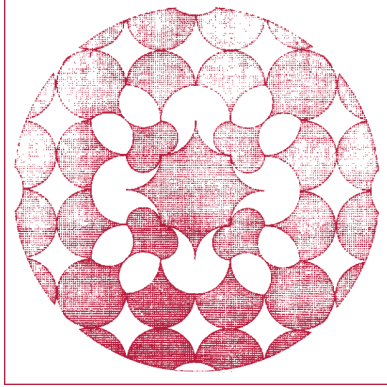


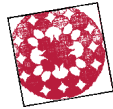
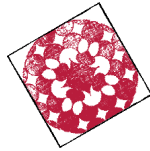
Caleidoscopio

Italiano



Daniele Crotti
Ida Luzzi
Claudio Piersimoni

Infezioni intestinali da *Campylobacter* e microrganismi correlati



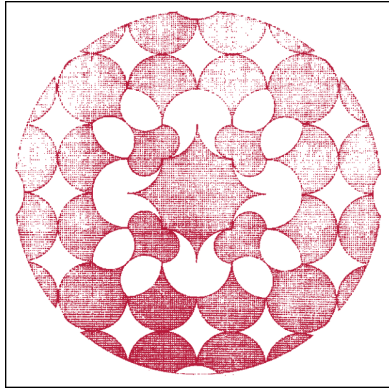
137

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

Caleidoscopio

Italiano



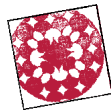
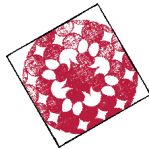
Daniele Crotti¹
Ida Luzzi²
Claudio Piersimoni³

¹Ospedale "R. Silvestrini", Perugia

²Ospedale Nuovo di Torrette, Ancona

³Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Infezioni intestinali da *Campylobacter* e microrganismi correlati



137

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'*Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'*International system of units (SI)*.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Questa monografia dedicata ai batteri appartenenti al genere *Campylobacter* e ai generi correlati, ha un taglio, come gli stessi autori sottolineano, incentrato sulla diagnostica di laboratorio e sicuramente, sotto questo punto di vista, rappresenta un prezioso ed unico strumento di aggiornamento e di sintesi.

Campylobacter è un batterio che causa una infezione del tratto gastro-intestinale. Generalmente le manifestazioni insorgono soprattutto nei mesi caldi (da Maggio ad Ottobre), e causa una malattia sporadica più frequentemente di Salmonella. L'infezione può interessare chiunque anche se la frequenza maggiore tra i bambini in età prescolare e scolare.

La fonte principale dell'infezione è rappresentato dal pollame naturalmente infetto e da altri animali. Anche il latte non pastorizzato potrebbe essere fonte di infezione come pure l'acqua di fonte o di conservazione. I sintomi, compaiono in genere dopo 2-5 giorni dall'esposizione e sono costituiti dalla diarrea (che può essere sanguinolenta), nausea, vomito, dolori addominali e febbre. La malattia ha un decorso, generalmente di 2-5 giorni dall'esposizione e sono costituiti dalla diarrea (che può essere sanguinolenta), nausea, vomito, dolori addominali e febbre. La malattia ha un decorso generalmente di 2-5 giorni, ma con poche variabilità. La maggior parte delle persone, cessate le manifestazioni, possono riprendere l'attività lavorativa e non è necessario isolarle adottando le comuni norme igienico comportamentali. Se la maggior parte delle persone può guarire senza terapia specifica, per le persone con un quadro clinico grave è necessaria la terapia antibiotica, doverosa per evitare complicanze anche gravi.

Gli autori, come nostro solito, hanno una competenza sull'argomento, assolutamente di primo piano. Il dottor Daniele Crotti, laureato in Medicina e Chirurgia, è specializzato in Immunologia, in Microbiologia ed in Igiene e Medicina Preventiva. Ha lavorato presso svariate strutture ospedaliere e attualmente è responsabile del Settore di Microbiologia e Parassitologia Clinica dell'Azienda Ospedale di Perugia. Ha altresì compiuto vari brevi stages in Paesi in via di sviluppo (Libano, Malawi, Albania) e ha lavorato per un anno in Eritrea come esperto OMS. Membro di svariate associazioni

scientifiche, è stato consigliere nazionale e delegato regionale dell'AMCLI per vari anni, e attualmente è coordinatore nazionale della Sezione di Parasitologia e del Gruppo di Lavoro sul *Campylobacter* della medesima. È autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche e di 3 monografie in tema di Microbiologia e Parassitologia Clinica.

La dott.ssa Ida Luzzi, laureata in Scienze Biologiche è direttore del Reparto Patogeni Enterici del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica dell'Istituto Superiore di Sanità. La sua attività, si è concentrata prevalentemente su programmi di ricerca relativi alle infezioni gastrointestinali come dimostrato dalle numerose e qualificate pubblicazioni scientifiche su questo argomento. Dal 1995 coordina un gruppo di studio multicentrico su "*Helicobacter pylori* e patologie correlate" nell'ambito dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Ha assunto dal 1997 la responsabilità della ricerca "Fattori di virulenza e caratterizzazione molecolare di patogeni enterici" nell'ambito dei Progetti pluriennali dell'Istituto Superiore di Sanità. Ha collaborato a progetti di ricerca quali il progetto UNICEF sul "Controllo delle malattie diarroiche acute incluso il colera in Albania". Dal 1999 è membro del Consiglio Direttivo dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani.

Il dott. Claudio Piersimoni ha conseguito il diploma di laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Ancona. Ha quindi conseguito la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Malattie Infettive e Microbiologia. Il dott. Piersimoni ha prestato la propria attività presso il Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologiche dell'Ospedale Generale Regionale "Umberto I" di Ancona interessandosi in particolare della diagnostica microbiologica delle infezioni da micobatteri e di quella delle infezioni batteriche e parassitarie del tratto gastro-enterico, è autore di numerose pubblicazioni di prestigiose riviste internazionali ed è membro del Consiglio Direttivo dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani.

Sergio Rassu

Presentazione

Con la presente Monografia gli Autori vogliono sottolineare l'importanza che, allo stato attuale delle conoscenze e delle proprie esperienze personali, microrganismi appartenenti al genere *Campylobacter* (e a generi affini) possono avere nel determinismo di infezioni intestinali acute comunitarie, in altre parole di DIARREE ACUTE, soprattutto in campo pediatrico.

Gli aspetti epidemiologici e le problematiche clinico-terapeutiche sono piuttosto noti e in buona parte, salvo alcune eccezioni che saranno riferite, non dissimili da altre situazioni per certi versi analoghe (si pensi alle da tempo conosciute salmonellosi). In molti testi, universitari o meno, il lettore attento, studente o professionista che sia, potrà cogliere in modo esauriente tutte le sfumature relative a tali aspetti, sfumature non di rado anche speculative.

Altresì dicasi per gli aspetti patogenetici, ancora non del tutto chiari, o comunque in continua rivisitazione o approfondimento.

Intenzione degli Autori è invece quella dell'inquadramento del problema "*Campylobacter*" all'interno del problema "infezioni intestinali" soprattutto in termini di modalità e chiavi diagnostiche, soffermandosi a lungo sulle varie possibilità e fasi in tali delicati ed essenziali momenti operativi. Soltanto una sicura e buona capacità metodologica, dall'isolamento colturale alla diagnosi di genere e di specie, alla valutazione "in vitro" delle sensibilità e resistenze ai farmaci specifici, è garanzia di qualità ed efficacia diagnostica. La diagnostica nel Laboratorio Microbiologico rappresenta infatti il momento fondamentale per l'identificazione eziologica di un qualsivoglia agente infettivo, di base poi e di fatto per la conoscenza reale epidemiologica, e quindi preventiva, e per il più adeguato e corretto approccio terapeutico e curativo.

Capitolo 1: Cenni introduttivi

Dal 1977 l'enterite da *Campylobacter*, descritta e pubblicata da Skirrow in modo emblematico (1), assume la valenza di un'entità nosologica importante, tutt'altro che infrequente, di indubbia rilevanza anche clinica (2-4). Tale data e tale pubblicazione rappresentano pertanto un momento determinante per l'acquisizione definitiva di una nuova patologia infettiva enterica, non scevra (come successivamente verrà descritto) di possibili e serie complicanze, sino allora apparentemente orfana di un agente eziologico specifico (5-7); tale data e tale pubblicazione scientifica rappresentano altresì un evento cruciale nell'approccio metodologico, da quel momento più ampio e diversificato, della diagnostica delle infezioni intestinali acute, sporadiche, endemiche o epidemiche, contratte in comunità (8-11).

Tutta una serie di segnalazioni, riportate sin dal secolo scorso e legate inconsciamente da un filo conduttore allora ignoto o comunque tutt'altro che chiaro, trovarono così una loro precisa collocazione all'interno di un "ritrovato" capitolo concernente il tema delle infezioni intestinali acute, già occupato dalle salmonellosi minori e dalle shigellosi, da tempo note e ben inquadrare, dal colera, altrettanto conosciuto, dalle tossinfezioni alimentari tradizionali, peraltro sempre meno frequenti, e dalle assai controverse (tuttora dibattute e sempre più complesse) enteriti da *Escherichia coli*, per rimanere nel campo strettamente batterico (12-14).

Ampiamente diffusi in ogni dove, i batteri appartenenti al genere *Campylobacter* (ed ora, si può ben dire, a due generi strettamente ad esso collegati) sono pertanto universalmente conosciuti come tra i più comuni agenti responsabili di enterite e di gastroenterite nell'uomo, particolarmente nei soggetti in età pediatrica, e, all'interno di questa categoria, nei bambini più piccoli (15-17). Anacronistico o contraddittorio sembrerebbe, ma forse solo apparentemente, il fatto che le infezioni da *Campylobacter* siano predominanti e/o prevalenti nei Paesi sviluppati, rispetto a quelli in via di sviluppo, anche se non mancano, per l'appunto, svariate segnalazioni in ambito di "diarrea del viaggiatore", in cui il ruolo di *Campylobacter* spp. viene indubbiamente enfatizzato (18-20.). Altre condizioni cliniche, spesso conseguenza di una progressiva infezione intestinale sintomatica, quali batteriemie, artriti reattive e sindrome di Guillain-Barré (per citare le più rilevanti), nonché un'ampia varietà di infezioni enteriche, e non, in numerosi animali (che configura pertanto anche la campylobacteriosi come una antropozoonosi, con i conseguenti comprensibili risvolti sul piano epidemiologico-preventivo), sono tutte altresì strettamente correlate a tali microorganismi spirillari gram-negativi (21-26). Ne deriva, nel campo strettamente umano, l'opportu-

nità della corretta scelta di una terapia antibiotica adeguata e mirata; la determinazione *in vitro* della sensibilità agli antibatterici raccomandabili per tale infezione può essere così fondamentale (27-29).

Ne consegue, da quanto introdotto, l'estrema attualità che le infezioni, nella fattispecie quelle a livello del tratto intestinale, sostenute da *Campylobacter* rivestono nel campo della Microbiologia Clinica (30, 31). Dal 1981 (32), anno in cui fu tenuto a Reading (UK) il I Workshop Internazionale sulle infezioni da *Campylobacter*, ad oggi, questo gruppo di patogeni è continuato a crescere (33-35). Dopo *Campylobacter* è stata la volta di *Helicobacter* (non soltanto *H.pylori*, in precedenza *C.pylori* e prim'ancora *C.pyloridis*), quindi di *Arcobacter* (36-38). Indubbiamente, delle svariate specie appartenenti ai tre generi menzionati, alcune non hanno importanza a livello enterico, altre non sono patogene per l'uomo (talune soltanto per alcuni animali), altre ancora sono del tutto saprofiti ambientali (39, 40). Pertanto la loro trattazione esula dal contesto di tale Monografia, che vuole invece limitarsi a delineare i principali aspetti clinico-microbiologici e proporre le più razionali linee-guida diagnostiche per le specie responsabili di infezione a livello del tratto intestinale umano (41, 42). Schemi e criteri diagnostici (dall'accettazione del campione fecale alla refertazione finale) che via via si sono perfezionati, soprattutto in termini di efficacia clinica, nonostante iniziali e successive (fors'anche future, non si può escluderlo di certo) difficoltà e/ o incomprensioni, legate essenzialmente a variabilità biologiche allo stesso *Campylobacter* attribuibili (43-45).

Da anni gli Autori della presente Monografia sono particolarmente attenti alle problematiche connesse alla diagnostica delle infezioni intestinali da *Campylobacter*. Tant'è che in occasione del XXVII Congresso Nazionale dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (A.M.C.I.I., di cui gli stessi rivestono cariche ufficiali), svoltosi a Venezia nei giorni 6-9 ottobre 1998, è stato dagli stessi tenuto un Corso monotematico al riguardo, in cui sono stati presentati anche risultati relativi ad un questionario distribuito a livello nazionale a tutti i soci A.M.C.I.I. onde valutare lo stato attuale dell'arte nel nostro Paese, come successivamente verrà approfondito, e verificare l'opportunità di allestire un adeguato sistema di sorveglianza anche in tema di campylobacteriosi.

Capitolo 2: Tassonomia e classificazione

La tassonomia del genere *Campylobacter* è stata ampiamente riveduta, soprattutto nel corso dell'ultimo decennio (1, 2). Attualmente la famiglia di appartenenza è quella delle *Campylobacteriaceae* (in precedenza *Spirillaceae*), che comprende tre generi distinti: *Campylobacter*, *Arcobacter* ed *Helicobacter* (3, 4). In precedenza questi ultimi due generi, in particolare il genere *Arcobacter*, o facevano parte del genere *Campylobacter* o rientravano nel gruppo dei cosiddetti Clo's, ovvero *Campylobacter-like organisms* (5, 6). In verità, quantomeno per alcuni Autori, il genere *Helicobacter* verrebbe escluso dall'appartenenza stretta a codesta nuova famiglia; nuova famiglia di cui soltanto *Campylobacter* ed *Arcobacter* farebbero parte (Goossens H.: Unpublished communication, 1998). Di fatto, come si vedrà successivamente, nessuna specie del genere *Helicobacter* è tra l'altro coinvolta in enteriti/gastroenteriti umane, salvo un paio di specie (*H.fennelliae*, *H.cinaedi*) responsabili di proctiti e proctocoliti in maschi omosessuali (7, 8).

Al genere *Campylobacter* appartengono una ventina di specie, come riportato in Tabella 1 (9); al genere *Helicobacter* appartengono un numero leggermente inferiore di specie, come si può osservare in Tabella 2 (10-13, 23); al genere *Arcobacter*, infine, appartengono al momento 4 specie, come illustrato in Tabella 3 (14-17). In tali prime tre tabelle sono riportate in grassetto le specie di interesse umano e/o anche umano, in grassetto e sottolineate le specie che sono o possono essere coinvolte in infezioni a livello del canale intestinale (18, 19).

L'etimologia dei nomi dei tre generi, *Campylobacter*, *Helicobacter* ed *Arcobacter*, è quella nota o comunque intuibile: tipici spirilli ricurvi a "esse" (singola/multipla) le specie appartenenti a *Campylobacter* (19); spirilli elicoidali le specie appartenenti al genere *Helicobacter* (20); batteri incurvati ad arco le specie appartenenti ad *Arcobacter* (21). Tale denominazione fa riferimento così alla più o meno tipica morfologia quale appare all'osservazione al microscopio ottico (100x) dopo colorazione secondo Gram: bastoncini gram-negativi variamente incurvati (Figura 1). Non si vuole entrare nel dettaglio della tassonomia più fine (biologia molecolare e quant'altro), poichè tale argomento esula dagli scopi pratici della presente monografia (22). L'appartenenza ad un genere piuttosto che ad un altro, così come l'appartenenza ad una specie piuttosto che ad un'altra, non può che basarsi, infatti, su complesse metodologie o sofisticate tecnologie che solo pochi centri specialistici o di ricerca, competenti, possono e debbono allestire ed utilizzare (26-28, 32-37). A noi preme esclusivamente ricordare tale stato di cose, invitando, chi

Campylobacter	ospite predominante sorgente nota	patologia umana usuale/nota	crescita a 25° C	crescita a 37° C	catalasi	ureasi	atmosfera di crescita	citocromo-ossidasi	riduzione dei nitrati
<i>C. jejuni</i> ss <i>jejuni</i>	uccelli (mammiferi)	enterite	-	+	+	-	microaerofilia	+	+
<i>C. jejuni</i> ss <i>doylei</i>	uomo	enterite	-	+	debole	-	microaerofilia	+	-/variabile
<i>C. coli</i>	maiale/(altri mammiferi) (uccelli)	enterite	-	+	+	-	microaerofilia	+	+
<i>C. lari</i>	gabbiano/(altri uccelli) (mammiferi)	enterite	-	+	+	variabile	microaerofilia	+	+
<i>C. upsaliensis</i>	cane gatto	enterite	-	+	+ /v	- /debole	microaerofilia	+	+
<i>C. hyointestinalis</i> ss <i>hyointestinalis</i>	maiale/(altri mammiferi)	(enterite)	- /v	+	+	-	microaerofilia	+	+
<i>C. hyointestinalis</i> ss <i>latosonii</i>	maiale		- /v	+	+	-	microaerofilia	+	+
<i>C. concisus</i>	uomo	periodontopatia	-	+	-	-	anaerobiosi/ microaerofilia	var	+
<i>C. rectus</i>	uomo	periodontopatia	-	+	-	-	anaerobiosi/ microaerofilia	+	+

(segue)

<i>C.cirrus</i>	uomo	periodonto- patia	-	+	v	-	-	-	anaerobiosi/ microaerofilia	+	+
<i>C.hyoilei</i>	maiale		-	+	v	-	-	-	microaerofilia	(+)	(+)
<i>C.shoavae</i>	uomo	periodonto- patia	-	+	v	(+)	(-)	(-)	(microaerofilia)	(+)	(+)
<i>C.fetus</i> ss fetus	bovino ovino	sistemica	+ / v	+	v	+	-	-	microaerofilia (anaerobiosi)	+	+
<i>C.fetus</i> ss <i>venerealis</i>	bovino	sistemica	+	+	-	+	-	-	microaerofilia (anaerobiosi)	+	+
<i>C.mucosalis</i>	maiale	colite (emorragica)	+	+	+	-	-	-	microaerofilia	+	+
<i>C.sputorum</i> bv <i>sputorum</i>	bovino maiale	varie	-	+	v	-	-	-	microaerofilia	+	+
<i>C.sputorum</i> bv <i>faecalis</i>	pecora toro	varie	-	+	v	+	-	-	microaerofilia	+	+
<i>C.sputorum</i> bv <i>paraureolyticus</i> (mammiferi)		(varie)	-	+	v	(+)	+ / v	+ / v	microaerofilia	+	+
<i>C.gracilis</i>	uomo	periodonto- patia / (varie)	(-)	+	(+)	- / v	-	-	anaerobia	(+)	(+)
<i>C.helveticus</i>	cani / gatto										
<i>C.ureolyticus</i>	uomo	localizzate		+		(+)	+	+	(microaerofilia)	(+)	(+)

Tabella 1. Tassonomia del genere *Campylobacter* e caratteristiche peculiari. (Tra parentesi: raramente/incerto/dubbio/mono meglio definito; +: positivo; -: negativo; v/var: variabile).

Helicobacter	ospite predominante sorgente nota	patologia umana usuale/nota	crescita a 25° C	crescita a 37° C	crescita a 42° C	catalasi	ureasi	atmosfera di crescita	citocromo-ossidasi	riduzione dei nitrati
<i>H.citruardi</i>	uomo	proctocolite (hamster) / (varie)	-	+	v	+	-	microaerofilia	+	+
<i>H.fennelliae</i>	uomo	proctocolite	-	+	-	+	-	microaerofilia	+	-
<i>H.pylori</i>	uomo / primati (maiale)	gastrite	-	+	v	+	+	microaerofilia	+	-
<i>H.acinonyx</i>	cheetah	-	-	+	-	+	+	(microaerofilia)	+	-
<i>H.mustelae</i>	furetto / visone	-	-	+	+	+	+	(microaerofilia)	+	+
<i>H.pullorum</i>	pollame	-	-	+	v	+ / v	-	microaerofilia / anaerobiosi	+	(+)
<i>H.nemestrinae</i>	primati	-	-	+	+	+	+	(microaerofilia)	+	-
<i>H.felis</i>	gatto / cane	-	-	+	+	+	+	(microaerofilia)	+	+
<i>H.bilis</i>	topo	-	-	+	+	(+)	(+)	(microaerofilia)	(+)	-
<i>H.canis</i>	cane	-	-	+	+	+	-	(microaerofilia)	+	-
<i>H.muridarum</i>	roditori	-	-	+	-	+	+	(microaerofilia)	+	-
<i>H.rodentium</i>	roditori	-	-	+	+	+	-	(microaerofilia)	+	-
<i>H.trogontum</i>	topo	-	-	+	+	+	+	(microaerofilia)	+	-
<i>H.hepaticus</i>	topo	-	-	+	-	+	+	(microaerofilia)	+	+
<i>H.pumetensis</i>	uccelli / suino	-	-	+	+	+	-	(microaerofilia)	+	-
<i>H.bizzozzeronii</i>	cane	-	-	+	+	(+)	-	(microaerofilia) ⁹	+	-
<i>H.rappini</i>	uomo / (mammiferi)	gastrite	-	+	+	+	+	microaerofilia	+	-
H.sp.strain CLO-3	uomo	proctite	-	+	+	+	-	(microaerofilia)	+	-
H.sp.strain Bird-C	uccelli	-	-	+	+	+	+	(microaerofilia)	+	+
H.sp.strain Bird-B	uccelli	-	-	+	+	+	-	(microaerofilia)	+	-

Tabella 2. Tassonomia del genere *Helicobacter* e caratteristiche peculiari. (Per le note vedi Tabella 1).

Arcobacter	ospite predominante sorgente nota	patologia umana usuale/nota	crescita a 25° C	catalasi	ureasi	atmosfera di crescita	citocromo-ossidasi	riduzione dei nitrati
<i>A. butzleri</i>	mammiferi/ uomo	enterite	+	-/V	-	aerotollerante	+	V
<i>A. skirrovii</i>	pecora/toro/ maiale					(microaerofilo)	+	(V)
<i>A. cryaerophilus</i>	mammiferi	gastro- enterite	+ /v	+	-	aerotollerante	+	(V)
<i>A. nitrofigilis</i>	vegetali		+		V	aerotollerante	+	+

Tabella 3. Tassonomia del genere *Arcobacter* e caratteristiche peculiari. (Per le note vedi Tabella 1).

fosse interessato a ciò, a consultare specifici lavori o adeguati testi di riferimento su tali argomentazioni.

Per tornare allora nel contesto della trattazione più semplice (ma non per questo semplicistica) e più consona al lettore che si occupi di microbiologia clinica e quindi di diagnostica microbiologica in campo essenzialmente umano, viene proposta e presentata l'attuale classificazione, indubbiamente utile per chi voglia o debba intraprendere questa strada, che sicuramente meglio focalizza le problematiche correnti relative soprattutto agli aspetti diagnostici di laboratorio delle infezioni intestinali sostenute da *Campylobacter*, da *Arcobacter* o, assai più raramente, come accennato e come si dirà, da *Helicobacter*. In tabella 4 viene in tal modo riportato lo schema classificativo relativo ai *campylobacter* termotolleranti (in precedenza definiti anche termofili o termoresistenti), così definiti perchè possono, solitamente, crescere (e quindi tollerare) anche a temperature superiori ai 37° C, sino a 42-43° C. A questo gruppo appartiene peraltro la maggior parte delle specie e degli stipti maggiormente coinvolti nelle patologie infettive intestinali dell'uomo (29-31, 42-45). In Tabella 5 viene invece riportato lo schema classificativo degli altri *campylobacter*, o simili come più volte detto, che meno frequentemente (sia pur con non del tutto note variabilità, non ultime quelle geografiche) vengono coinvolti nelle enteriti umane, e che non crescono solitamente a temperature superiori ai 35-37° C (24, 25). Al di là dell'atmosfera di incubazione

<i>Campylobacter jejuni</i> subspecies <i>jejuni</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> subspecies <i>doylei</i>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Campylobacter lari</i>
<i>Campylobacter upsaliensis</i>
<i>Campylobacter mucosalis</i>
<i>Helicobacter</i> sp. strain CLO-3

Tabella 4. Schema rappresentativo delle specie di *campylobacter* termotolleranti coinvolti (o comunque descritti) in enteriti/gastroenteriti umane.

<i>Campylobacter hyointestinalis</i> subspecies <i>hyointestinalis</i>
<i>Campylobacter concisus</i>
<i>Campylobacter curvus</i>
<i>Arcobacter butzleri</i>
<i>Arcobacter cryaerophilus</i>
<i>Helicobacter fennelliae</i>
<i>Helicobacter cinaedi</i>

Tabella 5. Schema rappresentativo delle specie di *campylobacter* *Arcobacter*, *Helicobacter* non termotolleranti (solitamente) coinvolti (comunque descritti) in enteriti/gastroenteriti umane.

(problema in certo qual modo assai delicato, vedi anche le Tabelle 1 e 2), che verrà meglio definita nel Capitolo 6, se la temperatura di 37° C è adeguata per ogni specie di *campylobacter* di interesse in patologia infettiva intestinale umana, è altresì vero, pertanto, che il ricorso alla scelta della temperatura di 42° C permetterà, con maggiore selettività, l'isolamento delle specie di *Campylobacter*, e praticamente soltanto *Campylobacter* termotolleranti, che sono peraltro quelli nettamente più frequenti, quantomeno in Italia e nelle nostre esperienze (38-45).

Capitolo 3: Aspetti epidemiologici

Nei Paesi dove esiste una sorveglianza di laboratorio delle infezioni da *Campylobacter* risulta evidente come il numero di isolamenti di questo microorganismo superi anche di molto in alcune circostanze quello degli isolamenti da *Salmonella*. In Francia la prevalenza delle infezioni da *Campylobacter* risulta uguale a quella delle infezioni da *Salmonella* mentre in Olanda la prevalenza risulta più elevata di quella delle salmonellosi. In Danimarca le campilobatteriosi sono notevolmente aumentate negli ultimi 10 anni ed in Svezia la loro prevalenza rimane elevata malgrado l'attuazione di efficaci programmi di sorveglianza sul serbatoio animale.

Si può dire che in generale nei Paesi del Nord Europa, ma anche nelle regioni del Nord Italia, la prevalenza delle infezioni da *Campylobacter* supera quella delle salmonelle, mentre viceversa accade per i Paesi del Sud. Se ciò rifletta il diverso standard igienico sanitario o le differenze climatiche tra questi Paesi non è del tutto chiaro.

Considerando comunque che nelle sorveglianze di laboratorio l'incidenza delle infezioni in generale e di quelle da *Campylobacter* in particolare, è senza dubbio sottostimata, risulta ovvio che queste ultime rappresentano un serio problema in termini di Sanità Pubblica in quasi tutti i Paesi (1, 2).

In Italia non esiste a tutt'oggi un sistema di sorveglianza di laboratorio per le infezioni da *Campylobacter*; tuttavia i risultati di diversi studi effettuati "ad hoc" e di studi multicentrici (3) evidenziano come anche nel nostro Paese le infezioni da *Campylobacter* giocano un ruolo di primaria importanza nel vasto scenario delle infezioni intestinali (vedi cap. 8)

I dati presenti nella vasta letteratura internazionale mostrano come la maggior parte dei casi di infezione da *Campylobacter* sembra avvenire in modo sporadico. Episodi epidemici vengono infatti raramente identificati (5-8).

La malattia sembra colpire prevalentemente l'età infantile e i giovani adulti. Negli Stati Uniti il tasso di isolamento di *Campylobacter* più elevato si registra tra i bambini (14/100.000/anno). All'aumentare dell'età il tasso diminuisce fino a 4/100.000/anno nell'età adolescenziale per poi risalire nei giovani adulti (8/100.000/anno). Nei soggetti di mezza età e negli anziani il tasso d'isolamento diminuisce nuovamente fino a 3/100.000/anno.

In quasi tutti i Paesi dove è attiva una sorveglianza di laboratorio si osserva una stagionalità dell'infezione da *Campylobacter* con un marcato picco nella tarda primavera e un picco secondario in autunno; ciò contrasta con l'andamento delle salmonellosi che mostrano generalmente un picco 6-8 settimane più tardi. Ciò potrebbe indicare sia una differenza nelle fonti di

trasmissione per i due patogeni o diversi fattori nella loro trasmissione all'uomo.

Il controllo delle enteriti da *Campylobacter* spp. dipende in larga parte dalla comprensione dei meccanismi fisiopatologici della malattia, dalla epidemiologia e dalla individuazione dei reservoir. In base alle conoscenze attuali, alcuni animali da allevamento e domestici costituiscono le principali fonti di contagio. Le pratiche di igiene personale, la ottimale cottura dei cibi, la loro adeguata conservazione e la clorazione delle acque potabili sono importanti misure nel prevenire le enteriti da *Campylobacter*.

I *Campylobacter* fanno parte della flora intestinale normale di una ampia varietà di animali sia selvatici che domestici (9). I microrganismi possono contaminare la carcasse animali durante le varie fasi di macellazione e la carne di pollame risulta quella più frequentemente e più pesantemente contaminata (10).

Campylobacter può ritrovarsi anche nel latte vaccino non pastorizzato e studi microbiologici hanno mostrato che questo microrganismo può essere presente nei liquami e nelle acque superficiali non trattate.

Come già accennato sopra, gli episodi epidemici di infezioni da *Campylobacter* vengono difficilmente identificati; tuttavia, laddove tali episodi sono stati accuratamente studiati è emerso che i veicoli di infezione generalmente comprendono carne cotta in modo inadeguato, specialmente pollame, latte non pastorizzato (generalmente questi episodi vengono riportati in associazione con visite presso fattorie), acqua non trattata o conservata in recipienti contaminati dopo il trattamento, hamburger, roast beef o carne di agnello poco cotta.

Gli studi effettuati sui casi sporadici hanno messo in evidenza il coinvolgimento degli stessi veicoli. La carne di pollame soprattutto mal cotta è sicuramente il veicolo più frequentemente identificato (11, 12).

In definitiva che gli alimenti di origine animale possano giocare un ruolo di primaria importanza nella trasmissione del *Campylobacter* all'uomo è suggerito anche dal fatto che i sierotipi più frequentemente isolati dal pollame e dai bovini sono anche quelli più frequentemente isolati dall'uomo.

Infine, fattori di rischio identificati nelle infezioni sporadiche sono anche rappresentati dal contatto con cani e gatti e soprattutto con cuccioli affetti da diarrea. Anche in uno studio multicentrico sull'eziologia della gastroenterite infantile effettuato in Italia nel 1992 (3) è emerso come il contatto con cani e gatti rappresenti un fattore di rischio per l'infezione da *Campylobacter*.

La trasmissione persona-persona non sembra invece giocare un ruolo importante nelle infezioni da *Campylobacter*.

Capitolo 4: Fattori patogenetici

La patogenesi dell'infezione da *Campylobacter* comprende fattori specifici del microorganismo e dell'ospite. Lo stato di salute dell'ospite, l'età e l'immunità umorale derivante da precedenti esposizioni, influenzano il risultato clinico dell'infezione. D'altra parte diversi fattori di virulenza del microorganismo possono contribuire alla patogenesi dell'infezione ma l'effettivo ruolo di ciascuno di questi non è stato completamente definito (1, 2).

Motilità e colonizzazione del muco

La motilità del microorganismo è il risultato dell'azione dei flagelli che conferiscono la capacità di un moto a vite. In questo modo la penetrazione dello strato di muco che ricopre l'epitelio intestinale è facilitata permettendo conseguentemente la colonizzazione del tratto intestinale (3).

Sempre a livello della barriera protettiva rappresentata dal muco, la penetrazione da parte del batterio è facilitata anche dall'azione dei fattori chemiotattici tissutali (4).

Adesione e invasione

La presenza di sangue nel campione fecale nei casi di gastroenterite da *Campylobacter* depone per un meccanismo di tipo invasivo da parte del microorganismo. In un primo momento il batterio, grazie a una varietà di adesine ma anche dei flagelli stessi, sono in grado di attaccarsi alle cellule epiteliali: il passo successivo risulta nell'attacco alla membrana cellulare e nell'internalizzazione con un meccanismo di tipo fagocitico. Da alcuni studi risulta anche che il microorganismo è in grado di sopravvivere e di avere un effetto tossico all'interno delle cellule stesse (5).

Tossine

L'enterite da *Campylobacter* può anche manifestarsi come una diarrea di tipo secretorio soprattutto nei bambini dei Paesi in via di sviluppo e si suppone che in questi casi possa essere coinvolta la produzione di tossine. Diversi fattori tossici sono stati descritti: una enterotossina simile alla tossina colerica e diverse citotossine. Sebbene diversi studi abbiano tentato di correlare la produzione in vitro di tossine alla manifestazione clinica, in nessun studio è stata dimostrata la presenza di tossine libere nel campione di feci di casi di enterite da *Campylobacter* (6-10).

Capitolo 5: Caratteristiche cliniche

Enterite da *C. jejuni/coli*

I sintomi e i segni della infezione da *C. jejuni/coli* non sono così peculiari da poter essere differenziati da quelli causati da altri patogeni enterici (1-4). In generale, diarrea e febbre sono sintomi comuni a tutte le enteriti batteriche, ma mentre nei casi più lievi, la sintomatologia è indistinguibile da una gastroenterite virale, nei casi più gravi sono state descritte forme di colite severa del tutto simili alla colite ulcerosa o al morbo di Crohn. Nei paesi in via di sviluppo, l'enterite da *C. jejuni/coli* è più lieve, solitamente senza febbre, leucociti e sangue nelle feci. Questa peculiarità è tuttavia ad esclusivo appannaggio delle popolazioni autoctone, dal momento che l'enterite contratta da turisti provenienti da paesi sviluppati ("traveller's diarrhoea") presenta solitamente un quadro clinico di tipo infiammatorio talvolta più grave di quello riscontrabile nei paesi di provenienza.

Manifestazioni intestinali

Periodo di incubazione

Questo dura in media da 3 a 5 giorni, con possibilità di oscillazioni ai due estremi da un giorno e mezzo a 7-10 giorni. Sfortunatamente è raro poter individuare esattamente il momento dell'infezione, così che questi valori sono stati calcolati in larga parte su osservazioni circostanziali. Il dato da ricordare è che la durata del periodo di incubazione è spesso più lunga di quanto siamo abituati a rilevare nelle altre infezioni enteriche.

La malattia nell'adulto

Il quadro clinico delle infezioni da *C. jejuni/coli* è in gran parte noto grazie a studi effettuati su pazienti i cui sintomi sono stati sufficientemente gravi da richiedere assistenza medica ed un esame coproculturale. In circa la metà dei pazienti si registra un quadro prodromico della durata di 48 ore caratterizzato da alcuni o da tutti i seguenti disturbi: febbre ($>38^{\circ}\text{C}$) talvolta con brivido, malessere, cefalea, vertigine, mialgie, nausea e dolore addominale crampiforme solitamente periombelicale. A breve, segue la diarrea che dura almeno un giorno caratterizzata, nel periodo di maggiore acuzie, da 8 o più scariche/die. Le feci sono generalmente acquose, ma possono contenere fiocchi di muco e sangue vivo; quest'ultimo generalmente compare

dopo 1-2 giorni di diarrea profusa. I campioni fecali esaminati in fase più acuta (>75%) mostrano all'osservazione microscopica un essudato di tipo infiammatorio con numerosi leucociti neutrofili. La nausea è frequente, mentre il vomito si osserva solo in una minoranza dei casi e di rado è protratto. Fra le persone che non hanno avuto necessità di assistenza medica e sono state studiate attraverso indagini epidemiologiche, il quadro clinico riscontrato è più lieve. L'enterite da *C. jejuni* è una malattia autolimitante; la maggior parte dei pazienti guarisce entro 7 giorni, tuttavia in circa il 25% dei casi si verifica la persistenza del dolore addominale o una ricaduta in genere più lieve del primo attacco.

La malattia nel bambino

Il bambino è in genere colpito meno gravemente dell'adulto, tuttavia può presentare forme morbose recidivanti o persistenti. Aspetto peculiare è la presenza di sangue nelle feci nella quasi totalità dei casi, principalmente 2-4 giorni dopo l'insorgenza dei disturbi. Comuni sono anche la febbre ed il dolore addominale, quest'ultimo può talvolta comparire in assenza di diarrea. La disidratazione è un evento non frequente, legato al fatto che la enterite da *C. jejuni/coli*, contrariamente ad altri agenti (Rotavirus, *Salmonella*) colpisce generalmente bambini più grandi (4-5 anni).

Complicanze intestinali

Addome acuto. L'intensità del dolore addominale associato a dolore alla palpazione può portare il paziente in sala operatoria con diagnosi di peritonite acuta. Nella maggior parte dei casi si tratta di giovani adulti o bambini più grandicelli. Alcuni di questi pazienti presentano realmente appendicite acuta, presumibilmente secondaria alla congestione e all'edema intestinale da infezione, ma per tutti gli altri questo non è vero. I pazienti erroneamente sottoposti ad intervento chirurgico mostrano infiammazione acuta dell'ileo, del digiuno e dei linfonodi mesenterici associati. Questi pazienti sono spesso assai gravi e quindi non si giovano affatto di un intervento chirurgico non risolutivo. E' proprio in questi casi che risulta estremamente utile porre rapidamente la diagnosi di enterite da *C. jejuni/coli* mediante l'esame microscopico diretto delle feci.

Intussuscezione falsa. Talvolta nei bambini affetti da enterite da *C. jejuni/coli* è possibile l'emissione di sangue con le feci senza diarrea; ciò può far porre la diagnosi errata di intussuscezione con conseguente laparotomia. E' questa un'altra evenienza in cui una diagnosi di laboratorio rapida può risultare dirimente.

Emorragia intestinale. E' una evenienza rara che può far erroneamente porre la diagnosi di malattia infiammatoria cronica dell'intestino.

Altre complicanze molto rare sono il megacolon tossico, la colite pseudomembranosa e la colecistite.

Complicanze extra-intestinali

Batteriemia. E' probabilmente molto più frequente di quanto si possa pensare, poiché gittate batteriemiche rientrano nella patogenesi dei primi stadi della malattia. Tuttavia, la rarità con cui vengono prelevate emocolture a pazienti febbrili con diarrea ed il fatto che i *campylobacter* siano batteri esigenti fanno sì che questa complicanza sia stata descritta solo episodicamente prevalentemente in pazienti affetti da condizioni di immuno compromissione di vario genere. Insieme alla batteriemia, sono stati descritti rarissimi casi di meningite, artrite settica ed aborto settico (5)

Complicanze post-infettive

Artrite reattiva. Alcuni pazienti sviluppano una artrite reattiva o più raramente un eritema nodoso dopo un episodio di enterite da *C. jejuni/coli*. Lo studio di questi casi ha rivelato che la maggior parte dei pazienti presentava il fenotipo di istocompatibilità HLA-B27. Questo tipo di artrite reattiva non può essere differenziata dalle analoghe manifestazioni che possono seguire alle enteriti da *Shigella*, *Salmonella* o *Yersinia*.

Sindrome di Guillain-Barré (GBS). Sulla base della evidenza scientifica raccolta negli ultimi anni, oggi si può affermare che la associazione fra infezione da *C. jejuni* e GBS (una malattia acuta demielinizante dei nervi periferici) è stata chiaramente riconosciuta (6). La risposta immune evocata verso il *C. jejuni* è implicata nella patogenesi della GBS mediante un meccanismo di immunità crociata con i gangliosidi che compongono la guaina dei nervi periferici. Dati sierologici e colturali hanno evidenziato che il 20%-40% dei pazienti affetti da GBS hanno avuto una enterite da *C. jejuni* 1-3 settimane prima dell'insorgenza dei sintomi neurologici. Non è stata dimostrata nessuna correlazione fra la gravità della enterite da *C. jejuni* ed una maggior probabilità di sviluppare la GBS. In Giappone e negli Stati Uniti il 30%-80% degli stipiti di *C. jejuni* isolati da pazienti con GBS appartiene al sierotipo Penner O:19. Questo sierotipo costituisce meno del 3% degli stipiti di *C. jejuni* normalmente isolati dalle feci e sembrerebbe quindi strettamente correlato con la GBS.

Enterite da *Campylobacter* spp. Non-*jejuni*, Non-*coli*

La maggior parte dei *campylobacter* isolati dalle feci è costituita da

C.jejuni/coli; tuttavia questa netta predominanza riflette in larga misura le tecniche di coltura impiegate per l'isolamento. Laddove infatti viene sistematicamente impiegata la tecnica di filtrazione su membrana la percentuale di *campylobacter non-jejuni, non-coli* è in aumento e questi microrganismi stanno conquistando un ruolo non trascurabile fra i patogeni enterici (7).

C.upsaliensis. E' causa di enterite quasi esclusivamente nei bambini. Fu isolato per la prima volta dalle feci del cane che ne rappresenta il principale serbatoio. L'enterite insorge bruscamente, ma la sintomatologia sembra essere più lieve di quella da *C.jejuni/coli* data la rarità di febbre, vomito e dolore addominale. Il sangue è presente nelle feci solo nel 25% dei casi ed, allo stesso modo, i leucociti fecali si ritrovano solo in 1/5 dei pazienti colpiti. La malattia è autolimitante e si risolve in di meno di una settimana. Recentemente, *C. upsaliensis* è stato associato alla Sindrome Emolitico Uremica ed alla GBS. Queste osservazioni attendono ulteriore conferma (8).

C.hyointestinalis. E' stato implicato come possibile causa di enterite proliferativa nel maiale. Nell'uomo sembra responsabile di enterite soprattutto negli omosessuali e nei pazienti immunocompromessi, ma è stato isolato anche dalle feci di bambini affetti da diarrea con feci acquose, prive di sangue.

C.lari. E' una specie commensale dell'intestino dei gabbiani. Nei bambini causa una forma di enterite caratterizzata da diarrea non ematica, scarsa febbre e dolori addominali crampiformi

H.cinaedi ed H.fennelliae. Conosciuti in passato come CLOs (*Campylobacter-like organisms*), sono causa di proctocolite, enterocolite e diarrea negli omosessuali. Il quadro enterico è di lieve entità e risolve spontaneamente anche nei pazienti HIV positivi. Recentemente *H.cinaedi* è stato isolato anche dalle feci di donne e bambini con diarrea a riprova che questo microrganismo può avere un ruolo patogeno più ampio di quello finora conosciuto.

A.butzleri ed A.cryaerophilus. La quasi totalità degli isolamenti ottenuti da campioni fecali è costituita da *A.butzleri*. Il quadro clinico associato, comune ad adulti e bambini, comprende diarrea e dolori addominali. Ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo enteropatogeno di *A.butzleri* e delle altre specie di *Arcobacter*.

C.jejuni subsp. doylei. E' stato isolato dalle feci di bambini con diarrea e dalle biopsie antrali di adulti con sintomatologia dispeptica. Il suo ruolo di enteropatogeno è ancora in larga parte da definire.

Capitolo 6: Metodologia diagnostica

La diagnosi di un'infezione intestinale sostenuta da *Campylobacter* (o simili) va ovviamente inserita nel contesto della coprocoltura, ovvero della diagnostica microbiologica in senso lato intesa delle diarree infettive (1). Oltre ai *campylobacter*, svariati sono o possono essere gli agenti batterici responsabili di enterite, in particolar modo acuta: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *E.coli* enteropatogeni (dagli ETEC agli EAEC, dai VTEC agli EHEC), vibrioni (*Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*), e altri ancora (1, 2). Responsabili di diarree infettive sono anche parecchi agenti virali, rotavirus e adenovirus probabilmente tra i più frequenti (1, 3). Causa di infezioni intestinali sono, ancora, alcuni protozoi: amebe (in Paesi in via di sviluppo), flagellati (anche in Italia), ciliati (peraltro oggi assai rari), coccidi (in bambini piccoli e in pazienti immunodepressi soprattutto), e microsporidi (tipicamente in pazienti affetti da AIDS); le infezioni sostenute da protozoi sono o possono essere più sovente protratte, a volte apparentemente (si pensi a *Giardia intestinalis* per esempio) asintomatiche (1, 4).

Le variabilità di prevalenza delle eziologie è legata a vari fattori, prima di tutto quello geografico (5). Purtuttavia, la qualità diagnostica di laboratorio è elemento determinante nella conoscenza epidemiologica di tali prevalenze, in ogni dove, in ogni realtà, ovunque e sempre. Ecco quindi l'importanza di tracciare, in questo capitolo della presente monografia, le linee-guida ottimali per una adeguata/efficace diagnosi delle infezioni intestinali sostenute da *Campylobacter*, da molti ancora misconosciuto o sottostimato, presente in Italia, in Europa, nei Paesi in via di sviluppo. Questo anche in relazione al fatto che l'attuale legislazione riguardante il Nomenclatore Nazionale per le prestazioni di Laboratorio Analisi prevede anche la ricerca di questo schizomicete, oltre ad altri patogeni intestinali, in particolare *Shigella* e *Salmonella* (6).

Un'ulteriore considerazione va poi fatta in merito alla attuale elevata dinamicità degli eventi e delle popolazioni, intesa quest'ultima soprattutto in termini di movimenti migratori e turistici (7). Ecco allora come il Laboratorio deve essere comunque pronto a intervenire per una buona diagnosi, soprattutto quando si parla di *Campylobacter*, così frequente, così particolare, così insidioso, come più volte ribadito nei capitoli precedenti (8, 9).

Riteniamo che, come sempre accade in Microbiologia Clinica, la garanzia di una buona e sicura diagnosi sia strettamente vincolata alla bontà del campione biologico, nella fattispecie quello fecale (1, 10-12). Inoltre è nostra convinzione che, data l'estrema attualità della ricerca di *Campylobacter* (vedi quanto da poco detto e, si ripete, esso è certamente presente anche nel

nostro Paese e non di rado è prevalente), questa ricerca debba e possa essere da tutti condotta in modo esaudiente (13-15). Pertanto il presente capitolo tratterà in vari paragrafi sia la metodologia nell'approccio diagnostico delle infezioni intestinali (in particolar modo, appunto, da *Campylobacter*), dalla raccolta del campione fecale alla refertazione finale, sia i vari stadi di e per una diagnostica mirata, da quella minima a quella ragionata, a quella cosiddetta completa, che vuole fare evidentemente riferimento alle possibilità e/o al livello dei laboratori biomedici attenti a tale problematica, o comunque orientati e/o autorizzati a siffatta prestazione diagnostica (12).

Il campione fecale

L'enterite acuta, l'enterite in atto, decorre con emissioni di feci diarroidiche. Utile, significativo e certamente diagnostico è processare quindi campioni fecali liquidi, o comunque i campioni rappresentati da feci non formate, raccolte quanto prima dopo l'insorgenza del quadro clinico (1, 11). Ritardi eccessivi penalizzeranno la significatività diagnostica, la tempestività terapeutica (per *Campylobacter* non è sufficiente la sola reidratazione, ma è altresì importante una specifica terapia antibiotica (16-18), la prognosi per il paziente, piccolo o adulto che sia (20). Già è stato detto infatti della, non di rado, eclatanza del quadro clinico, con emissione di feci ematiche e con febbre elevata, delle complicanze correlate alle gravi enteriti da *Campylobacter*, soprattutto *C.jejuni* (ed in verità soltanto, sembra, ad alcuni sierotipi), quali la sindrome di Guillain-Barré (21).

In Tabella 6 si riassume l'atteggiamento operativo che si dovrebbe avere in Laboratorio di fronte ad un campione fecale non significativo pervenuto per una sua processazione microbiologica. In altre parole, limitandoci alla problematica *Campylobacter* (ma tali linee-guida operativo-comportamentali possono altresì valere per la coprocoltura in senso più ampio intesa), quando le feci non sono liquide, se non francamente solide/formate, in assenza di un'enterite vera e propria, non sarebbe il caso di procedere, in quanto ozioso, inutile, inefficace o non produttivo. Salvo alcune eccezioni: donne in gravidanza (oltre la ricerca di *Salmonella* ed eventualmente *Streptococcus agalactiae*), quantunque il "portatore sano" di *Campylobacter* sia piuttosto raro (22); nello studio-sorveglianza delle resistenze agli antibiotici, peraltro in centri specialistici (23); qualora il quadro clinico sia stato sottostimato (soprattutto all'interno di un episodio epidemico).

In Tabella 7 vengono suggerite invece le linee-guida comportamentali per campioni apparentemente non idonei (in quanto rappresentati da feci non liquide) ma potenzialmente adeguati in quanto provenienti da soggetti particolari (i campioni eccezionali, di fatto, citati in Tabella 6) o da pazienti con enterite recente o comunque con infezione probabilmente ancora in atto.

Soggetto	Feci	Sintomatologia	Indagine	Consiglio
Controllo	Formate	- asintomatico sano [°]	- oziosa	- non procedere
		- asintomatico dopo terapia ^{°°}	- inutile	- non procedere
	Non formate	- asintomatico in epidemia ^{°°°}	- inefficace	- non procedere
		- dolori addominali ricorrenti - alvo irregolare	- non corrispettiva - non significativa	- non procedere - non procedere
CONTROLLO ECCEZIONALE :	[°] donne in gravidanza (? : vedi testo) ^{°°} studio-sorveglianza dei ceppi resistenti selezionati (vedi anche testo) ^{°°°} verifica assenza sintomatologia (attuale o pregressa: vedi anche testo)			

Tabella 6. Proposta di linee-guida comportamentali per campioni fecali inadeguati.

CONTROLLI ECCEZIONALI [°] / ENTERITE RECENTE ^{°°} / ENTERITE IN ATTO ^{°°°}		
FECI FORMATE [°]	>	procedere
FECI NON FORMATE ^{°°/°°°}	>	procedere
N.B.: se CONTROLLO/FECI FORMATE FECI NON FORMATE	> >	non procedere
se CONTROLLO/FECI LIQUIDE FECI ACQUOSE	> >	verificare la discrepanza (anche: ripetere)

Tabella 7. Proposta operativo-comportamentale per campioni di feci non liquide ma potenzialmente adeguati.

Saranno sicuramente casi rari se non rarissimi (“l’eccezione conferma la regola”), ma all’attenzione del diagnosta di laboratorio nulla può e deve sfuggire (purchè si conosca il caso, ben s’intende, come più avanti sarà detto). Inutile, si ribadisce, è procedere a controlli del tutto ingiustificati, così come mandatorio è informarsi meglio quando si ha a che fare con campioni di feci liquide in soggetti “asintomatici” (verificare la discrepanza!).

Infine, in Tabella 8 si ricorda come i campioni fecali idonei siano quelli liquidi (o comunque rappresentati da feci non formate) in pazienti con en-

Quadro clinico	Campioni fecali	Commento
ENTERITE ACUTA	o t t i m a l i	procedere
ENTERITE RECENTE	inutili	procedere (solo come controlli eccezionali)
ENTERITE PROTRATTA	non significativi	non procedere

Tabella 8. Campioni adeguati ed idonei per la ricerca di campylobacter nelle feci.

terite in atto, ovvero acuta o, ma solo in casi particolari (vedi sopra), recente (24). Del tutto ingiustificato è procedere in enteriti protratte, in quanto *Campylobacter* non è solitamente coinvolto nelle enteriti impropriamente definite croniche (oltre i 10-15 giorni), ove protozoi (o agenti virali) sono usualmente in causa, anche se alcuni stiptipi di *Arcobacter* sarebbero stati individuati quali responsabili di enteriti persistenti.

L'accettazione del campione

L'accettazione del campione fecale è subordinata, così, alla qualità del medesimo, per quanto detto, e alla quantità dello stesso: con poco, se non pochissimo, materiale fecale, a maggior ragione se non francamente liquido, l'indagine microbiologica, concernente non solo *Campylobacter* ovviamente, sarà irragionevolmente incompleta: almeno 3-5 grammi di feci non formate/soffici, ovvero 5-10 ml di feci liquide/acquose rappresentano quella quantità minima che può dare la garanzia di potere procedere ad una pressochè completa indagine microbiologica. Ricordiamo ad ogni buon conto che in tale trattazione ci limiteremo a tracciare le linee-guida specifiche per la ricerca di *Campylobacter* ed *Arcobacter* (nonchè *Helicobacter*), fermo restando che l'approccio generale iniziale, che sarà presentato, è omnicomprendente di qualsivoglia agente microbico potenzialmente responsabile o "capace" di infezione (1).

Fondamentale è allora ricevere, per ogni campione fecale per il quale si debba procedere alle indagini microbiologiche, le adeguate informazioni relative al paziente, al caso in questione in altre parole: dalle generalità (Co-

gnome, Nome e data di nascita sono fondamentali quantomeno per individuare il soggetto) alle caratteristiche cliniche, dalle informazioni anamnestiche (evidentemente le più recenti), ai richiami epidemiologici più significativi. E questo è ottenibile adottando un "cedolino" preparato "ad hoc", un modello di richiesta in altri termini, in cui in modo conciso ma esaustivo vengano annotate le principali caratteristiche utili a inquadrare il caso in questione (Tabella 9). Un'attenta e competente "lettura" di un "buon cedolino" è non infrequentemente già segnale della possibile presenza o della probabile assenza di una campylobacteriosi!.

AL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA	
Richiesta di ESAME MICROBIOLOGICO DELLE FECI	
Paziente _____ /M; /F; nat_ il _____ (età: _____ anni)	
Reparto/Provenienza _____ (tel _____, fax _____) Domicilio _____ Sintomatologia insorta il _____; Data di (eventuale) ricovero: _____	
QUESITO DIAGNOSTICO: _____	
In terapia diagnostica: /no; /si: _____	
Aspetti clinici	
feci: <input type="checkbox"/> formate <input type="checkbox"/> non formate <input type="checkbox"/> semiliquide <input type="checkbox"/> liquide/acquose N° scariche/di: /<3 /3 - 5 /> 5	
<input type="checkbox"/> febbre: _____ <input type="checkbox"/> dolori addominali <input type="checkbox"/> nausea <input type="checkbox"/> vomito	
<input type="checkbox"/> sangue evidente nelle feci <input type="checkbox"/> altro _____	
Ulteriori informazioni _____	
Richiami epidemiologici	
Viaggi: _____	
Alimentazione/potus: _____	
Altro: _____	
<input type="checkbox"/> caso sporadico <input type="checkbox"/> caso epidemico: _____	
Ulteriori indicazioni: _____	
Data _____	Il medico Richiedente _____

Tabella 9. Modello di richiesta per la "coprocoltura".

Iter diagnostico analitico

Indagini preliminari

Una volta accettato il campione fecale in quanto idoneo, si procede alla esecuzione delle indagini microbiologiche. Le indagini preliminari, utilissime, sono riportate in Tabella 10. In presenza di feci liquide, con leucociti (polimorfonucleati neutrofili, PMN) e sangue (evidente/occulto), può essere opportuno ricorrere alla colorazione secondo Gram, che, ad un occhio allenato, fornirà utili indicazioni diagnostiche (Tabella 11). La Figura 2 è esplicativa al riguardo.

Coprocoltura

In Tabella 12 sono riportate le raccomandazioni per l'esecuzione della coprocoltura per *Campylobacter*, per *Arcobacter* e per *Helicobacter*. Come si può vedere, per le feci francamente liquide è preferibile utilizzare la tecnica della membrana filtrante (25-29). La suddetta tecnica, utilizzando terreni non selettivi al sangue o al carbone, con incubazione a 37° C, permette l'isolamento di tutti i *campylobacter* responsabili di enterite nell'uomo: *Campylobacter*, *Arcobacter* ed in caso *Helicobacter* (vedi Tabelle 4 e 5 in particolare). Questa tecnica è quindi raccomandata per la ricerca di *Campylobacter* ed *Arcobacter*! (COPROCOLTURA per *Campylobacter* ed *Arcobacter*, vedi Tabella 11). L'incubazione overnight (Figura 3), più raramente per 48 ore, è già sufficiente/ottimale per i *campylobacter* cosiddetti "tipici" (*C.jejuni*, *C.coli*, *C.lari*), *campylobacter* peraltro decisamente prevalenti nelle nostre esperienze (30-32). Protraendo l'incubazione per 3-5 (sin'anche 7) giorni, questa tecnica

ESAME MACROSCOPICO	- Qualità e consistenza delle feci - odore delle feci - sangue evidente	possibile enterite invasiva
ESAME MICROSCOPICO (esame diretto: 40x) (col.ne sec. Gram: 100x)	- POLIMORFONUCLEATI - POLIMORFONUCLEATI ERITROCITI - POLIMORFONUCLEATI ERITROCITI SPIRILLI GRAM-NEGATIVI	probabile enterite invasiva verosimile enterite invasiva verosimile enterite invasiva da <i>Campylobacter</i>

Tabella 10. Indagini preliminari: orientamento diagnostico.

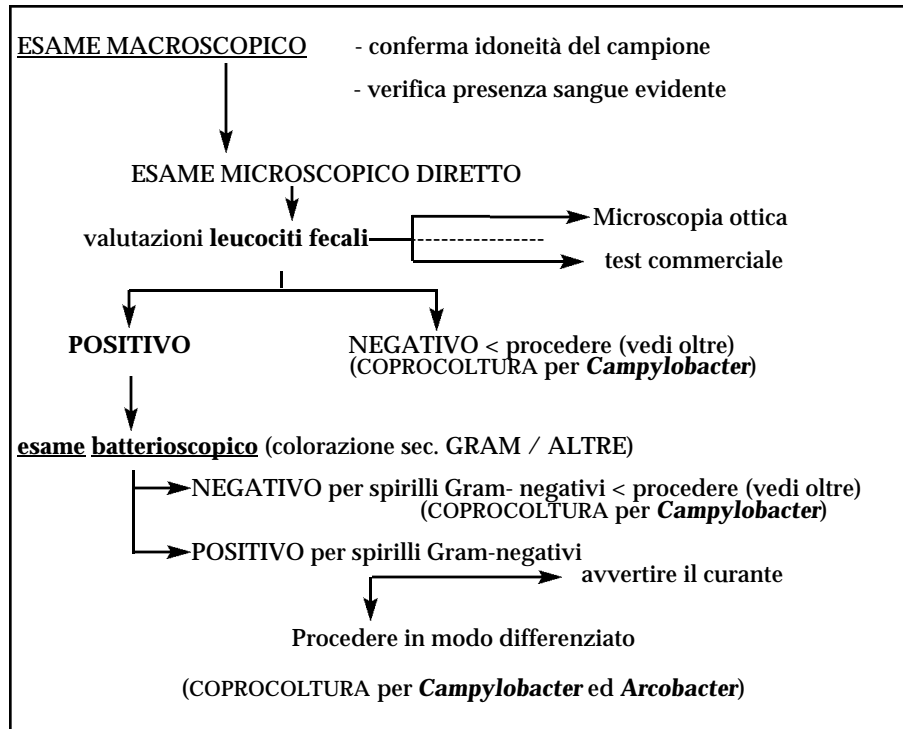


Tabella 11. Prospetto delle fasi iniziali precedenti la coprocultura vera e propria.

<u>FECI LIQUIDE</u>	
sempre (preferibilmente)	TECNICA DELLA MEMBRANA FILTRANTE (37° C overnight, microaerofilia: vedi oltre e testo)
se leucociti / globuli rossi	TECNICA DELLA MEMBRANA FILTRANTE MODIFICATA (come sopra + dischetto di eritromicina: vedi testo e foto) [COPROCOLTURA PER <i>Campylobacter</i> ED <i>Arcobacter</i>]
<u>FECI NON LIQUIDE</u>	
	TERRENI SPECIFICI SELETTIVI (commerciali / vari) (37° - 42° C, 48 ore, microaerofilia: vedi anche testo) nel caso: pre-aricchimento a freddo (vedi testo)

Tabella 12. Coprocultura per *Campylobacter*, *Arcobacter* e simili: metodologie operative.

permette la crescita anche dei *campylobacter* "atipici", ovvero le altre specie appartenenti al genere *Campylobacter* e le specie appartenenti al genere *Ar - cobacter*, sicuramente più inusuali quantomeno nella nostra Penisola (33-36).

Qualora si fosse osservata la presenza di spirilli gram-negativi all'esame batterioscopico diretto (Figura 2) può essere opportuno adottare la tecnica supplementare applicando al centro della membrana un dischetto di eritromicina (1), si dà potere referente in via preliminare (ma del tutto affidabile, Dati personali), la presenza di *Campylobacter* "termotolleranti" (*C.jejuni*, *C.coli*, di fatto) sensibili (come rappresentato in Figura 4), o resistenti, a questo macrolide, di scelta nella terapia specifica delle campylobacteriosi (37-41). In Figura 5 viene presentata (riportata da Crotti, Edizioni Scientifiche Mascia Brunelli-Biolife, 1997: vedi anche riferimento bibliografico 10-capitolo 1) la tecnica della membrana filtrante e la modalità della sua esecuzione, tecnica indubbiamente anche più sensibile (30).

Risospesare una parte delle feci in brodo Brucella (o soluzione fisiologica), meglio se preriscaldati; omogeneizzare bene!

Alcune gocce (3-4) vengono deposte sopra una membrana filtrante sterile (dm: 0.45 µ, ad es.) a sua volta appoggiata sulla superficie di una piastra di agar sangue o agar carbone.



La piastra viene poi posta a 37° C in aerobiosi per 45', quindi, dopo rimozione della membrana, incubata a 37° C in microaerofilia per 24-48 ore (se negativa, reincubarla, nel caso, per altri 3-5 giorni: vedi anche testo).

Le colonie di *campylobacter*, in particolare di *Campylobacter jejuni/coli* (i più frequenti) crescono rigogliose, confluenti, solitamente in coltura pura, al centro della piastra. Tali colonie appaiono leggermente sciamanti, pigmentate in rosa quando sollevate; positive sono le prove dell'ossidasi e della catalasi; la colorazione di Gram mostra spirilli gram-negativi inconfondibili per una diagnosi di campylobacteriosi (vedi anche testo).

Figura 5. Tecnica della membrana filtrante e sua spiegazione (vedi anche testo).

Qualora non fossero disponibili le membrane filtranti (da 45, 60 o 65 μ , facilmente reperibili in commercio), o non si fosse in presenza di feci liquide, o per scelte d'altra natura, è doveroso ricorrere all'utilizzo di terreni specifici selettivi, al sangue o al carbone, quali quelli, ormai numerosi, proposti dalle Industrie Diagnostiche del Settore cui rimandiamo (43-47). L'incubazione sarà quella di 37° C o, meglio, di 42° C, protratta per 48 ore, sempre in atmosfera microaerofila (vedi anche sotto). In casi particolari, soprattutto quando le feci sono formate (vedi quanto detto in precedenza), può essere utile ricorrere ad un prearricchimento overnight a 2-8° C in brodo analogo (Dati personali non pubblicati, 48-50). Con tali tecniche solo *C.jejuni*/*C.coli*/*C.lari* saranno con certezza coltivabili ed isolabili (Figura 6).

Come recentissimamente emerso (9th International Workshop on *Campylobacter Helicobacter & Related Organisms*, Cape Town, South Africa, 15-19 September 1997), progredendo le conoscenze sempre più fini riguardanti gli aspetti strettamente batteriologici in tema di *campylobacter*, è da supporre che l'isolamento di alcune specie di *Campylobacter* ed *Helicobacter* di interesse generale, ma in particolare umano ed a livello intestinale, possa essere sotto-stimato in quanto la tradizionale microerofilia, "conditio sine qua non" (con le dovute eccezioni, vedi Tabelle 1, 2 e 3) per la crescita "in vitro" su idonei terreni di coltura (vedi quanto detto sopra) di batteri appartenenti a questi tre generi, può non essere ottimale per tutti (51). In Tabella 13 sono riportate le atmosfere di incubazione relative a due diversi "tipi" di microaerofilia: la cosiddetta "normale" (ottenibile in vari modi: vedi Tabella 14) e quella arricchita di H₂ (idrogeno nascente, vedi Tabella 15). Mentre i più noti, i più frequenti, i più importanti ceppi di *Campylobacter* ed *Arcobacter* (ma forse solo per quanto detto e per quanto fatto sinora) crescono in microaerofilia "normale" (Tabella 16), altri ceppi, di *Campylobacter* come di *Helicobacter*,

MICROEROFILIA " normale "		MICROAEROFILIA " arricchita di H ₂ "	
O ₂	5 %	O ₂	5 %
CO ₂	10 %	CO ₂	10 %
N ₂	82-85 %	H ₂	85 %

Tabella 13. Atmosfere di incubazione "microaerofiliche" per i campylobacter.

KIT DEL COMMERCIO: - con catalizzatore - senza catalizzatore
MISCELE DI GAS (soluzione al 2.5%)
Alka-Seltzer + CuSO ₄
CANDLE JAR + COLTURA DI <i>Escherichia coli</i>

Tabella 14. Modalità di ottenimento della microaerofilia tradizionale.

MICROAEROFILIA ARRICCHITA DI H ₂
KIT PER ANAEROBIOSI SENZA CATALIZZATORE

Tabella 15. Modalità di ottenimento della atmosfera microaerofila "modificata".

Genere	specie	subspecie biovar
<u>Campylobacter</u>	<u>jejuni</u>	<u>jejuni</u>
<u>Campylobacter</u>	<u>jejuni</u>	<u>doylei</u>
<u>Campylobacter</u>	<u>coli</u>	
<u>Campylobacter</u>	<u>lari</u>	
<u>Campylobacter</u>	<u>upsaliensis</u>	
(<u>Campylobacter</u>)	(<u>hyoilei</u>)	
Campylobacter	fetus	fetus
Campylobacter	fetus	venerealis
<u>Arcobacter</u>	<u>butzleri</u>	
<u>Arcobacter</u>	<u>cryaerophilus</u>	
(Arcobacter)	(skirrowii)	

Tabella 16. Elenco dei principali campylobacter il cui optimum di atmosfera è la microaerofilia tradizionale più nota. (Tra parentesi: campylobacter non di interesse umano). (Non sottolineati: campylobacter di interesse umano ma non a livello intestinale).

crescerebbero meglio in atmosfera microaerifila arricchita di idrogeno (Tabella 17).

Non si vuole ora entrare nel merito del come l'applicazione routinaria di tali strategie possa in qualche modo modificare tutta una serie di conoscenze sinora ottenute. Sicuramente anche le specie elencate in Tabella 17 crescono, sono cresciute, possono crescere nelle condizioni di microaerofilia da tempo conosciute ed utilizzate; ma forse non tutti, forse non sempre, forse più lentamente. Indubbiamente tali fatti ampliano o potrebbero ampliare considerevolmente gli orizzonti di azione per chi voglia cimentarsi in modo esaustivo in questo suggestivo tema di microbiologia clinica (52). Ciò non toglie che, se ulteriori sforzi debbono essere condotti per migliorare ancor più le conoscenze, operando "bene" come precedentemente detto una più che soddisfacente diagnostica di campylobacteriosi può comunque essere portata a termine; e questo è ciò che ci preme innanzitutto. E allora, per *C.jejuni*, il più frequente, per *C.coli*, tutt'altro che raro, per *C.lari*, invero infrequente, per *C.upsaliensis*, anch'esso piuttosto raro, per *Arcobacter* sp., utilizzando la tecnica della membrana filtrante, la temperatura di 37° C, la microaerofilia tradizionale (variamente ottenibile), dopo 1 o più giorni questi schizomiceti cresceranno nelle "mani" di tutti i microbiologi coscienti, attenti, volenterosi (26).

MICROAEROFILIA ARRICCHITA IN H ₂		
Genere	specie	subspecie biovar
<u><i>Campylobacter</i></u> (<i>Campylobacter</i>)	<u><i>hyointestinalis</i></u> (<i>hyointestinalis</i>)	<u><i>hyointestinalis</i></u> (<i>lawsonii</i>)
<u><i>Campylobacter</i></u>	<u><i>concisus</i></u>	
<u><i>Campylobacter</i></u>	<u><i>mucosalis</i></u>	
<i>Campylobacter</i>	<i>curvus</i>	
<i>Campylobacter</i>	<i>sputorum</i>	<i>sputorum</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>sputorum</i>	<i>faecalis</i>
<i>Campylobacter</i> (<i>Campylobacter</i>)	<i>sputorum</i> (<i>helveticus</i>)	<i>paraureolyticus</i>
<u><i>Helicobacter</i></u>	<u><i>cinaedi</i></u>	
<u><i>Helicobacter</i></u>	<u><i>fennelliae</i></u>	
<u><i>Helicobacter</i></u>	<u><i>rappinii</i></u>	

Tabella 17. Elenco dei principali campylobacter il cui optimum di atmosfera è la microaerofilia modificata. (Tra parentesi: campylobacter non di interesse umano). (Non sottolineati: campylobacter di interesse umano ma non in sede intestinale).

Identificazione

Per quanto riguarda l'identificazione, in termini di diagnosi di genere e diagnosi di specie, riteniamo che questa possa scomporsi in almeno tre fasi, tre stadi successivi, compatibilmente con il livello del laboratorio microbiologico impegnato in tale compito: diagnostica minima per i laboratori più piccoli, meno attrezzati, cosiddetti di I livello; diagnostica adeguata per quelli di medie dimensioni, di II livello se si preferisce; diagnostica ragionata per i laboratori microbiologici di III livello, o comunque sufficientemente attrezzati per affrontare tale problema. La diagnostica completa, quarto ed ultimo stadio, comprensiva delle "tipizzazioni" (vedi anche oltre), non potrà che essere appannaggio, in linea di massima, di pochi centri specialistici, di riferimento, in altre parole, a livello nazionale (42).

Compito del microbiologo clinico è, ancor più che una "buona" identificazione (intesa in termini di corretta/completa identificazione biologica), quello di procedere alla valutazione *in vitro* della sensibilità e della resistenza alle molecole antibiotiche di più comune impiego, *in vivo*, per quel dato microorganismo. Per quanto detto anche in precedenza, mandatoria è tale valutazione, di indubbio risolto sul piano clinico. Nel paragrafo specifico verranno forniti i suggerimenti più pratici per una sufficientemente adeguata esecuzione dell'antibiogramma (tra l'altro già accennata), sia nei laboratori più semplici così come nei laboratori più grossi e di maggiore impatto sanitario.

Diagnostica minima

Come riportato già nella Figura 5, una diagnostica minima di genere, *Campylobacter* sp., verosimilmente del gruppo termotollerante (soprattutto se è stata utilizzata la temperatura di 42° C), è ottenibile con facili valutazioni macro-microscopiche e con pochissime prove biochimiche (Tabella 18). Colonie piccole, confluenti, lucenti, leggermente diffondentesi lungo le linee di semina (se si sono utilizzati i terreni specifici selettivi, come riportato in Figura 6, in alternativa alla membrana filtrante, come in Figura 7), apparentemente non pigmentate, ma più o meno debolmente pigmentate in arancione-giallo-rosa quando sollevate con l'ansa, sono fortemente suggestive in tal senso. Determinanti saranno le prove della citocromossidasi (sempre positiva) e della catalasi (quasi sempre positiva), e l'osservazione microscopica dopo colorazione secondo Gram: "spirilli " gram-negativi (Figura 8)!

In commercio sono reperibili kit al lattice per identificare, su colonie cresciute in coltura pura, *C.jejuni/coli/lari* (53). Tali kit sono indubbiamente sensibili e specifici (Dati Personali). Il relativamente elevato costo dello stesso va peraltro attentamente valutato, anche in termini di efficacia, prima di adottare tale sistema in alternativa o in aggiunta alle prove di cui sopra.

Diagnostica adeguata

Per una diagnostica adeguata, che mira ad identificare quantomeno i più frequenti *campylobacter* termotolleranti quali *C.jejuni*, *C.coli*, *C.lari*, ed eventualmente *C.upsaliensis*, ci si può orientare seguendo le indicazioni riportate in Tabella 19. Per le prove biochimiche riportate per la loro identificazione (oltre a quelle precedentemente menzionate) si rimanda a testi specifici o alle bibliografie di riferimento, fermo restando che in alcuni casi è possibile reperire in commercio tali test, come nel caso dei dischetti/stick per l'idrolisi dell'ippurato o delle strisce reattive per l'idrolisi dell'indoxylacetato e della produzione di idrogeno solforato su PbAc, in altri no (54-59). Così, per quanto riguarda la produzione rapida di H₂S in provetta, sicuramente discriminante per *C.lari* e per alcuni biotipi di *C.jejuni* e *C.coli* (vedi oltre), si riporta in Tabella 20 la tecnica (secondo Lior) che vivamente raccomandiamo.

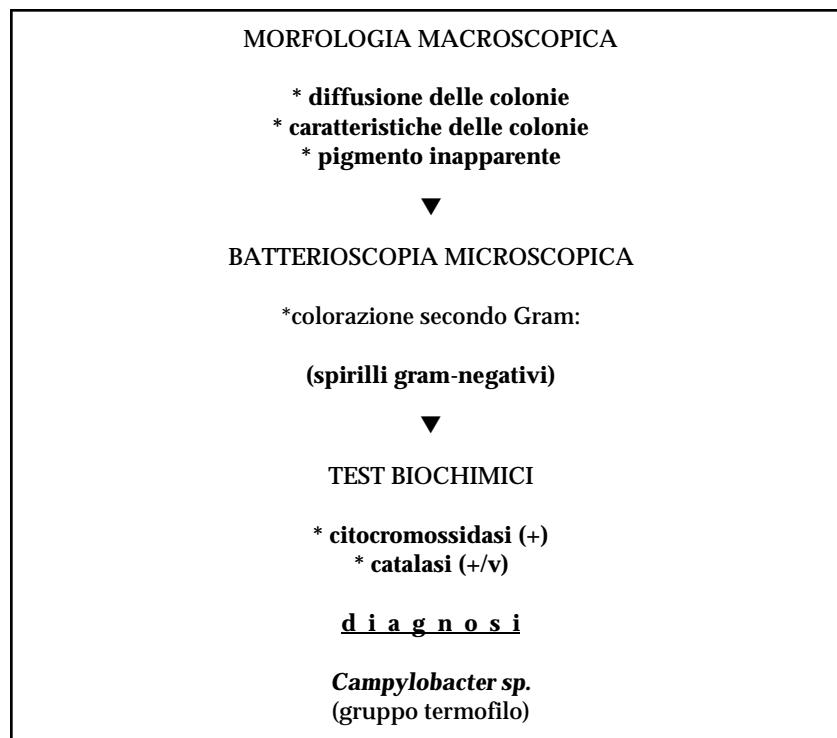


Tabella 18. Iter diagnostico minimo.

stipite	CATALASI	IDROLISI IPPURATO	IDROLISI INDOXYL- ACETATO	PRODUZIONE H ₂ S SU FBP	PRODUZIONE H ₂ S SU PbAc
C.jejuni	+	+/(v)	+	v	v
C.coli	+	-	+	v	+
C.lari	+	-	-	+	+
C.upsaliensis	v/debole	-	+	-	-

(Legenda: +: positivo, -: negativo, v: variabile)

Tabella 19. Criteri operativi per una diagnostica adeguata concernente i più importanti campylobacter di interesse umano.

L'agar-FBP va così preparato:

Brodo-Brucella	2.9 g
Na ₂ HPO ₄ (anidro)	0.118 g
KH ₂ PO ₄ (anidro)	0.023 g
agar-agar	0.2 g
H ₂ O	97 cc

Autoclavare per 15 min.; portare a 45° C; aggiungere quindi la soluzione FBP già pronta in flaconcino (per es. OXOID) ai 100 cc circa di agar molle.

Portare a pH 7.3 e distribuire in provettine sterili, 3 cc in ogni provettina.

Coprire e mantenere in frigorifero per non più di un mese.

Per l'esecuzione del test, procedere come segue:

la patina di una subcoltura di 24 ore viene inoculata nelle provettine contenenti l'agar molle, nella parte superiore sottostante la superficie dell'agar medesimo. Incubare in bagnomaria a 37° C per 3-4 ore. Lo sviluppo di una colorazione nera puntiforme e massiccia, per precipitazione di sali di ferro, indica POSITIVITA'. La negatività certa viene comunque data dopo incubazione overnight (nel qual caso proseguire l'incubazione in stufa a secco).

Tabella 20. Tecnica di produzione rapida di idrogeno solforato (secondo H.Lior).

Diagnostica ragionata

La diagnostica ragionata permette una diagnosi di genere e di specie indubbiamente più allargata: oltre *Campylobacter* sp., anche *Arcobacter* sp. ed *Helicobacter* sp.. Questo peraltro utilizzando due diverse temperature di incubazione (37° C e 42° C) o, comunque, avendo a disposizione la possibilità di verificare la crescita a 42° C o meno, ovverosia potendo verificare la termotolleranza dei *campylobacter* isolati. Così operando le due chiavi diagnostiche dicotomiche per i gruppi citati di *campylobacter* sono riportate nelle Tabelle 21 e 22. Le prove biochimiche supplementari, necessarie in tale contesto, sono quelle comunemente utilizzate nei laboratori di microbiologia. *C. hyointestinalis* e *C. faecalis* (ovvero *C. sputorum* bv. *faecalis*), quest'ultimo assai di rado peraltro rinvenuto in sede intestinale, vengono inseriti nel gruppo dei termotolleranti, quantunque non sempre possano "sopportare" la temperatura di 42° C (precedentemente sono infatti stati inseriti nel gruppo dei non termotolleranti stretti)

In tali ultime due tabelle vengono riportati i ceppi di *campylobacter* più spesso responsabili, e sicuramente questo è vero da noi, di enteriti acute o comunque di patologie infettive a livello del tratto intestinale.

Una diagnostica per così dire "completa" (in relazione allo stato attuale delle conoscenze) non potrà che essere svolta da Centri particolarmente competenti. Il protocollo proposto ed approvato in via preliminare nel 1997 a Città del Capo (vedi sopra) prevede due differenziati iter diagnostici in riferimento ai *campylobacter* tradizionalmente microaerofili (Tabella 23) e a quelli richiedenti una microaerofilia arricchita di idrogeno (Tabella 24). In tali tabelle vengono riportati quasi tutti i *campylobacter* noti di interesse umano (e non soltanto umano).

Biotipizzazione

Nei Laboratori più attrezzati, con personale più esperto, o nei Laboratori maggiormente interessati alle patologie da *Campylobacter* può essere importante od utile procedere alla biotipizzazione. Biotipizzazione che però riveste tuttora un significato esclusivamente epidemiologico (60). Le biotipizzazioni al momento consigliate e standardizzate riguardano solamente *C. jejuni*, *C. coli* e *C. lari*, come riportato in Tabella 25. Per quanto concerne il test della DNAsi, si rimanda alla bibliografia specifica (61).

Rimandiamo invece a testi/lavori più specifici qualsivoglia problematica inerenti tipizzazioni più sofisticate e/o complesse, quali, in primo luogo, le sierotipizzazioni (62, 63).

Valutazione *in vitro* della sensibilità e della resistenza agli antibiotici

Sia nei laboratori più piccoli che in quelli di maggiori dimensioni in cui vengano effettuate prestazioni microbiologiche, la valutazione *in vitro* della sensibilità e della resistenza agli antibiotici in *Campylobacter* andrebbe sem-

Crescita a 42° C (termotolleranti)				
<i>C.jejuni</i>	<i>C.lari</i>	<i>C.hyointestinalis</i>	<i>C.fecalis</i>	<i>C.upsaliensis</i>
(vedi anche testo)				
————— INDOXYLACETATO —————				
<u>positivo</u>		<u>negativo</u>		
<i>C.jejuni jejuni</i>		<i>C.lari</i>		
<i>C.jejuni doylei</i>		(ippurato -)		
<i>C.coli</i>		(H ₂ S +)		
<i>C.upsaliensis</i>		(talora ureasi +)		
<i>C.sputorum faecalis</i>				
<i>C.hyointestinalis hyointestinalis</i>				
————— RIDUZIONE DEI NITRATI —————				
<u>positiva</u>		<u>negativa</u>		
<i>C.jejuni jejuni</i>		<i>C.jejuni doylei</i>		
<i>C.coli</i>		(ippurato +)		
<i>C.upsaliensis</i>		(H ₂ S -)		
<i>C.sputorum faecalis</i>				
<i>C.hyointestinalis hyointestinalis</i>				
————— CATALASI —————				
<u>positiva</u>	<u>debole / variabile</u>	<u>negativa</u>		
<i>C.jejuni jejuni</i>	<i>C.upsaliensis</i>	<i>C.sputorum faecalis</i>		
<i>C.coli</i>	(ippurato -, H ₂ S -)	(ippurato -, H ₂ S +)		
<i>C.hyointestinalis hyointestinalis</i>				
————— IDROLISI DELL'IPPURATO —————				
<u>positiva</u>	<u>negativa</u>			
<i>C.jejuni jejuni</i>	<i>C.coli</i>		<i>C.hyointestinalis hyointestinalis</i>	
————— PRODUZIONE H ₂ S IN FBP —————				
	<i>C.coli</i>	<i>C.hyointestinalis hyointestinalis</i>		

Tabella 21. Chiavi diagnostiche per campylobacter termotolleranti.

<i>A.cryaerophilus</i>	crescita a 37° C (non a 42° C)		<i>H.cinaedi</i>
	<i>A.butzleri</i>	<i>H.fennelliae</i>	
————— RIDUZIONE DEI NITRATI —————			
positivo		negativo	
<i>A.cryaerophilus</i>		<i>H.fennelliae</i>	
<i>A.butzleri</i> (indoxylacetato -)			
<i>H.cinaedi</i> (indoxylacetato variabile)			
— CRESCITA ANCHE A 25° C —			
<i>A.cryaerophilus</i>		<i>H.cinaedi</i>	
<i>A.butzleri</i>			
—TEST DELLA CATALASI—			
positivo		negativo	
<i>A.cryaerophilus</i>		<i>A.butzleri</i>	
(non cresce su McConkey)		(cresce su McConkey)	

Tabella 22. Chiavi diagnostiche per i campylobacter non termotolleranti.

pre eseguita; l'ANTIBIOGRAMMA, in altre parole, dovrebbe essere sempre eseguito: dalla valutazione della sensibilità o meno della sola eritromicina (anche direttamente, come in precedenza riportato; vedi anche Figura 4), farmaco, si ripete, di I scelta, al saggio di svariate altre molecole antibiotiche, alternative eventuali ai macrolidi. In Tabella 26 vengono elencate le molecole che si suggerisce di saggiare, in rapporto alle "capacità" del laboratorio.

Se nei laboratori di riferimento, di ricerca, nei laboratori particolarmente attrezzati e/o interessati vivamente al problema, può essere importante avere a disposizione test più approfonditi, per valutare anche le minime concentrazioni inibenti (MIC), come l'E-test per esempio, quantomeno per i macrolidi (eritromicina in testa), in tutti gli altri laboratori non potrà che essere eseguito il test della diffusione in agar (64-66). Peraltro sarà opportuno apportare alcune modifiche, alcuni adattamenti a questo test di diffusione, sulla base anche di svariate esperienze personali (38, 39), come presentato in Figura 9.

Indubbiamente essenziale è valutare eventuali resistenze ad eritromicina

Campylobacter	idrolisi ippurato	H₂S su FBP	DNA_{si}
<i>Campylobacter jejuni</i>	POSITIVO	VARIABILE	VARIABILE
biotipo 1	+	-	-
biotipo 2	+	-	+
biotipo 3	+	+	-
biotipo 4	+	+	+
<i>Campylobacter coli</i>	NEGATIVO	NEGATIVO	VARIABILE
biotipo1	-	-	-
biotipo 2	-	-	+
<i>Campylobacter lari</i>	NEGATIVO	POSITIVO	VARIABILE
biotipo 1	-	+	-
biotipo 2	-	+	+

Tabella 25. Biotipizzazione in *Campylobacter jejuni/coli/lari*. (NB: non tutti gli Autori concordano su tale tipizzazione; vedi così Tabella 23).

antibiogramma minimo	antibiogramma adeguato	antibiogramma allargato	antibiogramma ampio
saggio di: ERITROMICINA	saggio di: ERITROMICINA TETRACICLINA NORFLOXACINA	saggio di: ERITROMICINA TETRACICLINA MINOCICLINA AC.NALIDIXICO NORFLOXACINA	saggio di: ERITROMICINA TETRACICLINA MINOCICLINA AC.NALIDIXICO NORFLOXACINA
		AMOXICILLINA +	AMOXICILLINA +
		AC.CLAVULANICO	AC.CLAVULANICO
		GENTAMICINA CLORAMFENICOLO	GENTAMICINA CLORAMFENICOLO
			ALTRE MOLECOLE

Tabella 26. Molecole antibiotiche da saggiare nei confronti dei campylobacter.

* agar sangue (montone/cavallo 5%)
* 35-37° C in microaerofilia
* 24-48(-72) ore
* antibiotici da testare: vedi Tabella 26
* lettura aloni di inibizione: come per i gram-negativi
* lettura aloni di inibizione: nei casi dubbi non riportare (ipotizzare R)

Figura 9. Indicazioni relative all'antibiogramma per i campylobacter. Test di diffusione in Agar "adattato".

(orientativamente la sensibilità ad eritromicina è da interpretarsi come sensibilità anche nei confronti degli altri macrolidi, analoghi e non, Dati Personali). In tal caso occorre procedere al saggio di altre molecole o rivolgersi ad un centro diagnostico vicino sufficientemente attrezzato all'uopo (67).

Per ciò che concerne le MIC, si rimanda a testi specifici in quanto non routinariamente eseguibili nei nostri laboratori microbiologici. Un solo cenno all'E-test, le cui indicazioni operative sono mostrate in Figura 10 e in Tabella 27 (64, 65, 68). Per concludere, in Figura 11 viene riportato un esempio di antibiogramma condotto con la tecnica adattata di diffusione in agar:

* terreno	Mueller Hinton agar
* supplemento	5% sangue defibrinato (montone/cavallo)
* standard	0.5-1 McFarland
* tempi	48 ore
* atmosfera	microaerofilia
* temperatura	37° C

Figura 10. Indicazioni operative concernenti l'E-test per i campylobacter (vedi anche testo).

NCCLS	SENSIBILE	MS/INTERMEDIO	RESISTENTE
amoxicillina + ac.			
clavulanico	8/4	16/8	32
ciprofloxacina	1	2	4
eritromicina	0.5	1 / 4	8
claritromicina	2	4	8

Tabella 27. Minime concentrazioni inibenti per quattro antibiotici di riferimento (I / II scelta) verso i campylobacter.

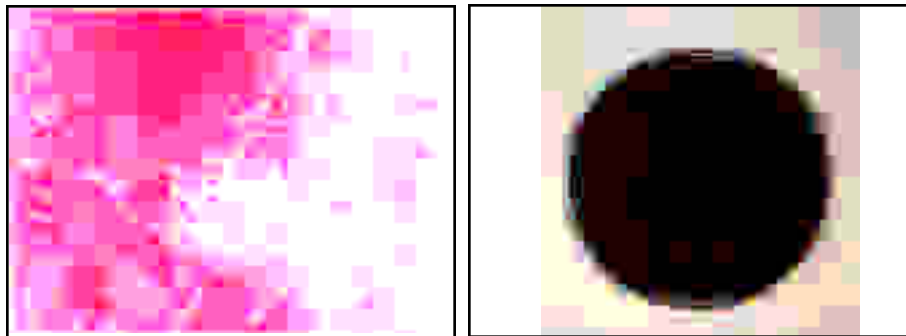


Figura 1. Colorazione secondo Gram: *Figura 3.* Tecnica della membrana fil-
spirilli incurvati "ad esse" apparte -
trante su terreni al carbone (analoga -
nenti al genere *Campylobacter* (nella mente su terreni al sangue): crescita
fattispecie *C. jejuni*). rigogliosa di colonie di *Campylobacter*
sp. (vedi anche testo).

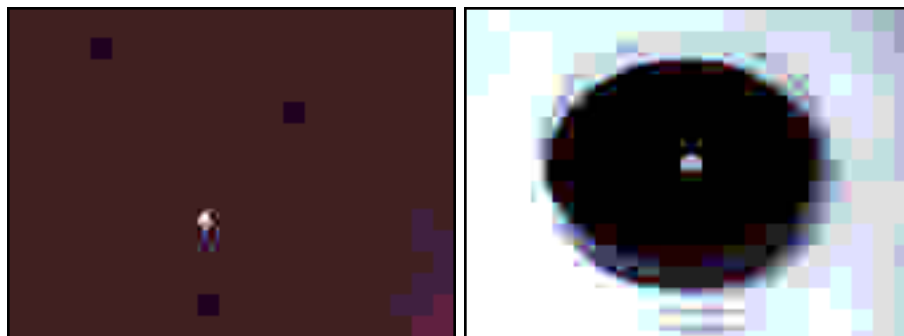


Figura 2. Colorazione sec. Gram di -
rettamente sul campione fecale: spi -
rilli gram-negativi (*Campylobacter*!). **Figura 4.** Eritromicina-sensibilità di -
rettamente su tecnica modificata del -
la membrana filtrante (v. testo e tab).

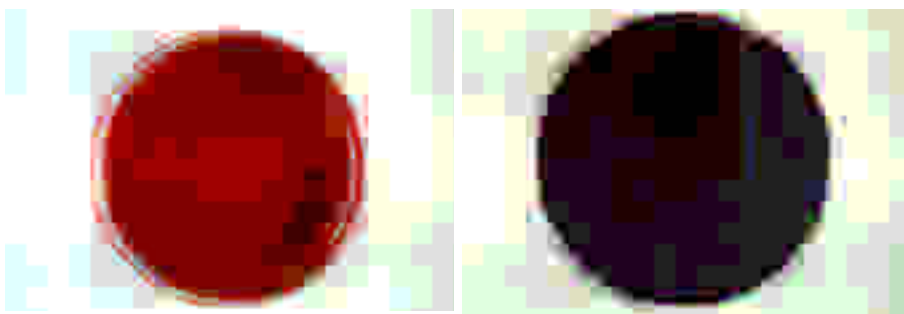


Figura 6. Isolamento di *Campylobacter* su terreno selettivo specifico al san -
gue (sinistra) o al carbone ("blood-free", destra).



Figura 7. Crescita di *Campylobacter* da membrana filtrante su terreno non selettivo al sangue.



Figura 8. Colorazione di Gram da coltura: "spirilli" gram-negativi (morfologia tipica di *Campylobacter*).



Figura 11. Test di diffusione in agar "adattato" per *Campylobacter* (vedi testo).



Figura 12. Applicazione di "E-test" per *Campylobacter jejuni*: sensibilità verso claritromicina (MIC < 2).

si vede chiaramente un ampio alone di inibizione nei confronti di gentamicina (GM, ceppo sensibile, quindi), a eritromicina (E, sensibile), e a minociclina (MI, sensibile); per contro si può osservare resistenza (alone assente o quasi) attorno al dischetto di ampicillina (AM), amoxicillina+ac.clavulanico (AMC), norfloxacina (NOR). Non tragga in inganno l'apparente alone di sensibilità (E' presente una sottilissima patina di colonie di *Campylobacter* non visibile in fotografia) attorno a cotrimoxazolo (SXT), di fatto chiaramente assente dopo 48 ore di incubazione, in quanto "fenotipo impossibile". *Campylobacter* sp. è sempre resistente a questo farmaco. In Figura 12 viene presentata la risposta (di sensibilità) in un saggio di E-test: la striscia utilizzata era relativa a claritromicina, quindi sensibilità, in quanto ampio alone ovalare (MIC <2, vedi anche nota in fotografia).

Capitolo 7: Aspetti terapeutici

Considerazioni generali

Il trattamento sintomatico e le misure aspecifiche di supporto sono le stesse di tutte le altre forme di diarrea; in questa sede discuteremo solo le chemioterapia specifica per l'enterite da *Campylobacter*.

In primo luogo va sottolineato che nella maggior parte dei casi, la malattia ha un decorso favorevole anche senza chemioterapia, tanto che spesso al momento della diagnosi batteriologica il paziente è già guarito; in questi casi l'unica giustificazione all'impiego di antibiotici è ridurre il periodo di escrezione del germe. Se i pazienti vengono osservati in fase iniziale di malattia (anche in considerazione delle possibili sequele neurologiche post-infettive) e se la enterite è grave appare giustificabile iniziare una appropriata chemioterapia.

Enterite da *C. jejuni/coli*.

La terapia antibiotica può accorciare il normale decorso della enterite solo se viene instaurata entro il secondo, terzo giorno di malattia. Sono indicati per il trattamento pazienti con sintomi gravi (in particolare il dolore addominale) e prolungati (più di una settimana), o con sintomatologia ingravescente caratterizzata da febbre elevata, sangue nelle feci e diarrea con più di otto scariche/die. La terapia antibiotica viene consigliata anche per pazienti immunodepressi e donne incinte. In queste ultime, possono andare incontro ad una infezione con gravi danni per il feto.

L'eritromicina rimane il farmaco di scelta per il trattamento della enterite da *C. jejuni/coli*, essendo caratterizzata da bassa tossicità, attività antibatterica selettiva e basso costo. La resistenza di *C. jejuni/coli* verso l'eritromicina è bassa ed è rimasta pressochè costante negli ultimi 15-20 anni. Inoltre, poiché l'eritromicina stearato viene incompletamente assorbita dopo somministrazione orale, una quota del farmaco rimane nell'intestino esercitando un effetto locale oltre a quello sistemico. La dose consigliata è per l'adulto di 500 mg 2 volte al giorno per 5 giorni e per il bambino di 10-15 mg/Kg/die in 4 somministrazioni per 5 giorni. I nuovi macrolidi claritromicina ed azitromicina pur essendo meglio tollerati della eritromicina, non hanno dimostrato di essere superiori a quest'ultima per il trattamento della enterite da *C. jejuni/coli*.

In un recente passato, i fluorochinoloni sembravano poter diventare il trattamento di scelta per le enteriti batteriche per svariate ragioni: vasto

spettro antibatterico, buon assorbimento orale, alte e prolungate concentrazioni tissutali, biliari e fecali, conservazione della flora anaerobia intestinale ed infine scarsi effetti collaterali. Tuttavia, studi clinici hanno dimostrato che il trattamento della enterite acuta da *C. jejuni/coli* con fluorochinoloni è efficace solo se instaurato entro il secondo giorno di malattia. Oltre a ciò, l'uso indiscriminato dei chinoloni in campo veterinario e zootecnico ha enormemente aumentato il tasso di resistenza di *C. jejuni/coli* nei confronti di queste molecole. Ne consegue purtroppo, che i chinoloni attualmente occupano uno spazio estremamente limitato nel novero dei farmaci utilizzabili per il trattamento della enterite da *campylobacter*.

Altri farmaci alternativi utilizzabili per questa indicazione includono l'amoxicillina-acido clavulanico, la tetraciclina ed il furazolidone.

Enterite da *C.upsaliensis*.

L'esperienza sul trattamento di questo tipo di enterite è estremamente limitata. I test in vitro rivelano che il microrganismo è sensibile a tetraciclina, acido nalidixico ed eritromicina. In uno studio belga 11 pazienti con enterite e *C.upsaliensis* isolato dalle feci hanno ricevuto eritromicina e 2 amoxicillina. La diarrea scomparve ed il microrganismo fu eradicato da tutti i pazienti. Tuttavia non essendo stati ancora condotti studi controllati non si può affermare che la terapia antibiotica abbia veramente un ruolo in questa forma di enterite. Oltre a ciò lo stesso ruolo enteropatogeno di *C.upsaliensis* deve essere ancora dimostrato (vedi sopra).

Capitolo 8: Stato dell'arte nel nostro Paese

Come accennato nel capitolo 3, “reports” ufficiali relativi alla prevalenza e/o all'incidenza delle infezioni intestinali da *Campylobacter* e alla sensibilità “in vitro” agli antibiotici non sono facilmente reperibili in Italia.

Esperienze personali, anche in qualità di docenti a vari corsi di Base e di Aggiornamento organizzati soprattutto dall'Associazione Microbiologi Clinici Italiani, ci permettono di sottoscrivere che sicuramente già da vari anni *Campylobacter* viene ricercato, anche se non sistematicamente, essenzialmente nelle diarree acute, quantomeno nei Centri più grossi e/o più attenti alle problematiche relative, e quindi isolato, con prevalenze non elevate ma indubbiamente significative ed importanti.

In altri termini, riteniamo che *Campylobacter*, qualora venga ricercato, con adeguate e corrette metodologie, sicuramente viene isolato, collocandosi come “terzo incomodo” a fianco di *Salmonella* e rotavirus quale agente eziologico responsabile di diarree acute, nella popolazione sia pediatrica che (rotavirus a parte, forse) adulta. In tale trattazione ci limitiamo pertanto a riportare i nostri risultati, relativi all'ultima decade di questo secolo, risultati relativi sia alle prevalenze di *Campylobacter* (di fatto *C.jejuni* e *C.coli*; altri *campylobacter* sono eccezionali o comunque rari od occasionali) sia alla sensibilità “in vitro” nei confronti delle molecole antibiotiche specifiche e di più comune impiego per le infezioni sostenute da tale microorganismo (altro aspetto delicato: vedasi quanto riportato in precedenza e quanto sarà detto nell'ultimo capitolo della presente Monografia).

In Tabella 28 vengono riportate le prevalenze di *Campylobacter*, anche rispetto ad altri patogeni intestinali, osservate negli ultimi dieci anni nell'area geografica del Perugino, in Umbria. In Tabella 29 si riportano invece i dati cumulativi riferiti a svariate indagini condotte in Italia sin dagli anni '80.

Salmonella in linea di massima ha prevalso quasi sempre, ma *Campylobacter* si è dimostrato buon “gregario” eziopatogenetico. La variabilità delle prevalenze va sempre collegata, anche (se non in buona parte!), alla qualità della indagine clinico-microbiologico-epidemiologica: nel senso che spesso vengono arruolati anche casi “non reali” di enterite acuta, in atto o quanto meno recente. Ne conseguono frequenti ovvie negatività. Sicuramente nella elaborazione dei dati, così come prim'ancora nella impostazione procedurale in laboratorio, andrebbero discriminate alcune situazioni cliniche

Agente Patogeno	1989-91 (Umbria)	1992 (PG)	1993 (PG)	1994 (PG)	1995 (PG)	1996-98 (PG, solo bambini)
<i>Salmonella</i>	12%	44%	29%	13%	18%	17%
<i>Campylobacter</i>	8%	27%	12%	14%	9%	11%
Rotavirus (solo bambini)	9%	8%	6%	6%	22%	10%
Adenovirus	1%	5%	<1%	9%	8%	3%
<i>Shigella</i> (d'importazione)	<1%	0	0	<1%	0	<1%
<i>Yersinia</i>	<1%	0	<1%	0	0	<1%
<i>Aeromonas</i>	1%	4%	1%	1%	0	<1%
Protozoi	1%	3%	<1%	1%	1%	1%

Tabella 28. Enteriti comunitarie nella realtà perugina: prevalenze annuali.

Anno di studio	Età paziente (anni)	N. di pazienti	<i>Campylobacter</i> positivi	<i>Salmonella</i> positivi
1981-90 Figura et al. Microbiologica 20:303-310 1997	0-14	6403	10.8%	8.4%
1981 Caprioli et al Microbiologica 8:329-337 1985	0-3	118	4.3%	16.9%
1988 Varoli et al Microbiologica 12:263-265 1989	tutte pazienti ospedalizzati e ambulatoriali	5723	2.3%	
1989 Varoli et al Microbiologica 14:31-35 1991	tutte	5876	3.2%	
1989-92 Stampi et al J Prev Med Hyg 35:119 1994	tutte	23443	2.64	
1992 Caprioli et al Ped Infect Dis J 15:876-883 1996	0-10	618	4.9%	19.2%
1993 Piersimoni et al EurJClinMicrInfect Dis 14:539 1995	tutte	415	10.8%	

Tabella 29. *Campylobacter* e diarrea in Italia.

quali l'enterite acuta, l'enterite protratta ed altre condizioni patologiche particolari. Soltanto nell'enterite acuta ha significato certo la ricerca di *Campylobacter*. In altre situazioni, salvo le eccezioni che non possono che confermare la regola, la ricerca di questo spirillo può risultare del tutto oziosa. Nelle enteriti protratte è preferibile rivolgere l'attenzione a parassiti e/o agenti virali; in altre condizioni morbose dell'apparato intestinale ben poco può risultare significativo, se non più o meno casuali reperti di protozoi e/o elminti (di fatto da noi limitati e rari).

Per dare maggiore risalto al "fenomeno *campylobacter*", cui riteniamo doversi cautelare al riguardo (da ogni punto di vista, prima di tutto diagnostico e di qualità diagnostica), riportiamo i dati relativi alla realtà perugina nel biennio 1996-97, di recente presentati come Gruppo di Lavoro A.M.C.I. su *Campylobacter* al Congresso Europeo di Microbiologia Clinica (Berlino, marzo 1999). I dati sono mostrati nelle Tabelle 30 e 31.

Specie	Bambini	Adulti	Totali
<i>C.jejuni</i>	56 (83.6%)	11 (16.4%)	67 70.5% (100%)
<i>C.coli</i>	21 (75.0%)	7 (25.0%)	28 29.5% (100%)
<i>Campylobacter</i>	77 81.1%	8 18.9%	95 100%

Tabella 30. Distribuzione dei ceppi di *Campylobacter* in Perugia, nel biennio 1996-97.

Sintomatologia	N° Casi osservati	Percentuale tra i pazienti
Febbre	53	55.8 %
Dolori addominali	58	61.1 %
Vomito	19	20.0 %
Feci liquide/acquose	48	50.5 %
Leucocitosi fecale	52	54.7 %
Ematochezia	34	35.8 %

Tabella 31. Quadri clinici osservati nelle enteriti da *Campylobacter* (PG, 1996-1998).

Come si può notare, pressoché esclusivamente *C.jejuni* e *C.coli* sono stati isolati e come tali identificati. In tutti i casi si trattava di ceppi H₂S negativi e DNAsi negativi (biotipo 1, quindi). *Campylobacter* è più frequente nel bambino, *C.jejuni* è decisamente più frequente di *C.coli*, sia in bambini che in adulti. Gli aspetti clinici confermano in linea di massima quanto detto in precedenza.

Per quanto concerne la antibiotico-resistenza, va detto come, mentre le resistenze verso i macrolidi (eritromicina, di fatto) non sono pressoché aumentate nel corso degli anni (e fortunatamente, in quanto farmaco d'elezione), le resistenze verso i chinoloni (norfloxacina), alternativa ipotizzata all'eritromicina, si sono invece prepotentemente incrementate, probabilmente in conseguenza del largo uso degli stessi in campo zootecnico ed agrario. Le alternative, allora, potrebbero essere rappresentate non tanto dalle tetracicline (ancor più inefficaci) quanto dalla minociclina o dall'abbinata amoxicillina-acido clavulanico. Così, in Tabella 32 e in Tabella 33 riportiamo alcuni dati, sempre personali, specifici al riguardo.

Periodo	1989-91		1992-94		1996-98	
Area geografica	Umbria		Perugia/Ancona		Perugia	
n° ceppi	445		112		95	
Eritromicina	44	9.8%	9	8.0%	11	11.6%
Norfloxacina	38	8.5%	29	25.9%	40	42.1%

Tabella 32. Resistenze in *Campylobacter* nel corso degli anni in Italia Centrale.

Antibiotico	<i>C.jejuni</i>		<i>C.coli</i>		<i>Campylobacter</i>	
n° ceppi saggiati	67		28		95	
NorfloxacinaA	28	41.8%	12	42.9%	40	42.1%
Eritromicina	5	7.5%	6	21.4%	11	11.6%
Tetraciclina	37	55.2%	15	53.6%	52	54.5%
Minociclina	16	23.9%	11	39.3%	27	28.4%
Amoxicillina + Ac. Clavulanico	5	7.5%	8	28.6%	13	13.7%

Tabella 33. Resistenze osservate in *Campylobacter* nei confronti di 5 antibiotici (PG, 1996-97). NB: resistenze verso cloramfenicolo e aminoglicosidi (gentamicina) non sono mai state osservate; cotrimoxazolo e cefalotina sono sempre inefficaci; ampicillina ha mostrato un certo grado di sensibilità ma è preferibile il suo non impiego in vivo.

Capitolo 9: Valutazioni conclusive e prospettive future

A conclusione di questa monografia riteniamo di dover sottolineare alcuni punti. Sulla base dei seppur limitati dati della letteratura italiana risulta evidente come anche nel nostro Paese l'infezione da *Campylobacter* rappresenti un serio problema in termini di Sanità Pubblica. Al fine di conoscere la reale incidenza di queste infezioni, i reali veicoli e le possibili vie di trasmissione di questo patogeno all'uomo è indispensabile attivare una sorveglianza attraverso una rete di laboratori in grado di effettuare la ricerca specifica di questo microorganismo.

A tal proposito l'AMCLI, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha verificato mediante una indagine conoscitiva che almeno 100 laboratori sarebbero in grado di effettuare la ricerca specifica di *Campylobacter*, di determinare lo spettro di antibiotico resistenza, di essere quindi disponibili a partecipare ad una sorveglianza pilota e di mantenere e inviare i ceppi isolati ad un centro di riferimento per ulteriori indagini microbiologiche.

L'importanza poi della collaborazione con colleghi che operano in campo veterinario potrà risultare altamente interessante ed importante, soprattutto in tema di sorveglianza delle resistenze agli antibiotici. Le cosiddette "matrici alimentari" hanno ben poca importanza, come si sarà desunto dai primi capitoli di tale Monografia. In tema di campylobacteriosi, *Campylobacter* (solo *C.jejuni* e *C.coli* tra l'altro) non si riproduce sugli alimenti dallo stesso contaminati. Le epidemie riportate sono soprattutto ricollegate ad acqua per uso domestico o al latte contaminati all'origine e non/mal sterilizzati. La stragrande maggioranza dei casi sporadici umani è dovuta o al fatto che il bambino tutto tocca e poi mette le dita in bocca o al fatto di aver consumato alimenti carnei (pollame o simili) o uova non cotti, poco cotti, mal cotti.

Pertanto l'interesse della interazione tra professionisti in campo medico ed in campo veterinario è soprattutto da vedersi in chiave di monitoraggio delle antibiotico-resistenze, dei ceppi umani come di quelli animali (che indirettamente potrebbero arrivare o arrivano all'uomo), evento strettamente correlato all'uso indiscriminato o inappropriato di integratori antibiotati in mangimi e simili in campo zootecnico ed agrario.

Per concludere gli Autori di questa monografia sono disponibili a supportare qualsiasi iniziativa al riguardo.

Bibliografia

Capitolo 1

- 1) Skirrow M.B.: Campylobacter enteritis: a new "disease". Br.Med.J. 1977, 2: 9
- 2) Figura N., Guglielmetti P.: Clinical characteristics of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli enteritis. Lancet 1988, ii: 942
- 3) Skirrow M.B.: Campylobacter perspectives. PHLS Microbiology Digest 1989, 6(4): 113
- 4) Crotti D., Ministrini B., Romoli E., Rossi S., Sbaraglia G.: Recentissime acquisizioni in tema di infezioni intestinali. Editore Medical Systems S.p.A., Genova, 1994
- 5) Penner J.L.: The Genus Campylobacter: a decade of progress. Clin. Microbiol.Rev. 1988, 1: 157
- 6) Crotti D., Brodi S., Figura N.: Le campylobacteriosi oggi: riflessioni e considerazioni. G.It.Mal.Inf.Par. 1989, 41(7): 1
- 7) Butzler J.P.: New aspects in the diagnosis and treatment of infectious diarrhoea. G.It.Chemioter. 1991, 38: 3
- 8) Braden C., Keusch G.T.: Recent advances in the study of diarrheogenic bacteria. Current Opinion in Infectious Diseases 1991, 4: 56
- 9) Caprioli A., Pezzella C., Morelli R., Giammanco A., Arista S., Crotti D. et al.: Enteropathogens associated with childhood diarrhoea in Italy. Pediatr.Infect.Dis.J. 1996, 15: 876
- 10) Crotti D.: Aspetti attuali nella diagnosi delle infezioni intestinali. La coprocultura in chiave moderna. DOCUMENTA, Edizioni Scientifiche Mascia Brunelli-Biolife, Milano, 1997
- 11) Engberg J., Gerner-Smidt P., Schentz F., Nielsen E.M., On S.L.W., Molback K.: Water-borne Campylobacter jejuni infection in a Danish town-a 6-week, continuous source outbreak. Clin.Micrbiol.Infect. 1998, 4: 648
- 12) Escherich T.: Beitrage zur kenntniss der darmbacterien III ueber das vorkommen von vibrionen im darmcanal und den stuhlgaengen der saeuglinge. Muenchener Medicinische Wochenschrift 1886, 33: 815-833
- 13) Dekeyser P., Gossuin-Detrain M., Butzler J.P., Strenon J.: Acute enteritis due to related Vibrio: first positive stool culture. J.Infect.Dis. 1972, 125: 9
- 14) Ashkenazi S., Pickering L.K.: Pathogenesis and diagnosis of bacterial diarrhoea. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1989, 8(3): 203
- 15) Walker R.I., Caldwell M.B., Lee E.C., Guerry P., Trust T.J., Ruiz-Palacios

- G.M.: Pathophysiology of Campylobacter enteritis. *Microbiol.Rev.* 1988, 50: 81
- 16) Rennels M.B.: Pediatric gastrointestinal infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1991, 4: 63
 - 17) Rossi S., Crotti D.: Enteriti acute in Umbria: a confronto due diversificate aree geografiche. *Microb. Med.* 1994, 9: 99
 - 18) Bourgeois A.L., Pazzaglia G.: The epidemiology of Campylobacter infection among children in northeast Africa. In: Pearson A.D., Skirrow M.B., Lior H., Rowe B: Eds: *Campylobacter III*, PHLS, London, 1985: 245
 - 19) Varavithya W., Vathanophas K., Bodhidatta L., Punyaratabandhu P., Sangchai R., Athipanyakom S. et al.: Importance of Salmonellae and Campylobacter jejuni in the etiology of diarrheal disease among children less than 5 years of age in a community, in Bangkok, Thailand. *J.Clin.Microbiol.* 1990, 28: 2507
 - 20) Torres O., Lopez-Ruano J.V., Casno F., Bartlett A.: Campylobacter jejuni repeated infections in children from rural Guatemala. In: Newell D.G., Kitley J.M., Feldman R.A. Eds: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 507
 - 21) Bryan F.L., Doyle M.P.: Health risk and consequences of Salmonella and Campylobacter jejuni in raw poultry. *J.Food Prot.* 1995, 58: 326
 - 22) Skirrow M.B.: Foodborne illness. *Campylobacter. The Lancet* 1990, 336: 921
 - 23) Melby K.K., Kvien T.K., Glennaas A.: Campylobacter jejuni/coli as trigger of reactive arthritis. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A. Eds: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 487
 - 24) Mosey F.: Five years of Campylobacter bacteraemia in Central Australia. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A. Eds: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 491
 - 25) Nachamkin I., Allos B.M., Ho T.: Campylobacter species and Guillain-Barré Syndrome. *Clin.Microbiol.Rev.* 1998, 11: 555
 - 26) Boscato U., Crotti D.: Campylobacter jejuni: a major cause of enterocolitis in kennelled dogs. *La Clinica Veterinaria* 1985, 108: 303
 - 27) Reina J., Borrell N., Serra A.: Emergence of resistance to erythromycin and fluoroquinolones in thermotolerant Campylobacter strains isolated from feces. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.* 1998, 4: 648
 - 28) Crotti D., Pacifico E., Brodi S., Rossi S.: Detection of resistance among Campylobacter spp. The case of quinolones. *A.A.M.J.* 1993, 2: 115
 - 29) Piersimoni C., Crotti D., Nista D., Bornigia S., De Sio G.: Evolution of resistance to erythromycin, norfloxacin, and tetracycline in thermophilic Campylobacters. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A. Eds: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 403

- 30) Tenover F.C., Gebhart C.J.: Isolation and identification of *Campylobacter* species. *CMNEEJ* 1988, 10(11): 81
- 31) Lindblom G-B., Sjogren E., Kaijser B.: *Campylobacter* diarrhoea in children and adults: a five-years follow-up (1989-93) in Sweden. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A.: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 467
- 32) Crotti D.: Cinque casi di infezione intestinale da *Campylobacter*: aspetti clinico-diagnostici. *BML* 1981, 4: 59
- 33) Goossens H., Pot B., Vlaes L., Van den Borre C., Van den Abbeele R., Van Naelten C. et al.: Characterization and description of "*Campylobacter upsaliensis*" isolated from human feces. *J.Clin.Microbiol.* 1990, 28: 1039
- 34) Vandamme P., Falsen E., Rasan R., Hoste B., Segers P., Tytgat R. et al.: revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* taxonomy; emendation of generic descriptions and proposals of *Arcobacter* gen. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1991, 41: 88
- 35) Vandamme P., Pugina P., Benzi G., Van Etterijck R., Vlaes L., Kersters K. et al.: Outbreak of recurrent abdominal cramps associated with *Arcobacter butzleri* in an italian school. *J.Clin.Microbiol.* 1992, 30: 2335
- 36) Vandamme P., Goossens H.: Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter* and *Helicobacter*: a review. *Zentralblatt fur Bakteriologie* 1992, 276: 447
- 37) Lerner J., Brumberger V., Preac-Mursic V.: Severe diarrhea associated with *Arcobacter butzleri*. *Eur.J.Clin. Microbiol.Infect.Dis.* 1994; 13: 660
- 38) On S.L.W.: Identification methods for *Campylobacters*, *Helicobacters*, and related Organisms. *Clin.Microbiol. Rew.* 1996, 9: 405
- 39) Burnens A.P., Eaton K.A., Korolik V.: Summary of Workshop: Veterinary infections (excluding poultry) with *Campylobacter*, *Helicobacter*, and Related Organisms. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldmann R.A. Eds: *Campylobacters, helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 277
- 40) Stampi S., Varoli O., Zanetti F., De Luca G.: *Arcobacter cryaerophilus* and thermophilic *campylobacters* in a sewage treatment plant in Italy: two secondary treatments compared. *Epidemiol.Infect.* 1993, 10: 633
- 41) Crotti D.: Diagnostica delle *campylobacteriosi*. *Diagnosis* 1990, 2: 101
- 42) Crotti D., Biondi M.T., De Angelis L., Fonzo G.: Epidemiologia ed eziologia delle enteriti acute: proposta di un modello operativo diagnostico ragionato. *Microb.Med.* 1996, 11: 383
- 43) Crotti D., Barbieri C., Fonzo G.: Nuovi aspetti diagnostici batteriologici nell'isolamento di *Campylobacter* e *Yersinia*. *Ann.Ist.Super.Sanitá* 1986, 22: 987
- 44) Altwegg M., Burnens A., Zollinger-Iten J., Penner J.L.: Problems in identification of *Campylobacter jejuni* associated with acquisition of resistance to nalidixic acid. *J.Clin.Microbiol.* 1987, 25: 1807

- 45) Piersimoni C., Bornigia S., Curzi L., De Sio G.: Comparison of two selective media and a membrane filter technique for isolation of *Campylobacter* species from diarrhoeal stools. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995, 14: 539

Capitolo 2

- 1) Vandamme P., Falsen E., Rasan R., Hoste B., Segers P., Tytgat R. et al.: revision of *Campylobacter*, *Helicobacter* and *Wolinella* taxonomy; emendation of generic descriptions and proposals of *Arcobacter* gen.nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1991, 41: 88
- 2) Vandamme P., Goossens H.: Taxonomy of *Campylobacter*, *Arcobacter* and *Helicobacter*: a review. *Zentralblatt für Bakteriologie* 1992, 276: 447
- 3) Vandamme P., De Ley J.: Proposal for a new family, *Campylobacteriaceae*. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1991, 41: 451
- 4) Kiehlbauch A., Cameron D.N., Wachsmuth I.K.: Evaluation of ribotyping techniques as applied to *Arcobacter*, *Campylobacter* and *Helicobacter*. *Mol.Cell.Probes* 1994, 9: 109
- 5) Chevrier D., Larzul D., Megraud F., Guesdon J.L.: Identification and classification of *Campylobacter* strains by using nonradioactive DNA probes. *J.Clin.Microbiol.* 1989, 27: 321
- 6) Hudson M.J., Bhavsar P., Wait R.: Chemotaxonomy of the *Campylobacter*s. In: Kaijser B., Falsen E. Eds: *Campylobacter IV*, Dept. of Clin.Bact., University of Goteborg, Goteborg, Sweden, 1987: 34
- 7) Baron E.J., Peterson L.R., Finegold S.M.: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*, 9th edition, Mosby Ed., St.Louis, USA, 1994: 437
- 8) Kansoozidu A., Kiosses V.G., Danillides B.D., Tsoulfa S., Kondodimou L.: *Helicobacter cinaedi* bacteriemia in a patient with HIV infection. *CMNEEJ* 1997, 19: 157
- 9) On S.L.W.: Identification methods for *Campylobacter*s, *Helicobacter*s, and related Organisms. *Clin.Microbiol. Rew.* 1996, 9: 405
- 10) Popovic-Uroic T., Patton C.M., Nicholson M.A., Kiehlbauch J.A.: Evaluation of the indoxyl-acetate hydrolysis test for rapid differentiation of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* species. *J.Clin.Microbiol.* 1990, 28: 2335
- 11) Fox J.G., Paster B.J., Dewhirst F.E., Taylor N.S., Yan L.-L., Macuch P.J., et al.: *Helicobacter mustelae* isolation from feces of ferrets: evidence to support fecal-oral transmission of a gastric *helicobacter*. *Infect.Immun.* 1992, 60: 606
- 12) Fox J.G., Yan L.-L., Dewhirst F.E., Paster B.J., Shames B., Murphy J.L., et al.: *Helicobacter bilis* sp.nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers and intestines of aged inbred mice. *J.Clin.Microbiol.* 1995, 33: 445

- 13) Wesley I.V., Schroeder-Tucker L., Baetz A.L., Dewhirst F.E., Paster B.J.: *Arcobacter* -specific and *Arcobacter butzleri*-specific 16 S rRNA-based DNA probes. *J.Clin.Microbiol.* 1995, 33: 1691
- 14) Festy B., Squinazi F., Marin M., Derimay R., Lior H.: Poultry meat and waters as the possible sources of *Arcobacter butzleri* associated human disease in Paris, France. *Acta Gastro-enterologica Belg.* 1993, 56: 35
- 15) Vandamme P., Vancanneyt M., Pot B., Mels L., Hoste B., Dewettinck D., et al.: Polyphasic taxonomy study on the emended genus *Arcobacter* with *Arcobacter butzleri* comb.nov. and *Arcobacter skirrowii* sp.nov., an aerotolerant bacterium isolated from veterinary specimens. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1992, 42: 344
- 16) Dediste A., Aeby A., Ebraert A., Vlaes L., Tridiani R., Vandenberg O., et al.: *Arcobacter* in stools: clinical features, diagnosis and antibiotic susceptibility. In: Lastovica A.J., Newell D.G., Lastovica E.E. Eds: *Campylobacter, Helicobacter & Related Organisms*, The Rustica Press, Pinelands, South Africa, 1998: 436
- 17) Aeschbacher M., Piffaretti J.C.: Population genetics of human and animal enteric *Campylobacter* strains. *Infect.Immun.* 1989, 57: 1432
- 18) Wareing D.R.A., Fox A.J., Bolton F.J., Hutchinson D.N.: A population study of *Campylobacter jejuni* involved in human enteritis. In: Lastovica A.J., Newell D.G., Lastovica E.E. Eds: *Campylobacter, Helicobacter & Related Organisms*, The Rustica Press, Pinelands, South Africa, 1998: 75
- 19) Smibert R.M.: The genus *Campylobacter*. *Ann.Rev.Microbiol.* 1978, 32: 673
- 20) Solnick J., O'Rourke J., Lee A., Paster B., Dewhirst F.E., Tompkins L.: An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J.Infect.Dis.* 1993, 168: 379
- 21) Hsueh P.-R., Teng L.-J., Yang P.-C., Wang S.-K., Chang S.-C., Ho S.-W.: Bacteremia caused by *Arcobacter cryaerophilus* 1B. *J.Clin.Microbiol.* 1997, 35: 489
- 22) Dewhirst F.E., Fraser G.J., Paster B.J.: Intervening sequences in the 16S rRNA cistrons of six *Campylobacter* and *Helicobacter* species. Abstr. H-127, p.222; in: Abstracts of the 94th General Meeting of the American Society for Microbiology, 1994. A.S.M., Washington, D.C., USA
- 23) Dewhirst F.E., Seymout C., Fraser G.J., Paster B.J., Fox J.G.: Phylogeny of *Helicobacter* isolates from bird and swine feces and description of *Helicobacter pametensis* sp.nov. *Int.J.Syst.Bacteriology* 1994, 44: 553
- 24) Foley J.E., Solnick J.V., Lapointe J.-M., Yang S., Pedersen N.C.: Identification of a novel enteric *Helicobacter* species in a kitten with severe diarrhea. *J.Clin.Microbiol.* 1998, 36: 908
- 25) Griffiths P.L., Park R.W.A.: *Campylobacters* associated with human diarrhoeal disease. *J.Appl.Bacteriol.* 1990, 69: 281
- 26) Giesendorf B.A.J., van Belkum A., Keken A., Stegeman H., Henkers

- M.H.C., van der Plas J. et al.: Development of species-specific DNA probes for *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Campylobacter lari* by polymerase chain reaction fingerprinting. *J.Clin.Microbiol.* 1993, 31: 1541
- 27) Bourke B., Sherman P., Louie H., Nani E., Islur P., Chan V.L.: Physical and genetic map of the genome of *Campylobacter upsaliensis*. *Microbiology* 1995, 141: 2417
- 28) Mishu B., Patton C.M., Tauxe R.V.: Clinical and epidemiologic features of non-*jejuni*, non-*coli* *Campylobacter* species. In: Nachamkin I., Blaser M.J., Tomkins L.S. Eds: *Campylobacter jejuni: current status and future trends*. A.S.M., Washington, D.C., USA, 1992: 31
- 29) Jacob J., Lior H., Feuerpfeil I.: Isolation of *Arcobacter butzleri* from a drinking water reservoir in Eastern Germany. *Zentralbl.Hyg.* 1993, 193: 557
- 30) Megraud F., Chevrier D., Desplaces N., Sedallian A., Guesdon J.L.: Urease-positive thermophilic *Campylobacter* (*Campylobacter laridis* variant) isolated from an appendix and from human feces. *J. Clin. Microbiol.* 1988, 26: 1050
- 31) Bourke B., Chan V.L., Sherman P.: *Campylobacter upsaliensis*: waiting in the wings. *Clin.Microbiol.Rev.* 1998,11: 440
- 32) On S.L.W., Holmes B.: Classification and identification of campylobacters, helicobacters and allied taxa by numerical analysis of phenotypic test. *Syst.Appl.Microbiol.* 1995, 18: 374
- 33) On S.L.W., Holmes B.: Assessment of enzyme detection tests useful in identification of *Campylobacter*ia. *J.Clin. Microbiol.* 1992, 30: 746
- 34) Stanley J., Linton D., Burnens A.P., Dewhirst F.E., On S.L.W., Porter A. et al.: *Helicobacter pullorum* sp. nov. -genotype and phenotype of a new species isolated from poultry and from human patients with gastroenteritis. *Microbiology* 1994, 140: 3441
- 35) Gebhart C.J., Ward G.E., Murtaugh P.: Species-specific cloned DNA probes for the identification of *Campylobacter hyointestinalis*. *J.Clin. Microbiol.* 1989, 27: 2717
- 36) Van Etterijck R., Breynaert J., Revets H., Devreker T., Vandenplas Y., Vandamme P., et al.: Isolation of *Campylobacter concisus* from feces of children with and without diarrhea. *J.Clin.Microbiol.* 1996, 34: 2304
- 37) Costas M., On S.L.W., Owen R.J., Lastovica A., Lopez-Urquijo B.: Differentiation of *Helicobacter* species by numerical analysis of their one-dimensional electrophoretic protein patterns. *Syst.Appl.Microbiol.* 1993, 16: 396
- 38) Caprioli A., Pezzella C., Morelli R., Giammanco A., Arista S., Crotti D. et al.: Enteropathogens associated with childhood diarrhoea in Italy. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1996, 15: 876
- 39) Crotti D., Pacifico E., Brodi S., Rossi S.: Detection of resistance among *Campylobacter* spp. The case of quinolones. *A.A.M.J.* 1993, 2: 115

- 40) Piersimoni C., Crotti D., Nista D., Bornigia S., De Sio G.: Evolution of resistance to erythromycin, norfloxacin, and tetracycline in thermophilic Campylobacters. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A. Eds: Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms, Plenum Press, New York, 1996: 403
- 41) Piersimoni C., Bornigia S., Curzi L., De Sio G.: Comparison of two selective media and a membrane filter technique for isolation of Campylobacter species from diarrhoeal stools. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995, 14: 539
- 42) Crotti D., Boscato U., Benzi G., Pugina P.: Aspetti epidemiologici, clinici e diagnostici delle infezioni intestinali da campylobacter termofili. Acta Medit.Patol.Inf.Trop. 1984, 3: 123
- 43) Crotti D., Andruetto S., Benzi G., Pugina P., Boscato U.: Le campylobacteriosi nelle province di Gorizia e Rovigo. L'Igiene Moderna 1984, 82: 684
- 44) Crotti D., Boscato U., Andruetto S.: Le infezioni intestinali da Campylobacter termofili nell'uomo e nell'animale: tre anni di esperienze clinico-epidemiologiche. G.It.Mal.Inf.Parass. 1986, 6: 597
- 45) Crotti D., Fonzo G.: Le infezioni intestinali da Campylobacter: incidenza e diffusione nell'area goriziana. Epidemiologia e prevenzione 1986, 28: 20

Capitolo 3

- 1) Altekruze S.F., Stern N.J., Fields P.I., Swerdlow D.L. Campylobacter jejuni. An emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases 1998, 5: 28-35
- 2) Tauxe RV. Epidemiology of Campylobacter jejuni infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. Campylobacter jejuni: current and future trends. Washington: American Society for Microbiology; 1992, p. 9-12.
- 3) Caprioli A., Pezzella C., Morelli R., Giammanco A., Arista S., Crotti D. et al.: Enteropathogens associated with childhood diarrhoea in Italy. Pediatr. Infect. Dis. J. 1996, 15: 876
- 4) Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk factors for sporadic Campylobacter infections: results of a case-control study in southeastern Norway. J Clin Microbiol 1992, 30: 3117-21.
- 5) From the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Campylobacter enteritis associated with cross-contamination of food--Oklahoma, 1996. Jama 1998, 279: 1341
- 6) Evans MR, Lane W, Frost JA, Nylén G. A campylobacter outbreak associated with stir-fried food. Epidemiol Infect 1998, 121: 275-9

- 7) Furtado C, Adak GK, Stuart JM, Wall PG, Evans HS, Casemore DP. Outbreaks of waterborne infectious intestinal disease in England and Wales, 1992-5. *Epidemiol Infect* 1998, 121: 109-19
- 8) Roels TH, Wickus B, Bostrom HH, Kazmierczak JJ, Nicholson MA, Kurzynski TA, et al. A foodborne outbreak of *Campylobacter jejuni* (O:33) infection associated with tuna salad: a rare strain in an unusual vehicle. *Epidemiol Infect* 1998, 121: 281-7
- 9) Stephens CP, On SL, Gibson JA. An outbreak of infectious hepatitis in commercially reared ostriches associated with *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Vet Microbiol* 1998, 61: 183-90
- 10) Saaed AM, Harris NV, DiGiacomo RF. The role of exposure to animals in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *AM J Epidemiol* 1993, 137: 108-14.
- 11) Kapperud G, Skjerve E, Vik L, Hauge K, Lysaker A, Aalmen I, et al. Epidemiological investigation of risk factors for *Campylobacter* colonization in Norwegian broiler flocks. *Epidemiol Infect* 1993, 111: 45-55.
- 12) Jacobs-Reitsma WF. Aspects of epidemiology of *Campylobacter* in poultry. *Vet Q.* 1997, 19: 113-117

Capitolo 4

- 1) Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter*. *Microbiology* 1997, 143:5-21
- 2) Wooldridge KG, Ketley JM. *Campylobacter*-host cell interactions. *Trends Microbiol* 1997, 5:96-102
- 3) Morooka T, Umeda A, Amako K. Motility as an intestinal colonisation factor for *Campylobacter jejuni*. *J. Gen. Microbiol.* 1985, 131: 1973-1980
- 4) Freter R, Allweiss B, O'Brien P C M, Halstead S A, Macsai M S. Role of chemotaxis in the association of motile bacteria with intestinal mucosa: in vitro studies. *Infect. Immun.* 1981, 34: 241-249.
- 5) Tay ST, Devi S, Puthuchery S, Kautner I. In vitro demonstration of the invasive ability of *Campylobacters*. *Zentralbl Bakteriol* 1996, 283:306-13
- 6) Hanel I, Schulze F, Hotzel H, Schubert E. Detection and characterization of two cytotoxins produced by *Campylobacter jejuni* strains. *Zentralbl Bakteriol* 1998, 288:131-43
- 7) Wassenaar TM. Toxin production by *Campylobacter* spp. *Clin Microbiol Rev* 1997, 10:466-76
- 8) Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC, Cottle DL, Mirabito PM, Pickett CL. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G2-phase cell cycle block. *Infect Immun* 1998, 66:1934-40
- 9) Johnson W M, Lior H. Cytotoxic and cytotoxic factors produced by *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, and *Campylobacter lariidis*. *J Clin. Microbiol.* 1986, 24: 275-281.

- 10) Klipstein E A, Engert R E. Properties of crude *Campylobacter jejuni* heat labile enterotoxin. *Infect. Immun.* 1984, 45: 314-319.

Capitolo 5

- 1) Blaser M.J. *Campylobacter*. In: Farthing M.J.G., and Keusch G.T. Eds.: *Enteric infections*. Chapman and Hall, London, 1988, pp. 299-315.
- 2) Mishu Allos B, and Blaser M.J. *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 1092-1101.
- 3) Butzler J.P., Skirrow M.B. Enterite da *campylobacter*. In: *Infezioni gastrointestinali*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1980, pp. 247-284.
- 4) Mandal B.K., De Mol P., and Butzler J.P. Clinical aspects of *Campylobacter* infections in humans. In: J.P. Butler Ed.: *Campylobacter infection in man and animals*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1984, pp.21-31.
- 5) Peterson M.C. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* infections in adults. *West J. M.* 1994; 161: 148-152.
- 6) Nachamkin I., Mishu Allos B, and Ho T. *Campylobacter* species and Guillan-Barré syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11: 555-567.
- 7) Mishu B, Patton C.M., and Tauxe R., V. Clinical and epidemiological features of non-*jejuni*, non-*coli* *Campylobacter* species. In: Nachamkin I., Blaser M.J., and Tompkins L.S. Eds.: *Campylobacter jejuni*. Current status and future trends. ASM, Washington, D.C., 1992, pp. 31-41.
- 8) Bourke B, Chan V.L., and Shaerman P. *Campylobacter upsaliensis*: waiting in the wings. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11: 440-449

Capitolo 6

- 1) Crotti D.: *Aspetti attuali nella diagnosi delle infezioni intestinali. La coprocoltura in chiave moderna*. DOCUMENTA, Edizioni Scientifiche Mascia Brunelli-Biolife, Milano, 1997
- 2) Bern C., Martines J., de Zoysa I., Glass R.I.: The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull.W.H.O.* 1992, 70: 705
- 3) Christensen M.L.: Human viral gastroenteritis. *Clin.Microbiol.Rev.* 1989, 2: 51
- 4) Bernieri F., Crotti D., Raglio A. *Elementi di diagnostica parassitologica*. A.M.C.I.-Quaderni di Microbiologia Clinica n°6 Biomedica Ed., Milano, 1994
- 5) Black R.E.: Epidemiology of traveler's diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev.Infect.Dis.* 1990, 12 (Suppl.1): S73

- 6) Pontello M. Le Salmonelle: dalla tassonomia alla diagnostica. Argomenti di Batteriologia. SEDAC Ed., 1991
- 7) Yamashiro T., Nakasone N., Higa N., Iwanaga M., Insisiengmay S., Phouname T. et al.: Etiological study of diarrheal patients in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. *J.Clin.Microbiol.* 1998, 36: 2195
- 8) Riley L.W., Finch H.J.: Results of the first year of national surveillance of Campylobacter infections in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 1985, 151: 956
- 9) Allos B.M., Lippy F.T., Carlsen A., Washburn R.G., Blaser M.J.: Campylobacter jejuni strains from patients with Guillain-Barré Syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 1998, 4: 263
- 10) Crotti D., Biondi M.T., De Angelis L., Fonzo G.: Epidemiologia ed eziologia delle enteriti acute: proposta di un modello operativo diagnostico ragionato. *Microb.Med.* 1996, 11: 383
- 11) A.M.C.I.I.-Quaderni di Microbiologia Clinica n° 2. Modalità di prelievo, conservazione ed invio dei campioni per ricerche microbiologiche. Biomedica Ed., Milano, 1993
- 12) A.M.C.I.I.-Quaderni di Microbiologia Clinica n° 1. Scelta delle indagini microbiologiche in rapporto alla patologia. Biomedica Ed., Milano, 1993
- 13) Crotti D., Ministrini B., Romoli E., Rossi S., Sbaraglia G.: Recentissime acquisizioni in tema di infezioni intestinali. Editore Medical Systems S.p.A., Genova, 1994
- 14) Rossi S., Crotti D.: Enteriti acute in Umbria: a confronto due diversificate aree geografiche. *Microb. Med.* 1994, 9: 99
- 15) Dediste A., Aeby A., Ebraert A., Vlaes L., Trichiani R., Vandenberg O. et al.: Arcobacter in stools: clinical features, diagnosis and antibiotic susceptibility. In: Lastovica A.J., Newell D.G., Lastovica E.E. Eds. *Campylobacter, Helicobacter, & Related Organisms*, The rustica Press, Pine-lands, South Africa, 1998: 436
- 16) Ho T.W., Mishu B., Ly C.Y., Gao C.Y., Cornblath D.R., Griffin J.W. et al.: Guillain-Barré Syndrome in northern China: relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995, 118: 597
- 17) Ho T.W., Hsich S.-T., Nachamkin I., Willison H.J., Sheick K., Kiehlbauch J. et al.: Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after Campylobacter infection. *Neurology* 1997, 48: 717
- 18) Goddard E.A., Lastovica A.J., Argent A.C.: Campylobacter 0:4:1 isolation in Guillain-Barré Syndrome. *Arch.Dis. Child.* 1997, 76: 526
- 19) Jacobs B.C., Schmitz P.I.M., van der Meche F.G.A.: Campylobacter jejuni infection and treatment for Guillain-Barré Syndrome. *N.Engl.J.Med.* 1996, 335: 208

- 20) Briscoé D., McMenamin J.B., O'Donahue N.V.: Prognosis in Guillain-Barré Syndrome. *Arch.Dis.Child.* 1987, 62: 733
- 21) Nachamkin I., Allos B.M., Ho T.: *Campylobacter* species and Guillain-Barré Syndrome. *Clin.Microbiol.Rev.* 1998, 11: 555
- 22) Mafessoni W., Volonté M.C., Crotti D., Fonzo G.: Studio epidemiologico del portatore sano di *Campylobacter*. Atti XVI Congresso Nazionale A.M.C.I.I. 1987: 96
- 23) Funke G., Baumann R., Penner J.L., Altwegg M.: Development of resistance to macrolide antibiotics in an AIDS patient treated with clarithromycin for *Campylobacter jejuni* diarrhea. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994, 13: 612
- 24) La Marca A., Tomei F., Anastasio M.P., Macchioni K., Pesciotti M., Patrizi M.P. et al.: Coprocoltura per *Campylobacter*: quando eseguirla, Poster n° MO55, Riassunti XXVII Congresso Nazionale A.M.C.I.I., Venezia 6-9 ottobre 1998: 86
- 25) Skirrow M.B.: *Campylobacter* enteritis: a new "disease". *Br.Med.J.* 1977, 2: 9
- 26) Lopez L., Castillo F.J., Clavel A., Rubio M.C.: Use of a selective medium and a membrane filter method for isolation of *Campylobacter* species from spanish paediatric patients.
- 27) Piersimoni C., Bornigia S., Curzi L., De Sio G.: Comparison of two selective media and a membrana filter technique for isolation of *Campylobacter* species from diarrhoeal stools. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995, 14: 539
- 28) Albert M.J., Tee W., Leach A., Asche V., Penner J.L.: Comparison of a blood-free medium and a filtration technique for the isolation of *Campylobacter* spp. from diarrhoeal stools of hospitalised patients in Central Australia. *Med.Microbiol.* 1992, 37: 176
- 29) Goossens H., De Boeck M., Coignau H., Vlaes L., Van den Borre C., Butzler J.P.: Modified selective medium for isolation of *Campylobacter* spp. from feces: comparison with Preston medium, a blood-free medium, and a filtration system. *J.Clin.Microbiol.* 1986, 24: 840
- 30) Marinescu M., Collignon A., Le Hor M., Festy B.: Use of Skirrow medium with membrane filters for selective isolation of *Campylobacter jejuni* from stools. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1986, 5: 369
- 31) Crotti D., Visintin F., Boscato U., Rossi E.: Le enteriti da *Campylobacter* nell'uomo: aspetti epidemiologici, clinici e diagnostici. *G. It. Mal. Inf. Parass.* 1984, 9: 975
- 32) Pezzella C., Dionisi A.M., Luzi G., Rinaldi V., Benedetti I., Aiuti F. et al.: Infezioni intestinali da *Campylobacter* termofili in pazienti con immunodeficienza comune variabile. *Microb.Med.* 1996, 11: 291
- 33) Baffone W., Pianetti A., Bruscolini F., Schiavone G.F., Brandi G., Albano V. et al.: Proprietá enterotossiche di *Campylobacter jejuni* e *Cam-*

- pylobacter coli di provenienza umana, animale e ambientale. *Microb. Med.* 1994, 9: 88
- 34) Bolton F.J., Hutchinson D.N., Parker G.: Reassessment of selective agars and filtration techniques for isolation of *Campylobacter* species from feces. *Eur.J.Clin.Microbiol.Inf.Dis.* 1988, 7: 155
 - 35) Figura N., Guglielmetti P., Zanche A., Partini N., Armellini D., Bayeli P.F. et al.: Two cases of *Campylobacter mucosalis* enteritis in children. *J.Clin.Microbiol.* 1993, 31: 727
 - 36) Goossens H., Vlaes L., De Boeck M., Pot B., Kersters K., Levy J. et al.: Is "*Campylobacter upsaliensis*" an unrecognised cause of human diarrhoea? *Lancet* 1990, 335: 584
 - 37) Reina J., Borrell N., Serra A.: Emergence of resistance to erythromycin and fluoroquinolones in thermotolerant *Campylobacter* strains isolated from feces. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.* 1998, 4: 648
 - 38) Crotti D., Pacifico E., Brodi S., Rossi S.: Detection of resistance among *Campylobacter* spp. The case of quinolones. *A.A.M.J.* 1993, 2: 115
 - 39) Piersimoni C., Crotti D., Nista D., Bornigia S., De Sio G.: Evolution of resistance to erythromycin, norfloxacin, and tetracycline in thermophilic *Campylobacters*. In: Newell D.G., Ketley J.M., Feldman R.A. Eds: *Campylobacters, Helicobacters, and Related Organisms*, Plenum Press, New York, 1996: 403
 - 40) Pai C.H., Gillis F., Tuonamen E., Marks M.I.: Erythromycin in treatment of *Campylobacter* enteritis in children. *Am.J.Dis.Child.* 1983, 137: 286
 - 41) Kuschner R.A., Trofa A.F., Thomas R.J., Hoge C.W., Pitarangsi C., Amato S. et al.: Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clinical Infectious Diseases* 1995, 21: 536
 - 42) Kiehlbauch A., Cameron D.N., Wachsmuth I.K.: Evaluation of ribotyping techniques as applied to *Arcobacter*, *Campylobacter* and *Helicobacter*. *Mol.Cell.Probes* 1994, 9: 109
 - 43) Crotti D., Andruetto S.: Considerazioni sulle metodologie diagnostiche nella ricerca del *Campylobacter* in animali, in alimenti di origine animale, nell'uomo. *Quad.Sclavo Diagn.* 1984, 20: 55
 - 44) Merino F.J., Aguila A., Villasante P.A., Diaz A., Saz J.V., Velasco A.C.: Comparative efficacy of seven selective media for isolating *Campylobacter jejuni*. *J.Clin.Microbiol.* 1986, 24: 451
 - 45) Endtz H.P., Ruijs G.J.H.M., Zwinderman A.H., Van der Reijden T., Biever M., Mouton R.P.: Comparison of six media, including a semisolid agar, for the isolation of various *Campylobacter* species from stool specimens. *J.Clin. Microbiol.* 1991, 29: 1007
 - 46) Goossens H., Vlaes L., Van den Borre C., Butzler J.P.: Semisolid blood-free selective medium for the isolation of *campylobacters* from stool specimens. *J.Clin.Microbiol.* 1989, 27: 1077

- 47) Karmali M.A., Simor A.E., Roscoe M., Fleming P.C., Smith S.S., Lane J.: Evaluation of a blood-free charcoal based, selective medium for the isolation of campylobacter organisms from feces. *J.Clin.Microbiol.* 1986, 23: 456
- 48) Hutchinson D.N., Bolton F.J.: Improved blood free selective medium for the isolation of *Campylobacter jejuni* from faecal specimens. *J. Clin. Pathol.* 1984, 37: 956
- 49) Crotti D., Andruetto S., Boscato C., Boscato U.: L'arricchimento a freddo nell'isolamento in vitro di *Campylobacter* e *Yersinia*. *Il Patologo Clinico* 1985, 12: 119
- 50) Pugina P., Benzi G., Ramazzina E.: Utilità dell'arricchimento a freddo nella ricerca di *Campylobacter jejuni* in campioni di feci. *BML* 1984, 4: 89
- 51) Thompson J.S., Hodge D.S., Smith D.E., Yong Y.A.: Use of tri-gas incubator for routine culture of *Campylobacter* species from fecal specimens. *J.Clin.Microbiol.* 1990, 28: 2802
- 52) Bolton F.J., Wareing D.R.A., Sails A.D.: Comparison of a novel micro-aerobic system with three other gas-generating systems for the recovery of *Campylobacter* species from human fecal samples. *Microbiol. Infect.Dis.* 1997, 16: 839
- 53) Aspinal S.T., Wareing D.R.A., Haywood P.G., Hutchinson D.N.: Selective medium for thermophilic campylobacters including *Campylobacter upsaliensis*. *J.Clin.Pathol.* 1993, 46: 829
- 54) Data on file, Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, Ohio, U.S.A. Popovic-Uroic T., Patton C.M., Nicholson M.A., Kiehlbauch J.A.: Evaluation of the indoxyl-acetate hydrolysis test for rapid differentiation of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* species. *J.Clin.Microbiol.* 1990, 28: 2335
- 55) Nicholson M.A., Patton C.M.: Evaluation of disk method for hippurate hydrolysis by *Campylobacter* species. *J.Clin.Microbiol.* 1995, 33: 1341
- 56) Cacho J.B., Aguirre P.M., Hernanz A., Velasco A.C.: Evaluation of a disk method for detection of hippurate hydrolysis by *Campylobacter* spp. *J.Clin.Microbiol.* 1989, 27: 359
- 57) Baron E.J., Peterson L.R., Finegold S.M. *Bayley & Scott's Diagnostic Microbiology*. Mosby Ed., 9th Edition, 1994: 442
- 58) Lior H.: New extended biotyping scheme for *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* and *Campylobacter laridis*. *J.Clin.Microbiol.* 1984, 20: 636
- 59) Patton C.M., Shaffer N., Edmonds P., Barrett's T.J., Lambert M.A., Baker C. et al.: Human disease associated with "*Campylobacter upsaliensis*" (catalase-negative or weakly positive *Campylobacter* species) in the United States. *J.Clin.Microbiol.* 1989, 27: 66
- 60) Hebert G.A., Hollis D.G., Weaver R.E., Lambert M.A., Blaser M.J., Moss C.W.: 30 years of *Campylobacter*s: biochemical characterization and a

- biotyping proposal for *Campylobacter jejuni*. *J.Clin.Microbiol.* 1982, 15: 1065
- 61) Lior H., Patel A.: Improved toluidine blue-DNA agar for detection of DNA hydrolysis by *Campylobacters*. *J.Clin. Microbiol.* 1987, 25: 2030
 - 62) Lior H., Woodward D.L., Edgar J.A., LaRoche L.J., Gill P.: Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide agglutination based on heat-labile antigenic factors. *J.Clin.Microbiol.* 1982, 15: 761
 - 63) Penner J.L., Hennessy J.N.: Passive hemagglutination technique for serotyping *Campylobacter fetus* subsp.*jejuni* on the basis of soluble heat-stable antigens. *J.Clin.Microbiol.* 1980, 12: 732
 - 64) Sanchez M., Jones R.N.: E Test, an antimicrobial susceptibility testing method with proved clinical and epidemiologic application. *ANNLDO* 1993, 8(1): 1
 - 65) Huang M.B., Baker C.N., Banerjee S., Tenover F.C.: Accuracy of the E Test for determining antimicrobial susceptibilities of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni*, and gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents. *J.Clin.Microbiol.* 1992, 30: 3243
 - 66) Taylor D.E., Chang N.: In vitro susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to azithromycin and erythromycin. *Antimicrob. Agents Chemioth.* 1991, 36: 1917
 - 67) Tenover F.C., Baker C.N., Fennell C.L., Ryan C.A.: Antimicrobial resistance in *Campylobacter* species. In: *Campylobacter jejuni. Current Status and Future Trends*. Nachamkin I., Blaser M.J., Tompkins L.S. Eds. American Society for Microbiology, 1992: 66
 - 68) Franzin L., Giannini P.: Applicazione di E-test per la determinazione dell'antibiotico-sensibilità di *Legionella* e di *Campylobacter* termofili. *Microb.Med:* 1995, 10: 87

Indice

Editoriale	pag. 3
Presentazione	» 5
Capitolo 1: Cenni introduttivi	» 6
Capitolo 2: Tassonomia e classificazione	» 8
Capitolo 3: Aspetti epidemiologici	» 14
Capitolo 4: Fattori patogenetici	» 16
Capitolo 5: Caratteristiche cliniche	» 17
Enterite da C.jejuni/coli	» 17
Manifestazioni intestinali	» 17
Complicanze intestinali	» 18
Complicanze extraintestinali	» 19
Complicanze postinfettive	» 19
Enterite da Campylobacter spp. non-jejuni, non-coli	» 19
Capitolo 6: Metodologia diagnostica	» 21
Il campione fecale	» 22
L'accettazione del campione	» 24
Iter diagnostico analitico	» 26
Identificazione	» 32
Capitolo 7: Aspetti terapeutici	» 45
Considerazione generali	» 45
Capitolo 8: Stato dell'arte nel nostro Paese	» 47
Capitolo 9: Valutazioni conclusive e prospettive future	» 51
Bibliografia	» 52
Indice	» 66

Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giu - gno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli N., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.
137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microorganismi correlati*. Novembre '99.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 17, numero 137

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

EDITORE



Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciassi

... il futuro ha il cuore antico  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Novembre 1999
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano