MICOLOGIA CLINICA
MC 1

21/11/2011

TEORIA DI WHITTAKER

MONERA = Procarioti

Regni Primitivi

PROTISTA = Eucarioti

- Regno vegetale (autotrofi)
- Regno animale (eterotrofi)
- Regno dei funghi (eterotrofi)

CONDIZIONI PREDISPONENTI ALL' INFEZIONE FUNGINA

Deficit immunologico (sia patologico che fisiologico)
Neoplasie
Farmaci citotossici
Farmaci con azione immunodepressiva
Corticosteroidi
Denutrizione
Sindrome da malassorbimento
Sindrome da immunodeficienza acquisita
Malattie dell'apparato respiratorio
Terapia antibiotica

CARATTERISTICHE DEI MICETI

EUCARIOTI
FORNITI DI PARETE
AEROBI O ANAEROBI FACOLTATIVI
IMMOBILI
CHEMIOSINTETICI
ETEROTROFI
PRIVI DI CLOROFILLA
UNICELLULARI (LIEVITI)
PLURICELLULARI (MUFFE)
RIPRODUZIONE
- SESSUATA
- ASESSUATA
- PARASESSUATA

UBIQUITARI

CARATTERISTICHE DEI MICETI

ALCUNE SPECIE SONO IN GRADO DI PROVOCARE NELL'UOMO, NEGLI ANIMALI E NELLE PIANTE MALATTIE CHE VENGONO DENOMINATE MICOSI.

STRUTTURA DELLA CELLULA FUNGINA

Il nucleo contiene cromosomi multipli ed è delimitato da una membrana

All'interno del nucleo è contenuto nucleolo, ricco di RNA

Sono presenti tutte le strutture citoplasmatiche proprie delle cellule animali

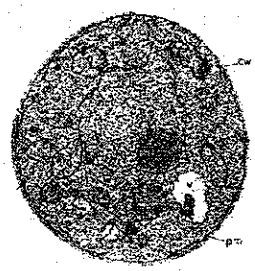
Caratteristica è la presenza di una membrana nucleare che, durante il ciclo mitotico, permane dall'inizio alla fine della metafase, a differenza delle cellule animali e vegetali dove si dissolve e si riforma dopo la segregazione dei cromosomi ai loro centromeri

STRUTTURA DELLA CELLULA FUNGINA

Il citoplasma è racchiuso da una membrana chiamata plasmalemma, costituita da glicoproteine, fosfolipidi ed ergosterolo

La cellula fungina può essere rivestita da una capsula, variamente ispessita, formata da strutture di natura muco-polisaccaridica

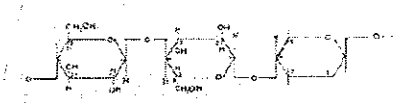
STRUTTURA DELLA CELLULA FUNGINA



STRUTTURA DELLA PARETE

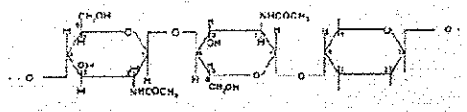
Strato esterno (omogeneo)	**CHITOSANO** (Polimero della D-glucosamina con legami β 1,4)
	MANNANO (Polimero del D-mannosio con legami α 1,6 - α1,2 - α1,3)
	LIPIDI
	PROTEINE (Cisteina-SH)
Strato interno (fibrillare)	**GLUCANO** (Polimero del D-glucosio con legami β 1,3)
	CHITINA (Polimero della N-acetilglucosamina con legami β 1,4)
	CELLULOSA (Polimero del D-glucoso con legami β1,4)

STRUTTURA DELLA PARETE



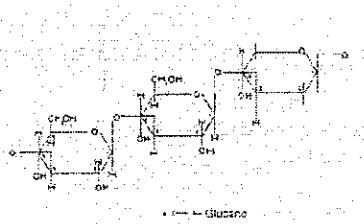
Cellulose

STRUTTURA DELLA PARETE



Chitine

STRUTTURA DELLA PARETE



PROTOPLASTO

E' un micete privo di parete, ottenuto per idrolisi enzimatica dei polimeri parietali, che può riprodursi solamente dopo ricostituzione della parete.

DIMORFISMO

FORMA A LIEVITO: la forma parassitaria tissutale *(in vivo)*
a 37°C in terreno arricchito *(in vitro)*

FUNGHI DIMORFI

FORMA A MUFFA: forma saprofitica *(in vivo)*.
a 25°C in terreno normale *(in vitro)*.

TRANSIZIONE DIMORFA

E' regolata principalmente dalla temperatura e dalle caratteristiche nutrizionali

E' in genere reversibile anche se, essendo correlata alle fasi del ciclo cellulare, non sempre può prontamente rispondere al cambiamento delle condizioni ambientali

Si indica con la simbologia Y↔M

DIMORFISMO

E' il passaggio dalla forma a lievito (Y), tipica della fase di parassitismo nell'uomo e nell'animale, alla forma a muffa o miceliale (M) che viene assunta nell'ambiente esterno in risposta a modificazioni:

- di temperatura
- nutritive
- di pressione di CO_2
- dei potenziali di ossido-riduzione

DIMORFISMO

La forma miceliale comporta la disseminazione degli elementi riproduttori ed è una risposta a condizioni sfavorevoli

La forma lievitiforme viene invece favorita da terreno ricco

BASI MOLECOLARI DEL DIMORFISMO

Il fenomeno della transizione dimorfa sembra essere correlato con una attivazione o una regressione selettiva di geni che codificano in particolare per la sintesi della TUBULINA, coinvolta nella morfogenesi dei microtubuli

BASI MOLECOLARI DEL DIMORFISMO

Nella transizione da muffa a lievito sono stati identificati 3 distinti stadi:

1) Declino rapido dell'ATP intracellulare, immediatamente dopo l'incremento della temperatura, accompagnato a progressivo decremento della respirazione fino a 24-40 ore
2) Periodo di latenza (4-5gg) con ulteriore abbassamento dei livelli respiratori
3) Riattivazione della normale respirazione e transizione alla forma a lievito

CARATTERISTICHE DEI MICETI

Le dimensioni della cellula fungina sono maggiori di quelle della cellula batterica ma minori, di norma, di quelle delle cellule animali

LIEVITI	MUFFE
(diametro 4-6µ)	(diametro dell'ifa superiore a 1µ)

CARATTERISTICHE DEI MICETI

VELOCITA' DI CRESCITA

LIEVITI	MUFFE
(tempo di duplicazione da 1h a 24-48hrs)	(1,67-100µ/ min)

MORFOLOGIA DELLE COLONIE

LIEVITI	MUFFE
Cremose	Cotonose/Polverose

METABOLISMO

I miceti sono:

- aerobi facoltativi o obbligati
- anaerobi facoltativi
- mai anaerobi obbligati

METABOLISMO

Il miceti sono organismi eterotrofi chemiosintetici, cioè richiedono sostanza organica come fonte di energia.

I miceti metabolizzano i composti carboniosi con variabili gradi di efficienza, indice di differenti proprietà enzimatiche, mediate geneticamente, che vengono utilizzate come criterio di identificazione.

PIGMENTI

Le ife fungine sono generalmente ialine

Il colore della muffa viene dato dai pigmenti presenti negli elementi riproduttivi

Anche i lieviti possono essere pigmentati

I pigmenti appartengono a gruppi chimici diversi (carotenoidi, antrachinoni, melanine ecc.)

Alcuni pigmenti sono fluorescenti

Non si conosce il significato biologico dei pigmenti

MELANINA

Pigmento nero che può essere presente nella parete cellulare delle ife, negli elementi riproduttivi (spore o conidi) o negli elementi di sopravvivenza in ambienti sfavorevoli (sclerozi)

Il significato biologico della melanina (polimero fenolico strutturalmente correlato alla lignina) potrebbe essere duplice:

1. aumentare l'impermeabilità, riducendo la perdita di acqua e di metaboliti essenziali, anche in condizioni di disidratazione ambientale estrema
2. proteggere le cellule fungine dalla irradiazione U.V.

I FUNGHI DOTATI DI MELANINA VENGONO DETTI DEMATIACEI

ECOLOGIA

- **Geofili** - saprofiti a spese di sostanze inanimate
- **Zoofili** - parassiti o commensali di animali
- **Antropofili** – parassiti o commensali esclusivi dell'uomo

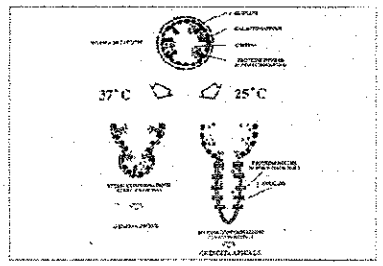
HABITAT

- *Cryptococus neoformans* (piccioni)
- *Hystoplasma capsulatum* (storni, polli, pipistrelli)

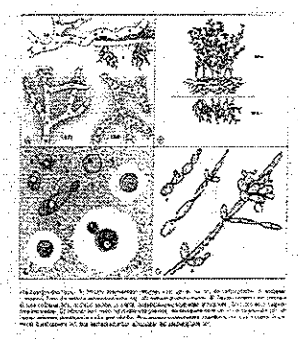
TROPISMO

- *Aspergillus fumigatus* (placenta)
- *Trychophyton* (spazi interdigitali del piede)
- *Cryptococcus* (tessuto nervoso)

CARATTERISTICHE DEI MICETI



MORFOLOGIA DEL TALLO



ACCRESCIMENTO IFALE

L'apice fertile ha forma convessa

L'apice fertile misura ~ 20μ di lunghezza

L'accrescimento è' polarizzato verso l'apice fertile

L'allungamento è dovuto a intensa sintesi di protoplasma, che comporta un aumentato turgore endocellulare, provocato da accumulo di metaboliti osmoticamente attivi, con conseguente aumento della pressione idrostatica

ACCRESCIMENTO IFALE

Il completamento della parete cellulare è assicurato da accumulo di sostanze preformate e di enzimi con attività di sintetasi, contenuti in un sistema di vescicole

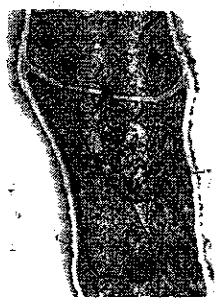
Le ramificazioni dell'ifa si formano in corrispondenza dei punti della parete indeboliti da enzimi litici

"Svuotamento" dell'estremità distale dell'ifa, dovuto a fenomeno di necrosi

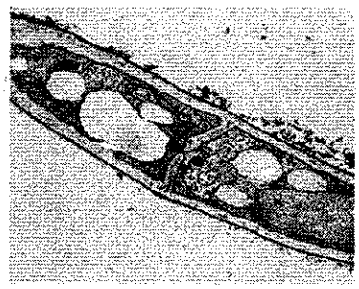
Formazione di un setto completo di separazione

La velocità di accrescimento dell'ifa varia in funzione di fattori sia intrinseci che ambientali e va da 1,67μ/min. a 100μ/min.

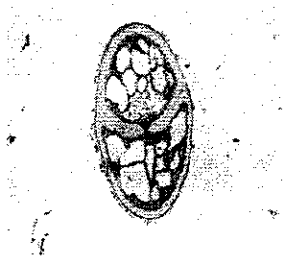
ACCRESCIMENTO IFALE



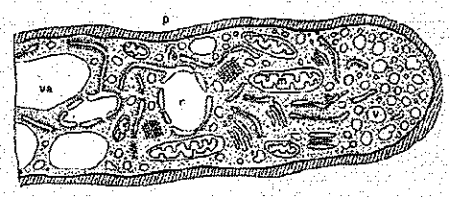
ACCRESCIMENTO IFALE



ACCRESCIMENTO IFALE

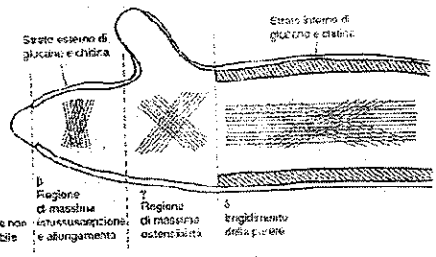


ACCRESCIMENTO IFALE



Esempio di apice ifale schematizzato: va, vacuoli; v, vescicole; r, nucleo; m, mitocondri; re, reticolo endoplasmatico; p, parete. Modificata da G. Gayi, *Introduzione alla micologia*, Edagricole, Bologna, 1986.

ACCRESCIMENTO IFALE



Struttura dell'apice ifale: schema dell'organizzazione. Modificato da J.H. Burnett *Fundamentals of mycology*, Edward Arnold Ltd., London 1968

ACCRESCIMENTO IFALE

RIPRODUZIONE NEI MICETI

I miceti si possono riprodurre secondi due distinte modalità:

TELEOMORFICA o **PERFETTA** o **SESSUATA**

ANAMORFICA o **IMPERFETTA** o **ASESSUATA**

I funghi patogeni per l'uomo sono per lo più in fase imperfetta

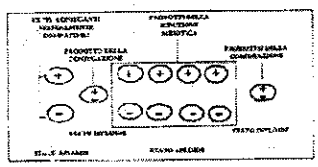
RIPRODUZIONE NEI MICETI

Nel ciclo vitale di un micete possono essere presenti due modalità di riproduzione :

SESSUATA e **ASESSUATA**

Le due modalità possono alternarsi con ritmi e frequenze diverse nelle varie specie ed in funzione delle diverse condizioni ambientali

RIPRODUZIONE NEI MICETI



Schema dell'alternanza di fasi asessuate e sessuate nel ciclo vitale di un fungo

RIPRODUZIONE NEI MICETI

SPORE sono le strutture deputate alla riproduzione sessuata

CONIDI quelle deputate alla riproduzione asessuata

La spora è necessariamente aploide

Il conidio invece sarà identico alla fase di derivazione e cioè:
aploide se proviene da una cellula aploide
diploide se proviene da una cellula diploide .

Sia le spore che i conidi sono dotati di una doppia parete: **ENDOSPORIO** ed **EPISPORIO.**

RIPRODUZIONE SESSUATA

La riproduzione sessuale può avvenire per fusione di due cellule dette **GAMETI** o per la fusione di due ife dette **GAMETANGI**

Se i due gameti o i due gametangi sono strutture indifferenziate del tallo parleremo rispettivamente di **ISOGAMETI** o di **ISOGAMETANGI.**

Se i due gameti o i due gametangi sono strutture specializzate, distinguibili morfologicamente o per dimensione dal resto del tallo parleremo rispettivamente di **ETEROGAMETI** o **ETEROGAMENTAGI.**

In ogni caso le strutture preposte alla riproduzione sessuale hanno sempre nuclei aploidi

RIPRODUZIONE ASESSUATA

Nella maggior parte dei miceti di interesse medico la principale forma di riproduzione è quella asessuata

Tale riproduzione può avvenire attraverso due modalità:

BLASTICA mediante **BLASTOCONIDI**

TALLICA mediante **TALLOCONIDI**

RIPRODUZIONE ASESSUATA

I conidi possono essere prodotti da ife specializzate (CONIDIOFORI) o da comuni ife del tallo (IFE VEGETATIVE)

RIPRODUZIONE ASESSUATA

BLASTICA
(blastoconidi)
Estroflessioni di materiale citoplasmatico neo-sintetizzato da una porzione indifferenziata del lievito o dell'ifa

TALLICA
(talloconidi)
conversione in conidio di una porzione di ifa preformata

RIPRODUZIONE BLASTICA

La modalità di riproduzione blastica prevede l'estroflessione di nuovo materiale citiplasmatico da una porzione indifferenziata del lievito o dell'ifa e neosintesi di materiale parietale

RIPRODUZIONE ASESSUATA

BLASTICA
(blastoconidi)

BLASTOGONIA o GEMMAZIONE

EFFLORESCENZE
CAPITOLI
SERIE LINEARE MONILIFORME
SPORULAZIONE tipo *Cladosporium*
FIALIDI
SPORANGI

TALLICA
(talloconidi)

ALEURIOCONIDI
ARTROCONIDI
CLAMIDOCONIDI

BLASTOGONIA O GEMMAZIONE

E' il processo di riproduzione asessuata caratteristico dei lieviti, anche se vi sono alcune specie che si riproducono per scissione binaria

Consiste nella formazione di una estroflessione citoplasmatica, in seguito a lisi della parete cellulare di una cellula madre, il cui nucleo si divide per mitosi

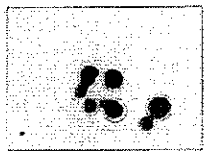
Durante la divisione dei cromosomi la membrana nucleare persiste

Uno dei due nuclei della cellula parentale migra nella cellula neoformata prima che questa si separi dalla cellula madre per interposizione di un setto di origine parietale

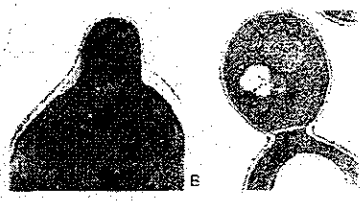
BLASTOGONIA O GEMMAZIONE

Secondo alcuni autori una REDUTTASI PROTEICA determinerebbe la demolizione di alcuni legami disulfurici nel complesso gluco-mannano-proteina causando un indebolimento della parete cellulare e la conseguente estroflessione del materiale endocellulare

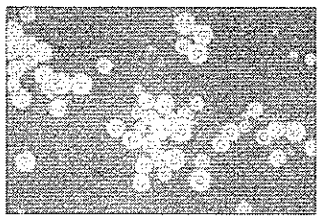
BLASTOGONIA O GEMMAZIONE



BLASTOGONIA O GEMMAZIONE



BLASTOGONIA O GEMMAZIONE



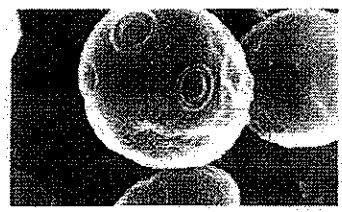
Cryptococcus neoformans

BLASTOGONIA O GEMMAZIONE

Dopo la separazione della gemma possono riconoscersi elettromicroscopicamente nella cellula madre e nella cellula figlia caratteristiche cicatrici dette rispettivamente di gemmazione e di distacco

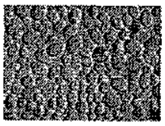
Su ogni blastocellula potranno essere evidenti una sola cicatrice di distacco e tante cicatrici di gemmazione quanto è estesa la superficie cellulare

GEMMAZIONE



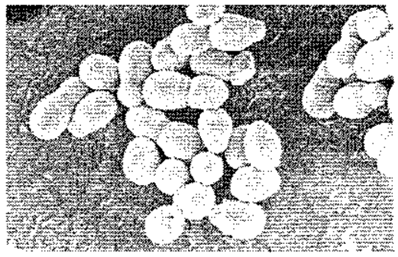
Microscopia elettronica a scansione di cellule lievitiformi (per gentile concessione di R.A. Samson)

BLASTOGONIA O GEMMAZIONE

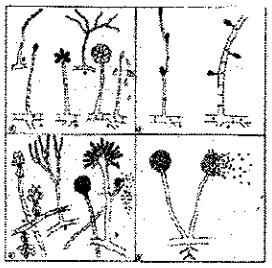


Da: Fondamenti di microbiologia medica
F.F. Boyd
Antonio Delfino Editore

BLASTOGONIA O GEMMAZIONE



RIPRODUZIONE BLASTICA



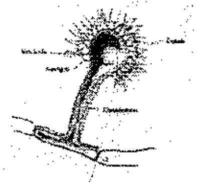
Da: I principi di Microbiologia Medica
M. La Placa
Società Editrice Esculapio

FIALIDI

Il fialide o fialidio è un corpo cilindrico più o meno rigonfio, di dimensione diversa a seconda della specie, che si restringe in corrispondenza della porzione distale.

Il fialide può inserirsi direttamente su un ifa vegetativa, lateralmente o distalmente, oppure essere sorretto da un'ifa conidiofora come nel genere *Aspergillus* o *Penicillium*.

FIALIDI



Conidioforo di *Aspergillus*

SPORANGIO

Deriva dalla porzione apicale di un' ifa polinucleata, separata dalla porzione restante dalla neo-formazione di un setto.

La cellula così delimitata si allarga per formare uno **SPORANGIO** il quale assume, a completo sviluppo, un tipico aspetto di sacculo.

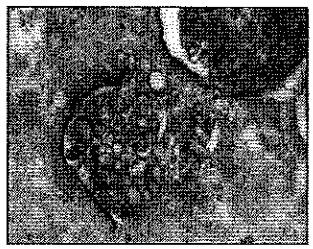
All'interno dello sporangio le sporangiospore si organizzano per frammentazione zonale del citoplasma e successivo suo addensamento attorno ai nuclei.

Lo sporangio è sorretto da uno sporangioforo

La denominazione **"sporangiospora"** rappresenta un'eccezione nella denominazione delle cellule deputate alla riproduzione asessuale, convenzionalmente denominate "conidi".

SPORANGIO

SPORANGIO

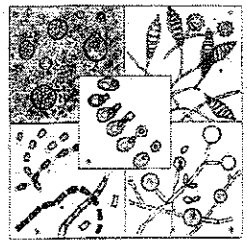


Coccidioides immitis

RIPRODUZIONE TALLICA

La modalità di riproduzione tallica prevede la conversione in conidi di una porzione di ifa preformata

RIPRODUZIONE TALLICA



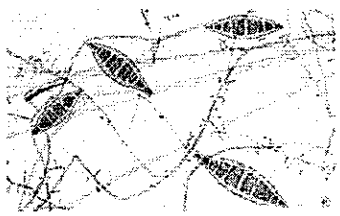
RIPRODUZIONE TALLICA: ALEURIOCONIDI

Una particolare modalità di conidiogenesi è quella in cui conidi intercalari o terminali possono formarsi lungo le ifa

Un classico esempio è rappresentato dalla formazione degli **aleurioconidi**

Alla maturità la cellule si allunga e un setto si forma alla base separando il conidio dall'ifa originaria

ALEURIOCONIDI



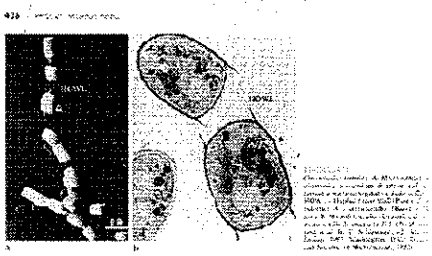
ALEURIOCONIDI

Dr. P.R. Murray, K.S. Rosenthal, M.A. Pfaller
Medical Microbiology
EMSI

RIPRODUZIONE TALLICA: ARTROCONIDI

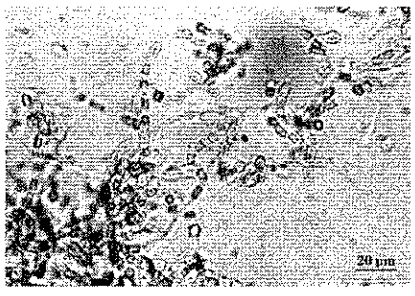
Un secondo tipo di conidiogenesi tallica prevede la conversione per frammentazione di segmenti ifali in catene di artroconidi.

ARTROCONIDI

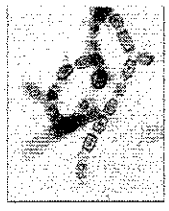


ARTROCONIDI

ARTROCONIDI



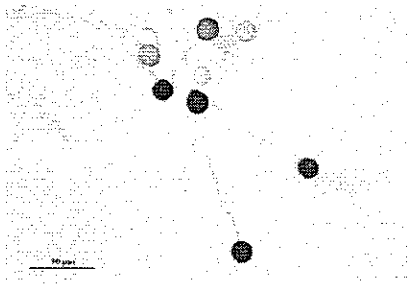
ARTROCONIDI



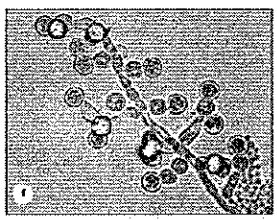
RIPRODUZIONE TALLICA: CLAMIDOCONIDI

Un terzo tipo di conidiogenesi tallica prevede la dilatazione di frammenti intercalari dell'ifa con formazione di **clamidoconidi**

CLAMIDOCONIDI



CLAMIDOCONIDI



MODALITA' DI RILASCIO DEI CONIDI

I conidi vengono rilasciati mediante:

FISSIONE, meccanismo per il quale viene formato un doppio setto tra la cellula conidiogena ed il conidio stesso

FRATTURA, meccanismo per il quale la parete di cellule adiacenti degenera e si rompe, generalmente per impulsi meccanici

LISI, meccanismo di dissoluzione spontanea della parete della cellula basale

CRITERI IDENTIFICATIVI

- La modalità di conidiogenesi
- la forma dei conidi
- la loro posizione
- le dimensioni
- il colore (pigmenti)

dei conidi e dei conidiofori rappresentano criteri irrinunciabili per l'identificazione microscopica delle muffe

FORMAZIONE DELLE COLONIE

Nei LIEVITI l'intera popolazione fungina di una colonia può derivare dalla iniziale GEMMAZIONE anche di un unico lievito

Nelle MUFFE la colonia si origina dai tubuli germinativi che si sviluppano dalla spora tramite meccanismo di GERMINAZIONE.

La modalità di germinazione delle spore è un carattere geneticamente stabile e quindi utilizzabile ai fini tassonomici.

GERMINAZIONE DELLE SPORE

I principali eventi correlati sono:

- aumento di volume dovuto ad assorbimento di acqua
- divisione nucleare
- aumento del reticolo endoplasmatico
- aumento dei ribosomi
- aumento dei mitocondri
- scomparsa dei corpi lipidici
- formazione del tubulo germinativo

ATTIVAZIONE DELLE SPORE

La latenza endogena può essere superata solo intervenendo con un trattamento di attivazione:

SHOCK TERMICO

LUCE

SOSTANZE CHIMICHE (solventi: alcooli, acetone, cloroformio)

LAVAGGIO DELLE SPORE (eliminazione di autoinibitori)

Acido aspartico ed acido glutammico sono fattori di autoinibizione.

LATENZA DELLE SPORE

La latenza è una fase di quiescenza posta, nel ciclo biologico di un fungo, tra due fasi di crescita attiva.

Cause

Esogene: temperatura
umidità
pH
aereazione

Endogene: spessore della parete
autodigestione
rottura della parete

VARIABILITA'

Le condizioni ambientali inducono nei miceti mutamenti anche profondi (transizione dimorfa).

I miceti che si riproducono esclusivamente per via asessuale farebbero pensare ad una discendenza sempre e del tutto uguale. In realtà invece presentano un elevato grado di variabilità

VARIABILITA'

La variabilità costituisce un enorme vantaggio per i funghi, in quanto conferisce loro notevoli possibilità di adattamento

Ovviamente un fungo non è in grado di pilotare la variabilità verso una direzione ma è piuttosto l'ambiente ad indirizzare la variabilità.

L'evoluzione della specie avviene attraverso la selezione dei ceppi che meglio si adattano all'ambiente,

PATOGENICITA' DEI FUNGHI

La patogenicità è l'interazione tra la virulenza dell'agente infettante e la difesa immunitaria dell'ospite.

Un microrganismo causa malattia quando:

- Si moltiplica nell'ospite
- Resiste alle sue difese
- Produce un danno tissutale specifico

PATOGENICITA' DEI FUNGHI

La maggior parte delle specie fungine che causano patologie nell'uomo sono saprofiti del suolo.

Solo le specie di *Candida* appartengono alla microflora umana

FATTORI DI PATOGENICITA'

Nelle muffe il meccanismo di patogenicità sembra ricondursi alla capacità di penetrare nei tessuti (accrescimento ifale), alla produzione di particolari enzimi (CHERATINASI nei dermatofiti, ELASTASI nell'*Aspergillus*) e al dimorfismo che rappresenta il principale meccanismo di patogenicità dei miceti

Candida nei tessuti vitali è allo stato di lievito ma quando diviene patogena produce pseudoife o ife vere che sono necessarie per la penetrazione nei tessuti

FATTORI DI PATOGENICITA'

Sono rappresentati da:

- ADESIVITA'
- DIMORFISMO
- PRODUZIONE DI TOSSINE
- PRODUZIONE DI ENZIMI
- COMPOSIZIONE DELLA PARETE
- STRUTTURA DELLA CAPSULA
- MELANINA

ADESIVITA'

Avviene secondo due modalità fondamentali:

MECCANISMI NON SPECIFICI: cariche elettrostatiche di superficie e/o forze idrofobiche che possono mediare l'adesività anche a supporti inerti (cateteri, protesi etc.)

MECCANISMI SPECIFICI: richiedono complementarietà di recettori cellulari dell'ospite e ligandi o adesine, in particolare la parte proteica delle mannoproteine della parete del micete.

ADESIVITA'

Il **meccanismo di adesione specifico** può essere:

- diretto (adesina del micete-recettore della cellula)
- mediato da un ligando bivalente con funzione di ponte (proteina solubile: fibronectina, laminina, collagene).

I meccanismi specifici e aspecifici possono agire in maniera sinergica e dipendono fortemente dalla condizioni chimico-fisiche ambientali come forza ionica e concentrazione proteica.

DIMORFISMO

La patogenicità dei **miceti in fase lievitiforme** è riferibile:

- alla capacità di sopravvivere e replicare all'interno dei fagociti polimorfonucleati (*Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis)*
- alla capacità di essere diffusi dai fagociti stessi

Se l'elemento cellulare fagocitato è la spora, questa può andare incontro a germinazione e con il tubulo germinativo può perforare la membrana del fagocita.

DIMORFISMO

La patogenicità dei **miceti in fase miceliale** è riferibile:

- alla penetrazione dei tessuti ad opera dell'accrescimento ifale
- alla capacità di sfuggire alla fagocitosi in virtù delle elevate dimensioni

PLEIOMORFISMO è la variazione di Ag di membrane a seguito di transizione dimorfa. Il micete potrebbe così evadere in tutto o in parte la risposta anticorpale instauratasi.

TOSSINE

I funghi superiori producono tossine che determinano patologie chiamate TOSSICOSI.

ENDOTOSSINE
- α-amanitina (*Amanita phalloides*)
- muscarina (*Amanita muscaria*)
- alcaloidi (*Claviceps purpurea*)
- (ammide acido lisergico =LSD)

ESOTOSSINE
- aflatossine (*Aspergillus flavus*)
- gliotossine
- fumigatotossine (*A.fumigatus*)
- emolisine

ENZIMI

Le cellule fungine producono enzimi idrolitici che esplicano un ruolo fisiologico nella morfogenesi ma mediano anche l'invasività, danneggiando le membrane cellulari dell'ospite.

I dermatofiti producono vari tipi di enzimi idrolitici tra cui collagenasi, elastasi e cheratinasi in grado di degradare peli, capelli e cheratina cutanea a corti prodotti peptidici.

ENZIMI

Candida albicans produce proteasi in grado di degradare le IgA che tappezzano le mucose degli individui normali, svolgendo la funzione di impedire una significativa adesione del micete alle cellule target.

La degradazione delle IgA rappresenta l'evento responsabile della trasformazione del micete nella fase miceliale aggressiva

Recentemente è stato dimostrato che i ceppi più virulenti di *Candida albicans* producono una quantità di proteasi maggiore di quelli meno virulenti.

COMPOSIZIONE DELLA PARETE

Le strutture parietali fungine, ed in particolare i mannani, sono i responsabili della patogenicità dei miceti.

STRUTTURA DELLA CAPSULA

I polisaccaridi capsulari sono riconosciuti fattori di virulenza in quanto inibiscono la fagocitosi del fungo da parte delle strutture preposte (polimorfonucleati e macrofagi) ed inoltre permettono al fungo di sopravvivere all'interno delle stesse cellule dotate di attività fagocitaria.

Histoplasma capsulatum si replica all'interno dei macrofagi.

PATOGENESI DELLE MICOSI

La fase di malattia nell'uomo rappresenta un evento del tutto accidentale nel ciclo vitale di un micete.

Nelle micosi esogene l'agente eziologico proviene dall'esterno

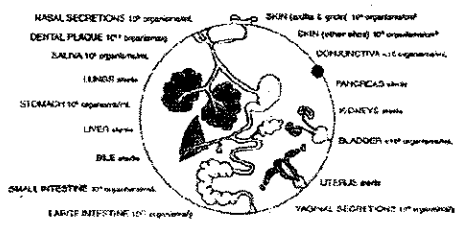
Nelle micosi endogene l'agente eziologico è sempre un micete commensale

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Nelle micosi esogene l'agente eziologico proviene dall'esterno, sia esso un lievito oppure una muffa.

PATOGENESI DELLE MICOSI ENDOGENE

Nelle micosi endogene l'agente eziologico è sempre un micete localizzato nelle prime vie respiratorie, nella cute o nelle mucose



PATOGENESI DELLE MICOSI ENDOGENE

Il passaggio dalla fase di commensalismo a quella di parassitismo è mediata da alcuni fattori predisponenti:

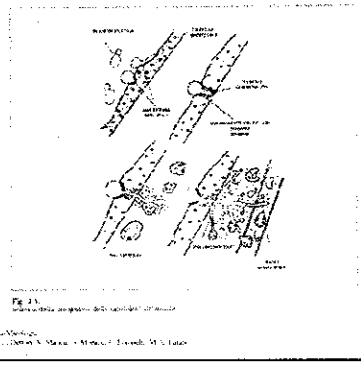
- Immunologici
- Endocrini
- Iatrogeni

PATOGENESI DELLE CANDIDOSI

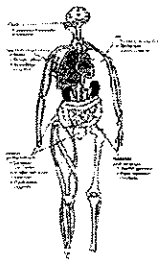
Quando una candidosi muco-cutanea diventa infezione disseminata si ha:

- Adesione dei blastoconidi alla mucosa
- Proliferazione e produzione del tubulo germinativo
- Produzione di acidi carbossilici a catena corta (Ac. piruvico e Ac. acetico) quali sottoprodotti del metabolismo degli zuccheri
- Irritazione della mucosa dovuta all'ambiente acido creatosi
- Attivazione delle proteasi del micete attive sulle IgA secretorie che rivestendo la mucosa, facilitano l'adesività del micete
- Perforazione della membrana basale dell'epitelio (favorita dalla reazione infiammatoria tissutale)
- Disseminazione sistemica mediante il circolo ematico e linfatico
- Adesione ai coaguli di fibrina ed alle cellule dell'endotelio

PATOGENESI DELLE CANDIDOSI



RISPOSTE DIFENSIVE ANTI-FUNGINE ASPECIFICHE



RISPOSTE DIFENSIVE ANTI-FUNGINE ASPECIFICHE

- Integrità della cute e delle mucose (fisiologica desquamazione epiteliale della mucosa)
- Presenza dei fluidi corporei sulle mucose (muco, lisozima, cerume)
- Competitività della popolazione microbica residente
- Fagocitosi
- Fattori legati all'ospite (sesso, razza, età)
- Fattori sierici (proteine chelanti del siero: trasferrina e lattoferrina)

INTEGRITA' DELLA CUTE E DELLE MUCOSE

- La cute, un tempo considerata barriera non specifica contro le infezioni, è ora riconosciuta con un ruolo attivo nello sviluppo di una immunità specifica.
- La maggior parte delle cellule immunocompetenti, che sono parte degli organi linfatici, sono presenti sulla cute o sono in grado di infiltrare l'epidermide in determinate circostanze
- Sulla cute sono infatti presenti macrofagi e cellule di Langerhans in grado di migrare dalla cute agli organi linfatici distrettuali, dove attivano i linfociti T
- Antigeni fungini, localizzati negli strati più superficiali dell'epidermide, possono quindi attivare il sistema immunitario e suscitare una risposta infiammatoria

ATTIVITA' ANTIMICOTICA DEI FLUIDI

MUCO

Ostacola l'adesione dei miceti

Intrappola i miceti per farli espellere poi meccanicamente mediante il movimento delle cilia vibratili, la tosse e gli starnuti

ATTIVITA' ANTIMICOTICA DEI FLUIDI

LISOZIMA

Scompagina lo strato glicoproteico più esterno della parete della cellula fungina

Possiede attività fungistatica e fungicida

ATTIVITA' ANTIMICOTICA DEI FLUIDI

CERUME

Possiede attività antimicotica

FAGOCITOSI

I fagociti interagiscono con le cellule fungine secondo varie modalità:

- Fagocitano gli elementi non eccessivamente grandi (lieviti, conidi, frammenti di ife) e li digeriscono
- I fagociti neutrofili possono anche agire per degranulazione nei confronti di miceti di maggiori dimensioni, scaricando addosso al fungo molecole ad attività citocida
- Alcuni fagociti possono ingerire il micete senza ucciderlo ma anzi favorendone la crescita al suo interno e la conseguente diffusione nell'organismo

La fagocitosi è il più importante meccanismo di difesa anti-fungina

I tipi cellulari prevalentemente coinvolti sono i polimorfonucleati ed i macrofagi

FATTORI LEGATI ALL'OSPITE

- La componente sebacea della pelle (fattore geneticamente determinato) risulta importante nella predisposizione alle micosi superficiali e cutanee
- Negri e Filippini sono più soggetti dei bianchi a contrarre Coccidioidomicosi
- Gli estrogeni sembrano inibire la crescita dei dermatofiti
- *Histoplasma capsulatum* causa malattia altamente letale nel neonato
- *Histoplasma capsulatum* causa malattia più frequentemente negli adulti maschi che nelle donna

FATTORI SIERICI

Proteine chelanti del siero inibiscono la crescita di miceti *in vitro*

TRASFERRINA e LATTOFERRINA saturano o rendono indisponibile il ferro metallico, elemento essenziale per il metabolismo fungino

TRASFERRINA e LATTOFERRINA inibiscono la crescita fungina mediante effetto citocida sulla cellula fungina

Nei pazienti leucemici in fase di granulocitopenia, la ridotta capacità da parte delle proteine chelanti del siero di sottrarre ferro, favorisce l'insorgenza di micosi nel paziente

IMMUNITA' UMORALE

L'immunità anticorpale è considerata meno importante dell'immunità cellulo-mediata nella risposta alle infezioni micotiche

Pazienti con deficit di immunoglobuline non sono generalmente predisposti allo sviluppo di micosi invasive

Nelle infezioni ad eziologia fungina la produzione anticorpale risulta evidente dopo 10-14gg

Un certo grado di protezione viene esercitato dalla somministrazione di sieri immuni

IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA

I soggetti immunocompetenti venuti a contatto con un antigene fungino acquisiscono una ipersensibilità ritardata di tipo IV evidenziabile in 10-15gg dopo l'infezione

L'intradermoreazione con estratti fungini omologhi determina una reazione simile a quella osservabile con la tubercolina

L'attivazione dei fagociti effettori (macrofagi e leucociti polimorfonucleati) rappresenta l'evento principale dell'immunità cellulare mediata dai linfociti T ed è responsabile dell'eradicazione o stabilizzazione delle micosi negli ospiti immunocompetenti

FAGOCITOSI

Nella difesa contro le micosi il principale ruolo viene svolto dai fagociti e dai neutrofili

I pazienti neutropenici sono particolarmente predisposti alle micosi invasive

I macrofagi alveolari sono importanti nel distruggere i conidi inalati

MALATTIE CAUSATE DA MICETI

Nell'ambiente esistono centinaia di migliaia di specie fungine ma solo 50 sono patogene per l'uomo

MICOLOGIA MEDICA è la disciplina che si occupa dei funghi patogeni per l'uomo

Le malattie causate da questi funghi sono dette MICOSI

MICOSI

A seconda che l'agente eziologico della micosi sia un micete normalmente presente nell'organismo oppure penetri nell'organismo dall'esterno, le micosi si distinguono in:

MICOSI ENDOGENE

MICOSI ESOGENE

MICOSI

A seconda della sede di localizzazione dell'infezione le micosi esogene si distinguono in:

SUPERFICIALI

CUTANEE

SOTTOCUTANEE

PROFONDE O SISTEMICHE

PATOGENESI DELLE MICOSI SUPERFICIALI

Nelle micosi superficiali il contagio si verifica per contatto del micete con la cute e gli annessi cutanei, anche se sembra necessario il concorso di un trauma locale, anche lieve, quale un semplice sfregamento.

PATOGENESI DELLE MICOSI SOTTOCUTANEE

Nelle micosi sottocutanee l'infezione è mediata da ferite provocate da spine o schegge contaminate e richiede quindi sempre una penetrazione attraverso un trauma

PATOGENESI DELLE MICOSI PROFONDE

Nelle micosi profonde la via di penetrazione principale è quella aerogena e la prima localizzazione del micete avviene a livello polmonare.

La gravità dell'infezione è strettamente correlata allo stato immunologico dell'ospite e al numero di cellule fungine inalate.

Via di penetrazione alternativa è rappresentata dalla via digestiva, dove è necessaria una stasi intestinale per permettere l'immissione del micete nel circolo ematico e/o linfatico attraverso la mucosa

MICOSI SUPERFICIALI

Interessano solamente lo strato corneo dell' epidermide e gli annessi cutanei (peli, capelli e unghie).

L'individuo infettato sviluppa una scarsa o nulla risposta immunitaria ed il danno che ne riceve è prevalentemente estetico

Gli agenti eziologici sono per lo più ubiquitari nel suolo o si ritrovano come saprofiti nell'uomo

MICOSI CUTANEE

Si definiscono micosi cutanee le infezioni fungine che interessano la cute ed i suoi annessi (peli, capelli ed unghie) e/o le mucose (micosi muco-cutanee)

Le micosi che interessano la cute ed i suoi annessi vengono causate dai DERMATOFITI

Le micosi muco-cutanee vengono causate dal genere *Candida*

MICOSI SOTTOCUTANEE

Sono prodotte da saprofiti del suolo e dei vegetali che penetrano nei tessuti sottocutanei mediante impianto traumatico (spine o schegge infette)

Si manifestano sotto forma di:
ASCESSI
GRANULOMI
ULCERE CUTANEE

CARATTERISTICHE DELLE MICOSI SISTEMICHE O PROFONDE

Penetrazione per via inalatoria

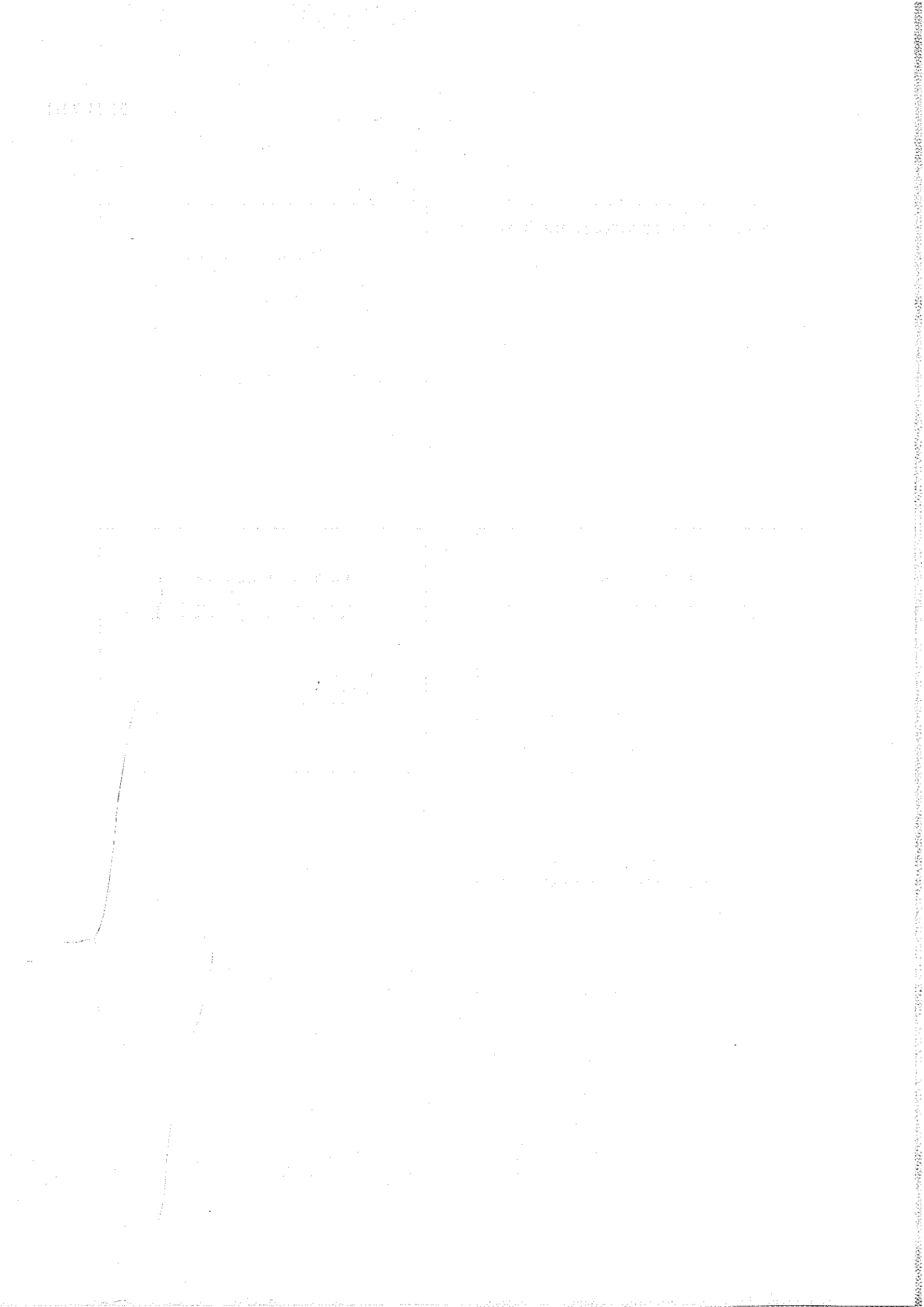
Sede primitiva di infezione: polmone

Infezione primaria asintomatica, autolimitante e comunque di breve durata

Conferimento all'ospite di un elevato grado di resistenza specifica alle reinfezioni

Infezione secondaria sistemica in ospiti in condizioni di immuno-compromissione

Nell'infezione secondaria tropismo di organo diverso per i diversi miceti



MICOPLASMI

Le più piccole cellule capaci di vita autonoma

Denominati un tempo PPLO = Pleuropneumonia-Like Organisms

Piccole dimensioni (0,2 – 0,3 µm di diametro quando hanno forma sferica)

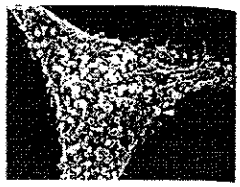
Morfologia estremamente variabile (sferica, filamentosa)

Assenza di parete cellulare rigida

Presenza di membrana cellulare a struttura lipoproteica trilaminare con contenuto di steroli

Gram-negativi

MICOPLASMI



MICOPLASMI

Spesso confusi con le " forme L" dei batteri

Scarsa quantità di materiale genetico (5-10 x10^8 daltons)

Si riproducono per scissione binaria e raramente per gemmazione, nel qual caso la "gemma" può non ricevere un genoma completo

La replicazione del genoma e la divisione del citoplasma possono non essere sincronizzate

CARATTERISTICHE COLTURALI

Microrganismi aerobi o aerobi-anaerobi facoltativi

I micoplasmi presenti nel cavo orale crescono meglio in anaerobiosi (95% di N_2 + 5% di CO_2)

Capacità di crescita esclusivamente in terreni arricchiti di vitamine, di precursori degli acidi nucleici, lipidi (steroli) che vengono forniti generalmente dall'aggiunta di siero animale.

In coltura formano colonie particolarmente piccole.

CARATTERISTICHE COLTURALI

- Colonie a forma di "uovo fritto" formate da una zona centrale approfondata nell'agar, opaca e granulare, corrispondente alla zona di crescita del microrganismo, e da una zona periferica, di aspetto piatto e trasparente, in cui avviene la moltiplicazione in superficie dei microrganismi.
- Per la mancanza di parete cellulare sono resistenti all'azione di penicilline, cefalosporine e altri antibiotici che interferiscono con la sintesi della parete.

PATOGENESI

Patogeni extracellulari

Aderiscono all'epitelio respiratorio ciliato mediante una proteina denominata P1.

La proteina P1, con peso molecolare di 169 kDa, è presente sulla membrana dei micoplasmi e svolge funzione di adesina.

L'azione patogena consiste nel danneggiamento degli epiteli della mucosa respiratoria e nell'immobilizzazione delle cilia vibratili, oltre all'innesco di un processo flogistico con infiltrazione di cellule mononucleate e rilascio di citochine (TNFα, IL-1 e IL-6).

Il danno sembra essere indotto dall'acqua ossigenata prodotta dal microrganismo

PATOGENESI

In vitro è capace di agglutinare globuli rossi di cavia

Produce una tossina citolitica (emolisina) capace di causare un alone di β-emolisi visibile in piastre di terreno agarizzato ricoperte di emazie di cavia.

E' capace di indurre fenomeni di autoimmunità (glicolipidi di membrana, contenenti glucosio e galattosio, con caratteristiche antigeniche comuni a cellule somatiche)

MICOPLASMI ED UREAPLASMI

I micoplasmi umani comprendono i generi

Mycoplasma

Ureaplasma

(micoplasmi in grado di idrolizzare l'urea)

MICOPLASMI

In vivo si moltiplicano sulla superficie delle cellule degli epiteli mucosi, senza penetrare all'interno delle cellule.

Presenza in:	uomini	insetti
	mammiferi	piante
	rettili	acqua
	uccelli	suolo

Possono comportarsi come: commensali, parassiti, patogeni

Genere *Mycoplasma*

Nell'uomo sono state dimostrate 6 specie di *Mycoplasma:*

M.pneumoniae

M. salivarium

M.hominis

M.genitalium

M.orale

M.incognitus

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma pneumoniae:
agente eziologico della polmonite atipica primaria

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma salivarium:
agente eziologico di infezioni periodontali
Presente nelle tasche gengivali

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma hominis:
Comune commensale dell'apparato genito-urinario.

Associato ad alcune patologie dell'apparato genitale dell'adulto e del tratto respiratorio del neonato

Può essere trasmesso dalla madre al feto durante la gravidanza o al momento della nascita

Genere *Mycoplasma*

M.genitalium
Normale commensale dell'apparato genito-urinario

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma orale:
non patogeno, presente nella normale flora delle prime vie aeree

Genere *Mycoplasma*

Mycoplasma incognitus:
isolato da reperti autoptici di pazienti affetti da AIDS a rapida progressione

Genere *Ureaplasma*

Attualmente questo genere comprende 5 specie di cui solo *U.urealyticum* può essere ritrovato nell'apparato respiratorio e genitale dell'uomo.

POLMONITE DA MICOPLASMI *(Mycoplasma pneumoniae)*

polmonite atipica primaria:
una delle più comuni cause di malattia a carico del tratto respiratorio:

Trasmessa mediante la formazione di aerosol

Frequentemente asintomatica

Raramente causa di broncopolmonite

Colpisce soprattutto neonati e bambini

POLMONITE DA MICOPLASMI
(Mycoplasma pneumoniae)

Sintomi iniziali: febbre superiore a 39°, senso di freddo, malessere generale, congestione nasale, tosse non produttiva

Sintomi polmonari: escreato mucoide o mucopurulento, frequente otalgia, Rx toracica tipica per broncopolmonite

Malattia in genere autolimitante con risoluzione della sintomatologia dopo 3-10gg.

POLMONITE DA MICOPLASMI
(Mycoplasma pneumoniae)

Risoluzione del quadro radiologico più lenta rispetto alla risoluzione clinica della malattia (10gg – 6 settimane)

Rare le complicazioni:
anemia emolitica
diarrea, epatite
mialgia, artralgia, artrite
miocarditi, pericarditi
eritemi
meningo-encefalite
neuropatie
deficit motori

POLMONITE DA MICOPLASMI
(Mycoplasma pneumoniae)

Le complicanze neurologiche possono essere determinate dall'invasione del sistema nervoso centrale da parte del microrganismo ma anche dalla presenza di anticorpi circolanti verso il tessuto cerebrale (analogia tra glicolipidi di membrana del micoplasma e delle cellule nervose)

Alcuni stati di immunodeficienza (ipogammaglobulinemia) predispongono ad un decorso più serio le infezioni da micoplasmi.

Rare sono le infezioni fulminanti.

RISPOSTA IMMUNITARIA

Produzione di IgM e successiva produzione di IgG titolabili mediante prove di fissazione del complemento

Scarsa attività protettiva da parte di tali anticorpi.

Presenza di IgA nelle secrezioni respiratorie (con attività protettiva)

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza massima in individui di età compresa tra 5 e 15 anni

Periodo di incubazione relativamente lungo (2-3 settimane)

Diffusione ubiquitaria

Periodo di maggiore incidenza autunni/inverno

Contagio interumano per aerosol

DIAGNOSI

Identificazione di *M.pneumoniae* da liquido di lavaggio bronchiale in terreno arricchito (colonie a uovo fritto)

Identificazione biochimica (utilizzazione di glucosio, arginina, urea)

Ricerca di antigeni specifici (ELISA)

Identificazione della sequenza del genoma batterico (PCR)

TERAPIA

Tutti i micoplasmi sono insensibili al trattamento con antimicrobici attivi sulla parete.

Farmaco di elezione nella terapia della polmonite da *M.pneumoniae* le tetracicline e l'eritromicina, dove la scomparsa dei sintomi non si accompagna all'eradicazione del microrganismo.

Mycoplasma hominis

Isolato da apparati genitali maschili e più frequentemente femminili asintomatici

La percentuale di colonizzazione varia in rapporto all'età, razza, abitudini sessuali e livello socio-economico

Le percentuali di colonizzazione sia del sesso maschile che di quello femminile sono correlate all'attività sessuale (partners diversi)

Le infezioni da micoplasmi sono trasmissibili sessualmente.

Mycoplasma hominis

Responsabile di:

- endometriti
- infezioni corion-amniotiche
- rottura precoce delle membrane
- scarso sviluppo del neonato
- infertilità

Mycoplasma hominis

La patogenicità dei micoplasmi è controversa; infatti sono quasi sempre isolati insieme ad altri patogeni dell'apparato genitale come *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* e Streptococchi di gruppo B.

Mycoplasma hominis

Può essere isolato dal sangue in donne che hanno partorito (sia con parto fisiologico che cesareo), in seguito a risalita del microrganismo, dal sito di colonizzazione (vagina) alle membrane placentari e al liquido amniotico.

Infezioni amniotiche silenti possono essere evidenziate sia dalla risposta anticorpale che dall'isolamento del batterio dal circolo.

Isolamento di micoplasma e titolo anticorpale elevato risulta associato a riduzione del peso del neonato alla nascita.

Ureaplasma urealitycum

E' associato ad aborto spontaneo, parto prematuro e natimortalità.

E' forse causa di uretriti non gonococciche e non clamidiali

E' raro l'isolamento di micoplasmi tra i bambini nati da madri che presentavano colonizzazione genitale.

Può essere isolato dal sistema nervoso centrale dove causa meningiti silenti o sintomatiche nel neonato.

Ureaplasma urealitycum

Produce fosfolipasi, enzima capace di idrolizzare fosfolipidi con rilascio di acido arachidonico.

E' ipotizzabile che l'infezione dell'apparato genitale femminile possa indurre rilascio di acido arachidonico dalle membrane amniotiche con conseguente produzione di prostaglandine, che potrebbero indurre un travaglio prematuro.

MC 2

ASPERGILLI

ASPERGILLI

Tollerano bene le elevate temperature (oltre i 50°C) e sono quindi presenti negli ambienti con attiva decomposizione, in cui si ha riscaldamento per fermentazioni batteriche.

Spesso l'infezione viene riscontrata solamente a livello autoptico.

L'aspergillosi viene sempre contratta da sorgenti esogene

ASPERGILLOSI

Infezione che può riguardare sia l'uomo che l'animale

Viene così definita sia la malattia tissutale invasiva che la malattia allergica causata da miceti del genere *Aspergillus*.

Gli Aspergilli sono funghi non dimorfi di cui si conosce solo la forma miceliale

ASPERGILLOSI

A.fumigatus (90%)

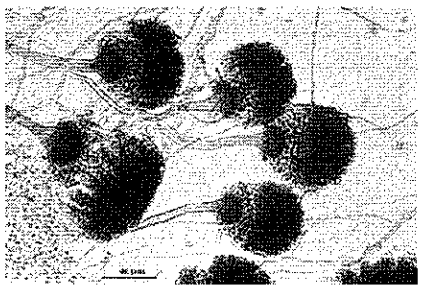
A.flavus, A.niger, A.nidulans (8%),

A.terreus, A.ochraceus e *A.clavatus* (2%).

E' parassita di uccelli in cui induce infezioni polmonari mortali

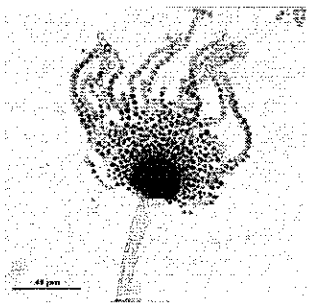
Nelle pecore e nei bovini può causare aborto

ASPERGILLUS



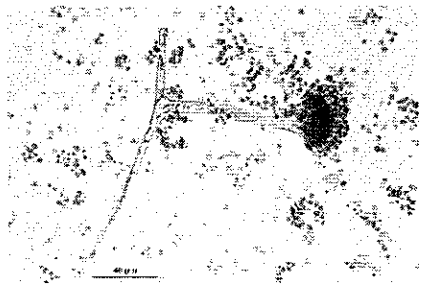
Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

ASPERGILLUS



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

ASPERGILLUS



MECCANISMI DI AZIONE PATOGENA

I conidi aspergillari inalati, vengono fagocitati dai macrofagi alveolari e dai neutrofili, che generalmente sono in grado di distruggerli, anche se alcuni possono sfuggire al killing, soprattutto se l'inalazione è massiva

Il legame avviene tra la chitina, presente sulla parete fungina, e una lectina, presente sulla membrana dei macrofagi, con funzione di recettore

Gli aspergilli possiedono uno spiccato tropismo per il sistema vascolare attraverso il quale migrano al sistema nervoso centrale (meningiomi) al cuore (infarto del miocardio) ai reni ed al fegato

SINDROMI CLINICHE DA INFEZIONE DA ASPERGILLI

Le aspergillosi possono manifestarsi in varie forme:

- **invasiva primaria**
- **invasiva secondaria**
- **non invasiva secondaria**
- **broncopolmonare primaria allergica**
- **otomicosi od otiti esterne**
- **naso-orbitali**
- **cutanee**

SINDROMI CLINICHE DA INFEZIONE DA ASPERGILLI

Forma invasiva primaria:
può manifestarsi anche in soggetti sani sottoposti a prolungata e massiccia esposizione ai conidi aspergillari. Dissemina in vari distretti e può avere esito fatale

Forma invasiva secondaria:
si manifesta nei pazienti immunocompromessi evolvendo in disseminazione cerebrale e renale

Entrambe le forme invasive si manifestano con sintomi di broncopolmonite o come masse singole ad aspetto simil-tumorale con febbre, tosse e leucocitosi.

TAC e RMN possono risolvere il dubbio diagnostico

ASPERGILLOSI INVASIVA

E' la forma più frequente di aspergillosi

Si sviluppa soprattutto in pazienti:

- Affetti da leucemia (5-25%)
- Riceventi trapianto allogenico di midollo (10%)
- Riceventi trapianto di organo
- Affetti da AIDS

Forma rara nel paziente immunocompetente

ASPERGILLOSI INVASIVA

Sono state descritte 4 forme cliniche di aspergillosi invasiva:

- Polmonare (la più diffusa)
- Tracheo-bronchiale
- Rino-sinusale
- Disseminata

SINDROMI CLINICHE DA INFEZIONE DA ASPERGILLI

Forma non invasiva secondaria:

si instaura in una cavità polmonare preesistente quale cavità ascessuale o caverna tubercolare formando **aspergilloma**.

Agenti eziologico sono *A. fumigatus* ed *A.niger*.

Sintomi sono rappresentati da tosse ed emottisi (che va dalla striatura ematica dell'espettorato a vere emorragie con esito fatale)

SINDROMI CLINICHE DA INFEZIONE DA ASPERGILLI

Aspergillosi broncopolmonare primaria allergica:

si manifesta in soggetti precedentemente sensibilizzati, che vengano a contatto con i conidi aspergillari.

Il danno tissutale è riferibile alla reazione immunitaria dell'ospite. I pazienti producono reagine (IgE) nei confronti degli allergeni e in seguito a stimoli successivi il complesso antigene-anticorpo causa l'attivazione delle mastcellule con rilascio di istamina e conseguente broncospasmo e formazione di muco nei bronchioli.

Risulta spesso associata a fibrosi cistica

SINDROMI CLINICHE DA INFEZIONE DA ASPERGILLI

Otomicosi od otiti esterne:

da *A.niger*. sono di frequentissimo riscontro clinico. Sintomi sono prurito, dolore, edema ed eritema

Forme naso-orbitali:

dovute alla formazione di aspergillomi nelle cavità nasali; sono rare e richiedono rimozione chirurgica. Simulano nella sintomatologia la sinusite batterica

Le forme cutanee:

possono essere sia primarie che secondarie: le prime possono simulare dermatomicosi e si manifestano soprattutto in ustionati e nelle piaghe da decubito o nei paraplegici; le seconde sono la conseguenza di una forma invasiva

TERAPIA

L' aspergillosi, nella forma invasiva è una malattia molto grave spesso con esito fatale.

Amphotericina B associata a 5-fluorocitosina per le forme invasive

Nystatina per uso topico nelle forme di otomicosi

DIAGNOSI

Se si ha sospetto di Aspergillosi invasiva è indispensabile una pronta indagine radiologica dei polmoni, dei seni o del cervello.

Endoscopia nasale o broncoscopia è indispensabile nei pazienti con sospetta rinosinusite o affezione polmonare aspergillare.

Lavaggio bronco-alveolare o aspirati endotracheali vengono utilizzati sia per l'osservazione microscopica che per l'esame colturale.

DIAGNOSI

Diagnosi istologica: mediante colorazione ematossilina-eosina, Gomori e Gridley.

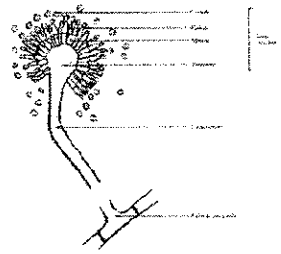
Esame citologico: la presenza di cristalli di ossalato di calcio sono indicativi dell'infezione da *Aspergillus*.

Esame colturale: è indispensabile per l'identificazione di specie (Agar Sabouraud per la crescita del genere *Aspergillus*, agar-malto per la differenziazione morfologica delle colonie).

CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE DI *Aspergillus*

- Ife sottili, settate con ramificazione dicotomica, a parete poco spessa
- Il **conidioforo** è una ramificazione dell'ifa che origina da una **cellula del piede**, segmento cellulare del micelio, che termina con un apice dilatato detto **vescicola**
- La vescicola è generalmente clavata ed il suo lume continua con quello del conidioforo, essendo rara la presenza di un setto
- La vescicola è ricoperta totalmente o parzialmente da **metule**, strutture sterili che supportano le fialidi
- **Vescicole, metule, fialidi e conidi** vanno a costituire la **testa conidiale**

CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE DEL GENERE *Aspergillus*



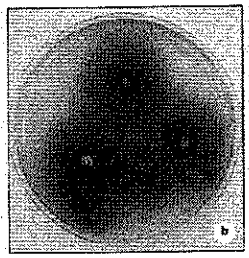
CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE DI *Aspergillus*

- Alcune specie possono produrre **cellule di Hülle**, cellule a parete molto spessa e liscia, disposte singolarmente o in corte catene
- Alcune specie possono produrre **sclerozi**, ammassi globosi e compatti di ife

Aspergillus fumigatus

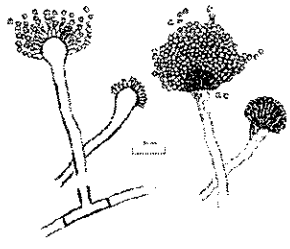
- Micete ubiquitario
- Principale responsabile di aspergillosi invasiva e non invasiva
- Responsabile anche di aspergillosi nel pollame

Aspergillus fumigatus

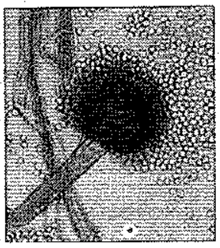


A. fumigatus: colonie dopo una settimana di crescita su Czapek Dox Agar

Aspergillus fumigatus



Aspergillus fumigatus



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

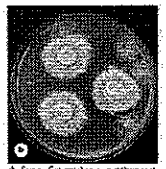
Aspergillus fumigatus

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus flavus

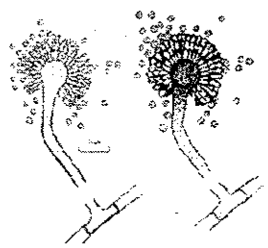
- Micete ubiquitario
- E' la seconda specie per frequenza di isolamento in infezioni umane
- Causa di aspergillosi invasiva nell'ospite immunocompromesso
- Responsabile di micosi a carico dei seni paranasali

Aspergillus flavus



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus flavus



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

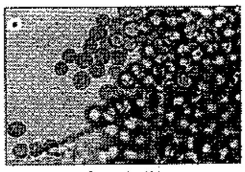
Aspergillus flavus

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus flavus

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Aspergillus flavus



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

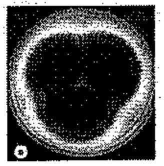
Aspergillus flavus

Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C. Chezzi, G. Dettori, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

Aspergillus niger

- Micete ubiquitario riscontrabile più frequentemente nelle regioni calde
- Spesso isolato in laboratorio come contaminante
- E' la terza più frequente specie associata ad aspergillosi polmonare
- Può causare aspergilloma
- Frequente agente di otomicosi

Aspergillus niger

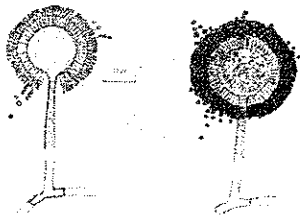


Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Aspergillus niger

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Aspergillus niger



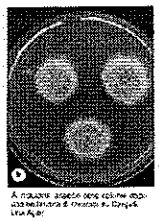
Aspergillus niger

Aspergillus niger

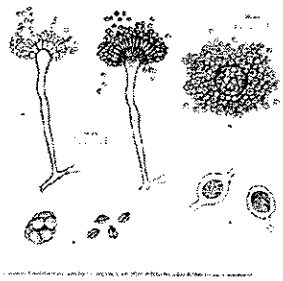
Aspergillus nidulans

- Distribuzione ubiquitaria
- Frequentemente contaminante
- Può essere responsabile di aspergillosi umane(otomicosi e onicomicosi) ed animali

Aspergillus nidulans



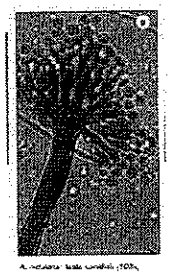
Aspergillus nidulans



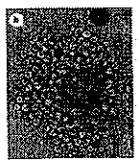
Aspergillus nidulans

Aspergillus nidulans

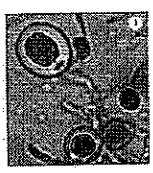
Aspergillus nidulans



Aspergillus nidulans



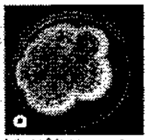
Aspergillus nidulans



Aspergillus clavatus

- Micete a distribuzione ubiquitaria
- Raramente patogeno per l'uomo
- Può essere causa di onicomicosi

Aspergillus clavatus



Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

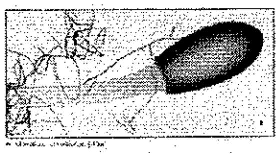
Aspergillus clavatus

Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus clavatus

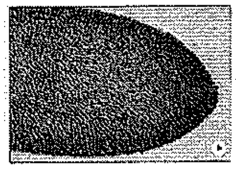
Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus clavatus



Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Aspergillus clavatus

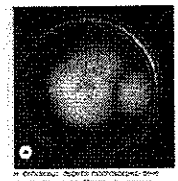


Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

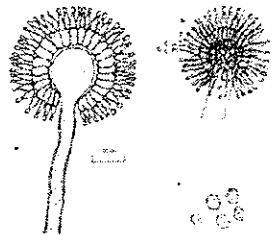
Aspergillus ochraceus

- Micete ubiquitario
- Raramente patogeno

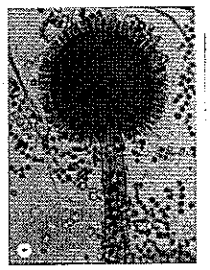
Aspergillus ochraceus



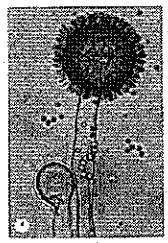
Aspergillus ochraceus



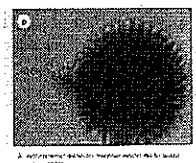
Aspergillus ochraceus



Aspergillus ochraceus



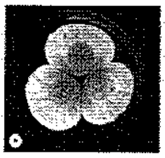
Aspergillus ochraceus



Aspergillus terreus

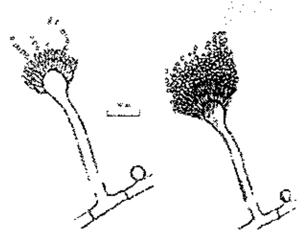
Generalmente micete saprofita, può occasionalmente risultare patogeno per l'uomo e per gli animali

Aspergillus terreus



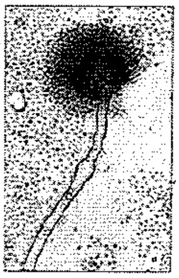
Da: Atlante di Micologia Medica: S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi. Systems

Aspergillus terreus



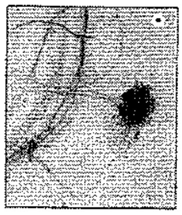
Da: Atlante di Micologia Medica: S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi. Systems

Aspergillus terreus



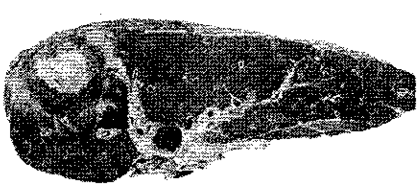
Da: Atlante di Micologia Medica: S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi. Systems

Aspergillus terreus



Da: Atlante di Micologia Medica: S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi. Systems

ASPERGILLOMA



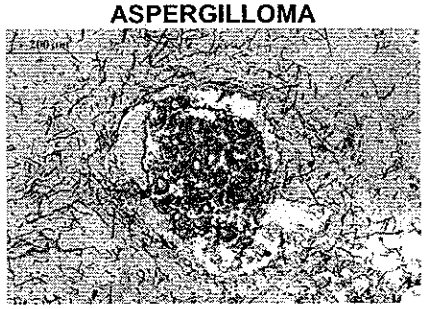
ASPERGILLOMA

ASPERGILLOMI

Sezione di tessuto polmonare con evidenti aspergillomi da *Aspergillus fumigatus*.

Colorazione: impregnazione argentica secondo Gomori (Grocott's methenamine silver =GMS)

ASPERGILLOMA



TERAPIA

La terapia antifungina specifica dell'aspergillosi contempla la somministrazione di amfotericina B

A. terreus è resistente all' amfotericina B e viene pertanto trattato con voriconazolo, più efficace e meno tossico dell' amfotericina B

NOTE
Questo materiale non può essere distribuito, modificato o pubblicato né in forma cartacea, né su un sito, né utilizzato per motivi pubblici o commerciali.

E' possibile utilizzare il materiale solo per motivi personali e non commerciali, purché ogni copia di questo materiale preservi tutti i diritti di copyright e di proprietà intellettuale, sempre dopo richiesta rivolta ai Docenti responsabili.

CHLAMYDIA

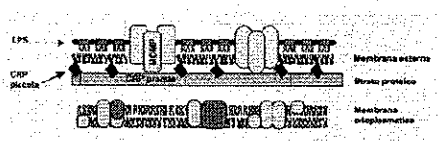
- Un tempo considerati virus per le piccole dimensioni
- Di forma rotondeggiante o ovalare con proiezioni a carico di un solo emisfero (non se ne conosce la funzione)
- Parassiti endocellulari obbligati nelle cellule permissive
- Gram-negativi (meglio evidenziabili con Giemsa)
- Parete cellulare rigida con peptidoglicano sostituito da proteine ricche di cisteina

CHLAMYDIA

CHLAMYDIA

- Involucro esterno costituito da una componente lipopolisaccaridica (LPS) e da una proteina denominata MOMP (39.000/45.000 dalton) con probabile funzione di "porina"
- Rigidità della parete (ponti disolfuro tra le molecole MOMP e residui di cisteina nella molecola proteica)
- Non producono ATP (utilizzano quello della cellula parassitata)
- Genoma di $660x10^6$ dalton

CHLAMYDIA



Schema della probabile organizzazione degli involucri esterni di *Chlamydia*.
LPS = Lipopolisaccaride (endotossina); MOMP = *major outer membrane protein*; CRP = *cysteine-rich protein*

CICLO VITALE

Ciclo vitale dimorfico contempla due forme morfologiche distinte:

- un corpo elementare (CE) infettante, per la sopravvivenza extracellulare
- corpo reticolare (CR) non infettante, per la moltiplicazione intracellulare.

CORPO ELEMENTARE

Il **corpo elementare (CE)** è piccolo, rotondeggiante e denso

- si lega ai recettori presenti sulla superficie delle cellule dell'epitelio mucoso mediante legame delle MOMP
- penetra con un processo detto di "endocitosi selettiva per il parassita"
- penetrato nel fagosoma inibisce la fusione del fagosoma con i lisosomi cellulari impedendo la lisi intracellulare.
- Clamidie inattivate al calore o rivestite di anticorpi vengono invece subito uccise dalla fusione del fagosoma con il lisosoma

CORPO RETICOLARE

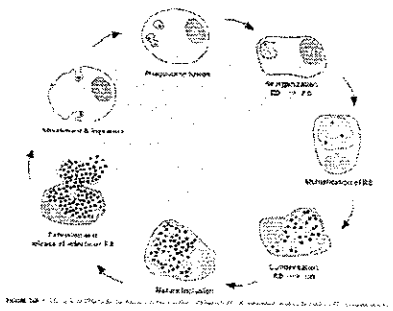
Dopo 6-8 ore dall'entrata nella cellula la maggior parte dei corpi elementari si idratano, si accrescono e si trasformano in forme metabolicamente attive: **i corpi reticolari (CR)**

CORPO RETICOLARE

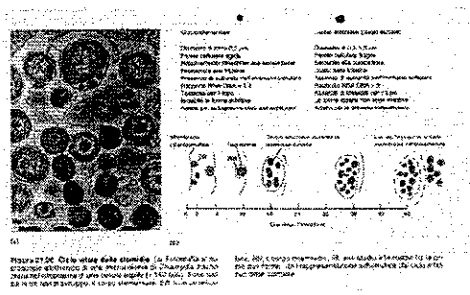
I CR sintetizzano DNA, RNA e proteine ma utilizzano l'ATP della cellula.

- Si dividono per scissione binaria per le successive 18-24 ore
- Il fagosoma in cui si accumulano viene detto "inclusione" ed è visibile al microscopio ottico
- Dopo circa 24 ore i corpi reticolari vanno incontro a condensazione riformando CE che vengono liberati per autolisi cellulare
- I corpi reticolari sono sprovvisti di potere infettante mentre i CE sono capaci di infettare altre cellule

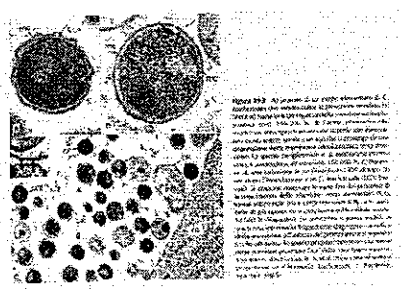
CICLO VITALE



CICLO VITALE

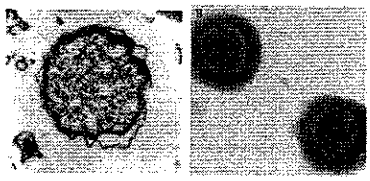


CHLAMYDIA



CHLAMYDIA

CHLAMYDIA



A corpo reticolare B corpo elementare

CARATTERISTICHE ANTIGENICHE

- Antigeni lipopolisaccaridici (LPS) comuni con altri batteri
- Antigeni specifici di genere e specie presenti nelle MOMP

PATOGENESI

- Non è stata identificata alcuna tossina specifica.
- Le malattie causate da Clamidia tendono a cronicizzare, in quanto non sono capaci di evocare una risposta immunitaria del tutto efficace

Genere *Chlamydia*

Comprende 4 diverse specie

C.trachomatis	Parassita dell'uomo e raramente del topo
C.pneumoniae	Parassita dell'uomo
C.psittaci	Parassita di uccelli e mammiferi (raramente trasmessa all'uomo)
C.pecorum	Parassita esclusivo di ovini e bovini

Chlamydia trachomatis

Principale infezione umana da *Chlamydia*

Se ne conoscono 3 biovar:

1. Tracoma
2. Linfogranuloma venereo
3. Polmonite murina

Cellule della mucosa del tratto respiratorio, dell'uretra, della cervice, dell' endometrio, delle tube di Falloppio, del retto e della congiuntiva possiedono i recettori per i CE

Chlamydia trachomatis

Conosciuti 15 sierotipi (o varianti sierologiche o serovar) sulla base di differenze antigeniche della proteina principale della membrana esterna (MOMP)

- I sierotipi A, B, Ba e C sono responsabili del tracoma endemico
- I sierotipi D, E, F, G, H, I, J, K sono agenti eziologici di infezioni genitali
- I sierotipi L_1, L_2, L_3 sono agenti eziologici del linfogranuloma venereo (LGV)

TRACOMA ENDEMICO

Congiuntivite mucopurulente che evolve in cherato-congiuntivite follicolare, con infiammazione di tutta la congiuntiva

Le congiuntive sclerotizzano e determinano retrazione interna della rima palpebrale che causa lesioni corneali traumatiche dovute allo sfregamento delle ciglia.

Segue formazione di un "panno corneale" cicatriziale anche a seguito di sovrapposizione di infezioni batteriche.

La deformità della palpebra può svilupparsi anche 20-30 anni dopo che è cessata la malattia attiva

Esita in cecità

TRACOMA ENDEMICO

Circa 500 milioni di persone nel mondo sono state infettate dal serovar tracoma e circa 9 milioni sono diventate cieche

Il tracoma è endemico in Medio-Oriente, Nord Africa ed India

Il principale serbatoio di infezione sono i bambini

TRACOMA ENDEMICO

Il tracoma si trasmette prevalentemente attraverso le lacrime, la mani, indumenti contaminati e le mosche

Nelle aree endemiche *C.trachomatis* si riscontra anche a livello respiratorio e gastrointestinale quindi il patogeno si può trasmettere anche per aereosol respiratorio e e contaminazione fecale

Risulta endemico dove sono scarse le norme igieniche

INFEZIONI GENITALI NELL'UOMO

- uretrite non gonococcica (NGU)
- uretrite post gonococcica (PGU)
- congiuntivite da inclusioni (o da corpi inclusi o paratracoma)

INFEZIONI GENITALI NELL'UOMO

L'uretrite post-gonococcica risulta da coinfezione di *N.gonorrheae* con *C.trachomatis*

Poiché il periodo di incubazione di *C.trachomatis* è più lungo di quello di Neisseria i sintomi dell'infezione da Clamidia compaiono dopo il trattamento della gonorrea.

INFEZIONI GENITALI NELLA DONNA

- infezione genitale ascendente
- uretrite asintomatica
- cervicite
- endometrite
- salpingite (causa di infertilità)
- infezione peritoneale (PID,Pelvic Inflammator Desease)
- periepatite

Nella donna le infezioni sono per lo più asintomatiche

INFEZIONI GENITALI NEL NEONATO

congiuntivite:
viene contratta, al passaggio attraverso il canale del parto, da circa il 25% dei nati da madri con infezione genitale attiva

polmonite interstiziale:
viene contratta, al passaggio attraverso il canale del parto, da circa il 10-20 dei nati da madri con infezione genitale attiva

CONGIUNTIVITE NEONATALE

Incubazione di 5-12giorni dalla nascita

La rima palpebrale diventa edematosa ed iperemica con abbondante secrezione purulenta

I neonati non trattati sono a rischio di polmonite

POLMONITE DEL NEONATO

Incubazione di 2-3 settimane dalla nascita

Alla rinite segue comparsa di una tosse caratteristica senza rialzo febbrile

LINFOGRANULOMA VENEREO

Malattia a trasmissione sessuale

Replica nei fagociti mononucleati del sistema linfatico

Iniziale comparsa di ulcera o papula a livello genitale

Infiammazione granulomatosa dei linfonodi regionali

Formazione di fistole e retrazioni cicatriziali

LINFOGRANULOMA VENEREO

Figura 4.4.1 Linfogranuloma venereo con ulcera inguinale in paziente del Centro Africa

Chlamydia pneumoniae

Agente eziologico di polmonite TWAR
(Taiwan Acute Respiratory)

Asintomatica

Andamento benigno

Autolimitante

Può risultare pericolosa per adulti debilitati e bambini piccoli

Chlamydia psittaci

Agente eziologico della ornitosi umana o Psittacosi

Trasmessa dal materiale fecale anche essiccato di colombi, pappagalli, anatre o tacchini all'uomo

L'uomo è un ospite "a vicolo cieco" cioè incapace di trasmettere l'infezione

PATOGENESI

Infezione per via inalatoria

Incubazione di 1-3 settimane

Diffusione al sistema reticolo-endoteliale di fegato e milza

Riproduzione a questo livello e produzione di necrosi focale

Colonizzazione del polmone per via ematica

Determina polmonite interstiziale con grave andamento clinico

Edema, ispessimento della parete alveolare, emorragia

PATOGENESI

Soggetti a rischio:
- Veterinari
- Lavoratori degli zoo
- Lavoratori dei negozi di animali domestici
- Addetti alla manipolazione del pollame

SINTOMATOLOGIA

mal di testa
febbre elevata
anoressia
tosse non produttiva
nausea, vomito, diarrea
epatomegalia
splenomegalia
cheratocongiuntivite follicolare

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA CHLAMYDIA

Isolamento in colture di cellule in vitro

Ricerca del DNA batterico mediante PCR

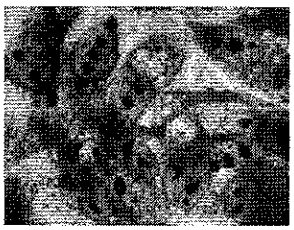
Ricerca di antigeni specifici mediante reazioni immunoenzimatiche

Nell'infezione da *Chlamydia trachomatis* la ricerca di anticorpi non ha valore diagnostico

Anticorpi presenti nelle lacrime sono invece correlati alla gravità della malattia

Nell'infezione da *C.pneumoniae* e *C. psittaci* la sierodiagnosi invece ha valore diagnostico.

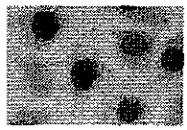
DIAGNOSI DI INFEZIONE DA CHLAMYDIA



To be seen in each cell are two inclusions with elementary bodies. (Giemsa stain)

(Foto: Prof. Elke Petersen, Universität Freiburg/Brsg.)

INFEZIONE DI CELLULE IN COLTURA CON *Clamydia trachomatis*



Cellule in coltura infettate *C. trachomatis* osservate al microscopio dopo colorazione con liquido di Lugol che evidenzia il glicogeno contenuto nelle "inclusioni"

INFEZIONE DI CELLULE IN COLTURA CON *Clamydia trachomatis*

Cellule in coltura infettate *C. trachomatis* osservate al microscopio dopo colorazione con Giemsa. Evidenti le "inclusioni" citoplasmatiche che sospingono il nucleo alla periferia della cellula

TECNICHE DI ISOLAMENTO DI CHLAMYDIA

Campione ottenuto mediante tampone o prelievo mediante rettoscopia o laparoscopia

"corpi inclusi" nelle cellule sono evidenziabili con colorazione semplice (Giemsa) o impiegando anticorpi monoclonali florescinati verso antigeni specie-specifici.

Le inclusioni (glicogeno) vengono evidenziate con colorazione con soluzione di iodio (liquido di Lugol)

Possono essere isolate su colture cellulari o con inoculazione intracerebrale nel topo

TECNICHE DI ISOLAMENTO DI CHLAMYDIA

L'isolamento ottimale si ha centrifugando i corpi elementari della Clamidia su un monostrato cellulare di cellule McCoy, HeLa 299 o BHK-21, irradiate o trattate, dopo l'infezione, con inibitori metabolici (cicloesimide 1µg/ml).

La funzione degli inibitori metabolici è quella di inibire le sintesi macromolecolari della cellula parassitata per rendere i precursori disponibili per il parassita.

TERAPIA

- Sono insensibili al trattamento con antimicrobici attivi sulla parete
- Farmaco di elezione: tetracicline
- Farmaco alternativo:eritromicina
- *Chlamydia trachomatis* è la sola specie sensibile ai sulfamidici

MC 3

CANDIDA

IL GENERE CANDIDA

Micete dimorfo

Agente eziologico delle micosi più diffuse nell'uomo

Commensale di membrane mucose del tratto digestivo, della cute, della mucosa orale e forse della mucosa vaginale

IL GENERE CANDIDA

Si sviluppa sotto forma lievitiforme sulla superficie di terreno ricco e sotto forma miceliale mentre negli strati più profondi del terreno

Gli elementi lievitiformi formano pseudoife

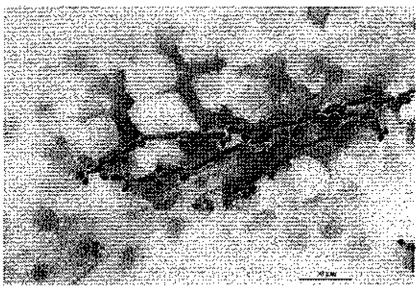
IL GENERE CANDIDA

Contrariamente a tutti gli altri funghi dimorfi *C. albicans* cresce *in vivo* sotto forma di ifa

Le altre specie patogene di Candida hanno un'elevata tendenza *in vivo* a formare pseudoife

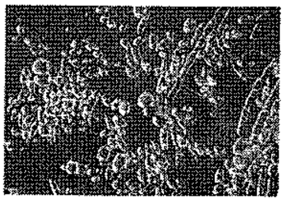
Infezione primaria viene contratta al momento del passaggio attraverso il canale del parto

CANDIDA



2007 The University of Adelaide
Last Modified 05.05.2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

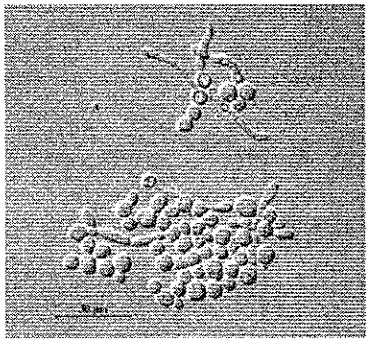
CANDIDA



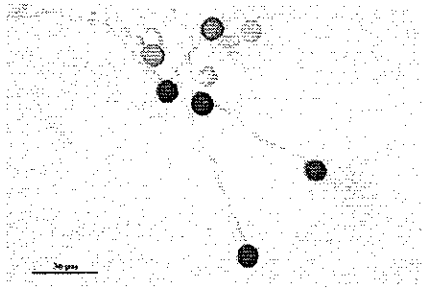
[illegible] Formazione di pseudoife in *Candida* [illegible] (x 400) [illegible] 1963.

Da: Fondamenti di microbiologia medica
R.F. Boyd
Antonio Delfino Editore

CANDIDA

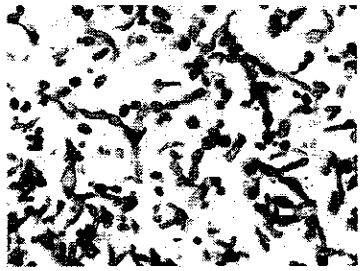


CANDIDA



CANDIDA

CANDIDA



Da Microbiologia
Murray P.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.
EdiSES

Lieviti gemmanti e pseudoife di Candida
(colorazione GMS, ingrandimento 1000X)

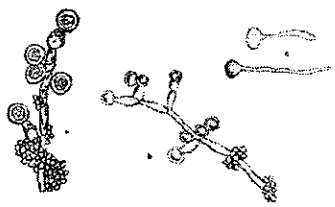
IL GENERE CANDIDA

Come commensale vive in equilibrio con altri microrganismi (soprattutto batteri)

Fattori fisiologici (età, gravidanza) patologici (macerazione della cute, traumi cutanei, ustioni, cateterismi, alimentazione parenterale, trapianti d'organo, neoplasie, diabete, trattamento con cortisonici o chemioterapici) possono alterare tale rapporto e determinare l'insorgenza di candidosi

Dati sperimentali confermano tale ipotesi: topi trattati con cortisone risultano insolitamente suscettibili a infezioni mortali da *C.albicans*

Candida albicans



DIFFERENZIAZIONE DEL GENERE CANDIDA

In base alla morfologia delle colonie, al tipo di fermentazione degli zuccheri e alle reazioni sierologiche sono state descritte 6 specie di Candida in grado di dare malattia sistemica nell'uomo.

DIFFERENZIAZIONE DEL GENERE CANDIDA

Specie di Candida responsabili di micosi sistemiche nell'uomo:

albicans
tropicalis
krusei
parakrusei
parapsilosis
glabrata (Torulopsis)

ALTRE SPECIE DEL GENERE CANDIDA

Specie di Candida di recente identificazione, responsabili di micosi nell'uomo:

kefyr
guilliermondii
lusitaniae
dubliniensis
rugosa

Sono frequentemente responsabili di **infezioni nosocomiali** e presentano resistenza innata o acquisita agli agenti antifungini convenzionali

CANDIDA COME RESPONSABILE DI INFEZIONI NOSOCOMIALI

Pazienti a più alto rischio di contrarre candidosi sistemica

- Neutropenici
- Leucemici
- Sottoposti a trattamenti chirurgici del tratto gastro-intestinale
- Nati prematuri
- Anziani

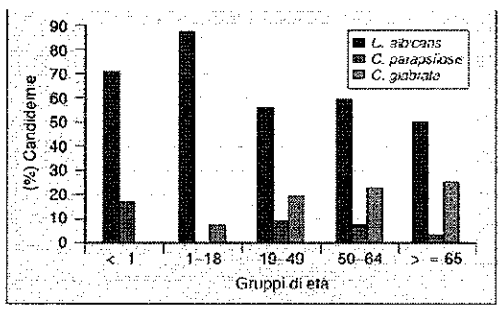
SPECIE DEL GENERE CANDIDA

C.albicans e *C.parapsilosis* sono le specie che più frequentemente causano infezioni sistemiche nei neonati e nei bambini

C. glabrata è la specie che più frequentemente causano infezioni sistemiche nell'adulto

C.parapsilosis è la specie più frequentemente isolata dalle mani degli operatori sanitari e causa della fungemia correlata all'uso dei cateteri

CANDIDEMIE

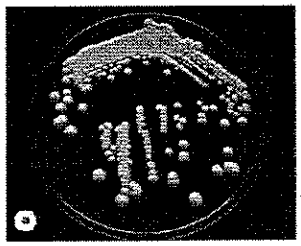


Da Microbiologia
Murray P.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.A.
EdiSES

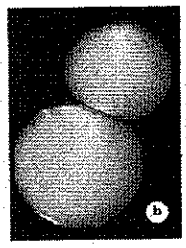
Colonie di *Candida albicans*

Su terreno agar destrosio di Sabouraud presenta crescita rapida (2-3gg) formando colonie bianco-crema tendenti all'avorio

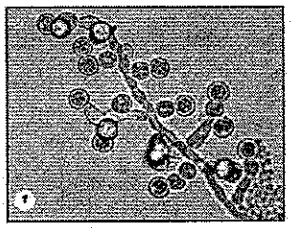
Colonie di *Candida albicans*



Colonie di *Candida albicans*



Candida albicans



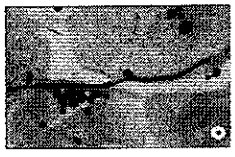
Clamidoconidi: esame microscopico a fresco

Candida albicans

Da Microbiologia
Murray P.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.A.
Ed.SES

Osservazione microscopica di *Candida albicans* in agar corn meal: evidenti grandi clamidoconidi, blastoconidi, ife e pseudoife (ingrandimento 400X)

Candida albicans



Blastoconidi e pseudoife in essudato vaginale dopo colorazione di Gram

Candida albicans

Clamidoconidi, dopo colorazione di Gram

SWITCHING FENOTIPICO

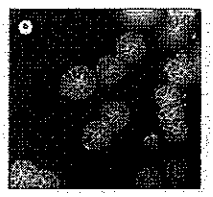
In particolari condizioni colturali sono possibili fenomeni di instabilità fenotipica (switching fenotipico), che consistono nella possibilità che le colonie possano andare incontro a variazioni morfologiche

Lo switching non comporta solo modificazioni fenotipiche delle colonie ma anche differenze:

- nella formazione di gemme e ife
- nell'espressione delle glicoproteine della parete cellulare
- nella secrezione di enzimi proteolitici
- nella sensibilità e resistenza agli antimicotici

Lo switching contribuisce alla virulenza di Candida spp.

Colonie di *Candida albicans*

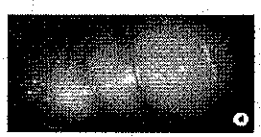


Varianti fenotipiche a cervello

Colonie di *Candida albicans*

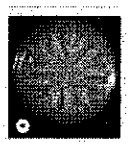
Varianti fenotipiche ad anello

Colonie di *Candida albicans*



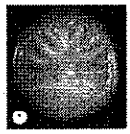
Varianti fenotipiche con ife

Colonie di *Candida albicans*



Varianti fenotipiche a stella

Colonie di *Candida albicans*

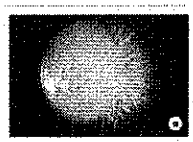


Varianti fenotipiche miste

Colonie di *Candida albicans*

Varianti fenotipiche miste

Colonie di *Candida albicans*

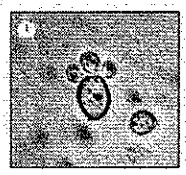


Varianti fenotipiche miste

GEMMAZIONE DI LIEVITO DI *C. albicans*

Gemmazione angolare

GEMMAZIONE DI LIEVITO DI *C. albicans*

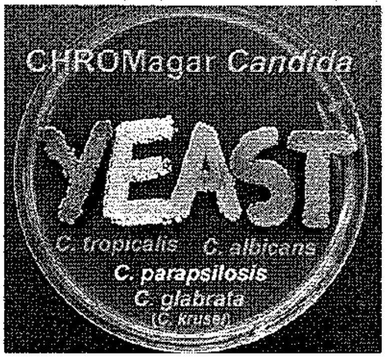


Gemmazione tripla

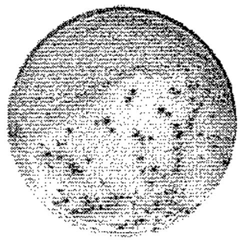
MORFOTIPI DI *C.albicans*

L'aggiunta di soluzioni cromogeniche (sali di tetrazolio rossi o blu) o poli-cromogeniche (sali di tetrazolio rossi e blu) a particolari substrati colturali può consentire una particolare caratterizzazione morfologico-tintoriale e strutturale a livello di specie e sottospecie

CANDIDA



CHROMagar *Candida*

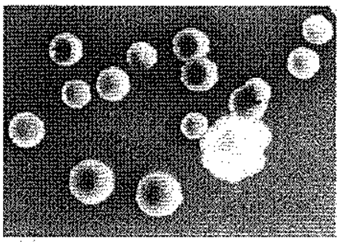


C.albicans = verde chiaro o verde medio

C.tropicalis = celeste scuro o celeste metallico

C. krusei = rosa

DIFFERENZIAZIONE DI SPECIE DI CANDIDA



Differenziazione di specie di Candida in CHROMagar. Le colonie verdi appartengono a *C albicans*, le colonie grigie a *C. tropicalis* e quelle grandi rugose rosa pallido a *C. krusei*. Le colonie lisce rosa o color malva appartengono ad altre specie di lieviti (Su questo terreno possono essere identificate solo *C. albicans*, *C tropicalis* e *C. krusei*; le altre specie presentano colonie il cui colore varia dal bianco al rosa al color malva)

Da Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

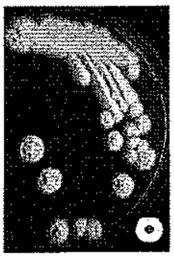
Candida tropicalis

E' uno dei principali agenti di candidosi disseminata in pazienti:

- sottoposti a trattamenti prolungati con corticosteroidi, antibiotici o citotossici
- immunocompromessi
- tossicodipendenti
- diabetici

Può far parte della normale flora muco-cutanea
Possibile l'isolamento da campioni fecali umani o animali

MORFOTIPI DI *Candida tropicalis*

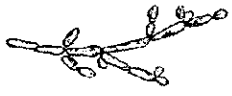


MORFOTIPI DI *Candida tropicalis*

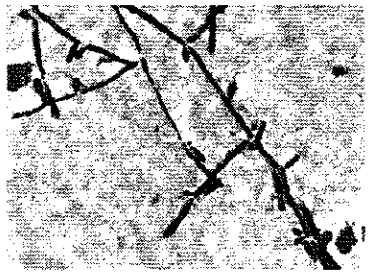
MORFOTIPI DI *Candida tropicalis*

MORFOTIPI DI *Candida tropicalis*

Candida tropicalis

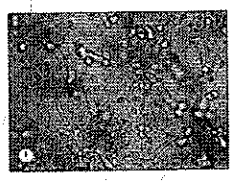


Candida tropicalis



Blastoconidi e pseudoife di *Candida tropicalis* (colorazione di Gram, ingrandimento 1000X)

Candida tropicalis

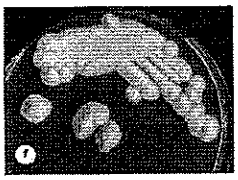


Pseudoife e blastoconidi

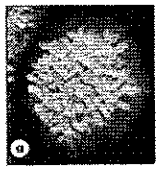
Candida krusei

- Spesso causa di candidosi sistemica e diarree infantili
- Può colonizzare il tratto gastro-intestinale, respiratorio e urinario in pazienti granulocitopenici
- Possibile l'isolamento da campioni fecali di uccelli ed altri animali

COLONIE DI *Candida krusei*



COLONIE DI *Candida krusei*

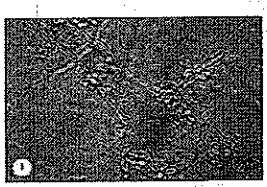


COLONIE DI *Candida krusei*

Coltura su terreno policromogenico

Candida krusei

Candida krusei



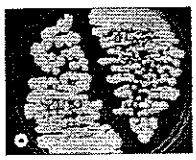
Pseudoife e blastoconidi

Candida parapsilosis

È responsabile di infezioni opportunistiche sia superficiali che sistemiche a carico di:

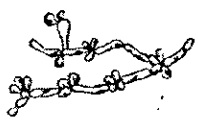
- cute
- unghie
- cuore (endocardite)
- occhio (endoftalmite)

COLONIE DI *Candida parapsilosis*

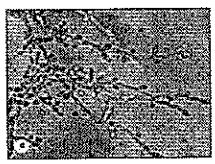


COLONIE DI *Candida parapsilosis*

Candida parapsilosis



Candida parapsilosis



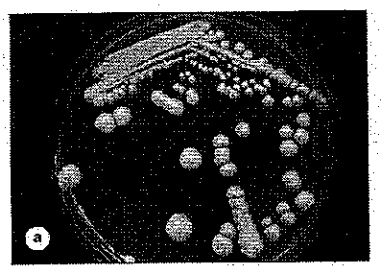
Pseudoife e blastoconidi

Candida glabrata

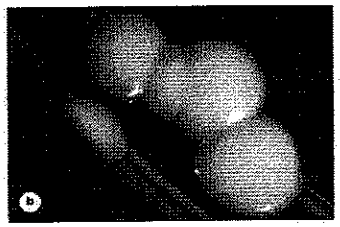
Può essere isolata:
- dalla cute
- dalla mucosa del cavo orale
- dall'apparato respiratorio
- dal tubo digerente
- dall'apparato genito-urinario

Può causare infezioni opportunistiche sia superficiali che sistemiche nel paziente immunocompromesso

COLONIE DI *Candida glabrata*

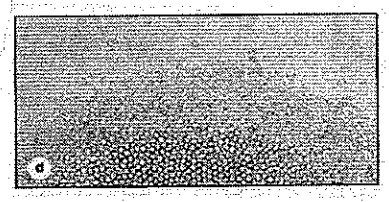


COLONIE DI *Candida glabrata*



Candida glabrata

Candida glabrata



blastoconidi

CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

E' la più frequente manifestazione clinica di micosi causata da specie del genere Candida

Per candidosi muco-cutanea si intende l'invasione primaria dei tessuti dall'esterno, non comprendendo le disseminazioni cutanee delle micosi profonde

Si manifesta con lesioni che variano da papule eritematose alla porpora, mentre forme nodulari e follicolari possono essere osservate nei tossicodipendenti

CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

Candidosi muco-cutanea congenita può presentarsi nei neonati immaturi, nati da madri portatrici di lieviti in vagina al momento del parto

CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

Micosi muco-cutanee causate da Candida:

candidosi intertriginosa
dermatite da pannolino
candidosi ungueale
candidosi del cavo orale
candidosi esofagea
stomatite da dentiera
candidosi vulvo-vaginale

CANDIDOSI INTERTRIGINOSA

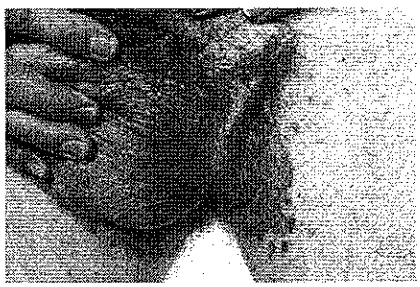
Infezione a carico di zone cutanee continuamente bagnate e macerate

Si manifesta soprattutto a livello del perineo, nelle pliche mammarie e sulle mani di soggetti sottoposti a prolungare immersioni nell'acqua (malattia professionale)

CANDIDOSI

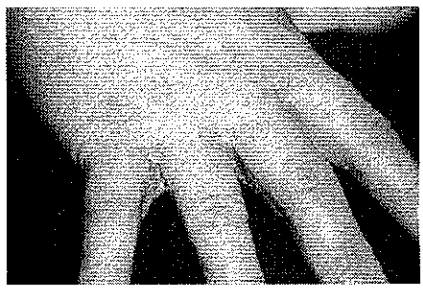
2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI

2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

DERMATITE DA PANNOLINO

Frequente nel neonato a causa di contaminazione fecale

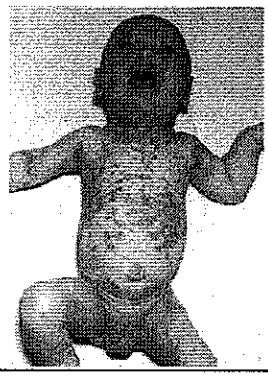
E' una dermatite da contatto mediata da molecole tossiche prodotte dal lievito, che penetrano oltre lo strato corneo dell'epitelio mentre nei tessuti sottocutanei possono formarsi pustole con infiltrati di polimorfonucleati

Si presenta con uno stato pruriginoso e successiva produzione di pustole eritematose e macule confluenti

CANDIDOSI

2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI UNGUEALE

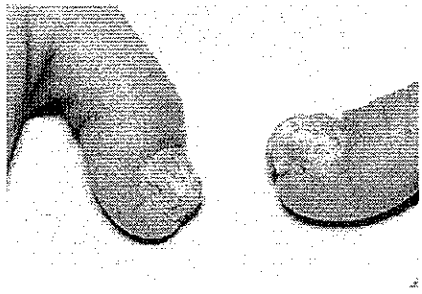
E' per lo più malattia professionale (casalinghe, lavapiatti, itticultori)

Caratteristica è la lesione ungueale riscontrabile nei bambini avvezzi a succhiarsi il dito

Va distinta dalle onicomicosi da dermatofiti

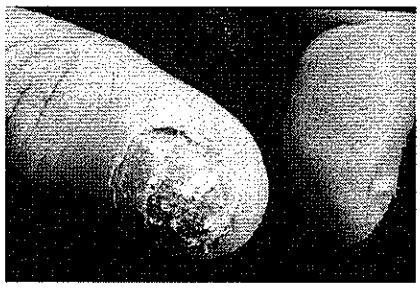
Le unghie infette sono caratterizzate da screpolatura, lisi, pigmentazione nerastra e rilievo dei margini, spesso dolenti

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI DEL CAVO ORALE

Il mughetto o candidosi pseudomembranosa acuta è una malattia tipica degli individui immunodepressi caratterizzati da sistemi immunitari incompleti (neonati) o senescenti (anziani) o compromessi (malati terminali)

La micosi è caratterizzata da placche biancastre della mucosa orale e della lingua confluenti talvolta in pseudomembrane che, rimosse, possono causare sanguinamento

CANDIDOSI DEL CAVO ORALE

Le placche sono costituite da materiale necrotico ed epitelio desquamato, parassitato da cellule lievitiformi e da elementi filamentosi che invadono massivamente la strato corneo, ma non oltrepassano quello spinoso.

La risposta infiammatoria, mediata da infiltrazione di leucociti polimorfonucleati, può essere rilevante.

La micosi non è generalmente dolorosa anche se l'erosione può provocare vere e proprie ulcerazioni.

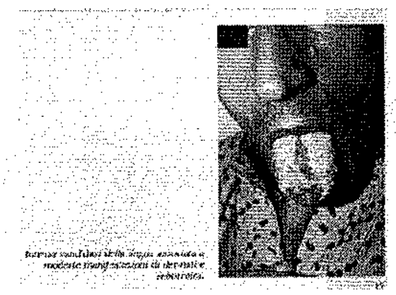
CANDIDOSI DEL CAVO ORALE

Il succhiotto incrementa l'insorgenza di candidosi orali nei bambini, non per infezione diretta ma per occlusione della mucosa buccale

Il mughetto può talvolta degenerare in lesioni delle mucose adiacenti (tratto respiratorio superiore ed esofago) soprattutto nei pazienti affetti da AIDS

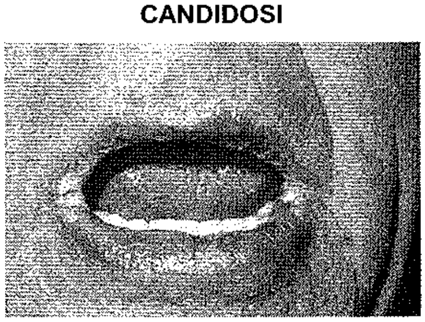
La candidosi esofagea si presenta generalmente come dolore retrosternale. Molto frequente nei pazienti affetti da AIDS, può evolvere in ascessi paraesofagei, perforazione esofagea, fistolizzazione aortico-esofagea ed emorragie gastrointestinali

CANDIDOSI DEL CAVO ORALE



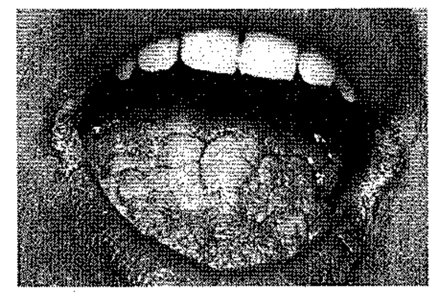
L'AIDS e i suoi problemi
Atti della Tavola Rotonda al XXVI Congresso Nazionale
Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani
Brucoli-Siracusa 22-25 Settembre 1987

CANDIDOSI



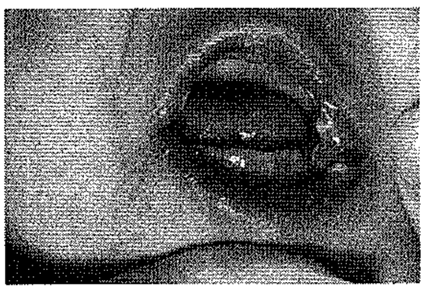
2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



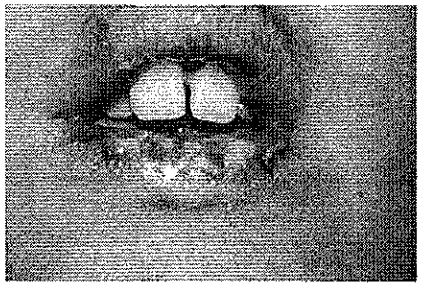
2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI

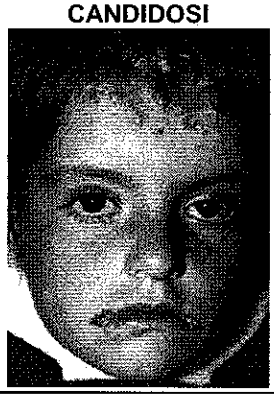


2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI

2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

STOMATITE DA DENTIERA

Riscontrata solo in tempi recenti interessa il palato superiore di circa il 50% dei portatori di protesi dentaria, soprattutto donne.

L'infiammazione è la risposta ad una massiva crescita di lieviti che aderiscono al materiale plastico della protesi

STOMATITE DA DENTIERA

Vi è correlazione diretta tra attività proteolitica dei ceppi lieviti formi e gravità dell'infezione, che sembra essere anche riferibile a piccoli traumi prodotti meccanicamente dalla dentiera

Determina iperemia puntiforme associata ad iperplasia epiteliale e lesioni nodulari e/o granulari

CANDIDOSI VULVO-VAGINALE

Si sviluppa prevalentemente durante la gravidanza e nei pazienti affetti da diabete

I sintomi sono prurito (soprattutto durante la minzione, i rapporti sessuali e gli esami ginecologici e prevalentemente nel periodo premestruale) e perdite dense, biancastre e cremose

Poco frequenti le infezioni nell'uomo, dove l'infezione viene contratta prevalentemente per via sessuale (indispensabile la sterilizzazione del partner)

CANDIDOSI VULVO-VAGINALE

Aumentata incidenza negli ultimi anni in relazione all'uso di anticoncezionali orali e di antibiotici

I lieviti diffondono in vagina a partire dal tratto gastro-intestinale

La trasmissione per via sessuale è possibile ma non prevalente (infatti in partners sessuali vengono spesso isolati biotipi diversi di ceppi della stessa specie)

CANDIDOSI VULVO-VAGINALE

Molto controversa è la questione se *C.albicans* possa essere considerata normale commensale della cavità vaginale oppure patogeno.

Nei processi patologici le cellule lievitiformi invadono i tessuti della mucosa vaginale ma non oltrepassano lo strato basale, spessa anche senza causare risposta infiammatoria

Di particolare rilievo diagnostico è il ritrovamento dai materiali patologici di cellule lievitiformi rivestite da IgA secretorie, con funzione di inibizione dell'adesività dei lieviti alle cellule epiteliali della mucosa

CANDIDOSI

2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

MECCANISMI DI DIFESA ASPECIFICI E SPECIFICI

I meccanismi di difesa specifici dell'immunità celluto-mediata sono più efficaci di quelli dell'immunità umorale, anche se una parziale protezione può essere trasferita mediante il siero.

Si suppone che le cellule di lievito del genere *Candida*, quando vengono fagocitate, rilascino mannani parietali negli interstizi cellulari dei tessuti e nell'essudato che, venendo riassorbito a livello vascolare o dei plessi capillari linfatici, arrivano, tramite i vasi afferenti, alle stazioni linfoghiandolari con immunostimolazione diretta sui linfociti B e conseguente produzione di anticorpi

MECCANISMI DI DIFESA ASPECIFICI E SPECIFICI

I deficit dell'immunità umorale che predispongono all'insorgenza di candidosi sono: ridotta produzione di IgA secretorie (che inibiscono l'adesività alle mucose), ridotta produzione di IgG, IgM e IgA sieriche, responsabili dell'opsonizzazione delle blastocellule, in caso di candidosi profonde.

I linfociti T rilasciano, durante il riconoscimento specifico di antigeni di *C.albicans*, linfochine quali Tumor Necrosis Factor (TNF), fattori chemiotattici, fattori di inibizione della migrazione fagocitaria e leucocitaria, che attraggono, immobilizzano ed esaltano l'attività dei fagociti nel sito di infezione

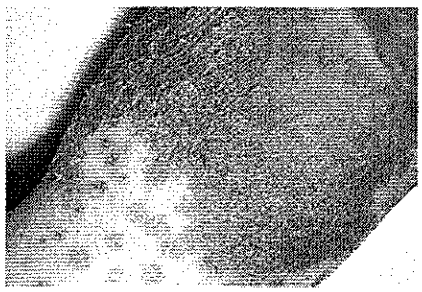
DIAGNOSI DI CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

Viene fatta su materiale patologico prelevato dalla cute (frammenti di cute, cellule di desquamazione, frammenti di unghie, materiale raccolto mediante tampone) osservato a fresco o dopo colorazione

La diagnosi microscopica diretta viene eseguita su preparati protrattati con KOH al 10% al calore, senza colorazione

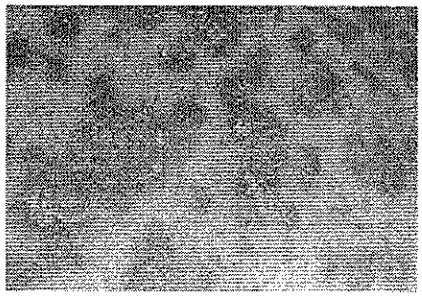
Vengono evidenziate cellule lievitiformi ovali o rotondeggianti del diametro di 3-5µm, spesso associate a pseudo-micelio ialino.

CANDIDOSI



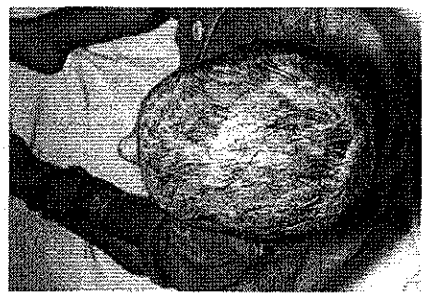
2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Elle
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Elle
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Elle
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI

Da: Fondamenti di microbiologia medica
A.F. Boyd
Antonio Delfino Editore

DIAGNOSI DI CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

La coltura si effettua su terreno agar-destrosio di Sabouraud eventualmente addizionato di antibiotici.

La maggior parte delle specie di *Candida* cresce bene sia a 25 che 37°C

Le colonie più giovani hanno aspetto liscio e consistenza cremosa mentre quelle più vecchie sono più secche, raggrinzite e con margini sfrangiati per la presenza di pseudo-miceli

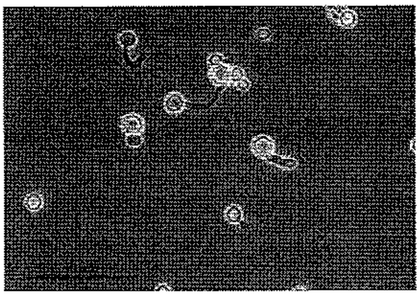
DIAGNOSI DI CANDIDOSI MUCO-CUTANEA

L'identificazione di specie del genere *Candida* si basa sulla determinazione delle caratteristiche biochimiche

Identificazione rapida di *C.albicans* può essere effettuata mediante esame microscopico a fresco valutando la capacità di blastocellule (lieviti) sospese in un siero animale a 37°C di produrre un tubo germinativo nel tempo di 2-3 ore

Recentemente sono stati perfezionati metodi rapidi di identificazione delle specie del genere *Candida* di interesse clinico più frequentemente riscontrabili che prevedono l'utilizzazione di antisieri monospecifici agglutinanti

CANDIDA



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

TERAPIA DELLE CANDIDOSI MUCO-CUTANEE

Derivati polienici (Amphotericina B e nystatina) per via sistemica

Derivati azolici (econazolo, miconazolo) per via topica

Ketoconazolo per os raggiunge buone concentrazioni nello strato corneo e nelle unghie

Nystatina e miconazolo viene impiegata nel trattamento delle micosi vulvo-vaginali

PATOGENESI DELLE CANDIDOSI

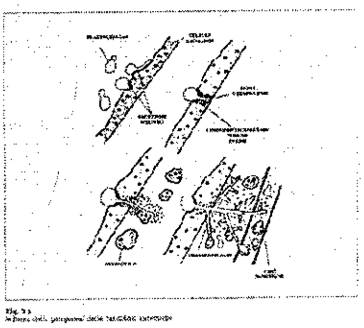
Nelle micosi endogene l'agente eziologico è un micete commensale delle prime vie aeree, , della cute o delle mucose.

PATOGENESI DELLE CANDIDOSI

Il passaggio da una candidosi muco-cutanea ad una infezione disseminata contempla:

- Aderenza delle blastocellule (lieviti) alla mucosa
- Proliferazione e produzione del tubo germinativo
- Produzione di acidi carbossilici a catena corta (Ac.piruvico, Ac. acetico) quali sottoprodotti del metabolismo degli zuccheri
- Irritazione della mucosa dovuta all'acidificazione dell'ambiente
- Attivazione delle proteasi del micete attive sulle IgA secretorie, che inibiscono l'adesività del micete mediante il rivestimento della mucosa
- Perforazione della membrana basale dell'epitelio (favorita dalla reazione infiammatoria tissutale)
- Adesione ai coaguli di fibrina e alle cellule endoteliali
- Disseminazione sistemica mediante il circolo ematico e linfatico

PATOGENESI DELLE CANDIDOSI



Da Microbiologia Medica-Micologia
M. Bandinelli, E. Chezzi, G. Dettori, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

CANDIDOSI PROFONDE

In soggetti immunocompromessi vari miceti del genere Candida sono capaci di provocare invasione sistemica.

Fattori predisponenti: neonato, gravidanza, macerazione della cute, traumi, ustioni, alimentazione parenterale

Cause predisponesti generali: trapianti d'organo, neoplasie, diabete, corticosteroidi, farmaci immuno-soppressori, antibiotici ad ampio spettro

CANDIDOSI PROFONDE

Candida albicans è la più virulenta delle specie patogene di Candida e quella più frequentemente associata con episodi d'invasione sistemica

Si distingue da tutte le altre specie per la capacità di dare origine *in vivo* a forme miceliali, che derivano dalla germinazione dei blastoconidi.

CANDIDOSI PROFONDE

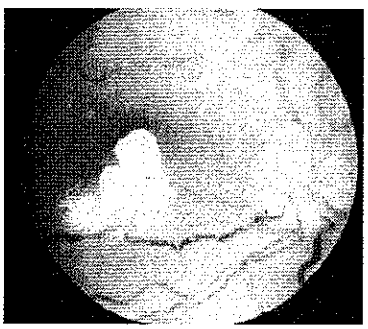
Nell'ospite immunocompromesso le varie specie di Candida possono colpire qualsiasi organo o apparato, dando necrosi tissutale con vari gradi di infiltrazione neutrofila e formazione di microascessi, specialmente nel rene, cervello, cuore e polmone.

C.albicans e *C. tropicalis* colpiscono prevalentemente il rene

C. parapsilosis sembra prediligere il tessuto cardiaco e provoca endocardite

La candidosi può manifestarsi come malattia sistemica acuta, nel qual caso c'è quasi sempre ENDOFTALMITE (massa bianca di cellule di *Candida* osservabili all'esame del fondo oculare)

CANDIDOSI



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03.10.2007 David Eby
CRICOS Provider Number 00123M

CANDIDOSI PROFONDE

Si intendono micosi causate dal genere Candida capaci di dare disseminazione sistemica in individui:

- affetti da varie patologie (neoplasie, diabete)
- in cui la chemioterapia o la radioterapia hanno indotto danneggiamento delle barriere mucose dell'oro-faringe o del tratto gastro-intestinale
- trattati con antibiotici o immunosoppressori
- contaminati da cateteri endovenosi o da siringhe

Il principale agente eziologico di candidosi profonda è *C.albicans* seguito nell'ordine da *C.glabrata*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis* e *C. krusei*

CANDIDOSI DEL TRATTO RESPIRATORIO

Sono le più frequenti e le più complesse da diagnosticare (*C.albicans* è normale commensale delle vie respiratorie)

Il polmone può rappresentare sia la sede di infezione primaria che il bersaglio di una micosi disseminata

CANDIDOSI RENALE

Il rene rappresenta l'organo bersaglio preferenziale delle micosi disseminate

La diagnosi di **cistite** e di **nefrite** può risultare complessa in quanto l'urinocoltura non fornisce dati attendibili se il prelievo non viene effettuato a libello della pelvi renale (possibile contaminazione delle basse vie urinarie)

ENDOCARDITE

E' relativamente rara ma clinicamente rilevante (70% di mortalità) e di difficile diagnosi e terapia

Aumentata incidenza a seguito di interventi cardiochirurgici e cateterismi cardiaci

Modelli sperimentali animali hanno dimostrato che le cellule di *C.albicans* in circolo tendono ad aderire al tessuto cardiaco necrotizzato ricco di fibronectina (a seguito di intervento traumatico dovuto a cateterismo) e al materiale plastico delle protesi cardiache

MIOCARDITE E PERICARDITE

Non sono generalmente mai infezioni primarie ma conseguenti a disseminazione sistemica

Flebiti e tromboflebiti si sono riscontrate in relazione a cateterismo della safena o della vena cava dove la proliferazione di Candida è la responsabile della formazione di trombi

CANDIDOSI OCULARI

Endoftalmite può comparire come infezione primaria a seguito di abrasioni della cornea dovute ad interventi oculari e all'uso di lenti a contatto, oppure come conseguenza di una disseminazione sistemica, soprattutto in tossicodipendenti ed in pazienti alimentati per via parenterale

Cheratiti e congiuntiviti sono abbastanza rare per l'effetto antimicotico esplicato dalle secrezioni congiuntivali ma possibili nei pazienti portatori di lenti a contatto e negli utilizzatori di corticosteroidi quali antiinfiammatori

MENINGITI ED ENCEFALITI

Sono le principali manifestazioni a carico del tessuto nervoso

La sintomatologia è rappresentata da:

- Emicrania
- Rigidità nucale
- Letargia
- Disfunzioni cerebrali
- Paralisi e vomito

Infezione spesso fatale

ARTRITI ED OSTEOMIELITI

Patologie in netto aumento

Possono essere infezioni esogene per innesto traumatico del micete o espressione di infezione disseminata soprattutto nei neonati

Le sedi più frequenti di infezione sono sterno, costole e ginocchia (frequenti sedi di interventi chirurgici)

DIAGNOSI DI CANDIDOSI SISTEMICA

La diagnosi non può essere fatta sul solo quadro clinico e patologico: è necessaria la diagnosi microbiologica.

Isolamento di Candida dal sangue (emocoltura)

Rilevamento di antigene mannanico (parietale) circolante di Candida o particolari antigeni citoplasmatici (enolasi = proteina di 48 kDa) tramite reazioni immunoenzimatiche (ELISA) o di immuno (western) blotting, agglutinazione di particelle di latex ricoperte da anticorpi anti-Candida.

TERAPIA DELLE CANDIDOSI SISTEMICHE

Amphotericina B e 5-fluorocitosina eventualmente associate, costituiscono il trattamento terapeutico di scelta delle candidosi profonde

I ceppi isolati in corso di terapia dovrebbero essere sistematicamente indagati per la determinazione della sensibilità *in vitro* agli antifungini (resistenza)

Nelle endocarditi il trattamento antifungino sistemico deve essere associato ad intervento chirurgico in quanto la proliferazione cellulare del micete può impedire la diffusione del farmaco.

MC4

LE MICOSI

MALATTIE CAUSATE DA MICETI

Nell'ambiente esistono centinaia di migliaia di specie fungine ma solo circa 100 sono patogene per l'uomo

MICOLOGIA MEDICA è la disciplina che si occupa dei funghi patogeni per l'uomo

Le malattie causate da questi funghi sono dette MICOSI

MICOSI

A seconda che l'agente eziologico della micosi sia un micete normalmente presente nell'organismo oppure penetri nell'organismo dall'esterno, le micosi si distinguono in:

MICOSI ENDOGENE

MICOSI ESOGENE

MICOSI

A seconda della sede di localizzazione dell'infezione le micosi esogene si distinguono in:

SUPERFICIALI

CUTANEE

SOTTOCUTANEE

PROFONDE O SISTEMICHE

PATOGENESI DELLE MICOSI

La fase di malattia nell'uomo rappresenta un evento del tutto accidentale nel ciclo vitale di un micete.

Nelle micosi esogene l'agente eziologico proviene sempre dall'esterno,sia esso un lievito o una muffa

Nelle micosi endogene l'agente eziologico è sempre un micete commensale

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Nelle micosi superficiali o cutanee il contagio si verifica per contatto, anche se sembra necessario il concorso di un trauma locale, quale un semplice sfregamento

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Nelle micosi sottocutanee l'infezione è di solito mediata da ferite provocate da spine o schegge contaminate, che innestano il fungo in un tessuto al di sotto della lamina basale dell'epidermide

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Nelle micosi profonde la via di penetrazione di gran lunga più frequente è quella aerogena

La prima localizzazione è quella polmonare

La gravità dell'infezione è correlata allo stato immunitario dell'ospite e al numero di cellule fungine inalate

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Particolarmente pericolosa è l'inalazione di conidi di diametro inferiore a 2μm, in grado di penetrare nell'albero respiratorio fino a livello alveolare

PATOGENESI DELLE MICOSI ESOGENE

Meno importante è la penetrazione attraverso la via digestiva, che richiede il verificarsi di fenomeni di stasi gastrointestinale per permettere l'adesività del micete e quindi la sua penetrazione attraverso la mucosa

PATOGENESI DELLE MICOSI ENDOGENE

Nelle micosi endogene l'agente eziologico è sempre un micete localizzato nelle prime vie respiratorie, nella cute o nelle mucose

PATOGENESI DELLE MICOSI ENDOGENE

Il passaggio dalla fase di commensalismo a quella di parassitismo è mediata da fattori predisponenti:

- Immunologici
- Endocrini
- Iatrogeni

PATOGENESI DELLE MICOSI PROFONDE

Nelle micosi profonde la via di penetrazione principale è quella aerogena e la prima localizzazione del micete avviene a livello polmonare.

La gravità dell'infezione è strettamente correlata allo stato immunologico dell'ospite e al numero di cellule fungine inalate.

Via di penetrazione alternativa è rappresentata dalla via digestiva, dove è necessaria una stasi intestinale per permettere l'immissione del micete nel circolo ematico e/o linfatico attraverso la mucosa

MICOSI SUPERFICIALI

MICOSI SUPERFICIALI

Interessano solamente lo strato corneo dell' epidermide e gli annessi cutanei (peli, capelli e unghie)

L'individuo infettato sviluppa una scarsa o nulla risposta immunitaria ed il danno che ne riceve è prevalentemente estetico

Gli agenti eziologici sono per lo più ubiquitari nel suolo o si ritrovano come saprofiti nell'uomo

MICOSI SUPERFICIALI

Appartengono alle micosi superficiali:

PIETRA BIANCA

PIETRA NERA

PITIRIASI VERSICOLOR

PIETRA BIANCA

Causata dal micete: *Trichosporon cutaneum*

Caratterizzata dallo sviluppo di noduli soffici e leggeri lungo la sezione dei capelli, dei peli della barba, dei baffi, dei genitali

PIETRA BIANCA

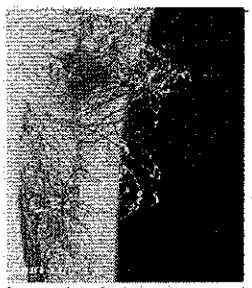


Figura 5.21 - Piedra alba in sede ascellare con noduli [illegible]

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone A. Gennelli Edizioni Grafiche Mazzucchelli

PIETRA BIANCA

PIETRA BIANCA

Trichosporon cutaneum può colonizzare la cute sana e può ritrovarsi anche quale contaminante ambientale.

Può essere causa di patologia sistemica (TRICOSPORONOSI) nei pazienti immunocompromessi, in particolare in corso di granulocitopenia.

Frequente l'isolamento del micete dal sangue, fegato, milza e reni

Elevata la mortalità

DIAGNOSI DI PIETRA BIANCA

I noduli di pietra bianca, osservati al microscopio dopo trattamento con KOH al 10% risultano costituiti da ife ialine a da artroconidi tenuti insieme da una matrice cementante

Il micete cresce in terreni non selettivi purchè privi di cicloeximide

Le colonie si sviluppano rapidamente e sono di colore biancastro

TERAPIA DI PIETRA BIANCA

La terapia si basa essenzialmente sulla recisione dei capelli e/o dei peli infettati associata all'impiego di fungicidi aspecifici ad uso topico (acido salicilico, dicloruro di mercurio)

PIETRA NERA

Causata dal micete: *Piedraia hortae*

Caratterizzata dallo sviluppo di noduli duri e scuri sui peli e sui capelli

I noduli di pietra nera, osservati al microscopio dopo trattamento con KOH al 10% risultano costituiti da ife ialine a da artroconidi associati ad aschi contenenti 8 ascospore tenuti insieme da una matrice cementante

Piedraia hortae rappresenta un'eccezione in micologia medica in quanto è un fungo che completa il suo ciclo vitale nell'uomo svolgendo in esso anche la fase di riproduzione sessuale (aschi)

PIETRA NERA

PIETRA NERA

DIAGNOSI DI PIETRA NERA

Cresce in terreni normali privi di cicloeximide

Le colonie crescono lentamente (la crescita viene aumentata dall'aggiunta di tiamina nel terreno di coltura), sono di colore verde-nerastro con superficie liscia

PITIRIASI VERSICOLOR

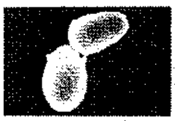
Causata dal micete: *Malassezia furfur*

E' una micosi diffusa in tutto il mondo

Le aree infette appaiono come aree squamose biancastre o scure localizzate prevalentemente nel tronco (a volte anche sul collo)

L'alterazione della pigmentazione cutanea sembra essere causata dalla perossidazione dei lipidi

Malassezia furfur



Malassezia furfur

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi. Systems

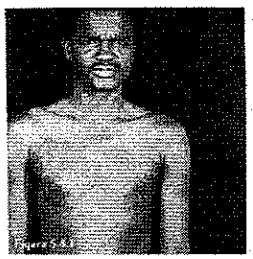
PITIRIASI VERSICOLOR

Il colore della lesione dipende della normale pigmentazione della cute del paziente e dall'esposizione alla luce solare: nei pazienti di pelle chiara le lesioni sono scure ma diventano ancor più evidenti quando, per l'esposizione alla luce solare, la cute circostante si abbronza.

Le infezioni croniche-recidivanti interessano soprattutto gli individui giovani.

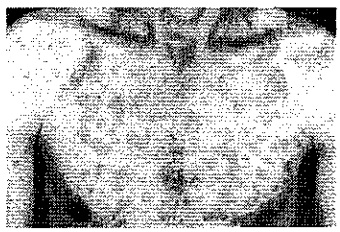
Maggiore evidenza dell'infezione nei mesi estivi è stata associata all'uso di oli solari: *Malassezia furfur* è un fungo lipofilo

PITIRIASI VERSICOLOR



Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

PITIRIASI VERSICOLOR



Da: Microbiologia
Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S., Pfaller, M.
EdiSES

PITIRIASI VERSICOLOR

Figura 5.8.1 - Pityriasis versicolor: evidente localizzazione al tronco.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

PITIRIASI VERSICOLOR

Malassezia furfur può causare patologia in relazione a particolari condizioni predisponenti dell'ospite quali:

- rallentamento della desquamazione cutanea
- sudorazione eccessiva
- gravidanza
- denutrizione

Possibile una patologia sistemica in ospiti:

- alimentati per via parenterale
- portatori di catetere
- immunodepressi

Malassezia furfur è stata associata ad infezione del sacco lacrimale in cui può creare ostruzione.

DIAGNOSI DI PITIRIASI VERSICOLOR

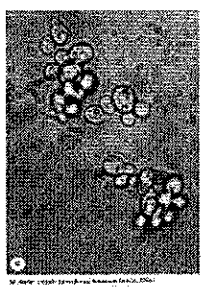
La coltura può non essere essenziale per la diagnosi

Diagnosi clinica sulla base della morfologia della lesione e dell' osservazione alla lampada di Wood.

Osservazione microscopica previa colorazione con Giemsa o ematossilina-eosina evidenzia nei campioni biologici gruppi di cellule rotondeggianti, dotate di gemmazione unipolare, e di elementi miceliali.

Malassezia furfur è un lievito lipofilo che può essere coltivato nei terreni di coltura a 37°C, qualora siano stati ricoperti di uno strato di olio di oliva sterile o integrati con acidi grassi o con Tween

Malassezia furfur



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Malassezia furfur

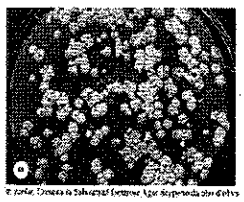
M. furfur fase miceliale (PAS, 100x)

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Malassezia furfur

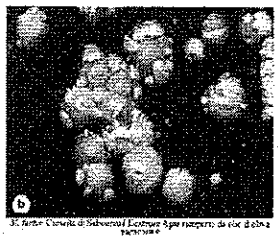
Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Malassezia furfur



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Malassezia furfur



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

TERAPIA DI PITIRIASI VERSICOLOR

Antifungini ad uso topico associati con agenti cheratolitici sono utilizzati nella terapia della *Pitiriasi versicolor* senza successi definitivi e con frequenti fenomeni di recidive

MICOSI CUTANEE

MICOSI CUTANEE

Si definiscono micosi cutanee le infezioni fungine che interessano la cute ed i suoi annessi (peli, capelli ed unghie) e/o le mucose (micosi muco-cutanee)

Le micosi che interessano la cute ed i suoi annessi vengono causate dai DERMATOFITI

Le micosi muco-cutanee vengono causate da miceti del genere *Candida*

DERMATOMICOSI

Vengono dette:
DERMATOMICOSI
DERMATOFITOSI
DERMATOFIZIE
TIGNE
le micosi causate da un gruppo omogeneo di miceti denominati DERMATOFITI

DERMATOFITI

Sono gli agenti eziologici delle dermatomicosi

Sono funghi non dimorfi, conosciuti esclusivamente nella forma a muffa

Nelle lesioni cutanee sono evidenziabili ife settate ed aleurioconidi e più raramente artroconidi

Le lesioni hanno forma approssimativamente circolare con tendenza ad espandersi radialmente e con margini rilevati

Nel caso di infezione degli arti la lesione può estendersi alla zona palmare o plantare.

DERMATOFITI

Geofili
Zoofili
Antropofili

Lo scopo clinico di identificare la specie di dermatofiti è quello di determinare la possibile fonte di infezione.

I dermatofiti antropofili tendono a causare infezioni croniche che possono essere difficili da curare

I dermatofiti zoofili e geofili tendono a causare lesioni infiammatorie che rispondono bene alla terapia e possono talvolta anche guarire spontaneamente

DERMATOFITI

Hanno uno spiccato tropismo per i tessuti cheratinizzati pur non costituendo la cheratina una peculiare esigenza nutrizionale

In vitro infatti attaccano la cheratina molto lentamente e nel suolo dove la cheratina viene demolita da varie specie di batteri, i dermatofiti sono poco rappresentati.

In vivo i dermatofiti degradano la cheratina rompendo prima i ponti disolfuro, esistenti tra i gruppi SH della cisteina, e successivamente degradandola ad opera di proteasi extracellulari prodotte dai dermatofiti stessi

DERMATOFITI

I dermatofiti sono rappresentati da tre generi:

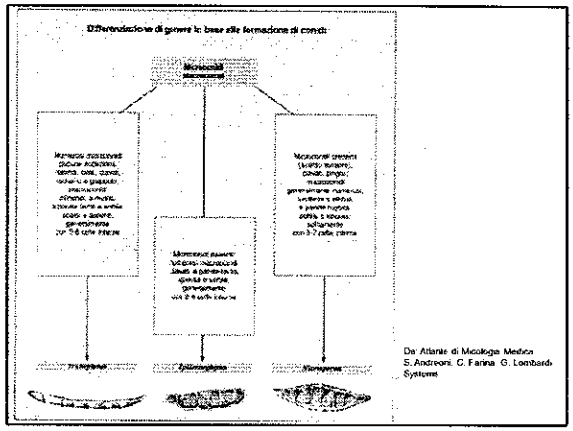
- MICROSPORUM = capelli e cute
- TRICHOPHYTON = capelli, cute e unghie
- EPIDERMOPHYTON = cute, unghie ma non capelli

TIGNE

Un tempo si pensava che le tigne fossero causate da vermi o pidocchi e pertanto chiamate tigne (dal latino tinea=verme o larva di insetto)

I nomi vengono dati in base alla zona cutanea coinvolta:

- tigna del cuoio capelluto (tinea capitis)
- tigna della barba (tinea barbae)
- tigna del corpo (tinea corporis)
- tigna dell'inguine (tinea cruris)
- tigna del piede (tinea pedum)
- tigna della mano (tinea manuum)
- tigna delle unghie (tinea unguium)

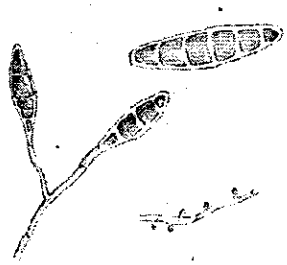


INFEZIONE DA MICROSPORUM

- Macroconidi con parete ruvida
- Ife conidiofore settate
- Colonie piatte, di colore vario ma non intenso e con rapida crescita
- Fluorescenza
- Molto patogeno per la cavia
- Piccole artrospore isolate o in ammassi all'esterno del pelo (ECTOTRICO)

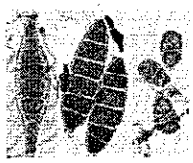
E' responsabile di Tinea capitis a grandi placche

Microsporum



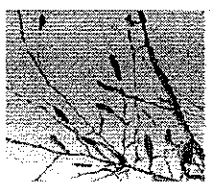
Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systeme

MICROSPORUM



2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

MICROSPORUM



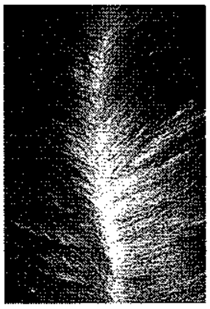
2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

MICROSPORUM

Da: Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

Colorazione al lattofenolo di Microsporum canis che mostra macroconidi e microconidi con parete ruvida (ingrandimento 400X)

MICROSPORUM



2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

TINEA CAPITIS

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CAPITIS

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CAPITIS

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone- A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CAPITIS

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone- A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CAPITIS

Tinea capitis causata da *Microsporum canis*.

INFEZIONE DA TRICHOPHYTON

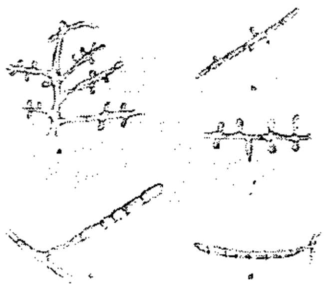
- Macroconidi con parete liscia
- Ife conidiofore sottili e fragili
- Colonie piatte, polverose o lanose, di colore vario e con crescita lenta
- Fluorescenza
- Può essere patogeno per la cavia
- Distruzione del bulbo pilifero (ENDOTRICO)

E' responsabile di Tinea capitis a piccole placche

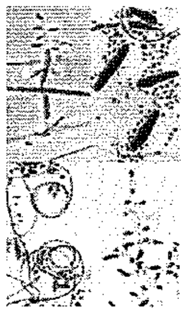
E' responsabile di Tinea pedis (piede d'atleta)

Meno infettivo rispetto *Microsporum*

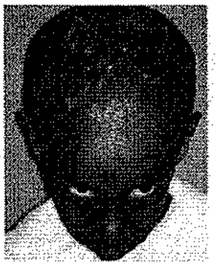
Trichophyton



TRICHOPHYTON



TINEA CAPITIS



Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA BARBAE

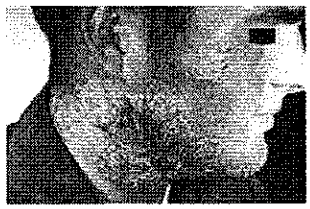
Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA BARBAE

Figura 5.4.1 - Tinea barbae diffusa in un momento di parte del 2° vertice in un lavoratore fuoriuscito addirittura all'allevamento di bestiame

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA BARBAE



Tinea barbae causata da *Trichophyton verrucosum*

Da: Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

TINEA MANUUM

Figura 5.6.3 - Tinea manuum diffusa sopraelevata nel dorso della mano in una donna etiope.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA PEDIS

Figura 5.6.2 - Tinea pedis in un paziente ugandese

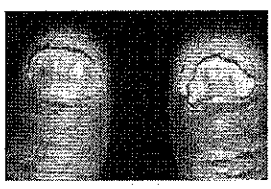
Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA UNGUIUM

Figura 5.7.1 - Tinea unguium: onicolisi distale e superficiale. Le unghie appaiono friabili, di colorito giallastro.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA UNGUIUM



Onicomicosi causata da *Trichophyton rubrum*

Da: Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

TINEA UNGUIUM

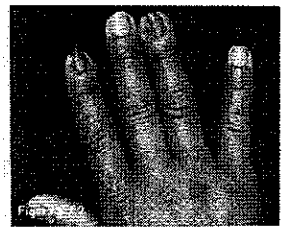


Figura 5.7.2 - Dislocazione lesioni iperchemiatasiche ungueali in un paziente nordafricano.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA UNGUIUM

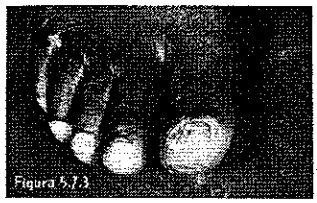


Figura 5.7.3 - Tinea unguium: onicodistrofia della lamina ungueale in un paziente del Senegal.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

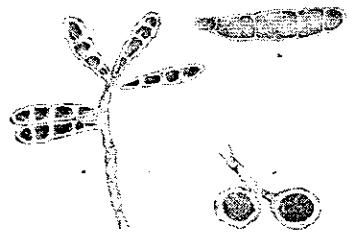
INFEZIONE DA EPIDERMOPHYTON

Se ne conosce una sola specie patogena per l'uomo: *Epidermophyton floccosum*

- Macroconidi con disposizione a grappolo
- Ife conidiofore sottili e fragili
- Colonie piatte polverose, di colore giallo e con crescita lenta
- Poco patogeno per la cavia

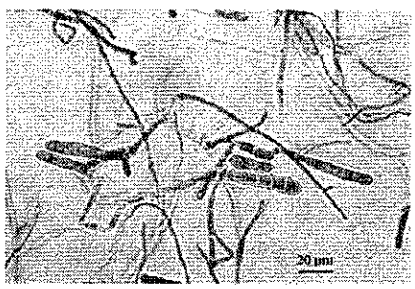
E' responsabile di Tinea cruris
Si localizza nelle pliche inguinali e negli spazi interdigitali del piede
Non si localizza mai in aree ricoperte da peli

Epidermophyton



Da: Atlante di Micologia Medica S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

EPIDERMOPHYTON



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

EPIDERMOPHYTON

Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C. Chezzi, G. Dettori, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

TINEA CORPORIS

Figura 5.5.2 - Tinea corporis della cute dell'avambraccio: lesioni anulari confluenti, con aspetto circinato.

Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CORPORIS

Figura 5.5.3 - Tinea corporis del collo in un paziente del Marocco da *T. sudanense*.

Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

TINEA CORPORIS

Figura 5.5.6 - Tinea corporis del collo e del volto in un paziente nigeriano.

Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

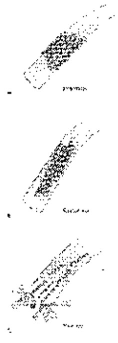
INVASIONE DEI PELI O DEI CAPELLI

Nelle infezioni da dermatofiti dei peli o dei capelli le ife si sviluppano in un primo momento dall'epidermide al follicoli piliferi e solo successivamente negli steli dei peli

Nelle infezioni di tipo ECTOTHRIX o ECTOTRICO le ife si sviluppano sulla superficie esterna del pelo o del capello.
La caduta è un fenomeno reversibile

Nelle infezioni di tipo ENDOTHRIX o ENDOTRICO le ife si sviluppano solo all'interno dello stelo del pelo o del capello.
La caduta è permanente

INVASIONE DEI PELI O DEI CAPELLI



Da Microbiologia
Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S., Pfaller, M.
EdiSES

DIAGNOSI DI DERMATOMICOSI

- Morfologia dei conidi (macro o microconidi)
- Tallo formato da ife settate e come elementi riproduttivi artroconidi o aleurioconidi
- Terreno agar-patata-glucosio per indurre la sporulazione
- Le colture vanno osservate ogni 4 - 5gg e possono essere considerate negative solo dopo 4 settimane
- Se i caratteri morfologici non sono sufficienti per l'identificazione di specie si ricorre a saggi di esigenze nutrizionali (ac. nicotinico, inositolo, tiamina, istidina) oppure tests di assimilazione degli zuccheri etc

MICOSI SOTTOCUTANEE

MICOSI SOTTOCUTANEE

Sono prodotte da saprofiti del suolo e dei vegetali che penetrano nei tessuti sottocutanei mediante impianto traumatico (spine o schegge infette)

Si manifestano sotto forma di:
ASCESSI
GRANULOMI
ULCERE CUTANEE

MICOSI SOTTOCUTANEE

CROMOBLASTOMICOSI	specie patogene di 5 generi di funghi dematiacei dimorfi
SPOROTRICOSI	*Sporotrix schenckii*
MICETOMI	*Madurella mycetomatis* e altri
ZIGOMICOSI	*Basidiobolus ranarum* e *Conidiobolus coronatus*
RINOSPORIDIOSI	*Rhinosporidium seeberi*
FEOIFOMICOSI	numerosi

CROMOBLASTOMICOSI

Malattia cronica della pelle e dei tessuti sottocutanei causata da specie diverse di 5 generi di funghi dematiacei dimorfi

Malattia esclusiva dell'uomo

Può manifestarsi anche dopo anni di incubazione

Diffonde prevalentemente per via linfatica, raramente per via ematica

CROMOBLASTOMICOSI

Le cellule hanno forma rotondeggiante con parete ispessita

Riproduzione per scissione binaria

Crescita in normali terreni di coltura

Sensibile alla cicloeximide

Temperatura ottimale di crescita 25-30°C (non cresce a 37°C)

In coltura la colonia produce melanina e presenta colorazione grigio-nerastra

La crescita in coltura è molto lenta

CROMOBLASTOMICOSI

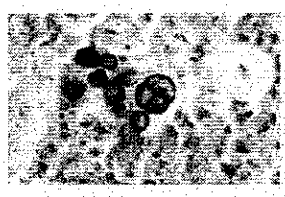


Fig. 10.4.
Cellule moniformi in preparato istologico da un caso clinico di cromoblastomicosi (colorazione ematossilina-eosina).

Da Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C. Chezzi, G. Delferi, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

CROMOBLASTOMICOSI

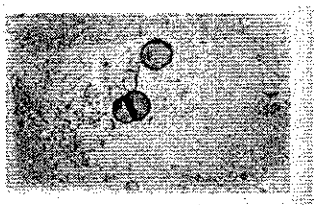
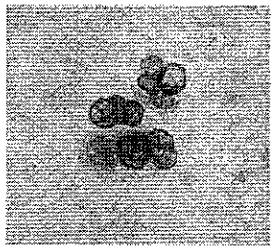


Fig. 10.3.
Preparato istologico su paziente da un caso clinico di cromoblastomicosi (colorazione ematossilina-eosina)

Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C.Chezzi, G. Delfoni, N. Manca, G. Moncei, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

CROMOBLASTOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/06/2007 Devel Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CROMOBLASTOMICOSI

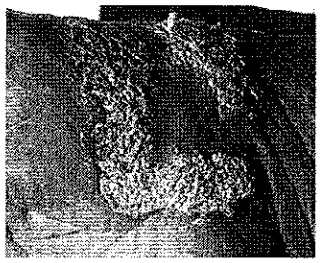
La manifestazione primaria è una papula non pruriginosa che compare nel sito di inoculo

La papula evolve in un processo cistico e forma protuberanze a forma verrucoide

Terapia di elezione è quella chirurgica, condotta con la tecnica della criochirurgia

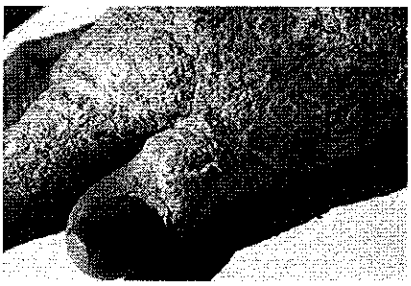
Nei casi più avanzati di malattia all'intervento chirurgico va associata terapia antimicotica

CROMOBLASTOMICOSI



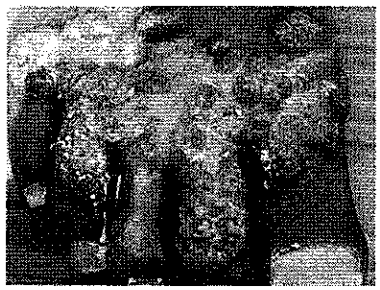
© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/06/2007 Devel Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CROMOBLASTOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/06/2007 Devel Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CROMOBLASTOMICOSI

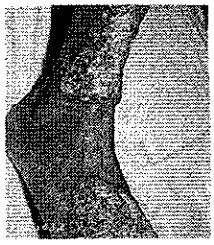


© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/06/2007 Devel Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

CROMOBLASTOMICOSI

Da Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

CROMOBLASTOMICOSI

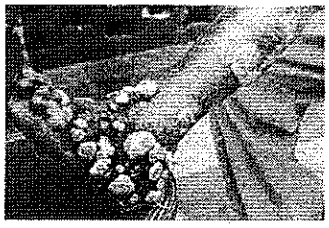


Da Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

CROMOBLASTOMICOSI

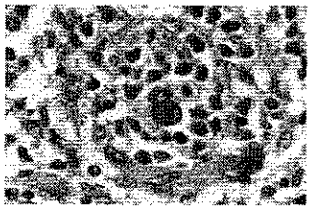
Da Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C.Chezzi, G. Dettori, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

CROMOBLASTOMICOSI



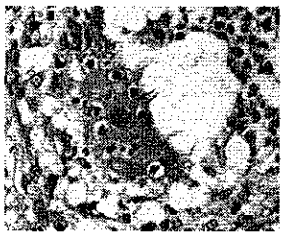
Da Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

CROMOBLASTOMICOSI



Da Microbiologia
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.
EdiSES

CROMOBLASTOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dmyel Elic
CRICOS Provider Number 00123M

CROMOBLASTOMICOSI

© 2007 The University of Adelaide

SPOROTRICOSI

Malattia subacuta o cronica dell'uomo e degli animali, circoscritta alla cute e ai tessuti sottocutanei, causata dal fungo dimorfo *Sporotrix schenckii*

Micosi a diffusione mondiale

SPOROTRICOSI

L'infezione si contrae per introduzione accidentale del micete presente nel suolo o per contaminazione da animali infetti (soprattutto gatti)

Occasionalmente l'inalazione dei conidi può indurre infezione a livello polmonare e successiva disseminazione a vari distretti (meningite)

SPOROTRICOSI

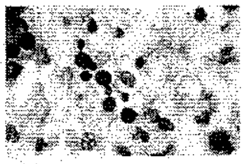


Fig. 10.46.

Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bentinelli, G Chezzi G. Dettori N. Manca, G. Morace, L. Polonelli M.A. Tufano
Monduzzi Editore

SPOROTRICOSI

La forma linfo-cutanea è la più frequente: l'infezione diffonde attraverso il sistema linfatico formando lungo il percorso una serie di noduli che vanno incontro ad ulcerazione con presenza di pus

Rara la forma muco-cutanea con lesioni di tipo eritematoso, che da ulcerose e suppurative tendono a diventare granulomatose o papillomatose

L'infezione può interessare anche le ossa causando lesioni osteolitiche, periostite e sinovite

Rara la forma polmonare causata da inalazione di conidi

Rare anche le forme di infezione della congiuntiva e dei seni nasali

SPOROTRICOSI

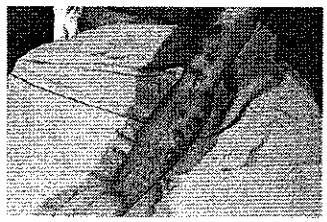
Sporotricosi

© 2007 The University of Adelaide

SPOROTRICOSI

Da: Fondamenti di microbiologia medica
R.F. Boyce
Antonio Delfino Editore

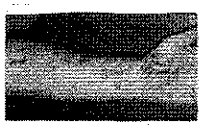
SPOROTRICOSI



Forma classica di sporotricosi linfocutanea che mostra una catena di noduli sottocutanei lungo il drenaggio linfatico delle braccia.

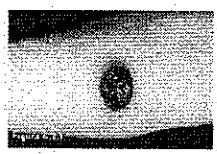
Da: Microbiologia
Murray R.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.A.
EdiSES

SPOROTRICOSI



Caso clinico di sporotricosi linfocutanea. Viene indicata la disposizione caratteristica delle lesioni lungo il sistema linfatico che drena la sede della lesione primitiva.

SPOROTRICOSI



Da: Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

SPOROTRICOSI

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

DIAGNOSI DI SPOROTRICOSI

S.schenckii cresce molto velocemente nei normali terreni di crescita (forma colonie in 2-3gg)

A 37°C si presenta a forma di lievito formando colonie cremose e biancastre

A 25°C forma colonie con una caratteristica pieghettatura

Le colonie sono inizialmente bianche ed assumono solo progressivamente pigmentazione bruno-nerastra

La colorazione delle colonie tende a scomparire nelle colture successive

DIAGNOSI DI SPOROTRICOSI

L'esame microscopico dimostra delicate ife settate e ramificate di circa 2µm di sezione, con conidi che si sviluppano a rosetta all'estremità dei conidiofori

L'antigene specifico è un peptido-ramno-mannano che si trova nella porzione più esterna della parete cellulare della forma lievitiforme

La conferma di laboratorio si ottiene con la conversione dalla crescita miceliale a quella lievitiforme attraverso una subcoltura a 37°C

MICETOMI

Sono infezioni del tessuto sottocutaneo che possono coinvolgere anche il sistema scheletrico e la cute

L'infezione avviene per impianto traumatico attraverso schegge, chiodi e spine contaminate

Colpiscono prevalentemente l'uomo e tra gli animali prevalentemente il cane

Si manifestano soprattutto nelle regioni tropicali ed equatoriali, in prevalenza nelle regioni dove avvengono straripamenti annuali dei fiumi

Hanno lunghi periodi di incubazione

MICETOMI

Presentano un micelio immerso in sostanza cementante formata di granuli di $CaCO_3$. Il significato dei granuli sembra essere quello di mascherare la struttura antigenica del micete per impedire la risposta immune del paziente

Gli agenti eziologici dei micetomi sono numerosi

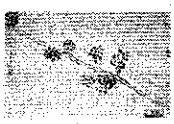
La sierodiagnosi è particolarmente laboriosa e complessa per l'elevato numero di agenti eziologici che possono presentare fenomeni di reattività crociata

MICETOMI

La terapia è essenzialmente chirurgica e a volte può contemplare l'amputazione dell'arto

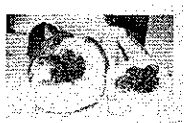
Il trattamento farmacologico è scarsamente efficace (difficilmente raggiunge in concentrazione sufficiente le aree cistiche e fibrotiche delle lesioni)

MICETOMI



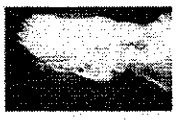
Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C Chezzi, G. Delton, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

MICETOMI



Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli, C Chezzi, G. Delton, N. Manca, G. Morace, L. Polonelli, M.A. Tufano
Monduzzi Editore

MICETOMI



Da: Microbiologia Medica-Micologia
M. Bendinelli C.Chezzi G. Dettori N. Manca G. Morace L. Polonelli M.A. Tufano
Monduzzi Editore

MICETOMI

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini» A. Morrone A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

MICETOMI

Figura 6.1.2 - Micetoma con numerose lesioni ulcerative.

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini» A. Morrone A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

MICETOMI

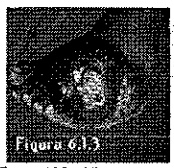


Figura 6.1.3 - Micetoma. Lesioni ecematose ed ulcerative del piede, di aspetto granuleggiante con numerosi fistolo

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini» A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

DIAGNOSI DI MICETOMI

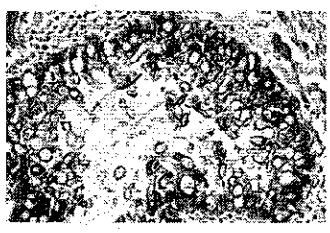
Il colore, la forma, la dimensione e l'architettura dei granuli correlano con i vari agenti eziologici

I miceli sono formati da ife settate

I granuli possono essere isolati dal materiale patologico mediante lavaggi con soluzione fisiologica sterile contenente antibiotici, quindi essere visualizzati direttamente

La crescita del micete è molto lenta e la coltura può essere considerata negativa solo dopo 6 settimane di incubazione

MICETOMI



Granuli di micetoma. Ife dematiacee compatte e clamidoconidi inglobati in una sostanza simile al cemento. (H&E, ingrandimento 100x)

Da: Microbiologia
Murray P.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.
Edises

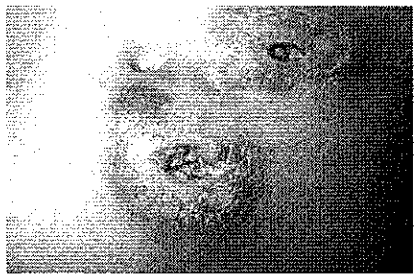
ZIGOMICOSI

Si conoscono due tipi di zigomicosi: quelle non riferibili a particolari distretti anatomici causate da *Basidiololus ranarum* e quelle delle mucosa nasale causate da *Conidiobolus coronatus*

B.ranarum si ritrova prevalentemente in Asia e Africa (negli escrementi di rettili e anfibi) e determina infezioni del volto, tronco ed arti

C.coronatus è prevalentemente diffuso in Africa e Sud America e determina infezione che inizia quasi sempre con ostruzione nasale dei turbinati e successiva diffusione al volto

ZIGOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

ZIGOMICOSI

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

ZIGOMICOSI

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

ZIGOMICOSI

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 David Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

DIAGNOSI DI ZIGOMICOSI

La diagnosi istologica rivela la presenza di elementi miceliali a parete sottile, larghi e scarsamente settati, spesso fagocitati da cellule giganti

La diagnosi istologica deve essere confermata dall'esame colturale

Entrambi gli agenti eziologici crescono in terreno normale senza cicloeximide anche a 37°C

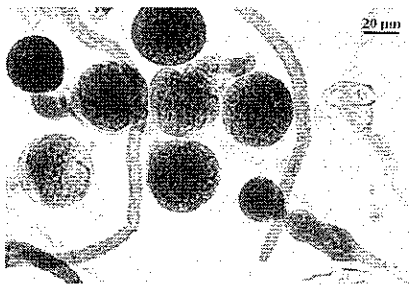
DIAGNOSI DI ZIGOMICOSI

Le colonie di *B.ranarum* su normali terreni di coltura sono di colore grigiastro con ife di grandi dimensioni ed evidenti zigospore (20-50μm di diametro)

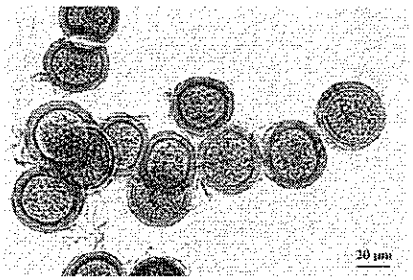
Le colonie di *C.coronatus* sono dapprima glabre e con la maturazione diventano cotonose, con piccoli sporangi, e formano caratteristiche pliche

B.ranarum e *C.coronatus* presentano determinanti antigenici comuni che possono essere utilizzati per la diagnosi sierologica di zigomicosi sottocutanee

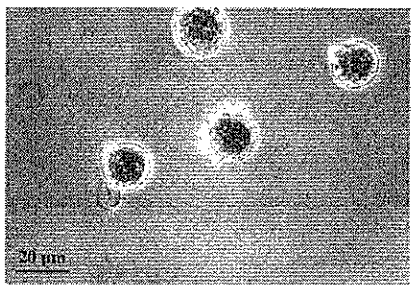
ZIGOMICOSI



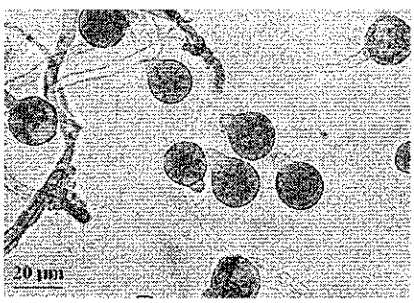
ZIGOMICOSI



ZIGOMICOSI



ZIGOMICOSI



TERAPIA DI ZIGOMICOSI

L'approccio terapeutico più efficace prevede l'uso di ioduro di potassio a dosi massicce e per tempi prolungati

I farmaci antimicotici tradizionali si sono rivelati spesso inutili

RINOSPORIDIOSI

Malattia cronica dell'uomo e degli animali

Riscontrabile ovunque ma soprattutto in India

Agente eziologico: *Rhinosporidium seeberi*

Determina lesioni sulla mucosa del naso e degli occhi, occasionalmente può interessare altre parti del corpo quali labbra, palato, epiglottide, pene, ano, vagina

Si manifesta sotto forma di polipi peduncolato, pruriginosi che tendono ad accrescersi

DIAGNOSI E TERAPIA DI RINOSPORIDIOSI

La diagnosi è esclusivamente di tipo istologica

Non si è mai ottenuta coltura

La diagnosi differenziale può essere fatta con *Coccidioides immitis*

La terapia è chirurgica eventualmente associata a quella farmacologica locale

Rhinosporidium seeberi

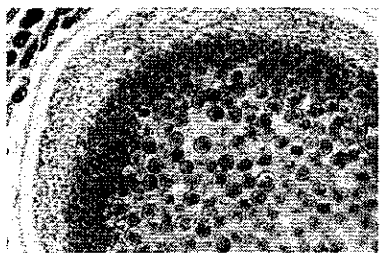
Nei tessuti si possono osservare due distinte forme:

- una grande sferica (sporangio)
- una più piccola (trofocita)

Lo sporangio presenta un diametro tra 100 e 350µm, parete spessa, sporangiospore immature e piccole nello strato più esterno, mature e grandi nella porzione centrale

Questa distribuzione delle sporangiospore permette di effettuare diagnosi differenziale da altri miceti che formano sporangi, quale *Coccidioides immitis*

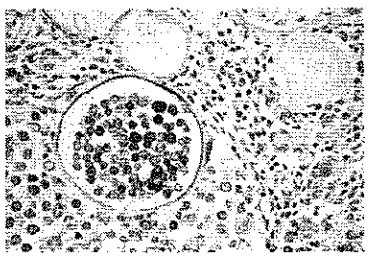
Rhinosporidium seeberi



Da Microbiologia
Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S., Pfaller, M.
EdiSES

Sporangio maturo: evidente la disposizione zonale di sporangiospore immature, in fase di maturazione e mature a mano a mano che si procede verso il centro dello sporangio

Rhinosporidium seeberi



Sporangio maturo

Da Microbiologia
Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Kobayashi, G.S., Pfaller, M.
EdiSES

Rhinosporidium seeberi

I trofociti si sviluppano dalle sporangiospore rilasciate per rottura dello sporangio

Presentano un diametro variabile tra 10 e 100µm e pareti eosinofile rifrangenti

Vanno successivamente incontro ad ingrandimento e si trasformano in sporangi maturi attraverso un processo di endosporulazione

FEOIFOMICOSI

Malattia presente ovunque, colpisce oltre l'uomo anche pesci, uccelli, bovini, cani, gatti e cavalli

Può interessare qualsiasi parte del corpo e può essere confusa con i micetomi

L'infezione inizia con un nodulo, evolve in un processo cistico che può ulcerarsi, formando lesioni verrucoidi

L'infezione rimane generalmente localizzata

La diffusione per via linfatica può causare elefantiasi

DIAGNOSI E TERAPIA DI FEOIFOMICOSI

La diagnosi viene eseguita osservando strutture ifali nel materiale patologico

Le colture sono di colore variabile dal marrone al nero-olivastro

La terapia è generalmente chirurgica, spesso associata a quella farmacologica

MC 5

MICOSI SISTEMICHE

MICOSI SISTEMICHE

Sono causate da funghi dimorfi, ad eccezione del *Cryptococcus* che si sviluppa solo come cellula lievitiforme

Le principali infezioni sistemiche sono:
CRIPTOCOCCOSI
ISTOPLASMOSI
BLASTOMICOSI
COCCIDIOIDOMICOSI
PARACOCCIDIOIDOMICOSI

CARATTERISTICHE DELLE MICOSI SISTEMICHE

Penetrazione per via inalatoria

Sede primitiva di infezione: polmone

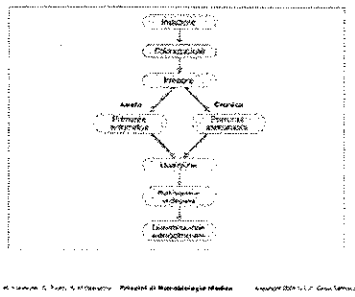
Infezione primaria asintomatica, autolimitante e comunque di breve durata

Conferimento all'ospite di un elevato grado di resistenza specifica alle reinfezioni

Infezione secondaria o riattivazione, sistemica in ospiti in condizioni di immuno-compromissione

Nell'infezione sistemica tropismo di organo diverso per i diversi miceti

CARATTERISTICHE DELLE MICOSI SISTEMICHE



CRIPTOCOCCOSI

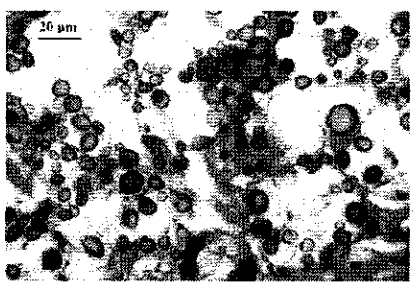
Causata da *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e *Cryptococcus neoformans* var.*gattii*

Via di penetrazione inalatoria

In vivo il micete ha aspetto di cellule lievitiforme gemmante con un diametro di 5-20μm e con una capsula rifrangente di ampiezza doppia rispetto alla cellula

Le gemme si staccano molto precocemente (sono presenti contemporaneamente cellule di grandezza estremamente variabile)

Cryptococcus neoformans



Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans

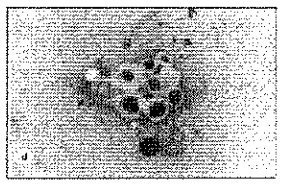
COLORAZIONE DI GRAM

Generalmente i miceti sono Gram-positivi anche se spesso risultano scarsamente colorati

Consente di evidenziare le strutture fungine anche se alcuni aspetti morfologici possono risultare alterati

Non è tecnica elettiva per i miceti

Cryptococcus neoformans



C.neoformans. Cellule lievitiformi (colorazione di Gram) (100×)

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Fanna, G. Lombardi Systems

CAPSULA DI CRYPTOCOCCUS

E' costituita da mucopolisaccaridi acidi:

Glucuronoxilomannano (catena di unità di mannosio con legami α1-3 sostituite con gruppi xilosil e β-glucoronil)

Galattoxilomannano

Mannoproteine

Piccole differenze strutturali del glucuronoxilomannano (GXM) sono le responsabili dei diversi tipi sierologici (sierotipi A, B, C, D e AD)

CAPSULA DI CRYPTOCOCCUS

La capsula ha dimensioni diverse a seconda dei diversi stipiti

Nell'ambito di uno stesso stipite lo spessore della capsula varia in funzione delle condizioni di coltura (concentrazione di CO_2, presenza di ioni ferro, glucosio, glutammato, tiamina, valore del pH, della temperatura, dell' osmolarità)

Alcuni stipiti che *in vitro* formano capsula di ridotta dimensione, possono invece generare capsula più spessa durante la crescita *in vivo*

CAPSULA DI CRYPTOCOCCUS

La capsula rappresenta uno dei principali fattori di virulenza in quanto inibisce la fagocitosi

Non sembra esserci correlazione tra dimensioni della capsula e virulenza

Mutanti privi di capsula perdono però la capacità infettante

CAPSULA DI CRYPTOCOCCUS

E' la frazione mannoproteica dell'antigene capsulare a suscitare la risposta immunitaria sia umorale che cellulare

Anticorpi anti-polisaccaridi capsulari possono neutralizzare la virulenza del lievito ma non sono prodotti tanto tempestivamente da prevenire la diffusione dell'infezione

ESAME MICROSCOPICO A FRESCO CON BIANCO CALCOFLOR

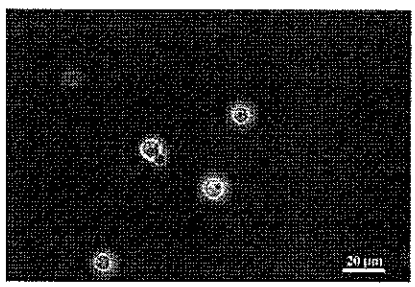
Il bianco Calcoflor rappresenta un eccellente colorante fluorescente per gli elementi fungini.

Il campione deve essere osservato con un microscopio a fluorescenza dotato di filtri che permettono di osservare lunghezze d'onda comprese tra 300 e 412μm (ottimale 347μm).

A seconda della lunghezza d'onda i miceti appaiono colorati da bianco azzurro a verde brillante

La tecnica non è specifica per i miceti

CRIPTOCOCCOSI



SIEROTIPI

In base alla specificità antigenica si possono distinguere 5 sierotipi di *Cryptococcus neoformans* (A, B, C, D e AD)

I sierotipi A e D e AD sono sinonimi della variante *C. neoformans* var.*neoformans*

I sierotipi B e C sono sinonimi della variante *C. neoformans* var.*gattii*

Le criptococcosi più frequenti sono quelle causate dal sierotipo A.

I sierotipi B e C sono rappresentati prevalentemente nelle aree tropicali e sub-tropicali

MELANINA

Il Criptococco produce melanina

La melanina contribuisce alla virulenza del micete

il Criptococco possiede un enzima, la fenolo ossidasi, che converte la idrossi-fenil-alanina in melanina, svolgendo un'azione analoga alla tirosinasi nella sintesi di melanina nell'uomo

Nella cellula fungina la melanina va a depositarsi nello spessore della parete e contribuisce ad aumentare la resistenza agli ossidanti

Elevati livelli di dopamina nel SNC favoriscono la crescita di lieviti più ricchi di melanina e quindi più virulenti

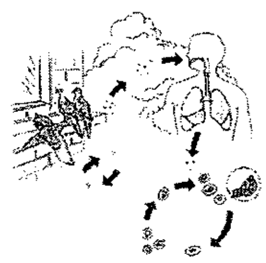
ECOLOGIA

E' malattia endemica; il lievito viene isolato dalla feci di piccione o di altri uccelli e dal suolo contaminato con esse, anche dopo prolungato essiccamento e ciò costituisce una notevole fonte di infezione aerogena

Può parassitare sia l'uomo che gli animali (no gli uccelli che costituiscono solamente un serbatoio di infezione)

Non è stata documentata la trasmissione animale-uomo (neppure con latte non pastorizzato di bovini affetti da mastite criptococcica)

CRIPTOCOCCOSI



Da Microbiologia -Murray P.R., Rosenthal K.S. Kobayashi G.S., Pfaller M.A. EdiSES

EPIDEMIOLOGIA

E'un'infezione ad alta incidenza nei pazienti AIDS

I soggetti maschi sono maggiormente affetti delle femmine, forse per maggiore esposizione piuttosto che per maggiore predisposizione

Il tropismo per il sistema nervoso centrale è determinato dall'abbondante presenza in tale tessuto di creatinina ed asparagina

Possibile trasmissione interumana dell'infezione in trapiantati di rene e di cornea

PATOLOGIE DA CRYPTOCOCCUS

FORMA POLMONARE PRIMARIA
MENINGO-ENCEFALITE
SCHELETRICA
GASTRO-INTESTINALE
RENALE
PROSTATICA
NOSOCOMIALE
FORMA CUTANEA E MUCO-CUTANEA SECONDARIA

FORMA POLMONARE PRIMARIA

Sintomi:
- tosse scarsamente produttiva
- modesto incremento della temperatura
- dolore pleurico
- malessere
- presenza di sangue nell'espettorato

Risoluzione spontanea senza trattamento farmacologico, con calcificazione o meno delle lesioni

MENINGO-ENCEFALITE

Sintomi:
- rigidità nucale
- comportamento maniacale
- Riduzione della capacità visiva e diplopia (quando c'è interessamento del nervo ottico)

Risoluzione:
terapia farmacologica o esito fatale

ALTRE FORME DI CRIPTOCOCCOSI

CRIPTOCOCCOSI SCHELETRICA: rara

CRIPTOCOCCOSI GASTRO-INTESTINALE:
in pazienti immunocompetenti sottoposti a terapia steroidea o a splenectomia o affetti da malattie epatiche

CRIPTOCOCCOSI RENALE: in trapiantati renali

CRIPTOCOCCOSI PROSTATICA: presenza di massa simil-tumorale in pazienti affetti da AIDS

CRIPTOCOCCOSI NOSOCOMIALE: rara

FORMA CUTANEA O MUCO-CUTANEA SECONDARIA

Forma poco frequente e sempre secondaria

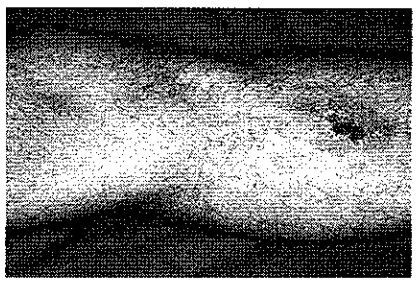
Sintomi:
papule
pustole
ascessi ulcerati

Risoluzione:
terapia farmacologica o ripristino della funzionalità immunitaria

CRIPTOCOCCOSI CUTANEA

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

CRIPTOCOCCOSI CUTANEA



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

CRIPTOCOCCOSI CUTANEA

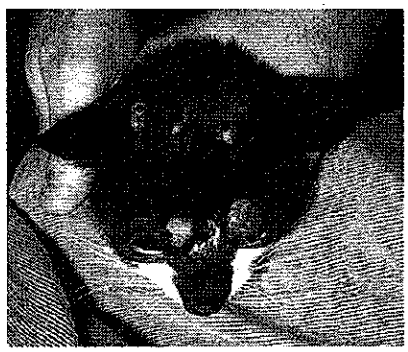
© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

CRIPTOCOCCOSI CUTANEA

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

CRIPTOCOCCOSI CUTANEA

CRIPTOCOCCOSI



DIAGNOSI DI CRIPTOCOCCOSI

Il liquor nell'infezione meningea è di norma limpido con numerosi linfociti

La capsula mucosa viene evidenziata con l'aggiunta di inchiostro di china per l'osservazione a fresco del sedimento

La diagnosi rapida sul sedimento richiede sempre un esame colturale successivo

La crescita viene inibita da cicloeximide

INDAGINI MICROSCOPICHE

L'esame microscopico "a fresco" rappresenta la prima indagine per l'identificazione di elementi fungini

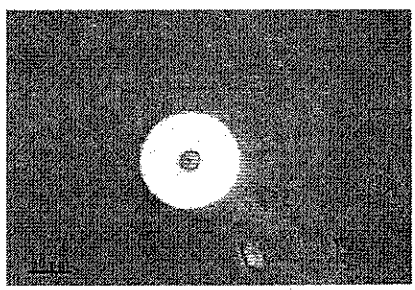
ESAME MICROSCOPICO A FRESCO CON INCHIOSTRO DI CHINA

Viene utilizzata prevalentemente per i campioni di liquido cefalo-rachidiano per evidenziare la presenza di lieviti dotati di capsula (*Cryptococcus neoformans*).

Una goccia di sedimento viene miscelata con una goccia di inchiostro di china (diluito 1:3 in fisiologica) su vetrino portaoggetti, coperta con coprioggetti ed osservata al microscopio

Il materiale capsulare viene evidenziato come un alone chiaro, dello spessore di 2-10μm, attorno alla cellula fungina

Cryptococcus neoformans



DIAGNOSI DI CRIPTOCOCCOSI

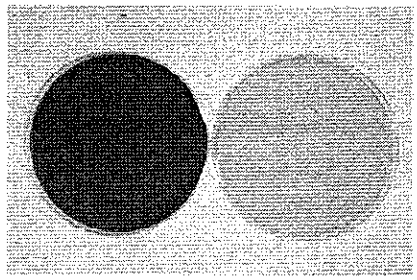
In coltura i sierotipi A, D e AD vengono distinti da quelli B e C in quanto in terreno agarizzato con aggiunta di
L-canavanina
Glicina
bromotimolo blu
i primi tre sierotipi fanno virare al giallo il colore dell'agar, i secondi due invece non determinano cambiamento di colore

Nel topo i sierotipi A, D e AD sono più virulenti dei sierotipi B, C

Per l'identificazione di specie si ricorre al test di assimilazione degli zuccheri

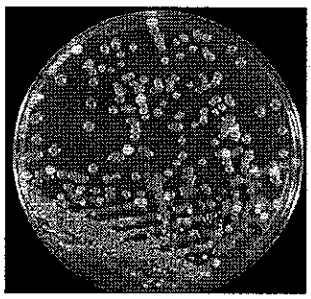
La sierodiagnosi di basa sulla determinazione di antigeni capsulari del liquido cerebro-spinale e nel siero

DIAGNOSI DI CRIPTOCOCCOSI



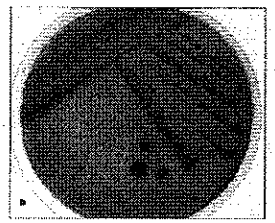
© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

Cryptococcus neoformans



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/05/2007 Dave Ellis
CRICOS Provider Number 00123M

Cryptococcus neoformans



C. neoformans Coltura su Bird Seed Agar

Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni C. Farina G Lombardi
Systema

CRIPTOCOCCOSI

Figura 43.6

Da Atlante di Microbiologia Medica
M. La Placa
Società Editrice Esculapio

TERAPIA DI CRIPTOCOCCOSI

Presenta svariate problematiche:
- Tossicità
- Superamento della barriera emato-encefalica
- Prolungamento del trattamento (recidive)

Farmaci di elezione:
5-Fluorocitosina e Amphotericina B

MICETI DIMORFI

I miceti dimorfi sono miceti in grado di causare infezioni anche in soggetti non immunodepressi e pertanto sono considerati patogeni primari

MICETI PATOGENI PRIMARI

- *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*
- *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Coccidioides immitis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*

ISTOPLASMOSI

Nota anche come malattia di Darling o malattia delle grotte o degli speleologi

Infezione micotica intracellulare del sistema reticolo-endoteliale causata dall'inalazione dei conidi di *Histoplasma*

Histoplasma capsulatum

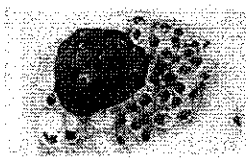
E' un micete dimorfo

Histoplasma capsulatum comprende due varianti:

Histoplasma capsulatum var *capsulatum*

Histoplasma capsulatum var *duboisii*

Histoplasma capsulatum



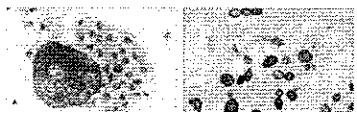
Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum

Localizzazione intracellulare di cellule lievitiformi di *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (colorazione Giemsa)

Da: Microbiologia
Murray P.R. Rosenthal K.S. Kobayashi G.S. Pfaller M.
EdiSES

Histoplasma capsulatum



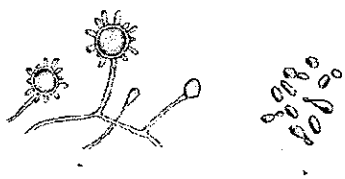
A - *H. capsulatum* var *capsulatum*: colorazione Giemsa di biopsia polmonare
B - *H. capsulatum* var *duboisii*: colorazione con argento metenomina di biopsia epatica

COLORAZIONI EMATOLOGICHE

Le colorazioni di Wright o May-Grunwald-Giemsa sono utili per evidenziare lieviti intracellulari, quali *H.capsulatum* nel sangue periferico.

Il lievito risulta colorato in blu, circondato da un alone chiaro, dovuto alla presenza della capsula incolore

Histoplasma capsulatum



Da: Atlante di Microbiologia Medica S. Andreoni C. Farina G. Lombardi
Systems

Histoplasma capsulatum

A 25°C le ife sono settate e ialine

I conidiofori, corti e indifferenziati, originano ad angolo retto da ife vegetative

I macroconidi (8-20μm) sono larghi, rotondi, ialini, a parete spessa e tubercolata

I microconidi (2-6 μm) unicellulari ialini, rotondi o piriformi, a parete liscia o rugosa

Identica la morfologia nelle due varianti

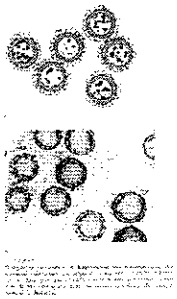
Histoplasma capsulatum

A 37°C *H.capsulatum* var. *capsulatum* presenta cellule lievitiformi gemmanti, rotonde o ovalari di piccole dimensioni e con parete sottile

A 37°C *H.capsulatum* var. *duboisi* ha dimensioni maggiori e parete spessa

Diagnosi differenziale con *B.dermatitidis*

Histoplasma capsulatum

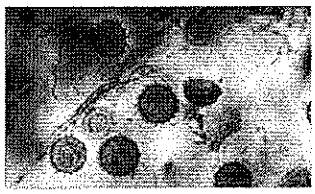


Da Fondamenti di microbiologia medica
R.F. Edup
Antonio Delfino Editore

Histoplasma capsulatum

Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni C. Farina G. Lombardi
Systems

Histoplasma capsulatum



Histoplasma capsulatum

Da...Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Histoplasma capsulatum

Da Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi
Systems

Histoplasma capsulatum

Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum

ha distribuzione ubiquitaria
è endemico in Nord-america e ed America Latina
Africa, Australia, Malesia ed India
in Italia nell'Appennino Tosco-Emiliano

Histoplasma capsulatum* var. *duboisii

è circoscritto ai Paesi africani

Histoplasma capsulatum

Cresce soprattutto nelle aree contaminate da escrementi di pipistrelli e uccelli (in particolare storni e polli)

Gli uccelli non vengono mai infettati mentre nei pipistrelli si verifica una infezione naturale.

ISTOPLASMOSI

Il polmone è la via di accesso dell'infezione

Conidi o frammenti di ifa vengono inalati, fagocitati dai macrofagi polmonari dove si convertono in lieviti e dove possono anche replicarsi

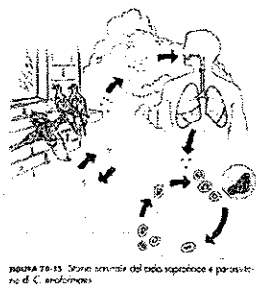
Nell'ospite immunocompetente i macrofagi possiedono attività fungicida, limitando l'infezione

Nell'ospite immunocompromesso nei macrofagi i microrganismi vitali possono persistere e rappresentare sorgente di malattia disseminata

Habitat di *Histoplasma*

Suolo contaminato con guano di uccelli o di pipistrelli

ISTOPLASMOSI



Da Microbiologia- Murray P.R. Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M. EdSES

SINDROMI CLINICHE

Istoplasmosi benigna endemica
istoplasmosi endemica
istoplasmosi polmonare cronica
istoplasmosi disseminata

ISTOPLASMOSI BENIGNA ENDEMICA

Causata da inalazione di pochi conidi

Può essere asintomatica o con lieve patologia respiratoria con modesto rialzo febbrile, tosse e dimagrimento

ISTOPLASMOSI BENIGNA ENDEMICA

Risoluzione spontanea dell'infezione con possibili residui di calcificazione a livello polmonare visualizzabili radiologicamente con quadro anatomo - patologico simile a quello tubercolare

Necrosi caseosa al centro della lesione

Histoplasma capsulatum può rimanere vitale per molti anni anche nelle lesioni calcificate

Reazione positiva al saggio di ipersensibilità ritardata con istoplasmina

ISTOPLASMOSI POLMONARE CRONICA

Nel 5-7% dei casi della forma benigna può manifestarsi la forma polmonare cronica

Spesso associata a difetti strutturali o anatomici del polmone

Si manifesta prevalentemente nelle aree endemiche in individui enfisematosi tra i 40 e i 50 anni

ISTOPLASMOSI ENDEMICA

Causata da inalazione di un elevato numero di conidi

Nell'infezione primaria la sintomatologia insorge dopo 10-18gg; i sintomi sono febbre, malessere e mialgia con grave infezione polmonare dovuta alla disseminazione del fungo all'interno dei macrofagi. Il fungo può rimanere vitale e causare successivamente infezione disseminata. Quadro radiologico con calcificazioni simili a quelle da tubercolosi

Nell'infezione secondaria i sintomi si manifestano entro 3-7gg e l'evoluzione della malattia è molto meno grave

ISTOPLASMOSI DISSEMINATA

Frequente nell'ospite immunocompromesso si manifesta con epatosplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia ed anemia

Nel bambino al di sotto dell' anno di età determina elevato rialzo della temperatura e polmonite interstiziale con prognosi infausta

Nell'adulto febbre intermittente, calo ponderale, debolezza, lesioni del cavo orale (manifestazioni muco-cutanee secondarie) rappresentate da noduli non ulcerati della lingua e delle gengive, rigonfiamenti dolorosi della mucosa buccale, allargamento delle corde vocali.

ISTOPLASMOSI DISSEMINATA

Negli adulti con grave stato di immunocompromissione può avere esito fatale per coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Una manifestazione molto rara di istoplasmosi è la forma cutanea primaria causata da un inoculo accidentale traumatico di *H. capsulatum* var. *capsulatum*

DIAGNOSI DI ISTOPLASMOSI

Si basa su:

- ricerca microscopica diretta nelle sezioni istologiche dei tessuti infetti o biopsie di lesioni cutanee colorate con sali d'argento
- esame colturale (il micete cresce abbastanza rapidamente)
- Recentemente test che impiega una sonda a DNA a singolo filamento, marcata con una sostanza chemioluminescente, complementare all'RNA ribosomiale estratto dalla coltura da identificare

DIAGNOSI SIEROLOGICA DI ISTOPLASMOSI

La reazione di fissazione del complemento è la più utilizzata nella diagnosi sierologica di istoplasmosi benigna, cronica e disseminata.

Gli antigeni utilizzati sono:

- Filtrati acellulari solubili, ottenuti dalla fase miceliale di crescita (istoplasmina)
- Cellule in fase di lievito inattivate

Si utilizzano antigeni ottenuti sia dalla fase lievitiforme che da quella miceliale, in quanto l'uso di un solo antigene può non risultare sufficiente ai fini diagnostici.

DIAGNOSI SIEROLOGICA DI ISTOPLASMOSI

Gli anticorpi rilevabili con la forma antigenica di lievito sono più precoci, comparendo già a quattro settimane dall'infezione, e più elevati in titolo di quelli evidenziabili con istoplasmina, che peraltro risulta più efficace nel rilievo quantitativo di anticorpi nel corso di istoplasmosi cronica

E' importante rilevare un movimento anticorpale nell'evoluzione delle malattia: variazioni di quattro volte in titolo sono significative ai fini prognostici.

REAZIONE DI FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

Utilizzata per documentare la presenza di anticorpi nel siero

–Siero del paziente in esame privato del complemento (30' a 56°C)
–Siero inattivato cimentato con antigene noto in presenza di complemento fresco di cavia
–Si aggiunge un sistema rivelatore (globuli rossi di montone + anticorpi anti-globuli rossi di montone)
–Se il siero del paziente è positivo (cioè contiene anticorpi contro l'antigene in esame) i globuli rossi di montone rimangono integri, in quanto il complemento si sarà legato al primo immunocomplesso
–Se il siero del paziente è negativo (cioè non contiene anticorpi contro l'antigene in esame) i globuli rossi di montone vengono lisati, in quanto il complemento si legherà all'immunocomplesso globuli rossi-anticorpi anti globuli rossi
La reazione si evidenzia con liberazione di emoglobina

SAGGIO DI IPERSENSIBILITA' CUTANEA ALL'ISTOPLASMINA

- Scarso valore diagnostico (non discrimina tra infezione pregressa, recente ed in atto)
- Ottimo metodo di indagine epidemiologica
- Una reazione positiva è significativa quando, prima della comparsa della sintomatologia, si era avuta reazione negativa
- Una reazione negativa esclude la malattia, ad eccezione del paziente immunocompromesso, in cui la negativizzazione in corso di malattia disseminata depone per una prognosi infausta

BLASTOMICOSI

Nota anche come malattia di Chicago

E' limitata al continente Nord Americano ed in forma endemica alle valli dell'Ohio e del Mississippi

Agente eziologico *Blastomyces dermatitidis*

Fungo dimorfo

A 25-28°C cresce a forma di micelio con classica colonia a muffa di colore biancastro con crescita lenta

In vivo e a 37°C ha forma di lievito con parete spessa

BLASTOMICOSI

- Malattia cronica granulomatosa
- Il polmone è la via di accesso dell'infezione
- Conidi o frammenti di ifa vengono inalati, fagocitati dai macrofagi polmonari, dove si convertono in lievito e dove sono in grado di replicarsi

BLASTOMICOSI

- Localizzazione primaria a livello polmonare con quadro di polmonite autolimitante o di forma polmonare cronica
- Possibile forma cutanea primaria
- Possibile anche forma disseminata

BLASTOMICOSI

- Non identificata la sorgente di infezione
- Habitat potrebbe essere rappresentato dal terreno in presenza di detriti organici e di legno marcito

Blastomyces dermatitidis

Possiede nella parete un carboidrato polimerico: α-1,3 glucano che sembra essere in grado di mascherare altri componenti della parete, tra cui l'antigene WI-1, che sembra avere la funzione di adesina e come tale potrebbe legare il micete ai macrofagi

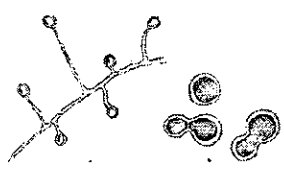
Blastomyces dermatitidis

- A 25°C in Agar destrosio di Sabouraud cresce lentamente (1-3 settimane) e anche fino a 8 settimane
- Colonie cotonose di colore variabile dal bianco al beige
- Il *verso* può essere di colore chiaro o bruno
- A 37°C la crescita è moderatamente lenta
- Colonie cremose con superficie granulare o verrucosa di colore bianco o beige

Blastomyces dermatitidis

- A 25°C ife ialine settate con conidiofori di varia lunghezza che originano ad angolo retto da ife vegetative
- Conidi ialini unicellulari da globosi a piriformi
- A 37°C presenza di cellule lievitiformi gemmanti con parete spessa a doppio contorno
- Gemmazione a larga base di impianto

Blastomyces dermatitidis



Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Farina, G. Lombardi Systems

Blastomyces dermatitidis

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Fanna, G. Lombardi Systems

Blastomyces dermatitidis

Da: Atlante di Micologia Medica- S. Andreoni, C. Fanna, G. Lombardi Systems

BLASTOMICOSI

© 2007 The University of Adelaide
Last Modified: 03/05/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number: 00123M

SINDROMI CLINICHE DI INFEZIONE DA *Blastomyces dermatitidis*

- Blastomicosi polmonare
- Blastomicosi secondaria a rapida disseminazione
- Blastomicosi disseminata

BLASTOMICOSI POLMONARE

Il soggetto infettato presenta lieve patologia respiratoria con tosse, febbre e calo ponderale (sintomatologia simile alla tubercolosi).

L'evoluzione può essere benigna e l'infezione risolversi spontaneamente oppure attraverso i macrofagi *B.dermatitidis* può diffondere al tessuto cutaneo, alle ossa o ad altri organi dove rimane allo stato di latenza

BLASTOMICOSI CUTANEA

Da: Fondamenti di microbiologia medica
P.R. Murray
Antonio Delfino Editore

BLASTOMICOSI POLMONARA SECONDARIA A RAPIDA DISSEMINAZIONE

I miceti allo stato di latenza, conseguenza della blastomicosi polmonare, possono riattivarsi e dare origine a **blastomicosi polmonare secondaria a rapida disseminazione**

La sintomatologia è caratterizzata da tosse produttiva, presenza di sangue nell'escreato e ipertermia, con possibile interessamento pleurico e rara formazione di ascessi sottocutanei nella regione toracica

BLASTOMICOSI DISSEMINATA

Può interessare:

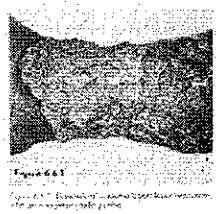
la cute dove compaiono ascessi sottocutanei o papule dapprima singole e poi confluenti e tendenti ad ulcerarsi, che compaiono soprattutto nelle parti del corpo più esposte (faccia, gambe, mani) e possono interessare anche le mucose (laringe, lingua, gola, esofago)

le ossa lunghe e le vertebre con lesioni di tipo osteolitico od artritico

il sistema nervoso centrale con varia sintomatologia

l'apparato uro-genitale, con possibile interessamento, in gravidanza, del feto.

BLASTOMICOSI

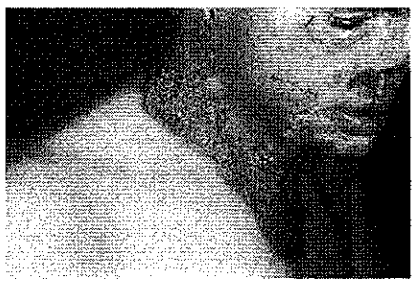


Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Marrone A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

BLASTOMICOSI

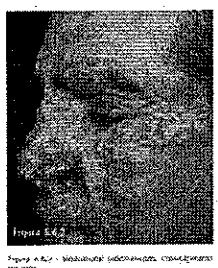
© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/08/2007 Deed Etc
CRICOS Provider Number 00123M

BLASTOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 03/08/2007 Deed Etc
CRICOS Provider Number 00123M

BLASTOMICOSI

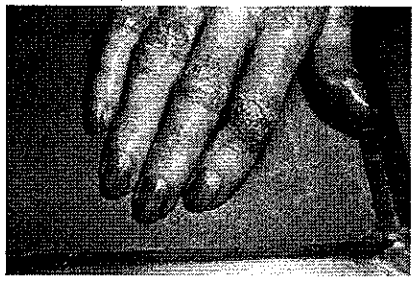


Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Marrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

BLASTOMICOSI

2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/03/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

BLASTOMICOSI



© 2007 The University of Adelaide
Last Modified 05/03/2007 Disclaimer
CRICOS Provider Number 00123M

COCCIDIOIDOMICOSI

Detta anche malattia del "Nuovo Mondo", ha diffusione endemica in America soprattutto nelle zone aride dove parassitizza alcuni roditori

Non è presente in Europa

Agente eziologico: *Coccidioides immitis*

Malattia infettiva altamente contagiosa

Fungo dimorfo

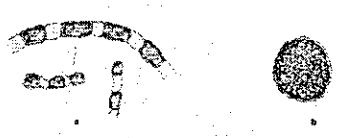
COCCIDIOIDOMICOSI

La malattia si contrae mediante inalazione dei conidi

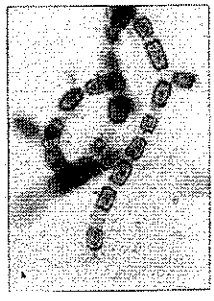
Il micelio è costituito da ife ialine e settate che si trasformano in artroconidi

In vivo è spesso presente uno sporangio o sferula contenente endospore di 2-5 μm di diametro

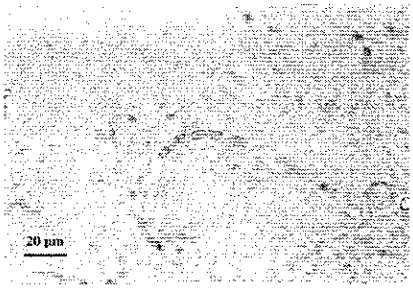
Coccidioides immitis



Coccidioides immitis

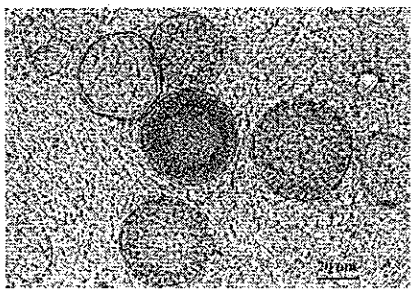


COCCIDIOIDOMICOSI

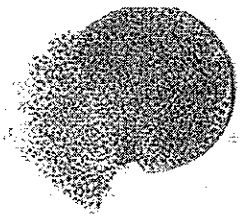


COCCIDIOIDOMICOSI

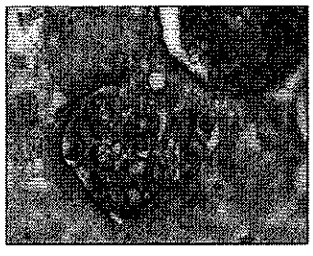
COCCIDIOIDOMICOSI



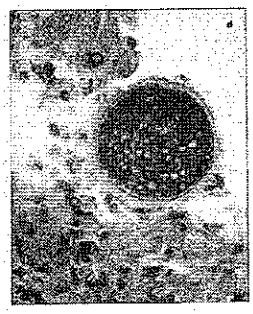
COCCIDIOIDOMICOSI



COCCIDIOIDOMICOSI



Coccidioides immitis



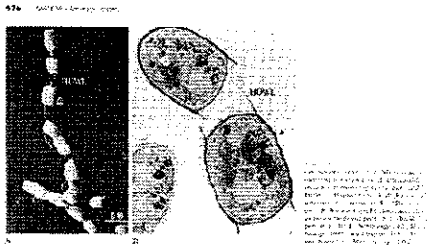
Coccidioides immitis

Habitat

E' rappresentato dal terreno specialmente quello alcalino delle zone aride e desertiche.

Ambiente caratterizzato da rare piogge, che consentono lo sviluppo della forma miceliale con abbondante formazione di artroconidi separati tra loro da una cellula vuota, che durante i periodi secchi va a morte consentendo agli artroconidi di disperdersi nell'aria

Coccidioides immitis



COCCIDIOIDOMICOSI

La patologia primaria può manifestarsi:

- in forma asintomatica
- in forma acuta benigna polmonare
- come grave malattia cronica, spesso mortale

In soggetti predisposti l'infezione può evolvere:

- in forma secondaria sistemica con interessamento della cute, tessuti sottocutanei, articolazioni, linfonodi, meningi e SNC

COCCIDIOIDOMICOSI

- Sintomatologia simile a malattia da raffreddamento oppure con sindrome respiratoria grave e lesioni cutanee
- Diffusione ematica dell'infezione
- Formazione di ascessi sulla cute, sottocute, articolazioni, ossa, organi interni
- Particolarmente colpiti i malati di AIDS

INFEZIONE PRIMARIA ASINTOMATICA

Interessa quasi esclusivamente i polmoni

Presenta evoluzione spontanea o sintomatologia simil-influenzale, causa positività al saggio di ipersensibilità ritardata con coccidioidina

INFEZIONE PRIMARIA ACUTA BENIGNA POLMONARE E CRONICA

Dipende dalla quantità di conidi inalati e dallo stato immunitario dell'ospite.

La sintomatologia consiste in:

- innalzamento della temperatura fino a 40°C
- sudorazione notturna
- dolore
- tosse
- anoressia
- mialgia
- artralgia
- manifestazioni di tipo allergico (eritema)

INFEZIONE CUTANEA PRIMARIA

Rarissima, dovuta ad impianto traumatico.

INFEZIONE SECONDARIA SISTEMICA

Può interessare:

- Polmone
- Cute
- Tessuti sottocutanei
- Articolazioni
- Apparato scheletrico (in particolare vertebre, costole ed ossa lunghe)
- Linfonodi e milza
- Meningi
- SNC

INFEZIONE SECONDARIA POLMONARE

Comporta formazioni nodulari o cavitarie a carico del parenchima con eventuale emottisi e superinfezioni batteriche o fungine

Possibile la formazione di masse radiologicamente indistinguibili da formazioni neoplastiche

Nelle forme più gravi è caratterizzata da polmonite e da disseminazione miliare con esito fatale.

INFEZIONE SECONDARIA CUTANEA

E' molto frequente nella forma disseminata soprattutto in individui di pelle scura (razza negra e filippini)

Le lesioni compaiono nelle pieghe naso-labiali, collo, nuca, faccia e si presentano come un ispessimento dell'epidermide che tende ad evolvere in granuloma verrucoso

COCCIDIOIDOMICOSI

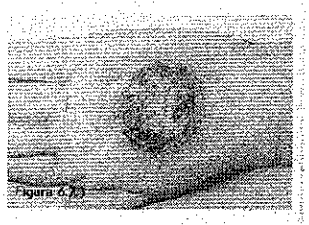


Figura 6.7.3 - Coccidioidomicosi: lesione ulcerativa del dorso della mano in un soggetto proveniente dal Messico.

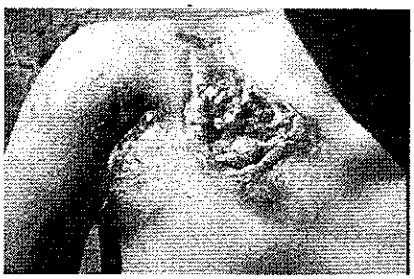
Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

COCCIDIOIDOMICOSI

Figura 6.7.2 - Coccidioidomicosi: placche ulcerative in sede malleolare (da Schaller K.F., op. cit.)

Da: Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

COCCIDIOIDOMICOSI



COCCIDIOIDOMICOSI

COCCIDIOIDOMICOSI

Coccidioides immitis

A 25°C presenti ife ramificate, settate, che producono artroconidi che vengono liberati per frammentazione del micelio

A 25°C il micete cresce abbastanza lentamente (10-12gg)

A 37-40°C e a livello tissutale presenti sferule rotondeggianti contenenti endospore

Per l'elevata infettività i campioni devono essere manipolati sotto cappe di sicurezza

La crescita è inibita dalla cicloeximide

PARACOCCIDIOIDOMICOSI

Nota anche come BLASTOMICOSI SUDAMERICANA

Diffusa prevalentemente nell'America centrale e meridionale (soprattutto in Brasile, Venezuela e Colombia)

Agente eziologico: *Paracoccidioides brasiliensis*

Fungo dimorfo

Malattia cronica granulomatosa

Via di penetrazione inalatoria

Diffusione per via ematica

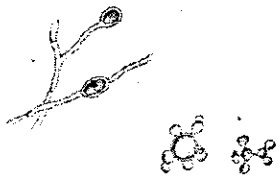
Paracoccidioides brasiliensis

A 25°C in Agar Destrosio di Sabouraud forma ife ialine, settate, ramificate con clamidoconidi terminali o intercalari e artroconidi

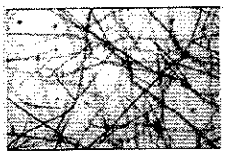
A 25°C cresce molto lentamente (21-28gg)

In vivo e in coltura a 37°C forma cellule di grandi dimensioni (10-60μm di diametro), a parete spessa e con gemmazioni multiple che rimangono adese alla cellula madre con caratteristica forma "a **timone**"

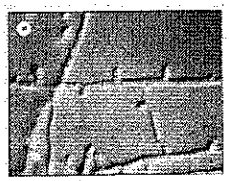
Paracoccidioides brasiliensis



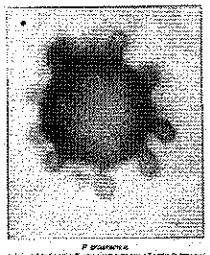
Paracoccidioides brasiliensis



Paracoccidioides brasiliensis



Paracoccidioides brasiliensis



Paracoccidioides brasiliensis

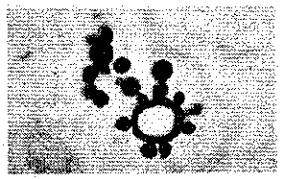


Fig. 11.77.
Preparato istologico di un caso clinico di paracoccidioidomicosi polmonare (Gomori)

SINDROMI CLINICHE DI INFEZIONE

Sono riscontrabili 4 distinte forme:

- polmonare primaria asintomatica o ad evoluzione benigna
- polmonare cronica
- muco-cutanea
- disseminata

INFEZIONE POLMONARE PRIMARIA

Può essere asintomatica o ad evoluzione benigna, con reazione mediata dai macrofagi che ne favoriscono la disseminazione

INFEZIONE POLMONARE CRONICA

E' sintomatica, contraddistinta da

- insufficienza respiratoria
- febbre
- dispnea
- tosse produttiva con presenza di sangue

INFEZIONE MUCO-CUTANEA

Si manifesta a seguito di una infezione polmonare primaria con papule o vescicole tendenti all'ulcerazione non dolorose e con aspetto granulomatoso

Le ulcere sono caratterizzate da un bordo sanguinante che può nei casi più gravi portare alla distruzione dell'epiglottide e dell'ugola e, perforando il palato duro raggiungere la mucosa nasale

Molto rare lesioni cutanee primarie dovute ad innesto traumatico di materiale infetto

PARACOCCIDIOIDOMICOSI

Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

PARACOCCIDIOIDOMICOSI

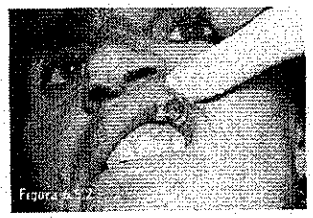
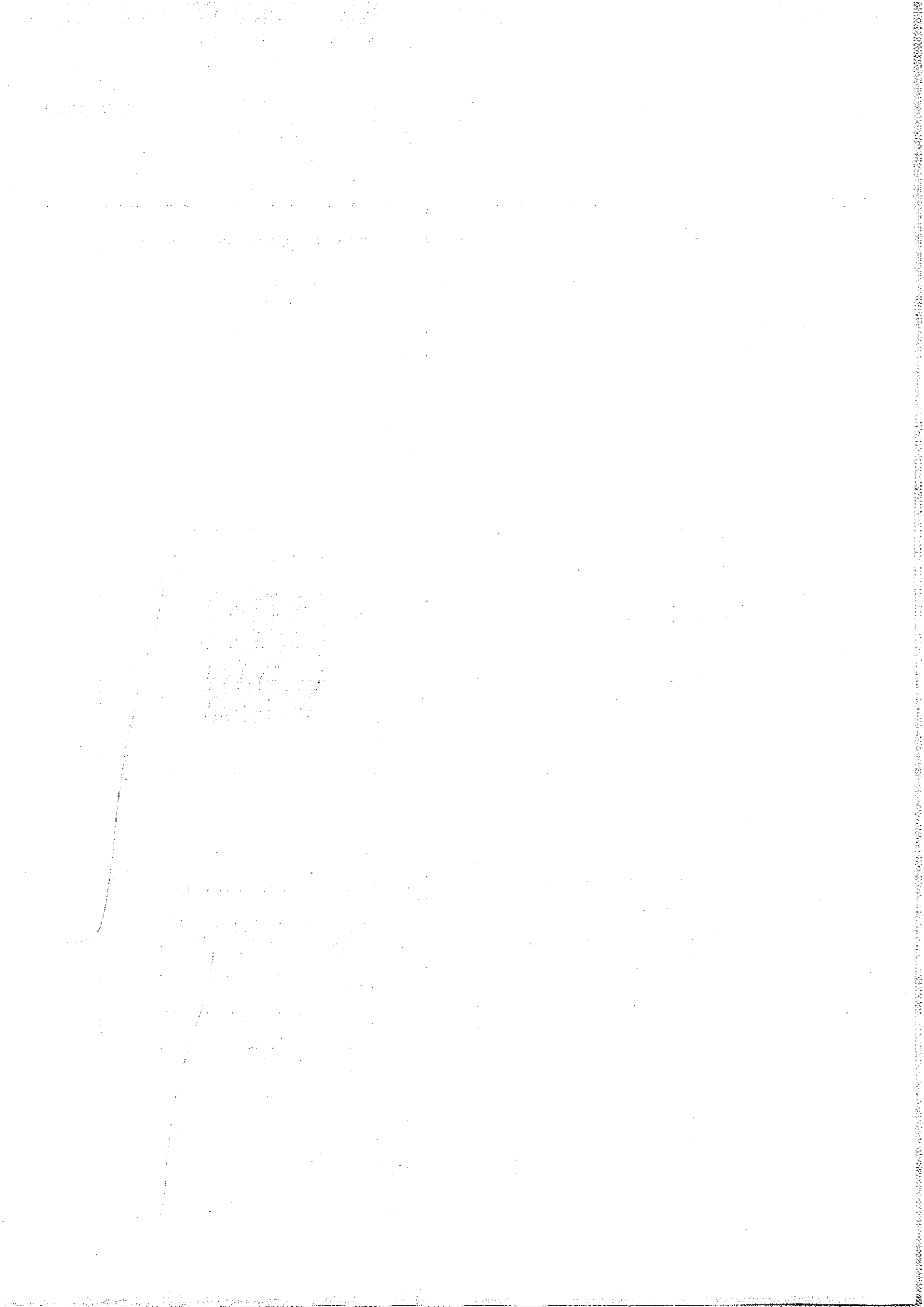


Figura 6.5.2 - Paracoccidioidomicosi: interessamento orale del labbro superiore.

Da Dermatologia Internazionale per Immagini- A. Morrone, A. Giannetti
Edizioni Grafiche Mazzucchelli

INFEZIONE DISSEMINATA

Nei pazienti immunocompromessi può evolvere in micosi disseminata con lesioni granulomatose in vari organi, prevalentemente lesioni ulcerative a carico delle mucose orali, nasali e gengivali con possibile interessamento del viso, e più raramente con lesioni al livello delle mucose intestinali e ano-rettali.

E' molto rara e può interessare fegato, milza, intestino, surrene, cervello, cuore ed ossa.

Nell'età prepuberale la forma diffusa ha spesso esito fatale ed è caratterizzata anche da lesioni cutanee di tipo acneiformi