

# Lo *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: un batterio potenzialmente molto aggressivo

*Staphylococcus aureus* colonizza spesso cute e mucose, ma al contempo può essere responsabile di gravi infezioni a carico di diversi apparati. Un'adeguata conoscenza della struttura del batterio e degli enzimi e delle tossine prodotte è fondamentale per impostare un corretto trattamento.

Giada Maria Di Pietro<sup>1</sup>, Giulio Ippolito<sup>1</sup>, Paola Marchisio<sup>1,2</sup>, Claudia Tagliabue<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Università Degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>2</sup> Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOSD Pediatria - Alta Intensità di Cura Milano, Italia

## RIASSUNTO

*Staphylococcus Aureus* (SA) è un batterio Gram-positivo che colonizza cute e mucose di circa il 30% della popolazione. Allo stesso tempo è il patogeno-opportunisto maggiormente responsabile di infezioni a carico di ossa, articolazioni e tessuti molli. SA provoca infezioni sia mediante l'invasione diretta e la distruzione dei tessuti, ma anche attraverso la produzione di enzimi e tossine, tra cui una delle più aggressive è la leucocidina di Pantan-Valentine (PVL). La proporzione di ceppi di SA produttori della PVL è maggiore tra quelli meticillino-resistenti (MRSA), rispetto a quelli meticillino-sensibili (MSSA).

La PVL è responsabile di un ampio spettro di quadri clinici, alcuni dei quali gravi e potenzialmente letali. In bambini con infezioni severe in cui si sospetta un'eziologia da SA, è sempre indicata una terapia empirica che associ un antibiotico diretto contro lo SA e uno bloccante la sintesi della leucocidina di PV. In caso di Paesi con una prevalenza di infezioni da MRSA superiore a 10-15%, bisogna considerare nel trattamento

una molecola attiva diretta contro i ceppi meticillino-resistenti.

## INTRODUZIONE

Quando nel 1880 il chirurgo scozzese Sir Alexander Ogston descrisse per la prima volta un batterio implicato in infezioni suppurative e sistemiche, non poteva immaginarsi che l'appena nominato "micrococco" si sarebbe rivelato essere uno dei più comuni agenti eziologici di infezioni invasive nell'essere umano, a prescindere dall'età (1). Quello che poi sarebbe stato riconosciuto universalmente come *Staphylococcus aureus* (denominazione coniata dal medico tedesco Rosenbach nel 1884) è, infatti, noto per la varietà di manifestazioni cliniche che l'infezione comporta, temibile nelle sue varianti invasive per il tasso di letalità elevato a tutte le fasce di età, e per la terapia, resa sempre più complessa dall'ostico pattern di antibioticoresistenza. Prima di soffermarsi sulle caratteristiche cliniche associate all'infezione da *S.aureus* (SA), è importante definire le caratteristiche microbiologiche del batterio.

## CARATTERISTICHE

### Tassonomia e struttura

SA è un cocco anaerobio facoltativo Gram-positivo appartenente alla famiglia delle *Staphylococcaceae* (ordine *Coccaceae*, classe *Cocchi*, phylum *Firmicutes*, regno *Eubacteria*, dominio *Prokarya*): la specie batterica prende il nome sia dalla caratteristica pigmentazione dorata che assumono le colonie in coltura, che dalla disposizione in catenelle degli elementi batterici. SA viene inoltre differenziato dagli altri appartenenti al genere *Staphylococcus* sulla base della capacità di produrre un enzima, la coagulasi, ma anche sulla positività al test enzimatico della deossiribonucleasi e alla fermentazione del mannitolo, assenti nelle specie di *Staphylococcus coagulasi negative* (2).

### Genoma

Il genoma dello SA è costituito da un cromosoma circolare di circa 2,8 milioni di coppie di basi, con un contenuto di Guanina-Citosina medio del 32-33% e poco più di 2.800 geni (3). I geni di virulenza che conferiscono antibioticoresistenza sono presenti sia nel cromosoma circolare che negli elementi extracromosomici, che possono essere trasmessi per via orizzontale con una modalità intra- e interspecie.

### Capsula

La maggior parte dei ceppi di SA isolato è microcapsulato. La capsula polisaccaridica, qualora fosse presente, è composta da un polimero di acidi uronici e svolge un'azione protettiva antifagocitaria. Undici sierotipi di SA sono stati identificati sulla base dei polisaccaridi, di questi, il 5 e l'8 sono responsabili di circa il 75% delle infezioni nell'uomo. La maggior parte degli isolati di SA meticillino-resistente (MRSA) appartiene al sierotipo 5 (4).

### Parete cellulare batterica

Il batterio è rivestito da una parete cellulare di dimensione rilevante costituita per il 50% da peptidoglicano, formato da unità strutturali composte da N-acetilglucosammina e acido N-acetilmuramico che si alternano mediante legami 1,4 beta. I diversi polimeri di peptidoglicano hanno legami crociati attraverso catene di tetrapeptidi legati all'acido N-acetilmuramico.

Una caratteristica specifica del peptidoglicano dello

SA è la presenza di ponti interpeptidici ricchi di glicine. Il peptidoglicano, oltre ad una funzione di supporto strutturale, può avere attività comparabile a quella di endotossine, stimolando il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte di macrofagi, attivazione del complemento e l'aggregazione piastrinica. Ulteriori componenti della parete cellulare e della membrana citoplasmatica sottostante includono gli acidi ribitol-tecoici e l'acido lipoteicoico.

### Proteine di superficie

Sulla superficie della cellula sono presenti inoltre molte proteine con caratteristiche strutturali comuni. La proteina A ha proprietà antifagocitica, dipendente dalla sua capacità di legare il frammento comune (Fc) delle immunoglobuline. Molte di queste proteine tra loro omologhe sono capaci di legare molecole della matrice extracellulare (ECM) e sono note come *Microbialsurface components recognizing adhesive matrix molecules* (MSCRAMM o adesine). Le MSCRAMM giocano un ruolo importante nella colonizzazione dei tessuti dell'ospite (5).

## PATOGENESI

SA provoca infezioni sia mediante l'invasione diretta e la distruzione dei tessuti, ma anche attraverso la produzione di una grande varietà di sostanze solubili (esotossine, esoenzimi) che libera nell'ambiente extracellulare.

### Esotossine

SA produce numerose esotossine che sono classificate sulla base del loro meccanismo di azione; non tutti gli SA producono tutte le esotossine descritte in seguito (6). Le citotossine, come le emolisine (classificate da alfa a delta) e la leucocidina, inducono la formazione di pori e attività proinfiammatoria nelle cellule di mammiferi; il conseguente danno cellulare può contribuire alle manifestazioni della sepsi. La leucocidina di Pantón-Valentine (PVL), in particolare, presenta attività leucocitolitica e si associa a maggiore prevalenza di infezioni severe e invasive.

Le tossine di tipo superantigene hanno attività pirogena: legando il complesso maggiore di istocompatibilità di tipo II (MHC II) inducono la proliferazione dei linfociti T e il rilascio di citochine. Le enterotossine possono

causare intossicazioni alimentari; mentre la tossina della sindrome dello shock tossico, strutturalmente simile alle enterotossine B e C nonostante la scarsa omologia di sequenza amminoacidica, è responsabile di febbre, ipotensione, rash cutaneo e desquamazione. Il gene che codifica per la tossina della sindrome dello shock tossico di tipo 1 si rileva nel 20% degli isolati di SA (2).

Le epidermolisine di tipo A e B, causano eritema cutaneo e ulcerazione, caratteristici della *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) altrimenti nota come sindrome da pelle ustionata o malattia di Ritter.

### Esoenzimi e altre componenti del batterio

SA produce vari esoenzimi come proteasi, lipasi, ialuronidasi che facilitano la diffusione e penetrazione del

batterio. Le beta-lattamasi inattivano le penicilline. Le *Penicillin-Binding Proteins* (PBP) sono enzimi localizzati nella membrana citoplasmatica coinvolti nella costituzione della parete cellulare batterica; variazioni nella loro sequenza possono spiegare la resistenza a penicilline e cefalosporine. La coagulasi stafilococcica, un attivatore della protrombina, converte fibrinogeno in fibrina, che crea un rivestimento protettivo attorno al batterio. La stafilochinasi catalizza la formazione di plasmina a partire dal plasminogeno. La catalasi permette invece la detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno. Sono prodotte anche DNasi e fosfatasi. Infine, SA è in grado di produrre biofilm, responsabile della persistenza del batterio a livello di presidi invasivi quali cateteri venosi (Figura 1) (7).

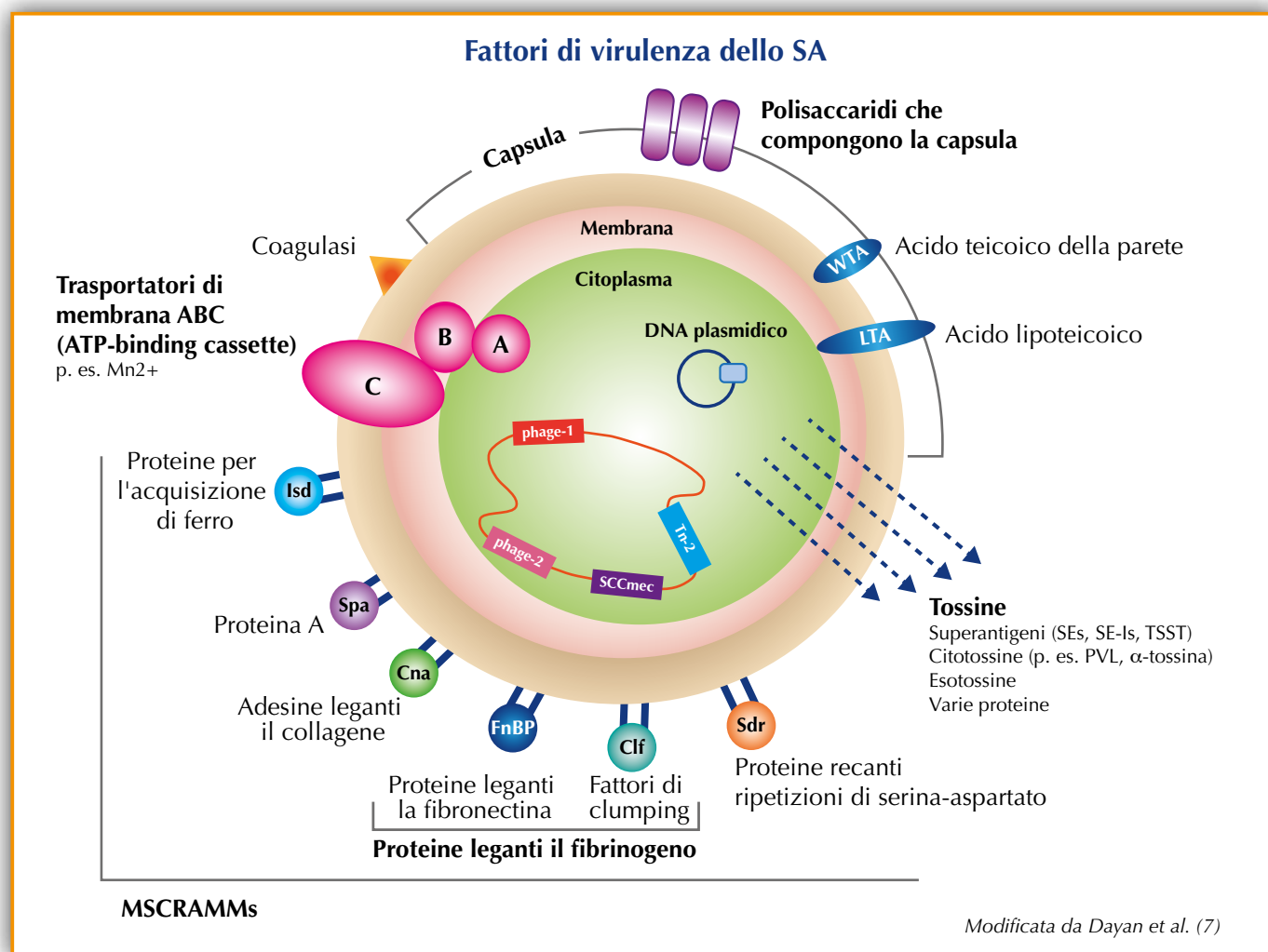


Figura 1

## COLONIZZAZIONE, INFEZIONE E I CEPPI PVL

L'uomo è un serbatoio naturale di SA e la prevalenza di colonizzazione è molto elevata. Il 30% della popolazione pediatrica risulta colonizzato dal batterio, mentre la percentuale sale al 30-50% tra gli adulti sani; di questi ultimi, il 10-20% lo è in modo persistente (8).

La colonizzazione da SA incrementa il rischio di infezione, soprattutto in pazienti con patologie predisponenti. La colonizzazione può riguardare cute, mucose e presidi invasivi come cateteri venosi, siano essi centrali o periferici. Il fatto che alcuni individui sviluppino la malattia mentre altri ospitano il batterio senza presentare alcun sintomo rimane un aspetto ancora oggi in fase di studio e discussione: la ricerca negli ultimi 20 anni si è concentrata sull'interazione tra sistema immunitario e batterio, indagando la presenza di ceppi più o meno virulenti a seconda del genotipo, studiando il meccanismo di *escape* immune e la regolazione genica (9). Le infezioni sono favorite in tutti i casi in cui esista un'interruzione dell'integrità della barriera cutanea e/o mucosa, elemento che favorisce la disseminazione batterica.

L'incidenza delle infezioni da SA è aumentata nell'arco degli ultimi 50 anni. La modalità di diffusione dell'infezione viene distinta in due categorie: acquisita in ambito ospedaliero (*Hospital-acquired*, HA) se contratta durante la degenza in ospedale e acquisita in comunità (*Community-acquired*, CA) quando coinvolge ceppi isolati entro 48 ore dal ricovero in pazienti senza recente storia di ospedalizzazione, che non presentano cateteri vascolari in sede, senza necessità di accessi frequenti in strutture sanitarie e (in alcune casistiche) che non vivono in condizioni di sovraffollamento. Sulla base della capacità poi del batterio di resistere alla meticillina, distinguiamo ceppi meticillino-sensibili (MSSA) e ceppi MRSA.

La resistenza ai beta-lattamici, più specificatamente alla meticillina, è conferita dall'espressione della proteina PBP2a, codificata dal gene *mecA*, localizzato su un elemento mobile del genoma del microorganismo definito "*staphylococcal cassette chromosome mec*" (SCC-mec). Attualmente, il numero di tipi di SSC-mec noti supera la decina e, mentre in ceppi di HA-MRSA sono stati riscontrati prevalentemente i tipi I, II e III, in quelli CA-MRSA si riconoscono soprattutto il tipo IV e V (10). Rebic et al. hanno dimostrato che l'86% dei

## Prevalenza delle infezioni sostenute da MRSA per regione in Italia, anno 2019

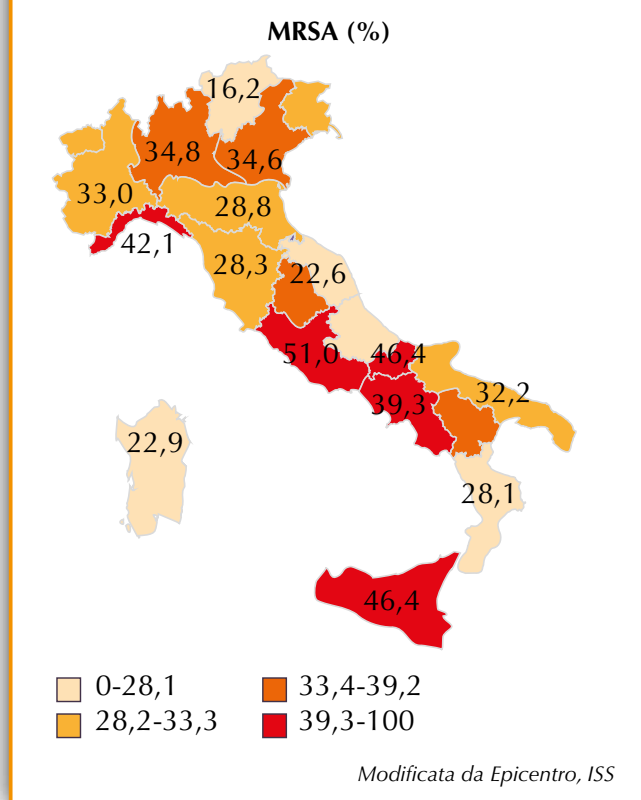


Figura 2

ceppi di SA isolati da campioni prelevati dalla popolazione che si presentava nel loro laboratorio, erano MRSA portatori del complesso SCC-mec tipo IV, quindi batteri acquisiti in ambito extra-ospedaliero. All'interno di questo gruppo di CA-MRSA, il 24% era prodotto della leucocidina di PV. Le infezioni presentate dagli individui infettati da CA-MRSA PVL+ erano più gravi, confermando che la resistenza alla meticillina e la concomitante espressione del gene PVL conferiscono maggiore virulenza allo SA. Gli MRSA acquisiti in comunità tendono a presentare, rispetto agli MRSA ospedalieri, un profilo di antibioticoresistenza meno esteso e a colpire individui per il resto sani; i ceppi acquisiti in comunità presentano quindi un profilo geneticamente distinto, più spesso contengono l'elemento di resistenza SCCmec di tipo IV e sono produttori della PVL.

La tendenza di molti MRSA di comunità a provocare

infezioni più gravi è da attribuire proprio alla capacità di produrre la PVL. Molti studi hanno mostrato come il gene della PVL sia prodotto da meno del 5% degli SA isolati in tutto il mondo, ma che effettivamente il tasso di sintesi della tossina è maggiore tra i ceppi di MRSA acquisiti in comunità (10).

Il tasso di infezioni da MRSA è progressivamente aumentato nel corso degli anni, non solo in ambito ospedaliero ma anche nelle infezioni extraospedaliere (Figura 2). Andando a valutare le forme acquisite in comunità, la prevalenza di CA-MRSA negli ultimi anni si è ridotta, mentre sono in aumento i ceppi resistenti alla clindamicina (11).

La PVL, come già detto in precedenza, è una citotossina che origina dalla fusione di due componenti proteiche codificate rispettivamente dai geni *Luk-F* e *Luk-S*, site su un batteriofago incorporato nel cromosoma di SA.

Il complesso eptamerico derivante lega recettori espressi sulla membrana dei leucociti, prevalentemente polimorfonucleati, monociti e macrofagi, inducendo la formazione di pori nella superficie cellulare.

Ciò comporta da una parte, la lisi dei leucociti e, dall'altra, il rilascio sia di citochine intracellulari pro-infiammatorie sia di fattori inducenti la necrosi, come NF-κB. La discrepanza bioumorale che ne risulta, caratterizzata da elevati indici di flogosi ma leucopenia, è tipica delle infezioni da PVL in fase avanzata (12,13).

I geni *pvl* sono isolati più comunemente nei ceppi di MRSA piuttosto che in quelli MSSA. Ritz et al. hanno riportato come la produzione di PVL sia più alta in infezioni causate da MRSA (74-100%) che in quelle da MSSA (9-46%) (14).

Inoltre la PVL viene prodotta prevalentemente da ceppi acquisiti in comunità piuttosto che in ambito ospedaliero. Tale dato trova conferma nell'assenza di contatti con operatori sanitari o storia di recenti ospedalizzazioni nei soggetti infetti (Figura 3)(14-16).

## CLINICA DELLE INFEZIONI DA SA-PVL+

Lo spettro clinico delle infezioni sostenute da SA produttore di PVL spazia dalla colonizzazione asintomatica del naso-faringe, a infezioni di cute e tessuto molli,

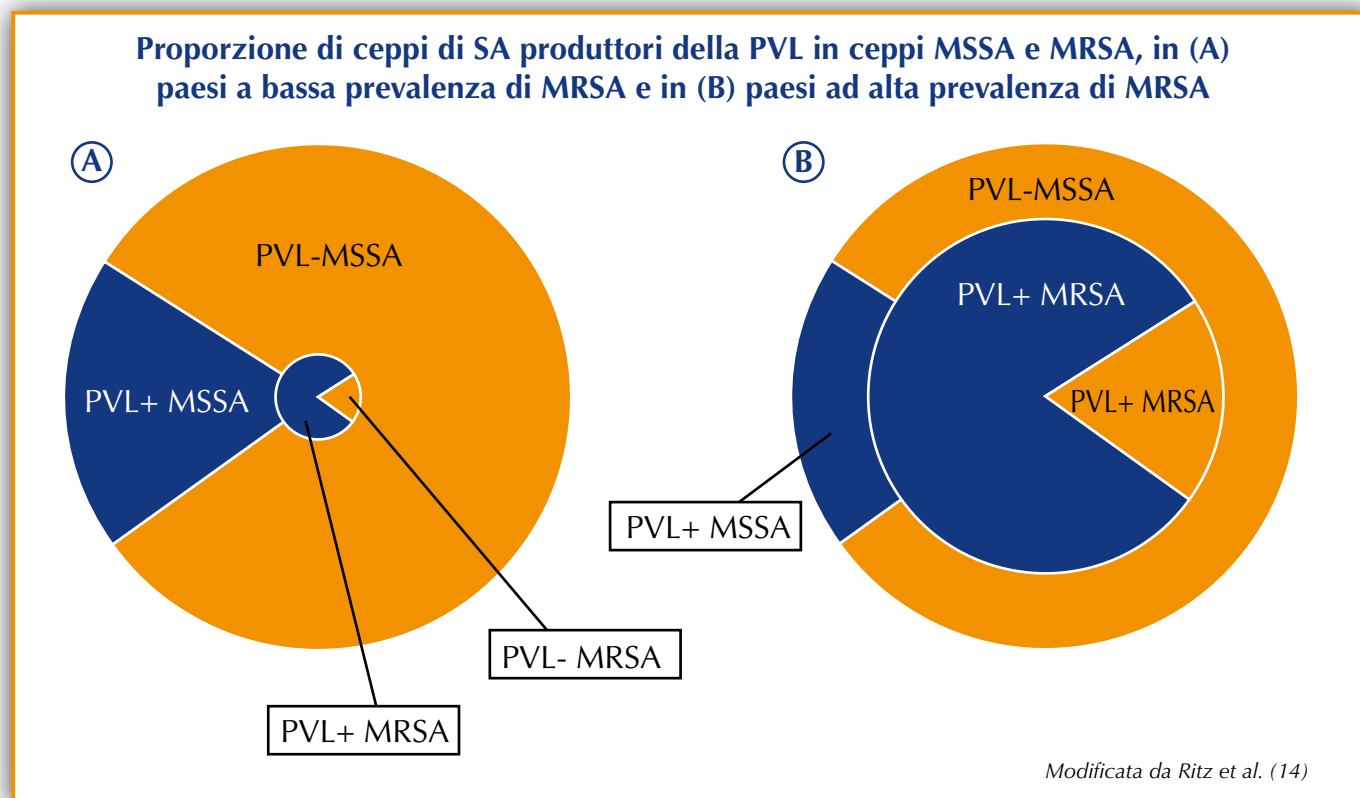


Figura 3



a fasciti necrotizzanti, polmoniti necrotizzanti, osteomieliti e batteriemie (17). I quadri più severi si osservano in bambini più piccoli, precedentemente sani e senza fattori di rischio o comorbidità (17,18).

## **Cute e tessuti molli**

Le infezioni di cute e tessuti molli da SA-PVL+ comprendono prevalentemente foruncolosi profonde, piomiositi, fasciti necrotizzanti, celluliti orbitarie. Tipicamente si caratterizzano per febbre di lunga durata, alti valori degli indici infiammatori, alto rischio di complicanze e necessità di ricorrere alla chirurgia. Il più delle volte una porta d'ingresso non viene identificata. Le lesioni d'origine tendono inoltre ad una rapida espansione in superficie ma anche in profondità del processo necrotizzate, sostenute dalla lisi dei polimorfonucleati da parte della tossina (17,19). Lina et al. hanno osservato come i geni *pvl* fossero isolati soprattutto nei ceppi di SA causa di malattia per invasione diretta e distruzione dei tessuti circostanti, rispetto ai ceppi responsabili di infezioni secondarie a lesioni cutanee o a polmoniti nosocomiali (20). Inoltre nel loro studio gli autori sottolineano come le lesioni cutanee superficiali e non necrotiche, quali le impetigini o le follicoliti, non siano mai associate a ceppi PVL+, che invece sono quasi sempre isolati in lesioni primarie necrotiche che coinvolgono anche gli strati più profondi della cute, come foruncolosi o ascessi (17, 19-21).

## **Apparato muscoloscheletrico**

Tra le infezioni più frequenti ci sono quelle muscoloscheletriche, tra cui le osteomieliti. I ceppi di SA-PVL+ possono invadere e infettare il tessuto muscolare più facilmente rispetto ai ceppi SA-PVL-; inoltre provocano infezioni con localizzazioni multiple e con elevata tendenza alla cronicizzazione. La chirurgia rientra quasi sempre tra i trattamenti necessari per ottenere una risoluzione dell'infezione (13,15,22). Sono infine riportate più spesso complicanze quali la trombosi venosa profonda, che si pensa essere conseguente ad un'estensione del processo necrotizzante ai tessuti circostanti i vasi coinvolti. Non è chiaro se la formazione di trombi sia legata alla maggiore virulenza degli SA-PVL+ oppure a meccanismi specifici del patogeno stesso. In un modello *in vivo* è stato dimostrato che la PVL attiva le piastrine tramite prodotti di secrezione dei neutrofili, contri-

buendo potenzialmente alla formazione di trombi (19). Martinez et al. nel 2004 hanno dimostrato che i bambini con osteomielite causata da SA-PVL+ avevano un numero più elevato di giorni di febbre e avevano maggiori probabilità di presentare complicanze quali una trombosi venosa profonda o di evolvere in osteomielite cronica rispetto ai bambini con infezioni da SA-PVL- (23).

## **Apparato respiratorio**

La polmonite necrotizzante esordisce con prodromi simil-influenzali e febbre. Si caratterizza per una rapida evoluzione verso l'insufficienza respiratoria, la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e lo shock settico. L'imaging mostra consolidazioni multilobari, versamento e infiltrati cavitari. L'esame istopatologico evidenzia estese ulcerazioni necrotiche della mucosa tracheale e bronchiale, necrosi emorragica massiccia dei setti interalveolari (19,20,24). Talvolta la malattia polmonare è considerata metastatica, in quanto conseguente all'incunarsi di emboli settici a partenza da infezioni di ossa e articolazioni. Frequente è la necessità di ricorrere ad una ventilazione meccanica e quindi ad un ricovero in terapia intensiva (24).

Altre manifestazioni comuni sono batteriemie e sepsi. Al contrario i geni *pvl* sono raramente isolati in pazienti con infezioni profonde quali endocarditi, mediastiniti o infezioni del tratto urinario ed enterocoliti (17,20).

In conclusione, diversi studi hanno dimostrato che le infezioni sostenute da SA-PVL+, rispetto a quelle da SA-PVL-, sono caratterizzate da indici di flogosi più alti (sia VES sia PCR), da una durata maggiore dell'iperpiressia, da una probabilità superiore di avere infezioni multifocali, di sviluppare complicanze e di necessitare di interventi chirurgici con conseguente maggiore richiesta di assistenza in terapia intensiva e ospedalizzazioni più lunghe. Inoltre questi pazienti tendono ad avere una maggiore ricorrenza delle infezioni (12-14,17,18,25). Tipica infine è la contagiosità con alto rischio di trasmissione dell'infezione a contatti stretti e l'elevata tendenza a provocare focolai epidemici (19).

## **DIAGNOSTICA**

Il *gold standard* della diagnosi dell'infezione da SA consiste nell'identificazione microscopica all'esame

colturale del batterio, in quanto permette di recuperare informazioni sulle opzioni terapeutiche disponibili una volta eseguito l'antibiogramma. La terapia antibiotica mirata per le infezioni da SA è di fondamentale importanza, dato il pattern di elevati tassi di resistenze acquisite che presenta il patogeno: per tale motivo gli esami di biologia molecolare basati sulla reazione a catena della polimerasi (PCR), già in uso per ottenere informazioni sul genotipo del ceppo in esame (come per la presenza del gene codificante la PVL, e nelle metodiche *Septifast*), al momento attuale, non possono sostituirsi all'esame colturale del campione biologico di interesse.

I terreni di coltura più utilizzati in ambito microbiologico includono l'agar sangue e terreni solidi contenenti cloruro di sodio al 7,5% (il batterio è alofilo) e mannitolo. A differenza di altre infezioni batteriche, la diagnostica sierologica è di utilità limitata; ci si può avvalere di plurimi test biochimici per differenziare SA da altri cocci Gram positivi, come accennato in precedenza (26-28). L'antibiogramma permette di classificare l'infezione: la resistenza all'oxacillina o la positività al test di *screening* per la cefoxitina identificano i cosiddetti ceppi MRSA, altrimenti il ceppo identificato è un MSSA. La prevalenza degli MRSA è variabile a seconda delle statistiche analizzate ma comunque in netto aumento rispetto a quanto rilevato 50 anni fa.

I ceppi CA-MRSA, identificabili mediante *Pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) o con *Multilocus Sequence Typing* (MLST), sono diversi a seconda della regione geografica presa in esame: se in Nord America le infezioni da MRSA acquisiti in comunità sono sostenute prevalentemente dai cloni USA 300 e USA 400, in Europa il clone ST80 è il più comune (29).

La presenza di un ceppo MRSA presuppone la codifica a partire dal gene *mecA*, di una PBP anomala (PBP2a) che non risente dell'effetto dei comuni beta lattamici utilizzati (ad esclusione di ceftarolina, una cefalosporina di 5° generazione). Per i ceppi MRSA è mandatorio valutare il pattern di sensibilità ad altri antibiotici potenzialmente efficaci, come clindamicina, cotrimossazolo, linezolid, daptomicina (i primi due disponibili anche in formulazione orale). Un aspetto importante della diagnostica riguardante SA consiste nella ricerca delle esotossine con ruolo patogenetico

accertato, in particolare la PVL, che in genere non viene valutata di routine se non sotto precisa richiesta clinica. Gli Autori consigliano, in presenza di clinica severa suggestiva e/o di infezioni difficilmente trattabili, di ricercare la PVL mediante PCR.

## TERAPIA SISTEMICA

La scelta della terapia antibiotica empirica si basa sull'epidemiologia locale e sulle linee guida nazionali (Tabella 1). In presenza di bambini con infezioni gravi in cui si sospetta un'eziologia da SA, è sempre indicata una terapia empirica che associ un antibiotico diretto contro lo SA e uno bloccante la sintesi della leucocidina di PV. In caso di Paesi con una prevalenza di infezioni da MRSA > 10-15%, l'antibiotico antistafilococcico deve comprenderne uno diretto contro i ceppi meticillino-resistenti (14,17).

*In vitro* è stato dimostrato come la clindamicina, il linezolid, la rifampicina e l'acido fusidico siano in grado di inibire la produzione della tossina di PV; al contrario, la vancomicina non ha effetto sulla PVL e addirittura alcuni beta lattamici, se somministrati a dosaggi che determinano una concentrazione plasmatica inferiore alla minima concentrazione inibente (MIC), provocano un incremento dell'espressione del gene PVL. *In vivo* molte di queste attività non sono note ma, nelle infezioni in cui si sospetta un ceppo di SA produttore di PVL, è prudente impostare un trattamento antibiotico al dosaggio più alto consentito nel garantire la sicurezza, per evitare la riduzione della concentrazione del farmaco al di sotto della MIC, che sarebbe responsabile dell'effetto indesiderato di iperproduzione della tossina (17).

Per un'infezione da MSSA la terapia empirica di scelta prevede antibiotici beta-lattamici come oxacillina/nafcillina che si sono dimostrati essere migliori rispetto a vancomicina e clindamicina, oppure una cefalosporina di prima generazione come la cefazolina. Per un'infezione da MRSA l'antibiotico ideale comprende la vancomicina, la ceftarolina, la daptomicina, il trimetoprim/sulfametossazolo, la clindamicina e il linezolid.

Per infezioni di cute e tessuti molli, l'incisione e il drenaggio sono il trattamento di prima scelta; in caso di concomitante presenza di segni sistemici di infezione o in caso di pazienti con comorbidità (immunodepressione), oppure nei casi di infezioni severe e rapida-

Terapie antibiotiche raccomandate in caso in infezione da MSSA, MRSA e SA-PVL+			
	MSSA	MRSA	PVL+
<b>INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI</b>			
Ascesso	Incisione e drenaggio		
Infezioni purulente come celluliti o foruncolosi	Beta lattamico per os	Clindamicina: 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 40 mg/kg/die  Trimetoprim/sulfametossazolo: Trimethoprim 4-6 mg/kg/dose, sulfamethoxazole 20-30 mg/kg/dose x os ogni 12 ore  Linezolid: < 5 anni: 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 600 mg/dose 5-12 anni: 20 mg/kg/die per os/ev in 2, dosaggio massimo 600 mg/dose > 12 anni 1.2 g/die per os/ev in 2, dosaggio massimo 600 mg/dose	Aggiungere Clindamicina oppure Rifampicina oppure Linezolid oppure Acido Fusidico
Forme complicate	Oxacillina/naxcillina: 150 mg/kg/die ev, in 4  Cefazolina: 100 mg/kg/die ev in 3	Vancomicina: 40 mg/kg/die ev in 3  Ceftarolina: 2 mesi-2 anni: 24 mg/kg/die ev in 3 > 2 anni: 36 mg/kg/die ev in 3 > 33 Kg 1.2 g/die ev in 2 o in 3  Linezolid: < 12 anni → 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 600 mg/dose > 12 anni → 1.2 g/die per os/ev in 2, dosaggio massimo 600 mg/dose  Daptomicina: 1-2 anni: 10 mg/kg/die ev in 1 2-6 anni 9 mg/kg/die ev in 1 7-11 anni: 7 mg/kg/die ev in 1 12-17 anni: 5 mg/kg/die ev in 1  Clindamicina: 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 40 mg/kg/die	
<b>BATTERIEMIE</b>			
	Oxacillina/naxcillina: 150 mg/kg/die ev, in 4  Cefazolina: 100 mg/kg/die ev in 3	Vancomicina: 40 mg/kg/die ev in 3  Ceftarolina: 2 mesi-2 anni: 24 mg/kg/die ev in 3 > 2 anni: 36 mg/kg/die ev in 3 > 33 Kg 1.2 g/die ev in 2  Daptomicina: 1-6 anni: 12 mg/kg/die ev in 1 7-11 anni: 9 mg/kg/die ev in 1 12-17 anni: 7 mg/kg/die ev in 1	
<b>INFEZIONI MUSCOLOSCHLETRICHE</b>			
Artrite settica (per 3-4 settimane) o Osteomielite (per 4-6 settimane)	Clindamicina: 30 mg/kg/die ev in 3, dosaggio massimo 40 mg/kg/die  Oxacillina/naxcillina: 150 mg/kg/die ev, in 4  Cefazolina: 100 mg/kg/die ev in 3	Clindamicina: 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 40 mg/kg/die  Vancomicina: 40 mg/kg/die ev in 3  Ceftarolina: 2 mesi-2 anni: 24 mg/kg/die ev in 3 > 2 anni: 36 mg/kg/die ev in 3 > 33 Kg 1.2 g/die ev in 2 o in 3  Daptomicina: 1-2 anni: 10 mg/kg/die ev in 1 2-6 anni 9 mg/kg/die ev in 1 7-11 anni: 7 mg/kg/die ev in 1 12-17 anni: 5 mg/kg/die ev in 1	Aggiungere Clindamicina oppure Rifampicina oppure Linezolid oppure Acido Fusidico
<b>POLMONITE</b>			
	Oxacillina/naxcillina: 150 mg/kg/die ev, in 4  Cefazolina: 100 mg/kg/die ev in 3	Vancomicina: 40 mg/kg/die ev in 3  Ceftarolina: 2 mesi-2 anni: 24 mg/kg/die ev in 3 > 2 anni: 36 mg/kg/die ev in 3 > 33 Kg 1.2 g/die ev in 2 o in 3  Linezolid: < 12 anni → 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 600 mg/dose > 12 anni → 1.2 g/die per os/ev in 2, dosaggio massimo 600 mg/dose  Clindamicina: 30 mg/kg/die per os/ev in 3, dosaggio massimo 40 mg/kg/die	

Tabella 1



mente progressive, è sempre indicato un trattamento antibiotico empirico. Nei bambini ospedalizzati la prima scelta per MSSA è rappresentata da oxacillina/naftillina, cefazolina e clindamicina, mentre per MRSA vancomicina e ceftarolina. In quest'ultimo caso, se il paziente è stabile senza segni di batteriemia, una terapia empirica con clindamicina è una possibilità se il tasso di resistenza alla clindamicina è basso, cioè inferiore al 10%; bisogna prevedere il passaggio alla terapia orale se il ceppo isolato risulta sensibile. Una alternativa è rappresentata da linezolid per via orale o endovenosa.

Nel caso in cui venisse isolato un ceppo MSSA/MRSA produttore della PVL, qualora fosse in corso il trattamento con clindamicina, sarebbe indicato proseguire senza variazioni; qualora invece, fossero state imposte altre terapie antibiotiche, sarebbe necessario aggiun-

gerla. La durata del trattamento varia dai 7 ai 14 giorni, ma è necessario che sia individualizzata sulla base della risposta di ciascun paziente (17,30,31).

In pazienti con infezioni a carico di ossa e articolazioni, in caso di MSSA-PVL+ è indicata la flucloxacillina/cefazolina associata alla clindamicina, mentre per l'MRSA-PVL+ la vancomicina associata a clindamicina. In generale il linezolid da solo è efficace per trattare i ceppi MRSA-PVL+ ma, essendo necessaria una durata di terapia di 3-4 settimane nell'artrite settica e di 4-6 settimane nell'osteomielite, viene controindicato per l'alto rischio di tossicità.

La combinazione invece di vancomicina e linezolid viene sconsigliata per la possibile azione antagonista. Alternativa valida è invece daptomicina, antibiotico con attività battericida, ma in pazienti sopra l'anno di età (17,30,32).

Terapia eradicante per colonizzazione da MRSA		
Decolonizzazione intranasale		
	Frequenza	Durata
Mupirocina Intranasale	2 volte al giorno 2 volte al giorno	Da 5 a 10 giorni Per 5 giorni di fila, per due volte al mese per 6 mesi
Decolonizzazione topica		
	Frequenza	Durata
Clorexidina	1 volta al giorno 1 volta al giorno	Da 5 a 14 giorni Per 5 giorni di fila, per due volte al mese per 6 mesi
Bagni di candeggina diluita (1 cucchiaino di candeggina per litro di acqua) per 15 minuti	2 volte alla settimana	Per tre mesi
Bagni di candeggina diluita (1 cucchiaino di candeggina per litro di acqua) per 15 minuti	2 volte alla settimana	Per tre mesi
Alternata a Clorexidina	1 volta al giorno	Per 5 giorni alla settimana per tre mesi

Tabella 2

Per le infezioni polmonari, vista la rapida evoluzione verso la necrosi, è sempre indicata l'associazione di un inibitore della PVL come clindamicina o rifampicina o linezolid. Per i ceppi MSSA è sempre consigliata l'oxacillina o la cefazolina associata alla clindamicina. Per gli MRSA invece la ceftarolina o la vancomicina. In quest'ultimo caso, le combinazioni possibili comprendono vancomicina o ceftarolina associata a clindamicina o a rifampicina. In alternativa si può valutare per gli MRSA-PVL+ rifampicina associata a clindamicina o a linezolid. La daptomicina non viene mai presa in considerazione in quanto inattivata dal surfattante polmonare. La durata del trattamento dipende dall'estensione e dalla gravità dell'infezione. Per le forme complicate da empiema, è consigliato valutare il posizionamento di un drenaggio toracico (17,30,32). Per i casi di batteriemia, la vancomicina è il trattamento di scelta, ma la daptomicina può essere una alternativa. La durata della terapia va dalle 2 alle 6 settimane.

## TERAPIA DECOLONIZZANTE

Essenziale inoltre è la terapia decolonizzante, soprattutto per evitare la ricorrenza delle infezioni tipica dei ceppi di SA produttori della PVL (Tabella 2).

Questo trattamento prevede l'uso di mupirocina intranasale, bagni con clorexidina e decontaminazione mediante lavaggio di asciugamani, lenzuola e vestiti. La scelta di ricorrere a questo trattamento e la sua durata variano da Paese a Paese. L'eradicazione si ottiene trattando anche i contatti stretti, soprattutto in quei pazienti che hanno una storia di ricorrenza oppure che vivono con soggetti ad altro rischio di trasmissione, come gli operatori sanitari. Il fallimento nell'eradicazione viene considerato in quei casi di persistenza di positività dei tamponi per MRSA-PVL+, nonostante multipli processi di decolonizzazione. Tale evento è più frequente in caso di scarsa *compliance*, in pazienti con *devices*, in quelli affetti da patologie polmonari croniche o in coloro che presentano una colonizzazione in siti extra naso-faringei come il tratto gastrointestinale (17,31,33).

## Bibliografia

- Ogston A. Micrococcus poisoning. J Anat. 1882; 17:24-58.
- Lowy, FD. Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med. 1998; 339(8):520-32.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=staphylococcus+aureus/> Accesso il 03 Maggio 2021.
- Visansirikul S, Kolodziej SA, Demchenko AV. Staphylococcus aureus capsular polysaccharides: a structural and synthetic perspective. Org Biomol Chem. 2020; 18(5):783-798.
- Foster TJ. The MSCRAMM Family of Cell-Wall-Anchored Surface Proteins of Gram-Positive Cocci. Trends Microbiol. 2019; 27(11):927-941.
- Filleron A, Beauregard-Birba S, Mura T, Aujoulat F, Michon AL, Rodière M, Tran TA, Jeziorski E, Marchandin H. Survey of Staphylococcus aureus in a general pediatric population and focus on isolates with three clinically relevant toxin-encoding genes. World J Pediatr. 2018; 14(1):35-43.
- Dayan GH, Mohamed N, Scully IL, Cooper D, Begier E, Eiden J, Jansen KU, Gurtman A, Anderson AS. Staphylococcus aureus: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. Expert Review of Vaccines. 2016; 15:11, 1373-1392.
- Bogaert D, van Belkum A, Sluifster M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, et al. Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children. Lancet. 2004; 363:1871-2.
- Lowy FD. How Staphylococcus aureus adapts to its host. N Engl J Med. 2011; 364(21):1987-90.
- Rebić V, Budimir A, Aljicević M, Mahmutović Vranić S, Rebić D. Pantón-Valentine leukocidin and staphylococcal cassette chromosome mec characterization of community acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Cent Eur J Public Health. 2019; 27(1):58-63.
- Sutter DM, Chukwuma U, Dzialowy N, Maranich A, Hospenthal D. Changing susceptibility of Staphylococcus aureus in a US pediatric population. Pediatrics. 2016; 137(4):e20153099.
- Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantón-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013; 13(1):43-54.
- Albiński MK, Lutz N, Ceroni D, N'Dele D, Zambelli PY, Bregou A. Paediatric musculoskeletal infections with Pantón-Valentine leucocidin. Swiss Med Wkly. 2018; 148:w14669.
- Ritz N, Curtis N. The role of Pantón-Valentine

- leukocidin in *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012.
15. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr, Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2006; 117(2):433-40.
  16. Bádue Pereira MF, Bando SY, Sasagawa SM, da Silva CB, Mimica MJ, Berezin EN. Panton-Valentine Positive *Staphylococcus aureus* in Community-Acquired and Hospital-Acquired Pediatric Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38(10):1068-1070.
  17. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, Bal AM, Bassetti M, Bonnet E, Chan M, Coombs G, Dancer SJ, David MZ, De Simone G, Dryden M, Guardabassi L, Hanitsch LG, Hijazi K, Krüger R, Lee A, Leistner R, Pagliano P, Righi E, Schneider-Burrus S, Skov RL, Tattevin P, Van Wamel W, Vos MC, Voss A; International Society of Chemotherapy. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51(1):16-25.
  18. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piémont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002; 359(9308):753-9.
  19. Hoppe PA, Holzhauser S, Lala B, Bühner C, Gratopp A, Hanitsch LG, Humme D, Kieslich M, Kallinich T, Lau S, Leistner R, Niebank M, Pokrywka A, Ringe H, Schaper AS, Schröder JT, Schwarz C, Staab D, Stegemann MS, Thee S, Varnholt V, von Bernuth H, Weber-Carstens S, Wendt A, Krüger R. Severe infections of Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* in children. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(38):e17185.
  20. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5):1128-32.
  21. Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N. Panton-valentine leukocidin and staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(1):121-4.
  22. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, Mason EO Jr. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(12):1785-91.
  23. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(8):701-6.
  24. Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5):583-90.
  25. Gijón M, Bellusci M, Petraitiene B, Noguera-Julian A, Glikman D, Saavedra-Lozano J, Neth O, Daskalaki M, Zilinskaite V, Kaiser-Labusch P, Prieto L, Rojo P. Pediatric Community-Acquired Bone and Joint *Staphylococcus Aureus* Infections In Europe: Severe Infections are Associated to Panton-Valentine Leucocidin Presence. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6):e73-e76.
  26. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2021.
  27. Antonelli G, Clementi M, Pozzi G. Principi di microbiologia medica. Zanichelli editore. 2017.
  28. <https://www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/staphylococcus-aureus/> Accesso il 03 Maggio 2021.
  29. Pantosti A. CA-MRSA in Italia e nel mondo. *Microbiologia medica.* 2006; 21 (3).
  30. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(2):e10-52.
  31. Galli L, Venturini E, Bassi A, Gattinara GC, Chiappini

- E, Defilippi C, Diociaiuti A, Esposito S, Garazzino S, Giannattasio A, Krzysztofiak A, Latorre S, Lo Vecchio A, Marchisio P, Montagnani C, Nicolini G, Novelli A, Rossolini GM, Tersigni C, Villani A, El Hachem M, Neri I; Italian Pediatric Infectious Diseases Society; Italian Pediatric Dermatology Society. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther.* 2019; 41(3):532-551.e17.
32. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(3):e18-55.
33. Simon A, Dresbach T, Müller A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Decolonization in Neonates and Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(6):612-614.