

Cocchi gram positivi

Staphylococcus
e microorganismi correlati

- I cocci gram positivi sono un gruppo eterogeneo di batteri con circa 16 specie patogene per l'uomo
- *Staphylococcus spp* (dal greco *staphylè*: grappolo d'uva)
 - Sono immobili
 - Anaerobi facoltativi
 - Catalasi positivi
 - Crescono in presenza di NaCl al 10%



Specie associate alle malattie nell'uomo:

S. aureus: il più virulento, di color giallo oro in coltura per pigmenti carotenoidi. E' l'unico batterio patogeno per l'uomo che produce l'enzima coagulasi

S. epidermidis, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*



**Colonizzazione
nell'uomo e malattie
causate da
Staphylococcus,
Micrococcus e
Stomatococcus
species**

SPECIE	COLONIZZAZIONE NELL'UOMO	MALATTIA NELL'UOMO
<i>Staphylococcus species</i>		
<i>S. aureus</i>	Comune	Comune
<i>S. epidermidis</i>	Comune	Comune
<i>S. saprophyticus</i>	Comune	Comune
<i>S. haemolyticus</i>	Comune	Non comune
<i>S. lugdunensis</i>	Comune	Non comune
<i>S. schleiferi</i>	Comune	Non comune
<i>S. saccharolyticus</i>	Comune	Rara
<i>S. warneri</i>	Comune	Rara
<i>S. hominis</i>	Comune	Rara
<i>S. auricularis</i>	Comune	Rara
<i>S. xylosus</i>	Comune	Rara
<i>S. simulans</i>	Comune	Rara
<i>S. capitis</i>	Comune	Rara
<i>S. cohnii</i>	Comune	Rara
<i>S. caprae</i>	Non comune	Rara
<i>S. pasteurii</i>	Non comune	Rara
<i>Micrococcus species</i>		
<i>M. luteus</i>	Comune	Rara
<i>M. varians</i>	Comune	Rara
<i>M. agilis</i>	Non comune	Rara
<i>M. kristinae</i>	Non comune	Rara
<i>M. lylae</i>	Non comune	Rara
<i>M. nishinomiyaensis</i>	Non comune	Rara
<i>M. roseus</i>	Non comune	Rara
<i>M. sedentarius</i>	Non comune	Rara
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	Comune	Non comune



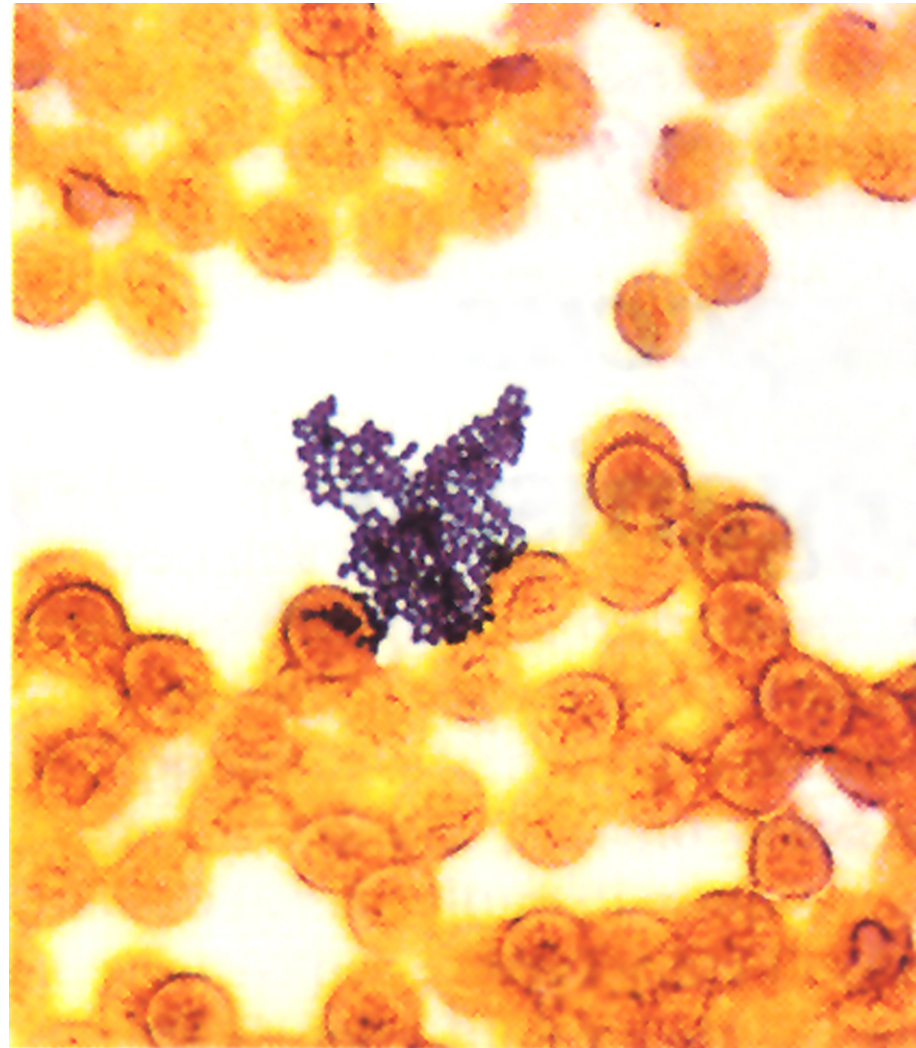
Patogeni importanti per l'uomo:

- Malattie sistemiche anche letali
 - Infezioni cutanee
 - Infezioni opportunistiche
 - Malattie del tratto urinario

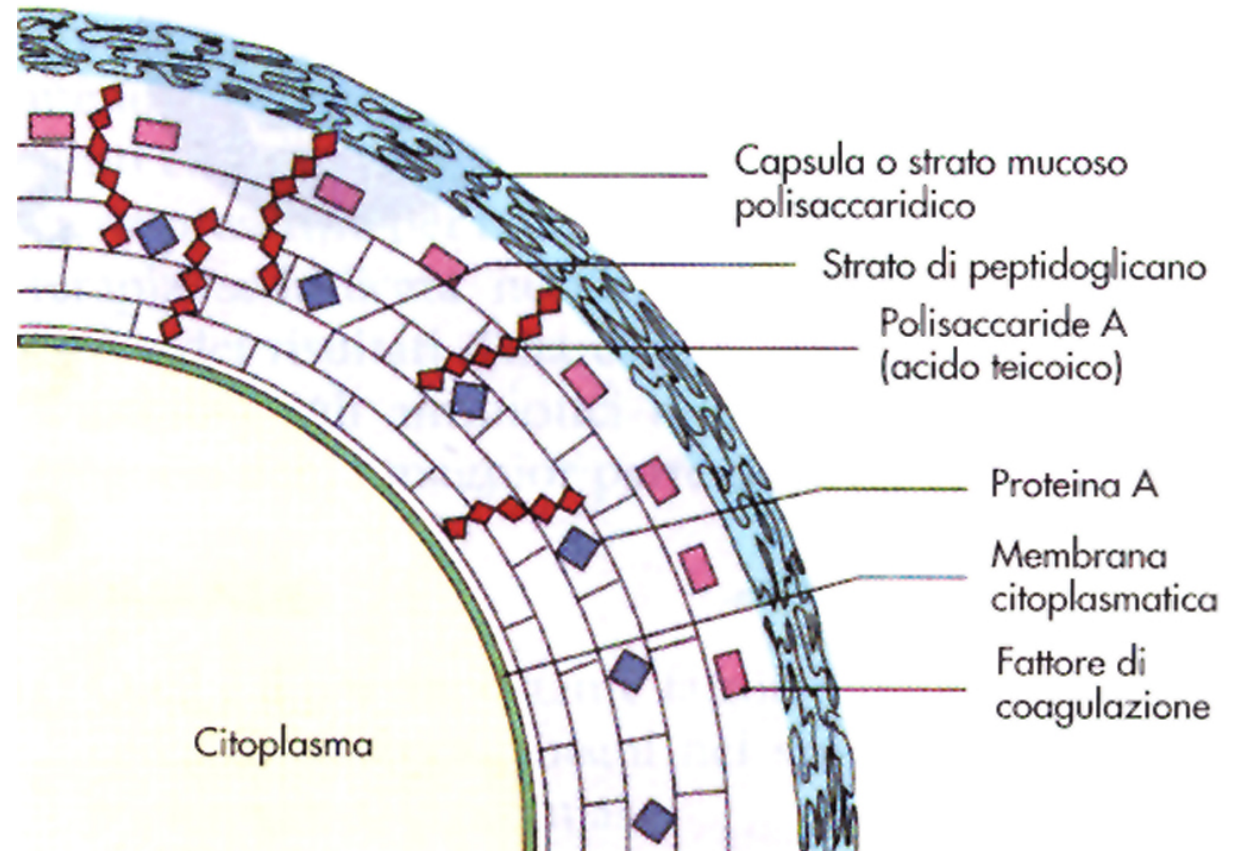


Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus
dopo la
colorazione di Gram



Struttura della parete di uno stafilococco



CAPSULA

Natura polisaccaridica: lo *S. aureus* è in grado di evadere la fagocitosi, di replicarsi e invadere i tessuti fino a quando gli anticorpi contro il gruppo O-acetyl del polisaccaride non ne limitano la diffusione



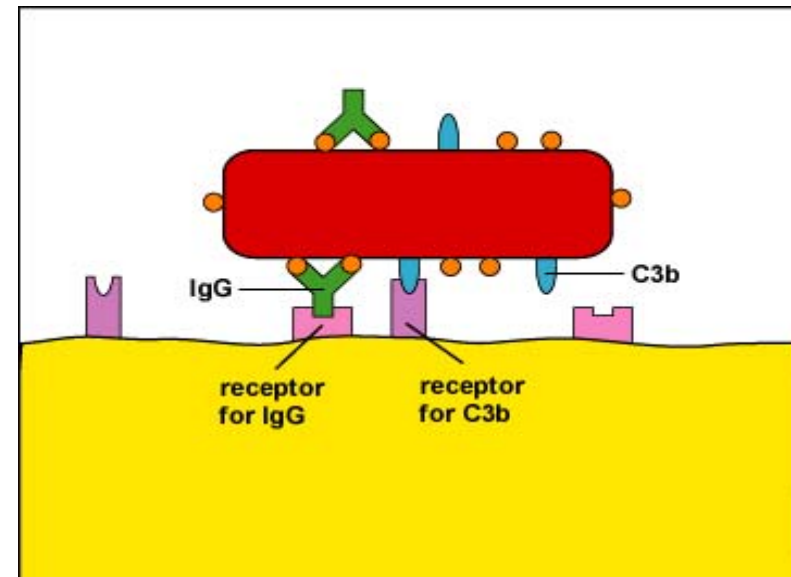
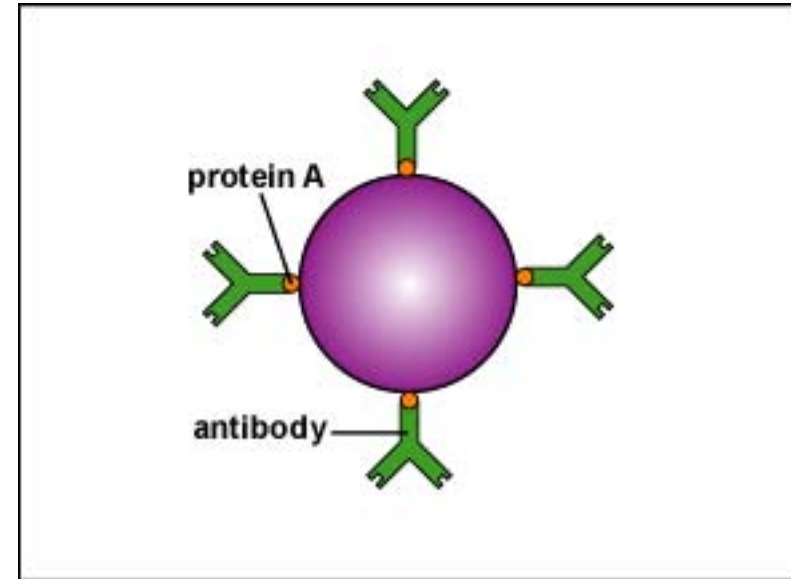
PROTEINA A

- Solo presente in *S. aureus*
- Affinità di legame con il recettore Fc di IgG1, IgG2 e IgG4
- Una forma extracellulare inibisce gli anticorpi formando immunocomplessi
- Utilizzata in alcuni saggi sierologici



Proteina A di *S. aureus* e la proteina tipo M di *S.pyogenes*

- Impedisce
l'opsonizzazione legando
il frammento Fc delle Ig



POLISACCARIDE A

- E' un acido tecoico
- Media l'attacco alle superfici mucose attraverso il legame alla fibronectina
- E' un antigene quando legato al peptidoglicano



FATTORI DI COAGULAZIONE

- Coagulasi libera e legata alla parete
- Lega il fibrinogeno e lo converte in fibrina



Fattori di virulenza degli stafilococchi

FATTORI DI VIRULENZA	EFFETTI BIOLOGICI
COMPONENTI STRUTTURALI	
Capsula	Inibisce la chemiotassi e la fagocitosi Facilita l'adesione ai corpi estranei
Peptidoglicano	Conferisce stabilità osmotica Stimola la produzione di pirogeno endogeno (attività simile a quella dell'endotossina)
Proteina A	Inibisce la fagocitosi Inibisce la rimozione mediata da anticorpi legando i recettori per Fc di IgG1, IgG2 e IgG4 Chemioattraente per i leucociti
Acido teicoico	Anticomplementare Regola la concentrazione cationica della membrana cellulare
Membrana citoplasmatica	Si lega alla fibronectina Barriera osmotica Regola il trasporto dentro e fuori dalla cellula Sito di enzimi biosintetici e respiratori
TOSSINE	
Citotossine (alfa, beta, delta, gamma, leucocidina)	Tossiche per molte cellule, inclusi leucociti, eritrociti, macrofagi, piastrine e fibroblasti
Tossina esfoliativa	Danneggia il muscolo liscio vascolare Stimola i linfociti T a rilasciare citochine (superantigeni)
Tossina-1 della sindrome da shock tossico	Rompe i desmosomi nello strato granuloso dell'epidermide
Enterotossine (da A ad E)	Superantigene (stimola i linfociti T a rilasciare citochine) Superantigene (stimola le mastcellule) Aumenta la peristalsi intestinale e la perdita di liquido Effetto sul sistema nervoso centrale espresso da nausea e vomito
ENZIMI	
Coagulasi	Trasforma il fibrinogeno in fibrina Protegge lo <i>S. aureus</i> dalla fagocitosi
Catalasi	Converte il perossido d'idrogeno in acqua ed ossigeno
Ialuronidasi	Idrolizza gli acidi ialuronici del tessuto connettivo favorendo la diffusione degli stafilococchi nel tessuto
Fibrinolisi	Scioglie i coaguli di fibrina
Lipasi	Idrolizza i lipidi
Nucleasi	Idrolizza il DNA
Penicillinasi	Idrolizza le penicilline



CITOTOSSINE

- **Alfa:** altera il muscolo liscio dei vasi sanguigni ed è tossica per molte cellule del sangue e dei tessuti
- Mediatore del danno tissutale, può provocare necrosi



CITOTOSSINE

- **Beta**: nota anche come **sfingomielasi C**, tossica per diverse cellule, catalizza l'idrolisi dei fosfolipidi delle membrane cellulari
- Con la tossina alfa è responsabile della formazioni di ascessi e permette allo stafilococco di proliferare durante la risposta infiammatoria

CITOTOSSINE

- **Gamma:** lisa gli eritrociti umani, di pecora, di coniglio e anche linfoblasti umani



CITOTOSSINE

- **Leucocidina o tossina di Panton-Valentine**: due molecole che in combinazione favoriscono cambi strutturali nella membrana cellulare, formano pori e modificano la permeabilità verso i cationi. E' anche tossica per i leucociti



TOSSINE

Esfoliativa: nota anche come tossina epidermolitica è responsabile della **Sindrome stafilococcica della cute scottata** (*scalded skin staphylococcal syndrome, SSSS*)

- Sono proteasi delle serine e causa la rottura dei ponti cellulari (desmosomi) nello strato granuloso dell'epidermide. Causa anche shock tossico



TOSSINE

Tossina-1 della sindrome da shock tossico (TSS) (la tossina TSST-1): nota anche come esotossina pirogena o enterotossina F è una esotossina che causa la **Sindrome da shock tossico** caratterizzata da febbre, ipotensione ed eruzione cutanea e coinvolgimento di diversi apparati



ENTEROTOSSINE

- 5 tossine (sierologicamente distinte da A a E) sono resistenti agli enzimi gastrici, stabili al calore fino a 100° per 30 minuti
- Contaminano i prodotti alimentari e causano enterocoliti. Favoriscono la peristalsi intestinale e hanno effetto sul SNC (nausea e vomito)

ENZIMI STAFILOCOCCICI

Coagulasi: libera e legata alla parete,
caratterizza lo *S. aureus*

- Forma uno strato di fibrina intorno all'ascesso provocato dagli stafilococchi localizzando l'infezione



ENZIMI STAFILOCOCCICI

Ialuronidasi: idrolizza gli acidi ialuronici, i mucopolissaridi della matrice acellulare del tessuto connettivo

- Facilita la diffusione del batterio



ENZIMI STAFILOCOCCICI

Fibrinolisin: nota anche come stafilochinasi, è attivatore del plasminogeno e scioglie i coaguli di fibrina

- Fattore di diffusione



ENZIMI STAFILOCOCCICI

Lipasi: idrolizzano i lipidi. Essenziali per la sopravvivenza del batterio nelle zone sebacee.

- Permettono di invadere i tessuti cutanei e permettono di sviluppare infezione cutanee superficiali (favi, foruncoli)



ENZIMI STAFILOCOCCICI

- Penicillinasi o enzimi beta-lattamici
- **Catalasi:** convertono il perossido di idrogeno (tossico per il batterio) in acqua e ossigeno. Contribuisce alla virulenza perché impedisce il killing dei leucociti polimorfonucleati



EPIDEMIOLOGIA

Sono ubiquitari: pelle, orofaringe, tratto gastrointestinale, urogenitale. Colonizzano i residui del cordone ombelicale e dell'area perineale dei neonati. Circa il 15% degli adulti sono portatori di *S. aureus* nel nasofaringe e tutti albergano il batterio sulla pelle. Per gli operatori sanitari sono necessarie opportune tecniche di lavaggio



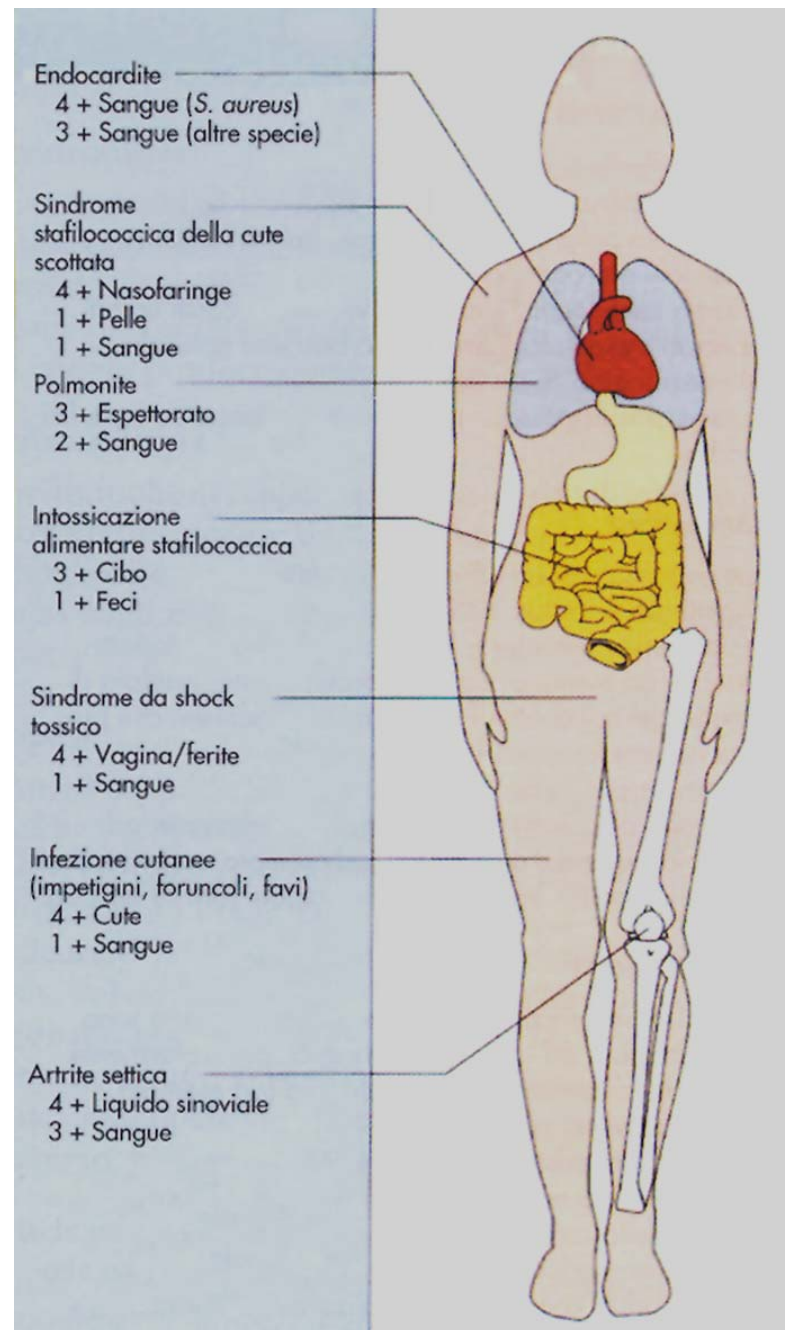
Staphylococcus, Micrococcus e Stomatococcus species e malattie ad essi associate

MICROORGANISMO	MALATTIE
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mediata da tossina (sindrome della cute scottata, sindrome da shock tossico, intossicazione alimentare) Cutanea (impetigine, follicolite, foruncoli, favi, infezione di ferite) Altre (batteriemia, endocardite, polmonite, empiema, osteomielite, artrite settica)
<i>Staphylococcus coagulasi-negativi</i>	Infezioni opportunistiche (batteriemia, endocardite, infezioni da catetere e da "shunt", infezioni da protesi articolari)
<i>Micrococcus species</i>	Infezione del tratto urinario Infezioni opportunistiche (batteriemia, peritonite, infezioni da "shunt")
<i>Stomatococcus species</i>	Infezioni opportunistiche (batteriemia, endocardite, infezioni da catetere e da "shunt", peritonite)



Malattie causate da stafilococchi

da P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Pfaller
Microbiologia
EDISES



- Eritema periorale localizzato, poi diffusione di bolle per l'intero corpo in due giorni
- Una leggera pressione sulle bolle rimuove la pelle
- Si formano grandi bolle con desquamazione dell'epitelio
- Le lesioni non contengono microrganismi nè leucociti (natura tossigena, tossina esfoliativa)
- Il feto contrae l'infezione al momento della nascita (infezioni connatali), la tossina diffonde per via sistemica



Sindrome stafilococcica della cute scottata o malattia di Ritter

- Bolle localizzate
- L'eritema non si estende oltre i bordi della bolla
- Le lesioni contengono il microrganismo
- Altamente contagiose

Impetigine bollosa, forma localizzata di sindrome stafilococca della cute scottata



- Ceppi di *S. aureus* produttori di tossina TSST-1
- Crescita localizzata nella vagina (50% infezioni) o in una ferita e rilascio della tossina nel torrente circolatorio
- Nel passato associata all'uso di tamponi mestruali iperassorbenti nei quali il batterio si moltiplicava e produceva tossina



Sindrome da shock tossico



- Diffusa eruzione cutanea eritematosa maculare, febbre alta, ipotensione
- Sono coinvolti l'apparato gastrointestinale, muscolare, renale, epatico e nervoso centrale
- Percentuale di mortalità in passato molto alta (65%). Oggi le conoscenze eziologiche né limitano la letalità



Sindrome da shock tossico



Infezioni cutanee

Impetigine con **formazione di pustole**

da P.R. Murray, K.S. Rosenthal, G.S. Kobayashi, M.A. Pfaller
Microbiologia
EDISES



[Torna alla prima
pagina](#)



INFEZIONI CUTANEE

IMPETIGINE: infezione piogena superficiale sul viso e sugli arti

- Inizialmente piccola macula (macchia rossa piatta) poi vescicola piena di pus (pustola) su base eritematosa
- Formazione di croste dopo rottura della pustola



INFEZIONI CUTANEE

Follicolite: infezione piogena dei follicoli piliferi e nei dotti delle ghiandole sudoripare di ascella, faccia, glutei

- Sulla base delle palpebre: **orzaiolo**
- I **foruncoli**, una derivazione della follicolite, sono grossi noduli ascessuali in rilievo con raccolta sottostante di tessuto necrotico.

Solitario o multiplo

INFEZIONI CUTANEE

Favi: quando i foruncoli si uniscono e si estendono al tessuto sottocutaneo più profondo

- Spesso febbre e diffusione sistemica e in altri tessuti



INFEZIONI DI FERITE

- A seguito di traumi o interventi chirurgici con microrganismi che colonizzano la pelle.
- In immunocompetenti, solo se presenti corpi estranei (sutura, scheggia, sporco)
- Se, rimosso il corpo estraneo e disinfettata la ferita, interviene edema, eritema, materiale purulento, febbre, possibilità di terapia antibiotica mirata



INFEZIONI DI FERITE

A seguito di traumi cranici o ferite profonde con corpi estranei: **meningiti** (anche da stafilococchi coagulasi negativi)

Ascessi cerebrali: presenza di patogeni in un'area cerebrale ischemica o devitalizzata per danni pregressi



AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- E' una intossicazione alimentare e non una infezione alimentare (cibo contaminato da tossine)
- Carne lavorata (prosciutto e maiale salato: il batterio resiste a concentrazioni saline del 10-15%), pasticceria (crema, gelato) insalata
- Contaminazione solo da portatore umano

AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- La cottura del cibo elimina il batterio, ma non le tossine
- Insorgenza dell'intossicazione rapida (4 ore) a causa della presenza della tossina neoformata
 - Vomito, diarrea acquosa senza tracce di sangue, dolori addominali, nausea. No febbre. La diffusione ematogena della tossina causa shock tossico



AVVELENAMENTI ALIMENTARI

- Alcuni ceppi possono causare enterocolite che si manifesta con diarrea acquosa profusa, febbre disidratazione
 - A seguito di terapie antibiotiche ad ampio spettro che uccidono la normale flora intestinale
 - Necessario l'isolamento del batterio per escludere l'altra comune infezione da *Clostridium difficile*

INFEZIONI SISTEMICHE

ENDOCARDITE: acuta con una mortalità di circa il 50%

- Distruzione della valvola cardiaca con comparsa di embolizzazione settica periferica

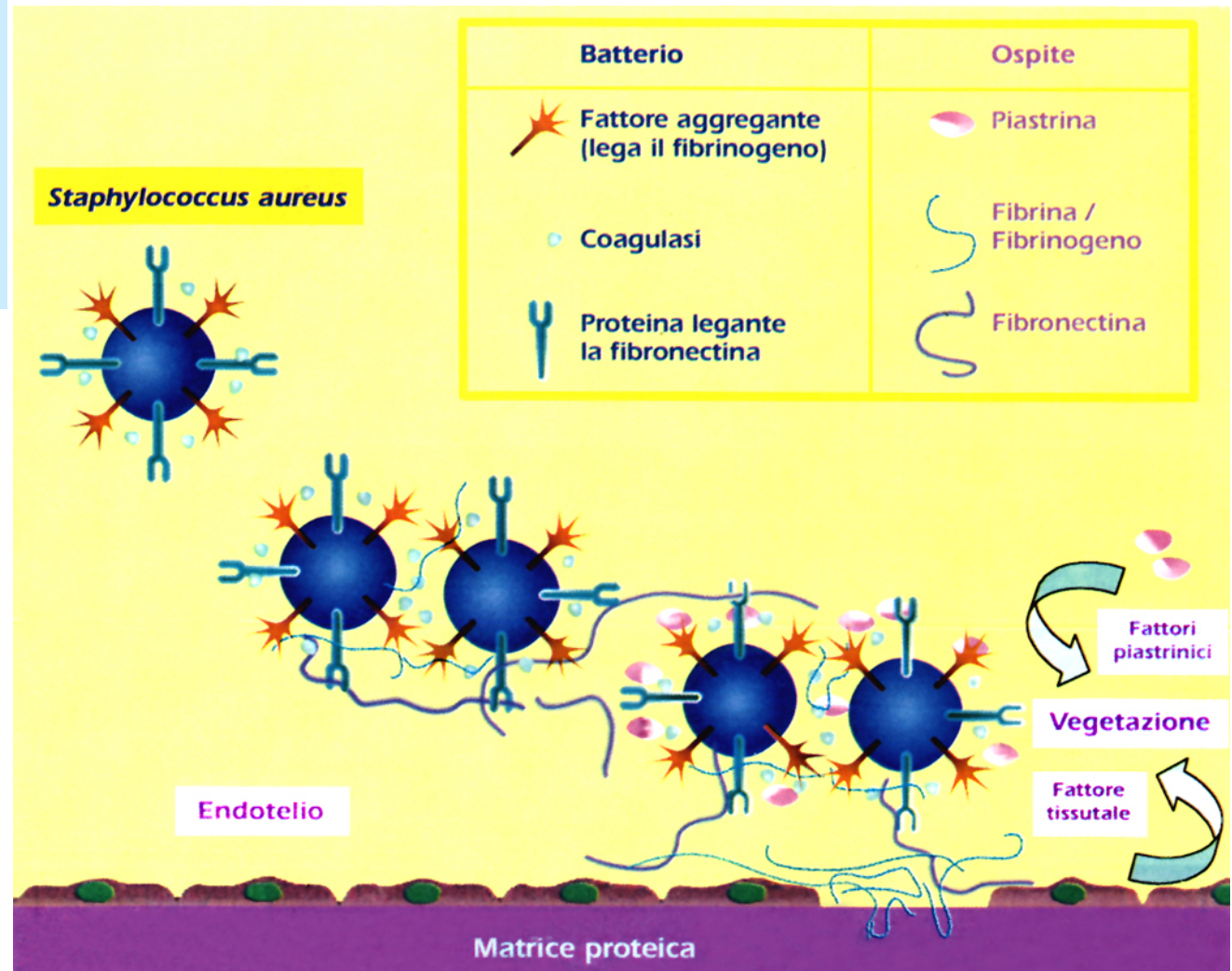


**L'embolizzazione
settica, provocata
da occlusione di
capillari con
microcolonie di
stafilococchi**



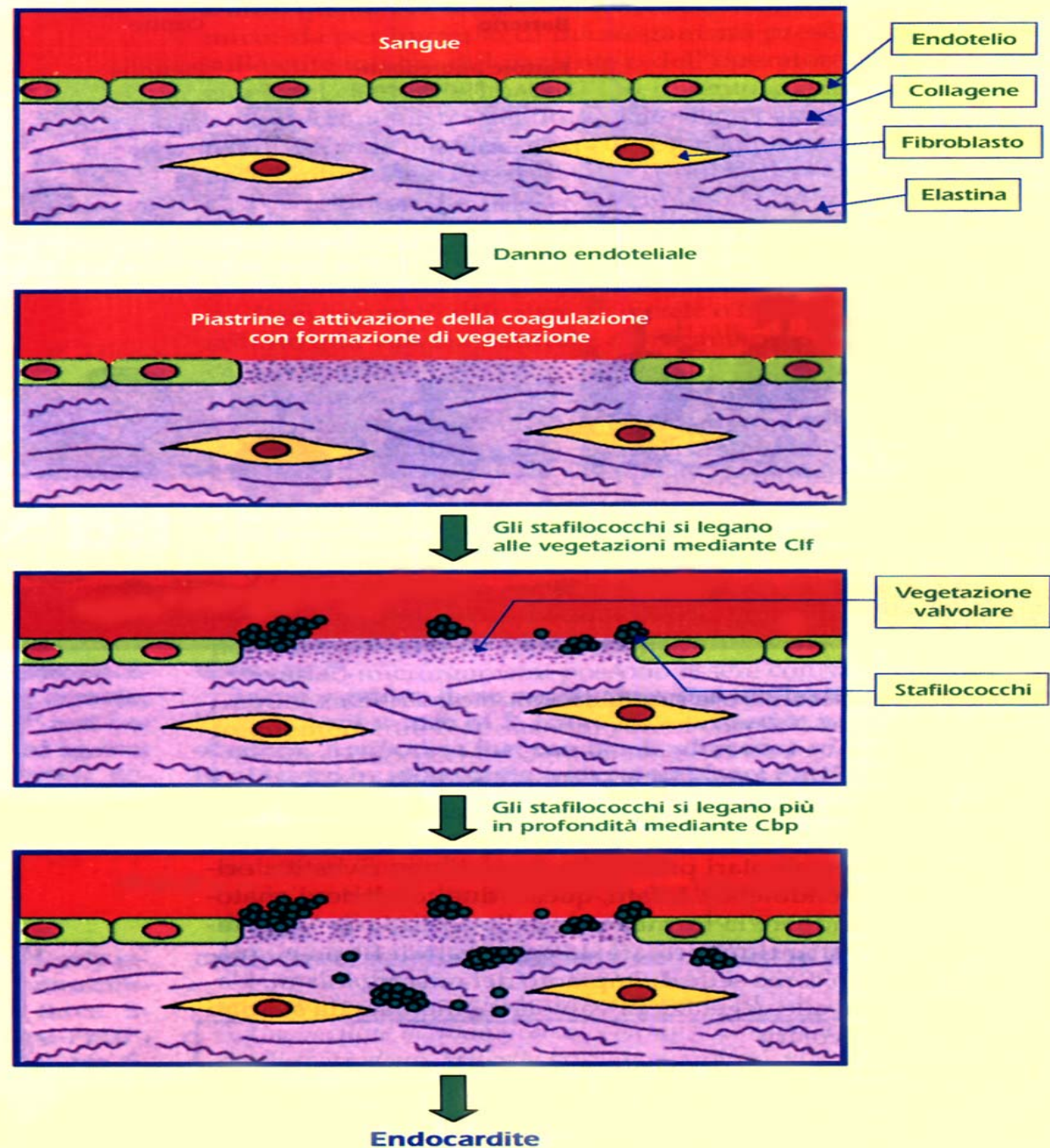
- *Clamping factors (Clf)*: proteine leganti il fibrinogeno
- *Collagen binding proteins (Cbp)*: proteine leganti il collagene

Adesione degli
stafilococchi alle
strutture valvolari
cardiache



Vegetazioni valvolari:
su un danno
all'endotelio vascolare
si formano aggregati di
fibrina e piastrine

**Patogenesi
dell'endocardite
batterica**



INFEZIONI SISTEMICHE

POLMONITI: malattia respiratoria acuta che si contrae per diffusione ematica del batterio

- Fattori di rischio necessari: fibrosi cistica, influenza in soggetti molto giovani o anziani, malattia polmonare cronica ostruttiva e



INFEZIONI SISTEMICHE

POLMONITI: la polmonite ematogena è comune in pazienti con batteremia o endocardite

- Polmoniti nosocomiali: contratte in ambiente ospedaliero, problema importante la circolazione di ceppi meticellino-resistenti



INFEZIONI SISTEMICHE

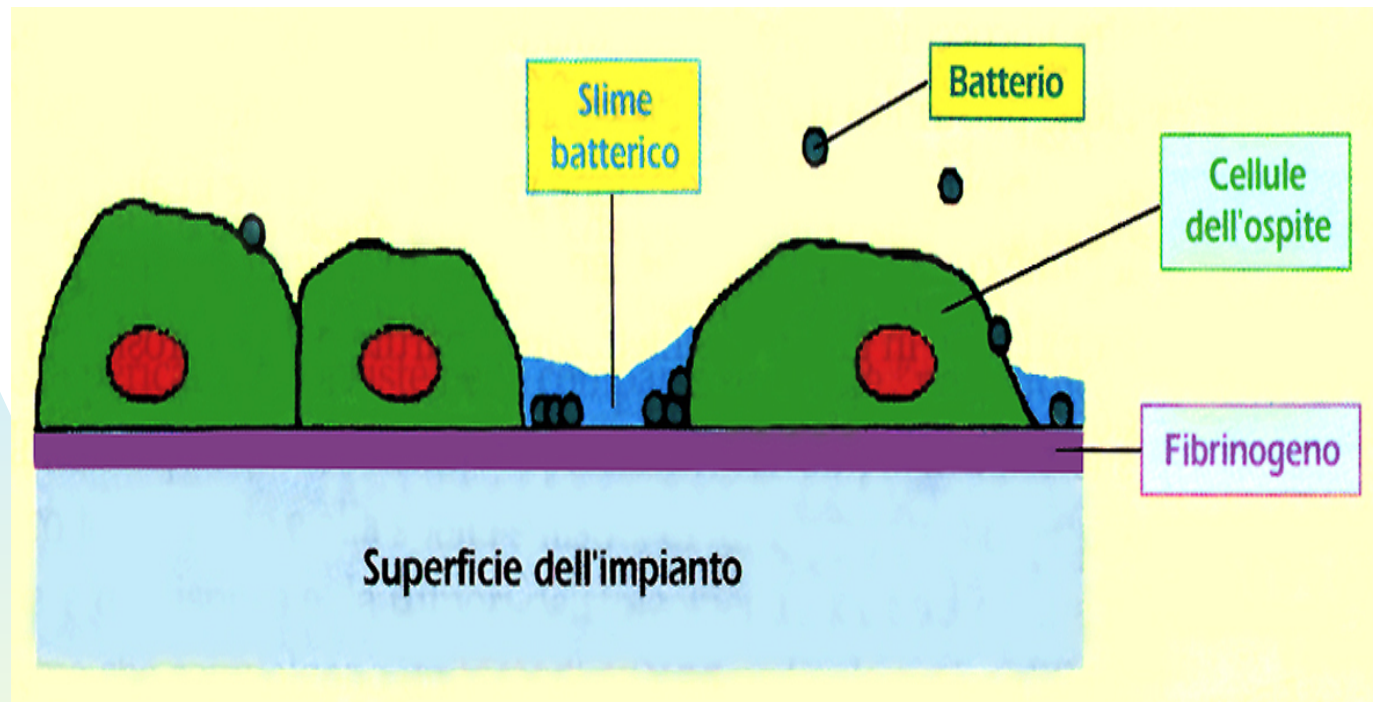
OSTEOMIELEITE: danni locali o disseminazione ematogena del batterio all'osso

- Nei bambini diffusione ematogena da infezione cutanea: area metafisaria di ossa lunghe altamente vascolarizzate nella crescita
- Negli adulti osteomielite vertebrale.

ASCESSO DI BRODIE: focolaio isolato di un osso lungo dopo intervento chirurgico o trauma

INFEZIONI SISTEMICHE

OSTEOMIELEITE: i ceppi di *S. aureus* possiedono adesine (recettori) per collagene, fibronectina e per la sialoproteina dell'osso. L'infezione si instaura per l'abbondante produzione di polisaccaride capsulare che produce biofilm. L'infiammazione del tessuto osseo porta alla formazione di microinfarti con sequestro osseo: può evolvere in una osteomielite cronica



INFEZIONI SISTEMICHE

ARTRITE SETTICA (infezione infiammatoria dell'articolazione): disseminazione ematogena del batterio nelle grosse articolazioni (spalle, ginocchia, anca, gomito)

- Articolazione dolente ed eritematosa con materiale purulento ottenuto per aspirazione.

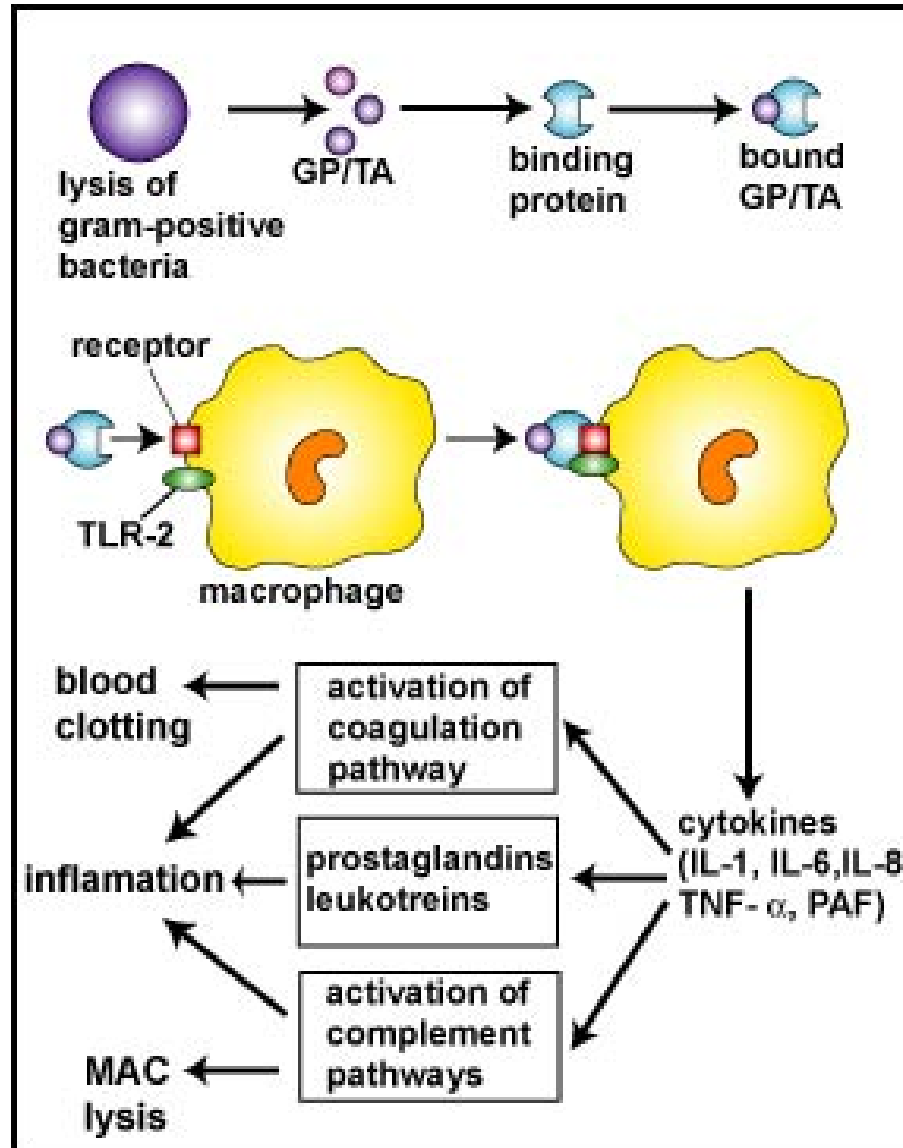
La necrosi del tessuto può causare danni irreparabili

INFEZIONI SISTEMICHE

- Infezioni sistemiche causano batteremia (presenza di batteri o prodotti tossici nel sangue) persistente che può degenerare in sepsi e shock settico
- Se lo shock si instaura generando MOFS (*Multiple Organs Failure Syndrome, Sindrome da Insufficienza Multipla di Organi*) la mortalità può raggiungere anche il 70% dei pazienti colpiti
- SHOCK è una serie di eventi che porta al collasso del sistema circolatorio con conseguente MOFS



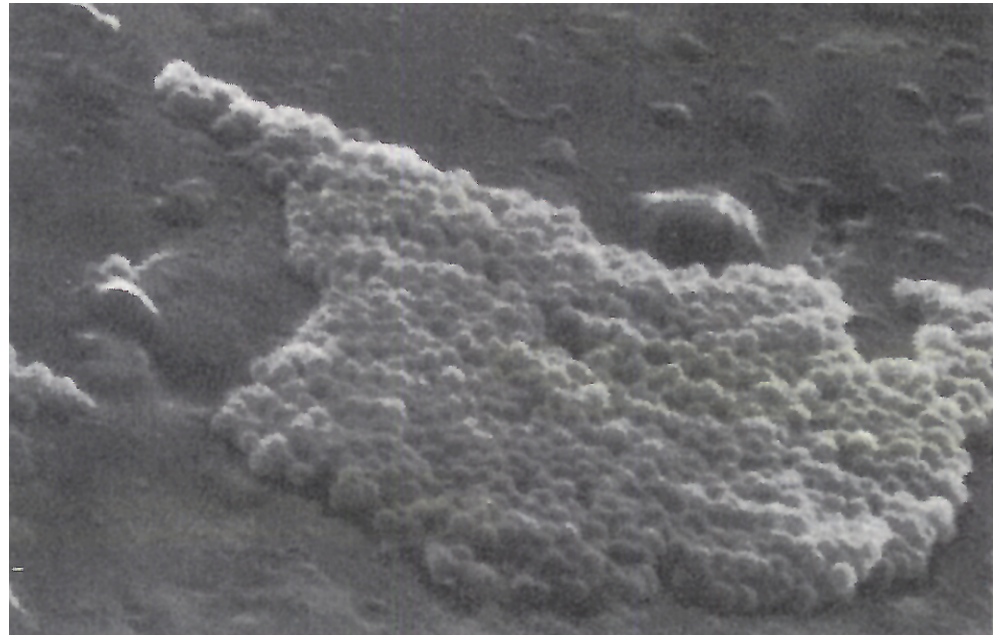
Tossicità mediata dal peptidoglicano



Staphylococcus epidermidis e altri stafilococchi coagulasi negativi

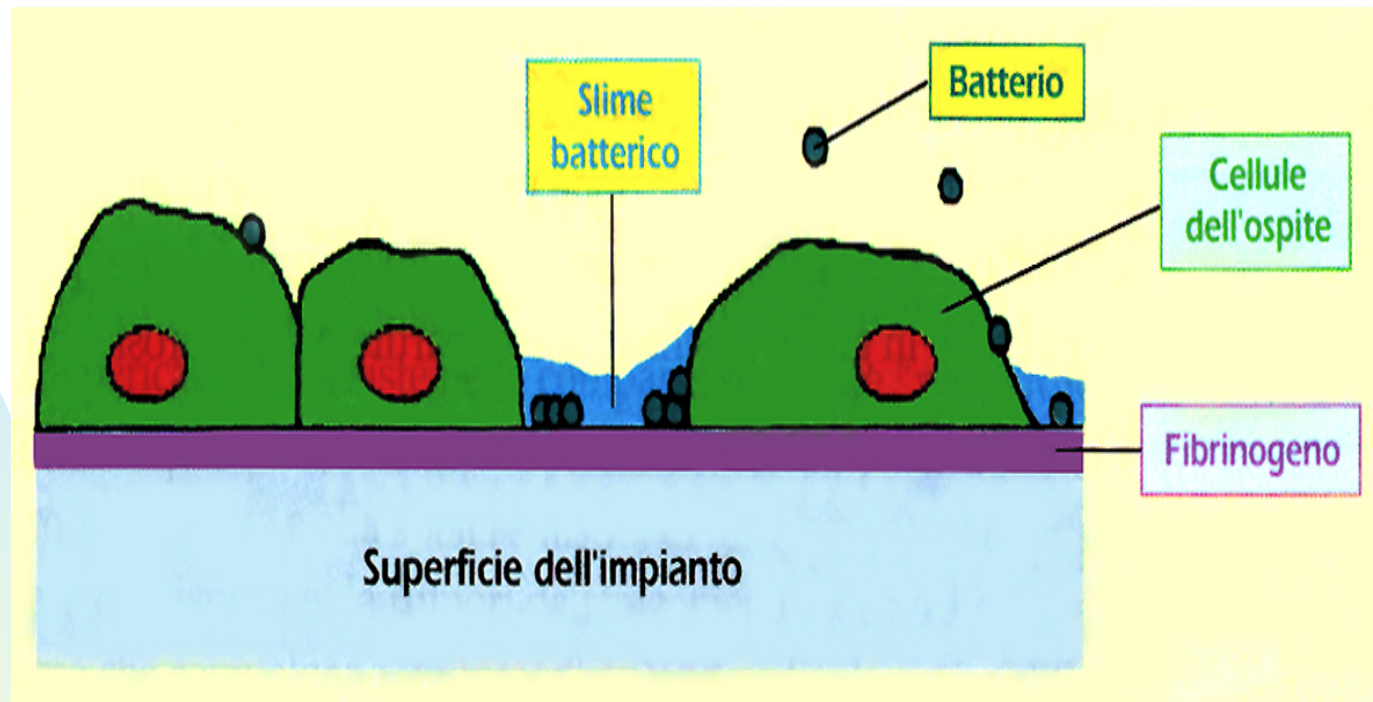


- Endocarditi su protesi valvolari (raramente su valvole naturali)
- Infezioni da cateteri e shunt
- Infezioni da protesi articolari (anca)



S. Epidermidis provvisto di strato mucoso sulla superficie di un catetere intravascolare

Infezioni persistenti causano batteremia (presenza di batteri o prodotti tossici nel sangue) persistente che può degenerare in sepsi e shock tossico



**Adesione dello
stafilococcus
epidermidis alle
valvole prostetiche**



Staphylococcus saprophyticus

- Infezioni del tratto urinario in donne giovani (ormoni come fattore favorente)
 - Colonizza il tratto urinario in forma asintomatica
- Disuria (difficoltà e dolore alla minzione), piuria (pus nelle urine) e numerosi microorganismi nelle urine
 - Sensibile alla terapia antibiotica

Diagnosi di laboratorio

- ESAME MICROSCOPICO

- ESAME COLTURALE

Terreni solidi contenenti NaCl al 7,5% (alofilia) e mannitolo (solo *S. aureus*)

- TEST SIEROLOGICI

Anticorpi contro gli acidi teicoici

- IDENTIFICAZIONE

S. aureus è positivo alla reazione per la coagulasi, fermentazione del mannitolo, nucleasi termostabile, fosfatasi alcalina

TERAPIA, PROFILASSI, CONTROLLO

- Alta resistenza alle penicilline naturali e semisintetiche (meticillina, oxacillina)
- Oltre il 50% degli isolati ospedalieri manifesta resistenza (beta lattamasi e PBP modificate)
 - Ancora sensibili alla vancomicina



Profili della proteina
legante la penicillina
di ceppi di
*Staphylococcus
aureus* meticillino-
resistenti

