

Infezioni dell'apparato digerente

S. Lo Caputo

con la collaborazione di M.C. Polisenò

capitolo

10

Verranno trattati in questo capitolo le infezioni dell'apparato digerente suddivise sulla base dell'eziologia, in virali, batteriche, protozoarie e sulla base del tipo di danno alla mucosa intestinale. A parte verranno trattate le infezioni in altre sedi dell'apparato digerente.

INTRODUZIONE

La mucosa intestinale può essere sede di numerosi processi infiammatori, classificati, in base al tratto del tubo digerente coinvolto, come *esofagiti* e *gastriti*, se coinvolti esofago e stomaco, *enteriti* quando interessata la mucosa dell'intestino tenue (duodeno, digiuno e ileo), *coliti* quando coinvolto l'intestino crasso (colon e retto) o *enterocoliti* nel caso di coinvolgimento di entrambi.

La *diarrea*, definita come l'aumento della frequenza di evacuazioni giornaliere (> 3) di feci di ridotta consistenza, rappresenta il segno distintivo delle patologie del tratto gastroenterico.

In base alla *durata* la diarrea si classifica come *acuta* (durata < 14 giorni), *persistente* (durata compresa tra 14 e 30 giorni) o *cronica* (durata > 30 giorni).

In base al *meccanismo patogenetico*, si riconoscono diarree *secretorie* e diarree *infiammatorie*. La prima tipologia ha alla base un meccanismo di alterata secrezione e/o riassorbimento di liquidi ed elettroliti, che coinvolge principalmente l'intestino tenue e si connota per la presenza di feci acquose senza muco e sangue. Le diarree infiammatorie sono invece caratterizzate dal danno diretto della mucosa intestinale, soprattutto a carico del colon, con conseguente frequente emissione di feci spesso frammiste a sangue e contenenti globuli bianchi, associate a febbre e stato di prostrazione. Con il termine di *dissenteria* si definiscono le forme più severe di diarrea infiammatoria.

Infine, da un punto di vista *eziologico*, la diarrea è detta *infettiva* quando causata da un agente infettivo *virale*, *batterico*, *protozoiario* o *micotico*.

Le diarree infettive sono malattie molto frequenti, diffuse globalmente ma prevalenti nei Paesi a basso reddito, dove rappresentano un'importante causa di morbidità e mortalità soprattutto in età pediatrica.

Una forma particolare di diarrea infettiva è la *diarrea del viaggiatore*: tale condizione colpisce i viaggiatori che si recano in aree del mondo a basso reddito. La sintomatologia diarroica esordisce tra i 2 e 10 giorni dall'arrivo è accompagnata da febbre ed è generalmente autolimitante; l'eziologia è prevalentemente batterica (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* spp.), talvolta protozoaria (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*). L'acqua contaminata è il principale veicolo di trasmissione di queste forme (Figura 10.1).

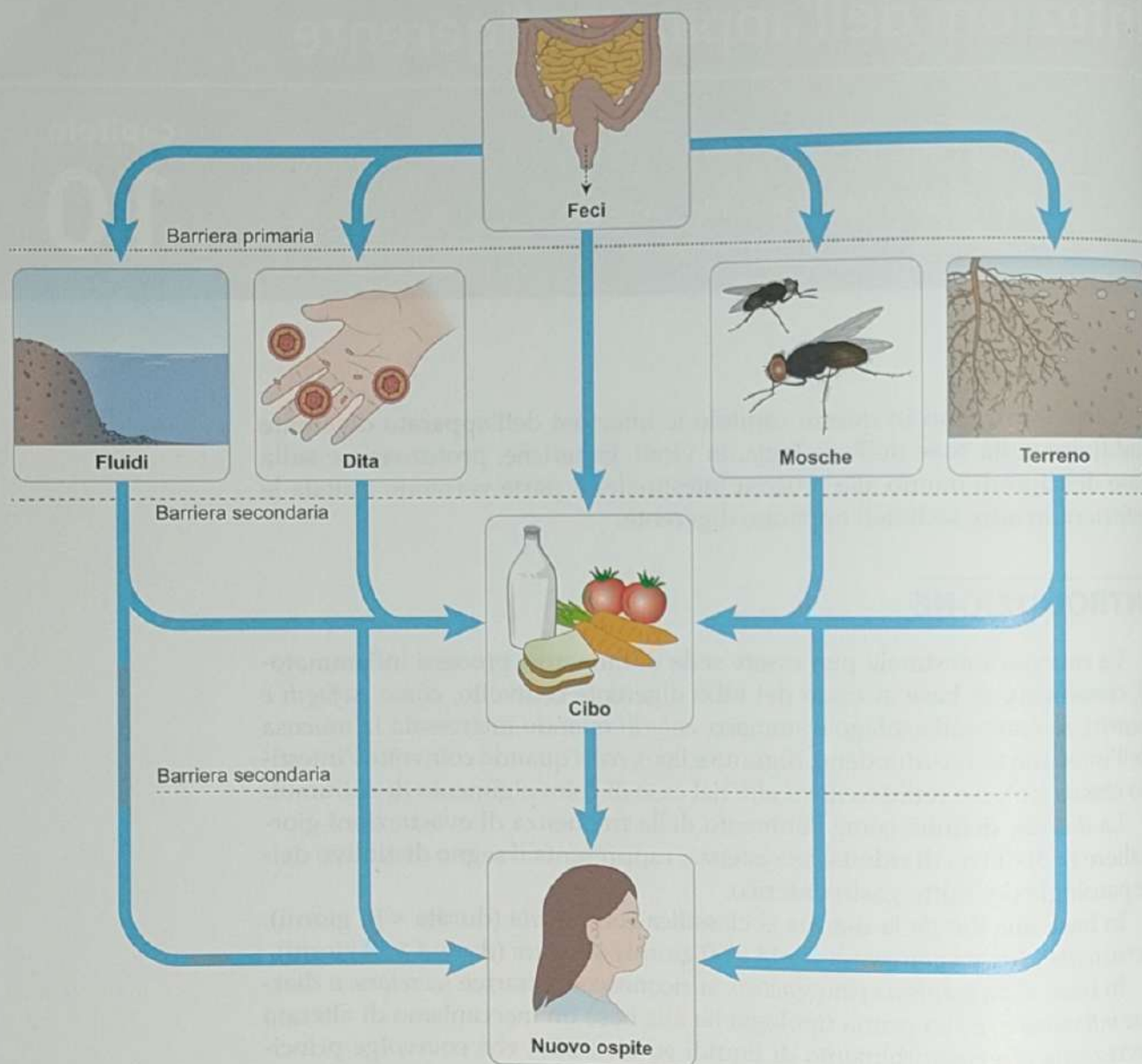


Figura 10.1. Acqua contaminata (*fluidi*), mani sporche (*dita*), insetti (*mosche*), ambiente contaminato (*terreno*), sono i veicoli principali con cui si realizza la trasmissione di materiale fecale (*feci*), all'uomo tramite il *cibo*.

Le gastroenteriti infettive sono condizioni cliniche generalmente di lieve gravità e a decorso autolimitante; in alcuni casi è possibile osservare tuttavia un coinvolgimento sistemico di gravità progressiva fino a quadri di shock. Particolare attenzione va posta alle gastroenteriti infettive in età pediatrica e nei soggetti anziani (> 70 anni) quando le conseguenze della disidratazione e delle alterazioni elettrolitiche possono essere più rapide e gravi.

Di seguito descriveremo le forme più frequenti di diarrea ad eziologia virale, batterica e protozoaria.

INFEZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE A EZIOLOGIA VIRALE

Eziologia

Gli agenti eziologici virali responsabili di infezioni gastrointestinali appartengono ai generi *Norovirus*, *Rotavirus* (i più frequenti), *Sapovirus*, *Adenovirus* e *Astrovirus*.

Epidemiologia

Si tratta di patologie infettive estremamente diffuse, soprattutto in età pediatrica e nei Paesi non industrializzati. La modalità di trasmissione prevalente è fecale-orale e, occasionalmente mediante droplets (*adenovirus*) o aerosolizzazione durante gli episodi di vomito (*norovirus*). L'andamento epidemiologico è caratterizzato da casi sporadici, prevalenti nei mesi invernali; nel caso dei *norovirus* si riconoscono anche piccoli cluster epidemici, soprattutto in ambienti chiusi (ristoranti, scuole, caserme, navi da crociera).

Patogenesi

La patogenesi, poco nota, sembrerebbe essere legata ad effetto citopatico diretto sulle cellule dell'epitelio intestinale deputate al riassorbimento di liquidi ed elettroliti, con conseguente diarrea secretoria e disidratazione.

Quadri clinici

Dopo un periodo di incubazione medio di 24-48 h, compaiono dolori addominali, crampi e diarrea, cui si possono associare sintomi respiratori in caso di *adenovirus* e febbre nel caso di diarrea da *rotavirus*. La durata della sintomatologia è di 2-3 giorni, fino a 7 in caso di diarrea da *rotavirus*.

Diagnosi

La diagnosi è formulata identificando *adenovirus* e *rotavirus* su feci tramite l'impiego di test immunoenzimatici o, laddove disponibili, di metodiche di amplificazione degli acidi nucleici. La diarrea da *norovirus* può essere diagnosticata clinicamente osservando la presenza di tutti i criteri di Kaplan (durata dell'incubazione 24-48 h, durata della malattia 12-60 h, presenza di vomito, assenza di diagnosi alternativa di diarrea batterica).

Diagnosi differenziale

Diarree ad eziologia batterica e protozoaria, nonché le forme non infettive di diarrea di breve durata.

Complicanze

La complicanza più frequente è rappresentata dalla disidratazione, che complica la prognosi soprattutto nei Paesi a basso reddito.

Prognosi

Generalmente buona, può essere complicata dalla disidratazione e dagli squilibri elettrolitici protratti.

Terapia

La terapia è aspecifica: reidratazione e reintegrazione di elettroliti.

Profilassi

La profilassi consiste nell'adozione di comuni norme igieniche (lavaggio delle mani, cottura dei cibi, pulizia ambientale). I vaccini mono e tetravalenti

te, disponibili verso i rotavirus, costituiti da virus vivi ed attenuati, pur non contribuendo a prevenire l'infezione, hanno sensibilmente ridotto il numero delle ospedalizzazioni per questa causa in USA.

INTOSSICAZIONI E TOSSINFEZIONI

Da un punto di vista eziopatogenetico, le diarree infettive possono essere mediate da:

- attività patogenica diretta virale o batterica;
- tossine citotossiche ad azione necrotizzante elaborate da batteri (tossinfezioni);
- tossine citotossiche elaborate da batteri, che agiscono con meccanismo enzimatico senza causare danno diretto (tossinfezioni);
- tossine preformate negli alimenti (intossicazioni).

Tabella 10.1. Intossicazioni e tossinfezioni alimentari: alimenti incriminati, incubazione e sintomi				
Eziologia	Alimenti	Meccanismo d'azione	Incubazione	Sintomatologia
<i>S. aureus</i>	Crema, budini, gelati	Enterotossina resistente al calore	1-10 ore	Nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, febbre
<i>B. cereus</i>	Carni, vegetali, riso cotto lasciato a temperatura ambiente	Tossina emetizzante (termostabile)	1-5 ore	Vomito, nausea, dolori addominali
		Tossina diarroica (termolabile)	8-16 ore	Diarrea acquosa, forti dolori addominali, astenia
<i>C. perfringens</i>	Carne non adeguatamente refrigerata e/o cotta	Il ceppo A e C producono tossine patogene per l'uomo	6-24 ore	Dolori addominali crampiformi, nausea, diarrea
<i>V. cholerae</i>	Acqua e/o cibi (crostacei, pesci, molluschi crudi) contaminati	Alterazione dell'adenilicilasi delle cellule della mucosa intestinale ad opera dell'esoenterotossina	1-5 giorni	Diarrea improvvisa (50-100 episodi in 24h) Assenza di febbre, tenesmo e dolori addominali Feci ad acqua di riso
<i>Salmonella</i> spp.	Uova crude/poco cotte e derivati Latte non pastorizzato	Invasione delle cellule intestinali della mucosa intestinale	12-48 ore	Quadri di febbre e diarrea di intensità variabile; manifestazioni sistemiche per <i>S. typhi</i> e <i>paratyphi</i>
<i>C. jejuni</i>	Pollo, maiale, latte poco cotti e acqua contaminati; contatto con feci di cani/gatti infetti	Endotossina patogena per l'uomo	2-7 giorni	Febbre, mialgie, cefalea, nausea e vomito seguiti da diarrea mucosematica Possibili setticemie e localizzazioni metastatiche
<i>Y. enterocolitica</i>	Carni e interiora di maiale poco cotte, e/o acqua contaminata	Invasione della mucosa intestinale con meccanismo citotossico Diffusione al sistema emolinfatico tramite le placche di Peyer	2-11 giorni	Varietà di quadri clinici: setticemie; pseudo-appendicitis (<i>Y. pseudotuberculosis</i>), artriti, miocarditi, sindrome di Reiter, eritema nodoso
<i>L. monocytogenes</i>	Latte, verdura, formaggi freschi, carni poco cotte	Tossinfezione a localizzazione SNC	3-4 settimane	Gastroenterite acuta Principale localizzazione al SNC con meningite a liquor limpido (vedi Capitolo 14)

Tabella 10.2. Intossicazioni e tossinfezioni alimentari: prognosi, terapia e prevenzione

Eziologia	Prognosi	Trattamento	Prevenzione
<i>S. aureus</i> <i>B. cereus</i> <i>C. perfringens</i>	Decorso benigno con risoluzione spontanea entro pochi giorni	Terapia sintomatica e idratazione	Accurato lavaggio delle mani, refrigerazione e cottura degli alimenti
<i>V. cholerae</i>	Rapida evolutività con exitus entro 2-3 giorni in assenza di trattamento	Ripristino volêmico e di sali minerali Terapia antibiotica (tetraciclina o eritromicina)	Vaccini iniettabili Vaccini orali Chemioprofilassi dei contatti stretti con tetraciclina o fluorochinoloni
<i>Salmonella</i> spp.	Decorso generalmente autolimitante, più violento (simil-colerico) nei soggetti defedati Quadri sistemici con gravità e complicanze variabili per <i>S. typhi</i> e <i>paratyphi</i>	Terapia antibiotica (fluorochinoloni o, nei bambini, cefalosporine di terza/quarta generazione)	Lavaggio delle mani, cottura e refrigerazione degli alimenti Soggette a notifica obbligatoria
<i>C. jejuni</i>	Decorso autolimitante entro 7 giorni; possibili localizzazioni metastatiche negli immunodepressi (batteriemie, artriti, polmoniti, meningite, endocardite)	Terapia sintomatica e idratazione Se durata sintomi >7 giorni, terapia antibiotica (fluorochinoloni) Possibile uso di aminoglicosidi e carbapenemi nei quadri più gravi	Sterilizzazione dell'acqua potabile Cottura degli alimenti Lavaggio delle mani e sanificazione degli ambienti
<i>Y. enterocolitica</i>	Decorso variabile in base al quadro clinico (pseudo-appendiciti, artriti, miocarditi, sindrome di Reiter, eritema nodoso)	Terapia antibiotica per le forme gravi (fluorochinoloni, aminoglicosidi, cotrimossazolo)	Accurato lavaggio delle mani, refrigerazione e cottura delle carni
<i>L. monocytogenes</i>	Variabile a seconda della localizzazione Grave in immunodepressione e infezione neonatale	Nelle meningiti terapia antibiotica (ampicillina + gentamicina)	Controllo degli alimenti

Nonostante siano accomunati dalla modalità di trasmissione, dalla sintomatologia e, talvolta, dal meccanismo patogenetico, i quadri clinici secondari ad *intossicazioni* e *tossinfezioni* possono essere molto diversi per tempo di incubazione, durata e severità di sintomi, tipologia di trattamento e profilassi, come riportato in Tabelle 10.1 e 10.2.

Intossicazioni

Con il termine *intossicazioni* ci riferisce a quadri di disturbi gastroenterici transitori connotati da nausea e vomito in assenza generalmente di febbre, che esordiscono poco tempo dopo l'ingestione di un alimento contenente tossine batteriche preformate dando luogo a piccoli cluster epidemici. In questo gruppo di gastroenteriti sono comunemente inserite l'intossicazione

da *S. aureus* e *C. botulinum* (trattata nel Capitolo 14). L'infezione da *B. cereus* e *C. perfringens*, da un punto di vista patogenetico rientrano tra le tossinfezioni, sono connotate da sintomatologia, prognosi e trattamento molto simili all'intossicazione alimentare e saranno pertanto trattate di seguito.

Staphylococcus aureus

L'intossicazione da *S. aureus* è prodotta dall'ingestione di enterotossina resistente al calore (anche 30' a 100°C), contenuta in cibi grassi (creme, pan-na). La sintomatologia (nausea, vomito, diarrea con dolori addominali, talvolta febbre e cefalea) esordisce dopo breve tempo (1-10 ore) dall'ingestione di cibo contaminato e spesso riguarda più commensali che hanno consumato le stesse pietanze. Il quadro clinico si risolve spontaneamente nel giro di 24 ore. Tali elementi anamnestici consentono di formulare la diagnosi oltre all'isolamento di *S. aureus* sui cibi. Vi può essere necessità di terapia di supporto volumico ed elettrolitico nei soggetti più fragili e defedati.

Bacillus cereus

B. cereus è responsabile della produzione di due tossine: una *tossina diarroica termolabile*, responsabile di quadri di diarrea acquosa simil-colerica ed una *tossina emetizzante termostabile*. In quest'ultimo caso alla diarrea si associa anche vomito e nausea. I sintomi compaiono poche ore dopo l'ingestione di alimenti contaminati (riso, carne, verdure fresche) e vanno incontro a risoluzione spontanea. La tossina può essere isolata negli alimenti e nelle feci dei pazienti. Non è richiesta terapia.

Clostridium perfringens

Due ceppi di *C. perfringens*, batterio Gram-positivo anaerobio sporigeno, sono patogeni per l'uomo: il ceppo A e C. Il primo produce una tossina termolabile veicolata da carni (manzo e pollo) mal refrigerate o poco cotte. Gli alimenti possono contenere solo il batterio o già la tossina preformata, cosa che influenza la rapidità di insorgenza (da 6-24 ore a 2-3 ore) e la violenza della sintomatologia (nausea, diarrea, vomito, meteorismo), che va generalmente incontro a risoluzione spontanea. Il ceppo C produce invece una tossina necrotizzante responsabile di forme di enteriti molto severe a possibile evoluzione fulminante, più frequenti nei Paesi a basso reddito (sud-est asiatico, Nuova Guinea).

Tossinfezioni

Colera

Eziologia

Il colera è una malattia diarroica acuta causata da *Vibrio cholerae*, un bacillo Gram-negativo, asporigeno, mobile, dal caratteristico aspetto a virgola. Il batterio agisce producendo una *esoenterotossina* termolabile caratterizzata dalla presenza degli antigeni di superficie H e O. Quest'ultimo consente di identificare oltre duecento sierogruppi, dei quali solo O1 e O139 sono patogeni per l'uomo.

Epidemiologia

I primi casi di colera furono segnalati nel 1800 nella valle del fiume Gange,



Figura 10.2. Principali focolai epidemici di colera aggiornati al 2017.

in India. A seguito dello sviluppo commerciale e dei rapporti internazionali, outbreak di colera si sono registrati in tutto il mondo, inclusa l'Italia. Attualmente il colera è endemico in 47 Paesi del mondo, dove causa 2.86 milioni di infezioni e 95 mila morti ogni anno. Rappresenta un'emergenza soprattutto per i Paesi in via di sviluppo, colpiti da calamità naturali e/o conflitti, mancanti di infrastrutture e sovrappopolati (Figura 10.2).

Ending Cholera: A Global Roadmap to 2030 è il programma, sostenuto dalla World Health Organization, finalizzato all'attuazione di piani multisettoriali di controllo della pandemia colerica che portino ad una riduzione del 90% dei casi registrati per il 2030.

Patogenesi

La trasmissione è oro-fecale, mediata da acque e/o pesce (molluschi, crostacei), contaminati. Si stima che il contagio sia legato alla presenza di una notevole carica infettante (10^7 - 10^9 vibroni), sebbene molte condizioni legate all'ospite (acloridria, gruppo sanguigno, stato vaccinale, efficacia della risposta immunitaria mucosale, età infantile, resezione gastrica) possano modificare la risposta all'infezione. Una volta giunto nel piccolo intestino, *V. cholerae* aderisce alle cellule della mucosa intestinale senza danneggiarle, ma dando avvio alla produzione di esoenterotossina. Quest'ultima, mediante l'attivazione dell'adenilciclasi, determina un incremento dei livelli di AMP ciclico intracellulare, con conseguente inibizione del riassorbimento dei liquidi e aumento di escrezione di acqua e cloruro di sodio nel lume intestinale.

Quadri clinici

Il segno distintivo del colera è la diarrea acquosa, improvvisa, non accompagnata da tenesmo né febbre. Le feci si presentano incolori ed inodori; la presenza di aggregati di leucociti e vibroni può conferire un aspetto tipico "ad acqua di riso". La numerosità delle scariche diarroiche è elevata (50-100 in 24 h) e conduce ad una cospicua perdita di liquidi (fino anche a 10 L nelle 24 h) con conseguente ipotensione, tachicardia, acidosi metabolica compensata, in assenza di alterazioni del sensorio.

Diagnosi

Viene formulata tramite l'isolamento colturale dei vibriani su campioni di feci o tampone rettale e la loro osservazione in microscopia a campo oscuro, che permette di evidenziare i vibriani altamente mobili. Il terreno di coltura preferenziale è l'agar TCBS (tiosolfato, citrato, sali, saccarosio); l'utilizzo di antisieri specifici permette di distinguere i vibriani O1 e O139. Laddove disponibili, metodiche enzimatiche (ELISA) di amplificazione degli acidi nucleici (PCR) possono aiutare a velocizzare la diagnosi.

Diagnosi differenziale

Comprende l'enterite da *E. coli enterotossico*, alcune forme di enteriti virali e alcuni tipi di avvelenamento (arsenico, acido fosforico e altre sostanze).

Complicanze

La complicanza più frequente e temibile del colera è lo shock ipovolemico, ma non sono trascurabili anche le complicanze secondarie ai profondi squilibri elettrolitici che si instaurano in fase acuta di malattia: iperkaliemia (alterazioni del ritmo cardiaco), ipernatriemia (alterazioni neurologiche), ipercreatininemia (insufficienza renale acuta), iperglicemia.

Prognosi

La mortalità è stimata attorno al 50%, ma può essere ridotta a meno dell'1% fornendo una rapida ed adeguata terapia di supporto.

Terapia

L'ammontare della perdita di liquidi si attesta intorno a 10-20 ml/kg per ogni episodio di diarrea o vomito. Un attento monitoraggio dei parametri vitali (aspetto di cute e mucose, pressione, frequenza, stato di coscienza) permette di riconoscere i casi di disidratazione severa. In questo caso, è indispensabile l'avvio di terapia idratante endovenosa (Ringer lattato) al dosaggio di 30 ml/kg/min nei primi 30 minuti, quindi 70 ml/kg/min nelle successive 5-7 ore. La terapia antibiotica con azitromicina o ciprofloxacina può contribuire a ridurre la numerosità delle scariche diarroiche giornaliere e la durata della malattia; è consigliata per i contatti familiari dei casi di colera.

Profilassi

Il colera è una patologia infettiva soggetta a notifica obbligatoria. La profilassi aspecifica è finalizzata al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie al fine di limitare la contaminazione di acqua e cibo e trattare i portatori. La profilassi specifica è rappresentata dalla vaccinazione.

I vaccini iniettabili, formulati per primi, conferiscono protezione non completa e di breve durata. Maggiore efficacia, probabilmente legata all'attivazione dell'immunità mucosale, è riconosciuta ai vaccini orali. Ne esistono di due tipologie: la prima, costituita da virus vivo geneticamente modificato, conferisce una protezione del 65-90% e una durata di 6 mesi; il secondo, costituito da virus uccisi, conferisce una protezione del 65%, che tuttavia è diretta anche verso la subunità B del *V. cholerae* e conferisce, a causa dell'analogia con quella di *E. coli enterotossico* (ETEC), protezione crociata verso tali ceppi.

Enterite da *Yersinia* spp.

Yersinia enterocolitica è un gruppo eterogeneo di batteri Gram-negativi,

classificati in oltre 57 sierogruppi sulla base dell'antigene di superficie O. I sierogruppi O:3, O:5,27, O:8 e O:9 sono i più frequentemente isolati, dei quali O:3 e O:9 più diffusi nei Paesi europei, O:8 prevalente negli Stati Uniti. L'infezione riconosce una modalità di trasmissione fecale-orale a partire da cibo o acqua contaminati: numerosi animali domestici e di allevamento fungono da serbatoio. Il quadro clinico è caratterizzato da febbre, vomito, nausea e diarrea, da acquosa a muco-ematica, ed è secondario all'invasione, adesione e penetrazione di *Yersinia* nell'ileo terminale e colon prossimale e del tessuto linfatico circostante. La risoluzione è spontanea entro 3-28 giorni. La diagnosi si fonda sull'isolamento colturale dalle feci seguito da test di agglutinazione per la determinazione del sierogruppo. Non è indicato trattamento specifico. La *Yersinia* ha un'alta propensione a migrare al di fuori del tratto gastroenterico. Quadri di interessamento extra-intestinale secondario a disseminazione setticemica (polmoniti, meningiti, endocarditi, artriti settiche, eritema nodoso, ascessi epatici, splenici e appendicolari) sono più frequentemente osservati nei giovani adulti e associati al sierogruppo O:3.

Enterite da *Campylobacter*

Il genere *Campylobacter* comprende oltre 22 specie di microrganismi Gram-negativi, asporigeni, mono o bi-flagellati, tra le quali *C. jejuni* e *C. coli*, che sono le principali responsabili di gastroenteriti nell'essere umano. *Campylobacter* è un commensale di molti animali selvatici, da allevamento e domestici, ma trova il suo reservoir in particolar modo nel pollame: si stima che il 50-70% delle infezioni derivino dal consumo di carni aviarie poco cotte, ma anche acqua, latte non pastorizzato, frutta e verdura crudi possono fungere da veicolo di infezione. Il batterio aderisce alla superficie intestinale e la danneggia tramite la produzione di numerose citotossine. La clinica è variabile, da quadri di diarrea acquosa in assenza di altri sintomi a manifestazioni di diarrea muco-ematica, associata a dolori addominali e febbre. Quest'ultima presentazione sembrerebbe essere più comune nei Paesi industrializzati, con una severità superiore rispetto alle enteriti da *Shigella* e *Salmonella* spp. Le infezioni da *Campylobacter* spp. possono essere gravate da alcune complicazioni, le più frequenti delle quali sono la sindrome di Guillain-Barré, l'artrite reattiva e la sindrome del colon irritabile. La diagnosi viene formulata a seguito dell'isolamento di *Campylobacter* dalle feci e della crescita in coltura su terreni selettivi addizionati con antibiotici. Il trattamento antibiotico è limitato ai casi più severi; è consigliato l'uso delle tetracicline, mentre sono descritte percentuali crescenti di ceppi resistenti ai fluorochinoloni in Europa e USA, a causa dell'esteso impiego di queste molecole nell'ambiente degli allevamenti intensivi avicoli.

Enteriti da *Salmonella*

Il genere *Salmonella* è caratterizzato da bacilli Gram-negativi, asporigeni e anaerobi facoltativi, responsabili di una elevata percentuale delle infezioni a trasmissione oro-fecale. Da un punto di vista tassonomico, si divide in due specie, *enterica* e *bongori*, ulteriormente suddiviso in sottospecie (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* e *indica*), sierogruppi e sierovarianti in base all'antigene O e H, rispettivamente. Da un punto di vista patogenetico, si riconoscono infezioni minori e maggiori.

Le salmonellosi maggiori sono rappresentate dalla febbre tifoide, causata

dalla specie *enterica*, sottospecie *enterica*, sierogruppi *typhi* e *paratyphi* (vedi Capitolo 15). Con il termine di "salmonellosi minori" o *enterocoliti* da salmonelle ci si riferisce invece a infezioni del tratto gastroenterico causate da altri sierotipi di *S. enterica*, quale *S. typhimurium* e *S. enteritidis*. Il batterio infetta bovini e pollame ed è pertanto trasmesso attraverso il consumo, oltre che di acqua contaminata, di carni, uova, latte e derivati non pastorizzati. Il quadro clinico, connotato da diarrea, febbre e dolori addominali, è generalmente autolimitante e di breve durata e non richiede trattamento specifico, che può rendersi necessario in neonati, anziani e immunodepressi nei quali, a seconda della carica infettante, della virulenza del sierotipo specifico e del grado di compromissione delle difese dell'ospite, possono verificarsi quadri setticemici con disseminazione metastatica e possibili complicanze fatali.

Infezioni da batteri responsabili di tossinfezioni e di diarree invasive

Enterite da *E. coli*

Eziologia

Escherichia coli è un batterio Gram-negativo, di forma bastoncellare, appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*. Nonostante faccia parte della comune flora batterica intestinale dell'essere umano già a poche ore dopo la nascita, in alcune condizioni (disbiosi intestinale, immunodepressione) *E. coli* può scatenare nell'uomo condizioni morbose a localizzazione intestinale ed extraintestinale. I ceppi responsabili di diarrea e disturbi gastroenterici includono *E. coli* enteropatogeno (EPEC), enteroemorragico (EHEC), enterotossico (ETEC), enteroinvasivo (EIEC), enteroaggregativo (EAEC), diffusamente aderente (DAEC) e invasivo-aderente (AIEC). Alcuni ceppi (ETEC) sono responsabili di quadri più severi di diarrea emorragica, altri (EHEC) possono provocare quadri extraintestinali. Oltre che l'essere umano, i bovini sono il serbatoio naturale dei ceppi patogenici di questo batterio, la cui principale via di trasmissione all'uomo è pertanto rappresentata dal consumo di alimenti (carne di bovino poco cotta, il latte crudo non pastorizzato e prodotti lattiero-caseari), vegetali crudi e acqua contaminati da materiale fecale. È la principale causa della diarrea del viaggiatore (traveller's diarrhea) (vedi Capitolo 23).

Epidemiologia

A causa dell'elevata patogenicità, i casi di infezione da *E. coli* produttori di tossine, denominati STEC/VTEC (dal nome della tossina Shiga o verotossina) e da EHEC sono soggetti a notifica obbligatoria. Nel 2020 nell'Unione Europea sono stati confermati 4489 casi di infezione da *E. coli* verocitotossici (45 in Italia) e 13 decessi, prevalentemente nelle fasce d'età comprese tra 0-4 anni e in individui > 65 anni. L'andamento dei casi nell'arco temporale 2007-2020 è in netto incremento.

Patogenesi

È possibile individuare tra gli *E. coli* enteropatogeni diversi meccanismi patogenetici e fattori di virulenza, questi ultimi codificati da specifici cluster genetici sia a trasmissione cromosomica che plasmidica, con elevata suscettibilità allo sviluppo di mutazioni adattative risultanti nella nascita di nuovi patogeni. Tra i meccanismi patogenetici principali la secrezione di tossine,

la colonizzazione dell'epitelio intestinale, e la moltiplicazione nel tratto gastrointestinale con interferenza nella sintesi proteica, nella secrezione di mitosi, nella divisione cellulare, nel riarrangiamento del citoscheletro, nell'apoptosi dei segnali nelle cellule epiteliali intra- ed extra-intestinali.

Quadri clinici

EPEC, *ETEC* e *EAEC* sono agenti eziologici di diarrea acquosa, generalmente autolimitante, soprattutto in bambini molto piccoli e nei Paesi in via di sviluppo; *ETEC* e *EAEC* sono inoltre cause frequenti di diarrea del viaggiatore. *EIEC* sono invece responsabili di quadri severi di diarrea muco-ematica accompagnate da febbre e dolore addominale, gravati da un tasso di mortalità elevata e mediati da meccanismi adesivi e dalla produzione di enterotossine, meccanismi geneticamente, biochimicamente e patogenicamente molto simili a quelli osservati nella *Shigella*. *DAEC* sono associati a diarrea in età pediatrica, a infezioni del tratto urinario e del torrente circolatorio negli adulti e a complicazioni in gravidanza. È inoltre riconosciuto loro un ruolo patogenetico in alcune malattie infiammatorie croniche intestinali (Crohn, celiachia, RCU) analogamente ai ceppi *AIEC*. *EHEC*, e soprattutto il sierotipo O:157H:7, causa diarrea, colite emorragica e sindrome emolitico-uremica (SEU), mediati dalla verocitotossina e gravati da elevata mortalità.

Diagnosi

La diagnosi si basa su criteri anamnestici (cluster epidemici), sui sintomi e sull'impiego di metodiche di amplificazione molecolare su campioni di feci, sangue, urine per la ricerca delle tossine e dei batteri e la determinazione del sierotipo.

Diagnosi differenziale

Riguarda altre forme di diarrea muco-ematica di natura infettiva (*Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp.) e non (malattie infiammatorie croniche intestinali).

Complicanze

La complicanza più temibile è rappresentata dalla SEU (5-10% delle infezioni da *EHEC*), che può svilupparsi circa dopo 1 settimana dalla comparsa della sintomatologia diarroica, in una percentuale di casi variabile dal 5% al 10% (soprattutto in bambini di età inferiore ai 5 anni e adulti di età superiore ai 60 anni). È caratterizzata da emolisi e insufficienza renale acuta, frequentemente causa di malattia renale cronica nei bambini.

Prognosi

Discreta per le infezioni da *EPEC*, *ETEC* e *EAEC*; il tasso di mortalità è più elevato per le infezioni da *EIEC* e *EHEC* soprattutto nelle fasce d'età più estreme (< 5 e > 65 anni).

Terapia

Reintegro volêmico e terapia sintomatica sono necessari nei casi più severi, che possono necessitare di ospedalizzazione e somministrazione endovenosa di liquidi. La terapia antibiotica, preferibilmente mirata sul test di resistenza, è indicata in caso di infezioni extraintestinali. La dialisi può rendersi necessaria in caso di SEU.

Profilassi

Rispetto accurato delle norme igieniche nelle attività quotidiane e in viaggio, miglioramento delle condizioni di macellazione delle carni, pastorizzazione dei prodotti lattiero-caseari, segnalazione ed isolamento dei casi positivi fino a negativizzazione degli esami colturali su feci.

INFEZIONI BATTERICHE INVASIVE

Salmonella typhi: vedi Capitolo 15.

Shigellosi**Eziologia**

Shigella è un batterio Gram-negativo appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*. La classificazione corrente divide il genere in quattro specie sulla base della tipizzazione sierologica: *S. dysenteriae*, *S. boydii*, *S. flexneri* e *S. sonnei*.

Epidemiologia

A causa della gravità del quadro clinico e della crescente antibiotico-resistenza, *Shigella* è ritenuta tra i patogeni che alimentano il burden globale di malattia diarroica. Si stima che *Shigella* sia responsabile ogni anno di 125 milioni di episodi di diarrea e 160 mila decessi, un terzo dei quali in bambini piccoli, soprattutto in Asia meridionale e Africa sub-sahariana, dove rappresenta la prima causa di diarrea in età pediatrica. Tale burden epidemiologico è attualmente attribuito in larga parte a *S. flexneri* e *S. sonnei*, la prima nei Paesi in via di sviluppo e la seconda nei Paesi industrializzati o in fase di tumultuoso sviluppo economico, quali Vietnam, Bangladesh, Thailandia.

Patogenesi

L'ingestione di *Shigella*, che ha tipicamente una bassa carica infettante, si traduce in un quadro di diarrea aggressiva di tipo acquoso o muco-ematico. La trasmissione è per via oro-fecale da soggetti asintomatici. La presentazione clinica è conseguente all'invasione e distruzione dell'epitelio del grosso intestino da parte delle Shigelle e alla produzione di tre diverse enterotossine con effetto *enterotossico* (riduzione dell'assorbimento di elettroliti e principi nutritivi), *citotossico* (morte cellulare) e *neurotossico*.

Quadri clinici

Dopo 1-3 giorni di incubazione compare diarrea di tipo acquoso, che viene progressivamente sostituita da feci a carattere muco-ematico associate a febbre e crampi addominali.

Diagnosi

La diagnosi si basa sull'isolamento colture del batterio da feci ed (eventualmente) emocolture.

Diagnosi differenziale

Viene posta nei confronti di altre forme di enteriti invasive con emissione di diarrea muco-ematica (*E. coli* enteroinvasivo, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp.). Si differenzia dall'enterocolite amebica per la presenza nelle feci di globuli bianchi, assenti nell'amebiasi intestinale.

Complicanze

La shigellosi è una malattia autolimitante, con risoluzione dei sintomi entro 7-10 giorni. In caso di infezione da *S. dysenteriae* e *S. flexneri*, responsabili di quadri clinici più severi, è possibile l'insorgenza di encefalopatia (febbre, cefalea, crisi epilettiche), sindrome emolitico-uremica, artriti reattive.

Prognosi

Il decorso è sostanzialmente benigno. La terapia antibiotica è raccomandata per prevenire l'insorgenza di complicazioni, ridurre l'entità delle scariche diarroiche e limitare la diffusione di portatori asintomatici.

Terapia

A causa delle crescenti resistenze descritte verso le tetracicline e i macrolidi, i fluorochinoloni rappresentano la prima scelta terapeutica. L'utilizzo delle cefalosporine come alternativa è secondario all'esecuzione di test di sensibilità.

Profilassi

Il miglioramento delle condizioni economico-sanitarie, l'accesso ad acqua potabile e alle strutture igieniche rappresentano al momento le uniche misure di prevenzione della shigellosi. Sono in corso studi su vaccini nei confronti dei ceppi a più alta diffusione e virulenza.

Patologia da *Clostridium difficile*

Eziologia

I clostridi sono batteri Gram-positivi, anaerobi, sporigeni, appartenenti alla famiglia delle *Bacillaceae*. *C. perfringens*, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. difficile* sono specie patogene per l'essere umano. In particolare, *C. difficile* è responsabile di manifestazioni diarroiche fino a quadri di colite pseudomembranosa associate al consumo di antibiotici (soprattutto penicilline e clindamicina). Il suo potere patogenetico è rappresentato dalla capacità di sopravvivere a condizioni ambientali estreme mediante la formazione di *spore*, di crescere rapidamente in ambienti privi di ossigeno e di produrre numerose tossine istolitiche, enterotossiche e neurotossiche (Tabella 10.3).

Epidemiologia

Negli ultimi anni, l'incidenza della patologia da *Clostridium difficile* ha mostrato una preoccupante tendenza all'aumento. Gli ultimi dati del Centre of Disease Control (CDC) segnalavano 15.591 nuovi casi negli USA solo nell'anno 2018 (130 casi/100.000 abitanti), mentre la controparte europea

Tabella 10.3. Forma vegetativa e sporigena di *Clostridium difficile*

Forma vegetativa	Forma sporigena
Sopravvivenza fino a 6 ore su superfici umide Suscettibile a: - Acido gastrico - Saponi antibatterici - Disinfettanti per mani a base alcolica	Sopravvivenza sulle superfici per mesi Resistente a: - Acido gastrico - Saponi antibatterici - Disinfettanti per mani a base alcolica - Cambia rapidamente verso la forma vegetativa

Tabella 10.4. Fattori correlati a maggior rischio di infezione da *Clostridium difficile*

Fattori socio-demografici	Fattori di esposizione	Fattori ambientali
Età > 65anni Sesso femminile Immunocompromissione - Diabete - HIV - Insufficienza renale cronica - IBD in trattamento biologico Pregresso episodio di colite da <i>C. difficile</i>	Terapie antibiotiche prolungate Chemoterapia Chirurgia bariatrica Farmaci anti-acidi	Soggiorno prolungato in ospedale o lungodegenze Contatto con ambiente/personale colonizzato Contatto diretto con pazienti affetti da colite da <i>C. difficile</i> Ricovero in Terapia Intensiva

(eCDC) evidenziava già nel 2016 un totale di 7.711 nuovi casi, dei quali oltre il 74% in pazienti ospedalizzati e oltre il 16% caratterizzati da un decorso clinico severo. In aggiunta all'incremento in termini di incidenza e di frequenza di recidive, va sottolineato un recente aumento della diffusione di ceppi di *C. difficile* ipervirulenti, quali i ribotipi 027 e 078 in Europa e il B/NAP1 negli USA, caratterizzati da iperproduzione di tossine ed estesa resistenza agli antibiotici.

Patogenesi

In alcuni individui, *C. difficile* fa parte della normale flora intestinale; per altri, l'acquisizione del batterio segue una modalità feco-orale o per contatto interumano. La virulenza di *C. difficile* si estrinseca attraverso la produzione di fattori d'adesione che ne mediano il legame alle cellule del colon umano e di ialuronidasi con attività citolitica; la **tossina A o enterotossina** determina chemiotassi dei polimorfonucleati nell'ileo, rilascio di citochine, ipersecrezione di fluidi e necrosi emorragica; la **tossina B o citotossina** induce depolimerizzazione dell'actina e distruzione del citoscheletro cellulare. L'attività sporigena, infine, ne permette la lunga sopravvivenza nell'intestino del paziente e nell'ambiente ospedaliero. Fattori individuali, indicati in Tabella 10.4, possono facilitare l'acquisizione esogena di *C. difficile* o una sua riattivazione endogena con colonizzazione dell'intestino e produzione di tossine, alla base del quadro clinico conclamato.

Quadri clinici

L'attivazione dei mediatori dell'infiammazione con conseguente aumento della permeabilità mucosale, secrezione di liquidi e micro-emorragie sono alla base del quadro di colite da *C. difficile*, caratterizzato dall'emissione di numerose scariche quotidiane di diarrea acquosa e maleodorante, febbre, dolori addominali, disidratazione. In alcuni casi il danno alla parete intestinale progredisce fino a quadri di colite pseudomembranosa, connotati da necrosi epiteliale, ulcerazioni della parete intestinale con formazione di pseudomembrane costituite da mucina, fibrina, leucociti, frammenti cellulari.

Diagnosi

La diagnosi si basa sulla ricerca nelle feci di CD e/o di suoi antigeni, tossine o acidi nucleici. Comunemente, la ricerca delle tossine A e B viene associata ad un test basato sull'amplificazione di acidi nucleici (NAT), il quale consente di identificare in tempi brevi anche i ceppi ipervirulenti in base al riconoscimento di sequenze dei geni *ctdB*, della tossina binaria e di *ctdC*.

mutato. I test per *C. difficile* devono essere eseguiti solo su campioni di feci molli o acquose e in pazienti con diarrea clinicamente significativa (3 o più feci molli al giorno per almeno 1 o 2 giorni) (non lassativi nelle precedenti 24-48 ore). In attesa dell'esito del test, i pazienti sintomatici devono essere posti in isolamento da contatto, che sarà protratto, in caso di test positivo, fino a 48 ore dopo la risoluzione della sintomatologia. La risposta al trattamento è definita unicamente su base clinica e non necessita della ripetizione del test, che non ha inoltre effetto predittivo sull'incidenza di recidive.

Diagnosi differenziale

La malattia da *Clostridium difficile* entra in diagnosi differenziale con le altre forme di diarrea infettiva e con le malattie infiammatorie croniche intestinali. Un'anamnesi positiva per utilizzo di antibiotici nei precedenti 3 mesi, esordio della diarrea (acquosa, maleodorante, ematica, verdastra o giallognola in grandi quantità) dopo oltre 72 ore dal ricovero sono fortemente suggestivi di diagnosi.

Complicanze

Tra le complicanze descritte nella malattia da *C. difficile* si includono il megacolon tossico con perforazione intestinale e morte. Si sviluppa approssimativamente nell'1-3% dei casi. Altre complicanze addominali: volvolo, enteropatia proteino-disperdente, diarrea ricorrente (20% dei pazienti). Tra le manifestazioni extraintestinali: batteriemia, ascesso splenico, osteomielite, sindrome di Reiter.

Prognosi

L'infezione è caratterizzata da una frequenza del 20-25% di recidive, che può aumentare fino al 40% in pazienti con particolari fattori di rischio (es. malattie infiammatorie croniche intestinali).

Terapia

Farmaci in prima linea per il trattamento del CDI sono: fidaxomicina 200 mg $\times$ 2/die e vancomicina 125 mg $\times$ 4/die per via orale, mentre il metronidazolo è ormai considerato un trattamento di seconda linea. Durata del trattamento: dieci giorni. *Trattamento delle forme severe*: combinazione di vancomicina 500 mg $\times$ 4/die per os e metronidazolo 500 mg $\times$ 3 /die per via endovenosa. *Trattamento delle recidive*: fidaxomicina o di vancomicina per un tempo prolungamento e con dosaggio a scalare ("tapering"). Si può ricorrere al trapianto fecale da donatori sani somministrato per via colonscopica; tale approccio è tuttavia ancora sperimentale.

Vista la gravità del quadro clinico e la frequenza delle recidive, fondamentali risultano quindi le misure di prevenzione. Per ogni paziente affetto da CDI devono essere implementate le misure di isolamento da contatto possibilmente in stanza singola per evitare la trasmissione orizzontale delle spore. Il personale deve quindi indossare guanti e sovracamice ed il lavaggio delle mani deve essere eseguito mediante l'utilizzo di acqua e sapone in quanto la soluzione idroalcolica non è in grado di rimuovere le spore. L'isolamento deve durare fino a 48 ore dopo la risoluzione della diarrea. Inoltre, vista l'associazione tra uso di antibiotici e infezione da *C. difficile*, è auspicabile ridurre l'uso inappropriato di antibiotici sia in termini di scelta di classe che di durata del trattamento. Essenziale risulta quindi essere l'implementazione di programmi intra-ospedalieri di monitoraggio delle prescrizioni degli antibio-

tici al fine di promuoverne un uso appropriato. Tali programmi, chiamati di "Antimicrobial Stewardship", vengono discussi nel dettaglio nel Capitolo 21.

PARASSITOSI INTESTINALI

Amebiasi

Eziologia

L'amebiasi è un'infezione umana del grosso intestino causata da un protozoo extracellulare, *Entamoeba histolytica*. Tre specie molto simili da un punto di vista morfologico, ma responsabili di forme asintomatiche di amebiasi sono *E. dispar*, *E. moshkovskii* ed *E. bangladeshi*.

Epidemiologia

Secondo WHO, nel mondo oltre 500 milioni di persone sono potenzialmente affette da *Entamoeba* spp., sebbene solo il 10% sia interessato dalla specie *E. histolytica*, mentre gli altri da specie non patogene. La maggior concentrazione di portatori di *Entamoeba* è nei Paesi in via di sviluppo; può interessare i viaggiatori che vi si recano. L'amebiasi causa 40,000-100,000 decessi annualmente ed è la quarta causa principale di morte secondaria ad un'infezione protozoaria.

Patogenesi

L'infezione viene acquisita tramite in consumo di cibo e/o acqua contaminati da materiale fecale contenente le amebe nella loro forma matura (cisti). Nell'ileo si verifica il processo di *excistazione* che produce una *amoebula* con 8 nuclei. La frammentazione di quest'ultima dà vita ad 8 *trofozoiti* che iniziano il processo di adesione alla mucosa e di invasione dei tessuti attraverso il rilascio di una grande varietà di mediatori proteolitici e citolitici. In risposta a tale fenomeno si osserva l'attivazione dell'immunità umorale (macrofagi e neutrofili) e cellulo-mediata (linfociti B e T) che conduce ad una risposta di tipo Th1 e alla produzione di anticorpi specifici (IgA secreteorie). Le amebe non invasive, dopo essersi riprodotte nel lume intestinale, migrano nella parte più bassa dell'intestino dove vanno incontro al processo di *incistamento*, formando inizialmente cisti immature, non infettive, quindi cisti tetranucleate mature, infettive, che vengono rilasciate con le feci. In alcuni casi, le amebe possono rompere la barriera intestinale e migrare, attraverso la circolazione portale, verso il fegato, causano ascessi. Il ciclo vitale dell'*Entamoeba* è riportato in Figura 10.3.

Quadri clinici

Le manifestazioni dell'amebiasi intestinale insorgono generalmente 1-3 settimane dopo l'ingestione degli alimenti contaminati. La gravità del quadro clinico può variare da forme di diarrea acquosa, autolimitante, a manifestazioni diarroiche più importanti, con perdita di sangue (*dissenteria amebica*), febbre e dolori addominali. Talvolta la localizzazione delle amebe (*ameboma*) può simulare l'appendicite. L'ascesso del fegato è la manifestazione più frequente di amebiasi extraintestinale. Di solito si tratta di un ascesso singolo e localizzato al lobo destro. I sintomi, quando presenti, comprendono dolore o fastidio all'ipocondrio destro, a volte riferito alla spalla destra, febbre intermittente, sudorazione, brividi, nausea, vomito, debolezza e perdita di peso. L'ittero è raro e, se presente, è di lieve entità. Nelle infestazioni croniche, si

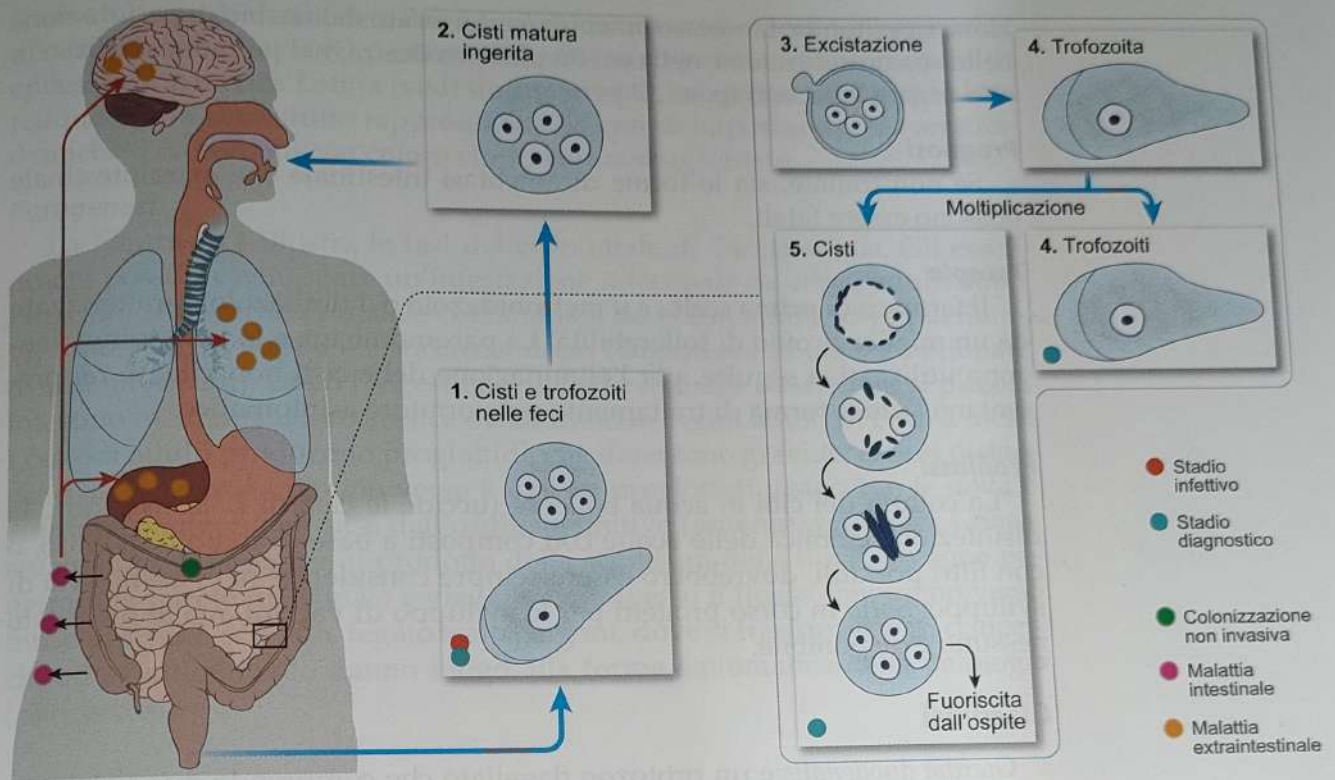


Figura 10.3. Ciclo vitale di *Entamoeba histolytica*.

possono occasionalmente osservare anche lesioni cutanee, specialmente attorno al perineo e alle natiche, e sulle ferite traumatiche o chirurgiche.

Diagnosi

L'osservazione microscopica delle amebe sullo striscio di feci a fresco è legata all'esperienza dell'operatore e non permette di distinguere le forme patogeniche da quelle non patogeniche. Il *gold standard* è rappresentato da metodiche di amplificazione degli acidi nucleici con PCR che permettono di rilevare e differenziare le amebe, o, in alternativa, da esami colturali su feci o su materiale drenato dall'ascesso epatico. In questo caso, l'infezione amebica extraintestinale è più difficile da diagnosticare, poiché esame delle feci è solitamente negativo e l'identificazione di trofozoiti nel materiale drenato è rara. Se si sospetta un ascesso epatico, devono essere effettuate l'ecografia, la TC o la RM, che non permettono tuttavia di individuare la presenza di batteri piogenici. L'aspirazione con ago è riservata per gli ascessi che possono essere dovuti a funghi o a batteri piogeni; in cui la rottura sembra imminente; che rispondono male alla terapia farmacologica.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale si può avere con diverticolite o colon irritabile in caso di amebiasi non dissenterica. In caso di dissenteria va differenziata da shigellosi, salmonellosi, schistosomiasi. Nell'amebiasi le feci non contengono globuli bianchi, a differenza delle altre eziologie.

Complicanze

Anemia, sindrome da malassorbimento, diarrea cronica. La dissenteria amebica può evolvere in forme fulminanti con megacolon tossico, perfora-

zione e peritonite. L'ascesso amebico è interessato dal rischio di perforazione nello spazio subfrenico, nella cavità pleurica destra, nel polmone destro o in altri organi adiacenti (p. es., il pericardio).

Prognosi

Se non trattate, sia le forme di amebiasi intestinale che extraintestinale possono essere fatali.

Terapia

Il farmaco di prima scelta è il metronidazolo o il tinidazolo, caratterizzato da un miglior profilo di tollerabilità. La paromomicina e lo iodoquinol vengono utilizzati, a seguire, per l'eliminazione delle cisti non vitali e rappresentano l'unica forma di trattamento nel portatore asintomatico.

Profilassi

La cottura dei cibi in acqua bollente (uccide le cisti di *E. histolytica*) e la disinfezione chimica delle acque con composti a base di iodio o di cloro, o con filtri portatili, dovrebbero essere sempre considerate nei Paesi in via di sviluppo. Sono in corso progetti per lo sviluppo di vaccini, ma al momento nessuno è disponibile.

Giardiasi

Giardia duodenalis è un protozoo flagellato che comprende due specie capaci di dare patologia nell'uomo, *G. lamblia* e *G. intestinalis*. È la principale causa della diarrea dei viaggiatori. La forma di resistenza del parassita nell'ambiente è rappresentata dalle cisti, resistenti alla clorazione dell'acqua ma suscettibili alla bollitura, diffuse pertanto tramite l'ingestione di acqua e/o cibo contaminati, prevalentemente nei Paesi a basso reddito, tra i viaggiatori, campeggiatori e nei bambini molto piccoli. La sintomatologia è tipica delle gastroenteriti con dolore addominale, flatulenza e diarrea che compaiono 1-14 giorni dopo l'infezione ma che possono perdurare anche per mesi ed associarsi a quadri di malassorbimento grave e a deficit di accrescimento nei bambini tale da simulare una malattia infiammatoria intestinale. Si può associare una intolleranza acquisita al lattosio. La diagnosi viene posta tramite il riscontro degli antigeni di *Giardia* nelle feci mediante metodiche immunoenzimatiche o del materiale genetico mediante tecniche di amplificazione molecolare. Il trattamento si avvale di metronidazolo o tinidazolo; in alternativa paromomicina nelle donne in gravidanza. La profilassi è rappresentata dall'adeguata cottura dei cibi, filtrazione e bollitura delle acque specialmente in contesti di viaggio all'estero.

Teniasi

Eziologia

La teniasi è l'infezione da parte della forma adulta di *Taenia solium*, contenuta all'interno di carni di maiale crude o non adeguatamente cotte. Con il termine di *cisticercosi* si definisce la patologia causata dall'ingestione delle larve di tenia tramite acqua contaminata o contatto con persone infette.

Epidemiologia

La teniasi e la cisticercosi sono patologie diffuse e frequente in tutto il mondo, sebbene si riconosca una minore diffusione nei Paesi a basso con-

sumo di carne di maiale (es. Paesi a predominanza islamica). La cisticercosi a localizzazione nel SNC (neurocisticercosi) è una delle maggiori cause di epilessia in America Latina (vedi Capitolo 14). L'infezione nei Paesi ad alto reddito è rara soprattutto rappresentata da casi di importazione da aree endemiche o da contatti con coloro che vi hanno soggiornato.

Patogenesi

La Figura 10.4 illustra le fasi del ciclo vitale di *Taenia solium*. Gli esseri umani possono sviluppare un'infestazione intestinale da vermi adulti dopo l'ingestione di carne di maiale contaminata da vermi adulti (ospiti definitivi) o possono sviluppare cisticercosi dopo l'ingestione di uova embrionate (ospiti intermedi). Dopo l'ingestione, le cisti evaginate aderiscono al piccolo intestino mediante il loro scolice e maturano in vermi adulti in circa 2 mesi. I cestodi adulti producono proglottidi, che diventano gravide; esse si staccano dalla tenia e migrano verso l'ano. Le proglottidi distaccate, le uova o entrambe vengono espulse dall'ospite definitivo (umano) con le feci. Contestualmente, le oncosfere, il prodotto della schiusura delle uova, possono penetrare la parete intestinale e viaggiare attraverso il flusso sanguigno verso muscoli striati, cervello, fegato e altri organi, dove si trasformano in cisticerchi ed eventualmente danno luogo alla forma sintomatica della patologia (cisticercosi).

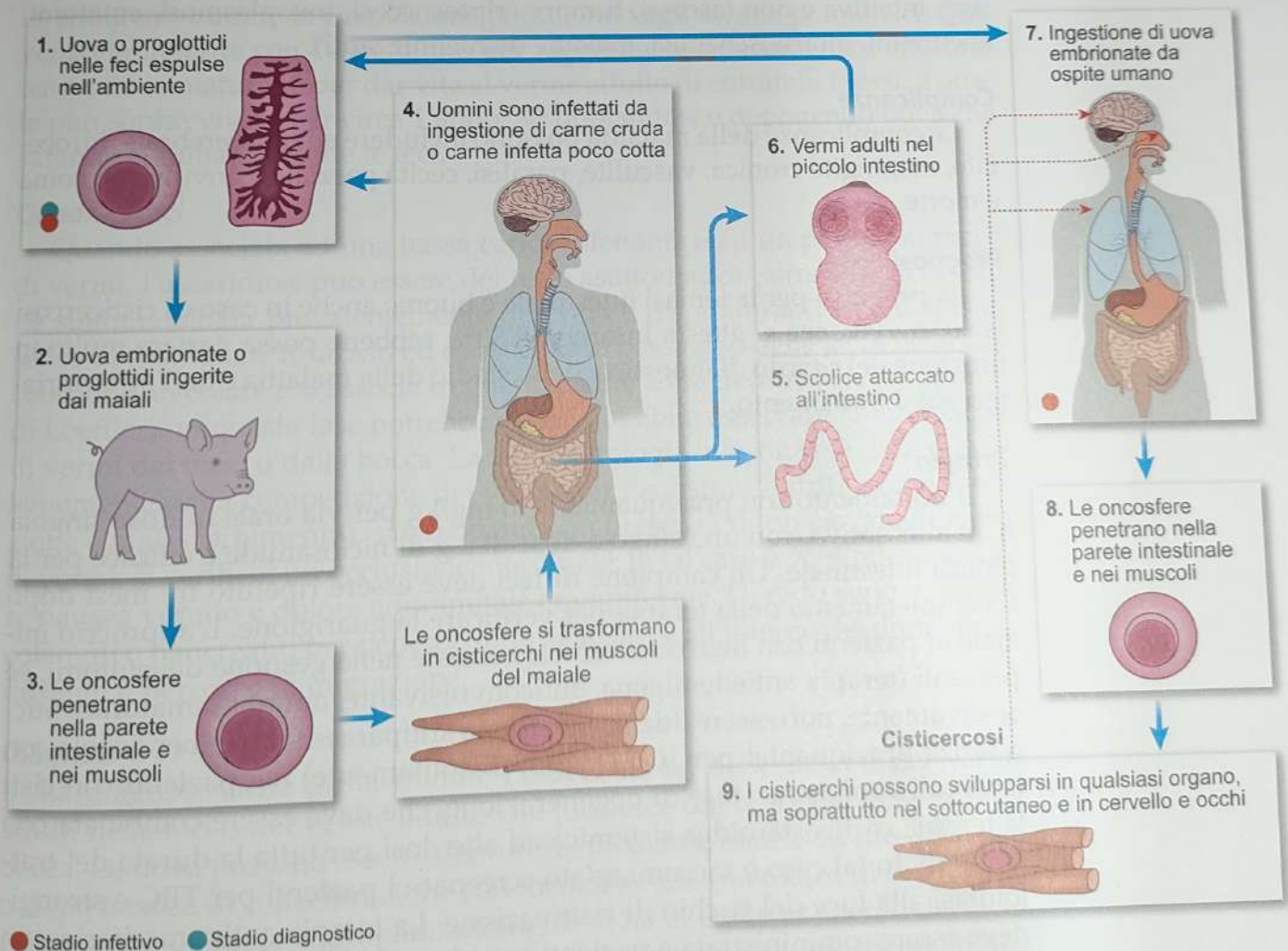


Figura 10.4. Ciclo vitale di *Taenia solium*.

Quadri clinici

L'infestazione intestinale da vermi adulti di *T. solium* è asintomatica o associata a vaghi disturbi gastrointestinali. La sintomatologia relativa alla cisticercosi può esordire a distanza di anni dall'infestazione ed è legata alla risposta tissutale evocata dagli antigeni rilasciati dalle cisti morenti, minima nella maggior parte degli organi e tessuti, peggiore nel sistema nervoso centrale, nell'occhio o nel midollo spinale. L'infestazione cerebrale (neurocisticercosi) può causare sintomi gravi (convulsioni, segni di ipertensione endocranica, idrocefalo, segni neurologici focali, alterazione dello stato di coscienza o meningite asettica), dovuti all'effetto massa e all'infiammazione indotta dalla degenerazione dei cisticerchi e dal rilascio di antigeni (vedi Capitolo 14).

Diagnosi

Tramite esame delle feci è possibile identificare al microscopio uova o proglottidi di *T. solium*; ma è indistinguibile dalle altre tenie. La diagnosi di neurocisticercosi si basa sull'esecuzione di un esame TC o RM richiesto a seguito della comparsa di segni neurologici. Le scansioni possono mostrare noduli solidi, cisticerchi, cisti calcifiche, lesioni con rinforzo ad anello o idrocefalo. Molto specifico è il test di immunoblotting su siero.

Diagnosi differenziale

La cisticercosi del SNC va distinta da tutte le patologie cerebrali espansive, infettive e non (ascessi, tumori, criptococchi, toxoplasmosi, ematomi, aneurismi, infarti ischemici, malattie demielinizzanti).

Complicanze

Le complicanze della malattia possono includere edema cerebrale, idrocefalo, meningite cronica, vasculite, paralisi, cecità parziale, convulsioni, coma e morte.

Prognosi

La prognosi per la teniasi intestinale è buona; anche in caso di cisticercosi la sopravvivenza si attesta intorno all'80%, sebbene possa variare molto in funzione del ritardo diagnostico, dello stadio della malattia e dell'appropriatezza del trattamento.

Terapia

Il trattamento con praziquantel 5-10 mg/kg per via orale in dose singola o, in alternativa, con una singola dose di 2 g di niclosamide è efficace per la teniasi intestinale. Un campione di feci deve essere ripetuto tre mesi dopo il completamento della terapia per verificare la guarigione. L'approccio iniziale ai pazienti con neurocisticercosi consiste nella gestione dei sintomi, se presenti (terapia antiedemigena, anticonvulsivante, antinfiammatoria). Successivamente, può essere iniziata la terapia antiparassitaria (albendazolo con o senza praziquantel per 10-14 giorni di solitamente) nei pazienti con cisti cerebrali vitali e/o in fase di degenerazione, che deve essere combinata con la terapia corticosteroidica sistemica ad alte dosi per tutta la durata del trattamento. In tal caso è raccomandato screenare i pazienti per TBC e strongioidiasi alla luce del rischio di riattivazione. La terapia antiparassitaria non deve essere somministrata a pazienti con idrocefalo non trattato, encefalite o lesioni calcifiche.

Profilassi

L'unica forma di profilassi è rappresentata dall'adeguata cottura ($> 63^{\circ}\text{C}$) delle carni di maiale intere o macinate fino alle parti più interne e dall'accurato lavaggio delle mani prima e dopo la manipolazione degli alimenti.

Ascaridiosi

Eziologia

L'ascaridiosi, o *ascariasi*, è un'infestazione parassitaria causata dal nematode *Ascaris lumbricoides* o, più raramente, da *Ascaris suum*, parassita che infetta prevalentemente i suini.

Epidemiologia

Si stima che l'ascaridiosi sia l'infestazione elmintica più diffusa al mondo. Interessa prevalentemente i Paesi tropicali e subtropicali e la fascia di età compresa tra i 2 e i 10 anni, per cui rappresenta una delle cause di malnutrizione e problemi dell'accrescimento. Nei Paesi occidentali si registrano soprattutto casi di importazione.

Patogenesi

Il contagio per l'essere umano si verifica quando questi ingerisce acqua, carni o verdure crude contaminate da uova di *Ascaris*, o quando porta le mani contaminate alla bocca. Le uova si schiudono nell'intestino tenue liberando le larve le quali, dopo aver aderito e penetrato la mucosa intestinale, risalgono tramite la circolazione portale fino agli alveoli polmonari. Qui, vengono ingerite con l'espettorato per raggiungere nuovamente l'intestino tenue, dove maturano per dar vita al verme adulto di entrambi i sessi, il quale può sopravvivere per circa 1 anno, accoppiandosi e deponendo uova che saranno eliminate tramite le feci.

Quadri clinici

Quando associata ad una bassa carica infettante e ad un piccolo numero di vermi, l'ascaridiosi può essere del tutto asintomatica (oltre 85% dei casi). La sintomatologia prevalentemente descritta è respiratoria (tosse, dispnea, senso di costrizione toracica) ed è associata al passaggio delle larve nella circolazione alveolare e si associa frequentemente ad ipereosinofilia (sindrome di Loeffler). In questa fase potrebbe essere possibile osservare la fuoriuscita di vermi dal naso o dalla bocca. La sintomatologia intestinale è data prevalentemente dalla competizione dei vermi per i substrati nutritivi (malnutrizione e malassorbimento), salvo quando, in presenza di un elevato numero di vermi, si verifichi un'occlusione intestinale: in tal caso è possibile osservare nausea vomito e dolore addominale crampiforme. Di rado sono descritte colangiti o pancreatiti per penetrazione delle larve all'interno dei dotti biliari durante il percorso di migrazione.

Diagnosi

La diagnosi viene posta tramite l'osservazione delle uova o dei vermi adulti nelle feci o del verme adulto che fuoriesce dal retto, dal naso o dalla bocca. Le uova possono essere identificate mediante esame diretto delle feci o dopo tecnica di concentrazione con formolo-etere (metodica di Ritchie); la positività dell'esame coproparassitologico si ha al completamento del ciclo biologico del parassita. Esistono delle metodiche ad utilizzo epidemiologico sul campo che valutano l'entità del parassitismo con un algoritmo che mette

in relazione il numero di uova nelle feci al numero di vermi adulti presenti nell'individuo (metodica di Kato-Katz). La più recente metodica microscopica di flottazione Flotac® ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto al metodo di Kato-Katz.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle manifestazioni respiratorie è variegata e comprende tutte le possibili cause di manifestazioni asmatiche. La sintomatologia intestinale entra in diagnosi differenziale con le sindromi da malassorbimento e con altre parassitosi intestinali (es. giardiasi).

Complicanze

Le complicanze più gravi riguardano le infestazioni massive e sono connesse alla malnutrizione, ai disturbi dello sviluppo o, nei casi più gravi, all'occlusione ed eventuale perforazione intestinale che può conseguire alla presenza di un ammasso di larve.

Prognosi

Generalmente buona salvo in casi di gravi infestazioni.

Terapia

La terapia delle forme sintomatiche intestinali si avvale dell'impiego di albendazolo o mebendazolo o, in alternativa, di ivermectina. La sintomatologia respiratoria viene trattata con corticosteroidi e broncodilatatori. In casi gravi è necessario intervenire chirurgicamente per asportare conglomerati di larve.

Profilassi

L'accurato lavaggio delle mani prima della preparazione degli alimenti, la cottura di carni e verdura e la bollitura delle acque, oltre ad un aumentato accesso alla disponibilità di servizi igienici nelle aree in via di sviluppo, sono mezzi di contenimento della patologia.

Enterobiasi

L'enterobiasi, o *ossiuriasi*, è la manifestazione clinica associata all'infestazione da nematodi del genere *Enterobius vermicularis*. L'infezione è molto comune nei Paesi occidentali e colpisce in prevalenza la popolazione pediatrica e i loro caregivers, causando piccoli focolai epidemici in scuole e asili. Possono essere interessate le coppie che praticano sesso oro-ale. L'infestazione molto spesso è asintomatica; in caso contrario il sintomo più frequentemente riportato è prurito nella regione perianale (o vulvare nelle femmine) prevalentemente notturno, associato a possibili lesioni da grattamento con eventuali sovrainfezioni batteriche nelle stesse aree. L'infezione viene contratta a seguito dell'ingestione delle uova di ossiuri, che possono resistere sulle superfici e sugli effetti letterari per circa 3 settimane e che vengono espulsi dal soggetto infestato fino a sette giorni oltre il termine del trattamento. La schiusura delle uova nell'intestino tenue conduce alla maturazione e alla riproduzione dei vermi adulti; la femmina migra quindi, di notte, nella regione perianale dove depone le sue uova in un mezzo vischioso (che è responsabile, assieme ai movimenti del verme stesso, del prurito). La diagnosi regione perianale del bambino, dei parassiti e delle loro uova, che possono

essere macroscopicamente evidenti anche nelle feci. La terapia è consigliata solo nelle forme sintomatiche e si avvale dell'uso di mebendazolo in singola somministrazione ripetuta ad intervallo di sette giorni. Può essere associata terapia topica sintomatica per il prurito. Spesso è necessario il trattamento dell'intero nucleo familiare; l'accurato lavaggio delle mani con acqua calda e sapone prima e dopo aver utilizzato i servizi igienici o assistito un bambino, rappresenta la forma più efficace di prevenzione, assieme al frequente lavaggio di indumenti, lenzuola e superfici domestiche.

Anisakiasi

Anisakis è un parassita che risiede nel tratto gastrointestinale di mammiferi marini, responsabile di una infestazione umana a trasmissione oro-fecale che va sotto il nome di *anisakiasi gastrica*. L'infestazione viene contratta attraverso l'ingestione di pesce crudo o poco cotto, che rappresenta l'ospite intermedio del ciclo vitale del parassita (Figura 10.5). L'infestazione è particolarmente frequente in luoghi come il Giappone, la Corea, e altre aree in cui il pesce crudo è consumato tradizionalmente (sushi). I sintomi di comparsa dall'ingestione delle larve. Il coinvolgimento dell'intestino tenue, dove le larve migrano, è meno comune e può provocare una massa infiammatoria e sintomi subacuti simili alla malattia di Crohn che insorgono da 1 a 2 settimane.

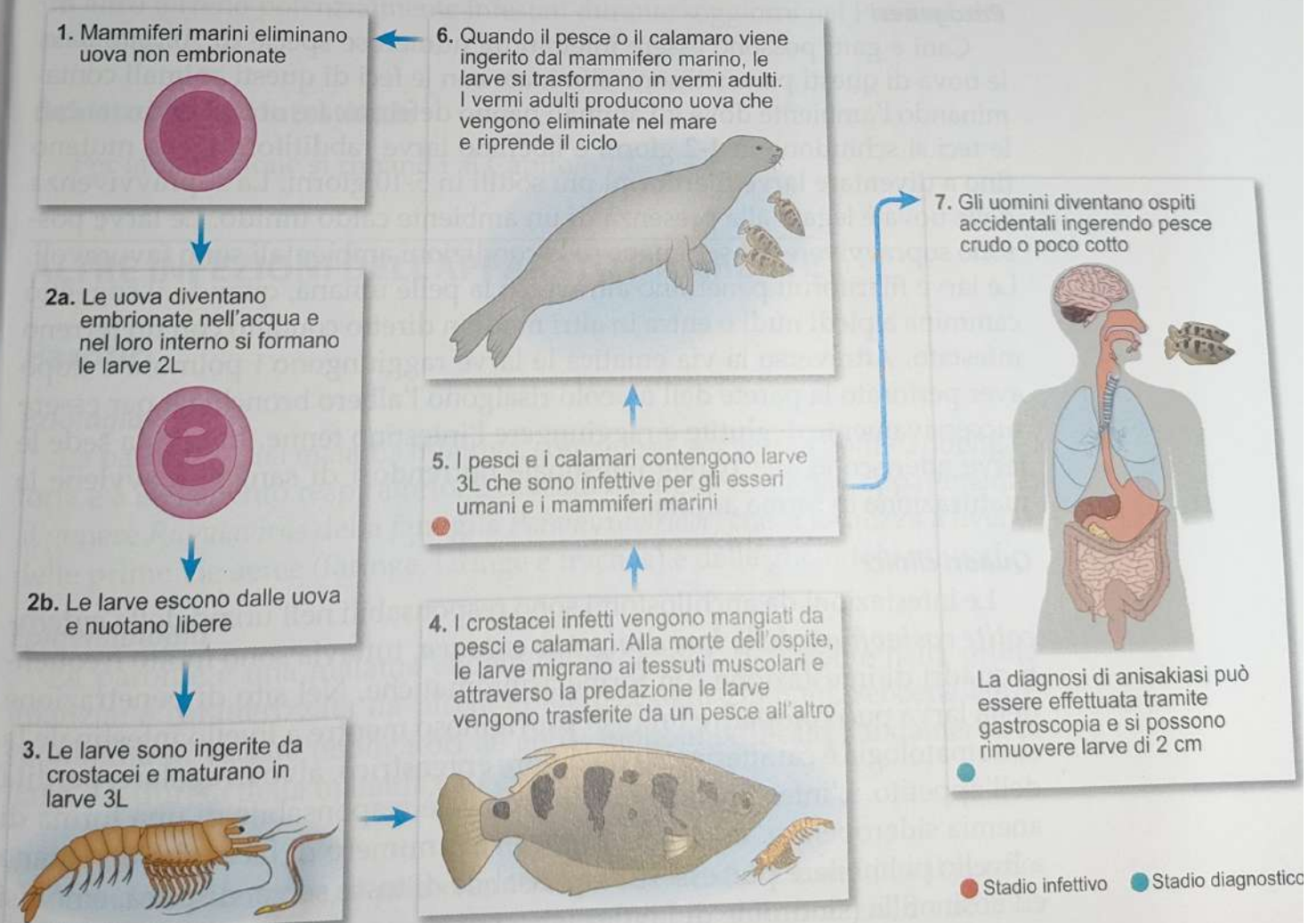


Figura 10.5. Ciclo vitale di *Anisakis*.

ne dopo. Raramente si verificano infezioni ectopiche al di fuori del lume del tratto gastrointestinale. L'anisakiasi tipicamente si risolve spontaneamente dopo molte settimane; raramente, può persistere per mesi causando crisi di dolore addominale che possono far sorgere il sospetto diagnostico. La diagnosi si basa sull'osservazione del parassita mediante endoscopia del tratto superiore; la rimozione endoscopica contestuale delle larve è il trattamento risolutivo e può o meno essere associato a trattamento antiparassitario con albendazolo. Le larve di *Anisakis* sono distrutte dalla cottura a $>63^{\circ}$, dal congelamento a -20° C o meno per 7 giorni, o dal congelamento a -35° C o inferiore, fino al raggiungimento dello stato solido, quindi conservazione a tale temperatura per almeno 15 h. Le larve resistono alla conservazione in salamoia, alla salatura e all'affumicamento.

Anchilostomiasi

Eziologia ed epidemiologia

L'anchilostomiasi è una zoonosi causata da parassiti appartenenti al genere *Ancylostoma* spp. o *Necator americanus*. Si stima che la prevalenza della infestazione da anchilostoma superi i 500 milioni di casi nel mondo. Le aree geografiche maggiormente interessate sono quelle comprese tra i due Tropici con differente prevalenza delle diverse specie di *Ancylostoma*. L'*A. duodenale* è diffuso nel Bacino del Mediterraneo e Medio Oriente; *Necator americanus* è endemico in America Centrale e Meridionale, Caraibi e Australia; *A. ceylanicum* si ritrova in Asia e nelle isole del Sud Pacifico.

Patogenesi

Cani e gatti possono essere infettati da numerose specie di *Ancylostoma*, le uova di questi parassiti sono eliminate con le feci di questi animali contaminando l'ambiente dove gli animali hanno defecato. Le uova eliminate con le feci si schiudono in 1-2 giorni e liberano larve rabditiformi, che mutano fino a diventare larve filariformi più sottili in 5-10 giorni. La sopravvivenza delle uova è legata alla presenza di un ambiente caldo umido. Le larve possono sopravvivere 3-4 settimane se le condizioni ambientali sono favorevoli. Le larve filariformi penetrano attraverso la pelle umana, quando il soggetto cammina a piedi nudi o entra in altri modi in diretto contatto con un terreno infestato. Attraverso la via ematica le larve raggiungono i polmoni e dopo aver perforato la parete dell'alveolo risalgono l'albero bronchiale per essere successivamente deglutite e raggiungere l'intestino tenue. In questa sede le larve aderiscono alla parete intestinale nutrendosi di sangue e avviene la maturazione in forma adulta.

Quadri clinici

Le infestazioni da anchilostomi sono responsabili nell'uomo della *enterocolite eosinofila* e della *larva migrans cutanea*, tuttavia sono molto frequenti quadri di infestazione con forme asintomatiche. Nel sito di penetrazione della larva può comparire un rash pruriginoso mentre a livello intestinale la sintomatologia è caratterizzata da dolore epigastrico, alvo irregolare, perdita dell'appetito. L'infezione intestinale cronica è responsabile di una forma di anemia sideropenica. In alcuni casi l'elevato numero di larve che transitano a livello polmonare può essere responsabile di tosse secca, dispnea, emottisi ed eosinofilia (sindrome di Löffler).

La *larva migrans cutanea* è caratterizzata da un intenso prurito con eritema

e papule localizzati nel sito di ingresso e dalla comparsa di un tragitto bruno-rossastro di aspetto tortuoso a livello sottocutaneo. La diagnosi è clinica ed anamnestica. La risoluzione è spontanea ma spesso il disagio causato dal prurito ed il rischio di sovrainfezioni batteriche ne giustificano il trattamento.

Diagnosi

La diagnosi si effettua con l'esame microscopico delle feci dove vengono ricercate le uova o, in alcuni casi, le larve. Il riscontro di una eosinofilia a livello ematico può spesso essere l'unico dato di laboratorio presente mentre nelle forme più gravi è presente una anemia sideropenica.

Terapia

Il trattamento si basa sull'utilizzo di antielmintici: albendazolo 400 mg per via orale in singola dose, mebendazolo 100 mg per via orale 2 volte/die per 3 giorni o 500 mg per via orale in un'unica somministrazione, pyrantel pamoato 1 volta al giorno per 3 giorni.

La terapia topica per la larva migrans cutanea è estremamente efficace si può utilizzare il tiabendazolo topico al 15% in crema 2 o 3 volte/die per 5 giorni oppure in alternativa unguento topico (composto) a base di albendazolo al 10% applicato 3 volte/die per 10 giorni. Nelle forme più importanti per via orale si utilizzano l'albendazolo (400 mg per via orale 1 volta/die per 3-7 giorni) e l'ivermectina (200 mcg/kg 1 volta/die per 1-2 giorni).

Prevenzione

Evitare il contatto diretto della pelle con la sabbia della spiaggia o con un altro terreno potenzialmente infestati durante soggiorni nei Paesi ad alta endemia.

Schistosomiasi intestinale

Per la trattazione si rimanda al Capitolo 13.

ALTRE INFEZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE

Parotiti

Eziologia

La parotite è una malattia infettiva, contagiosa, soggetta a notifica obbligatoria e a isolamento respiratorio. È causata da un virus a RNA appartenente al genere *Rubulavirus* della famiglia *Paramyxoviridae*, che si localizza a livello delle prime vie aeree (faringe, laringe e trachea) e delle ghiandole salivari.

Epidemiologia

La parotite è una malattia endemico-epidemica, prevalente nella prima infanzia: è caratterizzata da picchi epidemici ogni 2-5 anni, sebbene la disponibilità di vaccini obbligatori ne abbia molto modificato l'andamento in Italia. La durata della malattia è di circa 2 settimane.

Quadri clinici

Quando sintomatica, il primo sintomo evidente della malattia è il gonfiore delle parotidi, cui può associarsi cefalea, febbre, dolori al collo e sotto le orecchie, dolore alla masticazione, a volte dolore addominale. Il decorso è

autolimitante e la terapia è sintomatica. Tra le possibili complicazioni si descrive frequentemente l'orchite (30% dei casi, associata raramente a sterilità); più rare l'encefalite (0,02-0,3% dei casi) che può condurre a epilessia, paralisi facciale, sordità neurosensoriale e, in pochi casi, a morte; la meningite (0,5-15% dei casi), in genere a prognosi benigna; la pancreatite (4% dei casi).

La parotite, sia in forma clinicamente evidente che di infezione inapparente, conferisce immunità protettiva.

Profilassi

Attualmente è disponibile un vaccino trivalente anti morbillo-parotite-rosolia, **raccomandato nei nuovi nati** in due dosi: la prima tra i 12 e i 15 mesi di età, la seconda dose intorno ai 5-6 anni. Il vaccino attualmente in uso contiene un ceppo vivo attenuato di virus della parotite coltivato su cellule di embrione di pollo (ceppo *Jeryl Lynn*). Raramente si sono verificate sordità unilaterale, meningite ed encefalite a seguito della somministrazione del vaccino, tuttavia con incidenza nettamente inferiore (0,4/1.000.000 di dosi) rispetto alle medesime complicanze registrate come conseguenza dell'infezione (1:400 infezioni).

Esofagiti

L'esofagite è un'inflammatione dell'esofago, il canale che, attraverso la faringe, collega la faringe allo stomaco. Sebbene sia frequentemente associata a cause non infettive, tra le quali soprattutto il *reflusso gastro-esofageo*, forme di esofagite infettiva sono causate da virus, miceti, protozoi e batteri, interessando prevalentemente individui immunodepressi (neoplasie, terapia radiante, antibiotica prolungata o immunosoppressiva, infezione da HIV).

Le **esofagiti virali** di più frequente riscontro sono quelle causate da *virus Herpes simplex* (HSV), *Citomegalovirus* (CMV), *virus della varicella-zoster* (VZV) e da *virus da immunodeficienza* (HIV). La sintomatologia è in genere caratterizzata da dolore toracico acuto, odinofagia e disfagia. Sul piano endoscopico sono visibili vescicole e piccole ulcere superficiali a bordi rilevati (HSV), vescicole ed ulcere confluenti (VZV), ulcere serpiginose che possono estendersi per 10-15 cm (CMV), piccole lesioni multiple aftoidi e, successivamente, ulcere giganti, profonde, che possono complicarsi con formazione di fistole, perforazione, emorragia, superinfezione o formazione di stenosi (HIV). La terapia si basa sull'utilizzo di antivirali, che possono essere associati a corticosteroidi di breve durata per ridurre l'intensa infiammazione.

Le **esofagiti micotiche** sono frequentemente causate da *Candida* spp., commensale del cavo orale umano o, in rari casi, da *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Cryptococcus* spp., acquisiti dall'ambiente o da strutture contigue all'esofago. I pazienti possono essere asintomatici o riferire disfagia od odinofagia. L'esame endoscopico mostra la presenza di piccole placche rilevate, bianco-giallastre, con eritema circostante; nei casi più gravi si osservano placche confluenti lineari o nodulari, ulcerazioni della mucosa con sanguinamento esofageo, perforazione, stenosi o diffusione sistemica. Per la diagnosi può essere necessario l'esame istologico delle lesioni esofagee e la dimostrazione di lieviti o di ife nello spazzolato delle placche o dell'essudato colorato con metodo di Gram, acido periodico di Schiff o impregnazione argentea. La terapia è basata sull'impiego di antimicotici azolici. Sia le esofagiti da HSV che quelle da CMV sono diagnostiche di AIDS in soggetti HIV-positivi.

(vedi Capitolo 18). Rare forme batteriche di infezioni dell'esofago, spesso misconosciute, sono provocate da organismi che si trovano nella normale flora del cavo orale e del tratto respiratorio superiore (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus viridans*). I fattori di rischio più significativi sono la granulocitopenia e l'uso di farmaci acido-soppressori, inibitori della pompa protonica in particolare.

Gastriti

La gastrite è un processo infiammatorio della mucosa gastrica, potenzialmente causato da una molteplicità di eventi che causano uno squilibrio tra aggressione e difesa della stessa. A seconda della rapidità di esordio della sintomatologia, si distinguono *gastriti acute* (rapida evoluzione nel tempo) e *croniche*. La sintomatologia più comune è rappresentata da dolore crampiforme gastrico, pirosi gastrica, nausea, vomito, senso di pesantezza post prandiale. Nei casi più gravi, laddove si sia già manifestata una ulcerazione della parete, si possono osservare anemia cronica, melena, ematemesi. Soprattutto le forme croniche possono essere completamente asintomatiche. Da un punto di vista eziologico, si distinguono cause batteriche, virali e micotiche di gastrite.

Helicobacter pylori è una frequentemente causa di gastrite, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. È trasmesso per via feco-orale. *H. pylori* provoca inizialmente una gastrite acuta nell'antro, asintomatica, che nel tempo può estendersi coinvolgendo l'intera mucosa gastrica ed evolvendo in gastrite cronica e, potenzialmente, in cancro gastrico a seguito dell'induzione di metaplasia intestinale. Tra le cause batteriche meno frequenti di gastrite si ricordano la *tubercolosi* (generalmente associata a malattie polmonari o disseminate) e la *sifilide secondaria*. Agenti batterici vari (streptococchi, stafilococchi, *Proteus* spp., *Clostridioides* ed *Escherichia coli*) possono causare la gastrite flemmonosa, una forma rara di gastrite acuta in soggetti debilitati (alcolisti, pazienti HIV positivi in AIDS) con evoluzione purulenta fino potenzialmente alla cancrena e alla perforazione addominale. Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV) causano sporadicamente gastrite cronica in soggetti immunocompromessi (cancro, terapie immunosoppressive, trapianto d'organo, AIDS). Le gastriti infettive vengono diagnosticate mediante esami endoscopici e prelievi biotici della mucosa gastrica. La terapia è specifica (antibiotica, antivirale), associata a terapia di supporto (inibitori di pompa protonica, antiacidi) e, nei casi più gravi, dall'intervento di resezione chirurgica.

IL RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il tratto gastrointestinale umano è colonizzato da un enorme numero di microrganismi, batteri, virus funghi, archeobatteri, protozoi e batteriofagi, denominati nel loro insieme *microbiota intestinale* (Figura 10.6).

I batteri ne costituiscono la proporzione più importante, raggiungendo una concentrazione di circa 1000/ml e svolgendo numerosi effetti benefici per l'organismo umano, quali la maturazione del sistema immunitario, la sintesi di acidi grassi a catena corta (SCFA) e di vitamine e la difesa da parte di potenziali patogeni (Figura 10.7).

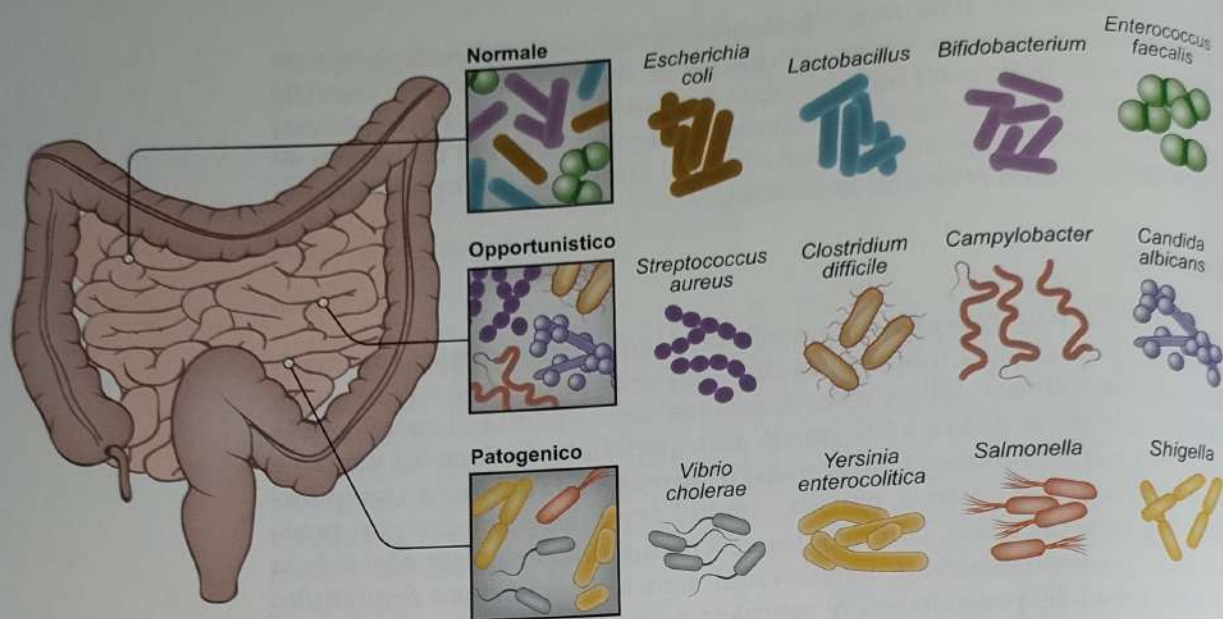


Figura 10.6. Principali componenti batteriche del microbiota umano.

I meccanismi attraverso i quali il microbiota intestinale oppone una barriera alla colonizzazione da parte dei più comuni e aggressivi patogeni intestinali sono molteplici e includono: (i) la presenza di una barriera mucosa intra- ed extra-epiteliale con ruolo di difesa meccanica rispetto all'adesione batterica; (ii) la produzione di SCFA e sali biliari che si interpongono con meccanismo competitivo nelle vie metaboliche dei patogeni esogeni; (iii) la produzione di *batteriocidine* con funzione citotossica diretta; (iv) la competizione per substrati nutrizionali da parte di batteri della stessa specie. Numerose condizioni che compromettono l'integrità e la composizione del microbiota possono facilitare la colonizzazione e l'attività di patogeni esoge-

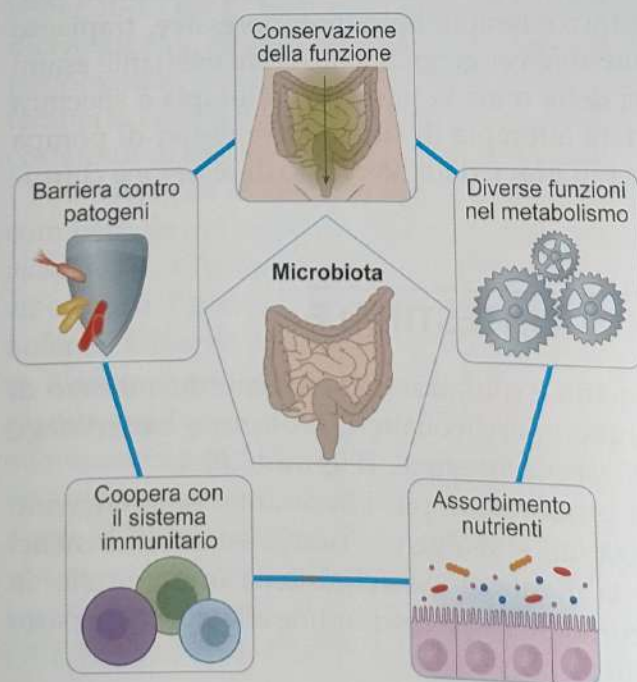


Figura 10.7 Funzioni del microbiota intestinale.

ni. Tra queste la più nota è il consumo esteso di antibiotici, sebbene anche altri farmaci come inibitori di pompa protonica, antidiabetici (metformina), antipsicotici (olanzapina).

Una maggior comprensione dei meccanismi per i quali il microbiota fallisce nel conferire sufficiente resistenza alla colonizzazione è necessaria per condurre allo sviluppo di terapie mirate a questo scopo. È possibile che non tanto un singolo batterio, quanto una associazione di batteri con funzioni complementari potrebbe essere utilizzata sia allo scopo di trattare infezioni attive, che come profilassi verso le stesse infezioni in gruppi di pazienti a rischio. Sulle funzioni del microbioma intestinale vedi anche Capitolo 2.

Bibliografia

- Baker S, The HC. Recent insights into *Shigella*. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2018;31(5):449-454. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000475>
- Ducarmon QR, Zwitter RD, Hornung B et al. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR* 2019;83(3):e00007-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00007-19>
- Fàbrega A, Vila J. *Yersinia enterocolitica*: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012;30(1):24-32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.07.017>
- Facciola A, Riso R, Avventuroso E, Visalli G, Delia SA, Laganà P. *Campylobacter*: from microbiology to prevention. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2017;58(2):E79-E92.
- Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017;15(2):166-174. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.024>
- Kirk MD, Pires SM, Black RE et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS medicine* 2015;12(12):e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>
- Pakbin B, Brück WM, Rossen J. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22(18):9922. <https://doi.org/10.3390/ijms22189922>
- Popa GL, Papa MI. *Salmonella* spp. infection – a continuous threat worldwide. *Germes* 2021;11(1):88-96. <https://doi.org/10.18683/germes.2021.1244>