

Micobatteri

Micobatteri

Bacilli lunghi e sottili

Acido-resistenti (Ziehl Neelsen)

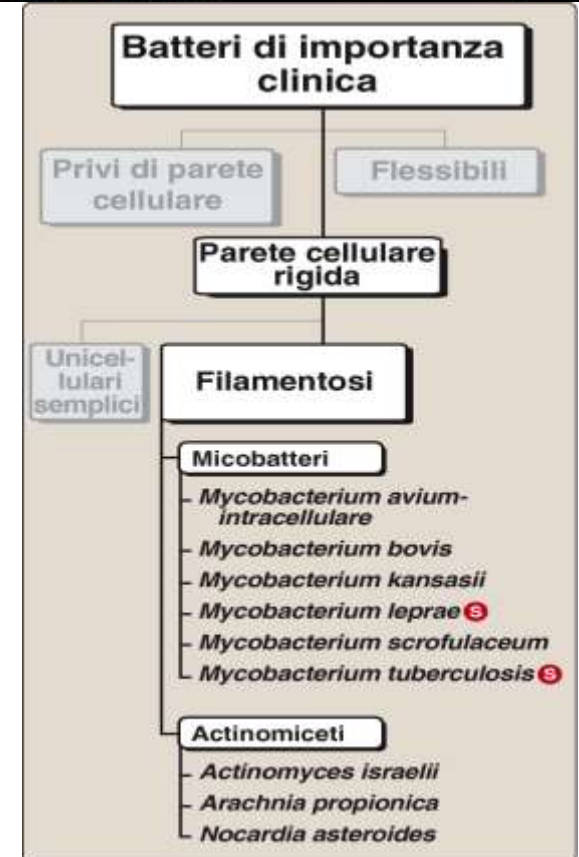
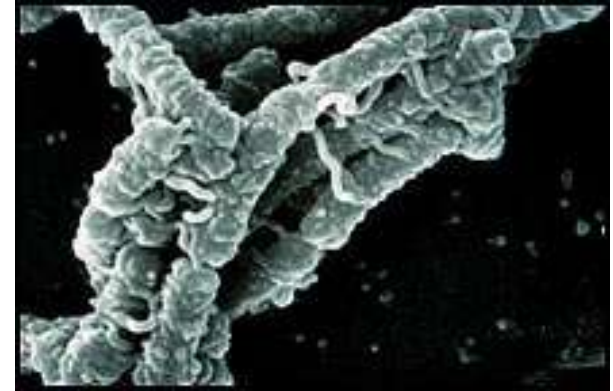
Aerobi stretti

Immobili

Asporigeni

Causano **infezioni INTRACELLULARI**

Parete cellulare ricca di **lipidi** (60%), che conferisce al micobatterio le particolari caratteristiche (acido-resistenza, crescita lenta, resistenza a detergenti e alcuni antibiotici, ecc.).



Caratteristiche

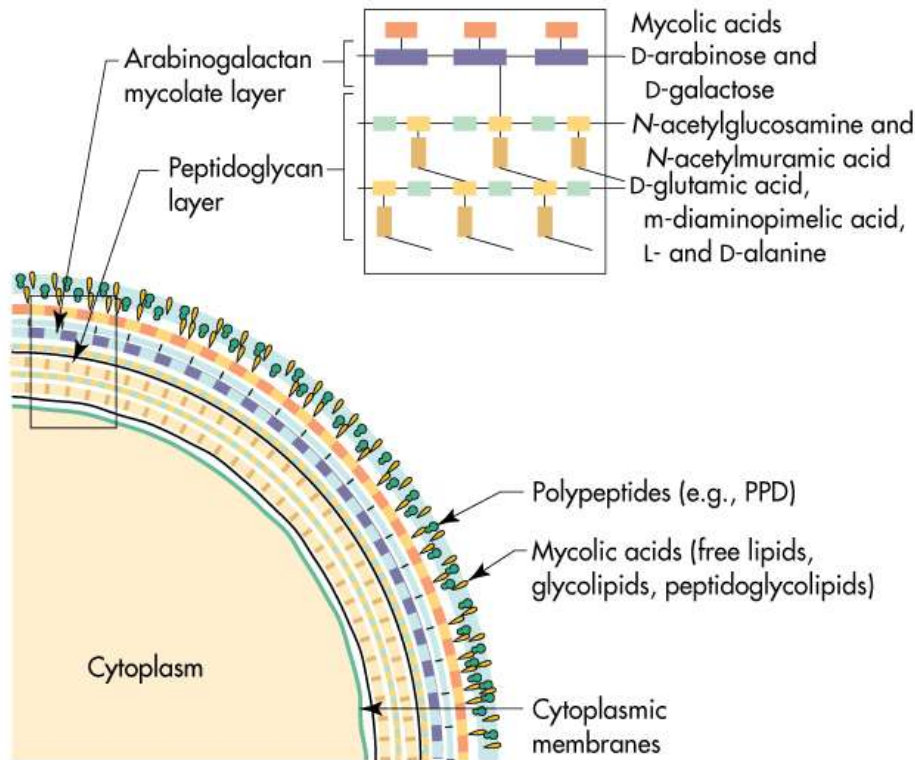
Più di **70 specie** di Micobatteri conosciute.

Malattie più conosciute: **TUBERCOLOSI** e **LEBBRA**

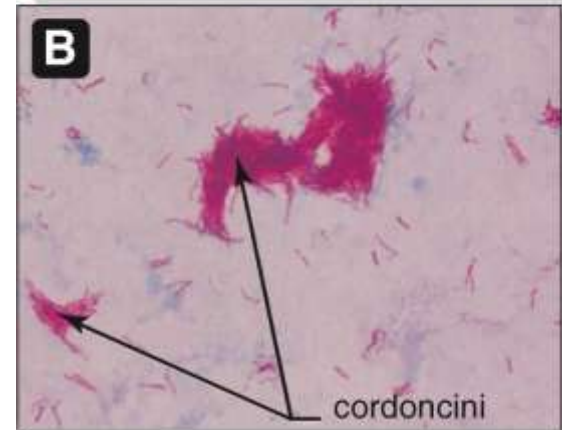
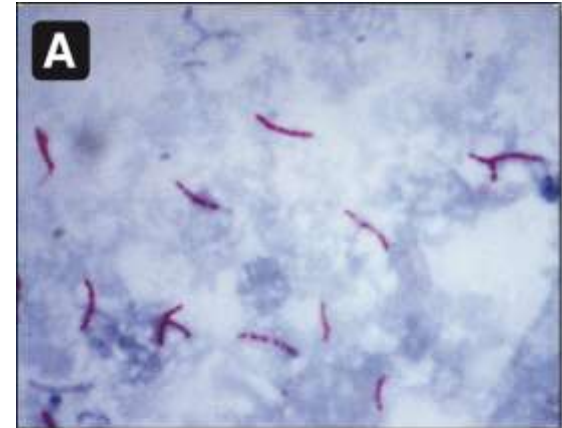
L'uomo può essere infettato anche da altre specie, collettivamente denominate **Micobatteri NON-TUBERCOLARI**.

Mentre la tubercolosi e la lebbra sono soprattutto presenti nei paesi sottosviluppati, le infezioni da micobatteri non tubercolari avvengono in tutto il mondo.

Struttura parete



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.



PARETE formata da spesso strato di **peptidoglicano** (simile ai Gram +) legato a polisaccaridi esterificati con **acidi micolici**.

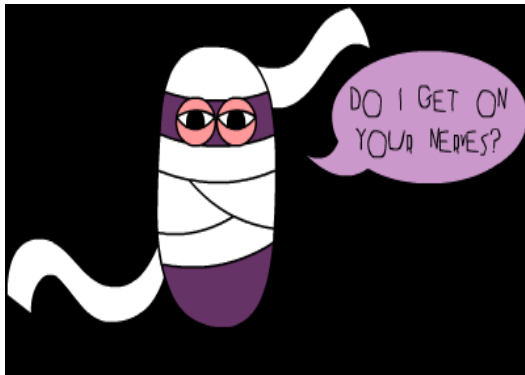
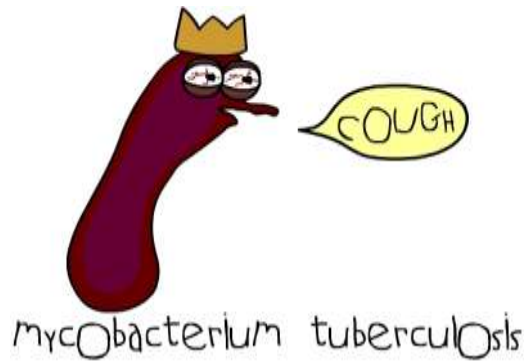
Le catene peptidiche dello strato esterno sono importanti antigeni (PPD, derivati proteici purificati).

Più esternamente ci sono polipeptidi, acidi micolici, lipidi liberi, glicolipidi, ecc.

PATOGENESI.

Infezioni INTRACELLULARI .

Di solito portano alla formazione di **lesioni granulomatose** a lento sviluppo, responsabili della distruzione tissutale.



MICOBATTERI
di importanza
clinica

Mycobacterium tuberculosis

EPIDEMIOLOGIA.

Si stima che il **30%** della popolazione mondiale sia infettata, con 20-30 milioni di casi di malattia, e 2 milioni di morti all'anno.

Patologia RIEMERGENTE: nei Paesi occidentali, dopo decenni di diminuzione di casi, attualmente si assiste ad un **aumento** dei casi (immigrazione, immunodeficienza, sviluppo di ceppi antibiotico-resistenti).

Trasmissione aerogena, da persona a persona: i pazienti con tubercolosi polmonare attiva disperdono nell'ambiente un numero elevato di MO mediante tosse.

Data la **resistenza** all'essiccamento, i MO possono restare vitali nell'ambiente per lunghi periodi di tempo.

TUBERCOLOSI

La WHO stima che la tubercolosi (Tbc), malattia a diffusione aerogena causata da *Mycobacterium tuberculosis*, infetti circa 1/3 della intera popolazione mondiale.

In Europa, la Tbc causa 49 nuovi casi e 7 decessi ogni ora.

Diffusione tubercolosi Tbc studio Meyer

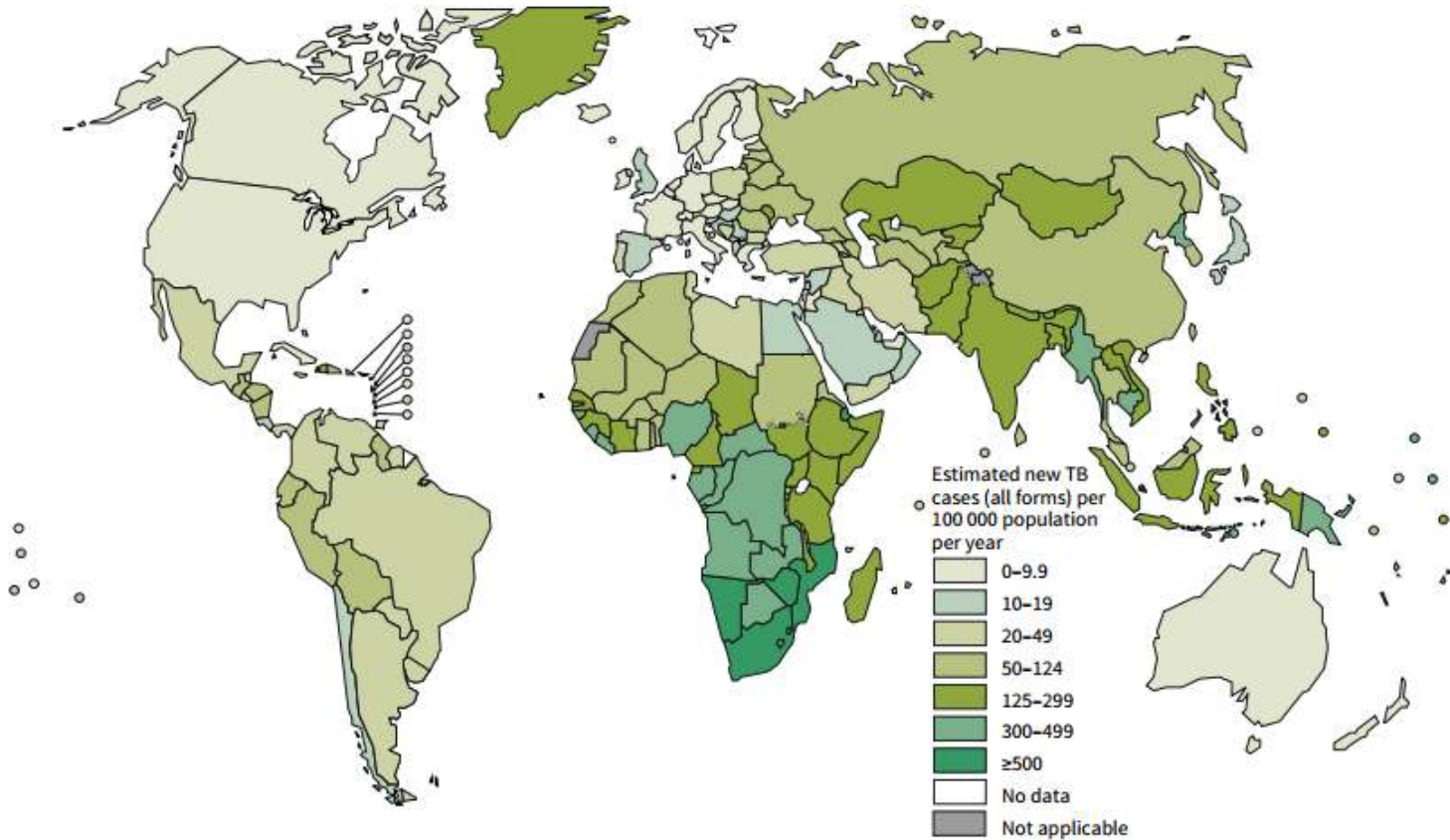
Congresso **nazionale** della Società italiana di infettivologia pediatrica Sitip (Firenze 2012): "Negli ultimi anni la tubercolosi è **riemersa** nei paesi industrializzati raggiungendo quota **5% di tutte le malattie infettive**, con una particolare incidenza sui bambini che con molta probabilità vengono infettati da adulti cui non è stata diagnosticata la malattia".

WHO - Key facts (march 2012)

- Tuberculosis (TB) is second only to HIV/AIDS as the greatest killer worldwide due to a single infectious agent.
- In 2010, **8.8 million people** fell ill with TB and **1.4 million died** from TB.
- Over 95% of TB deaths occur in low- and middle-income countries, and it is among the top three causes of death for women aged 15 to 44.
- In 2009, there were about 10 million orphan children as a result of TB deaths among parents.
- TB is a leading **killer of people living with HIV** causing one quarter of all deaths.
- **Multi-drug resistant TB (MDR-TB)** is present in virtually all countries surveyed.

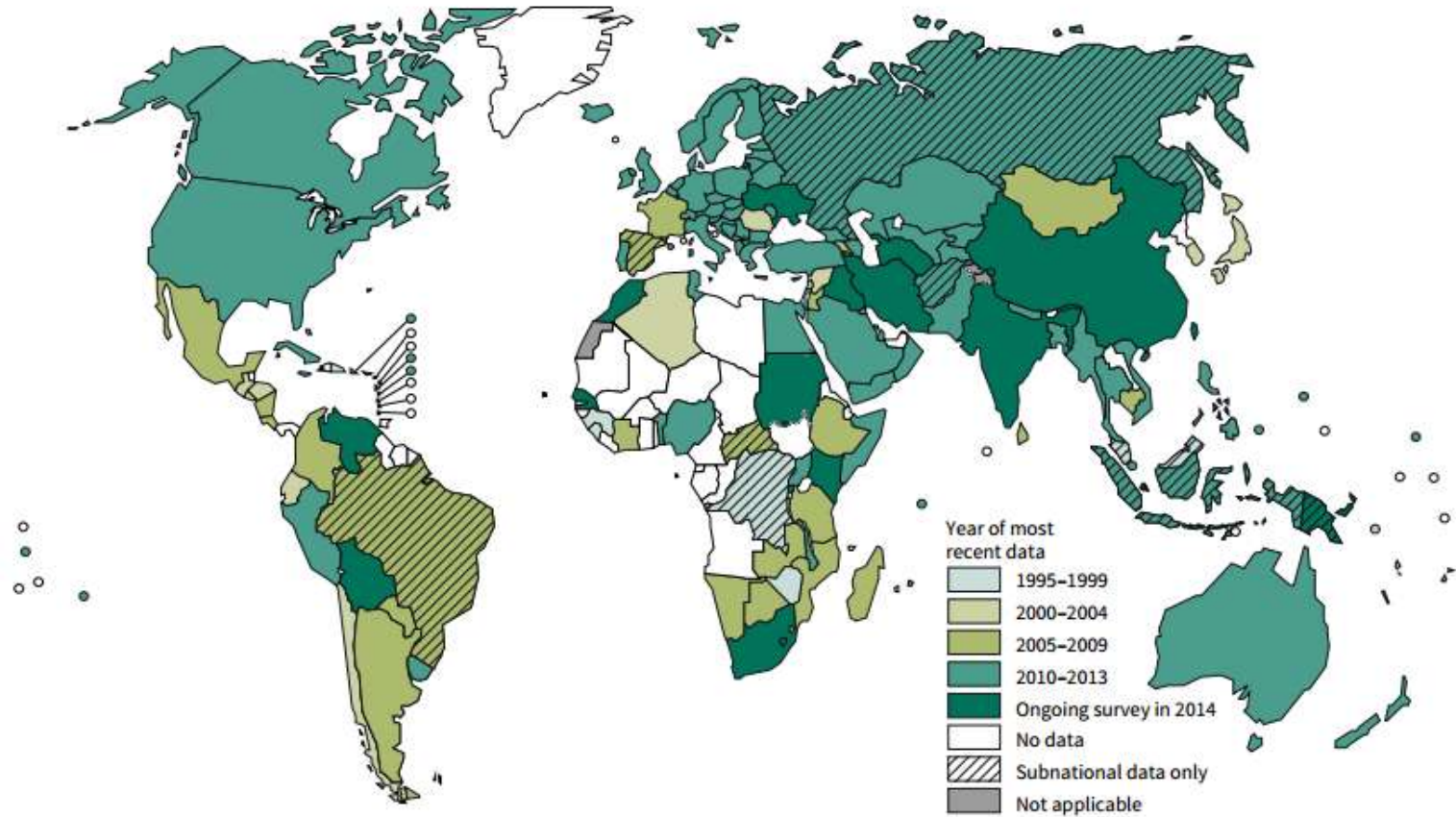
Dati WHO: prevalenza

Estimated TB incidence rates, 2013



Dati WHO: drug-resistance

Progress in global coverage of surveillance data on drug resistance, 1994–2014



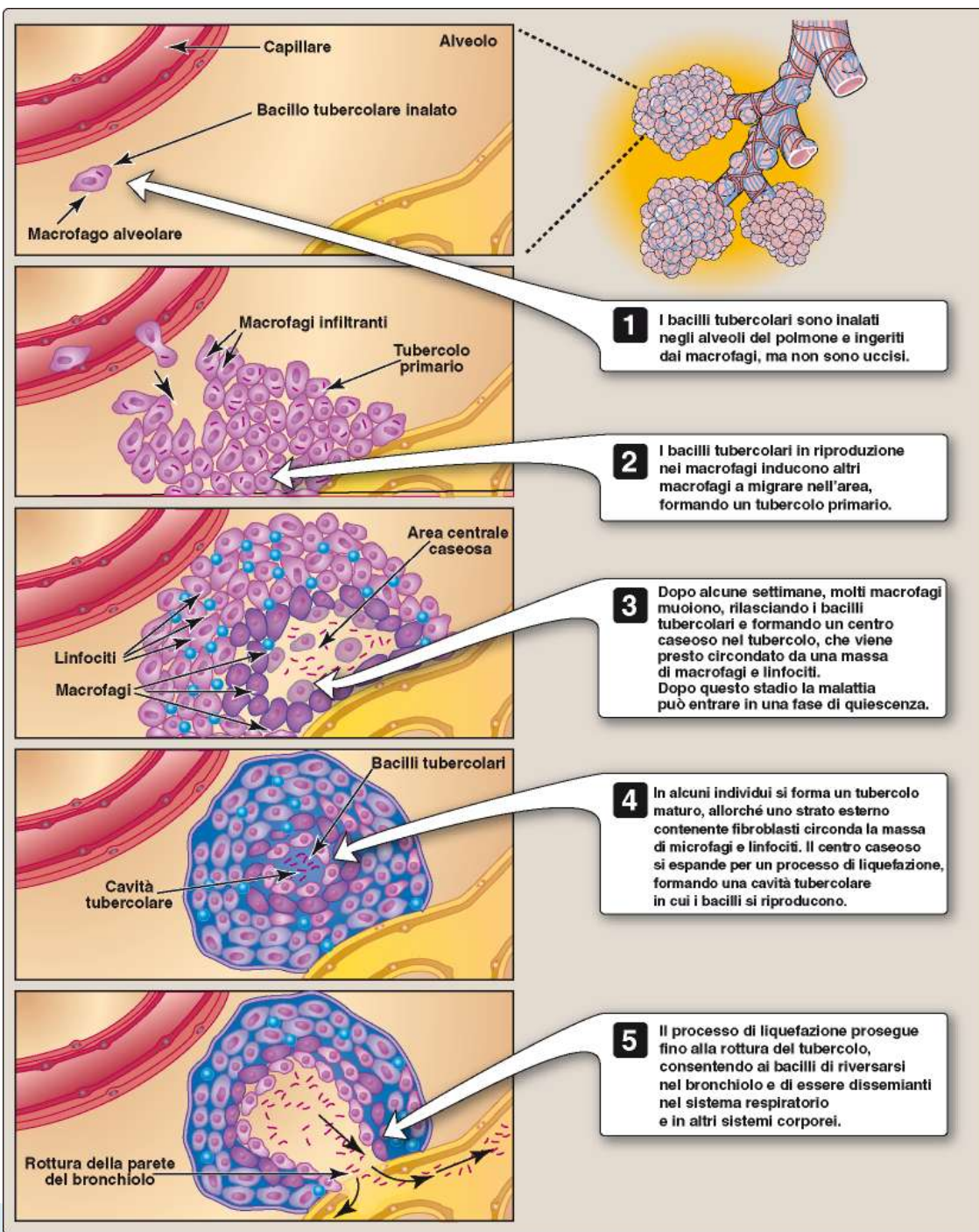
PATOGENESI.

Inalati, raggiungono gli **alveoli** polmonari, dove vengono fagocitati dai **macrofagi**.

La virulenza dipende dalla capacità di sopravvivere e crescere all'interno delle cellule.

Nei macrofagi non vengono distrutti, ma replicano al loro interno.

L'infezione richiama altri macrofagi e si innesca un **processo infiammatorio** con accumulo di macrofagi attivati (**granuloma**), che cercano di distruggere i macrofagi infetti. Nel granuloma si forma un **centro caseoso** → richiamo altri macrofagi e linfociti → cavità tubercolare → liquefazione e rottura del tubercolo, con **disseminazione** dei bacilli.



L'infezione stimola l'immunità cellulo-mediata, che contribuisce sia all'immunità che alla patologia. Infatti le lesioni tissutali sono dovute alla risposta infiammatoria conseguente la risposta cellulo-mediata.

La tubercolosi primaria può seguire 2 decorsi:

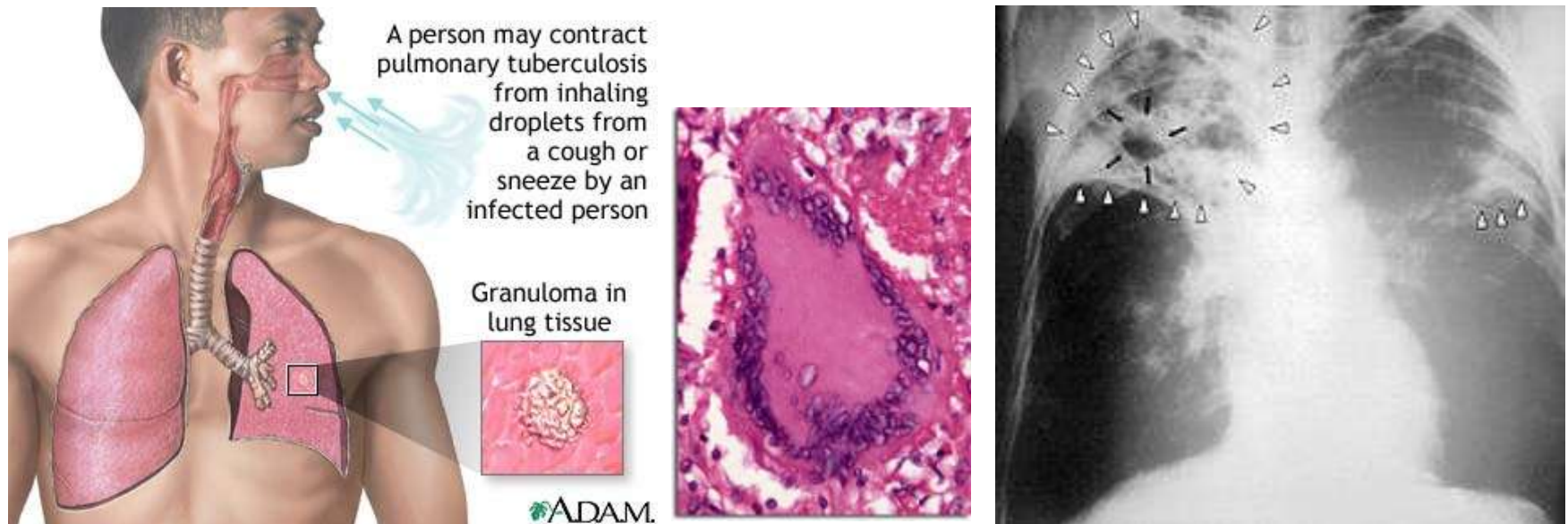
1. La lesione va incontro a rottura (**10%**), il contenuto si riversa in circolo e i micobatteri possono diffondere anche a sedi extrapolmonari (**tubercolosi miliare**, meningea, renale, ossea).
2. La lesione si arresta (**90%**), il tubercolo va incontro a fibrosi e calcificazione con persistenza dei micobatteri che possono restare vitali per lungo tempo (**infezione cronica paucibacillare asintomatica**).
Si può avere riattivazione (**tubercolosi secondaria**), i micobatteri proliferano e si formano lesioni granulomatose multiple che confluiscono, necrotizzano e possono diffondere.

Quindi, nel soggetto infettato si possono verificare due situazioni:

1. Malattia tubercolare, generata dal prevalere dei fattori aggressivi, cioè la carica microbica e la sua virulenza, su quelli difensivi rappresentati dal sistema immunitario dell'ospite.

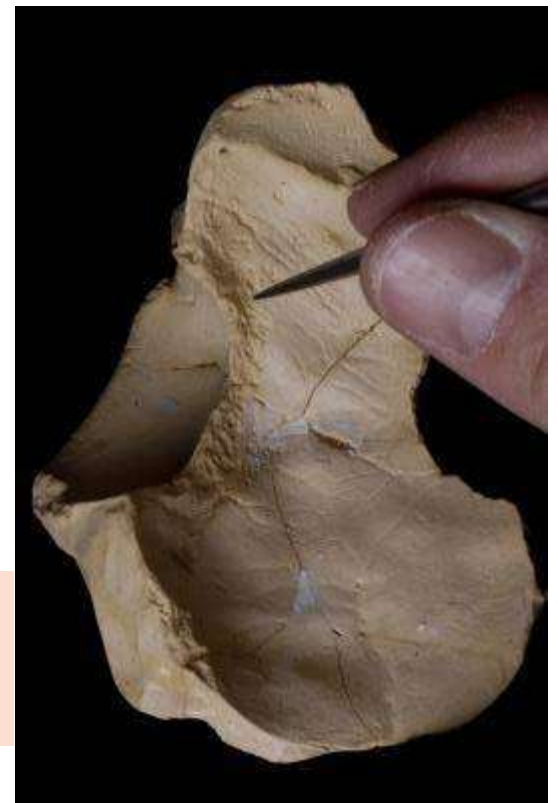
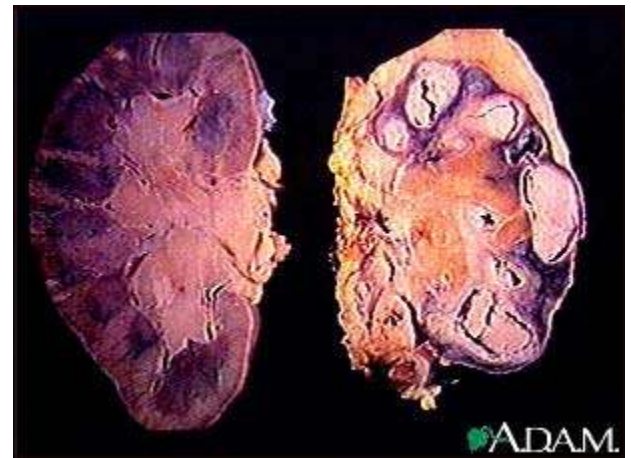
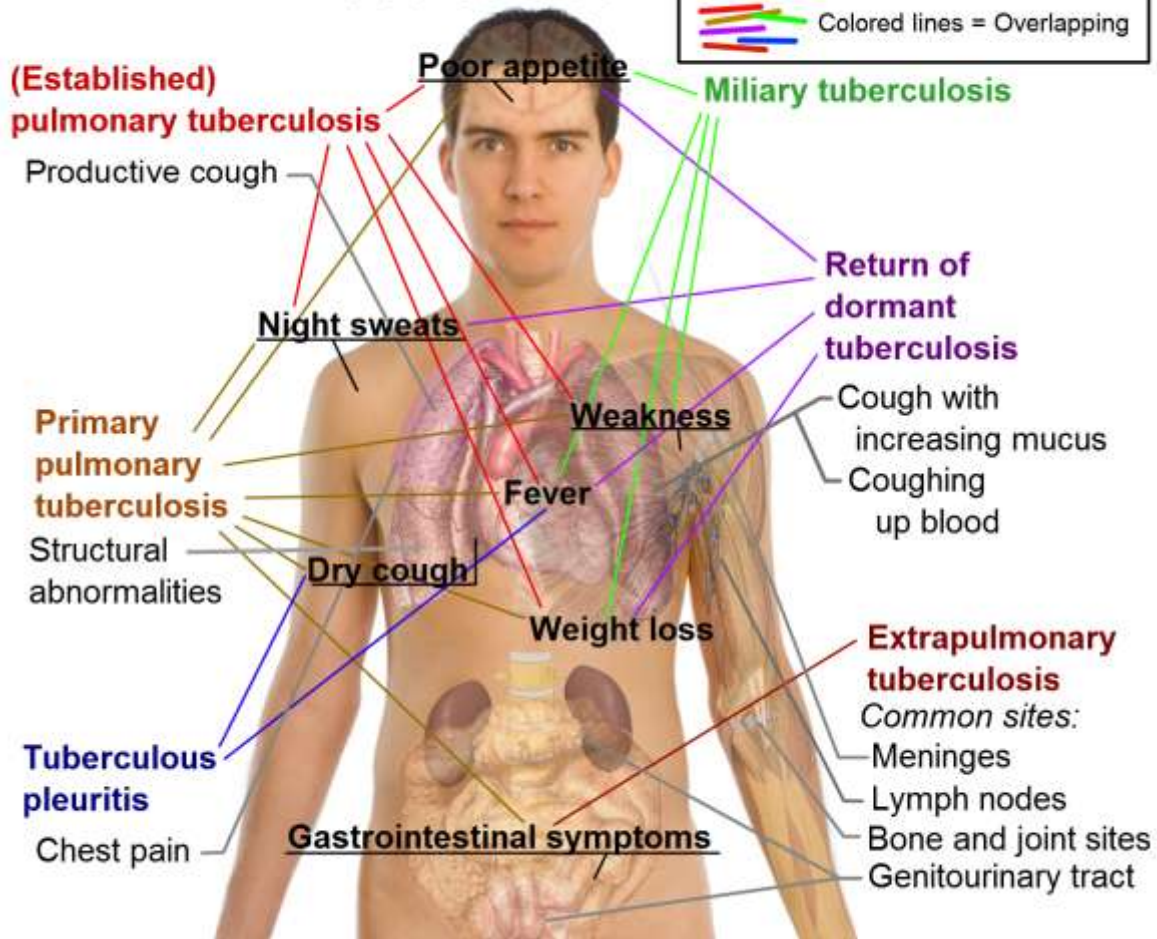
Dati epidemiologici indicano che circa il **10%** dei soggetti infettati sviluppa una tubercolosi, metà entro due anni dall'infezione e metà in un momento successivo della vita.

2. Infezione tubercolare latente (ITBL), condizione che risulta dalla capacità del sistema immunitario dell'ospite di opporsi all'evolversi dell'infezione in malattia. Questa condizione può durare per tutta la vita, ma l'equilibrio può rompersi per il verificarsi di stati di deficienza immunitaria, anche transitoria.



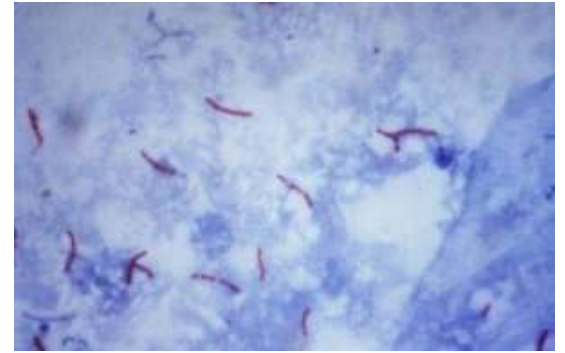
Symptoms of Tuberculosis

Grey lines = Specific
 Colored lines = Overlapping



Tubercolosi ossea in *Homo erectus* (500.000 anni fa!)

DIAGNOSI DI LABORATORIO. Colorazione di **Ziehl-Neelsen** direttamente sul materiale patologico, in quanto nella flora microbica normale non ci sono bacilli acidoresistenti.



Esame colturale.

Emulsione del materiale in NaOH al 3% (uccide tutti i non-micobatteri), e isolamento su terreni selettivi (es. **Petragnani**, con verde malachite (batteriostatico) e tuorlo d'uovo (per fornire i lipidi)). Risultati dopo 3-4 settimane (crescita lenta). Con le tecniche molecolari si hanno risposte molto più veloci. Di solito si esegue la coltura e su di essa, dopo pochi giorni, si rilevano metaboliti specifici o si esegue la **PCR**.





CPAL

Central Pennsylvania Alliance Laboratory

QuantIFERON® –TB Gold Blood Collection Instructions



Three Specialized blood collection tubes are required:

- Nil (Grey Top)
- TB Antigen (Red Top)
- Mitogen Control (Purple Top)

(Cellestis Product #0590 0301)

Collect 1mL of blood by venipuncture into each tube.

Order of draw is: Grey, Red, Purple.

Note: If using a "Butterfly needle" a purge tube must be collected prior to filling the QuantIFERON® TB Gold IT tubes to ensure tubing is filled with blood.

(Fill to black line on tube)



Mix tubes by shaking **vigorously** for 5 seconds. Entire inner surface of tube must be coated and "Frothy".

Shaken QFT Tubes



Transfer tubes to a 37°C ±1°C incubator as soon as possible, but within 16 hours of collection.

Prior to incubation, maintain tubes at room temperature. Repeat vigorous shaking immediately prior to incubation.

Tubes must be incubated at 37°C ±1°C for **16 to 24** hours. Tubes must be incubated in an upright position

Send tubes to CPAL as soon as incubation is completed. Transport upright @ room temperature

Questions?
Call CPAL, 717-851-1416



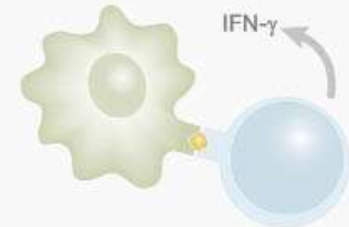
Antigen Presenting Cell (APC) encounters antigen



APC ingests and digests antigen

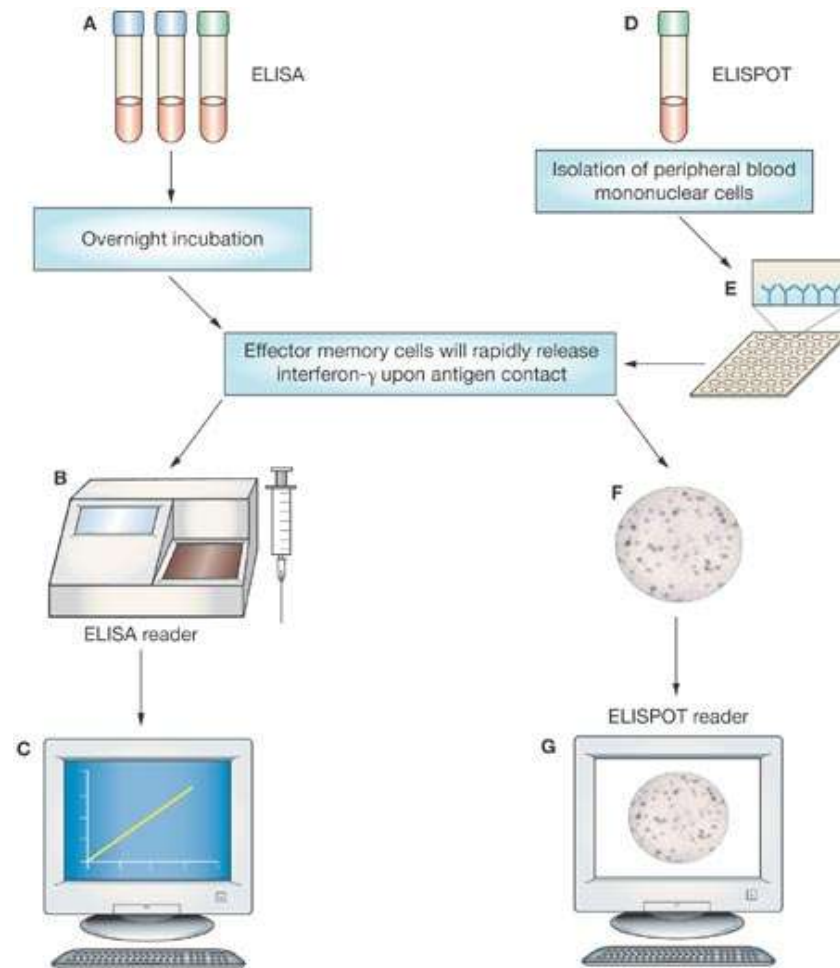


Antigen presents antigen to specific T-cells



T-cells activate and secrete IFN-gamma

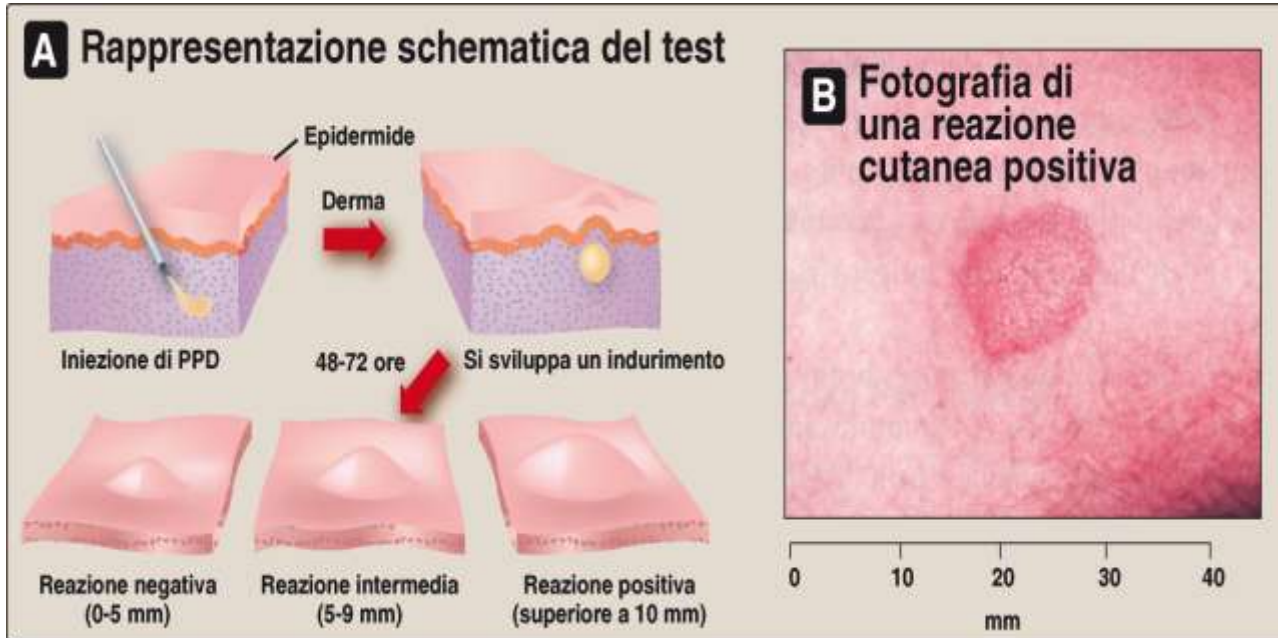
Figure 1 T-cell interferon- γ release assays for the diagnosis of *M. tuberculosis* infection



Lange C *et al.* (2007) Rapid immunodiagnosis of tuberculosis in a woman receiving anti-TNF therapy *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 528–534 doi:10.1038/ncprheum0571

Reazione della tuberculina

Inoculazione intradermica di PPD (**reazione di Mantoux**), utile per accertare la presenza di immunità cellulare specifica verso *M. tuberculosis*.



Dopo 48-72h nei soggetti che hanno subito infezione si sviluppa una reazione infiammatoria (**ipersensibilità ritardata**). La positività non indica malattia in atto, ma infezione pregressa (non ha valore diagnostico, anche se di solito da' reazioni più intense in soggetti con infezione attiva).

Un indurimento di >5 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:

- Persone che sono venute in contatto con individui infetti
- Persone con alterazioni visibili nella radiografia toracica
- Individui con HIV e altre persone immunosopresse

Un indurimento di >10 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:

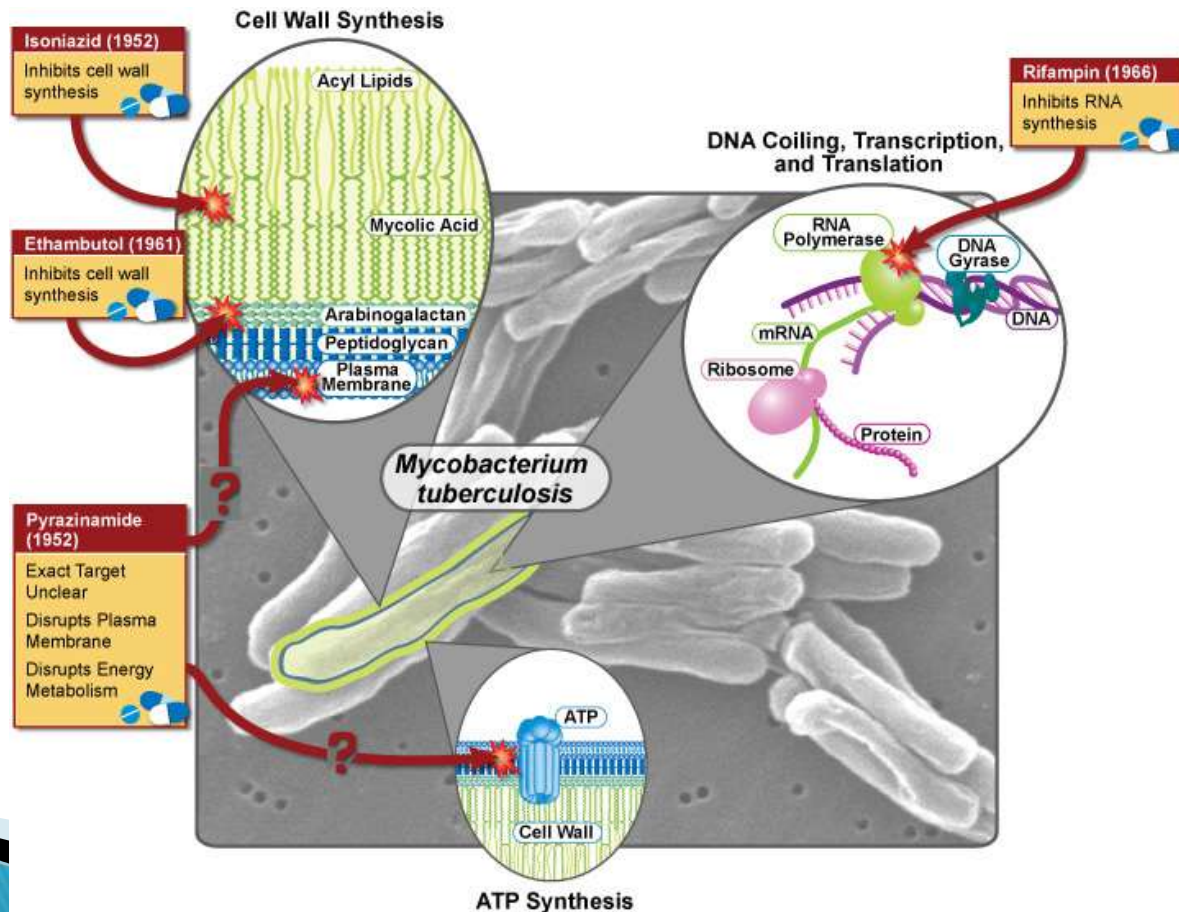
- Persone originarie di regioni a elevata prevalenza
- Individui che vivono in ambienti come le carceri, centri per assistenza e altre istituzioni
- Personale sanitario
- Persone con altri fattori medici di rischio

Un indurimento di >15 mm è interpretato come positivo nelle seguenti popolazioni:

- Individui con nessun fattore di rischio

TRATTAMENTO E PREVENZIONE. La coltura è sempre necessaria per determinare la **sensibilità** agli antibiotici. Infatti, anche se i micobatteri generalmente sono sensibili a **streptomicina, rifampicina, isoniazide, etambutolo**, compaiono facilmente varianti **resistenti**. La terapia viene eseguita con associazioni di antibiotici diversi, e con diversi trattamenti sequenziali prolungati. Soprattutto rifampicina, isoniazide e etambutolo (“triple therapy”) per 2 mesi, poi rifampicina e isoniazide per altri 7 mesi.

RESISTENZE: batteri “killer” **MDR** (multidrug resistant), **XDR** (extremely drug resistant) e **XXDR** (extensively drug resistant).



VACCINO

Il vaccino anti-TBC è costituito da un **ceppo apatogeno** di *M. bovis* (BCG, bacillo di Calmette-Guerin), somministrato per via indradermica.

La vaccinazione con BCG non è in grado di prevenire l'infezione tubercolare ma solo lo sviluppo della malattia, quindi non ha grande effetto sulla riduzione dell'incidenza e della trasmissione della malattia nella popolazione generale.

Gli studi condotti a livello mondiale confermano che:

- Efficacia >80% nel prevenire la malattia grave nei bambini (forme disseminate – meningea)
- Efficacia molto variabile verso le forme polmonari (0-80%)

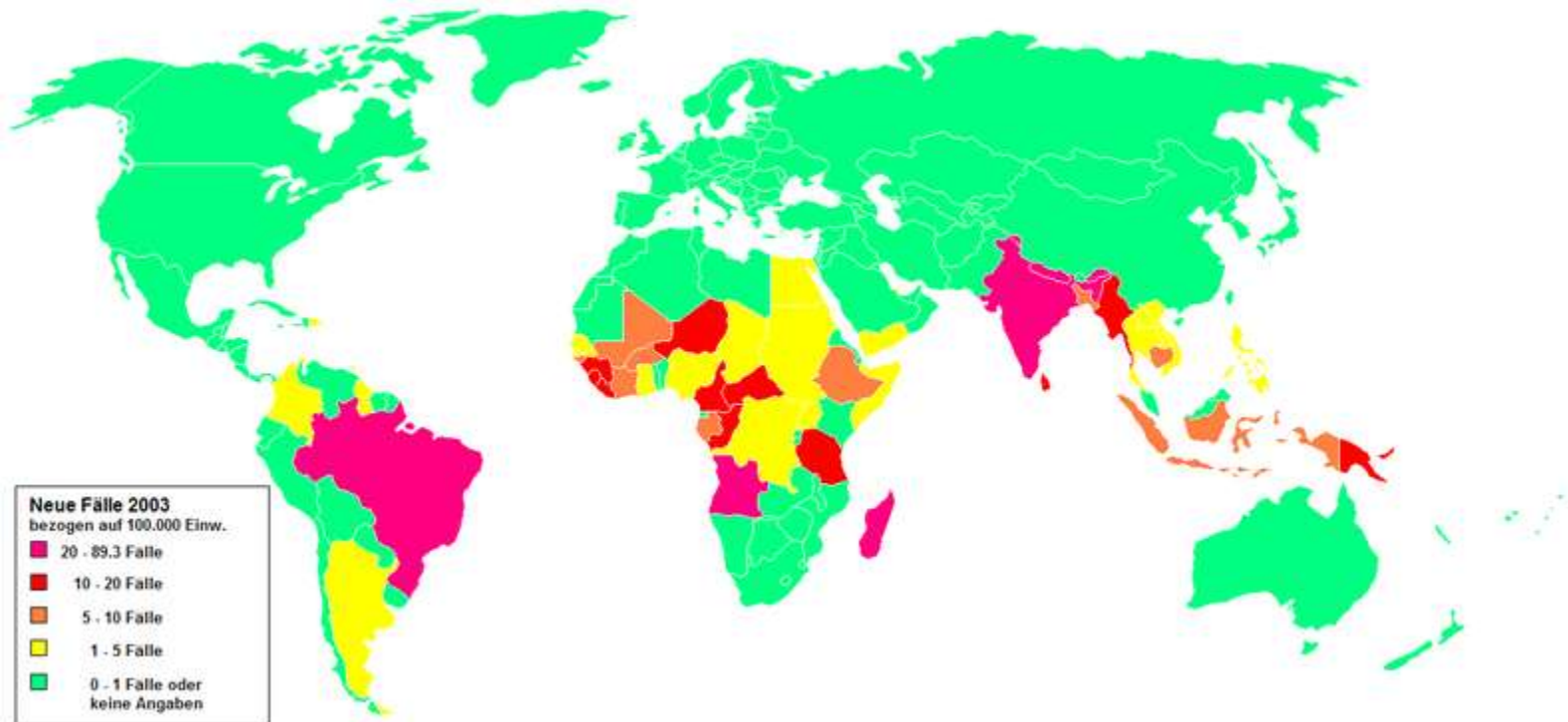
Il vaccino non viene fatto in modo routinario, è raccomandato solo per i soggetti tubercolino-negativi in presenza di un elevato rischio di contagio (operatori sanitari in aree ad elevato rischio)

Mycobacterium leprae

Causa la **LEBBRA**, una malattia cronica, con lunga incubazione (anni) e a lungo decorso.

Si stimano oltre 12 milioni di casi al mondo.

Trasmissione interumana (mediante inalazione o contatto con le lesioni).

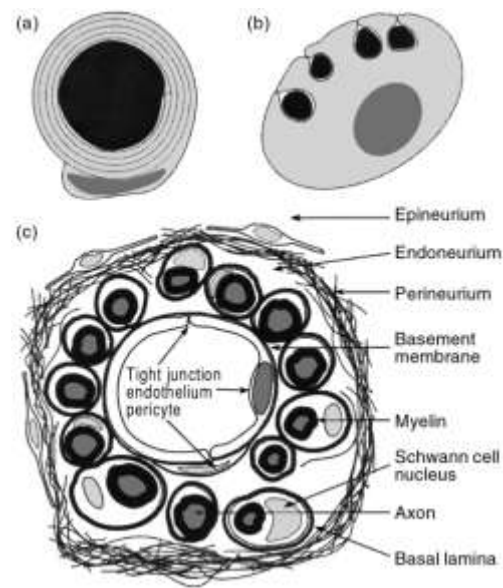


PATOGENESI. Penetrati nel derma, si moltiplicano all'interno dei **macrofagi** e nelle **cellule di Schwann**. Lesioni granulomatosi cutanee o mucose che vanno incontro a ulcerazioni.

Se c'è buona risposta cellulo-mediata → **forma tubercoloide** (una o poche lesioni nelle quali i MO sono rari).

Se c'è forte risposta anticorpale ma deficit specifico di risposta cellulare → **forma lepromatosa** (elevati bacilli nei macrofagi e cellule di Schwann del derma), molto contagiosa.

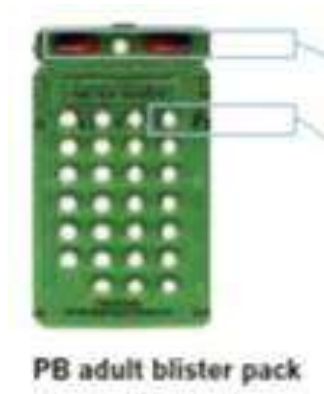
L'attacco alle cellule di Schwann porta a implicazione dei nervi periferici con perdita di zone sensoriali (condizione granulomatosa dei nervi periferici).



TERAPIA. Con trattamenti **antibiotici** specifici e prolungati si può eliminare l'infettività e **guarire** (soprattutto se si interviene precocemente).

PB=PauciBacillar

MB=MultiBacillar



PB adult treatment:

Once a month: Day 1
- 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
- 1 tablet of dapsone (100 mg)

Once a day: Days 2-28
- 1 tablet of dapsone (100 mg)

Full course: 6 blister packs



MB adult treatment:

Once a month: Day 1
- 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
- 3 capsules of clofazimine (100mg X 3)
- 1 tablet of dapsone (100 mg)

Once a day: Days 2-28
- 1 capsule of clofazimine (50 mg)
- 1 tablet of dapsone (100 mg)

Full course: 12 blister packs

ACTINOMICETI

Morfologicamente ricordano i miceti o i micobatteri, ma sono batteri diversi!!

Batteri **Gram+**, di aspetto **filamentoso-ramificato**, che si riproducono per frammentazione dei filamenti in elementi spesso bacillari.

Non acido-resistenti.

Sono **ANAEROBI OBBLIGATI**.

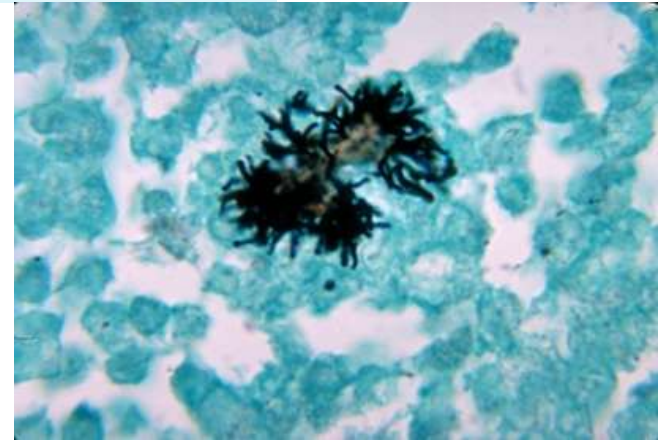
EPIDEMIOLOGIA. Sono commensali abituali del **cavo orale** e del tratto **intestinale**. Si trovano anche come saprofiti nel **suolo**.

Specie importanti dal punto di vista clinico:

Actinomyces israelii

Actinomyces viscosus/naeslundii

Arachnia propionica



IMPORTANZA CLINICA.

Causano le **ACTINOMICOSI**: infezioni opportunistiche caratterizzate dalla formazione di ascessi cronici suppurativi, dovute all'introduzione accidentale dei MO nel tessuto profondo.

Spesso localizzazione cranio-facciale, associata a **SCARSA IGIENE ORALE** e/o estrazione dentaria.

Associati a **malattia parodontale**.

NB-Batteri cromogeni (solitamente colorazione nera al bordo gengivale)

TERAPIA. La penicillina è il trattamento di scelta.