

# Malattie Infettive e Microbiologia

11° EDIZIONE



aims

# Malattie Infettive e Microbiologia

11° EDIZIONE

Concorso Nazionale  
SSM 2025



## ISBN

9788833412795

## DEPOSITO LEGALE

Come per Legge

**ACCADEMIA ITALIANA  
MEDICI SPECIALIZZANDI S.R.L.**  
Via Ettore Carafa, 57  
70124 - Bari (Ba) - Italia  
P.IVA: 07625410720  
[www.accademiamedici.it](http://www.accademiamedici.it)

## GRAFICA, IMPAGINAZIONE ED ILLUSTRAZIONI

Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E., Marika Perazzetti

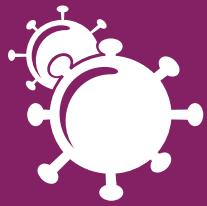
## STAMPA

Finito di stampare a Ottobre 2024 da Ragusa Grafica Moderna

È vietata qualsiasi riproduzione, anche parziale, di quest'opera. Qualsiasi copia o riproduzione effettuata con qualsiasi procedimento (fotografia, microfilm, nastro magnetico, disco o altro) costituisce una contraffazione passibile delle pene previste dalla legge sulla tutela dei diritti d'autore. La protezione dei diritti d'autore si estende sia ai contenuti redazionali della pubblicazio-

ne sia alla grafica, alle illustrazioni e alle fotografie della stessa: ne è, pertanto, vietata la riproduzione totale o parziale senza il consenso del titolare dei diritti d'autore. La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm, i film, le fotocopie, etc.), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i paesi.

Questo manuale è stato stampato con carta ecologica, sostenibile e senza cloro, ed è stato certificato secondo gli standard di FSC (Forest Stewardship Council).



MI

---

# MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

---



MI

# MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

## AUTORI

### **Direzione editoriale**

MANCINI ANTONIO (93)  
MAGGIORE MARIA ELENA (93)  
MELE ALFONSO (94)

### **Autori**

BINELLO NICOLÒ (44)  
AIROLA CARLO (52)  
VITALE CAROLINA (51)  
STELLA LEONARDO (52)  
VENUTI FRANCESCO (25)  
PERACINO RITA (31)

## Relazione generale degli autori

Abbenante Diego (84)	Cicco Gerolamo (60)	Forlani Davide (1)	Marino Annalisa (69)	Romozzi Marina (89)
Airola Carlo (52)	Coco Celeste (59)	Germani Francesco (39)	Martinelli Canio (3)	Rotundo Fioramonte Lello (75)
Andresciani Flavio (85)	Coco Salvatore (53)	Giampà Valentina (32)	Meccia Donato Vito (91)	Santalucia Roberto (49)
Angellotti Giustina (8)	Coltorti Andrea (19)	Giorgino Riccardo (47)	Mele Alfonso (93)	Sarli Walter Maria (15)
Arcidiacono Maria Grazia (8)	Condello Francesco (46)	Giotta Massimo (29)	Messina Domenico (18)	Scalia Giovanni (75)
Baratto Luigi (88)	Conte Ennio (78)	Girardi Antonia (54)	Nasillo Vincenzo (13)	Scalia Lorenzo (17)
Barchi Alberto (22)	Crapisi Angelo (14)	Giurazza Roberto (2)	Nocilla Federica (38)	Scalvini Davide (83)
Barilla Giovanni (64)	De Francesco Luca (33)	Grossi Antonio (71)	Novelli Fabio (42)	Sciancalepore Pasqua Irene (63)
Bellinelli Matteo (81)	Del Bono Chiara (56)	Ianniccarli Federico (18)	Orlandi Riccardo (77)	Scrima Ottavio (43)
Bertolotti Lorenzo (90)	Diana Alfredo (82)	Intonti Chiara (21)	Pallotta Giuseppe (16)	Stefanini Simone (11)
Binello Nicolò (44)	Egidi Silvia (40)	Lavorgna Marirosaria (68)	Palmieri Valeria (8)	Stella Leonardo (52)
Bonizzoni Matteo Aldo (27)	Elhadidy Heba Sawsat	Leonardi Giuseppe (66)	Pecoraro Alessio (71)	Tramontana Filippo (72)
Brescia Benedetta (37)	Mhmoud Abdo (35)	Macellaro Monica (23)	Pelaia Corrado (75)	Tropea Francesco Giuseppe (75)
Calleri Gaetano Silvio (10)	Facco Matteo (7)	Maggiore Maria Elena (92)	Peracino Rita (31)	Trovato Federica (26)
Capelli Cecilia (87)	Faggian Guido (86)	Magnaterra Elisabetta (34)	Petrone Paolo (5)	Vagelli Filippo (9)
Cascella Raffaella (36)	Favretti Martina (70)	Malvaso Antonio (20)	Pigoni Alessandro (24)	Venuti Francesco (25)
Causio Francesco Andrea (62)	Ferrante Bannera Anna (75)	Mancini Antonio (92)	Pilla Laura (76)	Vergara Andrea (6)
Celsa Ciro (61)	Filippello Giulia (58)	Mancini Giuseppina (55)	Pinelli Matteo (80)	Vitale Carolina (51)
Ceraso Alessia (4)	Filippi Nicola (67)	Manti Rebecca (9)	Rindone Andrea (73)	Vitale Federica (48)
Cerchiano Claudio (50)	Filomia Simone (33)	Marchini Caterina (79)	Risi Luca (45)	Vitucci Carmen Barbara (12)
Ciancio Antonio (74)	Fioccola Antonio (28)	Mariani Alessandro (57)	Romano Claudia (65)	Vodola Emanuele (41)
	Fischetti Giuseppe (30)			

- (1) Alma Mater Studiorum Università di Bologna, CSM BorgoReno, Bologna. IT
- (2) AO dei Colli - Ospedale Monaldi-Cotugno, Napoli - AOU "Luigi Vanvitelli", Napoli, Napoli. IT
- (3) AOU Gaetano Martino, Messina. IT - Sbarro Health Research Organization Temple University, Philadelphia, PA, USA
- (4) ARNAS Ospedali Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo. IT
- (5) ASL BA, Bari. IT
- (6) ASL Napoli 3 Sud, P.O. Sant'Anna e SS Madonna della Neve, Boscorese. IT
- (7) Azienda Ospedale Università di Padova, Padova. IT
- (8) Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Bari. IT
- (9) Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa. IT
- (10) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino", Messina. IT
- (11) Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze. IT
- (12) Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari. IT
- (13) Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena, Modena. IT
- (14) Azienda USL di Parma, Parma. IT
- (15) Azienda USL Toscana Centro, Firenze. IT
- (16) Campus Biomedico di Roma, Roma. IT
- (17) Cardiologia Universitaria con UTIC, Ospedale Umberto I, Enna. IT
- (18) Città della salute e della scienza di Torino, presidio CTO, Torino. IT
- (19) Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging, University of Messina, Messina. IT
- (20) Department of Brain and Behavioral Sciences, IRCCS Fondazione "C. Mondino" - Istituto Neurologico Nazionale, Pavia. IT
- (21) Department of Clinical, Internal Medicine, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Sapienza Università di Roma, Roma. IT
- (22) Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy, IRCCS San Raffaele Hospital, Milano. IT
- (23) Department of Mental Health, Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, Università di Milano, Milano. IT
- (24) Department of Neurosciences and Mental Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. IT
- (25) Department of Public Health and Policy, London
- (26) Dermatology Clinic, Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)IRCCS, Roma - Dermatology Unit, Department of Clinical Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Science, Università La Sapienza, Roma. IT
- (27) Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano. IT
- (28) Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Ospedale Universitario San Paolo, Milano. IT
- (29) Dipartimento di Medicina di precisione e rigenerativa, Università degli studi di Bari Aldo Moro, Bari. IT
- (30) Dipartimento di Medicina di Precisione ed Area Jonica, Policlinico Universitario, Bari. IT
- (31) Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano. IT
- (32) Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze , Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena. IT
- (33) Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Pneumologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. IT
- (34) Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Dermatologia, Università di Firenze, Firenze. IT
- (35) Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, Torino. IT
- (36) Dipartimento per la valutazione Chimico-Tossicologica e Farmacologica dei farmaci, Università Cattolica Nostra Signora del Buon Consiglio, Tirana. AL
- (37) Division of Cardiology, Department of Advanced Biomedical Sciences, Università Federico II di Napoli, Napoli. IT
- (38) Divisione di Endocrinologia, diabetologia e malattie del metabolismo Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona. IT
- (39) E. O. Ospedali Galliera, Genova. IT
- (40) Endocrinologia e Diabetologia Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma. IT
- (41) Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Fondazione Policlinico universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma. IT
- (42) Endocrinologia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari. IT
- (43) Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS - UCSC, Roma. IT
- (44) High Impact Epidemics Unit, Health Emergencies Programme, World Health Organization, Geneva, CH. \*Institutional affiliation is provided for identification purpose only and does not constitute institutional endorsement. Any views and opinions expressed are personal and belong solely to the individual and do not represent any people, institutions or organizations that the individual may be associated with in a personal or professional capacity unless explicitly stated.
- (45) Humanitas Clinical and Research Center IRCCS Rozzano. IT
- (46) IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni. IT
- (47) IRCCS Ospedale Galeazzi, Sant'Ambrogio, Milano. IT
- (48) IRCCS Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma. IT
- (49) Istituto Europeo di Oncologia, Milano. IT
- (50) Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST IRCCS, Meldola. IT
- (51) Medicina Interna Dipartimento di Scienze Mediche Policlinico Tor Vergata Roma, Roma. IT
- (52) Medicina Interna e Gastroenterologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, Roma. IT
- (53) Medico Specialista in Otorinolaringoiatria Ospedale Regionale "F.lli Mili", Acquaviva delle Fonti. IT
- (54) Università di Catania, Catania. IT
- (55) Pediatra ASL Barletta-Andria-Trani. IT
- (56) Policlinico "S. Orsola", Bologna. IT
- (57) Policlinico Umberto I di Roma, Roma. IT
- (58) Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne. UK
- (59) Scuola di Medicina - AOUC Policlinico di Bari, Bari. IT
- (60) Scuola di Specializzazione in Ernietologia e Trapianto, Dip. Medicina di Precisione e Rigenerativa, Università degli Studi Aldo Moro, Bari. IT
- (61) Section of Gastroenterology and Hepatology PROMISE, Università di Palermo, Palermo. IT - Department of Surgery and Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK
- (62) Sezione di Igienia generale e applicata, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. IT
- (63) U.O. Foniatria e Riabilitazione dei disturbi della Comunicazione, ASL Lecce, Lecce. IT

<b>CAPITOLO 1</b>	<b>INFORMAZIONI GENERALI .....</b>	<b>9</b>
1.1.	Principi di microbiologia.....	9
1.2.	Antibiotici .....	11
1.3.	Principi diagnostici in patologia infettiva.....	19
<b>CAPITOLO 2</b>	<b>SINDROMI CLINICHE .....</b>	<b>21</b>
2.1.	Endocarditi .....	21
2.2.	Meningiti .....	26
2.3.	Encefaliti e infezioni intracraniche suppurative .....	34
2.4.	Polmoniti.....	38
2.5.	Infezioni dell'apparato digerente.....	45
2.6.	Infezioni delle vie urinarie .....	50
2.7.	Infezioni sessualmente trasmissibili .....	51
2.8.	Infezioni di cute e dei tessuti molli .....	54
2.9.	Osteomieliti e infezioni di protesi articolari.....	56
2.10.	Sepsi e shock settico.....	59
2.11.	Infezioni nosocomiali .....	62
2.12.	Infezioni in pazienti immunodepressi e trapiantati.....	64
2.13.	Febbre di origine sconosciuta.....	67
<b>CAPITOLO 3</b>	<b>INFEZIONI BATTERICHE .....</b>	<b>69</b>
3.1.	Stafilococchi.....	69
3.2.	Streptococchi ed enterococchi.....	73
3.3.	<i>Listeria</i> e corinobatteri .....	79
3.4.	Batteri sporigeni.....	81
3.5.	<i>Neisserie</i> .....	87
3.6.	<i>Moraxella</i> , <i>Haemophilus</i> e <i>Legionella</i> .....	90
3.7.	Enterobatteri .....	92
3.8.	<i>Campylobacter</i> .....	97
3.9.	Vibroni .....	98
3.10.	<i>Pseudomonas</i> e <i>Acinetobacter</i> .....	100
3.11.	<i>Brucella</i> , <i>Francisella</i> e <i>Bartonella</i> .....	102
3.12.	<i>Nocardia</i> e <i>Actinomyces</i> .....	104
3.13.	Spirochete .....	107
3.14.	<i>Rickettsie</i> e <i>Coxiella</i> .....	111
3.15.	Micoplasm.....	115
3.16.	Clamidie .....	116
<b>CAPITOLO 4</b>	<b>TUBERCOLOSI E ALTRE MALATTIE DA MICOBATTERI .....</b>	<b>119</b>
4.1.	Tubercolosi .....	119
4.2.	Micobatteriosi non tubercolari .....	130
4.3.	Lebbra .....	132
<b>CAPITOLO 5</b>	<b>VIRUS.....</b>	<b>134</b>
5.1.	Classificazione, struttura e replicazione dei virus.....	134
5.2.	Virus dell' <i>Herpes simplex</i> .....	135
5.3.	Virus varicella-Zoster (VZV) .....	138
5.4.	Virus Epstein-Barr (EBV) .....	140
5.5.	Citomegalovirus .....	141
5.6.	Herpesvirus umano 6 .....	144
5.7.	Herpesvirus umano 7 .....	144
5.8.	Herpesvirus umano 8 .....	144
5.9.	Virus del vaiolo delle scimmie.....	146
5.10.	Virus del mollusco contagioso.....	148
5.11.	Parvovirus B19 .....	148
5.12.	Papillomavirus.....	149
5.13.	Virus gastrointestinali.....	151
5.14.	Enterovirus .....	152
5.15.	Filovirus .....	154
5.16.	Arbovirus e virus trasmessi da roditori .....	156
5.17.	Virus della rabbia.....	160
5.18.	Virus influenzali .....	161
5.19.	Virus respiratori .....	163

<b>CAPITOLO 6</b>	<b>COVID-19 .....</b>	<b>166</b>
6.1.	Eziologia .....	166
6.2.	Epidemiologia .....	167
6.3.	Manifestazioni cliniche .....	169
6.4.	Diagnosi .....	170
6.5.	Terapia .....	171
6.6.	Prevenzione .....	173
<b>CAPITOLO 7</b>	<b>INFEZIONE DA HIV .....</b>	<b>178</b>
<b>CAPITOLO 8</b>	<b>INFEZIONI FUNGINE .....</b>	<b>196</b>
8.1.	Principi di micologia .....	196
8.2.	Infezioni da <i>Candida</i> .....	196
8.3.	Infezioni da <i>Aspergillus</i> .....	200
8.4.	Infezioni da <i>Cryptococcus</i> .....	202
8.5.	Infezioni da <i>Pneumocystis</i> .....	203
8.6.	Altre infezioni fungine .....	204
<b>CAPITOLO 9</b>	<b>MALATTIE DA PROTOZOI .....</b>	<b>206</b>
9.1.	Malaria .....	206
9.2.	Leishmaniosi .....	214
9.3.	Tripanosomiasi .....	218
9.4.	Amebiasi .....	219
9.5.	Giardiasi .....	220
9.6.	Cryptosporidiosi .....	221
9.7.	Toxoplasmosi .....	221
<b>CAPITOLO 10</b>	<b>INFEZIONI DA ELMINTI .....</b>	<b>225</b>
10.1.	Infezioni da nematodi intestinali .....	225
10.2.	Infezioni da filarie .....	226
10.3.	Infezioni da cestodi .....	230
10.4.	Infezioni da trematodi .....	232
<b>INDICE DEGLI ACRONIMI .....</b>		<b>235</b>



Circa 2 miliardi di persone presentano infezione da *M. tuberculosis*. Le stime del 2012 parlano di 8,6 milioni di nuovi casi nel mondo (dei quali il 15% presentava coinfezione da HIV) e 1,3 milioni di morti per tubercolosi, seconda causa di mortalità da eziologia infettiva (superata solo dall'HIV).

## CAPITOLO 1 INFORMAZIONI GENERALI

### 1.1. Principi di microbiologia

#### Struttura batterica

##### Elementi costanti

###### - Parete cellulare

Presente in tutti i batteri, fatta eccezione per quelli appartenenti al genere *Mycoplasma*, la parete cellulare è responsabile delle caratteristiche tiforiali, consentendone la classificazione come Gram-positivi o Gram-negativi. (SSM16, G, 1)

Il *peptidoglicano* (PC), anche detto mureina, svolge un ruolo fondamentale nella parete cellulare batterica, conferendo forza strutturale alla cellula e contrastando la pressione osmotica del citoplasma. Il peptidoglicano è un polimero costituito da una porzione aminoacidica e una porzione glucidica. La componente polisaccardica è costituita dall'alternanza di N-acetylglucosamina (NAG) e acido N-acetilmuramico (NAM), uniti tra loro da legami  $\beta$  (1,4) glicosidici. All'acido N-acetilmuramico è covalentemente legata una catena pentapeptidica, che forma legami crociati, o interpeptidici, con la catena adiacente contribuendo alla formazione di una struttura bidimensionale, come una rete, intorno alla cellula. Questi legami crociati si verificano per opera di una reazione di transpeptidazione, attraverso l'attività delle *penicillin binding proteins* (PBP).

Le pareti dei batteri Gram-positivi sono formate da uno spesso strato di peptidoglicano e da una membrana plasmatica interna. Inoltre, possono includere altri componenti, tra i quali gli acidi teicoici e lipoteicoici e polisaccaridi complessi (talora chiamati polisaccaridi C). Gli acidi teicoici sono polimeri di poliol-fosfato (ribitol-fosfato o glicerol-fosfato), solubili in acqua, legati in modo covalente al peptidoglicano, ed essenziali per la vitalità cellulare. Gli acidi lipoteicoici sono costituiti da una molecola di acido teicoico legata a un lipide della membrana plasmatica. Queste molecole sono antigeni comuni di superficie che caratterizzano i ceppi batterici e promuovono l'aderenza alla superficie di cellule animali.

Le pareti dei batteri Gram-negativi sono più sottili e presentano una composizione chimica più complessa. La parete cellulare dei batteri Gram-negativi è composta da due strati distinti, una sottile guaina di peptidoglicano (o mureina) e, più esternamente, una membrana esterna, dalla composizione molto articolata. La membrana esterna è composta da tre strutture principali: le *lipoproteine* (molecole che possiedono una componente lipidica, con la quale sono ancorate sul lato interno della membrana, composto prevalentemente da fosfolipidi, ed una componente proteica che sporge sul lato periplasmatico legandosi al peptidoglicano), le *porine* (proteine che formano canali, regolando il passaggio di molecole dall'interno verso l'esterno della cellula e viceversa) e i *lipopolisaccaridi* (LPS). Ogni lipopolisaccaride, detto anche endotossina, è costituito a sua volta da tre elementi: lipide A, core e antigene O. Il lipide A è inserito tra i fosfolipidi che compongono lo strato esterno della membrana esterna, è costituito da acidi grassi legati ad un dimero di glucosamina

e rappresenta la porzione tossica del LPS. Ancorato al lipide A tramite un "ponte" di molecole di KDO (keto-deossi-ottonato) si trova la subunità centrale, o core, il quale è formato da una catena polisaccardica genere-specifica. La terza subunità ancorata al core e protesa verso l'esterno della cellula è l'antigene O, un polisaccaride complesso specie-specifico, che contiene ripetizioni di tre o sei residui di zuccheri. La composizione e la lunghezza dell'antigene O si associano alla capacità di adesione del microrganismo e alla sua virulenza, giocando un ruolo importante nella patogenesi del processo infettivo e nell'evasione della risposta immunitaria (SSM14, M, 9). Lo spazio delimitato dalle due membrane (plasmatica ed esterna) costituisce lo spazio *periplasmatico*.

###### - Membrana plasmatica

La membrana plasmatica costituisce un'importante barriera di permeabilità, e al suo interno avvengono diversi processi metabolici biosintetici mediati da enzimi, nonché il trasporto degli elettroni e la fosforilazione ossidativa. I mesosomi sono invaginazioni della membrana plasmatica dei batteri prodotti dalle tecniche di fissazione impiegate per preparare i campioni per la microscopia elettronica.

###### - Ribosomi

I ribosomi sono strutture intracitoplasmatiche, composti da proteine e RNA (rRNA), in cui avviene la sintesi proteica. Sono più piccoli dei ribosomi delle cellule eucariotiche (70S, con due subunità, una da 50S e un'altra da 30S).

###### - Nucleo batterico = nucleotide = cromosoma

Si tratta di un'unica molecola circolare di DNA bicatenario, ricoperto da RNA e proteine (polimerasi, non istoniche). La membrana nucleare è assente.

#### Elementi facoltativi

###### - Capsula

La capsula batterica è una struttura cellulare che ricopre esternamente la parete batterica, generalmente costituita da polisaccaridi (fatta eccezione per *Bacillus anthracis*, in cui è di natura polipeptidica). La sua presenza può essere rilevata mediante colorazione negativa con inchiostro di china. La capsula non è strettamente necessaria per la crescita dei batteri, ma è molto importante per la sopravvivenza nell'ospite. In particolare, essa esercita un'azione anti-fagocitica ed è uno dei maggiori fattori di virulenza (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Le caratteristiche antigeniche hanno consentito lo sviluppo di vaccini composti da polisaccaridi capsulari, così come la messa a punto di test di laboratorio che rilevano antigeni capsulari.

###### - Organuli esterni

###### • Flagelli

Il flagello è un'appendice cellulare che si dirama dal corpo di alcune cellule batteriche, la cui funzione principale è garantire la motilità del microrganismo. In microbiologia, a seconda del numero e della distribuzione dei flagelli, i batteri possono essere classificati come segue:

- 1) Monotrichi (un solo flagello, ad una estremità); 2) Anfifrichi

(due flagelli, alle estremità); 3) Lofotrichi (più flagelli ad un'estremità); 4) Peritrichi (più flagelli sparsi su tutta la superficie). Le spirochete si distinguono dagli altri phyla batterici per la posizione dei loro flagelli, talora chiamati filamenti assiali, che decorrono longitudinalmente tra la parete batterica e la membrana esterna, nello spazio periplasmatico.

- **Fimbrie (pili)**

Le fimbrie si trovano principalmente nei batteri Gram-negativi, e ne esistono due tipi:

- **Pili sessuali**

Presenti in quantità esigue, 1-4 per batterio, intervengono nel trasferimento del materiale genetico fra batteri mediante coniugazione.

- **Pili comuni**

Abbondanti (fino a 200 per batterio), distribuiti regolarmente sulla superficie cellulare, permettono l'adesività alle superfici mucose dell'ospite.

- **Spore (endospora)**

Una endospora è una struttura batterica dormiente, molto resistente e incapace di riprodursi, prodotta da alcuni microrganismi appartenenti al phylum dei Firmicutes. Il nome "endospora" è parzialmente inappropriato, in quanto non si tratta di una vera spora (non costituisce la progenie), ma piuttosto di una forma batterica ridotta, in stato di quiescenza, in cui il microrganismo è in grado di trasformarsi. La formazione di endospora è solitamente innescata da una carenza di nutrienti e si verifica in alcuni batteri Gram-positivi (generi *Bacillus* e *Clostridium*). L'endospora è formata da DNA batterico, ribosomi e grandi quantità di acido dipicolinico (dipicolinato di calcio). L'acido dipicolinico, in particolare, è una molecola specifica delle spore, che sembra essere di fondamentale importanza per la loro capacità di mantenere lo stato di quiescenza. Le endospora sono in grado di sopravvivere in assenza di sostanze nutritive, e sono resistenti alle radiazioni ultraviolette, all'essicazione, alle alte temperature, al congelamento e ai disinfettanti.

Un singolo microrganismo è in grado di produrre una e una sola endospora. Le spore sono circondate da uno strato sottile, noto come *exosporium*, che sovrasta il rivestimento, ed è costituito da peptidi antigenici. Il rivestimento, o tunica, che agisce da setaccio nei confronti di molecole di grandi dimensioni, è resistente a molte sostanze tossiche e può contenere enzimi coinvolti nel processo di germinazione. È composto da cheratina e altre proteine specifiche, che rendono l'endospora estremamente resistente. La corteccia, o cortex, si trova al di sotto del rivestimento ed è formata da molecole di peptidoglicano. Infine, circondato da un'ulteriore parete, si trova il core, che contiene il DNA cromosomico racchiuso in proteine simili alla cromatina note come SASP (piccole proteine solubili in acido), in grado di proteggerlo dalle radiazioni ultraviolette e dal calore. Il core contiene anche altre strutture cellulari, quali ribosomi e altri enzimi, ma non è metabolicamente attivo. La riattivazione della spora avviene quando le condizioni ambientali lo consentono (presenza di nutrienti, temperatura ottimale). La riattivazione si divide in tre fasi: l'attivazione (dei processi metabolici), la germinazione (in cui viene riassorbita la tunica) e infine l'esocrescita (in cui ha luogo lo sviluppo definitivo del batterio). **(SSM16, G, 21)**

- **DNA extracromosomico = plasmidi**

Il plasmide è una molecola di DNA circolare a doppio filamento, presente nel citoplasma dei batteri e capace di replicarsi indipendentemente dal cromosoma. I plasmidi contengono le informazioni genetiche che codificano per alcune caratteristiche specifiche, come la resistenza dei batteri agli antibiotici, e trovano largo impiego nella biologia molecolare per riprodurre

frammenti di DNA e per inserire in un batterio uno o più geni estranei. In particolare, i plasmidi *F* (fertilità) rendono possibile la coniugazione tramite l'espressione di pili coniugativi (o pili sessuali). I plasmidi *R*, o di resistenza, contengono geni la cui espressione conferisce resistenza agli antibiotici. I plasmidi *COL*, infine, contengono geni che codificano per batteriocine, proteine in grado di uccidere altri batteri.

### Ricorda...

La **coniugazione** consiste nel processo di trasferimento unidirezionale di materiale genetico, mediato da un plasmide, che richiede contatto "fisico" tra due cellule batteriche

La **trasduzione** si definisce come il trasferimento di frammenti di DNA tra due cellule batteriche mediante un virus batteriofago

La **trasformazione** consiste nell'acquisizione di frammenti di DNA solubile dall'ambiente circostante da parte di cellule batteriche "competenti" (*Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *S. pneumoniae*)

La **trasfezione** consiste nel trasferimento di materiale biologico (ad esempio, DNA) in cellule eucariote, (ad esempio, di mammifero) per lo studio della funzione e dei meccanismi di controllo dei geni

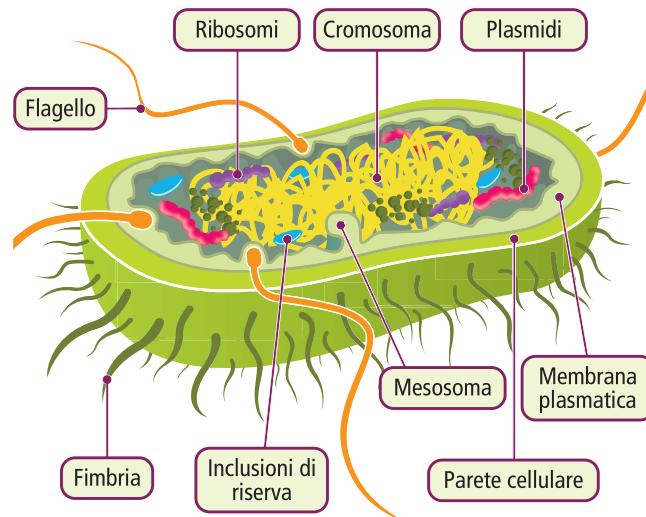


Figura 1.1: Struttura batterica.

I batteri possono essere infettati da virus specifici dei batteri denominati batteriofagi.

## Meccanismi di danno tissutale e malattia

### Tossine batteriche

Alcuni batteri causano malattie grazie alla loro capacità di produrre tossine, di cui si riconoscono due categorie: le esotossine e le endotossine. Le esotossine, di natura proteica, sono secrete nell'ambiente extracellulare sia da batteri Gram-positivi sia da Gram-negativi. Tra queste vanno annoverate le enterotossine, che identificano un gruppo eterogeneo di esotossine con un tropismo selettivo per la mucosa intestinale. Al contrario, le endotossine, di natura polisaccaridica (lipopolisaccaride e lipo-oligosaccaride), non sono secrete al di fuori della cellula, ma costituiscono parte integrante della parete dei batteri Gram-negativi e sono responsabili della loro tossicità sistemica.

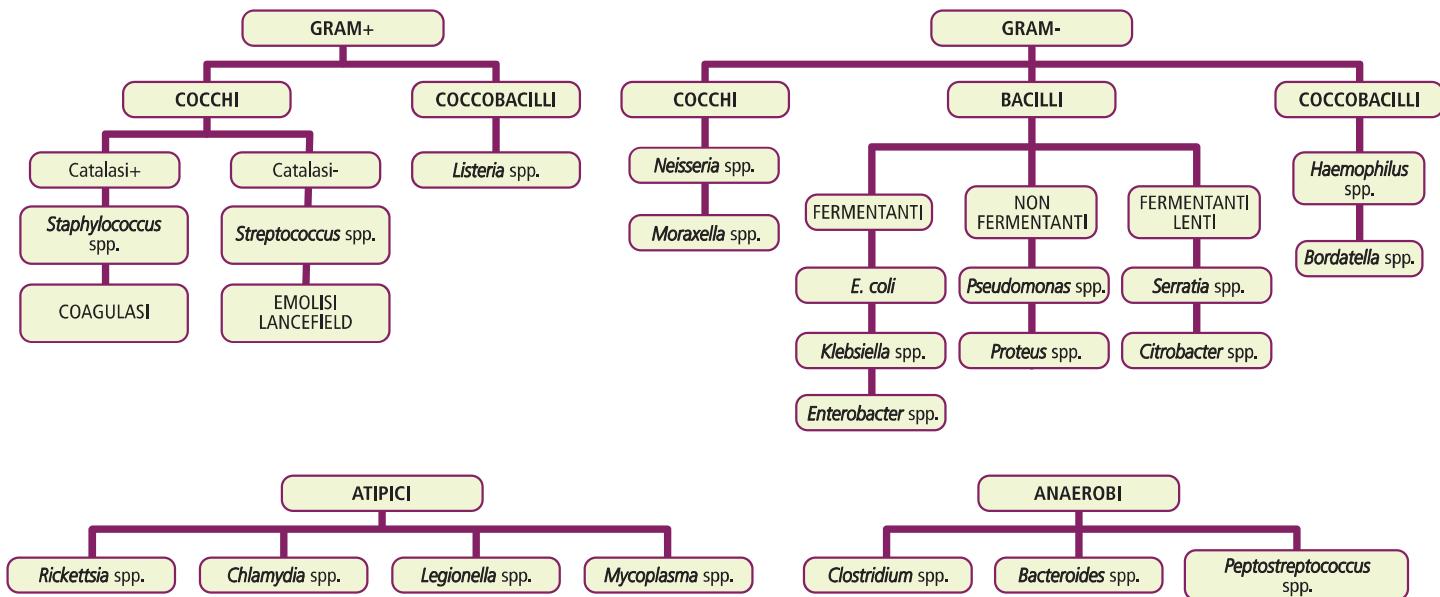


Figura 1.2: Classificazione dei batteri.

### Invasione

Molti batteri hanno la capacità d'invadere in profondità i tessuti e di moltiplicarsi al loro interno come si verifica, ad esempio, nelle infezioni da pneumococco, meningococco, *H. influenzae* B, *E. coli* K1 (in questi casi l'invasività è in relazione con la capsula antifagocitaria caratteristica di questi batteri).

### Risposta infiammatoria

Contribuisce in misura maggiore o minore alla distruzione tessutale e alla comparsa di segni e sintomi della malattia infettiva, mediante produzione di citochine e rilascio di prodotti tossici dalle cellule infiammatorie attivate, capaci di danneggiare cellule e tessuti.

## 1.2. Antibiotici

### Classificazione

Una delle principali classificazioni degli antibiotici è quella che prevede la loro suddivisione in base al meccanismo di azione. Secondo questa classificazione, tutti gli antibiotici possono appartenere a una delle seguenti classi:

- *inibitori della sintesi della parete cellulare*, i quali agiscono inibendo il processo di biosintesi del peptidoglicano (beta-lattamici, glicopeptidi);
- *inibitori della sintesi proteica*, i quali agiscono a livello della subunità ribosomiale batterica 30S (aminoglicosidi, tetracicline, glicicline) o 50S (macrolidi, lincosamidi, oxazolidinoni, cloramfenicolo);
- *inibitori del metabolismo cellulare*, ed in particolare della produzione di acido folico (sulfamidici, come il sulfametossazolo; trimetoprim); N.B.: le due molecole comprese nella associazione cotrimossazolo (TMP-SMX, Bactrim ®) – ossia il trimetoprim (TMP) e il sulfametossazolo (SMX) – prese separatamente hanno un effetto batteriostatico, mentre associate diventano rapidamente battericidi;
- *inibitori della sintesi di acidi nucleici* (chinoloni, rifamicine, metronidazolo, nitrofurantoina);
- *farmaci che alterano la permeabilità di membrana* (polimixine, lipopeptidi).

### Ricorda...

Sulfametossazolo e trimetoprim sono usati insieme e la loro associazione prende il nome di **cotrimossazolo**

Gli antibiotici che inibiscono la sintesi proteica (ad eccezione degli aminoglicosidi) sono farmaci *batteriostatici*, ovvero in grado di inibire temporaneamente la proliferazione batterica. Al contrario, gli antibiotici appartenenti a tutti gli altri gruppi e gli aminoglicosidi sono farmaci *battericidi*, capaci cioè di provocare la lisi della cellula batterica. A volte, tuttavia, questa distinzione perde di significato, poiché l'attività batteriostatica o battericida di un antibiotico può dipendere dalla suscettibilità del microrganismo al farmaco e dalle concentrazioni di farmaco raggiunte nel sito di infezione.

### Elementi di farmacodinamica

Dal punto di vista farmacodinamico gli antibiotici vengono suddivisi in farmaci *tempo-dipendenti* e *concentrazione-dipendenti*. Gli antibiotici *tempo-dipendenti* esercitano l'attività anti-batterica in funzione del tempo: la loro concentrazione plasmatica deve risultare costantemente superiore alla MIC (*minimal inhibitory concentration*), ovvero la più bassa concentrazione di antibiotico in grado di inibire la crescita in vitro di un microrganismo. A questo gruppo appartengono i beta-lattamici e i glicopeptidi. Gli antibiotici *concentrazione-dipendenti* esercitano, invece, un effetto anti-batterico tanto maggiore quanto più grande è il picco di concentrazione plasmatica raggiunto, e non richiedono generalmente la ripetizione della dose giornaliera a seconda dell'emetita plasmatica. A questo gruppo appartengono aminoglicosidi e fluorochinoloni. In conclusione, mentre l'attività degli antibiotici *tempo-dipendenti* è ottimale dopo infusione continua o a seguito di dosi frazionate, l'attività degli antibiotici *concentrazione-dipendenti* viene massimizzata con dosi più elevate di farmaco in intervalli di tempo più distanziati.

### Elementi di farmacocinetica

Gli antibiotici che agiscono a livello intracellulare (nucleo, ribosomi) sono molecole liposolubili, capaci di attraversare la membrana cellulare: hanno buona biodisponibilità per via orale (eccetto gli aminoglicosidi) e il loro metabolismo è principalmente epatico. Gli antibiotici che agiscono a livello della parete cellulare (beta-lattamici e glicopeptidi) e gli aminoglicosidi sono molecole

idrosolubili, che non attraversano la membrana plasmatica. Di conseguenza la via di somministrazione preferita, spesso, è endovenosa e quella di eliminazione renale.

(Vedere le Tabelle 1.1 e 1.2 alla pagina successiva)

### Resistenza agli antibiotici

La resistenza antibiotica di un microrganismo indica la sua capacità di resistere all'azione di uno o più agenti antibiotici. La resistenza può variare enormemente tra specie batteriche diverse, ma anche all'interno della stessa specie, questo perché i meccanismi di resistenza agli antibiotici possono essere intrinseci a una specie batterica (*resistenza primaria*), oppure acquisiti. La resistenza primaria può essere sostenuta da differenti meccanismi, i principali includono: inattivazione dell'antibiotico (dovuta a geni cromosomici che codificano per enzimi idrolitici), efflusso attivo (mediante pompe di efflusso), ridotta captazione dell'antibiotico (ne è un esempio la ridotta permeabilità della membrana esterna dei batteri Gram-negativi per alcune classi di antibiotici).

La *resistenza acquisita* invece riguarda lo sviluppo di resistenza a un antibiotico in una popolazione batterica originariamente sensibile. Questo tipo di resistenza può essere sostenuta sia da geni localizzati nel cromosoma batterico sia di origine plasmidica. Nel primo caso (meno frequente) è dovuta a mutazioni *de novo* nei geni cromosomici. Nel secondo caso (più frequente) la resistenza è determinata dall'acquisizione di geni da altri batteri mediante coniugazione, trasformazione o trasduzione. I meccanismi più frequentemente coinvolti sono la modificazione del target di azione del farmaco, l'inattivazione enzimatica dell'antibiotico e l'efflusso attivo.

Inoltre i meccanismi di resistenza possono essere espressi costantemente nel tempo (*resistenza costitutiva*) oppure la loro espressione può essere indotta dall'esposizione all'agente specifico.

### Antibiotici $\beta$ -lattamici

Tutti gli antibiotici beta-lattamici agiscono attraverso il legame con le transpeptidasi batteriche, anche dette PBP, penicillin-binding-proteins, inibendo la sintesi dei legami peptidici crociati tra le catene del peptidoglicano (**SSM14, M, 10**). Hanno attività battericida in quanto inibiscono la sintesi della parete cellulare. I beta-lattamici includono le penicilline, le cefamicine, le cefalosporine, i carbapenemi e i monobattamici.

### Penicilline

Le penicilline sono caratterizzate da un punto di vista chimico dalla presenza del nucleo centrale penamico (acido 6-ammino-penicillanico, o *penam*) e sono classificate a seconda dello spettro di azione in penicilline naturali, penicilline anti-stafilococche, penicilline ad ampio spettro e penicilline *anti-Pseudomonas*.

#### - Penicilline naturali e derivati

La *penicillina G* (o benzil-penicillina) costituisce la principale penicillina naturale, e deriva direttamente dalla fermentazione del fungo *Penicillium chrysogenum*. Il suo spettro di azione comprende cocci Gram-positivi (in particolare streptococchi), bacilli Gram-positivi anaerobi (in particolare clostridi e actinomiceti), alcuni batteri Gram-negativi (*N. meningitidis*) e spirochete (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*). La penicillina G, tuttavia, rimane l'antibiotico di prima scelta solo in un numero limitato di infezioni, tra cui si annoverano la sifilide, le infezioni da clostridi e l'actinomicosi. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa (multiple somministrazioni giornaliere) o per via intramuscolare (preferibilmente in formulazione depot: procaina o benzatina). La *penicillina V*, che con la penicillina G condivide lo spettro antibatterico, è disponibile nella sola formulazione orale ed è in effetti stabile a pH acido (a differenza della penicillina G).

#### - Penicilline anti-stafilococciche

Appartengono a questo gruppo *oxacillina*, *(flu)cloxacillina*, *meticillina* e *nafcillina*, accomunate dall'eccellente attività contro gli stafilococchi coagulasi-positivi (*S. aureus*) e coagulasi-negativi, ivi inclusi i ceppi produttori di penicillinas. Quando *S. aureus* risulta sensibile a questi farmaci prende il nome di *MSSA* (stafilococco aureo meticillino-sensibile).

#### - Penicilline ad ampio spettro

Le penicilline appartenenti a questo gruppo (amoxicillina, ampicillina) sono molecole di semisintesi, stabili a pH acido e dotate di spettro di azione più ampio rispetto alle penicilline sopra descritte. L'*amoxicillina* ha un'eccellente biodisponibilità se somministrata per via orale, e rappresenta il farmaco di scelta per numerose infezioni. L'*ampicillina*, invece, deve essere somministrata per via parenterale e costituisce la terapia di prima linea nelle infezioni da *Listeria monocytogenes* ed *Enterococcus faecalis* (entrambi resistenti intrinsecamente alle cefalosporine). Al fine di allargare ulteriormente lo spettro di azione antimicrobica, includendo ceppi produttori di beta-lattamasi (Gram-

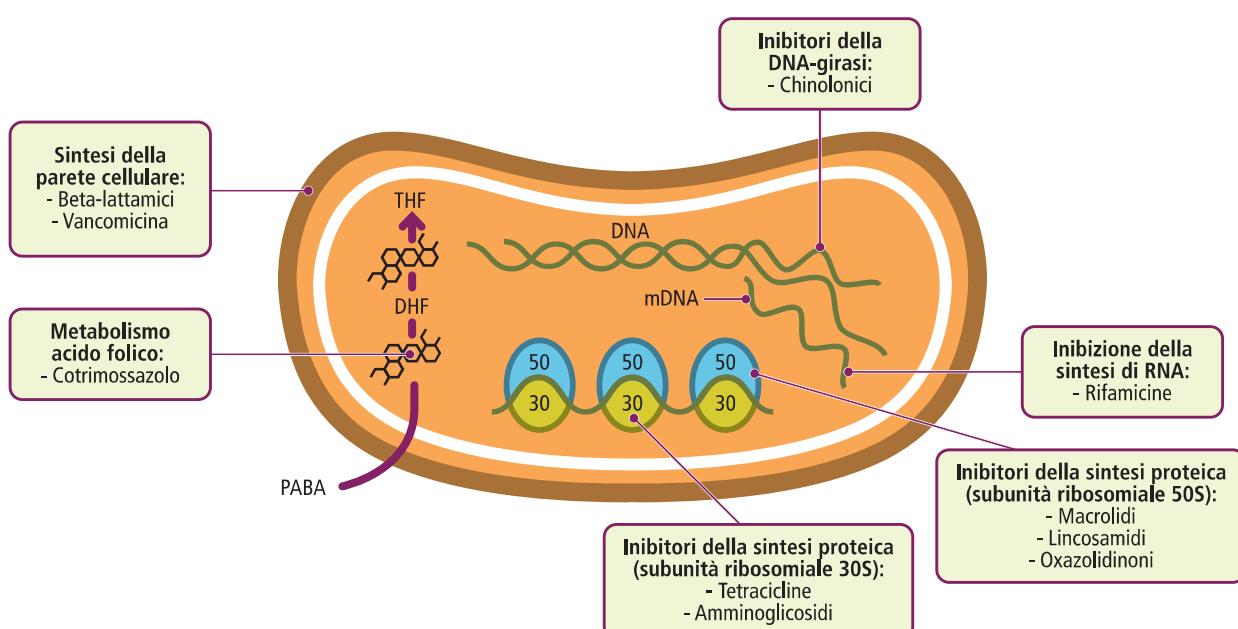


Figura 1.3: Meccanismo di azione delle principali classi di antibiotici.

ADEGUAMENTO DOSE	ANTIBIOTICO
Non necessaria	Linezolid Clindamicina Metronidazolo Azitromicina Ceftriaxone
Adeguamento richiesto solo nell'insufficienza renale grave (ClCr <30)	Ciprofloxacina Daptomicina TMP/STX
Adeguamento richiesto nell'insufficienza renale moderata (ClCr <50)	Penicillina Amoxicillina Piperacillina Cefepime Cefazolina Ceftazidima Levofloxacina Imipenem Meropenem
Evitare nell'insufficienza renale e monitorare funzionalità renale e dosaggio plasmatico anche nei soggetti non nefropatici	Gentamicina Amikacina Tobramicina Vancomicina

Tabella 1.1: Adeguamento della dose di antibiotico alla funzione renale.

ANTIBIOTICI BATTERICIDI	ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI
Aminoglicosidi Beta-lattamici Fluorochinolонici Fosfomicina Glicopeptidi Lipopeptidi Metronidazolo Rifampicina	Cloramfenicolo Macrolidi Lincosamidi (clindamicina) Oxazolidinoni (linezolid) Sulfamidici Tetracicline e glicilcicline Trimetoprim

Tabella 1.2: Attività antibiotica (alcuni farmaci possono espletare azione battericida nei confronti di alcuni microrganismi e batteriostatica nei confronti di altri o rientrare nell'una o nell'altra classe a seconda della dose somministrata).

positivi e negativi, aerobi e anaerobi), frequentemente queste penicilline vengono somministrate in associazione a inibitori delle beta-lattamasi, in grado di legarsi irreversibilmente ad esse ed inattivandole (acido clavulanico con amoxicillina, sulbactam con ampicillina). **(SSM16, G, 14)**

#### - Penicilline anti-Pseudomonas

Si tratta di antibiotici a largo spettro di azione, che include cocci Gram-positivi, bacilli enterici Gram-negativi, anaerobi stretti (*Bacteroides* spp.) e soprattutto *Pseudomonas aeruginosa*, caratteristica quest'ultima che condividono con alcune cefalosporine di III o IV generazione (ceftazidime e cefepime) e gran parte dei carbapenemi (meropenem ed imipenem/cilastatina). Appartengono a questo gruppo la *piperacillina* e la *ticarcillina*, somministrate per via parenterale e per lo più in combinazione con inibitori delle beta-lattamasi (piperacillina/tazobactam, ticarcillina/acido clavulanico).

### Cefalosporine

Le cefalosporine esplicano un'azione battericida e, sulla base dello spettro di attività antimicrobica e delle caratteristiche farmacocinetiche, possono essere distinte in preparati di prima, seconda, terza, quarta, quinta e ultima generazione. In generale, mentre le prime cefalosporine hanno un'ottima azione contro

i Gram-positivi (rappresentano un'alternativa alle penicilline), le cefalosporine di III e IV generazione si caratterizzano per la loro elettiva attività contro i Gram-negativi.

#### - Cefalosporine di 1<sup>a</sup> generazione

Sono dotate di ottima attività contro i Gram-positivi. Appartengono a questo gruppo la cefazolina e la cefalexina. Cefazolina si utilizza per le infezioni da *S. aureus* meticillino-sensibile e nella profilassi pre-operatoria.

#### - Cefalosporine di 2<sup>a</sup> generazione

Hanno una buona attività contro i Gram-positivi e una debole attività contro i Gram-negativi (superiore rispetto alle cefalosporine di I generazione). Appartengono a questo gruppo il cefuroxime e la cefoxitina. Ricordare che la cefoxitina è la cefalosporina con maggiore attività anaerobica.

#### - Cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione

Hanno una ottima attività contro la maggior parte dei batteri Gram-negativi (bacilli enterici, *Neisseria*) e conservano una discreta attività contro alcuni Gram-positivi (pneumococco). Appartengono a questa categoria il ceftriaxone e il ceftazidime, che si possono distinguere poiché il secondo, a differenza del primo, ha attività *anti-Pseudomonas*. Recentemente è stato introdotto sul mercato ceftazidime-avibactam che possiede un'ottima attività contro i bacilli Gram-negativi MDR, produttori di beta-lattamasi (compresa KPC).

#### - Cefalosporine di 4<sup>a</sup> generazione

Il cefepime, che costituisce il principale antibiotico appartenente a questo gruppo, è dotato di ottima attività contro i Gram-negativi, compreso *Pseudomonas*, e conserva una buona attività contro i Gram-positivi.

#### - Cefalosporine di 5<sup>a</sup> generazione

Ceftarolina: attività nei confronti dei cocci Gram-positivi resistenti (MRSA, stafilococchi coagulasi-negativi).

Ceftobiprololo: attività contro MRSA ed enterobatteri.

Ceftolozano: attività contro enterobatteri MDR e anaerobi.

#### - Altre cefalosporine

Cefiderocol: è una cefalosporina di ultima generazione, recentemente approvata in Italia, con attività contro organismi aerobi Gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o carbapenemasi (ad esempio *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumanii*).

### Carbapenemi

Imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem sono  $\beta$ -lattamici il cui spettro d'azione è piuttosto ampio e comprende gran parte dei batteri Gram-negativi, Gram-positivi e anaerobi. Sono efficaci anche contro i microrganismi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Tuttavia, non sono efficaci contro micoplasmi, *Stenotrophomonas*, stafilococchi meticillino-resistenti ed *E. faecium*.

Come nel caso delle altre classi di antibiotici beta-lattamici, anche i carbapenemi possono essere utilizzati in associazione con inibitore delle carbapenemasi. Ne è un esempio l'associazione di meropenem e vaborbactam utilizzato in caso di infezioni delle vie urinarie e polmoniti nosocomiali sostenute da *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi.

Ertapenem è l'unico carbapenem che non copre *Pseudomonas*, e non viene pertanto generalmente impiegato per le infezioni acquisite in ambito ospedaliero.

### Monobattami

Aztreonam presenta uno spettro simile a quello della ceftazidima ed è altrettanto efficace contro *Pseudomonas*. Offre il vantaggio di rispettare la flora Gram-positiva e non produce reazioni allergiche crociate con gli altri  $\beta$ -lattamici.

PRODUZIONE DI BETA-LATTAMASI		
BETA-LATTAMASI	SUBSTRATO	OPZIONI TERAPEUTICHE
<b>BETA-LATTAMASI A SPETTO RISTRETTO</b>	Penicilline Cefalosporine di I generazione Alcune cefalosp. di II generazione	Inibitori delle beta-lattamasi Cefalosporine di III-IV gen.
<b>BETA-LATTAMASI A SPETTO ESTESO (ESBL)</b>	Penicilline Cefalosporine di II generazione Cefalosporine di III-IV generazione Monobattami	Carbapenemi Ceftazidime/avibactam Ceftolozane/tazobactam Cefiderocol
<b>CARBAPENEMASI</b>	Penicilline Cefalosporine Carbapenemi Monobattami (+/-)	Ceftazidime/avibactam Ceftolozane/tazobactam Meropenem/vaborbactam Colistina + meropenem Colistina + tigeciclina Cefiderocol

Tabella 1.3: Classificazione delle beta-lattamasi.

FARMACO	CLASSE	SPETTO	INDICAZIONI
<b>Vancomicina, teicoplanina</b>	Glicopeptidi	Solo Gram+ (aerobi o anaerobi)	Prima scelta in caso di infezione da MRSA
<b>Linezolid</b>	Ossazolidinoni	Gram+, Legionella, micobatteri	Polmonite
<b>Daptomicina</b>	Lipopeptide	Solo Gram+	Batteriemia ed endocardite
<b>Tigeciclina</b>	Glicilciclina	Gram+, aerobi, enterobatteri	Infezione intra-addominale
<b>Ceftobiprole</b>	Cefalosporina 5 <sup>a</sup> generazione	Gram+, Enterobatteri, <i>Pseudomonas</i>	Polmonite acquisita in ospedale (HAP) e polmonite acquisita in comunità (CAP)
<b>Telavancina, dalbavancina</b>	Lipoglicopeptidi	Cocchi Gram+	Infezioni di cute e tessuti molli

Tabella 1.4: Caratteristiche dei principali antibiotici impiegati in caso di infezioni da batteri Gram-positivi multiresistenti. MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

### Meccanismi di resistenza

I batteri possono sviluppare resistenza ai beta-lattamici mediante *riduzione della penetrazione* dell'antibiotico, *modificazione del target* e *inattivazione enzimatica*.

Nel primo caso, la membrana esterna dei bacilli Gram-negativi rappresenta una barriera effettiva alla penetrazione dei beta-lattamici, il cui passaggio avviene solamente attraverso canali di membrana definiti porine, la mutazione di queste può comportare resistenza ai beta-lattamici.

Nel secondo caso, mutazioni dei geni codificanti le *penicillin binding proteins* (PBPs) possono ridurre la loro affinità agli antibiotici. Questo meccanismo è responsabile della resistenza acquisita alle penicilline degli pneumococchi e della resistenza intrinseca degli enterococchi alle cefalosporine e dell'*Enterococcus faecium* all'ampicillina. Anche la comparsa di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), responsabile di infezioni severe nosocomiali o comunitarie con ridotte risorse terapeutiche, è riconducibile a questo meccanismo. L'acquisizione da parte di *Staphylococcus aureus* del gene *mecA*, codificante per una PBP a bassa affinità, conferisce resistenza alle penicilline anti-stafilococciche e alle cefalosporine.

Infine, il meccanismo di resistenza più comune è rappresentato dalla produzione di beta-lattamasi. Le beta-lattamasi sono enzimi che degradano l'anello beta-lattamico delle penicilline (penicillinas) e/o delle cefalosporine (cefalosporinas).

Le beta-lattamasi cromosomiche sono spesso sintetizzate in presenza di antibiotici. L'uso di cefalosporine di terza generazione in caso di infezione da *Enterobacteriaceae*, per esempio, può indurre l'espressione del gene cromosomico *AmpC* codificante per una cefalosporinasi. Altre specie batteriche invece, come nel caso di *Klebsiella pneumoniae*, producono costitutivamente una penicillinas cromosomica (codificata dal gene *shv*).

Le beta-lattamasi codificate da geni plasmidici dei batteri Gram-negativi tipicamente sono in grado di idrolizzare penicilline e buona parte delle cefalosporine delle prime generazioni. Tuttavia, è stata evidenziata la recente comparsa di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) capaci di inattivare le cefalosporine di terza e quarta generazione e i monobattami. Sono stati identificati vari tipi di ESBL con diversa attività contro i beta-lattamici e differente distribuzione geografica.

Negli ultimi anni stanno emergendo, sempre più frequentemente, batteri produttori di enzimi in grado di idrolizzare i carbapenemi. Questi enzimi, definiti carbapenemasi, sono stati identificati in alcuni batteri della famiglia delle *Enterobacteriaceae* (per esempio *K. pneumoniae carbapenemase* [KPC]). Significativa è la scoperta di una carbapenemasi plasmidica (*New-Delhi metallo-lactamase 1*) che conferisce una resistenza a tutti gli antibiotici, ad eccezione di tigeciclina e colistina. La **Tabella 1.3** illustra i principali tipi di beta-lattamasi, il loro substrato d'azione e le risorse terapeutiche impiegabili. Una panoramica degli antibiotici utilizzati oggi nelle infezioni da batteri multiresistenti è invece riportata nella **Tabella 1.4**.

## Effetti avversi

L'effetto avverso ai  $\beta$ -lattamici più temuto è la reazione allergica (reazione di ipersensibilità di tipo I IgE mediata). Si osserva nell'1-4% dei casi e nello 0,4-0,15% in forma anafilattica. Solo il 10-20% dei pazienti che affermano di essere allergici risulta positivo al test cutaneo e i pazienti con prova negativa raramente reagiscono nei trattamenti successivi.

Una piccola percentuale (<2%) dei pazienti allergici alla penicillina reagisce anche alle cefalosporine o ai carbapenemi. Le reazioni possono essere crociate tra le varie beta-lattamine. L'aztreonam in questi casi è sicuro, tuttavia sono stati riportati casi di cross-reattività in pazienti allergici alla ceftazidima, poiché questi due farmaci presentano una catena laterale identica. In alcuni casi possono inoltre verificarsi reazioni di ipersensibilità di tipo II; queste si manifestano tipicamente con anemia emolitica o piastrinopenia autoimmuni.

Altri effetti avversi includono i disturbi gastrointestinali, tra cui la nausea, il vomito e la diarrea (compresa la colite da *C. difficile*). Inoltre possono verificarsi reazioni cutanee anche gravi (quali la sindrome di Steven-Johnson e la necrolisi epidernica tossica). Raramente si verificano convulsioni (alte dosi di penicillina G, imipenem). Penicillina, amoxicillina, ampicillina (assieme all'eritromicina) sono considerati sicuri in gravidanza ed allattamento per l'FDA. Infine è bene ricordare che l'assunzione di ampicillina o altri beta-lattamici in corso di infezione da virus di Epstein-Barr o da Citomegalovirus può determinare la comparsa di un eritema maculo papulare di tipo morbilliforme.

## Glicopeptidi

Il principale antibiotico di questo gruppo è la vancomicina che talora può essere sostituita dalla teicoplanina.

I glicopeptidi sono farmaci battericidi che inibiscono la sintesi del peptidoglicano della parete cellulare, legandosi all'estremità D-alanina del pentapeptide e bloccando l'aggiunta di nuove unità alle catene lineari.

La vancomicina è il farmaco di prima scelta nelle infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti o *Enterococcus faecium* e nelle infezioni gravi da batteri Gram-positivi in pazienti allergici alla penicillina. Per via orale è la terapia di prima linea nella colite da *C. difficile*. Non è attivo contro i batteri Gram-negativi.

La resistenza è dovuta a enzimi, codificati da plasmidi, che sostituiscono la D-alanina con il D-lattato nel pentapeptide del peptidoglicano inibendo il legame del farmaco. Questo meccanismo è stato descritto per la prima volta negli enterococchi nel 1988 e si pensava riguardasse solo questa specie batterica fino al 2002, quando sono stati descritti diversi ceppi di *S. aureus* e *S. epidermidis* resistenti alla vancomicina con un meccanismo simile.

L'effetto avverso più frequente della vancomicina è la "sindrome dell'uomo rosso" che sembra essere provocata dal rilascio di istamina. Di solito è lieve e si prevede con il rallentamento della velocità di infusione e la somministrazione di antistaminici. La vancomicina può essere nefrotossica, in particolare se associata ad altri antibiotici (gentamicina) e richiede monitoraggio della funzionalità renale, tramite dosaggio di creatinina ed azotemia, e dei valori ematici di vancomicina (vancocinemia). Raramente può indurre ototossicità.

## Lipoglicopeptidi

Sono antibiotici battericidi, derivati dei glicopeptidi, con cui condividono il meccanismo d'azione. Appartengono a questa classe la dalbavancina e la telavancina, indicate nel trattamento di infezioni sostenute da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

## Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi sono inibitori della sintesi proteica e, come le tetracicline, agiscono sulla subunità 30S dei ribosomi batterici. Rappresentano l'unico gruppo di farmaci battericidi tra gli antibiotici che inibiscono la sintesi proteica. Il loro spettro di azione è prevalentemente orientato nei confronti dei batteri Gram-negativi aerobi, sono scarsamente efficaci nei confronti degli streptococchi e costantemente inattivi nei confronti degli anaerobi. Le principali indicazioni, infatti, riguardano le infezioni gravi da Gram-negativi (ad eccezione di quelle del sistema nervoso centrale).

La loro biodisponibilità dopo somministrazione per via orale è pressoché nulla in quanto non vengono assorbiti nel tratto digerente e devono essere somministrati per via parenterale. L'eliminazione è prevalentemente renale.

A questa classe appartengono la gentamicina, l'amikacina e la streptomicina e la tobramicina. Mentre la gentamicina è il farmaco più largamente impiegato nella pratica clinica, l'amikacina (essendo resistente all'inattivazione enzimatica di alcune adenilasi e fosforilasi) è solitamente riservata alle infezioni da germi multiresistenti.

La streptomicina, invece, è ancora un farmaco di prima scelta per tularemia, peste e brucellosi ed è un farmaco di seconda linea nella tubercolosi.

Gli effetti avversi più frequenti degli aminoglicosidi sono nefrotossicità, solitamente reversibile con la sospensione del farmaco, e ototossicità (uditiva o vestibolare), che può essere irreversibile.

## Macrolidi

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono inibendo la sintesi proteica dei batteri, mediante il legame alla subunità ribosomiale 50S. Il capostipite è l'eritromicina, un farmaco a breve emivita, al quale negli ultimi anni si sono aggiunti preparati più maneggevoli e dotati di migliori caratteristiche farmacocinetiche (claritromicina ed azitromicina, entrambi a lunga emivita). Vengono somministrati prevalentemente (ma non esclusivamente) per via orale, hanno una buona diffusione tissutale (soprattutto a livello polmonare), ma non superano la barriera emato-liquorale. Il loro metabolismo avviene a livello epatico e l'escrezione è prevalentemente biliare.

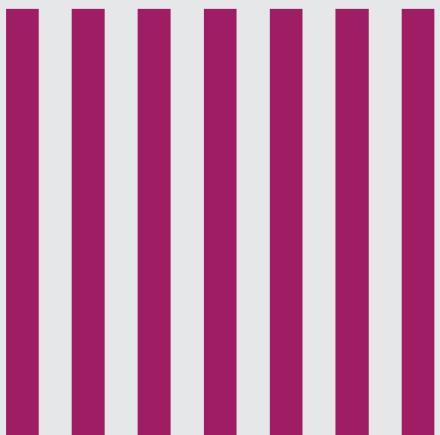
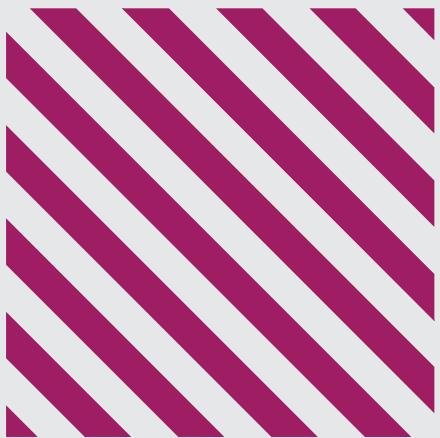
Il loro spettro di azione comprende cocci Gram-positivi e Gram-negativi, batteri atipici (rickettsie, micoplasmi, clamidie e legionelle) e alcuni patogeni intracellulari (brucelle, micobatteri non tubercolari).

Gli effetti avversi più frequenti dei macrolidi sono di natura gastrointestinale (fino al 50% dei pazienti). L'azitromicina e la



Figura 1.4: Fototossicità.

# Malattie Infettive e Microbiologia



Accademia Italiana  
Medici Specializzandi