

relazioni

SESSIONE 4

Le resistenze antibatteriche e antivirali

Giovedì 10 giugno 2004, 9.00-13.00, Sala D

S4.1

STREPTOCOCCUS PYOGENES ED ERITROMICINO-RESISTENZA

Varaldo P.E.

*Istituto di Microbiologia e Scienze Biomediche.
Università Politecnica delle Marche, Ancona.*

Fra le antibiotico-resistenze emergenti nei patogeni comunitari, la resistenza di *S. pyogenes* all'eritromicina costituisce un problema specifico e particolarmente rilevante per l'Italia, dove raggiunge incidenze fra le più elevate al mondo (>40% in uno studio multicentrico della fine degli anni '90, contro percentuali <5% in gran parte degli altri Paesi). Incidenze di resistenza così elevate suscitano ovviamente grande preoccupazione, tanto più in un Paese come l'Italia dove, per motivi più o meno condivisibili (fra i quali l'indisponibilità della penicillina V), i macrolidi sono usati molto più che altrove nel trattamento della faringite da *S. pyogenes*. Inizialmente, l'emergere di un problema così rilevante finì per suscitare una serie di approcci tanto numerosi quanto non sempre ineccepibili dal punto di vista metodologico, per non parlare di iniziative legate a contrapposti interessi aziendali. Ora, a distanza di qualche anno, appare possibile ed opportuna un'obiettivo messa a punto su questo importante (soprattutto in Italia) problema di antibiotico-resistenza: tanto più che, in questi anni, diversi laboratori italiani hanno saputo cogliere l'opportunità offerta da questa situazione unica del nostro Paese per studiare e spiegare molti aspetti della eterogeneità fenotipica e genotipica, delle dinamiche epidemiologiche, dei meccanismi molecolari e delle basi genetiche di questa resistenza. Fra i risultati più significativi di questi recenti studi vale la pena di ricordare (i) la scoperta e la caratterizzazione dell'elemento genetico su cui è situato il gene *mef(A)*, responsabile del principale

sistema di efflusso dell'eritromicina; (ii) la scoperta di altri elementi genetici in cui *mef(A)* è associato a determinanti di resistenza ad altri antibiotici; (iii) la dimostrazione di un ruolo svolto da altri sistemi di efflusso; (iv) la documentazione di nuovi meccanismi di trasferimento e diffusione della resistenza; (v) la messa a punto di nuovi ed originali sistemi di tipizzazione; (vi) la scoperta di un'associazione fra eritromicina-resistenza e capacità di invadere cellule respiratorie, particolarmente preoccupante in quanto i ceppi resistenti/invasivi (in grado di sfuggire ai beta-lattamici grazie alla localizzazione intracellulare e ai macrolidi grazie alla resistenza) potrebbero essere più difficili da eradicare ed aver facilitato la grande diffusione di ceppi resistenti nel nostro Paese.

S4.2

ENTEROCOCCHI E VANCOMICINA-RESISTENZA: SPECIFICITÀ ITALIANE DI UN PROBLEMA GLOBALE

Pantosti A., Caprioli A.

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Benché la vancomicina sia stata messa in commercio negli anni 50, il suo uso non è stato molto frequente fino agli anni 70-80, quando la diffusione di ceppi di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina e la necessità di trattare le coliti da antibiotici associate al *Clostridium difficile*, hanno richiesto l'uso massiccio di questo antibiotico. Nel giro di un decennio, sono emersi soprattutto negli ospedali degli Stati Uniti ceppi di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE). I VRE sono frequenti soprattutto tra i ceppi di *E. faecium*, una specie spesso resistente anche ad ampicillina e aminoglicosidi.

La frequenza dei VRE è aumentata considerevolmente negli anni: tra gli enterococchi isolati dal sangue negli USA è passata da 0% nel 1989 al 27.5% nel 2002.

In Europa, fino agli anni 90, i VRE sono stati isolati soprattutto da animali da allevamento e da portatori sani a livello intestinale.

Questo differente quadro è stato attribuito da una parte al minore uso di vancomicina in ambito ospedaliero, dall'altro dall'ampia utilizzazione dell'avoparcina, un antibiotico analogo alla vancomicina, come promotore di crescita nell'allevamento avicolo e suinicolo fino al 1997.

La presenza di VRE nelle feci di polli e suini e nei prodotti carnei derivati è stata documentata anche in Italia: la frequenza di isolamento si è ridotta dopo il bando dell'avoparcina da parte dell'Unione Europea, ma non si è azzerata. Per quanto riguarda la situazione delle infezioni da VRE in ambito umano, in Italia negli anni 90 sono stati descritti rari casi sporadici e alcuni focolai nosocomiali.

Nel 1995 la proporzione di VRE tra gli enterococchi isolati da infezioni in uno studio multicentrico era del 7%, con un range da 0 al 36% a seconda degli ospedali. Nel corso della sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS (2001-2002) è emersa una quota importante di VRE tra i ceppi isolati da sangue: 18% per la specie *E.faecium*.

Anche se una sovrastima dovuta alla segnalazione più attenta di ceppi "problematici" non può essere esclusa, questo dato è in accordo con il 19% di infezioni da VRE in Italia secondo uno studio europeo sui reparti a rischio, e appare decisamente superiore alla media degli isolamenti di VRE *E.faecium* da sangue nella maggior parte dei paesi europei (<10%) riportata dall'EARSS per il 2002.

Studi di tipizzazione molecolare hanno permesso di riconoscere un gruppo clonale di *E.faecium* portatore del gene *vanA*, che conferisce alta resistenza a vancomicina e teicoplanina, circolante in ospedali localizzati in diverse aree geografiche italiane.

Questo clone ha caratteristiche simili a quelle del clone epidemico più diffuso negli ospedali degli Stati Uniti: resistenza a beta-lattamici e aminoglicosidi e presenza del gene *esp*, marcatore di diffusività nosocomiale.

Dal momento che i ceppi di *E.faecium vanA*-positivi di provenienza animale sono risultati spesso sensibili a beta-lattamici e aminoglicosidi, e sempre *esp*-negativi, appare poco probabile un trasferimento diretto dagli animali di ceppi VRE causa di infezioni gravi nell'uomo.

S4.3

STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILLINO-RESISTENTE: CARATTERISTICHE, EVOLUZIONE E IPOTESI PER IL FUTURO

Stefani S.

Dipartimento di Scienze Microbiologiche -
Università degli Studi di Catania

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) in relazione al numero di fattori di virulenza, alle strategie patogenetiche e alla capacità di sopravvivere e moltiplicarsi in svariati ambienti, risulta essere uno dei microrganismi più "flessibili" fra i patogeni nosocomiali, con recenti e preoccupanti isolamenti in ambito comunitario. Gli MRSA hanno subito una forte spinta evolutiva, mediata principalmente dall'accumulo di geni di resistenza in seguito all'uso di un numero sempre maggiore di agenti antimicrobici, ma nessun altro determinante come l'acquisizione della resistenza alla meticillina, ha consentito di attribuire a questi microrganismi una "individualità" caratteristica nell'ambito della specie *S.aureus*.

Nonostante l'acquisizione esogena di *mecA* e la sua potenziale mobilità, gli MRSA presentano una struttura di popolazione principalmente clonale: evidenze recenti hanno fatto ipotizzare che il locus *mec* sia localizzato in un ristretto gruppo di MRSA strettamente correlati tra loro e la loro fitness elevata possa derivare dal background genetico di cloni virulenti di MSSA nei quali il locus stesso possa essersi integrato a livello cromosomico, evolvendo successivamente nei diversi cloni - circa 5 distribuiti in tutto il mondo - maggiormente adattatisi nel tempo.

MecA risulta parte di un elemento genetico mobile chiamato Staphylococcal Chromosomal Cassette (SCC*mec*), paragonabile ad una isola di patogenicità, con la sostituzione di geni di antibiotico-resistenza anziché di virulenza. Sono stati identificati quattro tipi di SCC*mec*, che in ordine di isolamento del ceppo di riferimento sono: i) SCC*mec* type I (34 Kb) identificato nel primo ceppo di MRSA isolato nel 1961 in UK; ii) SCC*mec* type II (52 Kb) identificato in un ceppo di MRSA isolato nel 1982 in Giappone; iii) SCC*mec* type III (66 Kb) identificato in un ceppo di MRSA isolato nel 1985 in Nuova Zelanda; iv) SCC*mec* type IV (20-24 Kb) identificato in un ceppo di MRSA comunitario. Per rispondere alle domande sulla genetica di popolazione di *S.aureus*, l'analisi di sequenze nucleotidiche ed in particolare di sette geni house-keeping coinvolti nel metabolismo batterico, si è rivelata uno strumento flessibile e potente. Questa tecnica, Multi-Locus-Sequence Typing (MLST), in quanto basata sulla lenta evoluzione del "core" genomico, fornisce dei dati alta-