

Ulcere degli arti inferiori infette: le cose giuste da fare

I. Versace

Lo sviluppo di un'infezione su un'ulcera degli arti inferiori è sempre correlato all'interazione tra fattori legati all'ospite ed al germe che ne è la causa.

In particolare, l'immunocompetenza dell'ospite gioca un ruolo preponderante ed è influenzato da molteplici fattori quali le età estreme della vita, lo stato nutrizionale, il diabete mellito, l'abuso di alcol o droghe, l'assunzione di farmaci che deprimono il sistema immunitario.

Tuttavia, anche fattori legati al germe rivestono un ruolo importante quali virulenza e patogenicità.

In particolare, le diverse specie batteriche possono mettere in atto numerosi meccanismi di virulenza tra cui la produzione di esotossine ed endotossine, la formazione di pili per adesione alle cellule bersaglio, i polisaccaridi di parete, ma soprattutto è con la formazione del biofilm che viene esaltata la resistenza batterica.

Per biofilm si intende una comunità ben strutturata di batteri e cellule eucariotiche racchiuse in una matrice polimerica prodotta dalle cellule stesse, e che cresce su superfici (inerti o "biologiche"), soprattutto all'interfaccia con una fase liquida.

Il biofilm permette di trasferire plasmidi coniugativi o frammenti cromosomici su cui sono presenti geni che trasferiscono resistenza ad antibiotici ed enzimi di degradazione di sostanze organiche.

L'alta frequenza di coniugazione nei biofilm rappresenta quindi un vantaggio di questa forma di organizzazione cellulare.

La capacità che hanno i batteri di comunicare tra di loro si esplica attraverso il quorum sensing, un sistema di regolazione dipendente dalla densità cellulare. Meccanismi di quorum sensing sono stati individuati nella quasi totalità dei batteri gram positivi e gram negativi. Il sistema è composto da due elementi: la molecola segnale (solitamente una *omoserina lattone* acilato per i batteri gram-negativi, un oligopeptide per i gram-positivi) e l'attivatore trascrizionale. La molecola segnale è un induttore che diffonde all'esterno della cellula originaria, e può così entrare nel citoplasma di altre cellule adiacenti. Se la concentrazione di molecola segnale all'interno di cellule della popolazione batterica è alta, questa molecola si legherà all'attivatore trascrizionale, che a sua volta attiverà o reprimerà una serie di geni, determinando l'attivazione o lo spegnimento di vie metaboliche o processi cellulari specifici.

La diagnosi di ulcera infetta non può basarsi solo sul rilevamento di crescita batterica da un esame colturale specie se eseguito in superficie e senza adeguata preparazione del fondo dell'ulcera, ma necessita di una valutazione olistica che prende in considerazione anche segni e sintomi clinici, rilievi di esami strumentali ed ematochimici.

Si possono distinguere diversi stadi nell'interazione ospite-germe che passano dalla contaminazione alla colonizzazione, colonizzazione critica fino all'infezione.

Qualsiasi lesione cutanea si può contaminare con batteri ma anche funghi, tuttavia in questa situazione non si verifica proliferazione batterica ed il processo di guarigione dell'ulcera non viene interrotto.

Nella colonizzazione si assiste a proliferazione delle specie batteriche, tuttavia i meccanismi immunitari dell'ospite sono efficaci e impediscono danni tissutali. In entrambe queste situazioni non è richiesto alcun trattamento antimicrobico. La colonizzazione critica è uno stadio intermedio, spesso difficile da individuare in cui la crescita batterica non è contenuta dai meccanismi immunologici dell'ospite, vengono prodotte tossine e proteinasi con progressivo danno tissutale fino ad arrivare ad un franco quadro di infezione dove la guarigione dell'ulcera è interrotta.

Quando l'esame clinico e gli accertamenti ematochimici e strumentali sono suggestivi di un quadro infettivo, si pone indicazione all'esecuzione di un esame colturale.

Il gold standard per la diagnosi microbiologica è rappresentato dalla biopsia che riduce nettamente la possibilità di evidenziare crescita di germi contaminanti o colonizzanti.

Nelle condizioni in cui sia impossibile effettuare un esame biotico, il tampone superficiale va eseguito dopo adeguata preparazione del fondo dell'ulcera, rimozione di materiale purulento e tessuto necrotico, scegliendo l'area più rappresentativa, esercitando una pressione su un'area di circa 1 cm avendo cura di andare in profondità ed inviando nel più breve tempo possibile il campione in laboratorio. La crescita batterica viene considerata suggestiva di infezione quando è superiore a 10^5 UFC/gr tessuto.

Tra le specie batteriche più spesso responsabili di infezioni di ulcere degli arti inferiori le più frequenti sono *Stafilococcus aureus* ma anche molti coagulasi negativi, Enterococchi e Streptococchi, con una sempre più frequente diffusione di ceppi multiresistenti agli antibiotici. Tuttavia, la vera problematica degli ultimi anni sono le *Enterobatteriacee* produttrici di ESBL e Carbapenemasi.

La diffusione in ambiente ospedaliero di specie batteriche resistenti agli antibiotici è ormai considerato un enorme problema, in primis per le esigue possibilità terapeutiche ma soprattutto per la contaminazione ambientale, da cui ne deriva la possibilità di piccole epidemie intraospedaliere specie per i pazienti più fragili con grande impatto sulla prognosi del paziente e sulla spesa sanitaria.

Le mani degli operatori rappresentano a tutt'oggi il veicolo più efficace per la diffusione ospedaliera di tali germi ed il lavaggio delle mani, l'uso adeguato dei (dispositivi di protezione individuali) DPI e l'immediata istituzione di protocolli di isolamento da contatto sono ancora le procedure più efficaci per contenerne la diffusione.

Anche l'uso razionale ed oculato dell'antibioticoterapia è un mezzo molto efficace nel contenimento della farmaco-resistenza, riservando il trattamento solo alle infezioni e non alle colonizzazioni, adeguando la durata della terapia alla gravità del quadro clinico, sfruttando i sinergismi tra molecole e qualora sia necessarie consultando uno specialista infettivologo nelle situazioni più complesse.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Akiyama H, Huh WK, Yamasaki O, Oono T, Iwatsuki K. Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in mouse skin: does *S. aureus* generally produce a biofilm on damaged skin? *Br J Dermatol* 2002; 147: 879-85.
- Bonham PA. Swab cultures for diagnosing wound infections: a literature review and clinical guideline. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009; 36: 389-95.
- Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004; 9: S6-15.
- Duan K, Dammel C, Stein J, Rabin H, Surette MG. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* gene expression by host microflora through interspecies communication. *Mol Microbiol* 2003; 50: 1477-91.
- Dunny GM, Leonard BA. Cell-cell communication in gram-positive bacteria. *Ann Rev Microbiol* 1997; 51: 527-64.
- Esposito S, Bassetti M, Borrè S, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother* 2011; 23: 251-62.
- Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community-and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2570-5.
- Fowler E. Chronic wounds: an overview. In: Krasner D, editor. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. King of Prussia, PA: Health Management Publications Inc, 1990; 12-8.
- Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 178-86.
- Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 161-7.
- Heinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg* 2002; 183: 179-90.
- Hunt TK. Surgical wound infections: an overview. *Am J Med* 1981; 70: 712-8.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 211-22.
- Leone S, Rossi M, Bisi L, Gori A, Esposito S. Antimicrobial therapy duration: a major matter in the management of severe infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 287-8.

Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound surgery after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 876-80.

Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 165-99.

Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994; 11: 935-41.

Reddy M, Gill SS, Wu W, Kalkar SR, Rochon PA. Does this patient have an infection of a chronic wound? *JAMA*. 2012; 307: 605-11.

Rumbaugh KP, Griswold JA, Iglewski BH, Hamood AN. Contribution of quorum sensing to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *Infect Immun* 1999; 67: 5854-62.

Van Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 551-60.

Wilson JW, Schurr MJ, LeBlanc CL, Ramamurthy R, Buchanan KL, Nickerson CA. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgrad Med J* 2002; 78: 216-24.

Dott.ssa Ilaria Versace, Medicina Generale, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: iversace@alice.it