri - caratteri generali

La cellula batterica è una **cellula procariotica** di **piccole dimensioni**, la cui **forma** può essere approssimativamente ricondotta alla **sfera** o al **cilindro**.

- I **batteri di forma sferica** prendono il nome di **cocchi**
- I **batteri di forma cilindrica** prendono il nome di **bacilli**
- I batteri di forma **cilindrica**, ma particolarmente **corti**, sono detti **coccobacilli**
- I bacilli con le estremità assottigliate sono detti bacilli **fusiformi**
- I batteri con una o più curvature lungo l'asse maggiore sono detti **vibrioni** e **spirilli**

I batteri possono trovarsi **isolati** o **raggruppati**, in caso di raggruppamenti la nomenclatura è:

- **Diplococco** e **diplobacillo**: i batteri sono raggruppati a due a due
- **Stafilococco**: ammassi irregolari, "a grappolo", possibili solo per i cocci
- **Straptococco** e **streptobacillo**: disposizione a **catenella**



Architettura della cellula procariotica

Caratteri fondamentali:

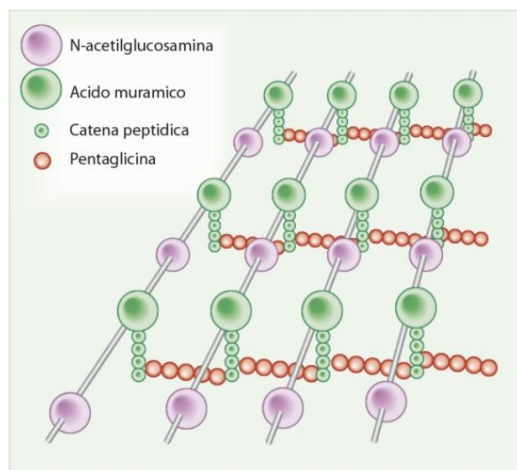
- Architettura **estremamente essenziale**
- **Piccole dimensioni**
- **Assenza di compartimenti intracellulari separati da membrane**
- **Struttura cromosomica semplice immersa nel citoplasma**
- **Assenza di correnti citoplasmatiche** o di movimenti apprezzabili del materiale citoplasmatico e di vacuoli citoplasmatici

Strutture fondamentali:

- **Nucleoide**: area del citoplasma costituita da **materiale filamentoso**, rappresentato da **un unico lungo filamento di DNA senza estremi liberi (struttura circolare)**, considerato l'equivalente di un **cromosoma (cromosoma batterico o cromonema)**
- **Plasmidi**: oltre al cromosoma la maggior parte dei batteri possiede una serie di **piccole molecole di DNA**, a **struttura circolare**, dotate di relativa **autonomia replicativa** e in grado di **condizionare diversi caratteri fenotipici**, associati anche all'**azione patogena**
- **Ribosomi**: **strumento universale delle sintesi proteiche**. Presentano notevoli **differenze** rispetto a quelli eucariotici, le quali sono alla base della **selettiva azione antibatterica di alcuni antibiotici**
 - Costante di sedimentazione: **70 S** (80S nei ribosomi eucariotici)
 - Due subunità: **30S + 50S**

Nelle cellule eucariotiche i ribosomi sono collegati alle membrane del RE a formare l'ergastoplasma. Ciò non è possibile nei procarioti per assenza del reticolo.

- **Membrana citoplasmatica:** delimita il citoplasma; è formata da lipidi, proteine e piccole quantità di carboidrati. È formata dal tipico doppio strato simmetrico di fosfolipidi, nel quale sono inserite proteine coinvolte in vari processi. Rispetto a quella delle cellule eucariotiche, la composizione lipidica è relativamente semplice. Le proteine di membrana sono, di norma, non glicosilate; la quantità di carboidrati nella membrana è rappresentata da glicolipidi e glicosfingolipidi. La membrana citoplasmatica è la sede degli enzimi e dei vettori della catena respiratoria, deputati ai processi di fosforilazione ossidativa che, invece, nella cellula eucariotica hanno sede nella membrana dei mitocondri
- **Sacculo o parete cellulare:** contenitore rigido che circonda la membrana condizionandone la forma. È una struttura piuttosto complessa rispetto a quelle che possiamo trovare nelle cellule vegetali e nei miceti. Presenta profonde differenze tra i batteri gram+ e gram-. Il componente fondamentale della parete cellulare è rappresentato da un grande polimero, il peptidoglicano, formato dalla ripetizione di un'unità strutturale assolutamente peculiare della cellula procariotica
 - **Struttura:** l'unità strutturale del peptidoglicano è formata da due carboidrati azotati: la N-acetilglucosamina (comune costituente di vari materiali biologici) e l'acido muramico (specifico della parete cellulare batterica). N-acetilglucosamina e acido muramico sono legati fra di loro mediante un legame β -1,4, andando a formare lunghe macromolecole lineari. I diversi polimeri lineari sono poi collegati trasversalmente tra di loro in corrispondenza delle catene aminoacidiche (tetrapeptide), mediante legami peptidici. La composizione del peptidoglicano può presentare una certa variabilità tra le specie batteriche e ciò presenta interessanti risvolti tassonomici.



- **Capsula:** strato mucoso amorfo di materiale di natura polisaccaridica sulla superficie della parete cellulare. È il risultato di secrezione di materiali ad alta viscosità che rimangono adesi alla superficie esterna conferendole peculiari proprietà di adesività a particolari superfici, conferisce ai batteri una proprietà antifagocitaria e rappresenta un efficace strumento di adesione batterica alle superfici mucose o inerti. È il componente essenziale nella formazione di biofilm che favorisce la persistenza del processo infettivo e può costituire una barriera alla penetrazione dei trattamenti antibiotici
- **Flagelli:** sottili appendici libere, strumento di locomozione. Si tratta di strutture proteiche filamentose formate da numerosi identici monomeri proteici, eliminati all'esterno della cellula attraverso apposti «sistemi secretori». Sono organi di propulsione attiva, caratteristica quasi esclusiva dei batteri di forma cilindrica (bacilli, vibrioni, spirilli), che possono essere distinti in:

batteri con **flagelli polari** (i flagelli sono distribuiti ai poli della cellula) e batteri **peritrichi** (i flagelli sono distribuiti su tutta la periferia cellulare)

- Struttura: un flagello è composto da **tre parti**: un **lungo filamento elicoidale**, un **gancio tubulare** (connette il filamento al corpo basale) e un **corpo basale** (ancora il flagello agli involucri cellulari e rappresenta il motore del movimento). Il filamento è formato dalla ripetizione di subunità proteiche di una proteina detta **flagellina**. Questa presenta **spiccate proprietà antigeniche**, distinguendosi tra le varie specie batteriche, rappresentando l'antigene H
- **Pili o fimbrie**: **sottili appendici libere**, associate ai processi di **coniugazione**. Sono costituite dalla **ripetizione di subunità di proteine dette piline**, **specifiche per le diverse specie batteriche**. Sulle **estremità libere** di queste sono presenti le proteine **adesine**, che conferiscono alle fimbrie la capacità di legare specifici substrati, rendendole organi di ancoraggio. Ciò conferisce a queste strutture capacità **emoagglutinante**, per la formazione di ammassi di emazie tenute insieme dai batteri legati, attraverso le fimbrie, ai carboidrati delle proteine di membrana. Una particolare classe di pili è costituita dai cosiddetti **pili F o pili sessuali**, molto più lunghi delle fimbrie, con un ruolo fondamentale nella coniugazione batterica, consentendo la connessione iniziale tra i due batteri interessati al processo di scambio di materiale genetico
- **Strato superficiale cristallino o strato S**: un grande numero di specie batteriche presenta questa ulteriore struttura protettiva esterna, formato da una serie di **subunità proteiche**, disposte con una **precisa simmetria cristallina**. Ha funzione di involucro protettivo e contribuisce in alcuni batteri ai fenomeni di adesione alle superfici mucose.

Colorazione di Gram

Poiché le cellule batteriche hanno **dimensioni assai modeste**, l'osservazione al microscopio ottico può **dare solo un'informazione abbastanza generica su dimensioni, forma e aggruppamento delle cellule**.

Le colorazioni utilizzate per le cellule eucariotiche impiegano **coloranti basici e acidi** che colorano rispettivamente il **nucleo** (basofilo) e il **citoplasma** (acidofilo). La **cellula batterica** è, invece, **uniformemente basofila**, per cui nelle colorazioni è possibile utilizzare **solo coloranti basici**, dopo **opportuna fissazione** (uccisione) delle cellule.









Le colorazioni utilizzate in batteriologia si distinguono in:

- **Semplici**: un unico colorante, mirato ad agevolare le rilevazioni morfologiche
- **Differenziali**: più coloranti usati in tempi successivi, che consentono di evidenziare differenze di colorazione tra specie batteriche diverse o diverse componenti cellulari; la più importante è quella di Gram

Fasi della colorazione di Gram:

- Il preparato è trattato con una soluzione di **cristalvioletto** per **2-3 min**
- La **colorazione** è **fissata** con un trattamento di 1 minuto con una soluzione di iodio e ioduro di potassio in acqua
- Il preparato è trattato per 1-2 min con un **decolorante**
- Il preparato è trattato per 1-2 min con un **altro colorante**, di **colore facilmente differenziabile** dal primo, generalmente rosso

Al termine della colorazione alcuni **batteri risultano colorati in violetto**, e sono detti **Gram+**; altri assumono il **colore rosso** e sono detti **Gram-**.

| | 1° passaggio Cristal-violetto | 2° passaggio Liquido di Lugol | 3° passaggio Decolorante (alcool o acetone) | 4° passaggio Rosso safranina |
|---|---|---|---|---|
| Gram-positivo <i>Staphylococcus aureus</i> |  |  |  |  |
| Gram-negativo <i>Escherichia coli</i> |  |  |  |  |

La Gram-positività e la Gram-negatività si accompagnano ad una **differente architettura molecolare** di **varie strutture cellulari** ed a **varie differenze funzionali** che si riflettono anche nel **meccanismo dell'azione patogena**

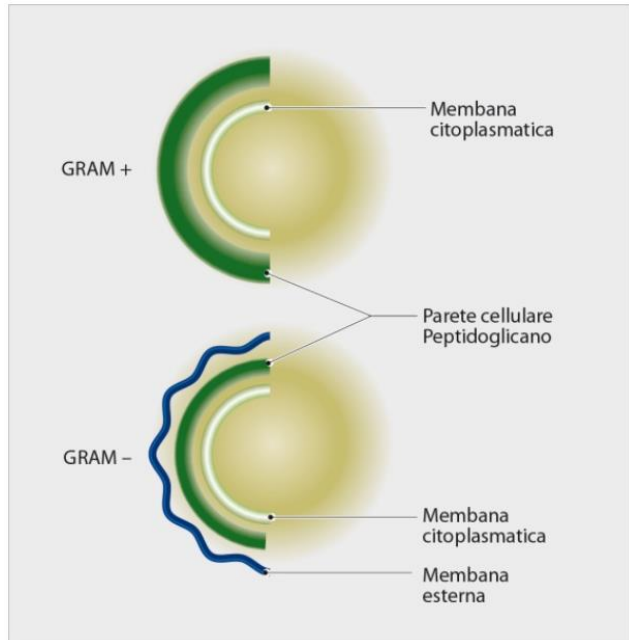
La distinzione strutturale che determina la differente colorazione di queste due classi batteriche risiede nell'**involucro esterno**.

- **Gram+:**
 - La membrana citoplasmatica è protetta da una **parete cellulare molto spessa** formata da **numerosi strati di peptidoglicano** con **intersecate minori quantità** di altri polimeri, principalmente **acidi tecoici**.
 - Gli acidi tecoici, ed i loro derivati come gli acidi teicuronici, sono polimeri di alcoli polivalenti esterificati con acido fosforico cui possono legarsi a loro volta numerosi monosaccaridi e/o aminoacidi diversi. Gli **acidi tecoici** sono **altamente antigenici** e presentano una **notevole diversità di composizione** nelle diverse specie batteriche, contribuendo quindi alla specificità antigenica. Alcuni di questi sono legati ad una porzione lipidica (acidi **lipotecoici**) e servono ad **ancorare la parete cellulare alla membrana citoplasmatica sottostante**.
 - Poiché la **parete cellulare** risulta **altamente polare**, questa **si oppone al passaggio delle molecole idrofobiche**, risultando invece **permeabile a quelle idrofile**. Sempre in virtù di questa caratteristica la parete cellulare dei Gram+ è in grado di **legare grandi quantità di cationi**, creando un ambiente ionico adeguato al funzionamento di enzimi di membrana e fornendo una grande **resistenza** di questi batteri ad **elevate concentrazioni saline** (ciò è sfruttato per la creazione di terreni di coltura selettivi).
 - La **rigidità della parete cellulare** permette alla cellula di **sopravvivere in ambiente ipotonico** senza un'eccessiva assunzione di acqua nell'ambiente intracellulare. L'enzima idrolitico **lisozima**, **eliminando il peptidoglicano**, provoca la **lisi dei batteri in ambiente ipotonico**
- **Gram-**
 - La **parete cellulare** è costituita esclusivamente da **peptidoglicano**, significativamente **più sottile** di quella dei batteri Gram+.
 - Anche in questo caso la parete condiziona la forma del batterio ed è fondamentale per il controllo del bilancio idrico in ambiente ipotonico; **non è, però, in grado di contrastare il transito di molecole idrofobiche**.
 - Per questo motivo i Gram- risultano dotati di un'**ulteriore membrana cellulare**, una membrana **esterna** che **circonda la parete cellulare**. Questa risulta profondamente

diversa nella sua composizione dalle altre membrane biologiche e conferisce una notevole resistenza alle sostanze dannose.

- La struttura della membrana esterna è una struttura **bilaminare** ad organizzazione **asimmetrica**: il **foglietto interno** è formato di **fosfolipidi**, quello **esterno** è formato da **lipopolisaccaride batterico (LPS)**, assente in qualsiasi altra struttura biologica. L'LPS ha anche una precisa funzione nell'azione patogena di questi batteri, di cui rappresenta la componente **endotossica**.
- **LPS**:
 - **Porzione lipidica (lipide A)**: è un **glicolipide** che rappresenta l'**endotossina** vera e propria. Costituisce lo strato lipidico che interagisce con il foglietto interno. Al lipide A è **ancorata e proiettata all'esterno la porzione polisaccaridica** (catena laterale), composta da due parti:
 - **Corta catena di zuccheri**: forma il core della molecola, **costante** in tutti i batteri Gram-
 - **Lunga catena polisaccaridica**: presenta **spiccate proprietà antigeniche** (rappresenta infatti l'**antigene O**). È formata dalla ripetizione di una **serie di subunità che comprendono zuccheri diversi**. È la porzione che conferisce **specificità antigenica** e si distingue in ogni specie batterica
- La **membrana esterna**, data la sua natura **lipidica**, **impedisce il passaggio di molecole idrofile**. È perciò dotata di **canali** che consentono la **diffusione passiva** di numerose **molecole idrofile di dimensioni ridotte** come zuccheri, aminoacidi e alcuni ioni minerali. Questi canali consistono di particolari molecole proteiche, denominate appunto **porine**, che in coppie o in trimeri attraversano la membrana esterna. Per l'ingresso di molecole idrofile più grandi è ovviamente necessaria la presenza di **sistemi di trasporto** (proteine carrier di membrana) specificamente dedicati.
- **Periplasma o spazio periplasmico**: il **doppio sistema di membrane** che avvolge la cellula, **comporta la delimitazione di questo compartimento ben definito**, all'esterno della membrana citoplasmatica, ma interno alla organizzazione della cellula. Contiene, oltre allo strato di peptidoglicano aderente alla membrana esterna, una sorta di **gel di proteine con varie funzioni**.

Sia i batteri **Gram+** sia i batteri **Gram-** proteggono la **membrana citoplasmatica** dalla possibile interazione con composti idrofobici dannosi, circondandosi di una cortina di polimeri idrofili: una **compatta e spessa muraglia di polimeri peptidoglicanici e di acidi teicoici**, nel primo caso, ed una più **lassa** ma altrettanto (o quasi) **efficace barriera di polisaccaridi**, nel secondo. Tali involucri esterni rappresentano uno **strumento che consente, al tempo stesso, la protezione della membrana citoplasmatica dalle molecole potenzialmente dannose e la penetrazione dei nutrienti utili al metabolismo cellulare**.



Gli antigeni batterici

- **Acidi tecoici**
- **LPS**: contiene l'**antigene O**, antigene superficiale del soma batterico
- **Porine**
- **Proteine di membrana**
- Materiali che costituiscono la **capsula**
- **Antigene H**: antigeni delle proteine flagellari
- **Esotossine**: tossine prodotte da batteri esotossici

Mimetismo antigenico: alcuni batteri patogeni possiedono componenti antigeni superficiali identici a materiali presenti nell'organismo i quali mancano della caratteristica fondamentale della estraneità per poter funzionare da immunogeni

Pigmenti dei batteri chemiosintetici

Numerosi batteri chemiosintetici producono sostanze colorate (pigmenti) che si apprezzano particolarmente bene nelle colture in terreni solidi per la colorazione delle patine o delle colonie. I pigmenti prodotti dai batteri chemiosintetici possono rimanere incorporati nel citoplasma batterico (batteri cromofori) o essere eliminati nel terreno (batteri cromopari).

Dal punto di vista della natura chimica, i pigmenti batterici sono formati da: carotenoidi, fenazine, chinoni, composti pirrolici, melanine e antocianosidi.

Le funzioni possono essere ad esempio quella protettiva dalle radiazioni UV, ma spesso si tratta di funzioni fisiologiche indipendenti dalla colorazione, che risulterebbe un carattere accidentale.

Metabolismo batterico

Per metabolismo si intende l'insieme delle reazioni biochimiche necessarie per la produzione di energia e per il suo utilizzo nella sintesi di materiali.

L'energia utilizzabile dalla cellula batterica (come da qualsiasi altra cellula o organismo pluricellulare) nei processi biosintetici, è quella temporaneamente immagazzinata nei legami ad alto livello energetico della adenosina-trifosfato o ATP.

La rifosforilazione di ADP in ATP dopo il suo utilizzo in reazioni anaboliche necessita di un apporto esterno di energia, questa può essere quella elettromagnetica della luce (organismi fotosintetici) o quella derivata dal catabolismo di varie sostanze (organismi chemiosintetici). Di queste le specie che necessitano di composti organici sono detti organismi organotrofi, quelli che possono utilizzare sostanze inorganiche sono detti litotrofi. A sua volta, il gruppo degli organotrofi si distingue in organismi eterotrofi, che necessitano di alimentarsi di sostanze organiche preformate, ed organismi autotrofi, che sono in grado di sintetizzare autonomamente le sostanze organiche necessarie a partire da carbonio inorganico.

I batteri patogeni sono tutti chemiosintetici, organotrofi ed eterotrofi.

I processi catabolici a scopo energetico si avvalgono di due meccanismi per la produzione di ATP:

- **Fosforilazione a livello del substrato:** avviene nei processi di fermentazione mediante l'utilizzo diretto dell'energia che si libera durante la demolizione di una molecola organica, per la formazione di intermedi fosforilati (NADP) dai quali è termodinamicamente possibile il trasferimento del radicale fosforico all'ADP
- **Fosforilazione mediante trasporto di elettroni:** avviene nei processi di respirazione cellulare, attraverso organuli specializzati nella fosforilazione dell'ADP localizzati sulla membrana cellulare, utilizzando l'energia che si libera durante il trasporto di elettroni dal substrato, completamente demolito, ad un accettore finale esterno (NADH --> NAD)

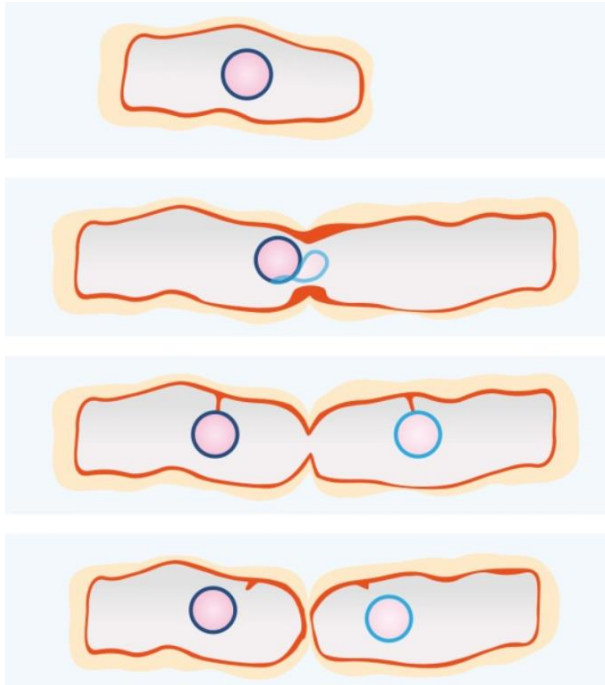
Aerobiosi e anaerobiosi: a seconda della necessità o della possibilità, o meno, di svolgere adeguatamente gli indispensabili processi catabolici necessari alla produzione di energia (ATP) in presenza di ossigeno atmosferico, i batteri si distinguono in:

- **Aerobi obbligati:** possono crescere solo in presenza di aria. Evidentemente essi sono in grado di utilizzare a scopo energetico solo la respirazione con ossigeno libero come accettore finale di idrogeno
- **Aerobi-anaerobi facoltativi:** possono vivere sia in presenza sia in assenza di ossigeno libero. Si tratta di batteri in grado di condurre un processo respiratorio aerobio in presenza di ossigeno, o anaerobio (con l'utilizzazione del nitrato) in assenza di aria; o che in assenza di aria utilizzano un metabolismo di tipo fermentativo; oppure di batteri privi di sistemi di trasporto di elettroni e che utilizzano a scopo energetico solo reazioni fermentative.
- **Anaerobi obbligati:** possono vivere solo in assenza di ossigeno. Si tratta di batteri che utilizzano processi respiratori anaerobi o processi fermentativi.

Riproduzione batterica

- I batteri si riproducono per scissione semplice. Il materiale cromosomico è ancorato alla membrana citoplasmatica; la duplicazione del cromosoma batterico si accompagna alla duplicazione del punto di attacco alla membrana, per cui i due nuovi cromosomi sono ancorati alla membrana citoplasmatica ciascuno separatamente. Successivamente si ha l'accrescimento delle membrane batteriche ed il conseguente allungamento della cellula batterica, partendo dal punto di separazione tra le due zone della membrana cui sono ancorati i due cromosomi. La scissione delle cellule è causata dalla formazione di un setto che si diparte dalla membrana citoplasmatica e si approfonda con direzione centripeta nel citoplasma lungo un piano che nei bacilli è perpendicolare all'asse maggiore della cellula e nei cocci è equatoriale. All'interno del setto di membrana citoplasmatica si forma contemporaneamente un ulteriore setto di parete cellulare che, in alcuni casi, può rimanere a lungo incompleto mantenendo una stretta

continuità spaziale fra le varie cellule neoformate che rimangono pertanto riunite in aggruppamenti caratteristici e diversi in riferimento ai vari rapporti spaziali fra i successivi piani di divisione cellulare



- Alcuni bacilli Gram+, aerobi e anaerobi, in determinate condizioni ambientali danno luogo alla formazione di particolari cellule strutturalmente e funzionalmente differenziate cui si dà il nome di spore. Le spore batteriche sono delle endospore, ossia si originano all'interno della cellula madre (che prende il nome di sporangio) divenendo libere nell'ambiente in seguito alla disgregazione dello sporangio. Le spore sono delle forme di resistenza che consentono al batterio di sopravvivere in un ambiente sfavorevole per vari motivi

Genetica batterica

Come in qualsiasi altro tipo di cellula, anche nei batteri il genoma serve alla duplice funzione di deposito delle informazioni genetiche codificate dalle sequenze di basi del DNA, e di struttura in grado di replicarsi, in sincronia con la divisione cellulare, per garantire lo stesso tipo di «deposito di informazioni genetiche» a ciascuna cellula neoformata.

Caratteristiche peculiari del genoma batterico:

- Unico cromosoma, assenza di complemento diploide
- Assenza di istoni
- Tendenza dei geni, che codificano proteine con funzioni correlate, ad essere legati in unità funzionali multicistroniche, denominate operoni
- Assenza di sequenze ridondanti
- Assenza di introni
- Esistenza di unità genetiche accessorie, in aggiunta al singolo cromosoma, i plasmidi. Elementi genetici extracromosomici formati da una molecola di DNA bicatenario a struttura circolare. Ogni batterio può contenere più plasmidi e più copie di uno stesso. Ogni specie batterica ha un

corredo plasmidico peculiare e, anche nell'ambito della stessa specie batterica, i plasmidi possono essere classificati in «gruppi di compatibilità» sulla base della possibilità di coesistere o meno, nella stessa cellula. Le funzioni codificate dai plasmidi raramente sono indispensabili per la sopravvivenza e la moltiplicazione del batterio in ambienti «ottimali» ed è relativamente facile osservare la perdita di uno o più plasmidi nei batteri mantenuti a lungo in colture artificiali.

- Plasticità conseguente alla presenza di plasmidi, sequenze di inserzione, trasposoni, elementi invertibili, mutazioni

L'azione patogena dei batteri

- La maggior parte delle specie batteriche esistenti in natura è rappresentata da saprofiti, organismi che sopravvivono nell'ambiente a spese di materiale inanimato, soltanto una minoranza è capace di vita parassitaria a carico di organismi superiori. In alcuni casi il parassitismo è facoltativo, in altri obbligato. Per quanto riguarda il tipo di rapporto che può intercorrere fra organismo parassitato e batteri distinguiamo:
 - Batteri simbiotici: utili all'ospite
 - Batteri commensali: indifferenti
 - Batteri patogeni: capaci di insediarsi nei tessuti dell'ospite, superandone i meccanismi di difesa ed alterandone la funzionalità dell'organismo

Tale divisione non è schematica, dipende dall'equilibrio che si instaura tra patogeno e ospite o da un'alterazione dello stesso. Un batterio comunemente innocuo può penetrare in distretti dell'organismo non abituali in cui le difese dell'ospite siano più facilmente aggirabili, o da un abbassamento delle difese stesse per cause naturali o artificiali. I batteri protagonisti di questo fenomeno, comunemente innocui, sono detti patogeni occasionali o batteri opportunisti

- Il potere patogeno di un batterio si esplica solo su una serie di ospiti determinati, non esistono batteri in grado di infettare qualunque specie animale.
- Nei batteri a circolazione interumana l'infezione può essere:
 - Esogena: spesso si tratta di patogeni obbligati, il microorganismo è trasmesso da un individuo infetto ad uno sano e la presenza di questo nell'organismo è associato sempre ad un processo infettivo
 - Endogena: si tratta di microrganismi già presenti come commensali nell'ospite. Le infezioni sono, di norma, la conseguenza della dislocazione accidentale di un batterio commensale da una zona dell'organismo, dove è ospite abituale, in un'altra dove è in grado di provocare un processo morboso, o della diminuzione locale dei meccanismi di difesa antimicrobica con la conseguente possibilità di infezioni ad opera di batteri presenti nella stessa zona, in condizioni normali, come innocui commensali. La presenza di questi batteri nell'organismo è un reperto patologico solo se li si rinviene in distretti diversi da quelli normalmente colonizzati, oppure quando il loro numero sia enormemente aumentato nella sede normale di colonizzazione
- Nei batteri a circolazione in varie specie animali l'infezione è trasmessa, per zoonosi, accidentalmente da queste all'uomo. Di norma la trasmissione interumana rappresenta un'eventualità abbastanza rara
- In ultimo va considerata la possibilità che batteri inquinino particolari alimenti ed a seguito della loro moltiplicazione producano in questi l'accumulo di adeguate quantità di particolari veleni (tossine). In questo caso la patogenicità del batterio non deriva dalla penetrazione di questo nell'organismo ospite e quindi da una vera e propria infezione, ma è legata semplicemente alla sua capacità di produrre un veleno altamente tossico (Clostridium botulinum)

- Un batterio può essere definito **patogeno**, in prima approssimazione, quando esso si dimostri capace di invadere i tessuti di un organismo e di moltiplicarvisi, danneggiando in modo più o meno grave il normale funzionamento dell'organismo ospite con la produzione di una o più sostanze tossiche specifiche. Capacità di moltiplicazione in vivo e tossigenicità sono pertanto le due componenti fondamentali del **potere patogeno**.
- Le proprietà principali che condizionano la patogenicità, oltre a quelle già citate, sono:
 - **Colonizzazione delle mucose**, mediata da:
 - **Adesine**, strutture superficiali di varia natura in grado di legarsi alla membrana di cellule eucariotiche o a proteine della matrice intercellulare
 - **Formazione di biofilm**, una serie di complesse strutture, formate da una estesa matrice di materiale capsulare contenente numerosi batteri, a cui è così garantita protezione, le quali possono invadere zone assai ampie di mucosa, di fasce connettivali intermuscolari, di altre superfici connettivali come le valvole cardiache, di superfici di materiali inerti
 - **Molecole in grado di interferire con le normali vie di signalling cellulare**, causandone apoptosi
 - **Molecole in grado di danneggiare la cellula al punto da causarne la necrosi**
 - **Tossine batteriche**
 - **Penetrazione dei tessuti profondi dell'organismo**
 - Meccanismi invasivi in grado di **invadere la sottomucosa**
 - Produzione di una tossina che raggiunga il circolo e provochi **tossiemia**
 - Diffusione dei batteri stessi per via **ematica** (batteriemia) o **linfatica**
 - **Evasione delle difese antibatteriche costitutive e inducibili**
 - **Capsula**
 - **Mimetismo molecolare e antigenico**: i batteri possiedono in diversa misura componenti strutturali, in genere di superficie che presentano notevoli analogie di composizione con materiali presenti nei tessuti dell'organismo ospite che vengono quindi difficilmente individuati come materiali non-self dal sistema immunitario
 - **Tossigenicità**
 - **Esotossine**: veleni batterici, di natura proteica, che vengono eliminati all'esterno della cellula batterica e che sono dotati di una specifica azione «tossica» sovente legata ad una particolare attività enzimatica.
 - Tossina **esfoliativa** (o epidermolitica)
 - Tossine **emolitiche** (emolisine, citolisine)
 - Tossina **colerica**
 - Tossina **pertossica**
 - Tossina **difterica**
 - Tossina **tetanica**
 - Tossina **botulinica**
 - **Esotossine** che agiscono da **superantigeni**
 - Enterotossine stafilococciche
 - Tossina dello shock tossico
 - Tossine pirogene streptococciche
 - Superantigene streptococcico
 - **Endotossina**: la componente tossica legata a precise strutture del batterio e, precisamente, la porzione lipidica (**lipide A**) del lipopolisaccaride (LPS) che costituisce lo strato periferico della membrana esterna dei batteri **Gram-**

negativi, e che possiede un unico e fondamentale meccanismo d'azione attraverso il quale è in grado di contribuire al danno dell'organismo ospite, quale che sia il batterio interessato nel processo infettivo.

- Le proprietà patogeniche rappresentate nei diversi batteri patogeni dipendono dalla presenza nel genoma batterico, a livello cromosomico o plasmidico, di una serie di geni. I geni codificatori degli effettori della patogenicità batterica, soprattutto se localizzati a livello cromosomico, sono talora fisicamente riuniti in precisi segmenti di DNA che formano, nel contesto del DNA genomico, delle vere e proprie «**isole**», definite appunto operativamente «**isole di patogenicità**», le quali rappresentano, con ogni probabilità, **segmenti di DNA acquisiti «orizzontalmente»**, che definiscono e condizionano la peculiare patogenicità dei batteri che le possiedono, caratterizzandoli e differenziandoli, sotto il profilo della patogenicità, da altri batteri della stessa «specie», con diversa patogenicità.

Batteri - trattazione specifica

Stafilococchi

- Forma **sferica**
- Riuniti in **grappoli**
- **Immobili**
- Privi di capsula
- **Asporigeni**
- **Gram+**
- **Aerobi-anaerobi facoltativi** in quanto utilizzano la **respirazione** in presenza di ossigeno, il **metabolismo fermentativo** in assenza di ossigeno
- La loro notevole alofilia li rende capaci di svilupparsi **anche ad elevate concentrazioni saline**
- La specie più importante è certamente quella dello **Staphylococcus aureus**, alla quale è riportabile la maggioranza degli stafilococchi patogeni per l'uomo

Staphylococcus aureus

- Il nome della specie deriva da un caratteristico **pigmento giallo oro**, del tipo dei **carotenoidi**, che presenta nelle colture in terreno solido
- È **largamente diffuso in molte specie animali**
- L'uomo è continuamente esposto al rischio di un'infezione stafilococcica in quanto **normalmente la maggioranza degli individui adulti ospita stafilococchi potenzialmente patogeni sulla cute e, soprattutto, a livello del naso faringe**. Lo stato di portatore può essere transitorio o comunque intermittente.
- Le infezioni stafilococciche presentano **differenti quadri patologici a secondo della sede del processo infettivo e delle modalità di diffusione**. Per questa specie di stafilococco le **infezioni più frequenti sono quelle cutanee**, che iniziano a livello delle **ghiandole sebacee dei follicoli piliferi**, in conseguenza alla produzione di **enzimi lipolitici** batterici che **eliminano lipidi cutanei** con **azione antimicrobica** e utilizzano gli stessi come **sorgente di energia metabolica**.
- Gli stafilococchi produttori di **tossina epidermolitica** causano la **necrolisi epidermica acuta o malattia di Ritter o sindrome della cute ustionata** (neonato) o **malattia di Lyell** (prima infanzia)
- Gli stafilococchi produttori di **enterotossine** sono la causa di **intossicazioni alimentari**, trovandosi prevalentemente in **cibi ricchi di lipidi** (panna, crema, ecc.)

- Gli stafilococchi produttori di una specifica esotossina causano la **sindrome da shock tossico (SST)**. Tale patologia è stata descritta inizialmente nel 1978 in donne durante il periodo mestruale, rappresentata dalla insorgenza di subitanei segni generali di **tossiemia** con **manifestazioni cutanee eritematose**, seguita dal **malfunzionamento di numerosi organi**, gravi sintomi di **shock emodinamico** e con un'**elevatissima mortalità**. Si vide successivamente che la sindrome era riconducibile ad una elevata colonizzazione vaginale ad opera di stipti «tossigeni» di *Staphylococcus aureus*, favorita dall'ambiente creato dalla presenza del liquido mestruale e dal contemporaneo uso di particolari tamponi assorbenti a collocazione intravaginale.
- Particolare importanza assumono le **infezioni stafilococciche acquisite in ambiente ospedaliero**, causate da stipti **resistenti a chemioantibiotici** e che si manifestano in forma **epidemica**
- **Strutture superficiali e caratteri antigenici:**
 - La cellula batterica è provvista di **capsula polisaccaridica**, di cui si distinguono 11 tipi **antigenici**, dotata di potere **antifagocitario**.
 - Sulla cellula sono esposte varie proteine in grado di interagire con la matrice intercellulare con ruolo di **adesine**. Tra queste è rilevante il cosiddetto "**clumping factor**" o **coagulasi** legata alla cellula, in grado di **legare il fibrinogeno causandone la precipitazione**, formando grossi aggregati di cellule batteriche circondate da **fibrinogeno**.
 - Un'ulteriore proteina di superficie è la **proteina A**, con caratteri antigenici specifici (**antigene A**), in grado di **legare la porzione Fc di vari anticorpi** (IgG, IgA e IgM). La proteina A è in grado di provocare:
 - L'**attivazione del complemento**
 - L'**inibizione della fagocitosi** ad opera dei polimorfonucleati
 - La comparsa di **reazioni di ipersensibilizzazione**
 - La stimolazione della **moltiplicazione dei linfociti**

Risulta quindi un **importante fattore di virulenza**.

- Sulla superficie della cellula sono esposti **peptidoglicano** e **acidi tecoici**, dotati di peculiari **specificità antigeniche**
- **Meccanismo dell'azione patogena**
 - Il batterio, parassita dell'uomo, **si moltiplica normalmente negli spazi intercellulari** e può essere causa di **focolai di infezione piogenica** (suppurativa) acuta a diversa localizzazione:
 - **Cute e tessuti molli**
 - **Apparato scheletrico**
 - **Apparato respiratorio**
 - **Alte e basse vie urinarie**
 - **SNC**
 - In assenza di interventi terapeutici l'infezione può assumere un **andamento subacuto, progressivamente ingravescente**
 - Strumenti dell'azione patogena:
 - **Adesine**
 - **Azione antifagocitaria** di alcune strutture di superficie
 - **Catalasi e superossido dismutasi**: proteggono dai meccanismi di **killing intrafagocitari ossigeno-dipendenti**
 - Modulina fenolo solubile (PSM): complesso formato da δ -emolisina insieme ad almeno due altre piccole proteine, interagisce con neutrofili e macrofagi

inducendo una **iperproduzione di citochine proinfiammatorie** che si comportano da **agenti chemiotattici positivi per neutrofili e monociti**

- **Tossine:**
 - **Emolisine o citolisine α , β , γ , e δ e leucocidina-PV**, tutte codificate da **geni a localizzazione cromosomica**;
 - Tossina **epidermolitica**, in grado di **rompere** i legami (**desmosomi**) intercellulari, consentendo il distacco di ampie zone di epidermide al primo insulto meccanico;
 - **Tossina dello shock tossico**
 - **Enterotossina**: **resistente ai succhi gastrici**, relativamente **termoresistenti**, caratteri di **pirogenicità** e **superantigenicità**, interagisce con **macrofagi e linfociti degli organi linfoidi sottomucosi**, stimolando **l'attivazione policlonale dei linfociti T**, la liberazione locale di **citochine proinfiammatorie**, con conseguente comparsa di **lesioni flogistiche sulla mucosa**
- **Esoenzimi**: molto numerosi, di particolare importanza:
 - **Coagulasi**: in grado di agire sul **fibrinogeno** provocandone la trasformazione in **fibrina**; è un enzima di incerto significato nella patogenesi
 - **Stafilochinasi**: in grado di agire sul plasminogeno attivandone la conversione in plasmina, capace di **dissolvere i coaguli di fibrina**; è uno **strumento di invasività**
 - **Esoenzimi idrolitici**: **lipasi**, **nucleasi**, **ureasi** (fondamentale nell'invasione dell'apparato urinario), **ialuronidasi** (fondamentale nell'invasione del connettivo), **serino-proteasi**
- **Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici**: lo *S. aureus* è uno dei batteri che **più spesso presenta fenomeni di antibiotico-resistenza**, specialmente nei **ceppi diffusi in ambiente ospedaliero**. I determinanti genetici della resistenza sono in genere da riportare sia a componenti del **cromosoma** batterico sia ad elementi **plasmidici**. Gli stafilococchi meticillino-resistenti rappresentano una vera e propria emergenza sanitaria.

Streptococchi ed enterococchi

- Batteri **sferici**
- Disposti in **coppie** o **catenelle** (la lunghezza delle catene è maggiore in terreni liquidi ed è inversamente proporzionale alla ricchezza del terreno)
- **Capsulati**
- **Immobili**
- **Asporigeni**
- **Gram+**
- Ossidasi negativi
- Catalasi negativi
- **Aerobi-anaerobi facoltativi** in quanto capaci esclusivamente di metabolismo energetico di tipo **fermentativo**
- Costituiscono una **gran parte della popolazione microbica orale e faringea, del tratto intestinale, vaginale e della cute**

- Specie come *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco), sono dotate di un notevole potenziale patogeno. Altre specie, commensali dell'organismo umano, possono essere occasionalmente causa di processi morbosi in seguito all'accidentale nel torrente circolatorio e alla localizzazione in particolari distretti dell'organismo.
- **Classificazione:** in base al tipo di emolisi prodotte in piastre di agar-sangue ed in rapporto alle caratteristiche antigeniche di alcuni polisaccaridi di superficie, denominati **antigene C**
 - **Emolisi**
 - **α -emolitici o viridanti:** le colonie di questo tipo di streptococchi sono circondate da un ristretto alone di emolisi incompleta, con presenza di numerose emazie intatte, con una tipica colorazione verdastria per la presenza di un prodotto derivato dalla trasformazione metabolica dell'emoglobina (*Streptococcus pneumoniae*)
 - **β -emolitici:** le colonie sono circondate da un alone molto ben evidente di emolisi completa (*Streptococcus pyogenes*)
 - **γ -emolitici o non emolitici:** (*Streptococcus agalactiae*, anche se raramente risulta β -emolitico)
 - **Antigene C:** sulla base della natura del polisaccaride C, estraibile dalla parete cellulare, gli streptococchi sono divisi in una ventina di gruppi, identificati con lettere dell'alfabeto, nella cosiddetta **classificazione di Lancefield**. Le specie più importanti nella patologia umana appartengono ai gruppi A e B (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*)

Streptococcus pyogenes

- Streptococco **β -emolitico** con antigene polisaccaridico di **gruppo A**
- È responsabile di **manifestazioni piogeniche acute**, cui possono seguire, a distanza di alcune settimane, alcune **sequele**, dette **non suppurative**, perché non correlate alla presenza di un focolaio di infezione attiva, solo indirettamente correlate alla manifestazione infiammatoria acuta iniziale (suppurativa). (**glomerulonefrite post streptococcica**, **febbre reumatica acuta**, **eritema nodoso**)
- La manifestazione infiammatoria acuta più frequente è l'**angina streptococcica**: **età pediatrica**, **rinofaringite**, **tonsillite**, **febbre elevata** e **adenopatia satellite**. In caso lo stipite responsabile sia in grado di produrre tossina eritrogenica si accompagna un caratteristico **esantema** che prende il nome di **scarlattina** (malattia esantematica dell'infanzia connotata clinicamente dalla comparsa di un'eruzione cutanea maculo-papulosa eritematosa caratteristica). Possono accompagnarsi all'angina **complicanze infettive localizzate o a distanza** come: **ascesso peritonsillare**, **otite media**, **mastoidite**, **polmonite**, **meningite**. Possono **persistere manifestazioni batteriemiche** a cui segue la localizzazione del batterio a livello del **tessuto valvolare cardiaco** con conseguente **endocardite acuta ulcerativa**
- *S. pyogenes* è **tra i più frequenti agenti di infezioni cutanee**, che possono essere seguite da **batteriemia** e **complicanze suppurative metastatiche**
- Le infezioni da stipiti produttori di tossine pirogene, che agiscono da superantigeni, possono provocare, in presenza di **predisposizione**, la **SST**
- È una delle cause più frequenti della **febbre puerperale**, causata da **infezione post partum** dell'endometrio, oggi praticamente sparita per un miglioramento delle condizioni igieniche e la disponibilità di efficaci farmaci antibatterici
- Strutture superficiali e caratteri antigenici:
 - **Antigene polisaccaridico di gruppo A**

- Può presentare una **capsula**, con elevato **potere antifagocitario**, associata ad una **maggiore patogenicità del batterio**; la capsula **non risulta però immunogena**, perché formata da **acido ialuronico** che permette il **mimetismo** antigenico
- **Fibrille**: antigenicamente efficaci ed essenziali nella patogenicità, si trovano alla **superficie della cellula** e sono formate da una proteina fibrillare, la **proteina M**, che, **complessata con acidi tecoici**, si proietta all'esterno della cellula in corte strutture disposte a **spazzola**
 - La proteina M: è un **importante fattore di virulenza per la sua azione antifagocitaria** verso i leucociti polimorfonucleati neutrofili. **Gli anticorpi anti-proteina M sono infatti i principali anticorpi che contrastano l'infezione.** Esistono **100 diversi sierotipi** di proteina M, quindi **è possibile la reinfezione.** L'**estremo N-terminale** della proteina presenta caratteristiche di **ipervariabilità**, quello **C-terminale**, ancorato nel citoplasma, risulta più **conservato**. Si distinguono due classi di proteina M, I e II. **Le proteine M dividono significative omologie di sequenze aminoacidiche con numerose proteine fibrillari umane, il che fornisce una base teorica alla presenza di (auto)anticorpi cross-reattivi con tessuti dell'ospite nelle sequele autoimmuni dell'infezione streptococcica acuta.**
- **Proteina F**: principale **adesina del batterio**, media l'**interazione della cellula batterica con componenti della matrice extracellulare**
- **Meccanismo dell'azione patogena**
 - **Circolazione interumana**
 - A volte l'infezione decorre a livello **subclinico**, senza dare segni clinici evidenti
 - Nelle **forme piogeniche acute** giocano un ruolo chiave la proteina F, l'azione antifagocitaria della capsula, la proteina M e la produzione di esotossine ed esoenzimi
 - **Esotossine**
 - L'esotossina principale è la **streptolisina-O**, un'**emolisina** la cui attività dipende dai gruppi **-SH**, per cui è **rapidamente inattivata dalla presenza di O** (la O nel nome sta per Ossigeno-labili). Agisce **su tutte le membrane cellulari causando la formazione di pori che alterano gli scambi della cellula con l'ambiente causandone l'apoptosi.** Questa tossina è **identica per tutti i sierotipi** e presenta un importante potere **immunogeno**
 - **Streptolisina S**: **ossigeno stabile**, responsabile dell'**emolisi completa che è osservabile in vitro**, ha un ruolo nell'azione patogena, pur avendo scarsa o assente immunogenicità.
 - **Tossine pirogene**: hanno carattere di **superantigene**. Le infezioni cutanee, non vaginali, da stipiti produttori queste tossine possono indurre la **SST**, clinicamente non distinguibile da quella provocata dallo Staphylococcus aureus. Queste tossine sono in grado, nei soggetti predisposti, di **indurre un netto incremento della risposta di ipersensibilità di tipo ritardato**. Gli stipiti di S. pyogenes che siano **produttori di SPE** e, contemporaneamente, di **abbondante materiale capsulare**, generalmente appartenenti al sierotipo M1, in seguito ad infezioni cutanee ed in soggetti con probabili fattori predisponenti, una volta **superato il tessuto sottocutaneo**, possono provocare la formazione di **biofilm** che si estendono **lungo le fasce connettivali che ricoprono i muscoli**, provocando estese perdite tissutali per la produzione di gravi lesioni necrotiche (**fascite necrotizzante**) con grave compromissione dello stato generale e, se non si interviene precocemente con un'adeguata terapia antibiotica o, più

tardivamente, con estese rimozioni chirurgiche dei tessuti interessati, anche con un'elevata mortalità. I tipi più frequenti di tossina pirogena sono:

- **SPE-A** o tossina **eritrogenica**: ha una **potente azione pirogena** ed è la principale responsabile dell'**eritema caratteristico della scarlattina**
- **SPE-B**: è una **proteasi** in grado di **attaccare varie proteine dell'ospite**, comprese la **fibronectina e la vitronectina** (presenti ambedue abbondantemente nella «matrice extracellulare») nonché il **precursore della Interleuchina-1 β liberando IL-1 β attiva** che, a sua volta, possiede un ruolo di rilievo nel **potenziamento del processo infiammatorio e nella genesi dello shock**. Svolge un ruolo notevole nella patogenesi delle più gravi lesioni acute da *S. pyogenes* (fascite necrotizzante)
- **SPE-C**: anch'essa responsabile della **scarlattina**, ha una struttura ed un'azione molto simile a quella della **SPE-A**
- **SPE-F**: sembra la **principale responsabile dell'insufficienza respiratoria acuta e dell'edema polmonare emorragico** che si possono osservare in **concomitanza con una sindrome da shock tossico** da *S. pyogenes*, per un'**azione lesiva sugli endoteli vascolari polmonari che ne causa un'elevata permeabilizzazione**.
- **Esoenzimi**
 - Streptochinasi o **fibrinolisinasi**: catalizza la **conversione del plasminogeno in plasmina**, in grado di **dissolvere i coaguli di fibrina**
 - **Ialuronidasi**: invasina, in grado di favorire la diffusione del batterio nei tessuti circostanti il sito di colonizzazione primaria
 - **C5a-peptidasi**: serino proteasi legata alla superficie della cellula, capace di **distruggere il componente C5a** del complemento e di eliminarne quindi la funzione di chemiotattico positivo per i fagociti polimorfonucleati
 - **NADasi**: tramite questo enzima vengono **danneggiati i leucociti che abbiano fagocitato il batterio per esaurimento del pool intracellulare di NAD**; questo enzima è dotato di potere immunogeno
 - **Dnasi**: presenta quattro diversi sierotipi (A-D)
 - **Neuraminidasi**: depolimerizza le secrezioni mucose sugli epiteli delle prime vie respiratorie, favorendo la colonizzazione dell'epitelio da parte del batterio
- **Sequele non suppurative**
 - **Febbre reumatica acuta e malattia cardiaca reumatica**: rispettivamente una **lesione a livello dei tessuti delle articolazioni** e una lesione dei **tessuti valvolari** con possibili **conseguenze emodinamiche** di notevole gravità, sono connotate da più o meno estese **lesioni flogistiche dei tessuti connettivali e/o muscolari ad andamento subacuto** (e tendenza alla cronicizzazione) e con una probabile **componente autoimmune**. Sembrano dipendere, almeno in buona parte, dalle conseguenze della **localizzazione di (auto)anticorpi in alcuni tessuti** connettivali e/o muscolari che esprimono epitopi antigenici simili a materiali presenti nella cellula di alcuni stipiti streptococchi.
 - **Glomerulonefrite poststreptococcica**: sembra la conseguenza della formazione, e della conseguente presenza in circolo, di una **notevole quantità di complessi antigene-anticorpo solubili** (per eccesso di anticorpi) in soggetti che presentino una abnormemente elevata risposta immunitaria umorale nei confronti di antigeni secreti dagli streptococchi. I complessi finiscono con il **depositarsi a livello del filtro renale** con il richiamo e l'attivazione di **notevoli quantità di complemento a sua volta in grado di innescare, un processo «infiammatorio» localizzato con distruzione del parenchima renale, pur essendo ormai esaurita l'infezione streptococcica primitiva**.

- **Eritema nodoso**: causato dalla **deposizione di complessi antigene-anticorpo** a livello dei **capillari del derma** e del **sottocutaneo** che innescano un **processo infiammatorio** localizzato
- Metodi di identificazione: *S. pyogenes* viene ricercato solitamente nell'**essudato faringeo** e in prelievi fatti su zone cutanee infette. **Poiché in queste zone e in particolare nel faringe sono presenti come commensali altri streptococchi**, l'**esame microscopico** diretto sul campione **non ha significato** e si ricorre sempre alla ricerca colturale. Si procede all'isolamento dopo la semina in piastre di agar sangue. Le colonie appaiono di 1-2 mm di diametro, con aspetto mucoso e circondate da un alone di emolisi
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: l'antibiotico di elezione è la **penicillina**, a cui il batterio è costantemente sensibile; può essere usato come profilassi delle sequele o durante la terapia delle infezioni acute. In alternativa è possibile utilizzare l'**eritromicina**
- Metodi di immunizzazione: poiché gli unici anticorpi ad azione protettiva, quelli anti-proteina M, sono specifici, **non è possibile al momento preparare vaccini efficaci**.

Streptococchi di gruppo B - ***Streptococcus agalactiae***

- Agente della **mastite bovina** e di **occasionalità infezioni umane**
- In genere **non-emolitico**, occasionalmente presenta una **modesta attività β -emolitica**
- È in grado di produrre il cosiddetto **fattore CAMP**, in grado di **completare la lisi delle emazie esposte alla β -citolisina stafilococcica**
- Se ne distinguono **5 sierotipi differenti** (Ia, Ib, Ic, II, III) di cui il **III** è quello a **maggior patogenicità**
- Negli **ultimi 30 anni**, per **cause ignote**, è diventato **uno dei più importanti agenti di infezioni neonatali**, in particolare, di **meningiti neonatali**
- È frequentemente un **commensale dell'uretra maschile e della vagina** e può essere trasmesso **durante il rapporto sessuale**
- L'**infezione neonatale è perinatale** (durante la vita intrauterina o al momento del parto durante il passaggio nel canale infetto). Le manifestazioni cliniche sono: **sindrome polmonare acuta a 2-3 giorni dalla nascita**, sepsi, meningite con un'elevata mortalità e una **meningite tardiva purulenta con letalità più bassa, ma con gravi reliquati neurologici**
- Le **ricerche** per la produzione di un **vaccino** hanno dato risultati promettenti, è però, difficile pensare ad un uso diffuso dell'eventuale vaccino per uso umano per la prevenzione delle patologie neonatali che dovrebbe, più utilmente, basarsi sulla **ricerca del batterio nel canale genitale prima del parto e nella eventuale profilassi con farmaci antimicrobici nei casi che risultassero positivi**.

Enterococchi

- Cocchi **rotondeggianti o ovali**
- Disposti in **corte catenelle**
- Sino a poco tempo fa classificati nel **genere *Streptococcus* gruppo D** di cui dividono le caratteristiche metaboliche fondamentali, ora classificati a parte nel **genere *Enterococcus***
- Solitamente **non emolitici**, raramente **β -emolitici**
- **Resistenti** ad ambienti ad **elevate concentrazioni saline** (NaCl, Sali biliari)
- Abbastanza **termoresistenti**
- I più rilevanti nella patologia umana sono ***Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium***, **ospiti costanti dell'intestino crasso**, occasionalmente responsabili di **processi infettivi piogenici** (mastoiditi, ascessi), di **endocarditi** e di **infezioni delle basse vie urinarie**

- L'ampio spettro di resistenza nei confronti di numerosi farmaci antibatterici può porre talora seri problemi alla terapia delle infezioni sostenute da enterococchi.

Pneumococchi

- Lo pneumococco o *diplococcus pneumoniae* è detto anche *Streptococcus pneumoniae*, date le numerose analogie a livello morfologico strutturale e metabolico con il genere *Streptococcus*
- Cocchi di forma vagamente piriforme o lanceolata
- Gram+
- Appaiati a due a due o disposti in corte catenelle
- Capsulati
- Immobili
- Asporigeni
- Anaerobi facoltativi, utilizzano un metabolismo di tipo fermentativo
- Muoiono facilmente all'esterno dell'organismo. Possono svolgere reazioni ossidative in presenza di O₂, attraverso il sistema degli enzimi flavoproteici, ma, non possedendo gli enzimi catalasi o perossidasi, nel terreno di coltura si accumula H₂O₂, prodotto dalla reazione. Per garantirne la sopravvivenza in colture è necessario addizionarle con una fonte di catalasi, come i globuli rossi.
- In piastre di agar-sangue le colonie sono piccole, con aspetto mucoso, circondate da un alone di α -emolisi in aerobiosi e di β -emolisi in anaerobiosi, perché l'emolisina prodotta da questi batteri, detta pneumolisina, essendo tiol-dipendente, risulta ossigenolabile. Nelle colonie più vecchie è frequente l'aspetto a «pedina di dama», con i bordi rilevati e il centro depresso in conseguenza dell'autolisi dei microrganismi nella porzione centrale.
- È un ospite frequente delle prime vie respiratorie, in presenza di fattori predisponenti, può raggiungere le vie respiratorie profonde provocando polmonite. Dalle prime vie aeree può raggiungere l'orecchio medio e addirittura provocare mastoiditi o meningiti. Dalle lesioni polmonari può raggiungere il cavo pleurico, ma anche i linfonodi mediastinici, il dotto toracico, la circolazione generale. La batteriemia può sfociare poi in una collocazione del batterio a livello di endocardio, pericardio, meningi, peritoneo, cavità articolari
- Notevole sensibilità agli antibiotici, ma possono causare epidemie in collettività chiuse di soggetti fragili
- Strutture superficiali e caratteri antigenici
 - Antigene C pneumococcico: la parete cellulare è composta da acidi tecoici, contenenti fosforilcolina, e peptidoglicano legati covalentemente tra loro. Tale antigene, specifico rispetto agli altri streptococchi, si trova uniformemente distribuito sulle facce esterne ed interne della parete cellulare
 - La presenza di fosforilcolina negli acidi tecoici determina due fenomeni:
 - La reazione dell'antigene con la proteina C-reattiva (appunto :P), una delle principali proteine della fase acuta del processo infiammatorio
 - Condiziona la digestione della parete cellulare ad opera dall'autolisina pneumococcica, che avviene in caso la crescita batterica si arresti
 - Capsula polisaccaridica: struttura superficiale più importante, fattore essenziale di virulenza. I polisaccaridi capsulari hanno potere antigenico
- Meccanismo dell'azione patogena
 - La capsula è conditio sine qua non del potere patogeno per la sua potente azione antifagocitaria
 - La produzione di una IgA1-proteasi permette la distruzione degli anticorpi secretori IgA della sottoclasse 1

- Tossine:
 - **Pneumolisina**: tossina citolitica SH dipendente
 - **Neuraminidasi**: in grado di attaccare glicoproteine e glicolipidi di membrana, contribuendo all'azione citotossica della pneumolisina
 - **Ialuronidasi**: invasina, favorisce la diffusione dell'infezione nei tessuti
 - **Autolisina**: contribuisce all'azione tossica perché la lisi cellulare favorisce la liberazione di pneumolisina, frammenti di peptidoglicano e di aciditecoici. Questi ultimi in particolare, in grado di indurre l'attivazione del complemento, sono potenti mediatori della risposta infiammatoria e, quindi, agenti eziologici importanti di polmonite e meningite
 - **Antigene C**: la cui reattività è in grado di attivare il complemento e potenziare i danni tissutali da risposta infiammatoria
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: lo *S. pneumoniae* ha ancora un'accettabile sensibilità a vari farmaci antibatterici e, in particolare, alle penicilline. Sono ultimamente segnalati alcuni stipti resistenti a penicilline e a farmaci antibatterici, la cui frequenza mostra un preoccupante tendenza all'aumento

Micobatteri

- **Bacilli molto sottili**
- Alcune specie sono occasionalmente in grado di produrre lunghe forme filamentose con abbozzi di ramificazione (da cui il nome di micobatteri o batteri fungisimili)
- Tutti presentano caratteristici involucri esterni
 - **Parete cellulare** micobatteri: gli involucri esterni dei micobatteri presentano una complessa struttura sui generis, che ne condiziona la fisiologia e la patogenicità. Come nei Gram+ presenta all'esterno uno strato di peptidoglicano, a sua volta, però, ricoperto da una complessa struttura ricca in carboidrati e lipidi, composta principalmente da particolari acidi grassi, gli acidi micolici, a cui sono legati a loro volta una serie di glicolipidi fenolici. Le strutture periferiche dei micobatteri rendono la cellula impervia ad una vasta serie di sostanze potenzialmente dannose, inclusi diversi acidi minerali, al contempo causano un rallentamento nella riproduzione e negli scambi selettivi di nutrienti e altre molecole con l'ambiente
 - La peculiare struttura degli involucri esterni rende le cellule difficilmente colorabili, con le tinture convenzionali usate in batteriologia. Una volta colorati, sono però difficilmente decolorabili. Questa caratteristica è detta acido-resistenza.
- Diverse specie di micobatteri sono innocui saprofiti o commensali dell'organismo umano (*Mycobacterium smegmatis*). Diverse specie, però, sono agenti eziologici di alcune patologie umane anche di grande rilievo, il più importante è il *Mycobacterium tuberculosis*, agente eziologico della tubercolosi umana.
 - Esistono altri micobatteri che causano la tubercolosi, come il *Mycobacterium africanum* e il *Mycobacterium bovis*, che si distinguono per piccole, ma rilevanti differenze biochimiche dal *M. tuberculosis*. Essendo molto simili tra loro, questi batteri sono tassonomicamente riuniti nel *Mycobacterium tuberculosis* complex.
 - Esistono poi una serie di altri micobatteri, definiti globalmente micobatteri non tubercolari o MOTT, i quali sono contaminanti ambientali, parassiti di altre specie che opportunisticamente sono in grado di infettare la specie umana.
 - Di particolare rilievo è il *Mycobacterium leprae*, agente eziologico della lebbra

Mycobacterium tuberculosis (o bacillo di Koch)

- Scoperto da Roberto Koch nel 1882, agente eziologico della tubercolosi, una patologia che, dopo essere stata un flagello per l'umanità, sembrava ormai sotto controllo e contenuta. Negli ultimi anni invece, per circostanze di notevole rilievo epidemiologico, come gli intensi flussi migratori, la creazione di nuove sacche di povertà, l'aumento di patologie causa di immunodepressione, è considerata riemergente
- **Caratteri antigenici:** questo batterio possiede due classi di antigeni, rispettivamente di natura proteica e polisaccaridica. I lipidi degli involucri esterni, soprattutto le cere formate dagli acidi micolici, hanno una potente azione adiuvante l'immunogenicità delle porzioni antigeniche
- **Meccanismo dell'azione patogena:** il M. tuberculosis non produce esotossine e non è provvisto ovviamente di endotossina (LPS). La capacità del batterio di resistere al killing intracellulare delle cellule fagocitarie è l'elemento centrale del meccanismo della sua azione patogena. Molte componenti cellulari sono dotate di azione tossica che si estrinseca soprattutto nei confronti dei macrofagi, impedendo la completa uccisione dei batteri, attraverso l'inibizione della fusione di fagosoma e lisosoma e dell'acidificazione del contenuto del fagolisosoma. Un ruolo importante nella tossicità del batterio risiede nel cosiddetto fattore cordale, una serie di derivati degli acidi micolici (dimicoliltrealoso), responsabili della crescita dei bacilli in forma di catene parallele.
- **Patogenesi:**
 - Si contrae di norma per via aerogena
 - Una volta che i batteri si depositano negli spazi alveolari dei polmoni, prende avvio un processo infiammatorio di tipo essudativo (con una prevalente componente vascolare), seguito da un accumulo di cellule fagocitarie prevalentemente di tipo macrofagico
 - I bacilli sono fagocitati e in gran parte uccisi, con presentazione antigenica e innesco della risposta immunitaria
 - I batteri che riescono a sopravvivere e moltiplicarsi all'interno del macrofagi, uccidendoli e liberandosi nell'ambiente extracellulare, danneggiano i tessuti circostanti
 - La risposta immunitaria riesce di norma a contenere l'infezione, con l'insorgere di un processo infiammatorio di tipo granulomatoso
 - La lesione, denominata tubercolo, è circoscritta da un'intensa reazione connettivale fibrotica e la porzione centrale va incontro a necrosi, detta caseosa, per l'intensa precipitazione di sali di calcio
 - Nel soggetto resistente il processo infiammatorio rimane localizzato, coinvolgendo al più alcuni linfonodi mediastinici satelliti, con la formazione del cosiddetto complesso primario.
 - Non sempre il complesso primario è completamente sterilizzato, in una consistente percentuale di soggetti la lesione iniziale si traduce in un'infezione cronica paucibacillare, asintomatica, ma con la persistenza di micobatteri, scarsamente metabolizzanti, che possono rimanere vitali anche per decenni. Il contenimento di tale infezione cronica richiede una sorveglianza immunologica continua. Occasionalmente, all'indebolimento del sistema immunitario consegue una riattivazione del complesso primario, con moltiplicazione dei batteri, formazione di ulteriori lesioni granulomatose, che possono portare a diffusione metastatica dell'infezione e a contagiosità del soggetto nei confronti di altri.
 - La risposta immunitaria, assolutamente efficace come risposta difensiva, è una lama a doppio taglio. Gran parte delle lesioni tissutali sono dovute all'intensa risposta infiammatoria conseguente alla risposta immunitaria cellulo-mediata
- **Ricerca microscopica:** il reperto di bacilli acido-resistenti in un preparato microscopico rappresenta una prima presumibile evidenza della presenza di M. tuberculosis in un materiale

patologico, specialmente **espettorato** o materiale proveniente da **zone dell'organismo normalmente sterili**. Nel caso di esame di sedimento urinario l'evidenza non risulta indicativa, in quanto è un materiale di facile contaminazione da micobatteri saprofiti. La **certezza diagnostica si raggiunge solo con l'isolamento colturale**.

- A causa del **lento sviluppo dei micobatteri in coltura**, nel caso il materiale provenga da una **zona dell'organismo con popolazione microbica autoctona**, questo deve essere **preventivamente decontaminato**, onde evitare che i microrganismi a crescita rapida possano esaurire le disponibilità alimentari della coltura, ostacolando la crescita di micobatteri. L'isolamento è effettuato sfruttando la **capacità dei micobatteri di sopravvivere all'esposizione a basi forti**, a concentrazioni e periodi di tempo abbastanza lunghi.
- Le colonie in genere sono riconoscibili per l'**aspetto rigoglioso**, con leggera **pigmentazione giallastra**. L'identificazione definitiva è però eseguita con la rilevazione di parametri biochimici o biologici o mediante sonde molecolari specifiche per sequenze di DNA
- **Intradermoreazione con tubercolina**: di notevole utilità ai fini epidemiologici è l'**accertamento della presenza di immunità cellulo-mediata specifica per M. tuberculosis**, mediante **inoculazione intradermica di tubercolina (reazione di Mantoux)**
 - La tubercolina, inizialmente proposta dallo stesso Koch per scopi terapeutici, è oggi formata da proteine **micobatteriche purificate** e utilizzata per la rilevazione dell'esistenza di un'**allergia ritardata specifica a scopi diagnostici**. In soggetti indenni da infezione il trattamento non provoca alcuna reazione. Nei soggetti che abbiano subito infezione si osserva a 24-48h dal trattamento una reazione infiammatoria locale con la comparsa di una **papula eritematosa**.

La **positività** alla reazione non indica un'affezione attiva, ma solo un **precedente contatto con il batterio**. Ha **valore diagnostico solo quando si osservi il passaggio da una reazione negativa ad una positiva in uno stesso soggetto in un breve intervallo di tempo**. Una reazione intensamente positiva, però, si osserva con maggiore frequenza nei soggetti con un'affezione attiva che non nei soggetti guariti da tempo

- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: la prognosi dell'infezione si è profondamente modificata dalla seconda metà del XX secolo, con la disponibilità di efficaci strumenti terapeutici. **È facile la comparsa di varianti farmaco-resistenti**, è infatti **assolutamente da evitare il trattamento dell'infezione con un solo farmaco**, anche se dimostratosi preventivamente efficace in vitro, onde evitare la selezione di stipti resistenti.
- Esiste un **vaccino**, denominato **BCG**, la cui **inoculazione non è però praticata nei paesi industrializzati**, in cui la **diffusione è ostacolata dal controllo capillare dell'infezione nella prima età scolare**

Mycobacterium leprae (o bacillo di Hansen)

- È l'**agente eziologico della lebbra**, ancora **molto diffusa in vaste aree del globo**. È una **malattia cronica a lungo decorso**, con lunghissimo periodo di incubazione (anche alcuni anni). La malattia è clinicamente caratterizzata dalla presenza di **lesioni granulomatose cutanee o mucose**, istologicamente simili a quelle tubercolari, dette **lepromi** (o noduli leprosi), che vanno incontro ad **ulcerazioni**, provocando **mutilazioni deformanti**. Lesioni che coinvolgono **terminazioni nervose periferiche** provocano la comparsa di vaste aree di **anestesia cutanea**. Il **tropismo per cute e mucose** si ritiene associato alla **temperatura** di queste, inferiore ai parenchimi profondi.

- Da un punto di vista **anatomo-clinico**, dopo un **periodo di invasione più o meno lungo**, spesso accompagnato ai primi sintomi generali, la **sintomatologia** della lebbra può presentarsi in due principali modalità:
 - **Lebbra lepromatosa o tuberosa o nodulare**: caratterizzata dalla comparsa su **volto** e lato estensorio degli **arti**, di **macchie eritematose pigmentate**, che lentamente si trasformano in **lepromi isolati**, poi **confluenti**, cui fanno seguito **ulcerazioni**, **necrosi**, **distruzione tissutale**, **mutilazioni**, **riassorbimento di falangi**, **caduta dei peli**. Questa forma è **più contagiosa perché la risposta immunitaria è scarsa**
 - **Lebbra tubercoloide o nervosa**: alle **chiazze eritematose** seguono **formazioni granulomatose**, localizzate specialmente **lungo i tronchi nervosi**, cui conseguono **disturbi della sensibilità**. Qualche volta questa infezione si localizza a **livello polmonare** con **sintomatologia analoga a quella tubercolare**, può interessare inoltre **intestino**, **fegato**, **milza**, **testicoli** ed **articolazioni**. Questa forma risulta **meno contagiosa**, in quanto **l'elevata risposta immunitaria ne riduce la contagiosità**
- **L'uomo infetto è il reservoir più significativo del batterio**. La malattia si trasmette per **contagio interumano**, specialmente per via **aerogena**, ma anche per **soluzioni di continuo della cute**. Il **batterio risiede e si moltiplica nel citoplasma dei macrofagi**. Non è infatti possibile coltivarlo il terreni abiotici
- La **diagnosi** è in genere **clinica** ed è confermata dal **reperto microscopico di bacilli acido-resistenti nel citoplasma dei macrofagi presenti in materiali estratti da granulomi cutanei o mucosi**

Neisserie

- Cocchi **Gram-**, di forma vagamente reniforme, generalmente disposti in coppie (**diplococchi**) che al microscopio ricordano la forma di un **chicco di caffè**.
- **Aerobi-anaerobi facoltativi**
- **Immobili**
- **Asporigeni**
- Spesso **capsulati**
- **Catalasi e ossidasi positive**
- La maggior parte sono **innocui commensali**
- Due specie sono altamente patogene per l'uomo: **N. meningitidis**, agente eziologico della **meningite cerebrospinale epidemica**, e **N. gonorrhoeae**, agente eziologico della **blenorragia**

Neisseria meningitidis (o meningococco)

- La manifestazione morbosa classica è rappresentata dall'**infiammazione purulenta delle meningi**, accompagnata da **lesioni infiammatorie a carico dell'encefalo e del midollo spinale**
- Clinicamente la patologia è caratterizzata da **rigidità nucale**, **cefalea**, **febbre**, **irritabilità**, **disturbi mentali**, **nausea e vomito**. Spesso è presente un **esantema** che può passare da una lieve **manifestazione maculopapulare** alla formazione di **petecchie confluenti con estese aree necrotiche cutanee**.
- La meningite da meningococco **può essere fulminante, anche a poche ore di distanza dalla comparsa dei primi sintomi**
- Le infezioni meningococciche si verificano come casi sporadici o in forma di focolai epidemici in collettività chiuse. Nei paesi industrializzati e a clima temperato i casi di meningite meningococcica sono prevalentemente sporadici, rari sono i focolai epidemici. L'incidenza in Italia è minore che nel resto d'Europa :P.

- I casi sono particolarmente frequenti nella **prima infanzia** e negli **adulti al di sopra dei 45 anni**
- L'infezione **si contrae per via inalatoria** e si localizza a livello del **naso-faringe**, da qui diffonde per **via ematica localizzandosi a livello delle meningi e dell'SNC**
- Caratteri antigenici:
 - **Antigene di membrana esterna**: verosimilmente la componente polisaccaridica dell'**LPS**, comune a tutti i meningococchi
 - **Antigeni polisaccaridici capsulari**: in base alle **differenze nella composizione della capsula polisaccaridica** si distinguono **13 sierogruppi**, indicati con lettere dell'alfabeto. Secondo i dati dell'OMS la maggior parte delle affezioni è data dai sierogruppi **B e C**
- **Meccanismo dell'azione patogena**: i meningococchi, seppur con alcune eccezioni, **non sono in grado di sopravvivere all'interno dei fagociti** e sono quindi **parassiti extracellulari**. Uno dei fondamentali fattori della loro virulenza è il **potere antifagocitario della capsula**. Ciò è anche dimostrato dall'azione protettiva degli anticorpi nei confronti dell'antigene capsulare. I meningococchi **non producono esotossine** e la loro **azione patogena** è dovuta all'azione dell'**endotossina**, che induce un **esteso danno vascolare** complicato da **reazioni infiammatorie localizzate e generalizzate**
- Metodi di identificazione
 - Il **reperto microscopico di diplococchi Gram-** nel sedimento del liquor di un paziente affetto da meningite può essere un buon fondamento per il sospetto di una meningite meningococcica. Tuttavia non è possibile dare una diagnosi solo in base al reperto morfologico
 - Se il materiale è ricco di batteri l'identificazione delle Neisserie si può ottenere mediante **immunofluorescenza** direttamente sul **materiale patologico**, con una serie di **sieri specifici**.
 - Negli altri casi la certezza diagnostica si raggiunge mediante **isolamento colturale e identificazione**. Perché l'isolamento colturale abbia successo è necessario che il materiale sia **prelevato prima di qualunque terapia antibatterica** e che i batteri, **estremamente fragili all'esterno dell'organismo**, siano **immediatamente insemnati** in adatti terreni di coltura, per evitarne la distruzione. Le colonie, in piastre di **agar-ascite** o **agar-sangue**, compaiono entro le **24-48h**, si presentano **rotondeggianti, traslucide**, di aspetto **mucoso**
 - Il problema dell'identificazione di Neisseria meningitidis può essere un po' più complicato quando la ricerca del batterio si esegua, non su materiali patologici provenienti da soggetti affetti da meningite, ma nel **muco naso-faringeo di soggetti apparentemente sani**, allo scopo di **identificare i portatori**. Il naso-faringe dell'uomo ospita infatti **diverse specie di neisserie apatogene**, per cui il **reperto microscopico non ha alcun valore**, bisogna sempre ricorrere all'**isolamento colturale**
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: la N. meningitidis è sensibile alla **penicillina** e ai **sulfamidici** e **entrambi** i farmaci vengono **impiegati nella terapia**. I sulfamidici vengono anche utilizzati per **rimuovere i batteri dal naso-faringe dei portatori**, come mezzo profilattico per **proteggere i soggetti sani**. Purtroppo negli ultimi anni sono stati rilevati vari **stipiti resistenti ai sulfamidici**, perciò l'impiego di tali composti nella terapia e nella profilassi rischia di vedere gravemente compromessa la propria utilità
- Metodi di immunizzazione:
 - Un **vaccino** contenente i polisaccaridi capsulari purificati dei meningococchi di **gruppo A, C, Y e W-135** è attualmente **in commercio**. È efficace a **2-3 settimane dall'inoculazione**, ma **scarsamente immunogeno nei bambini** e negli **adulti conferisce un'immunità di breve durata**. Inoltre, non contiene antigeni per il sierogruppo **B**, in quanto il

polisaccaride di questo è dotato di potere immunogeno praticamente nullo, per un fenomeno di mimetismo antigenico. Per queste sue caratteristiche, il vaccino polisaccaridico polivalente, è quasi esclusivamente impiegato in ambito militare.

- Un vaccino allestito con il meningococco di sierogruppo C, associato ad una proteina di *Corynebacterium diphtheriae*, per potenziarne il potere immunogeno, si è dimostrato dotato di un'efficace e duratura capacità di indurre la formazione di anticorpi specifici, anche nella prima infanzia. L'effettiva protezione dall'infezione indotta dal vaccino è, però, difficile da valutare data la relativa rarità dei casi ed il suo impiego routinario nelle pratiche vaccinali della prima infanzia.

Neisseria Gonorrhoeae

- È l'agente eziologico della **gonorrea** o **blenorragia**, ha gli stessi caratteri di *N. meningitidis*, con il quale ha anche in comune la **particolare fragilità al di fuori dell'organismo umano**
- È un **parassita esclusivo della specie umana**, localizzandosi primitivamente nell'**apparato genitale**, si trasmette solo per via venerea
- Nell'uomo il batterio penetra attraverso l'**epitelio stratificato colonnare dell'uretra anteriore**, raggiungendo il **connettivo subepiteliale**. Qui affluiscono numerosi **neutrofili**, molti dei quali **fagocitano attivamente i gonococchi**, trasportandoli dalla zona infiammata al lume uretrale. La grande quantità di leucociti che si scaricano nell'uretra provoca la **caratteristica secrezione purulenta**, tipica dell'**uretrite gonococcica** e uno dei primi sintomi dell'infezione (entro i primi giorni dal contagio). L'infezione può diffondere nel **connettivo sottoepiteliale** o, per via linfatica e poi ematica, provocando una serie di complicazioni, tra cui: **artriti, orchiti, endocarditi e meningiti**. Nell'uomo l'infezione gonococcica è **rarissimamente asintomatica** per cui di norma il **soggetto infetto sa benissimo di esserlo** (dal che deriva una particolare responsabilità nella propagazione del contagio!!! ;()
- Nella **donna** la **sede dell'infezione primaria** è rappresentata dalle **ghiandole della cervice uterina**, dalle **ghiandole di Bartolini** e dalle **ghiandole di Skene**. L'**uretra** è generalmente interessata in **maniera transitoria**. Nella **donna** una **seria complicità** di questa patologia è rappresentata dalla **salpingo-ooforite**, che può indurre sterilità. La **sintomatologia** è in genere **modesta** e può passare a lungo **inosservata**.
- I **neonati** possono contrarre l'**oftalmo-blenorrea** al momento del parto, durante il passaggio attraverso un canale genitale infetto
- Le **femmine prepuberi** possono invece contrarre **vulvovaginite**, sia tramite **rapporti sessuali**, sia mediante **contatto con indumenti o altri materiali contaminati di recente da adulti infetti**.
- **Caratteri antigenici**: lo studio sierologico è complicato dal fatto che **questo batterio, in coltura, dà luogo a varianti rugose, antigenicamente differenti in modo significativo dalle colonie che si osservano al momento dell'isolamento**. Al momento dell'isolamento *N. gonorrhoeae* possiede un **antigene capsulare di natura polisaccaridica, l'antigene K**
- **Meccanismo dell'azione patogena**:
 - Ricalca quello di *N. meningitidis*, seppur con **differente localizzazione**, intervengono l'azione antifagocitaria del polisaccaride superficiale e l'azione endotossica dell'LPS.
 - Gli **stipiti patogeni** sono provvisti di **pili**, assenti in quelli apatogeni, la cui presenza, in associazione a quella di altre proteine superficiali, favorisce **l'adesione delle neisserie alle cellule delle mucose genitali**.
 - La colonizzazione delle mucose è favorita dalla produzione di **proteasi** in grado di inattivare le **IgA1**
- **Metodi di identificazione**: al contrario delle prime vie respiratorie, **l'apparato genito-urinario, sede elettiva dell'infezione primitiva gonococcica, possiede una popolazione batterica residente**

generalmente priva di neisserie. Il semplice reperto di diplococchi "a chicco di caffè", Gram-, in un essudato purulento da una forma infiammatoria acuta, localizzata nelle sedi elettive, è sufficiente per avanzare fondatamente il sospetto di infezione gonococcica. Nei materiali patologici in cui il reperto microscopico sia negativo, si ricorre alla ricerca colturale di *N. gonorrhoeae* utilizzando i terreni e le modalità generali descritti per l'isolamento di *N. meningitidis*, oppure alla ricerca diretta di antigeni specifici nel materiale patologico mediante reazioni immunoenzimatiche.

- Resistenza ad antibiotici e chemioterapici: In questi ultimi lustri è aumentato il numero di ceppi di *N. gonorrhoeae* resistenti a numerosi farmaci antibatterici inizialmente molto attivi (sulfamidici, penicilline, tetracicline e spectinomina) tanto che alcuni anni or sono il CDC (Centers for Disease Control and Prevention) degli USA ha consigliato l'impiego di chinoloni come terapia di prima scelta. In questi ultimi anni, tuttavia, molti ceppi isolati in varie regioni asiatiche, negli USA, in Canada e in Europa si è mostrato resistente ai farmaci chinolonici, tanto da indurre il CDC a consigliare, come prima scelta, cefalosporine iniettabili.

Enterobatteri

- Questa famiglia comprende un gran numero di batteri, a prevalente habitat intestinale in uomo ed animali, correlati biochimicamente e antigenicamente. Formano un gradiente continuo di tipi biochimici difficilmente separabili in gruppi distinti. Il modo corretto di guardare ai diversi generi in cui sono operativamente divisi gli enterobatteri è quello di considerarli non già come unità tassonomiche completamente differenti, ma piuttosto come centri di addensamento di stipiti batterici intorno a particolari comportamenti biochimici abbastanza nettamente differenziabili
- Bacilli Gram-
- Asporigeni
- Mobili per flagelli peritrichi o immobili
- Quasi sempre provvisti di pili
- Aerobi-anaerobi facoltativi
- Tutti catalasi positivi eccetto il sierotipo 1 di *Shigella dysenteriae*
- Sono identificati in base ai seguenti caratteri biochimici:
 - Capacità di usare particolari substrati (acidi organici o i loro sali) come unica fonte di carbonio
 - Presenza di particolari enzimi: ureasi, lisina e ornitina-decarbossilasi, arginina-diidrolasi, fenilalanina-deaminasi, beta galattosidasi
 - Produzione di specifici prodotti metabolici: acido solfidrico, inolo, acetonio e produzione di notevoli quantità di acidi
 - Capacità di fermentare particolari zuccheri
- L'aspetto delle colture è in genere molto simile per tutte le specie e non costituisce un carattere utilizzabile per l'identificazione. Nei terreni solidi sono rotondeggianti, lucide, di consistenza cremosa e raggiungono i 2-3 mm di diametro
- Caratteri antigenici:
 - Antigene O: l'LPS è presente in questi batteri, come in tutti i Gram-, ed è responsabile sia delle loro proprietà tossiche, sia della composizione antigenica della superficie del soma batterico, costituendo il cosiddetto antigene O, la cui specificità dipende dalla posizione polisaccaridica. La composizione dell'antigene O degli enterobatteri è estremamente complessa: consta di due porzioni polisaccaridiche, una disposta più

profondamente, detta antigene R, comune a tutti gli enterobatteri; una più esterna, composta da differenti e specifiche catene saccaridiche, formate dalla ripetizione di poche unità oligosaccaridiche, che rappresentano i determinanti antigenici specifici. L'antigene O di un dato gruppo, specie o sierotipo è tipico nella sua interezza, ma non nei singoli epitopi che lo compongono. L'antigene O è termostabile.

- Antigene K: più superficialmente è presente in molti enterobatteri un involucro di polisaccaridi acidi che ne rappresentano lo strato mucoso, che talora assume le fattezze di una capsula vera e propria. Esso è denominato antigene K (kapsel=capsula), eccetto che nelle salmonelle, dove è indicato come antigene Vi (virulenza), dato che negli stipiti che lo possiedono esso rappresenta un determinante di virulenza essenziale. Essendo in grado di mascherare l'antigene O, questo antigene rende i batteri inagglutinabili dai sieri contenenti anticorpi anti-O. In genere l'antigene K è denaturato da un'esposizione prolungata a 100 °C.
- Antigene H: negli enterobatteri mobili le proteine flagellari presentano funzione antigenica. Essendo di natura proteica anche questo antigene è denaturato dal calore
- Azione patogena: gli enterobatteri sono coinvolti in una serie di manifestazioni morbose umane
 - Infezioni sistemiche: rappresentate dalle cosiddette febbri enteriche (tifo e paratifo) in cui l'interessamento dell'intestino si accompagna o è conseguente ad una diffusione sistemica (per via linfatica ed ematica) con localizzazioni extraintestinali (epatiche)
 - Infezioni esclusivamente intestinali: varie forme di enteriti o gastroenteriti, causate da batteri dei generi Salmonella, Shigella e alcuni stipiti di E. Coli. Le enteriti da enterobatteri fanno parte di una vasta gamma di sindromi morbose ad etiologia microbica multipla, caratterizzate fondamentalmente da sintomi diarroici e/o dissenterici presenti in un ampio spettro di possibili combinazioni, le quali sono ampiamente diffuse, particolarmente in aree geografiche a basso standard economico-sociale, di vita, e presentano sovente un'elevata mortalità, soprattutto nella prima infanzia

Dal punto di vista del meccanismo dell'azione patogena distinguiamo:

- Batteri invasivi: shigelle, salmonelle e alcuni tipi di E. Coli. In genere producono sistemi secretori di tipo III, codificati spesso da plasmidi, attraverso i quali inoculano nelle cellule eucariotiche proteine batteriche che agiscono sul citoscheletro favorendo l'inglobamento intracellulare del batterio e la sua trasmissione alle cellule mucose adiacenti. Si localizzano nella porzione distale dell'intestino, penetrando la mucosa, dove provocano alterazioni istopatologiche evidenti. Il digiuno si presenta con una mucosa intatta ma in stato secretivo. Nelle enteriti causate da questa classe di enterobatteri i sintomi clinici prevalenti sono di tipo dissenterico per le alterazioni infiammatorie della mucosa della porzione distale dell'intestino, con sintomi diarroici causati dalla secrezione digiunale, che si sovrappone alla diminuita capacità di assorbimento della mucosa danneggiata. Questi batteri non producono enterotossine.
- Batteri non invasivi: alcuni stipiti di E. coli, che si localizzano nell'intestino tenue ed elaborano enterotossine che stimolano l'attività secretoria della mucosa, senza causare lesioni istopatologiche. I difetti di trasporto sono limitati all'intestino tenue, i sintomi sono esclusivamente di tipo diarroico, in quanto la secrezione supera le capacità di assorbimento di liquidi da parte del colon. Ripetono, sia pure con differente intensità, il modello patogenetico del colera, con il quale hanno in comune anche il meccanismo d'azione dell'enterotossina
- Infezioni a localizzazione extraintestinale: principalmente infezioni urinarie (cistiti, cisto-pieliti, pieliti), nella grandissima maggioranza dei casi causate da E. coli. Infezioni di tipo opportunistico, soprattutto nosocomiali, rappresentate da infezioni respiratorie, di ferite, infezioni susseguenti a

manovre endoscopiche strumentali, nelle quali giocano un ruolo fondamentale gli enterobatteri non enteropatogeni

- Le infezioni da enterobatteri a localizzazione intestinale o sistemica sono di norma esogene, seguono l'ingestione di cibi contaminati con materiale fecale di individui infetti e sono appannaggio delle comunità a basso standard economico-sociale
- Le infezioni a localizzazione extraintestinale sono prevalentemente endogene e fanno seguito alla diffusione in altre sedi dell'organismo di enterobatteri apatogeni, normalmente innocui commensali intestinali, o all'invasione degli stessi delle mucose in seguito ad una diminuita resistenza immunitaria dell'organismo.
- Meccanismo dell'azione patogena: estremamente complesso, dipende da:
 - Azione antifagocitaria delle strutture di superficie (strato mucoso e capsula)
 - Adesività dovuta alla presenza di fimbrie specifiche
 - Tossicità dell'endotossina
 - Elaborazione di tossine proteiche
 - Fisionomia antigenica del batterio (mimetismo antigenico)
- Metodi di identificazione: il problema si pone in una prospettiva differente a seconda che la localizzazione sia intestinale o extraintestinale
 - Localizzazioni intestinali: si manifestano clinicamente con diarrea o febbri enteriche. In questo caso gli agenti eziologici principali possono essere gli stipiti enteropatogeni di E. coli, shigelle, salmonelle.
 - Per la ricerca degli stipiti enteropatogeni di E. coli, in caso di manifestazioni diarroiche, è sufficiente inoculare una sospensione di feci in piastre di terreni addizionati di sostanze dotate di azione batteriostatica nei confronti dei batteri Gram-positivi ed addizionati di lattosio e di un indicatore di pH; dopo 16-20 ore di incubazione le colonie di batteri lattosio-fermentanti saranno facilmente identificabili per il viraggio dell'indicatore dovuto alla produzione di acidi dalla fermentazione dello zucchero. Le colonie vengono poi isolate per la identificazione definitiva e lo studio successivo dei caratteri antigeni, delle proprietà invasive e della capacità a produrre enterotossine.
 - Nei confronti di soggetti in cui il sospetto clinico orienti invece per una etiologia da shigelle o da salmonelle la ricerca dei relativi enterobatteri nel materiale fecale è facilitata dall'impiego di terreni contenenti sostanze che oltre ad inibire i Gram-positivi inibiscono o ostacolano anche la moltiplicazione di Escherichia coli. A volte si addiziona anche lattosio e indicatore di pH, di modo da scartare le colonie fermentanti lattosio in caso queste si formino.
 - Localizzazioni extraintestinali: il reperto di enterobatteri è sempre casuale, le colture sono allestite con terreni non selettivi, anzi arricchiti con varie sostanze. Ogni colonia di bacilli Gram-, negativi al test della indofenolo-ossidasi, deve essere considerata come formata da possibili enterobatteri, poi identificati in base ai loro caratteri biochimici
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: nelle affezioni da salmonelle il farmaco d'elezione è il cloramfenicolo, attivo anche sulle cellule a localizzazione intracellulare. Anche le penicilline ad ampio spettro e le cefalosporine sono dotate di elevata efficacia. Le salmonelle non sembrano dare luogo a varianti resistenti. Tutti gli altri enterobatteri presentano invece una spiccata resistenza a molti farmaci antibatterici, quindi la scelta del medicamento deve essere guidata dalla determinazione della sensibilità ai vari farmaci (antibiogramma)
- Metodi di immunizzazione: per la Salmonella typhi è possibile (talvolta obbligatoria) una profilassi immunitaria, per mezzo dei vaccini antitifici, costituiti da vaccini a cellula intera da somministrare per via orale, vaccini preparati con il polisaccaride Vi purificato, somministrati per

via intramuscolare, e da vaccini allestiti con batteri vivi attenuati. L'efficacia protettiva di questi vaccini è buona, ma non assoluta, non tale da eradicare l'infezione

Escherichia

- Questo genere comprende un'unica specie, l'*Escherichia coli*. Questo è un innocuo residente dell'organismo umano, in cui rappresenta la specie predominante della comunità batterica aerobia-anaerobia facoltativa residente dell'intestino crasso
- È dotata di capacità di fermentare il lattosio. Questa proprietà è utile per differenziare la normale componente della popolazione batterica intestinale dai più importanti enterobatteri patogeni
- Dal punto di vista sierologico si distinguono numerosi sierotipi, sulla base dei diversi antigeni O, K e H
- È uno dei più versatili patogeni umani, normalmente presente nella popolazione intestinale dell'uomo e dei vertebrati, alcune sottopopolazioni possiedono diversi fattori di patogenicità, in grado di provocare una serie di quadri morbosi
- Ricordiamo diversi gruppi:
 - **Uropatogeni:** agenti eziologici principali di infezioni endogene delle vie urinarie. Sono produttori di emolisina e di CNF-1 (fattore citotossico necrotizzante 1) che contribuiscono in maniera decisiva al meccanismo dell'azione patogena. Sono dotati di adesine in grado di garantire l'adesione del batterio alla superficie delle mucose delle vie urinarie, necessaria all'avvio del processo infettivo
 - **Enteritogeni:** agenti eziologici di enteriti, particolarmente gravi nella prima infanzia, in conseguenza di infezioni esogene contratte per l'ingestione di alimenti contaminati con materiale fecale di origine animale. Alcuni stipti devono la loro azione patogena alla capacità di invadere la mucosa intestinale provocando lesioni infiammatorie accompagnate da sintomi dissenterici, altri sono patogeni per la produzione di enterotossine in grado di agire sulla mucosa intestinale, causando sintomi diarroici. I principali stipti di rilievo nella patologia umana sono i seguenti:
 - **Enteropatogeni:** non producono tossine e la loro azione patogena è essenzialmente legata al danneggiamento diretto o indiretto (per l'innesco di fenomeni infiammatori) delle mucose intestinali
 - **Enterotossigeni:** nell'azione patogena di questi stipti gioca un ruolo essenziale la produzione di adesine e di tossine, denominate enterotossine. Distinguiamo due tipi di tossine: la tossina termolabile (LT), simile nella struttura e nel meccanismo d'azione alla tossina colerica, e la tossina termostabile (ST), con struttura e meccanismo d'azione differente da LT, ma con un effetto finale molto simile. Costituiscono la principale causa di diarrea infantile nei Paesi in via di sviluppo; sono inoltre gli agenti più frequentemente responsabili della «diarrea dei viaggiatori». Determinano una tipica diarrea acquosa con nausea, crampi addominali e febbre di modesta entità. La deplezione idrosalina può essere cospicua e, se non opportunamente corretta, può anche avere esito letale, particolarmente in piccoli bambini denutriti.
 - **Enteroinvasivi:** non producono tossine e la loro azione patogena è essenzialmente legata al danneggiamento diretto o indiretto (per l'innesco di fenomeni infiammatori) delle mucose intestinali. Prediligono, come già detto, la mucosa del colon e sono responsabili di una forma dissenterica (Shigellalike) clinicamente caratterizzata da febbre, intensi crampi addominali, malessere, ed abbondante emissione di feci prima acquose, quindi muco-sanguinolente e

ricche in elementi polimorfonucleati. Come le shigelle, questi stipiti si attaccano specificamente alla mucosa dell'intestino crasso e ne invadono le cellule da cui vengono inglobati attraverso fenomeni di endocitosi. All'interno della cellula essi lisano il vacuolo endocitico, si moltiplicano all'interno della cellula che viene uccisa e diffondono alle cellule contigue, causando una notevole distruzione dei tessuti che compongono la mucosa intestinale ed un'intensa reazione infiammatoria. La loro patogenicità è legata ad un fattore di invasività (INV), condizionato dalla presenza di numerose proteine della membrana esterna tutte codificate da un grosso plasmide

- **Enterohemorragici:** nell'azione patogena di questi stipiti gioca un ruolo essenziale la produzione di tossine, denominate tossine Shiga-like, perché simili nell'azione alla tossina Shiga, prodotta da *Shigella dysenteriae*. Anche in questo caso ne distinguiamo due, denominate rispettivamente SLT I e II. È anche presente un fattore di adesività codificato da un plasmide. Essendo sprovvisti di potere invasivo provocano in genere quadri enteritici con scarsi sintomi dissenterici e clinicamente meno gravi di quelli provocati da shigelle. Tuttavia la produzione di tossine citotossiche analoghe alla tossina di Shiga, fa sì che l'infezione intestinale da EHEC possa essere seguita dalle stesse complicanze presenti nelle infezioni da *Shigella dysenteriae* di tipo 1. Diffondendo attraverso la mucosa raggiungono il circolo ematico e si legano specificamente, attraverso recettori glicolipidici di superficie, alle cellule vascolari endoteliali che ne risultano danneggiate. Il danno delle cellule endoteliali, si accompagna, a sua volta, alla liberazione di varie citochine ed a un aumentato accesso di endotossina in circolo con fenomeni coagulativo emorragici che possono interessare direttamente il colon (colite emorragica) o, attraverso la disseminazione sistemica delle tossine, interessare anche organi bersaglio molto distanti come il sistema nervoso centrale. La complicanza più grave delle enteriti da EHEC, comunque, è rappresentata dalla cosiddetta sindrome uremico emolitica, causata da insufficienza renale acuta, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia
- **E. coli** è inoltre responsabile di una consistente percentuale di casi di meningite neonatale. La maggior parte degli stipiti responsabili di questa affezione sintetizzano l'antigene capsulare K1, simile all'antigene capsulare del meningococco B, ha una notevole azione antifagocitaria e contrasta l'azione del complemento e di altri effettori della risposta immunitaria. La colonizzazione di questi stipiti aumenta durante la gravidanza, successivamente questi accedono al tratto gastrointestinale del neonato e da qui al torrente circolatorio per poi raggiungere le meningi. Fortunatamente diffusione ematica e colonizzazione meningea sono relativamente rare.

Shigelle

- La denominazione di questo genere deriva dal nome di K. Shiga che, nel 1897, scoprì uno dei batteri di questo gruppo
- Si distinguono oggi quattro specie, ognuno dei quali comprende diversi sierotipi:
 - A: *Shigella dysenteriae*; non fermenta la mannite, comprende 10 sierotipi diversi
 - B: *Shigella flexneri*, fermenta la mannite, comprende 8 principali sierotipi
 - C
 - D

- Sono agenti eziologici della **dissenteria bacillare**, una malattia a **breve periodo di incubazione** e caratterizzata sintomatologicamente da **numerosa e violenta scariche diarroiche mucosanguinolente** con emissione di materiale costituito quasi esclusivamente da **muco vitreo, striato di sangue, talora contenente lembi di mucosa**. Altri sintomi sono in genere **febbre modica, dolori addominali, tenesmo, vomito, cefalea e prostrazione**
- La patologia si contrae per **ingestione di alimenti contaminati da feci di malati o di portatori sani** ed è tipica delle **zone a basso sviluppo economico e sociale**, in cui può manifestarsi con episodi epidemici assai estesi, particolarmente prevalenti nei mesi estivi.
- Sono **parassiti esclusivi dell'uomo** che rappresenta l'unica sorgente di infezione. Le mosche favoriscono la **disseminazione meccanica dell'infezione**.
- In alcune circostanze **la mortalità può essere anche molto elevata**
- Le Shigelle introdotte con gli alimenti riescono a **superare la barriera dell'acidità gastrica, soprattutto se introdotte con abbondanti liquidi**. Vanno a localizzarsi nella **mucosa del colon**, dove moltiplicandosi esercitano la loro azione patogena.
- L'azione patogena consiste nella loro capacità di **penetrare le cellule dell'epitelio mucoso, passando nella lamina propria della mucosa intestinale, dove si moltiplicano con accumulo di prodotti metabolici e liberazione di endotossina** in seguito alla lisi dei corpi bacillari.
- Le Shigelle non mostrano **alcuna tendenza a diffondere in altre sedi anatomiche**
- Sono possibili una serie di complicanze, specialmente **segni di compromissione nervosa centrale** (cefalea, stato soporoso), **colite emorragica, sindrome uremico emolitica**

Salmonelle

- Sono responsabili di **diffuse ed ubiquitarie patologie**, prevalentemente **gastroenteriti di modesta gravità** e da **forme sistemiche di maggiore gravità**, che, in assenza di un'adeguata terapia, possono risultare mortali
- Questo genere comprende **numerosi enterobatteri differenziabili sulla base di diversi caratteri antigenici somatici** (antigene O), **capsulari** (antigene Vi) e **flagellari** (antigene H)
- Per quanto riguarda la patologia umana, **i sierotipi adattati all'uomo sono responsabili di gravi forme sistemiche** (tifo, paratifi, setticemie) e si trasmettono per via **interumana**, attraverso il **circolo oro-fecale**. I sierotipi ubiquitari sono invece responsabili di gastroenteriti che fanno seguito all'ingestione di **cibi contaminati**
- La forma tipica e più grave di infezione sistemica da salmonella è rappresentata dal **tifo**, il cui agente etiologico è **Salmonella typhi**. Di norma l'infezione si contrae per ingestione di alimenti contaminati da feci di malati o, più frequentemente, di portatori. **Salmonella typhi è patogena solo per l'uomo**. La malattia ha un **periodo di incubazione piuttosto lungo**, con **prodromi** quali **astenia, dolori muscolari, cefalea e insonnia**, seguite da **febbre**, con andamento caratteristico (detta **curva di Wunderlich**) caratterizzato da un periodo di **ascesa**, nella prima settimana durante il quale **la temperatura sale a sega** (con la temperatura serale leggermente superiore a quella del mattino dopo, che a sua volta è superiore a quella del mattino precedente), da un periodo di **stasi a temperature elevate per un'altra settimana**, e da un **periodo di decremento nella terza settimana**. Alla febbre si accompagnano segni di **compromissione generale** :
 - Del sistema digerente: anoressia, lingua impaniata, irregolarità dell'alvo
 - Del sistema nervoso: stordimento
 - **Sopore**: da cui il nome della malattia, dal greco, tuphos=torpore
 - Dell'apparato circolatorio: ipotensione
 - Dell'apparato emolinfopoietico: splenomegalia, leucopenia
 - Dell'apparato urinario: albuminuria

A questi sintomi possono accompagnarsi varie complicanze:

- Emorragia intestinale
- Perforazione intestinale con peritonite quasi sempre mortale, dovute alle lesioni della mucosa intestinale, soprattutto a livello delle placche di Peyer, sede elettiva dell'infezione
- Patogenesi:
 - Le salmonelle introdotte con i cibi raggiungono l'intestino dove, essendo presenti normalmente in numero modesto, hanno poche possibilità di attecchire direttamente; se alcune batteri riescono, però, penetrando attraverso la mucosa, a raggiungere i linfonodi mesenterici, da qui, attraverso il dotto toracico si riversano nel circolo ematico, provocando una fugace batteriemia, localizzandosi successivamente a livello della milza, del fegato e di altri organi, nel cui interno riescono a moltiplicarsi attivamente.
 - Dopo un certo periodo di incubazione le salmonelle, raggiunta una notevole consistenza numerica, passano nel sangue provocando una batteriemia persistente per alcuni giorni (in coincidenza con l'inizio della sintomatologia morbosa e del rialzo termico), seguita da una localizzazione massiccia a livello di vari organi e in particolare della colecisti, da dove, attraverso la bile, si riversano in gran numero nell'intestino riuscendo ad infiltrarsi massivamente nell'epitelio intestinale, fino a raggiungere la lamina propria dove si moltiplicano. Contemporaneamente la mucosa intestinale viene colonizzata dalle salmonelle anche a livello delle strutture linfatiche note come placche del Peyer raggiunte dalle salmonelle per via ematica, e dove, per l'intensa reazione infiammatoria nella mucosa sensibilizzata dal precedente contatto, si formano delle ulcerazioni, che possono esitare in emorragie intestinali o addirittura perforazioni
- In alcuni soggetti, dopo la guarigione clinica, Salmonella typhi può persistere a lungo a livello della colecisti provocando un'infezione subacuta scarsamente sintomatica. Questi soggetti, che eliminano il batterio con il materiale fecale sono tra le più pericolose sorgenti di infezione.
- Le forme sistemiche causate da altre salmonelle a circolazione interumana (paratifi) si distinguono per una minore gravità della sintomatologia e delle lesioni.
- Le gastroenteriti o enteriti primarie rappresentano la manifestazione clinica più diffusa dell'infezione da sierotipi ubiquitari di salmonella e sono caratterizzate essenzialmente da una insorgenza acuta con dolore addominale, diarrea, nausea e vomito. Occasionalmente, può esserci la comparsa di un'infezione sistemica. L'insorgenza delle gastroenteriti da salmonella è la conseguenza dell'ingestione di cibi carnei o di uova, contaminati da salmonelle di origine animale e può presentarsi in forma di focolai epidemici in collettività che accedano allo stesso alimento. Per questi motivi le salmonellosi acute sono spesso classificate tra le intossicazioni alimentari di origine microbica. Le gastroenteriti da salmonella possono diffondere anche per contagio interumano e la loro diffusione è favorita dalla presenza di numerosi soggetti con infezioni a livello subclinico
- Le infezioni da salmonelle sono appannaggio, come tutte le infezioni sostenute dal circuito infettante oro-fecale, delle collettività a basso standard economico-sociale di vita, anche se le forme gastroenteriche sono difficilmente eradicabili anche in condizioni di buona igiene ambientale.
- In questi ultimi anni, in conseguenza dell'acquisizione di particolari fattori, alcune salmonelle presentano una diffusione assai notevole nella specie umana ed in particolare in ambiente ospedaliero.

Vibrioni

- **Vibrioni, spirilli, campilobatteri ed elicobatteri** sono bacilli **Gram-** caratterizzati dalla presenza di **una o più curvature lungo l'asse maggiore della cellula**. I vibrioni in particolare assumono una **forma a C o a virgola**, data dalla presenza di un'unica curvatura
- Tutti i batteri sono **mobili** per la presenza di **un unico flagello polare**
- **Asporigeni**
- **Non capsulati**
- **Aerobi-anaerobi facoltativi**
- **Crescono bene nei terreni di coltura**
- **Prediligono il pH alcalino**
- **Fermentano zuccheri con produzione di acidi**
- La maggior parte sono **saprofiti degli strati superficiali del suolo** o **commensali di alcuni animali**
- I vibrioni che interessano la patologia umana sono essenzialmente rappresentati dalla specie **Vibrio cholerae**

Vibrio cholerae

- Questa specie comprende una **grande varietà di sierogruppi**, determinati dalle **caratteristiche dell'antigene O**
- Tutti gli stipti sono produttori di **enterotossina**
- Clinicamente consiste in un'**enterite con emissione di grandissime quantità di feci acquose, di aspetto opalescente, che possono raggiungere anche i 10-14 litri al giorno, con elevato contenuto di potassio**. Tale perdita di acqua provoca una **rapida disidratazione, acidosi, emococoncentrazione, squilibrio della bilancia elettrolitica, cui può far seguito shock emodinamico ed eventualmente morte, anche in breve tempo**
- L'infezione **si contrae secondo il circuito oro-fecale**. I **pazienti convalescenti eliminano i vibrioni con le feci fino a 3-4 settimane dopo la guarigione clinica**. La patologia ha un **breve periodo di incubazione**
- La **diffusione** è favorita dal fatto che i vibrioni, **facilmente uccisi da disinfettanti o da semplice essiccamento**, riescono a **sopravvivere per molto tempo in materiali ad alta umidità o nelle acque superficiali**
- **L'unica sorgente di infezione è l'uomo**
- **Caratteri antigenici**
 - **Antigeni O: distingue numerosi sierogruppi**
 - **Antigene H: uguale in ogni membro della specie**
- **Meccanismo dell'azione patogena:**
 - I vibrioni **si moltiplicano sulla superficie mucosa dell'intestino, aderendo senza penetrarvi**, sulle cellule dell'epitelio intestinale, senza alterazioni istopatologiche
 - I batteri **liberano nell'ambiente esoenzimi e neuraminidasi, alcuni producono anche un'emolisina**. Queste sostanze non sono però essenziali nella **patogenesi** del colera, esclusivamente riconducibile alla produzione di un'**esotossina enterotossica**, in grado di **distruggere e giunzioni tra le cellule della mucosa intestinale, predisponendola alla perdita di liquidi e ioni**
- **Metodi di identificazione:** questi vibrioni **non hanno alcuna tendenza a diffondere in altre sedi e la ricerca è praticata esclusivamente sul materiale fecale**. In corso di epidemia, il semplice **reperto microscopico di numerosi vibrioni in preparati microscopici del materiale fecale eliminato con le scariche diarroiche può essere altamente indicativo per una diagnosi di colera**. La **certezza diagnostica**, comunque, si ottiene mediante **isolamento colturale ed identificazione sierologica dei vibrioni colerigeni**
- **Metodi di immunizzazione:**

- I vaccini oggi in uso sono allestiti con sospensioni di vibroni colerici uccisi, somministrati per via sottocutanea in due dosi ad almeno 7 giorni di distanza l'una dall'altra. Questi vaccini si sono dimostrati solo di modesta utilità
- Risulta maggiormente efficace il vaccino per uso orale, contenente vibroni O1 interi, uccisi, insieme alla subunità B ricombinante della tossina colerica, da somministrarsi in un tampone bicarbonato per proteggere gli antigeni dall'acidità gastrica. La protezione conferita da questo vaccino sembra più estesa e di maggiore durata e può essere rinverdata con richiami entro il secondo anno dalla prima vaccinazione. Questo vaccino protegge inoltre dall'enterotossina degli stipiti enterotossici di E. coli
- La migliore protezione contro l'infezione colerica (come nei confronti delle altre infezioni enteriche) si ottiene evitando l'uso di cibi e bevande che non diano garanzie igieniche adeguate. Tuttavia, alcuni Paesi affetti dalla presenza o dal rischio di colera endemo/epidemico richiedono un certificato di vaccinazione anticolerica per la concessione del visto di ingresso

Spirilli

- Batteri la cui cellula, di forma bacillare, presenta due o più curvature lungo l'asse principale che le impartiscono una forma a spirale. A differenza delle spirochete, la cellula di questi batteri è rigida e mobile, per la presenza di flagelli polari
- Lo Spirillum minor è una specie potenzialmente patogena per l'uomo. Questo batterio è un ospite del cavo orale di ratti, topi e alcuni carnivori. L'uomo si infetta per il morso di un animale e l'affezione è caratterizzata dalla formazione di un'ulcera molle nel punto del morso, con interessamento linfoghiandolare satellite, esantema maculo-papuloso e febbre ricorrente
- L'infezione è abbastanza rara
- La penicillina è efficace nel trattamento

Helicobacter

- La specie tipo di questo genere, l'Helicobacter pylori, è un patogeno specifico per la specie umana, in grado di colonizzare cronicamente la mucosa gastrica e duodenale, correlato eziologicamente all'insorgenza di gastrite antrale, che può essere seguita da ulcere gastrica e duodenale e correlata all'insorgenza di adenocarcinoma gastrico, una delle più comuni forme di cancro della specie umana

Helicobacter pylori

- È un bacillo Gram-, ricurvo a spirale
- Mobile per la presenza di flagelli unipolari
- Aerobio-anaerobio facoltativo
- Ossidasi positivo
- Catalasi positivo
- Peculiare e intensa attività ureasica
- Il reservoir naturale di questo batterio è la mucosa gastrica della specie umana
- L'infezione umana tende a cronicizzare e, in assenza di terapia, è veramente rara un'eliminazione spontanea dei bacilli dall'organismo. L'attecchimento e la cronicizzazione dell'infezione sono influenzati da fattori predisponenti
- L'infezione da H. pylori è significativamente associata alla presenza di gastrite cronica antrale e alla successiva comparsa di ulcera peptica (gastrica e duodenale). Vi è inoltre un nesso

eziologico con l'aumento del rischio di carcinoma gastrico o di linfoma ad insorgenza dai tessuti linfoide associati alla mucosa

- **Meccanismo dell'azione patogena:**

- **LPS** (endotossina): relativamente **poco tossico**, con una particolare conformazione che ne spiega la **scarsa pirogenicità**. La porzione glicidica contiene **sequenze identiche ad antigeni largamente presenti sulla superficie delle cellule umane**, specialmente quelle della **mucosa gastrica**, e nella **mucina**, ciò provoca dunque una **forte risposta autoimmune**, che può contribuire al danno della mucosa
- La peculiare azione patogena, che si esplica nell'ostile ambiente della mucosa gastrica, dipende da una complessa serie di fattori che permettono al batterio di colonizzarla e moltiplicarsi
- **Primo stadio dell'infezione**: la **colonizzazione della mucosa** dipende dalla produzione di **ureasi**, dalla **motilità batterica ad opera del flagello** e da alcune molecole superficiali con funzione di **adesine**. In particolare, la produzione di una **grande quantità di ureasi**, porta all'idrolisi dell'urea normalmente presente nella cavità gastrica, con la formazione di **ammonio e bicarbonato**, che, espulsi all'esterno, **neutralizzano il pH circostante la cellula**
- Una volta che l'*H. pylori* sia adeso all'epitelio mucoso, inizia il danneggiamento delle cellule ad opera della **citotossina vacuolante**. Al contempo le cellule dell'epitelio mucoso iniziano a produrre **IL8**, un fattore chemiotattico in grado di convogliare localmente granulociti **neutrofili, monociti e linfociti T**, che infiltrano la mucosa, innescando un **processo infiammatorio**
- Anche se **fagocitato il batterio riesce a sottrarsi al killing intracellulare** con un'elevata produzione di **catalasi e superossido dismutasi**, danneggiando i **fagociti** per mezzo della **tossina vacuolante e la liberazione di ione ammonio**.
- **L'insieme dei fenomeni lesivi ed infiammatori della mucosa portano ad un'alterazione della sua funzionalità**, che si traduce in un **aumento della produzione di gastrina**, della massa cellulare della parete gastrica e della produzione di acido. La produzione eccessiva di acido può indurre a sua volta la **metaplasia delle cellule della mucosa duodenale**, che per resistere all'acidità dell'ambiente si convertono in cellule gastriche, con possibilità di impianto di *Helicobacter* anche in questa sede
- La **cronicizzazione dell'infezione e l'incapacità della reazione dell'organismo portano alla perdita di ampie porzioni di mucosa con la impossibilità di adeguata azione riparativa**, ed alla formazione della **lesione ulcerosa**

- **Diagnosi**

- La presenza del batterio può essere dimostrata mediante **esame microscopico di campioni biotici di mucosa antrale gastrica o isolamento culturale** (necessario per l'**antibiogramma**). Lo stesso materiale biotico può anche essere impiegato, per un **rapido responso**, nella **ricerca della presenza di attività ureasica**.
- L'indagine può essere inoltre condotta, quando è necessaria una maggiore sensibilità e tempistiche rapide, mediante tecniche di amplificazione genica (**PCR**)
- Un'alternativa diagnostica non invasiva è rappresentata dal **breath test**, che si basa sul fatto che l'**ureasi** produce anche **acqua e CO₂** e che queste vengano **eliminate con il respiro**. Il test è condotto somministrando per os una **piccola quantità di urea contenente isotopi del carbonio** e misurando dopo 30 min la **presenza di CO₂ radioattiva nel respiro**
- La ricerca di anticorpi nel siero mediante tecniche immunoenzimatiche è largamente utilizzata a scopo diagnostico, ma è una tecnica di modesta specificità. Di maggior significato diagnostico è invece la ricerca di anticorpi specifici mediante immunoblotting

- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: di norma, i regimi terapeutici consigliati per la eradicazione dell'infezione comprendono un **trattamento con antibiotici, sali di bismuto ed un inibitore della produzione di acidi, onde evitare l'insorgenza di resistenze, per 3-4 settimane**

Yersinia

- Questo genere è oggi considerato appartenente alla **famiglia delle Enterobacteriaceae** e comprende **tre specie di interesse medico**:
 - Yersinia **pestis**
 - Yersinia **pseudotuberculosis**
 - Yersinia **enterocolitica**
- Le yersinie sono batteri **patogeni per varie specie animali dalle quali possono occasionalmente trasmettersi all'uomo (zoonosi)**

Yersinia **pestis**

- **Cocco-bacillo di piccole dimensioni**
- **Gram-**
- Nei **preparati** presenta una caratteristica **colorazione bipolare** (sovracolorazione agli estremi cellulari)
- **Asporigeno**
- **Immobile**
- **Capsulato**
- **Aerobio-anaerobio facoltativo**
- Il **reservoir naturale** dell'infezione è rappresentato da **roditori infetti**. Per l'infezione umana la sorgente più importante è stata proprio il **ratto**.
- La peste è stata per secoli uno dei più grandi **flagelli epidemici dell'umanità**
- **L'infezione enzootica viene mantenuta attraverso ectoparassiti ematofagi (pulce del ratto), infettatisi per ingestione di sangue di animali infetti. Nell'intestino della pulce i bacilli si moltiplicano abbondantemente bloccando meccanicamente il lume intestinale e impedendo il passaggio del cibo. L'insetto rigurgita il contenuto dell'intestino durante la suzione violenta del sangue inoculando i batteri. Allo stesso modo l'infezione si trasmette dagli animali all'uomo. L'infezione umana può avvenire per contatto interumano diretto, dal topo all'uomo, dalla pulce all'uomo, per via inalatoria**
- L'infezione **diffonde dal punto di inoculazione, lungo i linfatici fino ai linfonodi regionali, che divengono sede di intensi processi infiammatori (bubboni) seguiti da colliquazione purulenta. Da qui le yersinie diffondono nel circolo ematico, localizzandosi nella milza, nel fegato, nei polmoni e talora nelle meningi, provocando lesioni parenchimatose necrotico-emorragiche**
- Nel sito di penetrazione il **bacillo è fagocitato da leucociti polimorfonucleati e macrofagi. Nei primi viene ucciso, nei macrofagi invece sopravvive, esprime vari fattori di virulenza, moltiplicandosi fino ad uccidere la cellula fagocitaria per poi diffondere nell'organismo**
- I **fattori di virulenza essenziali di Y. Pestis sono codificati da tre plasmidi, che costituiscono uno dei più complessi apparati di patogenicità rilevati tra i batteri**
 - **Primo plasmide:** il sistema principale della virulenza di questo batterio è detto **virulon**, è codificato da un plasmide la cui **trascrizione è avviata a 37°**. Le proteine prodotte comprendono un **sistema secretorio di tipo III**, una proteina denominata **antigene V** e una serie di proteine dette **Yop**. Le proteine del sistema secretorio **si assemblano formando un canale sulle membrane del batterio e, una volta in contatto con la cellula eucariotica, alcune Yop formano un poro sulla membrana di questa**. In questo modo si

crea un canale di accesso al citoplasma della cellula eucariotica, dove traslocano una serie di Yop effettrici che provocano l'alterazione di una serie di funzioni cellulari, stimolando così l'apoptosi. L'antigene V promuove la secrezione di Yop, ne organizza il direccionamento e il rilascio nell'ambiente e modula negativamente la risposta immunitaria dell'ospite

- Secondo plasmide: codifica per una proteina, detta F1, che forma la capsula del batterio, con azione antifagocitaria. Codifica anche per la cosiddetta tossina murina che svolge un'azione fondamentale nella colonizzazione dell'intestino dell'insetto vettore
- Terzo plasmide: codifica per una proteina di membrana del batterio con attività proteasica e funziona da attivatore del plasminogeno favorendo la dissoluzione dei coaguli nel sangue e facilitando così la diffusione del batterio
- Antigene W: lipoproteina batterica superficiale, in grado di favorire la diffusione del batterio
- Per la ricerca del batterio si ricorre all'isolamento colturale o all'inoculazione in animali da laboratorio. Sono utili anche l'esame diretto al microscopio di preparati colorati con il metodo Giemsa (colorazione ematologia) e l'impiego di reazioni di immunofluorescenza
- Y. Pestis è sensibile a numerosi antibatterici. Perché sia efficace la terapia deve essere instaurata abbastanza precocemente

Brucelle

- Sono gli agenti etiologici della febbre mediterranea o melitense o febbre ondulante.
- Cocco-bacilli
- Raramente capsulati
- Gram-
- Immobili
- Aerobi
- Catalasi positivi
- Ossidasi positivi
- Le brucelle sono patogeni naturali per varie specie di mammiferi, in cui provocano infezioni subacute scarsamente sintomatiche, e vengono eliminate con il latte e le urine.
- L'uomo si infetta per ingestione di latte (non pastorizzato) o di latticini freschi, o per contatto diretto con animali infetti
- La brucellosi è nell'uomo un'affezione a decorso molto lento, preceduta da un lungo periodo di incubazione, e accompagnata da febbre con andamento assai vario, e intercalata da frequenti periodi di apiressia (febbre ondulante), stato generale ben conservato, splenomegalia e dolori muscolari.
- Le brucelle introdotte con gli alimenti passano attraverso la mucosa intestinale fino ai vasi linfatici regionali e poi nel sangue, localizzandosi negli organi ricchi di cellule istiocitarie (fegato, milza, midollo osseo, linfoghiandole) nel cui citoplasma riescono a moltiplicarsi, riversandosi continuamente in circolo.
- Istologicamente la brucellosi è caratterizzata dalla presenza di lesioni di tipo degenerativo e necrotico in vari parenchimi e dalla formazione di granulomi molto simili a quelli tubercolari.
- La brucellosi inoltre è accompagnata dalla comparsa di ipersensibilità da immunizzazione di tipo ritardato che si mette facilmente in evidenza per la comparsa di una reazione di tipo tubercolinico in seguito alla inoculazione intradermica di piccole quantità di materiali batterici.
- Meccanismo dell'azione patogena:
 - Non producono tossine
 - La loro azione patogena dipende dalla resistenza alla fagocitosi

- Un ruolo importante è svolto dall'endotossina e dalle proprietà allergizzanti di alcune componenti della cellula

Legionelle

- Oggi se ne conoscono più di 50 specie

Legionella pneumophila

- È un patogeno respiratorio umano, isolato nel tessuto polmonare di soggetti deceduti per una forma di polmonite, manifestatasi in un focolaio epidemico tra i partecipanti ad un convegno dell'America Legion
- Bacillo
- Gram-
- Mobile per un flagello unipolare
- Ha evoluto la capacità di moltiplicarsi nelle cellule di amebe delle acque dolci, che ne costituiscono il reservoir naturale
- L'inalazione di aerosol contaminato consente al batterio di infettare i macrofagi alveolari, al cui interno si moltiplica, provocando una grave forma di polmonite interstiziale o polmonite atipica, nota come malattia dei legionari
- La malattia può essere complicata da lesioni renali ed epatiche, con una mortalità tra il 5% e il 30% dei casi
- L'infezione solitamente evolve in una modesta patologia respiratoria similinfluenzale con tendenza alla guarigione spontanea in pochi giorni, nota come febbre di Pontiac
- Le condizioni generali, in particolari immunitarie giocano un ruolo fondamentale nel determinare l'evoluzione della patologia
- Non è mai stata documentata trasmissione interumana dell'infezione
- L'ambiente intracellulare sembra necessario alla sopravvivenza e indispensabile alla moltiplicazione del batterio, può essere quindi considerato un parassita endocellulare obbligato
- Dopo o durante la moltiplicazione intracellulare, questi batteri si differenziano in forme metabolicamente poco attive, ma altamente infettanti e resistenti anche in ambiente extracellulare. Al momento dell'infezione riacquisiscono un'intensa attività metabolica e moltiplicativa. Si possono dunque descrivere due forme del batterio:
 - Forma matura: provvista di flagello, scarsamente attiva metabolicamente, altamente infettante e resistente
 - Forma replicativa: metabolicamente attiva, priva di flagello, in grado di moltiplicarsi in ambiente intracellulare, incapace di sopravvivere a lungo al di fuori della cellula

Clostridi

- **Bacilli**
- **Gram+**
- Mobili per **flagelli peritrichi**
- Raramente capsulati
- Producono **spore**
- **Anaerobi obbligati**: **mancono del sistema dei citocromi e di catalasi**, producono ATP esclusivamente per **fermentazione**
- Producono una grandissima varietà di enzimi che liberano nell'ambiente, alcuni dotati di elevatissima tossicità per gli organismi animali (**esotossine**)

- I clostridi sono di norma saprofiti degli strati superficiali del suolo o dell'intestino animale e umano. Le affezioni umane sono conseguenza di introduzione nei tessuti profondi di clostridi, spore o tossine
- Per l'identificazione delle diverse specie è utile lo studio delle diverse esotossine
- Di particolare rilievo, proprio per la gravità delle affezioni che provocano, sono il *Clostridium tetani* e il *Clostridium botulinum*

Clostridium tetani

- Agente eziologico del tetano, una malattia caratterizzata clinicamente dalla comparsa di paralisi spastica, spesso concomitanti alla paralisi flaccida di limitati muscolari (muscoli oculari)
- Si tratta di una patologia molto grave che spesso conduce rapidamente a morte il paziente per compromissione di muscoli coinvolti nella funzione respiratoria o per soffocamento ab ingestis durante le violente crisi di contrazione muscolare
- Il tetano è conseguenza di penetrazione accidentale di spore tetaniche nei tessuti profondi, in genere sottocutaneo, attraverso ferite, anche lievi, contaminate da terriccio. Sono particolarmente pericolose le ferite lacero-contuse, dove la necrosi tissutale crea una zona a scarsa ossigenazione, ideale per la germinazione e la riproduzione del clostridio.
- Il batterio è stato reperito spesso nell'intestino di vari animali domestici, che possono essere vettore di infezione
- È un batterio poco virulento con nessuna tendenza a diffondere oltre il punto di penetrazione
- Tutta la sintomatologia è associata alla produzione di un'esotossina ad altissima tossicità a spiccato neurotropismo. La tossina si lega in maniera assolutamente specifica al tessuto nervoso, a livello delle membrane sinaptiche delle terminazioni dei nervi motori. A questo livello la tossina può impedire la trasmissione dell'impulso dalla terminazione nervosa al muscolo, mediato dall'acetilcolina, provocando paralisi flaccida, come nel botulismo. In genere, però, essa diffonde lungo i cilindri dei nervi motori in direzione centripeta fino a raggiungere l'SNC a livello delle corna anteriori del midollo, dove blocca la trasmissione dell'impulso delle sinapsi inibitorie, dando via libera a tutti gli impulsi eccitatori, conseguendo in paralisi spastica
- L'identificazione di *Clostridium tetani* a scopo diagnostico non è mai necessaria data la tipicità del quadro clinico.
- La terapia si basa sulla generosa somministrazione di siero antitetanico, allo scopo di prevenire la fissazione della tossina alle cellule sensibili. Tuttavia, poiché il sospetto diagnostico è avanzato sulla base della sintomatologia clinica, causata dalla stessa fissazione della tossina, il rischio di un esito infausto è elevato
- La prevenzione del tetano si ottiene facilmente e sicuramente mediante vaccinazione con anatossina tetanica, la cui somministrazione nel nostro Paese è obbligatoria

Clostridium botulinum

- È un clostridio largamente diffuso come saprofita nel suolo, nelle acque superficiali e nell'intestino animale. Esso può infettare alcuni animali attraverso soluzioni di continuo della mucosa orale in conseguenza dell'ingestione di foraggio contaminato
- Nell'uomo si tratta generalmente di un'intossicazione e non di una malattia da infezione, facendo seguito all'ingestione di cibi contaminati dal batterio, in cui questo si sta moltiplicando producendo tossina botulinica. I cibi più a rischio sono carni conservate non cotte o conserve vegetali impropriamente sterilizzate
- Il botulismo è una malattia molto grave e la mortalità può raggiungere anche il 60% dei casi. È caratterizzato da paralisi flaccida della muscolatura scheletrica, che inizia a livello dei muscoli

oculari e si estende progressivamente, portando a morte il paziente per paralisi dei muscoli respiratori o arresto cardiaco

- La tossina botulinica è attiva a dosi infinitesimali, è una proteina ad elevato peso molecolare, termolabile, non è inattivata dagli enzimi proteolitici del contenuto gastrointestinale. Viene assorbita dall'intestino e diffonde per via ematica agendo a livello della giunzione neuromuscolare e su tutte le terminazioni colinergiche pre o post-gangliari del sistema nervoso periferico, impedendo la trasmissione dell'impulso con conseguente paralisi flaccida. L'azione della tossina si esplica anche a livello centrale ma i sintomi periferici mascherano i danni centrali
- A scopo diagnostico è utile la ricerca della tossina nell'alimento e nel siero del paziente, il che viene fatto inoculando tali materiali in due gruppi di topi, uno dei quali è preventivamente trattato con siero anti-tossina botulinica
- L'unico presidio terapeutico è rappresentato dalla generosa somministrazione di siero antitossico contenente anticorpi contro le tossine botuliniche
- Recentemente Clostridium botulinum è stato incriminato come una possibile causa della sindrome di «morte improvvisa» nei neonati e nei bambini della primissima infanzia. Ingerito con alcuni alimenti (il miele in particolare) il batterio riuscirebbe a moltiplicarsi nell'intestino, liberando la tossina che, assorbita, provoca rapidamente la morte. La peculiare composizione della popolazione batterica intestinale nei primissimi giorni dopo la nascita e le condizioni locali, sembrano i fattori in grado di consentire, in alcuni soggetti, la germinazione delle spore e la replicazione del batterio.

Spirochete

- Sono batteri di forma allungata con il corpo avvolto a spirale
- La cellula è provvista di parete cellulare che è simile, nella composizione chimica e nella struttura, a quella dei batteri Gram-. Essa è tuttavia dotata di notevole flessibilità, grazie ad una peculiare organizzazione molecolare.
- Possiedono un apparato locomotore costituito da uno o più fasci di fibrille, dislocati all'interno della cellula (endoflagelli), dove scorrono nello spazio periplasmico ancorandosi in corrispondenza di uno dei due poli della cellula. Il movimento è dato dalla contrazione passiva del soma batterico, causata dalla contrazione degli endoflagelli, che a sua volta porta a rotazione e traslocazione del batterio
- Distinguiamo due gruppi principali: Spirochetaceae e Leptospiraceae. Le specie patogene per l'uomo appartengono ai generi Treponema, Borrelia e Brachyspira, a loro volta appartenenti al gruppo delle Spirochetaceae. Alle Leptospiraceae appartengono saprofiti del suolo e dell'acqua e parassiti di animali e patogeni per l'uomo
 - I treponemi hanno un diametro trasverso al limite della risoluzione del microscopio ottico, per cui sono visibili solo in particolari sovra-colorazioni. Il principale treponema patogeno per l'uomo è il Treponema pallidum, agente eziologico della sifilide
 - Le Borrelie sono le uniche spirochete con un diametro sufficiente a renderle visibili direttamente al microscopio. Normalmente parassiti di alcuni artropodi possono essere trasmesse occasionalmente all'uomo, causando affezioni febbrili acute, quali febbri ricorrenti, o affezioni subacute sistemiche con tendenza a cronicizzare, quali il morbo di Lyme
 - Le Leptospire hanno diametro ancora inferiore a quello dei treponemi. Presentano un corpo avvolto a spirale con passo strettissimo e la spirale è a sua volta ripiegata a C o a S. sono gli agenti eziologici della leptospirosi.

Treponema pallidum

- È il più importante tra i treponemi patogeni per l'uomo, agente eziologico della sifilide
- La sifilide è una malattia cronica con decorso differenziabile in tre stadi:
 - Il contagio iniziale avviene in corrispondenza delle mucose dell'apparato genitale. Il treponema è in grado di attraversare autonomamente la barriera mucosa, moltiplicandosi nel punto di penetrazione. Qui, entro 10-20 giorni, provoca la comparsa di una papula che si trasforma poi in ulcera a fondo duro, indolore, nel cui essudato sono presenti batteri, accompagnata da linfadenite di una o più linfoghiandole satelliti. Il cosiddetto sifiloma primario, va poi incontro a cicatrizzazione spontanea.
 - Sifilide secondaria: dopo 2-4 mesi compare un esantema accompagnato da lesioni mucose ricche di treponemi e da interessamento di vari organi. Segue poi un lungo periodo di latenza, in cui normalmente si ha la completa mancanza di sintomi ascrivibili alla infezione luetica e che può durare vari anni
 - Sifilide terziaria: in circa 1/3 dei casi non trattati inizia quindi la sifilide terziaria che può interessare qualsiasi organo, ma che coinvolge preferenzialmente il sistema nervoso (tabe dorsale), il sistema cardiovascolare (aneurisma dell'aorta) e la cute. Nella sifilide terziaria la lesione istologica fondamentale è costituita dalle così dette «gomme», che consistono in focolai di infiammazione granulomatosa, simili a quelli tubercolare, che vanno incontro a necrosi colliquativa e guariscono con cicatrici deformanti
- L'infezione sifilitica si trasmette dalla madre al feto che molto frequentemente muore prima del parto (aborto), oppure nasce a termine, ma destinato ad andare incontro a gravissimi vizi di sviluppo.
- Meccanismo di azione patogena:
 - Le conoscenze a riguardo sono vaghe, ma è certo che il batterio non produca tossine
 - Il T. pallidum presenta una spiccata capacità invasiva, dovuta al rapido ed efficiente attacco alla superficie delle cellule, alla capacità di passare attraverso le giunzioni intercellulari e di evadere la risposta immunitaria dell'ospite, per la bassa antigenicità delle proteine di superficie o per la loro scarsità
- Durante l'infezione si stabilisce una notevole resistenza ad una reinfezione esogena, mentre le reazioni difensive non sembrano in grado di contrastare a sufficienza l'infezione in atto
- Diagnosi:
 - Può essere posta mediante ricerca microscopica del batterio nell'essudato delle lesioni primarie o secondarie o mediante immunofluorescenza diretta
 - Si può tentare di trasmettere l'infezione al coniglio.
 - In ogni caso i metodi sopracitati, pur molto specifici, sono dotati di scarsa sensibilità. Sopprime a queste mancanze la rilevazione del genoma batterico nel materiale patologico mediante PCR
 - Le tecniche più utilizzate nella routine sono comunque quelle sierologiche
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: è altamente sensibile alla penicillina, che ne costituisce il trattamento d'elezione
- Non esistono vaccini

Borrelie

- I batteri di questo genere sono gli unici del gruppo delle Spirochetaceae di dimensioni tali da poter essere osservati al microscopio ottico
- Sono trasmesse all'ospite dalla puntura di artropodi ematofagi
- Le borrelie patogene per l'uomo provocano due quadri patologici

- Febbre ricorrente: trasmessa da pidocchi e zecche, consiste in una forma febbrile ad esordio improvviso, preceduta da un periodo di incubazione dai 2 ai 15 giorni dalla puntura. La febbre persiste per 3-7 giorni, poi si avvia un periodo di remissione che può durare da alcuni giorni a settimane, trascorso il quale si ha un nuovo episodio febbrile. Questo quadro può ripetersi fino ad una decina di volte. Ciò dipende dalla capacità delle spirochete di eludere la risposta immunitaria, se pur questa risulti rapida, cambiando i caratteri antigenici delle proteine di superficie. Ogni episodio febbrile è quindi causato da batteri antigenicamente diversi da quelli responsabili dell'episodio precedente. Questa patologia è solitamente benigna. La diagnosi è eseguita mediante ricerca delle spirochete nel sangue del paziente durante uno degli accessi febbrili.
- Borreliosi di Lyme: trasmessa da zecche, è una patologia infiammatoria caratterizzata da tre stadi clinici successivi, che coinvolgono diversi organi e apparati:
 - Esordio: solitamente in estate o autunno dopo la puntura di zecche. È caratterizzato da coinvolgimento cutaneo con comparsa di eritema cronico migrante
 - Secondo stadio: interessamento articolare e cardiaco, che si presenta con oligoartrite migrante e blocco atrio-ventricolare
 - Terzo stadio: coinvolgimento nervoso, articolare e cutaneo che si presenta con polineuropatie centrali e/o periferiche, poliartrite e acrodermatite cronica atrofizzante
 - A questi stadi possono essere variabilmente associati sintomi generali come: linfadenopatie regionali, febbre, mialgie, artralgie, cefalea e astenia
- Le borrelie presentano analogie con i caratteri patogenetici del T. pallidum, tali somiglianze hanno trovato conferma a livello di omologia genetica
- La borreliosi di Lyme è una forma patologica diffusa in tutte le aree geografiche in cui l'ambiente rende possibile la presenza dei vettori. Data la grande capacità di diffusione del patogeno nei vari distretti anatomici, in questa patologia, il materiale da cui tentare l'isolamento colturale del batterio responsabile va scelto con accuratezza, in relazione alla fase della malattia stessa, tenendo conto della correlazione fra coinvolgimento di diversi distretti anatomici e presenza della spirocheta nei medesimi distretti corporei
- Per l'identificazione del batterio è possibile utilizzare tecniche di PCR, metodi di immunofluorescenza, immunoenzimatica, immunoblot

Leptospire

- Sono aerobie obbligate
- Tutte quelle patogene sono identiche per caratteri morfologici e colturali, si distinguono solo antigenicamente
- I principali componenti antigenici sono l'LPS, che è sierotipo-specifico, e antigeni di natura proteica che sono genere-specifici
- La leptospirosi è una tipica zoonosi, che presenta diversa sintomatologia e gravità a seconda dello stipite responsabile, della sensibilità del soggetto, della carica microbica infettante, della via di infezioni
- Può arrivare a causare anche affezioni molto gravi con ittero e danni a fegato e reni o con localizzazioni meningee, o lievi affezioni con modesti sintomi catarrali o addirittura esaurirsi a livello subclinico
- L'infezione avviene per contatto con acque superficiali contaminate da urine di animali infetti.
- L'affezione umana presenta una fase leptospiremica seguita dalla localizzazione delle leptospire a livello di fegato, milza, reni e meningi. Il danno tissutale, prevalentemente a carico degli

endoteli vascolari, è dovuto alla replicazione batterica osservabile in sangue, fegato, milza, rene, cervello

- Data l'estrema varietà della sintomatologia il sospetto clinico, almeno negli stadi iniziali, è difficile

Rickettsie

- Sono un gruppo di batteri molto piccoli
- Gram-
- Parassiti intracellulari obbligati, estremamente labili al di fuori delle cellule parassitate
- Come tutti i Gram- hanno una parete cellulare formata da peptidoglicano, una membrana citoplasmatica con numerose proteine e una membrana esterna contenente il classico LPS
- Sono rivestite da uno strato microcapsulare cristallino, con proteine dotate di caratteri antigenici specifici
- Non sono in grado di sintetizzare ATP, di cui si approvvigionano dalla cellula parassitata, sono dunque parassiti a livello energetico
- Sono parassiti delle cellule endoteliali del sistema microcircolatorio. Possiedono meccanismi attivi di lesione delle membrane della cellula ospite. Introdotte da un fagosoma, sono facilmente in grado di superarne la membrana, prima della formazione del fago-lisosoma, diffondendo nel citoplasma e nel nucleo cellulare dove si moltiplicano attivamente
- La lesione cellulare iniziale consiste nella dilatazione e distruzione delle membrane intracellulari, soprattutto del RER, con conseguente necrosi. L'uccisione delle cellule endoteliali portano alla formazione di trombi che, quando si verificano nei capillari cutanei, si manifestano clinicamente con la comparsa, maculo-papulari o petecchiali. Le lesioni vasculitiche interessano numerosi organi e apparati, e sono frequenti lesioni macro e microscopiche evidenti a livello cerebrale, renale, cardiaco e polmonare, spesso complicate dall'intensa reazione immunitaria cellulomediata

Rickettsie di interesse medico

- Le caratteristiche fondamentali delle principali rickettsiosi umane possono essere così schematizzate
 - Gruppo del dermatifo: comprende il tifo esantematico o epidemico e il tifo murino o endemico.
 - Il tifo esantematico è la rickettsiosi umana più grave e a più elevata mortalità, con manifestazioni esantematiche petecchiali, che si può presentare con estese manifestazioni epidemiche in condizioni igieniche disagiate. Si trasmette mediante il pidocchio degli abiti.
 - Il tifo murino provoca una lieve infezione endemica tra i ratti, che può occasionalmente trasmettersi all'uomo attraverso la pulce del ratto
 - Gruppo della febbre maculosa: comprende una serie di forme morbose caratterizzate da febbre, cefalea, mialgie diffuse, esantema di tipo maculo-papulare
 - La febbre fluviale del Giappone: trasmessa da acari che infettano roditori selvatici. Si manifesta con sintomatologia generica di entità non grave, raramente accompagnata da manifestazioni esantematose, e si risolve spontaneamente in poche settimane
 - Coxiella burnetii: agente eziologico della febbre Q, una rickettsiosi zoonotica, ubiquitaria, caratterizzata da febbre elevata, artralgie, mialgie, cefalea, vomito, diarrea, esantemi, segni di polmonite interstiziale. Il batterio è un bacilletto Gram- endocellulare obbligato, che si distingue per il mancato intervento di un artropode ematofago nel suo

processo di infezione. Presenta un **ciclo di sviluppo bifasico** in cui si alternano una **forma intracellulare** ad attiva moltiplicazione, detta **variante a cellule grandi**, e una **forma extracellulare** ad **elevatissima resistenza** e **alto potere infettante**, detta **variante a cellule piccole**. Questo batterio infetta naturalmente alcuni animali, senza provocare segni clinici, ed è eliminato da questi attraverso secrezioni riproduttive, latte, urine e feci. È un bacillo altamente resistente anche alla pastorizzazione. L'uomo si infetta per inalazione di aerosol o polveri contaminate, ma dopo un paio di settimane la patologia tende spontaneamente alla risoluzione. In rari casi può, però, cronicizzare

- **La diagnosi di infezione:**
 - L'**isolamento può avvenire solo per inoculazione in animali da esperimento, in embrioni di pollo o in colture di cellule endoteliale**. Però, la pratica è complicata da una serie di fattori quali necessità di **attrezzature specifiche e adeguate misure di protezione**
 - La ricerca di antigeni specifici in materiali patologici soffre di modesta sensibilità
 - Le tecniche più utili sono quelle di **PCR**, anche se quelle più praticate sono la ricerca di **anticorpi specifici nel siero** del paziente mediante varie metodiche
- Sensibilità ad antibiotici e chemioterapici: le Rickettsie sono sensibili a **tetracicline**, **cloramfenicolo**, **eritromicina**, **chemioterapici chinolonici**. In alcuni casi è necessario un trattamento combinato di più farmaci antibatterici

Chlamydie

- Sono un gruppo di piccoli batteri **Gram-**, di forma **rotondeggiante o ovalare**
- Non sono in grado di sintetizzare ATP sono perciò **parassiti endocellulari obbligati** (parassiti a **livello energetico**) con caratteristico **ciclo vitale dimorfico**
 - **Corpo elementare**: forma **infettante**, molto **piccolo**, **rotondeggiante**, di aspetto **denso e compatto**, **metabolicamente inerte**, **resistente in ambiente extracellulare**. Sono in grado di **legare superficialmente le cellule delle mucose** ed essere così introdotti in un **fagosoma**
 - **Corpo reticolare**: all'interno del fagosoma il corpo elementare subisce una progressiva **idratazione**, assumendo **dimensioni più consistenti**, trasformandosi in **corpo reticolare**. Questo presenta una **chiara organizzazione cellulare procariotica**, è **metabolicamente attivo** e va incontro ad **attiva moltiplicazione**. La **moltiplicazione** è seguita da un processo di **condensazione** e **disidratazione** che **riporta alla formazione dei corpi elementari**, che vengono liberati all'esterno per morte della cellula parassitata.
- Si moltiplicano all'interno del fagosoma
 - Il **vacuolo fagosomico contenente la «colonia» di Chlamydie** è ben evidente alla osservazione, al microscopio ottico normale, di preparati colorati con il metodo di Giemsa, e si presenta come una **«inclusione» intracitoplasmatica**
- Il loro **involucro esterno** è quello caratteristico dei Gram-. Sono però singolarmente **privi della componente peptidoglicanica della parete cellulare**, sostituita da uno **strato di proteine ricche in cisteina**. A questa peculiare struttura sembra legata la capacità di **impedire la formazione del fago-lisosoma**. Ciò spiega la **scarsa o nulla sensibilità ai farmaci che impediscono la sintesi di peptidoglicano**.
- Comprendono quattro diverse specie:
 - C. **Trachomatis**
 - C. **Pneumoniae**
 - C. **Psittaci**
 - C. **Pecorum**

- Pur essendo reperibili in vari animali, *C. trachomatis* e *C. pneumoniae* sono parassiti caratteristici della specie umana, dove causano infezioni ad esclusiva circolazione interumana. Al contrario *C. psittaci* è parassita di uccelli e mammiferi, occasionalmente trasmissibile all'uomo per zoonosi, mentre *C. pecorum* è parassita esclusivo di ovini e bovini
- Patogenesi:
 - I fenomeni infiammatori locali, indotti dalla produzione da parte delle cellule infette di chemochine proinfiammatorie, citochine, fattori di crescita, e la risposta immunitaria cellulo-mediata, giocano un ruolo fondamentale. Le Chlamydie presentano un modesto potere citolitico e citotossico in vivo
 - È modesta la quantità di cellule con inclusioni, mentre è particolarmente evidente un'intensa infiltrazione mucosa di linfociti B e T, con una caratteristica formazione locale di follicoli linfatici dotati di centri germinativi
 - In una fase tardiva di infezione invece prevalgono manifestazioni fibrotiche
 - La reazione immunitaria non è in grado di sterilizzare il focolaio infettivo, riuscendo a contenerlo ed eventualmente ad eradicarlo in tempi successivi. Nel frattempo, però, proprio a causa della violenta risposta infiammatoria è generato un consistente danno tissutale
- I farmaci d'elezione sono rappresentati dalle tetracicline

Chlamydia trachomatis

- È sicuramente tra le Chlamydie il patogeno di maggior rilievo per la specie umana
- I sierotipi A, B e C sono responsabili del tracoma endemico, una grave cheratocongiuntivite cronica, tipica delle situazioni ambientali con gravi carenze igieniche. Ancora oggi, nonostante la sua incidenza sia limitata ai Paesi in via di sviluppo, si calcola sia, a livello mondiale, la seconda causa di cecità acquisita, dopo la cataratta
 - Lo stadio attivo della malattia si osserva soprattutto nei bambini delle aree endemiche e consiste in una congiuntivite follicolare, ad andamento subacuto o cronico.
 - Gli esiti fibrotici dei fenomeni infiammatori possono provocare una retrazione cicatriziale del margine palpebrale superiore, ripiegato verso il bulbo oculare. Il continuo sfregamento delle ciglia sulla superficie dell'occhio, oltre a causare una costante sensazione dolorosa, si traduce in una serie di lesioni traumatiche che, per complicanze da infezioni batteriche secondarie, spesso esitano nella formazione di un panno corneale cicatriziale con conseguente perdita della capacità visiva
- I sierotipi D, E, F, G, H, I, J, K sono tra i più comuni agenti eziologici di infezioni genitali a trasmissione sessuale nei paesi industrializzati. L'elevata frequenza di infezioni clinicamente asintomatiche favoriscono una notevole diffusione dell'infezione
 - Nell'uomo la patologia più frequente è l'uretrite, scarsamente purulenta. Può essere occasionalmente complicata da epididimite e prostatite. Può essere agente eziologico di casi di proctite con modesta sintomatologia clinica. È inoltre la causa di una congiuntivite follicolare nell'adulto, detta congiuntivite da inclusioni o paratrachoma, sovente monolaterale, che si osserva nei soggetti di sesso maschile con infezione uretrale, come conseguenza di un'autoinoculazione con le dita contaminate. Evolve senza complicanze, soprattutto se adeguatamente trattata.
 - Nella donna l'uretrite è asintomatica e la patologia più frequente è la cervicite, paucisintomatica, alla quale può seguire un'endometrite con propagazione dell'infezione alle tube, dove gli esiti fibrotico-cicatriziali del processo flogistico possono essere ostacolo a mobilità e fecondazione ovulare. Tali infezioni sono la principale causa di infertilità da alterata pervietà tubarica. Dalle tube l'infezione può propagarsi al

peritoneo, con la comparsa della PID (pelvic inflammatory disease) caratterizzata da diffusi dolori nella zona pelvica, febbre e leucorrea. La PID può a sua volta essere complicata da periepatite.

- Il neonato può essere soggetto a infezione perinatale, con insorgenza di congiuntivite e polmonite interstiziale
- I sierotipi L sono gli agenti eziologici del linfogranuloma venereo, una rara malattia a trasmissione sessuale, caratterizzata dalla comparsa di una papula o ulcera genitale, seguita da una forte infiammazione granulomatosa, con importante compromissione dei linfonodi regionali che risultano ingrossati e dolenti. L'infezione si diffonde alla zona perineale con formazione di fistole e retrazioni cicatriziali che possono compromettere la funzionalità di diversi distretti anatomici. L'infezione è praticamente esclusiva delle aree tropicali
- La diagnosi eziologica può essere facilmente posta mediante dimostrazione del batterio in un materiale patologico, con isolamento di colture in vitro. La diagnosi può essere anche svolta, con altrettanta sensibilità, ma maggiore rapidità, mediante PCR. Le reazioni sierologiche non hanno invece significato diagnostico.

Chlamydia pneumoniae

- È un patogeno respiratorio causa di una modesta forma di polmonite
- La maggior parte delle infezioni, seppur con tendenza alla cronicizzazione, sono asintomatiche o con andamento benigno e autolimitante
- È molto diffusa
- Indagini sieroepidemiologiche hanno indicato una possibile associazione tra questo patogeno e la malattia ischemica del miocardio, ed in più occasioni è stata dimostrata la presenza di corpi elementari di C. pneumoniae nelle lesioni dell'endotelio coronarico
- La ricerca di anticorpi nel siero può essere di notevole ausilio diagnostico

Chlamydia psittaci

- Causa nell'uomo un'infezione anche detta ornitosi, proprio perché trasmessa dagli uccelli, o psittacosi, dato che gli psittacidi (pappagalli) sono la più comune sorgente di infezione.
- La patologia si manifesta come una polmonite interstiziale con andamento clinico molto grave, spesso complicata da segni di estesa compromissione sistemica (endocardite, epatite, stato confusionale)

Micoplasmi

- Sono batteri di dimensioni molto ridotte
- Sono dotati di autonomo metabolismo
- Si distinguono da tutti gli altri procarioti per la totale assenza di parete cellulare e il possesso di una membrana cellulare contenente steroli. Per queste caratteristiche la cellula è dotata di notevole plasticità, che si riflette in un notevole polimorfismo
- Le piccole dimensioni della cellula e del relativo genoma limitano grandemente le capacità metaboliche dei micoplasmi, la cui coltura in terreni abiotici risulta particolarmente fastidiosa e richiede l'allestimento di terreni contenenti precursori degli acidi nucleici e siero animale come sorgente degli steroli di cui i micoplasmi hanno assoluta necessità e che nella maggior parte dei casi, non riescono a sintetizzare
- Sono aerobi-anaerobi facoltativi
- Nelle colture in terreni solidi danno luogo in genere a colonie di piccole dimensioni, con il caratteristico aspetto "a uovo fritto", per l'ispessimento della zona di crescita iniziale rispetto al resto della colonia

- Sono batteri ubiquitari, parassiti di varie specie animali e vegetali
- L'unica specie sicuramente dotata di potere patogeno per la specie umana è rappresentata da *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae

- È l'agente eziologico di tracheobronchiti e bronchiti e di una polmonite atipica primaria che incide soprattutto in soggetti giovani, talora poco febbrile, con il mantenimento iniziale di buone condizioni generali. I soggetti colpiti continuano sovente nella normale attività, favorendo l'aggravamento dell'affezione e il precipitare subitaneo della sintomatologia verso manifestazioni più gravi
- Possiede una notevole capacità di adesione alle cellule eucariotiche, ha perciò anche potere emoagglutinante, e produce perossido di idrogeno, che ha azione citolitica ed emolitica.
- L'azione patogena risiede principalmente nella capacità di danneggiare la mucosa respiratoria, dove si moltiplica attivamente, e nell'innescare di un intenso processo flogistico.
- È in grado di indurre attivazione policlonale di linfociti B, agendo quindi da superantigene, e di stimolare fenomeni autoimmuni per la presenza di glicolipidi di membrana analoghi a strutture delle membrane cellulari dell'ospite. Induce la comparsa di autoanticorpi nei confronti dei globuli rossi che possono condurre ad anemia emolitica
- La diagnosi è posta con la dimostrazione della presenza del batterio in campioni di liquido di lavaggio bronchiale, mediante isolamento culturale e identificazione antigenica e biochimica. Maggiori probabilità di successo e rapidità si ottengono con la PCR.
- È insensibile ai farmaci che inibiscono la sintesi del peptidoglicano. I farmaci di elezione sono le tetracicline, i macrolidi e i chemioterapici chinolonici

Micoplasmi genitali

- Alcuni micoplasmi sono stati riconosciuti come agenti eziologici di alcune forme di uretrite non gonococcica e non causata da *Chlamydia*
- I farmaci attivi sono gli stessi che per *M. pneumoniae*

I miceti

- Sono caratterizzati da struttura cellulare eucariotica, la cui organizzazione riflette, per morfologia e funzioni, quella della cellula animale
- Presenta all'esterno della membrana citoplasmatica una parete cellulare rigida, denominata tunica, diversa da quella batterica. È, infatti, formata da un fitto intreccio di fibrille di chitina, associata variabilmente a glucani, mannani, lipidi e proteine. In particolare le strutture proteiche conferiscono rigidità alla struttura per la larga presenza di ponti S-S. Si tratta di una struttura pluristratificata (fino a sette strati) che presiede alla forma e alla rigidità della cellula fungina, oltre ad intervenire negli scambi metabolici fra citoplasma ed ambiente esterno.
- Attorno alla tunica può formarsi una capsula mucoide polisaccaridica
- Le dimensioni delle cellule fungine sono maggiori di quelle dei batteri ma inferiori a quelle umane. Il soma prende il nome di tallo
- I miceti risultano caratterizzati da una grande varietà di aspetti morfologici, in parte correlata alle varie modalità di riproduzione, che trova pratica utilizzazione nell'identificazione delle specie.
- Per quanto riguarda la morfologia microscopica, nella grande maggioranza delle specie fungine il tallo appare costituito da filamenti tubolari, denominati ife

- Ciascuna cellula può contenere **uno o più nuclei in grado di muoversi seguendo le correnti citoplasmatiche**.
- Ad un **insieme di ife** si dà il nome di **micelio**. In ogni colonia fungina matura di tipo miceliale si distingue una parte del micelio immersa nel terreno con funzioni nutritive di assorbimento detto **micelio vegetativo**. La parte restante, che si sviluppa al di sopra del substrato a contatto dell'aria, prende invece il nome di **micelio aereo**
- Distinguiamo:
 - **Muffe**: miceti con **tallo filamentoso**
 - **Lieviti**: miceti con **tallo unicellulare**, costituiti da cellule isolate di varia dimensione, di solito **rotondeggianti**. Poiché, fra i miceti di questo tipo, le specie fungine responsabili della lievitazione del pane sono state fra le prime ad essere descritte, il termine di lieviti è stato ed è tuttora utilizzato per indicare estensivamente tutti i miceti che presentano queste caratteristiche morfologiche. La **riproduzione** dei lieviti avviene per **gemmazione (blastogonia)**, distinguiamo:
 - **Blastospore**: cellule a riproduzione **sessuata**
 - **Blastoconidi**: cellule a riproduzione **asessuata**
- I **pigmenti** fungini possono essere di vario colore, appartengono a gruppi chimici diversi (carotenoidi, antrachinoni ecc.), alcuni sono fluorescenti, molti costituiscono prodotti intermedi del metabolismo fungino. Il colore delle colonie può indirizzare all'identificazione delle specie fungine ed a questo scopo è stato ampiamente utilizzato, soprattutto in passato. Il significato biologico della maggior parte di molti pigmenti è, peraltro, sconosciuto
- **Metabolismo** fungino: utilizza **reazioni fermentative ed ossidative, sono normalmente aerobi o anaerobi facoltativi. Sono chemiotrofi eterotrofi**
- La **distinzione** dei miceti filamentosi in **generi e specie** si basa, oltre che sulle **caratteristiche macroscopiche delle colonie**, principalmente sulla morfologia dei talli e sulle diverse **modalità della riproduzione**, che presenta in genere un'**alternanza di fasi di riproduzione sessuale e asessuale**. Nel linguaggio micologico la **fase del fungo caratterizzata da riproduzione sessuale** viene anche definita come **perfetta o teleomorfica**; mentre quella asessuale viene indicata come **imperfetta o anamorfica**. Anche nei miceti lo zigote, cellula iniziale diploide di ogni nuovo organismo, risulta dalla fusione meiotica di due corredi cromosomici aploidi parentali (**cariogamia**)
- Con riferimento primario alla **modalità di riproduzione** sessuata vengono identificati attualmente nel «Regno dei Funghi» **quattro Phyla**:
 - **Chytridiomycota**
 - **Zygomycota**
 - **Ascomycota**
 - **Basidiomycota**
 - **Deuteromycota** o funghi **imperfecti**: specie la cui riproduzione sessuale non è stata ancora osservata o è rara
- **Ecologia** dei miceti patogeni: distinguiamo
 - **Geofili**: sono saprofiti a spese di sostanze inanimate
 - **Zoofili**: commensali o parassiti prevalentemente di animali
 - **Antropofili**: commensali o parassiti dell'uomo
- A causa del commensalismo di molte specie patogene e della grande facilità di adattamento ambientale della maggior parte dei funghi geofili, le **micosi** sono in genere **malattie ubiquitarie**, presenti cioè, sia pure con variabile incidenza per molteplici fattori climatici, igienici e iatrogeni, in tutte le regioni del mondo
- Patogenesi:

- La malattia nell'uomo o nell'animale è un evento del tutto accidentale nel ciclo vitale di quasi tutti i miceti patogeni.
- Nelle micosi esogene l'agente infettante proviene dall'esterno ed è rappresentato da spore e conidi fungini.
 - Nelle micosi superficiali è sufficiente il semplice contatto con cute, peli e unghie o un lieve trauma locale.
 - Nelle micosi sottocutanee invece l'infezione è mediata da ferite penetranti
 - Nelle micosi viscerali la via di ingresso più frequente è quella aerogena
- Nelle micosi endogene l'agente infettante è un micete commensale delle prime vie respiratorie, della cute o delle mucose. Il passaggio da una condizione di commensalismo ad una di infezione è costantemente mediato da fattori favorenti, che caratterizzano i miceti come patogeni opportunisti
- Dal punto di contatto la penetrazione del micete nei tessuti sembra facilitata, nelle muffe, dall'azione meccanica di spinta che dipende dallo stesso allungamento ifale; nei lieviti, viceversa, l'intervento della fagocitosi sembra fondamentale per la diffusione del micete.
- Dal primitivo focolaio infiammatorio l'infezione può diffondersi ad altri organi e tessuti per via ematica o linfatica, dando luogo alle più svariate localizzazioni singole o multiple.
- Meccanismo dell'azione patogena
 - Enzimi extracellulari fungini ad attività idrolitica danneggiano le membrane cellulari dell'ospite
 - La melanina presente in alcuni stipiti è associata alla virulenza
 - L'azione antifagocitaria data dalle dimensioni del tallo che spesso sono maggiori di quelle delle cellule fagocitarie. In molti casi le dimensioni del tallo sono sufficienti a far sì che questo venga fagocitato, ma l'energia meccanica del conidio in germinazione risulta tale da perforare la membrana del fagocita
 - Uno stato di ipersensibilità ritardata si instaura in molte malattie da miceti e probabilmente può spiegare in gran parte la patologia di alcune micosi cutanee. Tale intervento nella patogenesi di alcune micosi profonde è suggerito dall'aspetto istopatologico delle lesioni granulomatose, per il tipico addensamento di macrofagi e cellule epitelioidi oltre che di linfociti
- Opportunismo:
 - I fattori predisponenti all'opportunismo fungino, tutti riconducibili ad una riduzione della capacità di reazione antimicrobica dell'organismo, sono rappresentati da:
 - Fattori intrinseci: situazioni organiche preesistenti, come ad esempio la presenza di gravi malattie debilitanti,
 - Fattori estrinseci o iatrogeni: interventi esogeni di tipo farmacologico o comunque terapeutico
- Diagnosi: si basa fundamentalmente sull'indagine microbiologica. La dimostrazione microscopica e/o colturale dell'agente eziologico resta la prova diagnostica principale. Tuttavia, soprattutto per le micosi profonde, importanti indicazioni diagnostiche possono essere fornite dalle indagini sierologiche

I miceti di interesse medico

- La maggior parte dei miceti di interesse medico si colloca nel Phylum deuteromycota
- Distinguiamo
 - Miceti lievitiiformi
 - Miceti filamentosi (muffe)

- Miceti dimorfi

Candida albicans

- Sono abituali commensali della cute e delle mucose delle cavità naturali dell'uomo
- In quanto patogeni opportunisti i lieviti endogeni sono in grado di esplicare la propria virulenza provocando affezioni morbose, purché coesistano le indispensabili condizioni predisponenti
- Nella grande maggioranza dei casi le lesioni interessano le mucose, la cute, le unghie, qualche volta gli organi profondi con quadri clinici gravissimi
- Le specie del genere Candida formano colonie cremose di colore bianco, pertanto l'identificazione in laboratorio si basa su prove biochimiche

Dermatofiti

- Questo termine è utilizzato per fare riferimento ad un gruppo eterogeneo di muffe appartenenti a tre generi, responsabili di affezioni della cute, dei capelli, dei peli, delle unghie, denominate dematofizie o tigne
- Sono tutti caratterizzati dalla capacità di metabolizzare la cheratina, proteina fibrosa ricca di cistina, che è un costituente essenziale di alcune strutture epidermiche

I prioni

- Sono gli elusivi ed enigmatici agenti infettivi responsabili di una serie di encefalopatie degenerative dell'uomo e di alcuni animali
- Le diverse encefalopatie da prioni sono caratterizzate, dal punto di vista istopatologico, dalla presenza di lesioni «degenerative» in una serie di distretti encefalici che si manifestano con la costante comparsa di vacuoli che originano nei dendriti neuronali e nella zona perinucleare dei neuroni e conferiscono al tessuto nervoso un aspetto spongioso (encefalopatie spongiformi). A queste lesioni si accompagnano l'atrofia e la perdita di cellule neuronali, un'intensa proliferazione delle cellule gliali e la frequente deposizione di fibrille di natura glicoproteica, in placche simili a quelle presenti nella degenerazione amiloide
- I prioni sono isoforme patologiche di proteine normali che hanno la loro origine primigenia nella presenza di mutazioni nel gene codificatore e che si accumulano nelle cellule danneggiandole irreversibilmente
- L'inoculazione di sospensioni di tessuti contenenti prioni è in grado di indurre la comparsa della patologia in soggetti normali, i quali divengono, a loro volta, una potenziale sorgente di infezione per altri soggetti normali, e così via. In altre parole, pur essendo il risultato di una mutazione in un gene normalmente presente nell'organismo, le proteine prioniche patologiche sono dotate della capacità, se introdotte in un organismo sano, di moltiplicarsi e di indurvi la comparsa della patologia a prescindere, questa volta, dalla presenza di mutazioni nel gene codificatore.
- La prima encefalopatia spongiforme di cui è stata dimostrata l'infettività è stata una patologia animale, la cosiddetta «scrapie», che si manifesta «spontaneamente» nelle greggi di pecore. Consiste in atassia, tremori, cachessia e un intenso prurito che induce gli animali a grattare i fianchi contro gli oggetti.
- Solo sul finire degli anni 1950 gli studi su una peculiare forma di atassia progressiva, con prevalenti sintomi cerebellari, presente con andamento endemo-epidemico in una popolazione Papua e nota localmente con il nome di «kuru», hanno posto le basi delle attuali conoscenze sulle patologie umane da prioni. Le ricerche, infatti, hanno consentito di ricavare convincenti

indicazioni epidemiologiche sulla possibilità che l'andamento endemo-epidemico del «kuru» nella popolazione Papua fosse provocata e mantenuta dalla trasmissione «orizzontale» della patologia, a causa di una serie di pratiche di «cannibalismo rituale», suggerendo così anche la possibilità di una «trasmissione interumana» e per «via alimentare» della patologia.

- Le principali encefalopatie spongiformi conosciute sono:
 - La **malattia di Creutzfeldt Jacob (CJ)**: rara forma di **demenza presenile clinicamente caratterizzata da variabili segni di declino delle capacità motorie e cognitive e da una rapida evoluzione letale**. Nella grande maggioranza dei casi la malattia si presenta in casi isolati mentre occasionalmente presenta una **chiara impronta familiare** a trasmissione ereditaria, **autosomica dominante**. Intorno agli anni **1970** è stata dimostrata anche la trasmissibilità interumana della CJ, per **inoculazione accidentale**, in conseguenza di **interventi sanitari**, di materiale umano proveniente da soggetti infetti (CJ iatrogena)
 - La **malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)**: costantemente ad incidenza familiare, con prevalenti sintomi cerebellari ed un'intensa presenza di **placche amiloidotiche**
 - L'**insonnia Familiare Fatale (FFI)**: caratterizzata da una **chiara impronta genetica familiare** e da una consistente presenza di lesioni talamiche
- Tra le encefalopatie spongiformi animali, oltre la scrapie ricordiamo l'**encefalopatia spongiforme bovina (BSE)**, che ha avuto purtroppo importanti implicazioni nella patologia umana
 - Ha avuto inizio in Gran Bretagna nel 1986, si presume - ma probabilmente non si riuscirà mai a provarlo in modo incontrovertibile - che il «prione» della BSE abbia avuto la sua origine nel «prione» della «scrapie» (enzootica nelle greggi inglesi) che avrebbe fatto il «salto di specie» quando, all'inizio degli anni **1980**, il processo utilizzato per la trasformazione degli scarti della macellazione degli ovini in vari sottoprodotti, tra i quali anche, e soprattutto, «farine proteiche» utilizzate come integratori dell'alimentazione dei bovini in allevamento intensivo, è stato modificato con l'eliminazione della estrazione dei grassi animali mediante solventi a base di petrolio utilizzati a temperature elevate (procedimento che era evidentemente in grado di «inattivare» il prione della scrapie) causando l'immissione nella alimentazione bovina di materiali ancora «infettanti». La comparsa, negli allevamenti inglesi, dei primi bovini affetti da BSE e l'avventata immissione degli scarti di macellazione, o delle intere carcasse, di questi animali, nel processo di produzione delle farine proteiche che hanno continuato ad essere usate nell'alimentazione animale, avrebbe enormemente amplificato il processo, portando alla drammatica epizoozia di encefalite spongiforme bovina negli allevamenti inglesi dai quali, attraverso il commercio degli animali, delle carni e delle «farine proteiche», essa si sarebbe estesa anche ad altri Paesi europei.
 - A partire dal **1995-96**, infatti, è stata individuata una nuova forma di encefalopatia spongiforme umana che è stata denominata **nuova variante di Creutzfeldt Jacob o CJ-nv**. La malattia, il cui inizio è accompagnato da sintomi psichiatrici, che presenta un decorso relativamente protratto e che dal punto di vista istopatologico è caratterizzata dalla presenza di placche amiloidotiche «floride», è stata osservata insorgere spontaneamente in soggetti di relativamente giovane età (età media 27 anni), rispetto all'età di insorgenza della CJ sporadica (età media 65 anni). La CJ-nv sia per le evidenze epidemiologiche, sia per alcune caratteristiche del prione coinvolto viene con ragionevole presunzione considerata la **conseguenza di una infezione esogena contratta per via alimentare, a seguito della assunzione di cibi confezionati con materiali provenienti da bovini affetti da BSE**
- Diagnosi e terapia

- Il sospetto di una malattia da prioni è legittimo in ogni paziente che presenti un progressivo declino di funzioni cognitive e/o motorie.
- Nella patologie da prioni non sono presenti fenomeni infiammatori e non si ha l'innescò di una evidente reazione immunitaria in quanto la proteina prionica patologica non differisce da quella normale in modo sufficientemente significativo per essere riconosciuta come non-self
- La diagnosi è generalmente clinica. Dal punto di vista della diagnosi «eziologica» di laboratorio viene ricercata la proteina patologica con antisieri immuni specifici, ma è comunque necessario un campione bioptico cerebrale, in caso non si tratti di una diagnosi post mortem

Nelle patologie a chiara impronta familiare, l'analisi del gene Prnp (che codifica per la proteina prionica) per la ricerca di mutazioni associate con la patologia può essere perseguita nel DNA dei leucociti circolanti, sia in prelievi effettuati ante-mortem, ai fini della diagnosi eziologica di una patologia in atto, sia in prelievi effettuati in soggetti clinicamente sani, per consentire decisioni informate sulla opportunità di un'eventuale procreazione

- Al momento non esistono terapie valide e non si ha notizia di guarigioni «spontanee» della patologia. Non esistono, ovviamente, efficaci strumenti di profilassi ed il rischio di trasmissione iatrogena continuerà ad essere presente, per quanto estremamente modesto, sino a quando non saranno sviluppati test diagnostici efficaci e relativamente poco costosi per essere introdotti negli screening di routine dei donatori. Del resto, anche il rischio, pure se anch'esso relativamente modesto, della trasmissione della CJ- nv per via alimentare non è eliminato dai controlli effettuati sui bovini introdotti nella catena alimentare umana.
- Il recente sviluppo, grazie alle tecniche di ingegneria genetica, di bovini che mancano del gene che codifica la proteina prionica normale potrebbe rappresentare lo strumento in grado di garantire, anche se in una prospettiva temporale non molto prossima, la definitiva eliminazione delle patologie da prioni di origine alimentare.