

Rassegna

Review

Le diarree infettive

Infectious diarrhoeas

Evangelista Sagnelli, Nicola Coppola, Giulia Liorre
Istituto di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli

Viene definita diarrea la condizione patologica nella quale si ha perdita giornaliera con le feci di almeno 10 ml di acqua per Kg di peso corporeo. Si distinguono diarree acute, di durata non superiore a due settimane, e diarree croniche che persistono più a lungo [1]. L'eziologia è sostanzialmente diversa in queste due forme cliniche, come riportato nella Tabella 1.

Nel gruppo delle diarree infettive vengono inquadrate numerose condizioni morbose provocate da batteri, virus, miceti e protozoi che, a prescindere dalla localizzazione anatomo-patologica (gastro-enterite, entero-colite), provocano una sintomatologia dominata dalla diarrea.

■ EPIDEMIOLOGIA

Le diarree infettive sono patologie frequenti, più spesso autolimitate, che possono però presentarsi in forme gravi nella prima infanzia e nei soggetti immunocompromessi. Esse rappresentano infatti una delle principali cause di morbilità e mortalità nei bambini di età inferiore ai tre anni nei paesi del terzo mondo [2]. La bassa condizione igienico-sanitaria rappresenta un fattore condizionante lo sviluppo di episodi ripetuti di diarree infettive che possono determinare l'instaurarsi di malassorbimento cronico, condizione spesso fatale per bambini con bilancio azotato negativo per scarso apporto alimentare. Anche nei paesi sviluppati persiste un elevato tasso di morbilità per diarree infettive specie nell'età infantile, ma qui i tassi di mortalità sono bassi. Nella popolazione di queste aree ha assunto notevole importanza, negli ultimi decenni, la "diarrea del viaggiatore", condizione caratterizzata da sintomatologia diarroica in soggetti recatisi in paesi a basse condizioni igienico-sanitarie [3]. Tra i germi responsabili della diarrea del viaggiatore, *Escherichia Coli* (*E.coli*) enterotossica determina il maggior numero di casi (50-70%); meno frequenti, ma clinicamente rile-

vanti sono le infezioni da *Shigella*, da *Salmonella*, da *E. coli* enteroinvasiva, enteroemorragica, enteroadesiva o enteropatogena, da Rotavirus, da *Giardia Lamblia*, da *Entamoeba Hystolitica* [4]. Nelle forme autoctone di diarrea gli agenti eziologici più frequentemente implicati sono i batteri e i Rotavirus, più raramente i protozoi.

Rilevanza epidemiologica hanno assunto nell'ultimo decennio le diarree infettive nell'ospite immunocompromesso, in relazione alla notevole diffusione dell'infezione da HIV [5]. I soggetti con AIDS frequentemente vanno incontro a fenomeni diarroici che presentano caratteristiche cliniche ed eziologiche sostanzialmente diffe-

Tabella 1 - Eziologia delle diarree acute e croniche.

<i>Diarree acute</i>	<ul style="list-style-type: none">- Infezioni batteriche, virali, micotiche, parassitarie.- Avvelenamenti alimentari- Farmaci diarrogeni
<i>Diarree croniche</i>	<ul style="list-style-type: none">- Sindrome da colon irritabile- Malattie infiammatorie (Colite ulcerosa, morbo di Crohn, Tbc intestinale)- Infezioni parassitarie (<i>Giardia</i>, <i>Criptosporidiosi</i>)- Sindromi maldigestive-malassorbitive (Patologie del tenue, Patologia pancreatica)- Neoplasie (Carcinoma intestinale, Linfoma intestinale)- Cause vascolari (Insufficienza mesenterica)- Cause neurogene (Neuropatia diabetica, Vagotomia)- Cause immunologiche (Gastrite eosinofila, Deficit di immunoglobuline)- Cause endocrine (Ipertiroidismo, Ipoparatiroidismo, Iposurrenalismo, Sindrome di Zollinger-Ellison, Carcinoidi ed altri Apudomi).

renti da quella dell'ospite immunocompetente. Nell'immunocompromesso prevale infatti una sintomatologia cronica, con frequenti recidive, con maggiore possibilità di sviluppo di malassorbimento e con modesta sensibilità ai trattamenti; sono più frequentemente responsabili della malattia microrganismi dotati di scarsa o assente patogenicità per i soggetti immunocompetenti. Infatti, sono i protozoi gli agenti eziologici più frequentemente responsabili delle diarree infettive in pazienti con AIDS [6] e, tra questi, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Microsporidia* (*Enterocystozoon bienewisi* ed *Encephalitozoon cuniculi*) e *Blastocystis hominis* sono quelli più spesso implicati. Tra i batteri [7], oltre a *Salmonelle*, *Shigelle*, *Coli* patogeni, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitidis* e *Clostridium difficile*, determinano diarrea in pazienti con AIDS anche *Cyanobacteria*, *Nocardia*, *Aeromonas hydrophila* e *Brachyspira aalborgii*; tra gli elminti, il più frequentemente implicato è lo *Strongyloides stercoralis*, tra i miceti la *Candida albicans*, tra i virus il Citomegalovirus, l'Herpes simplex ed i Papovavirus.

In Italia non vi sono dati certi sull'incidenza delle diarree infettive ed il numero dei casi denunciati all'autorità sanitaria sottostima notevolmente il fenomeno, con circa 1500 casi per anno negli ultimi anni su oltre 55 milioni di abitanti. Anche nella loro incompletezza i dati indicano che non vi è differenza statistica tra i sessi, che non si registra predilezione per una determina-

ta stagione dell'anno, che è colpita più frequentemente l'età infantile (67% di tutte le diarree denunciate nel periodo 92-94), ma che gli adulti con età compresa tra 25 e 64 anni costituiscono il 20% di tutti i casi, verosimilmente per frequenti viaggi in paesi sottosviluppati.

In Campania è stato registrato il 10% di tutte le diarree infettive segnalate in Italia con caratteristiche epidemiologiche simili a quelle precedentemente riportate per tutto il territorio nazionale, ma con maggiore frequenza di casi adulti (36%), forse riportabile ad abitudini alimentari "a rischio" quali il consumo di mitili crudi o poco cotti.

La sottostima della frequenza delle diarree infettive, sia su tutto il territorio nazionale che nella nostra regione, appare evidente anche relazionando il numero di casi denunciati con quello di Salmonellosi minori o di Febbre tifoidea. Infatti, mentre i casi di diarrea infettiva denunciati in Italia nel periodo '92-'94 sono stati 3974, per lo stesso periodo i casi di Salmonellosi minore sono stati 61.842 e 2112 quelli di Febbre tifoidea (Figura 1), malattia a diffusione nettamente minore di quella del complesso "diarree infettive". In Campania, nel periodo 92-95, sono stati denunciati 405 casi di diarrea infettiva, 3150 casi di Salmonellosi minore e 1143 di Tifo addominale (Figura 2). I dati sembrano quindi indicare che, mentre si ottempera con discreta frequenza all'obbligo di denuncia di Febbre tifoidea e di Salmonellosi minore, verosimilmente in relazione alla entità dei sintomi ed alla necessità

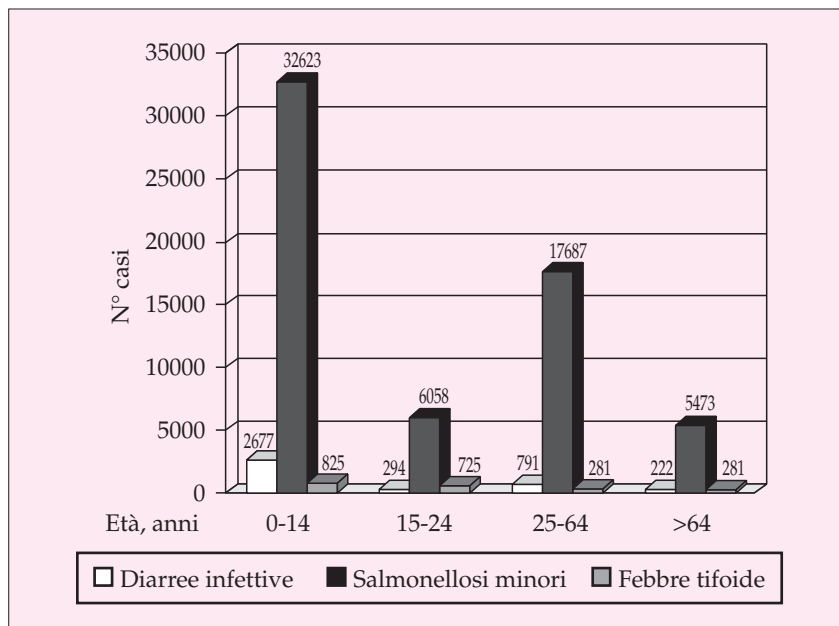


Figura 1 - Diarree infettive - Salmonellosi minori - Febbre tifoidea, in relazione all'età: casi dichiarati in Italia negli anni '92-'94.

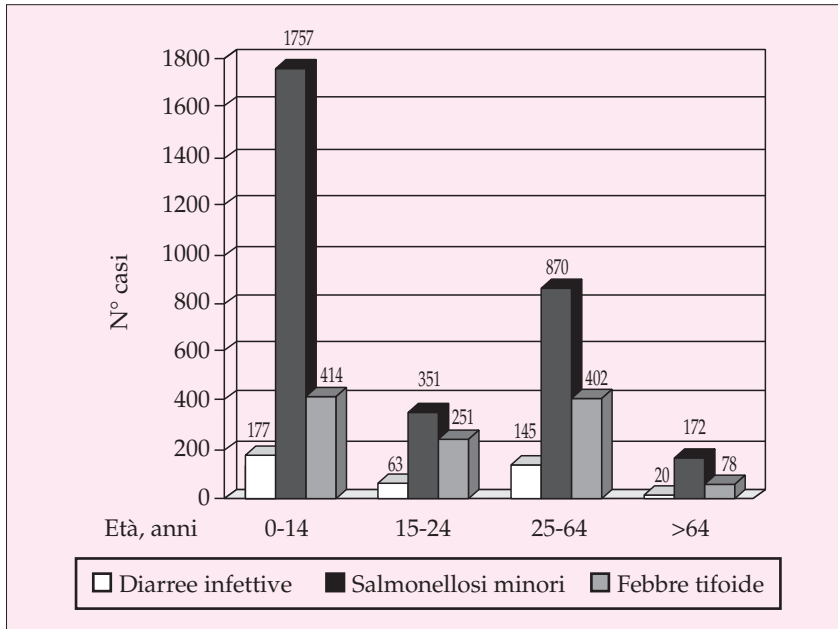


Figura 2 - Diarree infettive - Salmonellosi minori - Febbre tifoidea, in relazione all'età: casi dichiarati in Campania negli anni '92-'95.

di ricovero in ospedale, ciò accade raramente per le diarree infettive.

Nell'ambito delle diarree infettive rientrano anche le tossinfezioni alimentari, provocate dall'ingestione di cibi contaminati da microrganismi patogeni produttori di tossine o anche da tossine già formate [8, 9].

Le tossinfezioni alimentari sono divenute più frequenti negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi ad elevato sviluppo socio-economico, per la sempre più vasta industrializzazione dei processi di preparazione degli alimenti, per la diffusione della ristorazione collettiva, per l'incremento degli scambi internazionali di prodotti alimentari, per il considerevole aumento del numero e della quantità dei prodotti alimentari di origine animale prodotti industrialmente, per il possibile inquinamento dei mangimi utilizzati per l'allevamento degli animali e solo in piccola parte per la migliorata sensibilità delle tecniche impiegate per la diagnosi. Gli alimenti più frequentemente implicati nella trasmissione delle tossinfezioni alimentari sono le carni, le uova ed i loro derivati, il latte e suoi derivati ed i molluschi; i germi più frequentemente responsabili sono lo *St. aureus* enterotossico, il *Bacillus cereus*, il *Clostridium perfringens* ed il *Vibrio parahemolyticus*.

Anche per le tossinfezioni esiste una rilevante sottostima del fenomeno, in relazione ad una presentazione clinica spesso paucisintomatica; può anche verificarsi infatti che, in assenza di episodi che comportino il ricovero dei pazienti,

non vengano segnalati episodi epidemici di diarree conseguenti ad assunzione di cibo in mense aziendali.

■ PATOGENESI

Vari fattori, legati all'ambiente, all'organismo ospite, all'agente infettante o alle tossine da questi prodotte, condizionano l'insorgenza di una sindrome diarroica [10]. L'ambiente e il clima giocano un ruolo di rilievo per quanto concerne il contagio, che ad esempio è frequente in paesi con condizioni igienico-sanitarie basse, con reti idrico-fognaria modesta e con clima tropicale o subtropicale.

Un ruolo importante giocano anche i fattori legati al microrganismo, come la carica batterica. E' necessario, ad esempio, ingerire alcune migliaia di *Salmonelle typhi* per contrarre il tifo addominale, mentre sono sufficienti 100 *Shigelle* per contrarre la Shigellosi.

L'adesività, cioè la capacità del germe di aderire all'epitelio intestinale, l'invasività, ossia la capacità di penetrare nelle cellule della mucosa, e la capacità di elaborare tossine, come per il *V. cholerae* e per l'*E. coli* enterotossico, sono altri fattori che facilitano l'attecchimento dell'infezione e condizionano la successiva azione patogenetica. I fattori legati all'ospite sono l'acidità gastrica, la motilità intestinale, l'immunità locale e l'azione competitiva della normale flora enterica. L'acidità gastrica è un'importante difesa con-

tro la penetrazione di numerosi patogeni; risultano, infatti, particolarmente predisposti alle infezioni enteriche i soggetti che hanno succhi gastrici con un pH poco acido, come neonati e lattanti, pazienti con gastrite cronica, pazienti sottoposti a resezione gastrica, soggetti che assumono farmaci anti-acidi o anti-H₂. In queste condizioni l'infezione si contrae assumendo una carica batterica anche inferiore a quella ordinariamente necessaria; ad esempio, per contrarre l'infezione da *V. cholerae*, in condizioni normali è necessaria una carica batterica di almeno di 10¹¹, mentre dopo somministrazione per os di 2g di bicarbonato diviene sufficiente una carica di 10⁶. Anche l'ipomobilità del tubo gastro-enterico può favorire le infezioni, per la più prolungata interazione del patogeno con la mucosa gastro-intestinale. Importante è anche il ruolo dell'immunità locale, perché l'intestino tenue è ricchissimo di strutture linfoidi e quindi di tessuto immunocompetente. Le plasmacellule della lamina propria della mucosa producono i cosiddetti "coproanticorpi" fra i quali prevalgono le IgA secretorie, che pur non partecipando a meccanismi battericidi, aderiscono alle pareti intestinali e riducono specificamente l'adesione dei microrganismi alla mucosa. L'attecchimento dei patogeni è ostacolato anche dall'azione competitiva della normale flora enterica, costituita in prevalenza da batteri anaerobi non sporigeni (specialmente del genere *Bacteroides*), e in minore quantità da aerobi Gram (-), come *E. coli* *Proteus* *Klebsiella* o Gram (+) come *Streptococcus faecalis*.

Dal punto di vista patogenetico le diarree infettive possono essere classificate come riportato nella figura 3 e qui di seguito esposto.

1) *Diarree dovute a batteri che esplicano attività patogena penetrando nella mucosa prevalentemente attraverso gli enterociti, provocando quindi un danno diretto.*

La *Salmonella*, prototipo di germe invasivo, invade la mucosa e, dopo aver attraversato gli enterociti, giunge alla lamina propria, e può quindi diffondere per via linfatica nel torrente circolatorio; oltre ad invadere la mucosa, alcuni ceppi di *Salmonella* (*S. thompson*, *S. kapembe*, *S. enteritidis*) producono un'enterotossina similcolerica ed una citotossina responsabile della distruzione della mucosa enterica [11].

La *Shigella*, dopo l'adesione all'enterocita, penetra e si moltiplica nella mucosa del colon, non oltrepassa la sottomucosa e difficilmente raggiunge il circolo ematico [11, 12].

L'*E. coli* enteroinvasivo (EIEC), con importanza epidemiologica limitata, esplica la sua azione con meccanismo patogenetico simile a quello della *Shigella* [13].

La *Yersinia* invade la mucosa, con possibile superamento della lamina propria e diffusione ematica (ascessi epatici) o localizzazione linfonodale (microascessi midollari dei linfonodi mesenterici) [14].

Il *Campylobacter jejuni*, grazie a flagelli adesivi e ad altre proteine di superficie, invade la mucosa intestinale, raggiunge la tonaca propria, in-

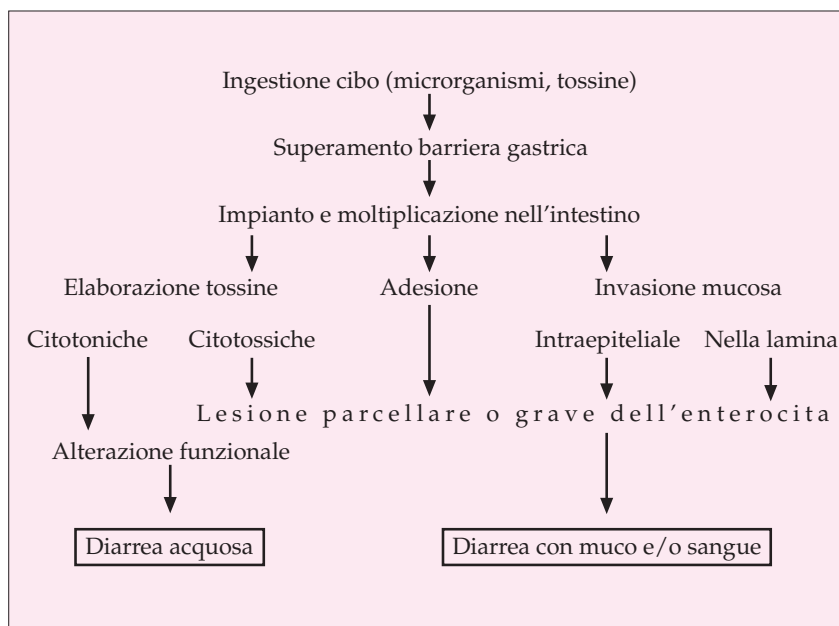


Figura 3 - Patogenesi delle diarree infettive.

ducendo la formazione, tra tonaca stessa ed epitelio, di microascessi; alcuni ceppi *C. jejuni* si sono dimostrati capaci di produrre una citotossina, un'endotossina ed una enterotossina immunologicamente correlata alla tossina colerica [11].

Lo *Staphylococcus aureus*, naturale saprofito della flora intestinale, può penetrare e moltiplicarsi nella mucosa intestinale in pazienti sottoposti a trattamento antibiotico, o con insufficienza mesenterica, o con neoplasia intestinale [15].

Il trofozoita dell'*Entamoeba histolytica*, nella sua forma magna, grazie a vivaci movimenti ameboidi e ad enzimi litici (ialuronidasi, tripsina e pepsina), penetra all'interno della mucosa intestinale, solo raramente supera la muscolare, ma diffonde nella sottomucosa provocando necrosi estese (ulcera a bottone di camicia) [16].

2) *Diarree dovute a batteri che elaborano citotossine ad azione necrotizzante sulle cellule dell'epitelio.*

Il *Clostridium difficile* è responsabile di colite pseudomembranosa, in presenza di dismicrobismo intestinale, in pazienti in trattamento antibiotico o sottoposti a terapia chirurgica intestinale o a terapia antiblastica [15]. Questo germe produce un'enterotossina A (causa di accumulo di liquidi nell'ansa intestinale isolata di coniglio) ed una citotossina B (responsabile degli effetti tossici in cellule coltivate in vitro), i cui ruoli patogenetici nello sviluppo di diarrea nell'uomo non sono stati però ancora definiti.

L'*Aeromonas* provoca diarrea mediante produzione di emoagglutinine, emolisine ed enterotossine, con proprietà citotossiche ed enterotossiche [17, 18].

La *Shigella dysenteriae* di tipo 1 elabora un'enterotossina (tossina di Shiga) termolabile, con azione citonecrotica e neurotossica [12]. Una tossina simile è elaborata anche dall'*E. coli* enteroemorragico (EHEC), ceppo individuato negli USA nel 1982 [19].

3) *Diarree dovute a batteri che elaborano enterotossine che agiscono con meccanismo enzimatico, senza provocare lesione a carico delle cellule.*

L'enterotossina colerica stimola l'adenil-ciclastasi presente nelle cellule delle ghiandole intestinali (cripte di Lieberkühn) con produzione di AMP ciclico, responsabile della perdita di elettroliti e di acqua nel lume intestinale, in quantità tale da superare la capacità di riassorbimento del colon [20].

L'*E. coli* enterotossico (ETEC) produce due enterotossine: una termolabile (LT), correlata immunologicamente e funzionalmente alla tossina

colerica, e l'altra termostabile (ST), di basso peso molecolare, priva di potere antigenico, capace di raggiungere lo stesso effetto tossico attivando l'enzima guanil-ciclastasi [17].

4) *Diarree dovute a microrganismi capaci di aderire o di danneggiare gli enterociti.*

I Rotavirus si replicano nell'enterocita e determinano un aumentato turnover cellulare, tale da creare una immaturità funzionale temporanea e una diarrea acquosa da ridotta capacità assorbente della mucosa duodenale [21, 22].

L'*E. coli* enteropatogeno (EPEC) è in grado di aderire all'enterocita, con danno cellulare [17]. L'*E. coli* enteroadesivo (EAEC), aderendo all'enterocita, determina un "effetto barriera" con conseguente diarrea acquosa per ridotta capacità assorbente della mucosa duodenale [23].

La *Giardia lamblia*, mediante dischi adesivi che si trovano sulla sua superficie ventrale, determina alterazioni della mucosa, con possibile malassorbimento [24, 25].

Il *Cryptosporidium parvum* aderisce alla superficie dell'epitelio intestinale, con distruzione dei microvilli e degenerazione degli enterociti [26].

5) *Diarree dovute a tossine preformate negli alimenti.*

Lo *Staphylococcus aureus* produce una enterotossina, con azione centrale emetica e periferica diarrogena. Anche il *Bacillus cereus*, il *Clostridium perfringens* e il *V. parahaemolyticus* possono essere presenti nel cibo ingerito e determinare un quadro clinico caratteristico della tossinfezione [7, 8].

■ ASPETTI CLINICI

In base all'esame ispettivo e chimico-fisico delle feci si distinguono due tipi principali di diarrea infettiva che rispecchiano i meccanismi patogenetici implicati. La diarrea non infiammatoria è provocata da microrganismi che non danneggiano le cellule intestinali ma liberano nel lume enterotossine, che, con meccanismo enzimatico, determinano ipersecrezione di H₂O e di elettroliti, con conseguente diarrea acquosa. La diarrea infiammatoria è provocata da microrganismi che esplicano la loro azione patogena invadendo le cellule della mucosa o elaborando tossine con azione litica sulle cellule intestinali; in tal caso le feci contengono muco, leucociti e talora sangue. Nelle diarree infettive non infiammatorie prevale una diarrea "acquosa" con feci senza muco, leucociti e sangue, spesso in assenza di febbre

[27]. Il colera è il prototipo classico delle diarree non infiammatorie con emissione di grandi quantità di feci liquide ("acqua di riso"), assenza di febbre (anzi vi è spesso algidismo), vomito, crampi addominali e profonda disidratazione (sete profonda, ipotensione arteriosa, polso piccolo e tachicardico, aumento dell'ematocrito). Nei bambini, negli anziani e nei soggetti defedati è frequente disidratazione, spesso grave, e stato tossinfettivo, con rapida evoluzione verso l'exitus per acidosi metabolica, insufficienza renale e shock ipovolemico assoluto.

Nelle diarree infiammatorie, legate a meccanismo invasivo o citotossico, il prevalente danno della mucosa condiziona una diarrea con muco, leucociti e striature di sangue, accompagnata da febbre, dolori addominali diffusi e tenesmo rettale [28]. In tali forme i problemi clinici preminenti sono la disidratazione, lo stato tossiemico, soprattutto nei bambini e negli anziani, e le complicanze legate al tipo ed alla localizzazione delle lesioni anatomopatologiche. L'erosione di vasi arteriosi sottomucosi determina emorragie, talora subcliniche ma a volte massive con shock ipovolemico assoluto. La necrosi dello strato muscolare e del sottostante strato sieroso determina perforazione intestinale e peritonite acuta batterica; una risposta flogistica-fibrotica può determinare fenomeni di occlusione o subocclusione, che possono rendersi evidenti anche a distanza di anni. Tali complicanze si osservano più frequentemente nella dissenteria bacillare da Shigella, che nella fase acuta è caratterizzata da esordio clinico brusco con febbre continua o continuo-remittente, dolori addominali crampiformi diffusi, tenesmo e diarrea, con feci inizialmente poltacee e ricche di muco e successivamente liquide ed ematiche.

Nelle diarree infettive, in cui la lesione anatomopatologica è caratterizzata da lesioni parcellari degli enterociti, come nella diarrea da Rotavirus, vi è febbre e la diarrea dura pochi giorni ed è caratterizzata da feci liquide e mucose [21, 29].

Infine, quando il meccanismo patogenetico si identifica nell'ostacolo della normale funzione assorbente della mucosa intestinale, come nelle infezioni da Giardia lamblia o da Cryptosporidium, è presente una sintomatologia cronica con segni di malassorbimento [24].

■ DIAGNOSI

È buona norma in presenza di diarrea, formulare una diagnosi eziologica [30]. Possono dare

un contributo generico alla diagnosi eziologica l'età del paziente, le sue condizioni generali, la presenza di condizioni favorevoli all'insorgenza di diarrea (terapia antibiotica a largo spettro, terapia antiblastica, terapia cortisonica, insufficienza mesenterica, neoplasie intestinali, interventi chirurgici, AIDS, etc), e notizie sull'alimentazione (consumo recente di mitili, creme, derivati del latte), sull'origine etnica dei pazienti, e sui viaggi recenti in paesi sottosviluppati.

Anche la presentazione clinica e l'esame chimico-fisico delle feci diarroidi ci possono indirizzare verso la forma infiammatoria (febbre, tenesmo rettale, diarrea con muco-sangue) [28] o verso la forma non infiammatoria (assenza di febbre, diarrea acquosa, disidratazione) [31].

Tuttavia per l'accertamento eziologico saranno necessarie indagini microbiologiche specifiche. Nelle diarree da batteri o da miceti il primo momento diagnostico è rappresentato dall'isolamento della specie batterica dalle feci mediante terreni selettivi, ad esempio il MacConkey per le Enterobacteriaceae, il Chapman per gli Staphylococchi, terreno SS per Shigella e Salmonella dopo arricchimento con Selenite tetrationato, il TBCS per il Vibrio Cholerae dopo arricchimento con Acqua peptonata, il Sabouraud per i miceti, etc; si identificherà e si tipizzerà successivamente il batterio o il micete e, se necessario, se ne determinerà con metodi appropriati la virulenza. L'eventuale eziologia parassitaria verrà svelata da un attento esame parassitologico delle feci per la ricerca di uova, proglottidi, larve o vermi adulti, a seconda delle diverse specie patogene. L'eziologia virale è di difficile accertamento nei comuni laboratori, poiché è spesso necessaria un'indagine in microscopia elettronica o l'utilizzazione di tecniche ELISA per la ricerca di Ag virali o delle più recenti tecniche di Biologia Molecolare (PCR, DNA probes etc.). Tuttavia, orienterà per una diarrea da Rotavirus l'età infantile, un andamento epidemico nella comunità, la frequente associazione con vomito, l'assenza di muco, leucociti e sangue nelle feci, una coprocoltura e un esame parassitologico delle feci negativi.

■ TERAPIA

Cardine della terapia della diarrea acuta infettiva è il ripristino delle perdite idriche ed elettrolitiche. Sarà preferita la via orale nelle forme meno gravi, la via parenterale nelle forme più gravi e nelle forme accompagnate da vomito in-

coercibile. Sono state approntate diverse soluzioni reidratanti in grado di consentire il ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico in relazione al tipo ed alle quantità di fluidi intestinali persi. Con questo presidio terapeutico non si riduce la durata della malattia ma si limita la disidratazione e si evita l'acidosi [32].

In molti casi non è necessaria altra terapia, ma per alcuni pazienti, come bambini ed anziani, che sono più sensibili alla disidratazione, è necessaria una terapia eziologica in grado di abbreviare la durata della malattia. Sono talvolta necessari farmaci sintomatici per ridurre il vomito e la nausea e per alleviare il dolore addominale.

La terapia eziologica antibatterica o antiprotozoaria in corso di diarrea infettiva limita il danno della mucosa intestinale e conseguentemente la durata della malattia, la disidratazione e l'acidosi; essa è quindi indispensabile nelle forme entero-invasive, entero-adesive e tossicocrotizzanti, come ad esempio in corso di febbre tifoide, di shigellosi, di infezione da EHEC, EPEC, EAEC o da *Campylobacter*, di amebiasi con dissenteria. La terapia antibatterica è peraltro utile in corso di diarrea da tossine citotossiche, come in corso di colera o di infezione da ETEC, soprattutto in bambini, anziani e defedati.

La sua utilità è minore o non ancora accertata nelle infezioni da *Salmonelle* minori, *Yersinia*, *Aeromonas* e nella criptosporidiosi. Un'adeguata terapia eziologica prevede l'utilizzazione di farmaci antibatterici specifici e quindi trattamenti "alla cieca" con farmaci a largo spettro dovrebbero essere quando possibile evitati [33]; pertanto gli antibiotici dovrebbero essere selezionati in base al loro spettro di azione, il più mirato possibile verso gli agenti infettivi responsabili, tenendo anche conto della loro tossicità, disponibilità e costo. I tempi di somministrazione dovrebbero essere sufficienti ma i più brevi possibili ed i dosaggi adeguati, ciò allo scopo di limitare la selezione di ceppi resistenti e di garantire una buona compliance da parte del paziente.

Nei soggetti con diarrea prolungata e sintomatica è necessario somministrare farmaci anti-diarrogei per ridurre sia la frequenza delle scariche che la durata della malattia, antispastici per alleviare i crampi addominali, antiemetici per controllare il vomito e consentire una terapia reidratante orale, e fermenti lattici per ripristinare una flora batterica saprofitica favorevole. Gli antidiarrogei, come oppiacei, α -2-ago-

nisti, anticolinergici, analoghi della somatostatina, riducono le secrezioni e/o la motilità intestinale, ma in tal modo si riduce anche l'escrezione di microrganismi enteropatogeni, con un aumentato rischio di dilatazione tossica in corso di colite infettiva di grado severo.

Tra gli antispastici, è preferibile usare gli antimuscarinici solo finché sono presenti i sintomi, evitando così una eccessiva inibizione dello svuotamento gastrico e l'insorgenza di stipsi post-trattamento.

Se insorge vomito trovano possibilità d'impiego la metoclopramide ed il domperidone che presentano proprietà antiemetiche e gastrocinetiche.

Un approccio apparentemente logico al trattamento della diarrea infettiva potrebbe anche comprendere l'assunzione per os di batteri non patogeni per ottenere la sostituzione dei microrganismi patogeni con una flora non patogena [34, 35]. Tuttavia in uno studio controllato a doppio cieco condotto su 183 pazienti con diarrea, da *V. cholerae* nel 62% dei casi e da *E. coli* nel 22%, è stata utilizzata una preparazione di *Streptococcus faecium* non tossico senza alcun beneficio rispetto al gruppo trattato con placebo [36]. Risultati analoghi sono stati ottenuti con preparazione di *Saccaromyces cerevisiae* [37].

■ PROFILASSI

Poiché la malattia è generalmente secondaria ad un'infezione acquisita ingerendo cibi e bevande contaminati per via fecale, il cardine della profilassi, soprattutto per la diarrea del viaggiatore, è rappresentata da precauzioni igienico-dietetiche.

Al viaggiatore in aree iperendemiche viene infatti consigliato di evitare il consumo di frutta non sbucciata o di verdure non cotte, di essere ossessivamente attento all'origine dell'acqua da bere, utilizzando esclusivamente acque minerali imbottigliate [38].

E' utile rammentare che le bevande addizionate con anidride carbonica sono più sicure grazie al loro più basso pH [39] che assicura una certa attività antibatterica e che è rischioso il consumo di ghiaccio, a meno che non sia stato preparato con acqua minerale o con acqua bollita ed imbottigliata (40).

Devono essere inoltre evitati cibi e prodotti offerti da venditori ambulanti. Sebbene queste precauzioni siano in grado di ridurre il rischio

di diarrea infettiva anche il viaggiatore più attento può essere occasionalmente colpito da diarrea.

D'altro canto è difficile mantenere una costante attenzione durante il viaggio, come dimostrato da uno studio su turisti svizzeri che, durante i primi tre giorni di viaggio in paesi in via di sviluppo, hanno seguito solo il 2% delle regole igieniche basilari [41].

Per questi motivi si utilizzano in profilassi farmaci antibatterici che sono efficaci in circa il 90% dei viaggiatori; tuttavia, poiché nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo i farmaci antimicrobici sono comunemente usati come farmaci da banco, frequenti sono i fenomeni di farmacoresistenza [42], con conseguente limitazione dell'efficacia della chemioprolifassi [43]. Allo scopo, è preferibile l'impiego di farmaci poco assorbibili per evitare importanti, anche se rari, fenomeni di tossicità sistemica; solo per soggetti con importante compromissione dello stato di salute può essere presa in considerazione una chemioprolifassi sistemica, per la possibile gravità della diarrea infettiva.

Rammentiamo infine la possibilità di immunoprolifassi per il *V. cholerae* e per *S. typhi*, con formulazioni orali di recente introduzione. I vaccini anticolerici per via parenterale presentano

un'efficacia limitata per la scarsa stimolazione dei processi immunitari a livello della mucosa intestinale; solo recentemente, la disponibilità di vaccino orale, con stimolazione della produzione di IgA secretorie intestinali, ha permesso di migliorare la strategia vaccinale anticolerica [44, 45]. Anche per la vaccinazione contro la Febbre Tifoide si è osservata un'aumentata efficacia con l'introduzione di un vaccino vivo, somministrato per via orale, costituito da un ceppo di *S. Typhi*, denominato Ty21a, che, una volta ingerito, si moltiplica nell'intestino, andando però poi spontaneamente incontro ad autolisi [10].

Key Words: Infectious Diarrhoea, Traveller's Diarrhoea.

Ringraziamenti

Sono coautori i Dottori Antonio Glielmo¹, Carlo Scolastico¹, Giovanni Rossi¹, Rosanna Ortolani², Francesco Santonastasi², che hanno collaborato alla elaborazione dei dati, alla ricerca bibliografica, alla selezione dei lavori ed alla revisione del testo.

¹*Istituto di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli;*

²*Osservatorio Epidemiologico Regione Campania, Napoli.*

RIASSUNTO

Le sindromi diarroiche infettive hanno un'elevata morbilità in età pediatrica in tutte le nazioni ed un'elevata mortalità nei paesi in via di sviluppo.

Nei paesi industrializzati vi è un'elevata incidenza di casi definiti "diarrea del viaggiatore", acquisita prevalentemente durante viaggi in aree ad elevata endemicità.

La diversa patogenesi delle infezioni intesti-

nali (invasione o adesione alla mucosa, elaborazione di tossine citotoniche o citotossiche, etc) condiziona la presentazione clinica: diarrea acquosa o muco-sanguinolenta, febbre assente o presente.

La condotta terapeutica per le diarree infettive si basa sulla terapia reidratante e sintomatica, ma spesso è necessario anche un trattamento antibiotico.

SUMMARY

The infective diarrhoea show a high morbidity in infants of all countries and a high mortality in infants and children of developing countries. In developed countries there is a high frequency of "traveler's diarrhoea".

The different pathogenesis of infectious diarrhoeas (intestinal invasion, intestinal adherence, citone-

crotic or citotonic toxins) influences the clinical presentation (watery diarrhoea or diarrhoea with blood and mucus, presence or absence of fever).

The key factor in the management of acute watery diarrhoea is the restoration of water and electrolyte balance; but frequently an antimicrobial treatment is needed.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Svateson B., Thoran A., Castor B., et al. Acute diarrhea in adults: aetiology, clinical appearance and therapeutic aspects. *Scand J Infect Dis.* 20, 303-314, 1988.
- [2] Guerrant RL, Hughes J.M., Lima N.L., et al. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special setting and aetiology. *Rev Infect Dis.* 12 (Suppl 1), S41-S50, 1990.
- [3] Steffen R., Van der Linde F., Gyr K., et al. Epidemiology of diarrhea in travelers. *JAMA.* 249,1176-1180, 1983.
- [4] Taylor D;N., Echeverria P., Blaser M.J., et al. Polymicrobial aetiology of travellers' diarrhea. *Lancet.* i, 381-383, 1985.
- [5] Blanshard C., Garrard B.G. Natural history and prognosis of diarrhoea of unknown cause in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *GUT.* 36 (2), 283-286, 1995.
- [6] Weber R., Bryan R.T. Microsporidial infections in immunodeficient and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 19 (3), 517-521, 1994.
- [7] Tumbarello M., Tacconelli E., Leone F., et al. Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients with human immunodeficiency virus infection: a case control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 7 (3), 259-263, 1995.
- [8] Bemson A.S. Staphylococcal food intoxication. In: *Control of communicable diseases in man.* 14th eds. American Public Health Association. Washington, 1985.
- [9] Mpmaguo O., Donovan T., Brell M.M. Enterotoxigenic Clostridium perfringens as a cause of sporadic cases of diarrhoea. *J Med Microbiol.* 43 (6), 442-445, 1995.
- [10] Rossolini A., Figura N. Le Enteriti. In: Terragna A., Di Nola F., Trattato delle Malattie Infettive. UTET eds; 803-811, 1992.
- [11] Stutman H.R. Salmonella, Shigella and Campylobacter: common bacterial causes of infectious diarrhea. *Pediatr AA.* 23 (10), 538-543, 1994.
- [12] Huskins W.C., Griffiths J.K., Farugue A.S., et al. Shigellosis in neonates and young infants. *J Pediatr.* 125 (1), 14-22, 1994.
- [13] Hale T., Oaks V., FoImal S. Identification and antigenic characterization of virulence-associated plasmid-coded proteins of Shigella spp and enteroinvasive Escherichia coli. *Infect Immun.* 50, 620-629, 1988.
- [14] Morris J.G. Jr, Pradp V, Ferreccio C. Yersinia enterocolitica isolated from two cohorts of young children in Santiago, Chile: incidence od and lack of correlation between illness and proposed virulence factors. *J Clin Microbiol.* 29 (12), 2784-2788, 1991.
- [15] Fekety R., Du Pont H.L., Cooperstock M., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of antibiotic-associated colitis. *Infections Diseases Society of America and Food and Drug Administration.* *Clin Infect Dis.* 15 (Suppl 1), S263-267, 1992.
- [16] Worhust D.C. Entamoeba histolytica and amoebiasis. In: Feachem R.G., Bredley D.J., Garelick H., Mara D.D. (eds); *Sanitation and Diseases: Health Aspects of Excreta and Wastewater Management.* Chichester, Wiley, 337-347, 1983.
- [17] Pazzaglia G., Sack R.B., Salazar E., et al. High frequency of coinfection enteropathogens in Aeromonas associated diarrhoea of hospitalized Peruvian infants. *J Clin Microbiol.* 29 (6), 1151-1156, 1991.
- [18] Morgan D., Johnson P., Du Pont H., et al. Lack of correlation between known virulence properties of Aeromonas hydrophila and enteropathogenicity for humans. *Infect Immun.* 50, 62-64, 1985.
- [19] Levine M.M. Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. *J Infect Dis.* 155, 377-389, 1987.
- [20] Bhattacherya S.K., Bhattacherya M.K., Nair G.B. et al. Clinical profile of acute diarrhoea cases infected with the new epidemic strain of Vibrio cholerae 0139: designation of the disease as cholera. *J Infect Dis.* 11, 11-15, 1993.
- [21] Mesendyey P.J., Unicomb L.E., Krkwood C.D., et al. Rotavirus serotypes causing severe acute diarrhea in young children in six Australian cites, 1989 to 1992. *J Clin Microbiol.* 32 (9), 2315-2317, 1994.
- [22] Gaggero A., Avendano L.F., Fernandez J., et al. Nosocomial trasmission of rotavirus from patients admitted with diarrhea. *J Clin Microbiol.* 30 (12), 3294-3297, 1992.
- [23] Morelli R., Baldassarri L. Falbo V, et al. Detection of enteroadherent Escherichia coli associated with diarrhoea in Italy. *J Med Microbiol;* 41 (6), 399-404, 1994.
- [24] Casemore D.P. Food borue protozoal infections. *Lancet.* 336, 1427-1432, 1990.
- [25] Barnard RJ, Jackoson G.J. Giardia lamblia: the trasfer of human infection by food. In: Erlandesen S.L., Meyer E.A. (eds): *Giardia and Giardiasis.* New York, Plenum, 365-378, 1984.
- [26] Weber R., Sauer B., Luthy R., et al. Intestinal coinfection with Entercytozoon bienensi and Cryptosporidium in a human immunodeficiency virus-infected child with chronic diarrhea. *Clin Infect Dis.* 17 (3), 480-483, 1993.
- [27] Arduino R.C., Du Pont H.L. Traveller's diarrhoea. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 7, 365-385, 1993.
- [28] Mathau V.I., Mathau M.M. Intestinal manifestations of invasive diarrhoeas and their diagnosis. *Rev Infect Dis.* 13 (Suppl 4), S311-314, 1991.
- [29] Buther T. Viral diarrhoeas. *J Diar Dis Res.* 2, 137-139, 1984.
- [30] MMWR Raccomandations for collection of laboratory specimens associated with outbreaks of gastroenteritis. 39:11-14, 1990.
- [31] Tison D.L., Kelly M.T. Vibrio species of medical importance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2, 263-266, 1984.
- [32] Farthing MJG: History and rationale of oral rehydration and recent developments in formulating an optimal solution. *Drug.* 36 (suppl 4), 80-90, 1988.
- [33] Pickering L.K. Therapy for acute infectious diarrhea in children. *J Pediatr.* 118, 4 (Pt2): pS118-128; 1991.
- [34] Salminen S., Deighton M. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. *Dig Dis.* 10, 227-238, 1992.
- [35] Salminen S., Isolauri E., Onnella T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemiotherapy.* 41 (suppl 1), 5-15, 1995.
- [36] Mitra A.K., Rabbani G.M. A double-blind, controlled trial of bioflorin (Streptococcus foecium SF68) in adults with acute diarrhea due to Vibrio cholerae and enterotoxigenic E. coli. *Gastroenterology.* 99, 1149-1152, 1990.
- [37] Farthing M.J.G., DuPont H.L., Guandalini S., et al. Treatment and prevention of travellers' diarrhoea. *Gastroenterol Int.* 5, 162-175, 1992.
- [38] Sherth N.K., Wlsniewski T.R., Franson T.R. Survival of enteric pathogens in common beverages: an in vitro study. *Am J Gastroenterol.* 83, 658-660, 1992.

- [39] Steffen R. Epidemiologic studies of travellers' diarrhoea, severe gastrointestinal infections, and cholera. *Rev Infect Dis.* 8 (suppl 2) 20, S122-130, 1986.
- [40] Dickens D.L., DuPont H.L., Johnson P.C. Survival of bacterial enteropathogenes in the ice of popular drinks. *JAMA.* 253, 3141-3143, 1985.
41. Kozicki M., Steffen R., Schar M. Boil it, cook it, peel it, or forget it: does this rule prevent travellers' diarrhoea? *Int J Epidemiol.* 14, 169-172, 1985.
- [42] Murray BE., Alvarado T., Kim K.H., et al. Increasing resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole among isolates of *Escherichia coli* in developing countries. *J Infect Dis.* 152, 1107-1113, 1985.
- [43] Sack D.A., Kaminsky D.C., Sack J.N., et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhoea: results of a prospective double-blind study of Peace Corps volunteers in Kenya. *N Engl J Med.* 298, 758-763; 1978.
- [44] Holmgren J., Clemens J., Jack D.A., et al. New cholera vaccine. 7, 94-96, vaccine 1989.
- [45] Peltola H., Siitonen A., Kyrönseppä H., et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet.* 338, 1285-1289, 1991.