

cata clonalità si contrappone la variabilità dell'elemento *SCCmec*, che fa ipotizzare un trasferimento orizzontale realizzatosi all'origine tra diverse linee evolutive ancestrali.

La tipizzazione molecolare degli HA-MRSA ha fornito numerosi dati sulle relazioni intercorrenti tra i cloni più diffusi in ambito ospedaliero e i maggiori cloni internazionali, ma la comparsa di cloni ipervirulenti in comunità, sensibili alla maggior parte di antibiotici non-β-lattamici, con differenti background genetici rispetto a quelli conosciuti, sottolinea la necessità di migliorare e armonizzare i metodi di rilevamento. Inoltre, recentemente nuovi cloni epidemici di MRSA che, paradossalmente, sono resistenti a un numero minore di classi di antibiotici dei cloni precedentemente endemici, si stanno diffondendo in diversi ospedali. *SCCmec* in CA-MRSA è di piccole dimensioni, privo di geni per la resistenza oltre a quello per la meticillina, e dotato di ricombinasi funzionali; inoltre, è spesso associato a molteplici geni della virulenza e spesso ai geni della Panton-Valentine leucocidine (PVL).

Ad oggi non esistono studi sulla possibile origine e sulla capacità di diffondere di CA-MRSA, contrastati anche dall'abilità di questi microrganismi di risiedere nella popolazione in modo asintomatico. Solo attraverso l'analisi comparata degli elementi *SCCmec* e del genotyping è possibile, oggi, mettere in evidenza le origini indipendenti degli H-MRSA e CA-MRSA.

Domande:

1) Cosa si intende per *SCCmec* DNA?

- a) Una cassetta genica contenente DNA stafilococcico
- b) Elementi genetici contenenti almeno il gene *mecA*
- c) Elementi genetici mobili
- d) DNA sempre presente in tutti gli stafilococchi
- e) Nessuna di queste risposte

2) *S.aureus* meticillino-resistente "community-acquired" è

- a) Più sensibile alla oxacillina
- b) Più sensibile agli antibiotici
- c) Responsabile di infezioni in ambiente ospedaliero
- d) PVL negativo
- e) *SCCmec* positivo

S6.3

CA-MRSA IN ITALIA E NEL MONDO

Pantosti A.

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA), è stato tradizionalmente considerato un patogeno ospedaliero o comunque associato a pratiche ed ambienti di assistenza sanitaria. Alla fine degli anni '90, si è assistito da una parte ad una più frequente

comparsa di infezioni sporadiche da MRSA in individui che non avevano evidenti contatti con l'assistenza sanitaria, dall'altro a vere epidemie in particolari gruppi o comunità "semi-chiuse", quali bambini indiani-americani, bambini che frequentavano asili nido, detenuti, reclute, e componenti di squadre sportive. Le infezioni erano prevalentemente cutanee, ma anche insolitamente gravi. I ceppi MRSA isolati da queste infezioni, definiti CA-MRSA (cioè community-acquired o associated MRSA), apparivano diversi dai ceppi classici ospedalieri per caratteristiche fenotipiche e/o genotipiche. I ceppi CA-MRSA sono in genere sensibili ad antibiotici diversi dai β-lattamici, hanno un profilo genetico che ne caratterizza l'appartenenza a cloni diversi da quelli a cui appartengono MRSA ospedalieri e tipicamente contengono l'elemento di resistenza *SCCmec* di tipo IV. Inoltre spesso producono la tossina di Panton-Valentine (P-V), che è considerata un fattore di virulenza favorente i fenomeni necrotici.

I dati sulla prevalenza e circolazione di CA-MRSA sono spesso confusi e discordanti a causa delle diverse definizioni adottate. In molti studi, soprattutto retrospettivi, la definizione è basata solo su criteri epidemiologici (presunta acquisizione dell'infezione in comunità oppure colonizzazione al momento dell'ospedalizzazione). In questi casi, soprattutto se non viene effettuata un'anamnesi accurata per escludere precedenti contatti del paziente, diretti o indiretti, con l'assistenza sanitaria, si rischia di sovrastimare la quota di CA-MRSA. Quando si seguono anche criteri microbiologici, si può descrivere con più accuratezza la quota di infezioni o colonizzazioni dovuta a ceppi con caratteristiche tipiche di CA-MRSA. In una meta-analisi di studi condotti in varie parti del mondo, in prevalenza in Nord America ed in Europa, la frequenza di infezioni attribuite a CA-MRSA in pazienti ospedalizzati, sulla base di criteri esclusivamente epidemiologici, era del 30-37%. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti presentava uno o più fattori di rischio per l'acquisizione di MRSA ospedalieri. Studi più recenti, in cui sono state prese in esame anche le caratteristiche fenotipiche e/o genotipiche dei ceppi, hanno dimostrato che < 1% dei soggetti in comunità senza fattori di rischio sono portatori di CA-MRSA. Questi ceppi sono in genere sensibili ad antibiotici diversi dai β-lattamici ma non tutti posseggono *SCCmec* di tipo IV, e soprattutto non posseggono tossina di P-V.

Caratteristica è invece l'associazione tra tipici CA-MRSA ed infezioni: se si prendono in considerazione manifestazioni infettive insorte in comunità, quali infezioni cutanee in bambini o polmoniti gravi in individui giovani, allora i ceppi responsabili sono tipici CA-MRSA con *SCCmec* di tipo IV e tossina P-V. Per complicare il quadro, tipici CA-MRSA possono essere introdotti in ospedale e causare epidemie, come ad esempio tra neonati in reparti di neonatologia. I ceppi CA-MRSA, con *SCCmec* di tipo IV e P-V positivi, appartengono dal punto di vista genetico ad un nume-

ro limitato di cloni, con diversa distribuzione geografica, distinguibili mediante profilo di macrorestrizione PFGE o meglio profilo allelico Multilocus Sequence Typing. Nel Nord America le infezioni da CA-MRSA sono dovute prevalentemente ai cloni USA 300 e USA 400, in Europa al clone ST80 e nell'area del Sud-Ovest Pacifico al clone ST30. Ceppi CA-MRSA tipici sono stati ritrovati in tutti i paesi in cui sono stati attivamente ricercati, anche in paesi con bassa prevalenza di ceppi MRSA ospedalieri, quali i paesi del Nord Europa. Per quanto riguarda l'Italia, benchè vi siano sporadiche segnalazioni di infezioni da MRSA acquisite in comunità, non vi sono ampi studi sulla circolazione di tipici CA-MRSA. Noi abbiamo dimostrato che un ceppo produttore di tossina di P-V, appartenete al clone Sud-Ovest Pacifico ST30, aveva causato un quadro di polmonite necrotizzante in una giovane donna. Inoltre, abbiamo dimostrato la colonizzazione nasale da ceppi CA-MRSA con SCCmec di tipo IV ma P-V negativi, in residenti ed operatori di una casa di riposo. Sono in via di realizzazione studi più ampi per verificare la frequenza di infezioni e/o colonizzazioni da CA-MRSA nel nostro paese.

S6.5

IL CLINICO FRA MRSA E CA-MRSA

Venditti M.

Dipartimento di Medicina Clinica - Policlinico Umberto I.
Università "La Sapienza" - Roma

L'isolamento di *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA) è stato ritenuto per decenni un marker affidabile della origine nosocomiale delle relative infezioni. In tal senso questo microorganismo è ancora oggi tra le principali cause di gravi complicanze della degenza ospedaliera quali la polmonite, in particolare associata a ventilazione meccanica (gravata di mortalità ca. 50%), sepsi associate a catetere venoso centrale (complicabile con endocardite nel 20-25% dei casi) o ad altri dispositivi intra ed extravascolari, ed infezioni su ferita chirurgica associate o meno a corpo estraneo. Recentemente, tuttavia, l'evoluzione della assistenza medica ha comportato un significativo aumento della gestione domiciliare, con occasionali controlli ambulatoriali o in regime di "day hospital", fino a brevi ricoveri, di pazienti con vario stato di malattia cronica: basti pensare ai soggetti in terapia dialitica, gli emato-oncologici, i trapiantati d'organo ed un sempre crescente numero di anziani con polipatologie residenti in cronici. Ciò ha consentito la diffusione extranosocomiale di ceppi ospedalieri, multiantibioticoresistenti, di MRSA (HA-MRSA) in grado di causare nei suddetti pazienti "ad alto rischio" gravi infezioni ad insorgenza in comunità ("community-onset": CO-HA-

MRSA).

D'altro canto, sono anche sempre più frequenti le segnalazioni di infezioni in pazienti giovani, apparentemente in perfetta salute e senza i succitati fattori di rischio, causate da ceppi riconosciuti genotipicamente di origine comunitaria (CA-MRSA): si tratta di patogeni che sebbene meticillina resistenti non risultano multiantibioticoresistenti, e tuttavia capaci di un ventaglio di infezioni che vanno da innocue infezioni cutanee fino a gravissime sindromi a impronta necrotizzante, mediate dalla leucocidina di Panton-Valentine (PVL), quali la polmonite necrotizzante, la fascite necrotizzante e la sindrome di Waterhouse-Frideriksen.

In questo scenario, il clinico deve riconoscere precocemente l'etiologia stafilococcica potenzialmente meticillina-resistente sia dalla analisi dei fattori di rischio per i casi da CO-HA-MRSA, sia dalle conoscenze epidemiologiche di prevalenza di CA-MRSA nella area geografica di utenza dell'ospedale ove opera. Fondamentale potrebbe risultare il precoce riconoscimento delle sindromi necrotizzanti PVL-mediate che potrebbero essere più adeguatamente trattate con antibiotici che inibiscono la sintesi proteica (clindamicina o linezolid).

L'approccio terapeutico, include il drenaggio chirurgico delle raccolte ascessuali e terapie con vancomicina, teicoplanina, minociclina, clindamicina o linezolid, oltre nuovi interessanti farmaci quali la glycylglycina tygeciclina, o i nuovi glicopeptidi/lipopeptidi daptomicina, dalbavancina e telavancina.