

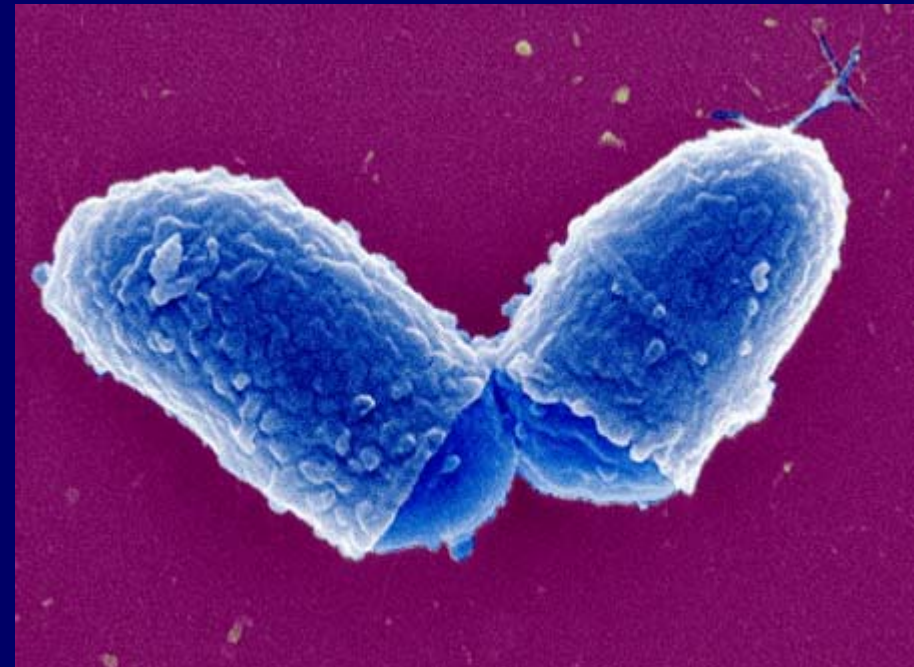
# Corinebatteri (κορυνε)

**Gram positivi/variabili**

**Forme a L o a V**

**Aerobi anaerobi facoltativi**

**Favoriti in presenza di  
 $K_2TeO_3$**



Fonti: La Placa, Principi di Microbiologia Medica, X Edizione. Esculapio Ed

<http://www.microscopyconsulting.com/Gallery/pages/Corynebacterium%20diphtheriae.htm>

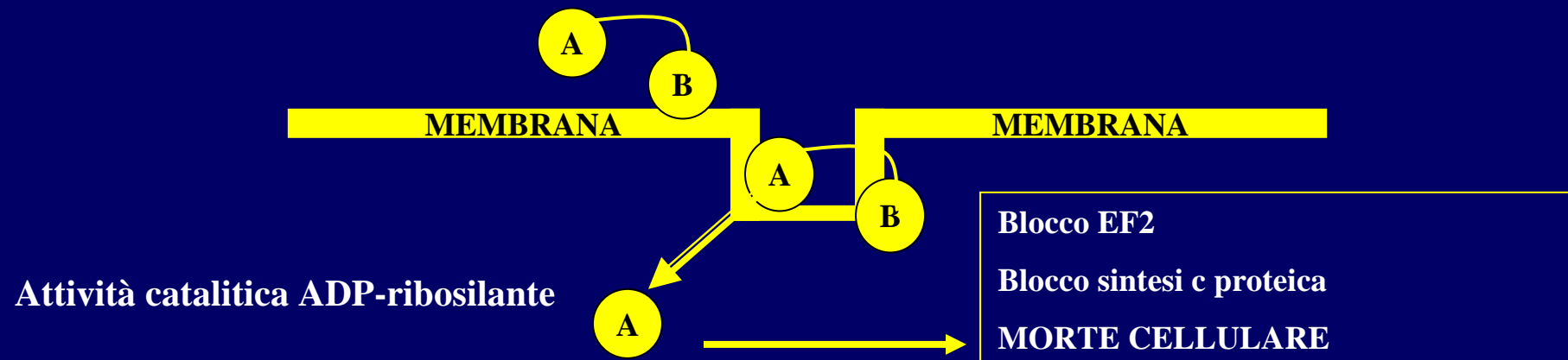
## *Corynebacterium diphtheriae*

- **Difterite: infiammazione localizzata della mucosa (nasofaringe, velopendolo e ugola), il cui epitelio va incontro a necrosi (pseudomembrana grigiastra: διφτερρα: pellicola)**



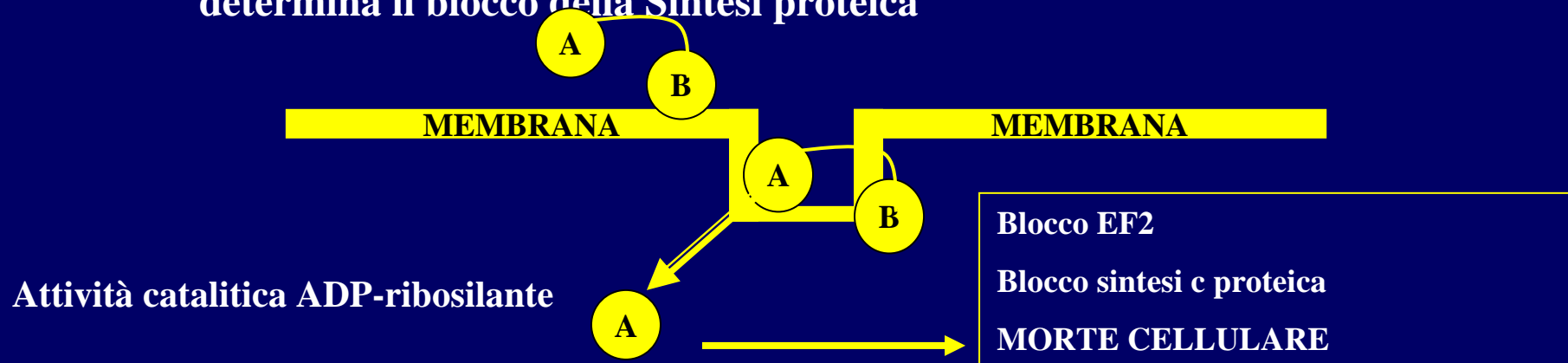
# *Corynebacterium diphtheriae*

- **Sorgente di infezione: soggetto infetto e portatore sano (epoca pre-vaccinale)**
- **Meccanismo dell'azione patogena: tossina (Blocco della sintesi proteica [Pseudomonas, Shigella dysenteriae, E. Coli (SL)])**



# La tossina difterica (pantropa)

- La produzione di tossina è un esempio di conversione lisogenica. Viene infatti codificata dal gene *tox* di un fago temperato.
- La tossina diffonde nell'organismo legandosi (mediante la porzione B) a recettori glicoproteici presenti ampiamente nelle cellule animali.
- Dopo introduzione il componente A (con attività catalitica ADP-ribosilante) viene traslocato nel citoplasma. Il bersaglio è rappresentato dal Fattore di Allungamento (EF). Il complesso EF-2-ADP risoso determina il blocco della Sintesi proteica



# Identificazione

- **Frammento della membrana: esame microscopico ( frammento della pseudomembrana)**
- **Esame colturale (Terreno Loeffler: crescita rapida 4-8 ore)**
- **Esame in agar sangue tellurito di potassio (24-48 ore)**
- **Prove tossinogenesi**

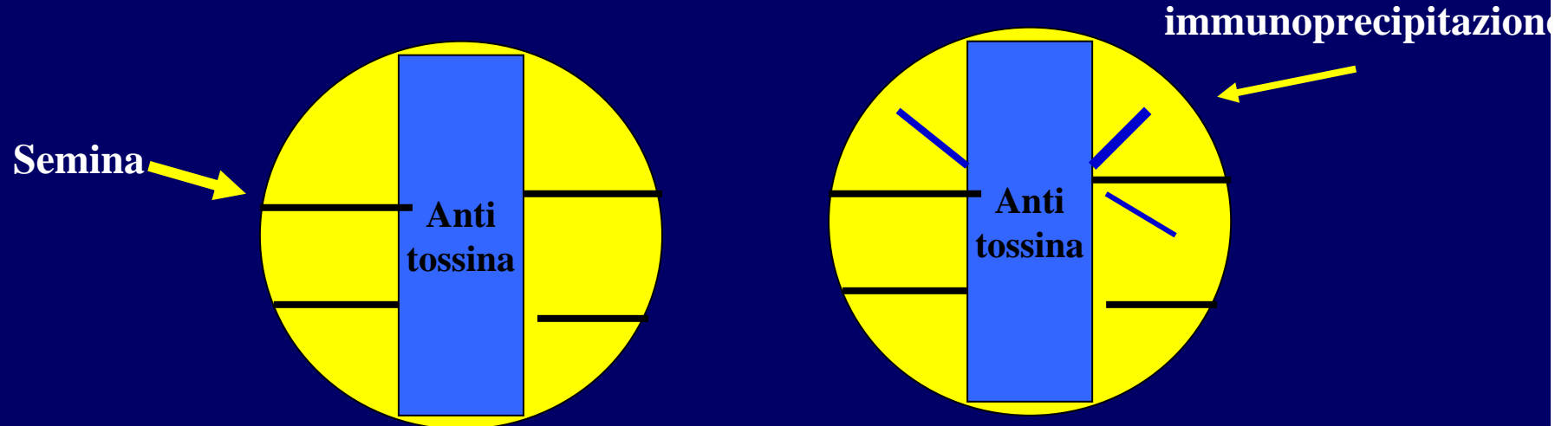


<http://www.schoolwork.de/mikrobiologie/agarplattenprint.php>



# Identificazione

- Prove tossinogenesi
- **In vivo:** inoculazione intradermica o sottocutanea di brodocoltura in due cavie, di cui una protetta con anatossina (500-100 U)
- **In vitro** precipitazione in agar



## Vaccino, Reazioni sierologiche, intradermoreazione

- **Vaccino:** Obbligatorio (tre dosi nel primo anno di vita: 3 mesi, 5 mesi, 11-12 mesi, due dosi successivamente 5-6 anni e 11-15 anni) DT
- 1992-1993 Russia Epidemia
- Necessità di una continua sorveglianza
- **Reazioni sierologiche:** NO
- **Reazione di Schick:** derma faccia volare di un avambraccio 0.1 ml di tossina purificata (1/50 dose letale per una cavia)
- Soggetti con anticorpi → neutralizzazione tossina → nessuna reazione
- Soggetti senza anticorpi → mancanza di neutralizzazione → papula

## **Vaccino, Reazioni sierologiche, intradermoreazione**

- **Incidenza prima della introduzione del vaccino (1920) : 100-200 casi per 100,000 soggetti.**
- **Circa 0.001 casi per 100,000 soggetti in USA dal 1980;**
- **La difetrite rimane endemica nei paesi in via di sviluppo.**



# Terapia

**Penicillina, cefalosporine, tetraciclina, eritromicina<sup>1</sup>**

ma l'obiettivo della terapia è quello di impedire il legame della tossina alle cellule



**Siero antidifterico (al fine di neutralizzare la tossina)**

<sup>1</sup>**Sintesi della parete cellulare** (Penicillina Cefalosporina)

**Sintesi proteica** (tetraciclina ed eritromicina)

## *Listeria monocytogenes*

- **Elevato numero di monociti nel sangue circolante**
- **Gram positivi, aerobi-anaerobi facoltativi, asporigeni e mobili per flagelli polari.**



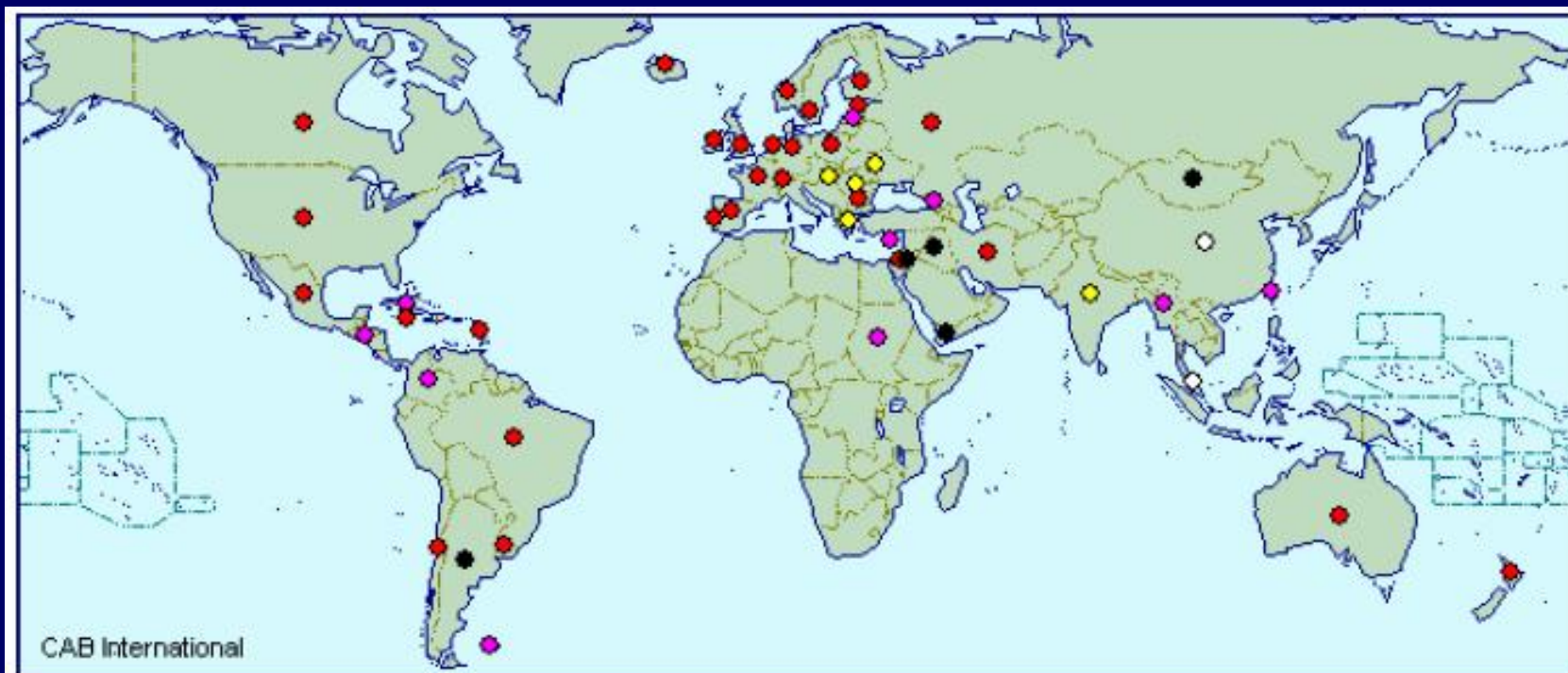
# *Listeria monocytogenes*

- **Ingestione di carni fresche, insaccati, latticini prodotti con materiali provenienti da animali infetti.**

*Listeria monocytogenes* si trova nel suolo o nell'acqua. Le **verdure** possono essere contaminate dall'utilizzo dei concimi.

**Gli animali sono usualmente asintomatici, ma possono essere fonte di contaminazione per i cibi da loro derivati**

- **Listeria è stato trovato in molti cibi crudi e nel latte**
- **Viene eliminata dalla pastorizzazione e dalla cottura**



= Origin    
  = Present    
  = Widespread    
  = Localised    
  = Last reported...    
  = Presence unconfirmed

## *Listeria monocytogenes*

- **An analysis of the incidence trend from 1996 to 2002 revealed a 38% decline. However, outbreaks continue to occur.**
- **In 2002, an outbreak that resulted in 54 illnesses, 8 deaths, and 3 fetal deaths in 9 states was traced to consumption of contaminated turkey meat.**

<http://www.cdc.gov>

# *Listeria monocytogenes*

## Manifestazioni cliniche nell'uomo:

- a) Meningiti purulente, meningo-encefaliti, setticemie.
- b) Infezioni perinatali del feto con interruzione della gravidanza per la morte del feto per setticemia generalizzata oppure termine della gravidanza con meningite purulenta del neonato.



**Babies can be born with listeriosis if their mothers eat contaminated food during pregnancy.**

## *Listeria monocytogenes*

- Infezione in gravidanza, con febbre e brividi che talvolta recedono senza terapia. Emocoltura positiva. Altre volte l'infezione sembra scatenare il travaglio con parto prematuro di un neonato morto o infetto.

**Lesioni  
cutanee,  
setticemia,  
febbre,  
lesioni  
polmonari**



[www.zambon.es/.../03muje  
r/atlas/fichas/7107.htm](http://www.zambon.es/.../03muje r/atlas/fichas/7107.htm)

# *Listeria monocytogenes*

## Meccanismo dell'azione patogena

- **Produzione di una emolisina.**
- **Localizzazione intracellulare con alterazioni del citoscheletro della cellula (polimerizzazione dell'actina: trasmissione alle cellule viciniori). L'actina riveste il batterio, inducendo all'interno della cellula infettata una sorta di protuberanza, che si spinge a livello della membrana della cellula vicina formando una introflessione.**



# *Listeria monocytogenes*

## identificazione

- **Isolamento culturale (4°C).**



[http://www.genomenewsnetwork.org/articles/07\\_01/Listeria\\_genome\\_food.shtml](http://www.genomenewsnetwork.org/articles/07_01/Listeria_genome_food.shtml)



[http://www.thebestlinks.com/Listeria\\_monocytogenes.html](http://www.thebestlinks.com/Listeria_monocytogenes.html)

# MICOBATTERI TUBERCOLARI

## *MYCOBACTERIUM TUBERSOLOSIS COMPLEX*

*Mycobacterium tuberculosis: agente etiologico tubercolosi umana*

*Mycobacterium africanum: variante di M. T. frequentemente isolato in Africa*

*Mycobacterium bovis: agente etiologico della tubercolosi bovina, trasmissibile all'uomo per via alimentare.*



Scanning Electron Micrograph of  
*Mycobacterium tuberculosis*

**MICOBATTERI NON TUBERCOLARI**  
***MYCOBACTERIUM OTHER THAN TUBERCULOSIS***  
***MOTT***

***M. scrofulaceum complex***

***M. avium complex***

***M. Fortuitum***

**In genere contaminati ambientali o parassiti di alcune specie animali:  
occasionalmente possono infettare l'uomo (immunodepressione,  
denutrizione, presenza di traumi etc)**

# La tubercolosi

**La tubercolosi causa nel mondo 3,3 milioni di morti /anno  
L'infezione si contrae per via respiratoria**

**ogni anno 3,5 - 4 milioni di nuovi casi (sia polmonari che  
extrapolmonari), di cui il 90% nei paesi in via di sviluppo, anche se  
rappresentano solo una parte dei casi reali.**

**1997: 8 milioni di nuovi casi (Asia 5 milioni, America Latina 1  
milione, Africa 1.6 milioni)**

**Fattori implicati nella ri-emergenza: Immigrazione, infezione con  
HIV, emergenza di ceppi MDR e problemi sociali come povertà e  
abuso di droga.**

# **La tubercolosi: Meccanismo dell'azione patogena**

**Assenza di esotossine**

**ma**

**Capacità del batterio di resistere al killing intracellulare**

**Produzione di enzimi con azione tossica (impedendo la completa uccisione dei micobatteri all'interno dei macrofagi)**

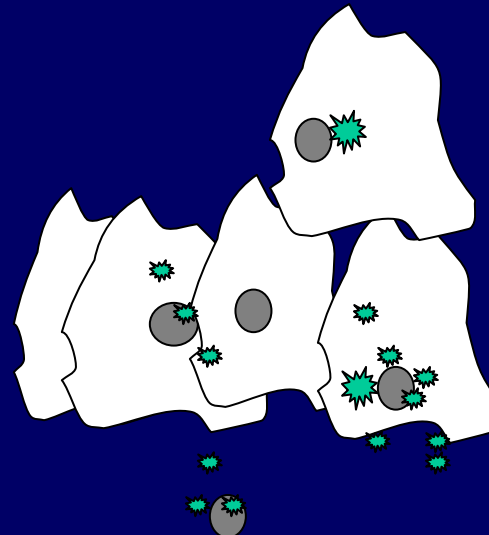
## ***MYCOBACTERIUM TUBERSOLOSIS***

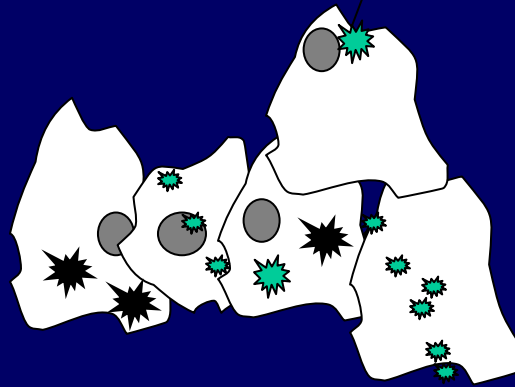
La maggior parte dei bacilli inalati vengono intrappolati nelle alte vie respiratorie ed espulsi dalle cellule mucose provviste di ciglia




Il processo si ferma

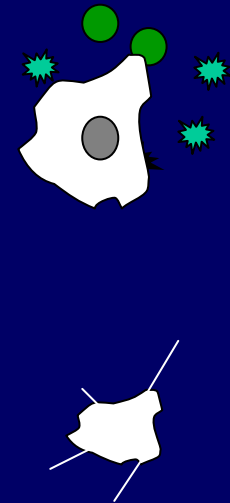
•Una piccola frazione (< 10%) raggiungono gli alveoli).  
Qui i macrofagi, attivati in modo aspecifico, inglobano i bacilli.





Una parte dei batteri vengono uccisi, con la conseguente presentazione di diversi materiali antigenici ai linfociti TH e l'innesco della risposta immune

Una parte dei batteri riescono a sopravvivere e a moltiplicarsi, uccidono i macrofagi  liberazione dei batteri nell'ambiente esterno, e danno ai tessuti circostanti



**Immunità cellulo-mediata:  
comparsa di macrofagi attivati e  
di linfociti CD8 citotossici**

**Contenimento dell'infezione e  
attivazione di un processo  
infiammatorio granulomatoso:**

**TUBERCOLO**

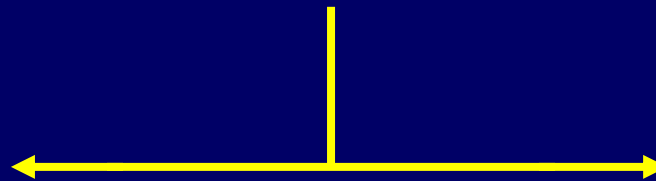
**Il tubercolo è ricco di linfociti e  
macrofagi attivati, così come di  
cellule epiteliodi e di cellule giganti.**

**Nel soggetto resistente il processo  
infiammatorio rimane localizzato:**

**Complesso primario**

**Sterilizzazione  
del complesso  
primario**

**Infezione  
cronica  
paucibacillare,  
asintomatica,  
con persistenza  
dei micobatteri**



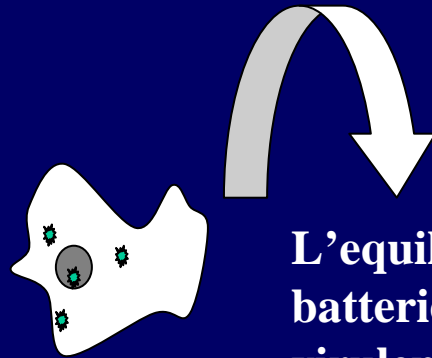


**Infezione cronica  
paucibacillare, asintomatica,  
con persistenza dei micobatteri**

**Sorveglianza  
immunologica ottimale**

**Mancanza di sorveglianza  
immunologica ottimale**

**Riattivazione del complesso  
primario, ripresa della  
moltiplicazione dei batteri,  
formazione di lesioni  
granulomatose multiple,  
liquefazione della porzione  
centrale, **diffusione dell'infezione****



**L'equilibrio tra l'attività battericida dei macrofagi e virulenza del batterio determinano gli eventi successivi**

**Virulenza del batterio  
capacità di resistere al killing intracellulare**

**Gene katG: codifica la catalasi, (protezione nei confronti degli stress ossidativi)**

**Gene erpG: codifica una proteina necessaria per la replicazione**

**Predisposizione genetica? (gene NRAMB1-cromosoma 2q presenta un ruolo importante nel determinare la suscettibilità all'infezione): soggetti eterozigoti per 2 polimorfismi del gene hanno maggiore rischio di infettarsi.**

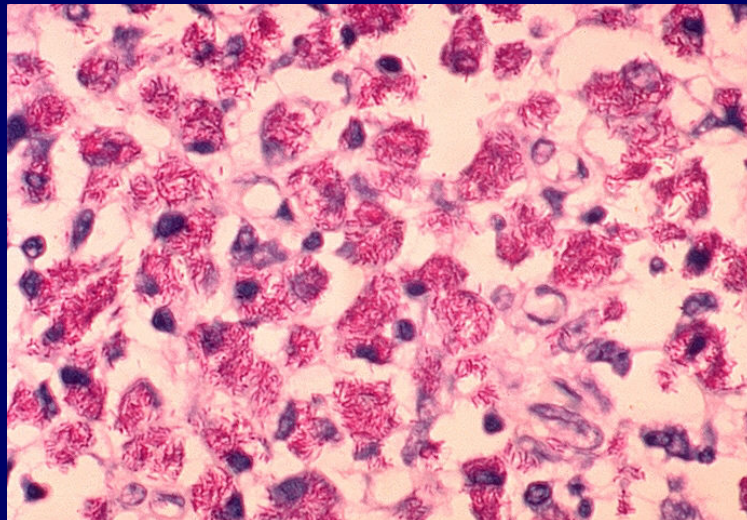
## **Quadro clinico: Tuberculosis polmonare**

- **Bambini sotto i 4 anni: si verificano le forme più gravi, a causa di una relativa efficienza del sistema immunologico. Frequentemente localizzata nelle vie respiratorie medie e basse. In questi casi e nei soggetti immunodeficienti la tubercolosi può progredire rapidamente nelle manifestazioni cliniche.**
- **Linfoadenopatia (dovuta alla diffusione dei bacilli dal parenchima polmonare attraverso le vie linfatiche)**
- **Ostruzione parziale**

## DIAGNOSI DI INFEZIONE

**Esame microscopico: reperto di bacilli acido-resistenti (Materiale patologico: *espettorato/liquido di lavaggio gastrico* (contenente l'espettorato ingerito))**

***Sedimento urinario: possibile contaminazione di micobatteri saprofiti contaminati il tratto distale (Mycobacterium smegmatis)***



## **DIAGNOSI DI INFEZIONE**

**Esame colturale: decontaminazione dalla popolazione microbica  
accessoria**

**Crescita: 2-3 settimane (colonie di *Mycobacterium tuberculosis*  
risultano facilmente riconoscibili)**

**Possibilità di disporre dello stipe: studio della sensibilità ai farmaci  
antimicobatterici, non prevedibile *a priori***

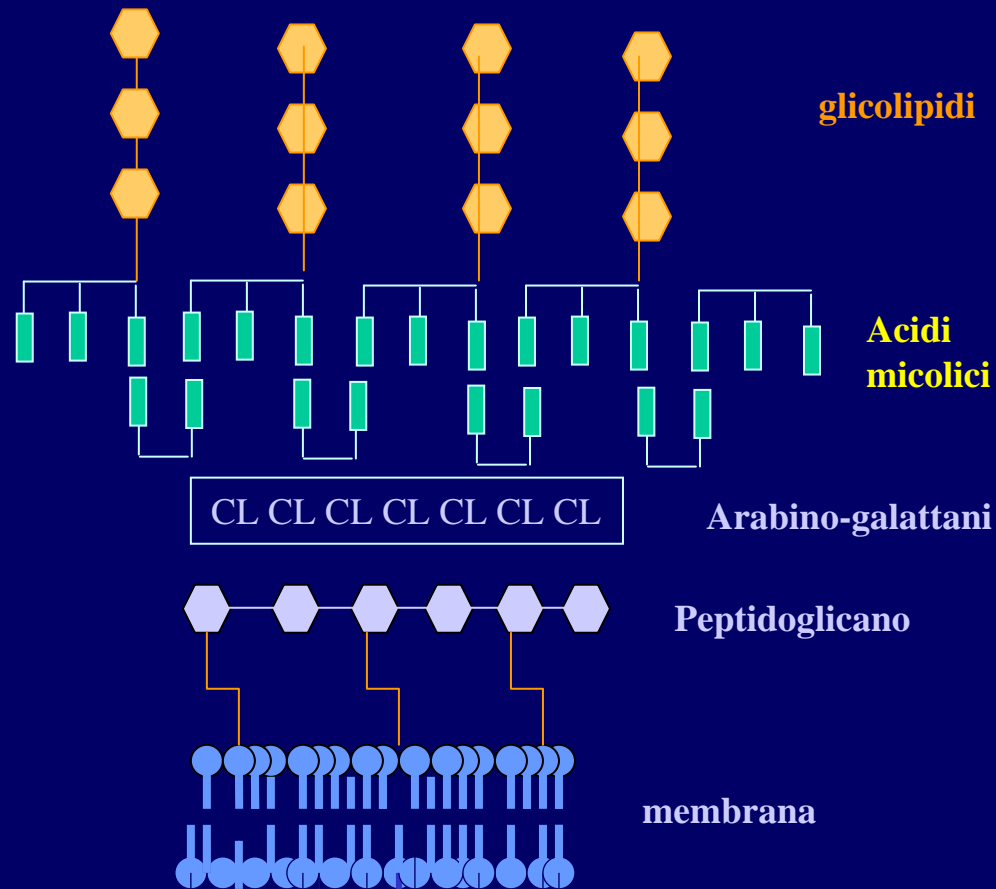
**Identificazione definitiva: esame biochimico o biologico**

**Ricerca di sequenze specifiche di DNA (P.C.R.)**

**Tempi di esecuzioni rapidi: immediata gestione del paziente.**

**Esame sierologico: non affidabile**

## La parete cellulare dei batteri alcool-acido resistenti



Parete cellulare:  
(**peptidoglicano e acidi tecoici**) contiene grandi quantità di **cere**, le quali sono costituite da lunghe e complesse catene di carboidrati.

Una tale parete rende la cellula impermeabile a una serie di composti chimici dannosi, da qui la **caratteristica dello alcool-acido resistenza**.

La **contropartita negativa** è rappresentata dal fatto che anche gli scambi selettivi dei nutrienti e l'ambiente esterno sono molto rallentati e ciò si riflette nel periodo di duplicazione molto lento.

## Esame microscopico e PCR

<b>Ziehl-Neelsen</b>	<b>PCR</b>	<b>?</b>
<b>+</b>	<b>+</b>	<b>T. attiva</b>
<b>-</b>	<b>-</b>	<b>Verosimile altra patologia</b>
<b>-</b>	<b>+</b>	<b>T attiva</b>
<b>+</b>	<b>-</b>	<b>Eseguire esame colturale /MOTT?</b>

# PCR: i limiti

- Falsi positivi:

**Cross-contaminazioni**

**Presenza di batteri non vitali**

- Falsi negativi:

**Eliminazione discontinua del batterio**

**Insufficiente presenza del batterio nel materiale patologico**

**Limiti tecnici (sistema di estrazione, presenza di sostanze inibitorie  
l'amplificazione)**



***Reazione di Mantoux: accertamento immunità cellulomediata, specifica nei confronti di Mycobacterium Tuberculosis***

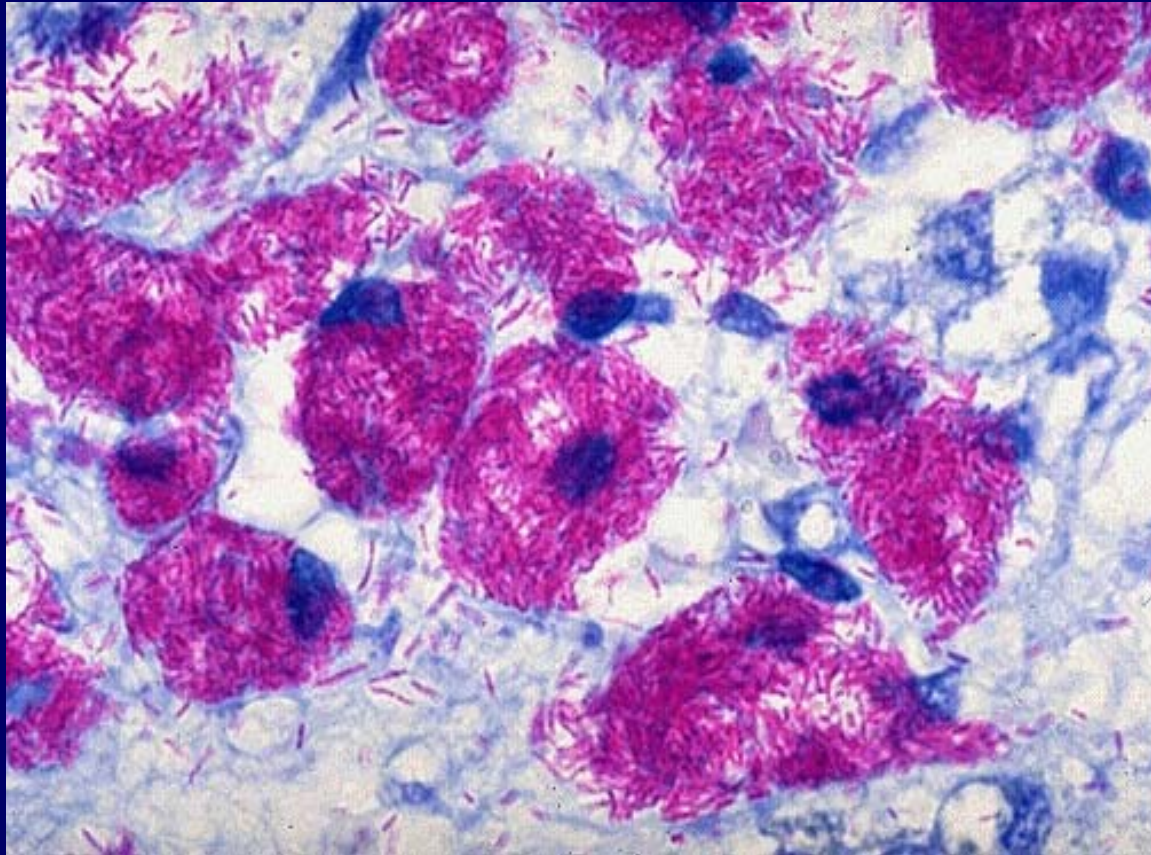
**Tubercolina: proteine micobatteriche purificate -PPD (*purified protein derivative*)**

**Iniezione intradermica**

**Esito negativo: il soggetto non ha avuto precedenti contatti con M.T.**

**Esito positivo: 24-48 h dal trattamento: reazione infiammatoria: presenza di una papula eritematosa**

**La reazione risulta positiva anche nei soggetti infetti da *M. bovis* e in una buona percentuale di soggetti infetti da M. non tubercolari, nei quali, però la reazione risulta più intensa se viene utilizzata una tubercolina specifica**



**Myobacterium avium complex (MAC):  
macrofagi ricchi di micobatteri**

<http://medstat.med.utah.edu>

## Micobatteri non tubercolari

<i>M. marinum</i>	Infezioni cutanee croniche
<i>M. kansasii</i>	Infezione polmonare cronica
<i>M. <u>scrofulaceum</u></i>	Linfadenite nella prima infanzia
<i>M.szlugai</i>	Infezione polmonare cronica
<i>M. <u>avium</u></i>	Infezione disseminata (AIDS)
<i>M. intracellulare</i>	Infezione disseminata (AIDS)
<i>M. xenopi</i>	Infezione polmonare cronica
<i>M. malmoense</i>	Infezione polmonare cronica (AIDS)
<i>M. hemophilum</i>	Infezioni cutanee disseminate (AIDS)
<i>M. genevense</i>	Infezione disseminata (AIDS)
<i>M. <u>fortuitum</u></i>	Infezione disseminata e infezioni tessuti
<i>M. abscessus</i>	Infezione disseminata e infezioni tessuti
<i>M. chelonae</i>	Infezione disseminata e infezioni tessuti

## **Micobatteri non tubercolari**

**Contaminanti ambientali o parassiti di varie specie animali**

**in grado di infettare occasionalmente l'uomo**

**(immunodepressione) —————> particolare attenzione nei casi di**

**identificazione da soggetti immunocompromessi**

**A crescita lenta**

**A crescita rapida**

## **Mycobacterium leprae**

**Poche centinaia di casi in Italia (294 casi di cui il 39% tra gli immigrati. I vecchi focolai autoctoni presenti in Liguria, Sardegna, Sicilia e Calabria sono praticamente scomparsi**

**2-3 milioni di casi nel mondo.**

**Negli ultimi anni è stato registrato un aumento di nuove infezioni (più di 800,000 casi nell'ultimo anno)**



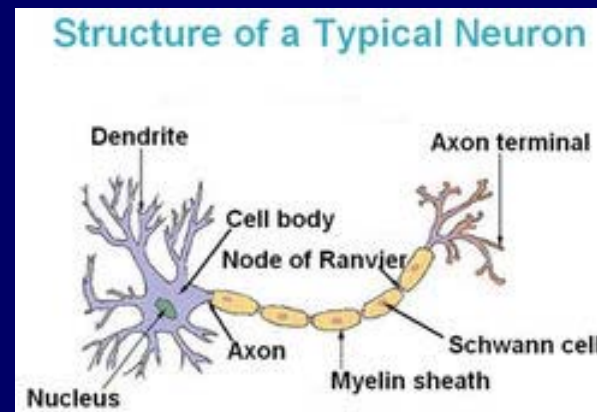
## *Mycobacterium leprae*

Malattia cronica a lungo periodo di incubazione (fino ad alcuni anni), caratterizzata dalla presenza di lesioni granulomatose cutanee o mucose (noduli leprosi o **lepromi**) dovute allo specifico tropismo nei confronti dei tegumenti e le cellule di Schwann.

Provoca spesso lesioni deformanti o lesioni che coinvolgono le terminazioni nervose.

Contagio interumano. Il batterio (acido-resistente) non si coltiva in vitro.

Diagnosi clinica

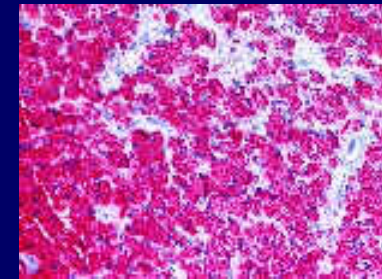




Areas of the world where leprosy is most prevalent)



[www.scidev.net](http://www.scidev.net)



[www.dermopath.de/images/00\\_00029.jpg](http://www.dermopath.de/images/00_00029.jpg)



<http://medinfo.ufl.edu/year2/mmid/bms5300/images/c5.jpg>

## **Mycobacterium ulcerans**

**Micobatterio a crescita lenta, isolato nel 1948 in Australia.**

**L'ulcera di Buruli è presente in molte aree tropicali e sub-tropicali in prossimità di acque stagnanti**

**Le lesioni ulcerose, inizialmente interessanti solo la cute, possono raggiungere il tessuto muscolare ed osseo. Le ulcere sono indolori a causa della distruzione delle terminazioni nervose**

**Diagnosi: quadro clinico**

**Cute**

**Muscolo**

**Osso**



[http://www.mja.com.au/public/issues/176\\_04\\_180202/jen10309.html](http://www.mja.com.au/public/issues/176_04_180202/jen10309.html)

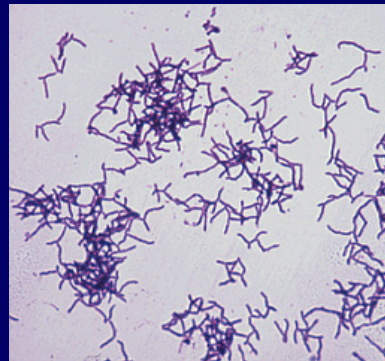


# Actinomiceti

- **Diverse analogie con i miceti.**
- **Struttura procariota**
- **Sensibilità a penicilline e tetracicline**
- **Gram positivi, immobili, a replicazione lenta (produzione di un micelio settato con produzione di catenelle)**
  
- **Actinomyces**
- **Nocardia**
- **Streptomyces**

## *Actinomyces israelii*

- **Anaerobi obbligati. Commensale abituale del cavo orale che occasionalmente può invadere i tessuti profondi → malattia endogena**
- **Infiemmazione granulomatosa con interessamento cutaneo e presenza di materiale purulento.**
- **Localizzazione cervico facciale, polmonare o addominale**
- **Ricerca batteri: pus**



<http://www.textbookofbacteriology.net>

# *Nocardie*

- **Aerobi. Malattia esogena**

**Via inalatoria**



**nocardiosi polmonare**



**Cervello, meningi**

**Soluzione di continuo della cute**



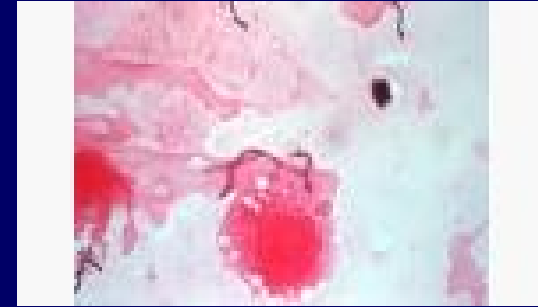
**Ascessi sottocutanei**



**Ossa e piedi (piede di Madura)**



*Nocardia asteroides*



Gram stain of *Nocardia asteroides*

**Diagnosi di infezione: Esame microscopico del materiale patologico; isolamento culturale (utilizzo degli stessi terreni per isolamento micobatteri)**

[www.usc.edu](http://www.usc.edu)

[http://www.merckvetmanual.com/mvm/img/tn/tn\\_gennc01.jpg](http://www.merckvetmanual.com/mvm/img/tn/tn_gennc01.jpg)

