

Diarree di origine infettiva

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Le diarree infettive sono malattie estremamente frequenti, generalmente autolimitate, che possono rivestire notevole gravità nella prima infanzia e nei soggetti immunocompromessi. Nei paesi in via di sviluppo costituiscono uno dei principali fattori dell'elevata mortalità infantile. Nel grande gruppo delle diarree infettive vengono inquadrare numerose condizioni morbose provocate da batteri, virus e protozoi che, a prescindere dalla localizzazione anatomopatologica (gastro-enterite, entero-colite), spesso mal precisabile, determinano una sintomatologia dominata dalla diarrea. Si definisce diarrea acuta se la durata è ≤ 14 giorni, diarrea persistente se > 14 giorni e diarrea cronica se > 30 giorni.

Eziologia

L'eziologia delle diarree infettive può essere batterica, virale, protozoaria. Tra i batteri responsabili di diarree comunitarie sono da ricordare salmonelle (*S. typhi*; *S. paratyphi A, B e C*; Salmonelle enterocoliche o minori), *Campylobacter*, Shigelle (*Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei*), particolari tipi di *E. coli*, *V. cholerae*, *Yersinia enterocolica* etc.; mentre *Clostridium difficile* è un'importante causa di diarrea nosocomiale. Le più importanti diarree protozoarie sono l'amebiasi, la giardiasi, la criptosporidiosi e la microsporidiosi. Meno rilevante è il ruolo dei miceti; in particolare dubbio è il ruolo di *Candida* nelle sindromi diarroiche. Per quanto riguarda l'etiologia virale delle diarree infettive sono da ricordare i Rotavirus, Norovirus, alcuni

adenovirus, etc. La maggior parte delle diarree infettive dell'adulto sono tossinfezioni e intossicazioni alimentari, in quanto provocate dall'ingestione di cibi o bevande contaminati da microrganismi patogeni o dalle loro tossine. In altri casi, soprattutto nella prima infanzia, la trasmissione è interumana (specie da portatori sani). E' possibile anche la trasmissione da animali di compagnia.

Epidemiologia

Le diarree infettive rappresentano a tutt'oggi una delle prime cause di morbidità e mortalità nel mondo, in particolare in età pediatrica e specialmente in contesti igienico-sanitari scadenti. La via di contagio è quella oro-fecale, ovvero mediante ingestione di alimenti o acque contaminate. La **febbre tifoide** è una malattia diffusa in tutto il mondo con 21 milioni di casi e circa 600.000 decessi l'anno, principalmente nei paesi in via di sviluppo (in Italia 2 casi/100.000 abitanti/anno). Unico serbatoio è l'uomo, malato o portatore asintomatico; *Salmonella typhi* può persistere nell'intestino o nella colecisti, per brevi periodi (portatore convalescente) o per anni e anche per tutta la vita (portatore cronico). I frutti di mare ingeriti crudi o cotti solo in superficie rappresentano, in Italia, uno dei veicoli più importante di salmonelle. Per quanto riguarda le **altre salmonelle** il serbatoio più importante è rappresentato dagli animali domestici (soprattutto pollame, ma anche bovini, ovini, maiali, cani e gatti) ed il contagio avviene per ingestione di carne, uova e latte contaminati. Anche la **shigellosi** è una malattia ubiquitaria, endemica nei Paesi tropicali e temperati, causa annualmente circa 600.000 decessi l'anno (2/3 in bambini di età < 10 anni). Unico serbatoio è l'uomo malato o portatore asintomatico; per provocare la malattia è sufficiente una bassa carica microbica (10^1 - 10^2

microrganismi). La trasmissione è per via oro-fecale, ma nei Paesi occidentali è riconosciuta anche una trasmissione per via sessuale, in particolare tra i maschi omosessuali. Per quanto riguarda il **colera**, l'OMS stima che annualmente vi siano circa 3-5 milioni di casi con 100-300.000 decessi l'anno. I casi si concentrano principalmente in India, Asia sudorientale, Africa sub-Sahariana ove annualmente si registrano epidemie. Principali fonti di contagio sono l'acqua o cibi (pesci, crostacei e molluschi crudi, verdura cruda, latte) contaminati da feci umane con presenza di *V. cholerae* (carica infettante 10^7 - 10^9 vibrioni). Il contagio diretto è raro. Il serbatoio dell'infezione è esclusivamente umano e risulta costituito, oltre che dal malato, dai portatori (soggetti con infezioni subcliniche, convalescenti, portatori asintomatici). I ceppi di *E. coli* **entero-invasivo (EIEC)** sono diffusi in tutto il mondo, ma sono presenti soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove rappresentano la causa dell'1-5% dei casi di diarrea infettiva. Anche i ceppi di *E. coli* **entero-emorragico (EHEC)** sono diffusi in tutto il mondo ma sono i principali responsabili di enterite nei paesi industrializzati. I cibi più incriminati quale sorgente di infezione sembrano essere la carne di manzo poco cotta, il latte non pastorizzato e la verdura cruda. I ceppi di *E. coli* **entero-tossigenico (ETEC)**, principali responsabili della diarrea del viaggiatore, sono presenti in tutto il mondo, anche se maggiormente nei paesi in via di sviluppo a causa dello scarso livello igienico. I ceppi di *E. coli* **entero-patogeno (EPEC)** colpiscono soprattutto comunità pediatriche, provocando diarree epidemiche infantili caratterizzate da una mortalità elevata. I ceppi di *E. coli* **entero-aggregante (EaggEC)** e *E. coli* **diffusamente adesivo (DAEC)** sono stati prevalentemente isolati in paesi in via di sviluppo ed in particolare in America Latina ed Africa. Il *Clostridium difficile* è considerato il principale agente eziologico delle epidemie di diarrea in ambito ospedaliero; è responsabile del 10-20%

dei casi di diarrea da dismicrobismo intestinale associata agli antibiotici, del 50-75% dei casi di colite associata agli antibiotici e di oltre il 90% di quelli di colite pseudomembranosa associata agli antibiotici. Il *C. difficile* può causare colonizzazione intestinale, diarrea, colite e gravi quadri di colite pseudomembranosa. L'**amebiasi** è un'infezione diffusa in tutto il mondo; si stima che circa il 10% della popolazione mondiale ne sia infetta. La prevalenza è maggiore ai tropici e nelle aree subtropicali; in Europa la prevalenza è dello 0.5%. In Italia è diffusa soprattutto nelle regioni meridionali. L'uomo è l'ospite principale; il protozoo può parassitare anche il cane, il gatto, il maiale e la scimmia. La trasmissione avviene per via oro-fecale. L'uomo contrae l'infezione per ingestione di alimenti e/o di acque contaminate da cisti eliminate con le feci da un portatore o da un soggetto sintomatico. Alimenti particolarmente a rischio risultano le verdure crude e i cibi manipolati a lungo (creme, salse, gelati, dolci), nonché il ghiaccio, spesso prodotto con acqua non controllata, dove le cisti resistono al congelamento. Una modalità di contagio interumano diretto è rappresentata dalle pratiche sessuali oro-genitali ed oro-rettali. La giardiasi è una patologia cosmopolita, più diffusa nelle regioni tropicali e subtropicali, dove ogni anno colpisce circa 200 milioni di individui. Tra i protozoi dell'intestino umano è tuttavia quello che viene osservato più spesso anche in zone temperate e fredde, di solito in piccoli focolai (familiari o di comunità), ma talora anche in episodi epidemici. Nei paesi industrializzati circa il 2 % degli adulti e il 6% dei bambini risultano infetti. La trasmissione avviene per via oro-fecale con l'ingestione di cibi e acqua contaminati da materiale fecale contenente le cisti o per trasmissione diretta tra individui con scarsa igiene o attraverso pratiche sessuali oro-genitali ed oro-rettali.

Patogenesi

La comparsa di un'infezione a carico dell'apparato gastrointestinale è condizionata da numerosi fattori legati all'agente infettante e all'organismo ospite, oltre che all'ambiente e al clima che svolgono un ruolo importante per quanto riguarda l'esposizione al contagio. Tra i fattori legati al microorganismo sono da considerare la carica infettante, nonché la capacità di aderire all'epitelio intestinale (adesività), di penetrare nelle cellule della mucosa (invasività) e di elaborare particolari sostanze tossiche. Per quanto riguarda i fattori legati all'ospite sono da ricordare l'acidità gastrica, la motilità intestinale, l'immunità locale e l'azione competitiva della flora batterica saprofita dell'intestino. Pertanto soggetti con ipo/acloridria gastrica, riduzione della peristalsi intestinale, dismicrobismo enterico e deficit di IgA sono soggetti suscettibili alle diarree infettive.

Le diarree infettive (batteriche e virali) possono essere distinte dal punto di vista patogenetico in:

- Diarree da batteri con attività patogena diretta - mediante penetrazione negli enterociti della mucosa intestinale - (es. salmonelle, shigelle, *E. coli* entero-invasivo - EIEC -, etc.);
- Diarree da batteri produttori di tossine citotossiche necrotizzanti (es. *Clostridium difficile*, *E. coli* entero-emorragico - EHEC -, *Sh. dysenteriae* tipo 1);
- Diarree da batteri produttori di tossine citotoniche che agiscono con meccanismo enzimatico senza provocare lesioni cellulari (es. *Vibrio cholerae* O:1 e O:139, *E. coli* entero-tossigeno - ETEC -, etc.);

- Diarree da batteri e virus capaci di determinare danno della superficie assorbente dei villi senza invadere la mucosa (es. *E. coli* entero-patogeno – EPEC -, *E. coli* entero-aggregante - EaggEC -, *E. coli* diffusamente adesivo – DAEC -, Rotavirus Norovirus, etc.);
- Diarree da tossine preformate negli alimenti (es. *Staph. aureus* produttore di enterotossina, etc.).

Per quanto riguarda le diarree protozoarie, le più diffuse sono le infezioni da *Entamoeba histolytica* (amebiasi) e da *Giardia lamblia* (giardiasi). Per quanto riguarda le amebe, una volta ingerite le forme cistiche del protozoo, queste superano la barriera gastrica e si possono trasformare in trofozoiti che, grazie alle proprietà di adesività, citolitiche e proteolitiche, superano lo strato di muco, aderiscono all'epitelio penetrandolo, erodono la lamina propria e, grazie ai movimenti ameboidi, diffondono in direzione laterale nella sottomucosa provocando estese lesioni necrotiche; si forma così l'ulcera a bottone di camicia. Nei casi più gravi i processi necrotico-ulcerativi possono interessare la mucosa a tutto spessore con conseguente perforazione e peritonite amebica. La porzione di intestino interessata è generalmente rappresentata dal colon. Lisando le pareti delle venule della sottomucosa i trofozoiti possono venire trasportati dal torrente sanguigno al fegato, al cuore, al polmone, all'encefalo o in altre sedi provocando ascessi amebici tissutali. Per contro le forme vegetative di *Giardia lamblia* (formatesi a partire da forme cistiche ingerite) rimangono sulla superficie della mucosa senza oltrepassarla e determinando lesioni dei microvilli con alterazioni funzionali degli enterociti cui consegue alterazione del trasporto di acqua ed elettroliti.

In base alle caratteristiche delle feci vengono distinti due tipi fondamentali di diarrea infettiva: a) diarrea non infiammatoria (acquosa), dovuta a microrganismi che non danneggiano le cellule intestinali, ma restano nel lume, producendo esoenterotossine cosiddette “citotoniche” che provocano, mediante meccanismo enzimatico, una ipersecrezione di acqua ed elettroliti ovvero ad agenti che danneggiano i villi e riducono la superficie assorbente; b) diarrea infiammatoria, dovuta a microrganismi che esplicano la loro azione penetrando nelle cellule della mucosa o producendo una tossina citotossica, dotata di azione litica sulle cellule intestinali: in questo caso le feci contengono muco, leucociti e talora sangue. Infine si definisce dissenteria la diarrea con presenza costante di muco e sangue.

Aspetti clinici

Il quadro clinico delle infezioni dell'apparato gastroenterico è uniforme e ripetitivo, in quanto la sintomatologia è dominata dal fenomeno diarrea, associato o non associato a febbre. Dolori addominali, nausea e vomito sono frequenti. La disidratazione severa rappresenta la complicanza più temibile potendo condurre a fenomeni di shock con insufficienza renale.

Per ciò che riguarda le principali **diarree infettive batteriche** nella tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche cliniche. Per quanto concerne le **intossicazioni alimentari**, si definisce tale il quadro clinico provocato da tossine batteriche elaborate al di fuori dell'organismo, presenti negli alimenti ed ingerite come tali. In caso di intossicazione da tossina di S. aureus (termoresistente), il periodo di incubazione è breve (1-10 ore) e la sintomatologia è caratterizzata da nausea, vomito, dolori

addominali crampiformi e diarrea associati o meno a febbre, cefalea ed astenia; tale quadro è generalmente autolimitante. In caso di intossicazione da tossina botulinica, la sintomatologia compare 18-36 ore dopo l'ingestione ed è caratterizzata, oltre che da sintomi gastroenterici (nausea, vomito, diarrea), da disturbi del sistema nervoso periferico (diplopia, alterazione della deambulazione, paralisi dei muscoli fino al coinvolgimento di quelli respiratori) secondari alla neuroinvasità della tossina. Tale quadro è molto grave e necessita di intervento tempestivo con antisieri specifici. Si definisce invece **tossinfezione alimentare** il quadro clinico causato da tossine in parte preformate nell'alimento ed in parte prodotte dal microrganismo presente nel lume intestinale. La tossinfezione da *Clostridium perfringens* si manifesta 6-24 ore dopo l'ingestione del cibo contaminato (carne non adeguatamente trattata al calore o mal refrigerata) con comparsa di dolori addominali crampiformi, nausea e diarrea generalmente autolimitanti. Il *Bacillus cereus* produce due tipi di tossine: la tossina diarroica e la tossina emetizzante. La prima, termolabile, provoca una diarrea acquosa associata a forti dolori addominali entro 6-15 ore dal consumo di alimenti contaminati; rari sono la nausea e il vomito. I sintomi si esauriscono entro 20-24 ore. La tossina emetizzante, termostabile, provoca un quadro molto più acuto con un tempo di incubazione che non supera le 6 ore. I sintomi sono nausea, vomito, dolori addominali crampiformi e diarrea; più rari la febbre, la cefalea e l'astenia.

Nelle **gastroenteriti virali** il periodo di incubazione è breve (24-72 ore, solo eccezionalmente fino a 96 ore). L'esordio clinico è improvviso con nausea, vomito, dolori addominali, diarrea e in alcuni casi febbre moderata. Le feci, di colore giallastro, sono prive di muco e sangue. Il decorso si risolve nel volgere di qualche giorno (2-3 nelle forme da norovirus, fino a 8 in quelle da rotavirus). La malattia predilige

l'infanzia. Nella forma da adenovirus, che interessa preferenzialmente i bambini più piccoli, ai disturbi gastrointestinali possono associarsi sintomi respiratori. Nei lattanti, negli immunocompromessi e negli anziani si può verificare una grave disidratazione.

Per quanto riguarda le principali **diarree infettive protozoarie** sono da ricordare l'amebiasi e la giardiasi. In caso di infezione da *E. histolytica* il periodo di incubazione varia da pochi giorni a circa 4 mesi. L'amebiasi intestinale può decorrere in maniera asintomatica o con sintomi quali dolori addominali crampiformi, tenesmo, flatulenza, diarrea intermittente (con feci talora "schiumose") o vera e propria dissenteria. Nella fase dissenterica acuta può manifestarsi un'amebiasi cutanea prevalentemente a carico della zona perineale con formazioni di ulcere estese ricoperte di essudato contenente trofozoiti. Qualora non o inadeguatamente trattata, l'amebiasi può cronicizzare causando diarrea ricorrente a decorso subdolo, febbre/febbricola, astenia, dimagrimento. L'amebiasi extra-intestinale si localizza principalmente a livello di fegato e polmoni con possibile ascessualizzazione in queste sedi anatomiche. Le complicanze in corso di malattia sono rappresentate da emorragie digestive, colite fulminante con perforazione, peritonite e megacolon tossico. Per quel che riguarda l'infezione da *Giardia lamblia*, la maggior parte delle infezioni decorre in maniera asintomatica. Negli altri casi, dopo un periodo di incubazione che varia da 1 a 3 settimane, compare diarrea con feci schiumose e ricche di grassi, cui si associano dolori epigastrici, anoressia, nausea, meteorismo e sindrome da malassorbimento. Nella fase cronica dell'infezione tali segni e sintomi si presentano in forma attenuata.

Infine è da ricordare la **diarrea del viaggiatore** che è costituita da un quadro clinico dominato da una diarrea ad etiologia infettiva variabile, prevalentemente batterica, ma anche virale o protozoaria e in alcuni casi può essere a etiologia multipla. Colpisce

soggetti che, provenendo da paesi ad alto tenore igienico, si recano in aree in via di sviluppo. La sintomatologia si manifesta nei primi 2-10 giorni del soggiorno e consiste in una diarrea acquosa con dolori addominali e talvolta presenza di febbre; in genere si risolve spontaneamente entro 3-5 giorni.

Diagnosi

In linea generale la diagnosi di diarrea infettiva si basa su un'attenta anamnesi e sull'ausilio fornito dall'esame microscopico diretto e colturale delle feci del paziente. In caso di shigellosi la coprocoltura, costantemente positiva in fase precoce di malattia, è spesso negativa a partire dal 3° giorno di malattia. In caso di colera il vibrione colerico, eventualmente isolato dalla coprocoltura, deve essere distinto dai vibriani non patogeni mediante agglutinazione su vetrino con antisiero specifico. In caso di diarrea da vari ceppi di *E. coli*, la coprocoltura standard non è utile; ma, in caso di sospetto di infezione da ceppi EHEC, deve essere ampliata con la ricerca dei ceppi non fermentanti il sorbitolo; la conferma diagnostica richiede l'agglutinazione mediante antisieri specifici. Per l'infezione da *C. difficile* la diagnosi si basa sulla ricerca delle tossine A e B direttamente in campioni fecali. La diagnosi di intossicazione botulinica la diagnosi si basa sulla sierologia specifica. Le diarree protozoarie possono essere diagnosticate mediante esame a fresco delle feci che mostra la presenza di trofozoiti. In caso di sospetta etiologia virale, sono disponibili test immunoenzimatici per la ricerca dei rotavirus, norovirus, adenovirus e sapovirus e test di agglutinazione al lattice per la ricerca dei rotavirus da eseguire su campioni di feci.

Un discorso particolare necessita la diagnostica della febbre tifoide. L'emocoltura è positiva nell'80-85% dei casi nella prima settimana di malattia, nel 50% durante la seconda settimana e nel 20-30% nella terza; la coprocoltura è positiva nel 20-40% dei casi nella seconda-terza settimana di malattia, ma viene impiegata soprattutto per la ricerca dei portatori asintomatici. La diagnosi sierologica di febbre tifoide si basa sulla dimostrazione nel siero degli anticorpi specifici nei confronti degli antigeni di *S. typhi*. Il metodo più comune è la sieroaagglutinazione (reazione di Widal) che rileva la comparsa di agglutinine anti-O (anticorpi prevalentemente IgM che raggiungono un titolo di 1:100-1:800 e persistono per circa 2-3 mesi) e anti-H (anticorpi prevalentemente IgG che raggiungono un titolo di $\geq 1:800$ e persistono per anni). Questi anticorpi sono presenti nel siero di pazienti affetti da febbre tifoide a partire dall'inizio della seconda settimana di malattia.

Evoluzione e prognosi

La prognosi delle diarree infettive è generalmente buona se un adeguato intervento terapeutico viene instaurato precocemente. Soggetti a rischio di evoluzione prognostica meno favorevole sono i pazienti defedati, neonati, lattanti e bambini di età < 5 anni, anziani, immunodepressi. La terapia di supporto basata sulla correzione del bilancio idroelettrolitico e emogasanalitico è fondamentale in tutte le forme di diarrea infettiva. La mortalità elevata per diarree infettive osservata nei paesi a risorse limitate deriva principalmente dall'incapacità dei sistemi sanitari locali di offrire adeguati e tempestivi presidi terapeutici di base utili a contrastare la disidratazione e le connesse conseguenze.

Terapia

La terapia di supporto adeguata consistente nel riequilibrio idroelettrolitico ed emogasanalitico. La terapia antibiotica delle diarree infettive è abbastanza semplice in quanto la maggior parte dei quadri clinici batterici per i quali è richiesta terapia risponde bene alla somministrazione di fluorochinoloni (Ciprofloxacina 500 mg x 2/die o Levofloxacina 500 mg/die per 3-5 giorni), macrolidi (Azitromicina 500 mg/die per 3-5 giorni), trimetoprim/sulfametossazolo (960/160 mg x 2/die per 3-5 giorni). In caso di sospetta febbre tifoide la terapia antibiotica consiste nella somministrazione di Ciprofloxacina 500 mg x 2/die per 10 giorni o Ceftriaxone 2 g/die ev per 14 giorni o Azitromicina 1 g/die per 5 giorni; qualora il paziente con sospetta febbre tifoide si presenti in stato di shock, vi è indicazione alla somministrazione di Desametasone per un breve ciclo di 3 giorni iniziando pochi minuti prima della somministrazione antibiotica. Qualora la diarrea infettiva sia dovuta a *Cl. difficile* la terapia è rappresentata dalla somministrazione orale di Metronidazolo 500 mg x 3/die o Vancomicina 125 mg x 4/die per 10-14 giorni; è utile sospendere, qualora possibile, terapie antibiotiche concomitanti. In caso di amebiasi la terapia antibiotica indicata si basa sulla somministrazione di Metronidazolo 500-750 mg x 3/die per 10 giorni e, a seguire, paromomicina 500 mg x 3/die per 7 giorni. In caso di giardiasi la terapia antibiotica è sempre a base di Metronidazolo ma deve essere somministrata per 5 giorni. In caso di sospetta intossicazione alimentare da tossina botulinica è fondamentale la somministrazione tempestiva di antisieri specifici.

Profilassi

La febbre tifoide e le altre salmonellosi, la shigellosi ed il colera sono malattie infettive a notifica obbligatoria cui segue l'attivazione di tutta una serie di interventi di sanità pubblica utili a circoscrivere la diffusione. In linea generale l'osservanza di semplici regole igieniche di base (lavaggio delle mani, lavaggio con acqua corrente degli alimenti e loro cottura adeguata, etc.) è utile ad impedire la diffusione delle diarreie infettive. Il costante controllo delle autorità sanitarie preposte sugli alimenti (carni, pesce, verdure, uova, latte e derivati) nelle fasi di produzione, trasformazione, trasporto e consumo, nonché della fornitura di acqua ad uso alimentare, sono di fondamentale importanza per prevenire l'insorgenza e la diffusione delle diarreie infettive. Una particolare attenzione in tal senso deve esser rivolta alle comunità pediatriche, alle mense ed ai luoghi di ristorazione, agli ospedali. In taluni casi (es. shigellosi, colera) è indicato l'isolamento del paziente.

Per quanto concerne le vaccinazioni, solo per poche malattie infettive diarroiche sono disponibili vaccini. La vaccinazione per le salmonelle (forma orale contenente microrganismi vivi attenuati e forma intramuscolare contenente polisaccaride Vi purificato) è obbligatoria per i lavoratori dei servizi di approvvigionamento idrico e della raccolta e distribuzione di latte, di disinfezione e lavanderia, di pulizia nei luoghi di cura ed è consigliata per tutti coloro che si recano in aree endemiche. La vaccinazione per le shigelle (microrganismi uccisi o viventi attenuati) e anti-colerica (forma orale con microrganismi uccisi) può esser consigliabile in soggetti che si recano in aree endemiche per queste patologie. Una delle forme di vaccino anticolerico orale disponibili in commercio è in grado di fornire una cross-protezione anche contro le

forme di diarrea infettiva da *E. coli* entero-tossigenico (ETEC). La vaccinazione nei confronti dei rotavirus ha una efficacia modesta ma riduce la frequenza delle forme gravi.

La chemioprophilassi antibiotica è indicata in caso di sospetta diarrea del viaggiatore (fluorochinoloni da assumere dopo l'inizio della diarrea, in particolare se febbrile) e nel caso di focolai di colera per il trattamento dei contatti familiari (doxiciclina o fluorochinoloni o eritromicina).