

Microbiologia

Programma

Generale

Batteri
Divisione batterica
Metabolismo batterico
Sterilizzazione
Virus
Spora
Genetica batterica
Infezione
Diagnosi

Batteri

Streptococchi
Stafilococchi
Micobatteri
Spirochete
Neisserie
Emofili
Mycoplasmi
Clamidie
Rickettsie
Bacillus
Enterobatteri
Corinebatteri
Elicobacter
Legionelle
Clostridi
Listeria monocytogenes
Gardnerella vaginalis
Bacterioides
Gram negativi non fermentanti
Vibrione
Brucelle
Bordetelle

Virus

Virus erpetici
Picornavirus
Epatiti
Aids
Poxvirus
HPV
Prioni
Rhabdovirus
Arbovirus
Adenovirus
Mixovirus
Parvovirus
Febbri emorragiche
Coronavirus

Microbiologia

La microbiologia studia i microrganismi che sono i batteri, virus, protozoi e funghi. Rappresentano un mondo vastissimo e solo una piccola parte causa problemi nell'uomo.

I 4 tipi di microrganismi sono divisi a parte; in comune hanno solo il fatto di essere piccoli
I virus sono una cosa completamente a parte

Possiamo dividere gli altri in due mondi: procarioti (senza nucleo) ed eucarioti (con nucleo)

I batteri sono procarioti mentre i funghi e protozoi sono eucarioti

I microbi sono entità unicellulari anche se gli eucarioti sono capaci di aggregarsi

Le dimensioni di tutti i microbi si trovano sotto il potere risolutivo dell'occhio umano

In ordine di grandezza possiamo ordinarli (dai più grandi ai più piccoli): i protozoi, funghi, batteri, virus (non possono essere visti con il microscopio ottico)

Batteri

Possono essere di varie dimensioni e forme:

1) tondi: cocci

2) a bastoncino: bacillo

3) spiraliformi: spirochete

Sono dei procarioti, ovvero delle cellule abbastanza rudimentali ma comunque molto capaci e "brave".

Non hanno il nucleo, l'informazione genetica c'è ma non è situata in un organello.

Non hanno mitocondri né apparati del Golgi

Hanno ribosomi e tutti i sistemi che servono per la replicazione

I batteri nella quasi totalità dei casi hanno degli involucri supplementari oltre alla membrana citoplasmatica, presentano quindi la parete batterica

Presentano dna extracromosomico: plasmidi

Non presentano steroli, mentre gli eucarioti sì. Gli antimicotici hanno come molecole legante gli steroli. Gli antimicotici non hanno effetto sui batteri

I ribosomi sono diversi: nei batteri sono 70s, mentre negli eucarioti sono 80s. Sono diversi anche a livello delle proteine. Alcuni antibiotici agiscono a questo livello come i macrolidi e gli aminoglicosidici come ad esempio la streptomina che è stato il primo antibiotico contro la tubercolosi

Gli antibiotici devono agire su strutture del batterio ma non su quelle delle nostre cellule

I batteri presentano un genoma che non è organizzato in un nucleo ma è immerso nel citoplasma nel quale ci sono i ribosomi e anche corpi inclusi

Tutto il citoplasma è racchiuso da una membrana citoplasmatica

All'esterno di questa c'è la parete batterica che racchiude il tutto

Ancora più all'esterno ci può essere anche la capsula

Possono esserci anche i flagelli, organi di moto o le fimbrie o pili

I batteri possono essere divisi in gram - o + data dalla colorazione gram. La differenza sarà visibile nella parete ma anche nelle malattie che il batterio provoca

I due tipi di pareti evocano fenomeni fisiologici diversi

Alcune componenti sono essenziali al batterio mentre altre sono opzionali. I bersagli che cercherò di colpire con gli antibiotici saranno quelli essenziali

Quelli essenziali sono la parete, la membrana, i ribosomi, area nucleare e il citoplasma

Parete Batterica

Presente nei batteri ma non nelle nostre cellule, ottimo bersaglio per gli antibiotici

Presente in tutti i batteri tranne che nei mycoplasmi

Conferisce la forma al microbo

Determina le proprietà tintoriali (gram + o -)

Protegge la cellula da molte cose come la ipertonicità del citoplasma, da insulti meccanici

Svolge funzioni di barriera

Svolge importanti funzioni biologiche nelle infezioni

La parete crea un involucro rigido che non permette alla cellula di espandersi fino alla lisi della membrana a causa della ipertonicità del citoplasma

Vi sono due tipi di parete che determinano le proprietà tintoriali: gram positivi: blu e negativi: rosso

La parete dei gram positivi è formata dal peptidoglicano

Nei gram negativi c'è poco peptidoglicano ma compare anche la membrana esterna

Colorazione di Gram

Avviene in più fasi e ci permette di distinguere i batteri gram negativi da quelli positivi

1) Si usa un colorante primario o cristalvioletto fenicato. Tutti i batteri si colorano in blu-viola

2) Metto un mordente (liquido che contiene iodio e stabilizza il primo colorante): liquido di Lugol

3) Metto il differenziatore: alcool, scioglie i lipidi nei gram negativi, che diventano così incolori

4) Aggiungo il colorante secondario: fucsina che colorerà i gram negativi in rosso mentre quelli positivi rimarranno blu

Esistono anche organismi che non sono né gram negativi né positivi, ma sono chiamati batteri acido alcol resistenti

Peptidoglicano

Il peptidoglicano fornisce la robustezza della parete dei batteri ed è presente in tutti i tipi di batteri

Il peptidoglicano è formato da nag (n acetil glucosammina) e nam (acido n acetilmuramico) che si alternano

Ad ogni nam esiste una catena peptidica di 4 o 5 a.a.

I peptidi formano dei legami crociati (peptide bridge) che legano tra loro le catene alternate di nam e nag

La cellula si deve produrre questi mattoni

La differenza tra nam e nag è data dalla presenza di un gruppo lattico presente nel nam

La reazione è mediata dalla fosfo-enol-piruvil transferasi ($\text{nag} + \text{fosfoenolpiruvato} = \text{nam}$)

La fosfomicina è un antibiotico che assomiglia al fosfoenolpiruvato. L'enzima lega questa sostanza e viene a formarsi un legame covalente. L'enzima non riesce più a dissociarsi ed è fottuto. Con questa molecola fermo quindi la fabbrica di mattoni.

In questo modo la parete non può più essere prodotta e la cellula muore

Nag e Nam formano un dimero glucidico

A nam vengono aggiunti 5 a.a. che possono variare da specie a specie

Gli ultimi due sono sempre D-ALA

Il primo è molte volte la L-ALA

Per attaccare i due D-ala la cellula fa prima un dimero D-Ala-D-Ala e poi lo attacca

La cellula ha una complicazione in quanto deve convertire l' L-ALA presente in natura e trasformarlo in D-ALA. Per fare questa cosa la cellula ha bisogno dell' enzima Alanina

Racemasi

Con l' antibiotico Cicloserina posso bloccare questo enzima. Questa molecola è simile all' alanina e si lega covalentemente all' enzima

La cellula crea il dimero e lo attacca al terzo a.a. tramite l' enzima D-Ala D-Ala Sintetasi.

Anche questa operazione può essere bloccata dalla cicloserina

Una volta che la cellula ha prodotto il mattoncino deve attaccarlo al muro, ovvero al peptidoglicano nascente. Questa reazione è mediata dalla molecola Undeca prenol fosfato che è un carrier e si aggancia alla posizione D-ala-D-ala.

Posso bloccare questo furgoncino con la Vancomicina

La vancomicina è il capostipite di una famiglia di antibiotici, gli glicopeptidici come la teicoplanina che si legano alla posizione D-Ala-D-Ala e bloccano la maniglia di aggancio del furgoncino

La vancomicina e i suoi farmaci sono poco maneggevoli e un po' tossici e la loro somministrazione è alquanto complessa

Nonostante la disponibilità di numerosi antibiotici non abbiamo sconfitto i batteri a causa del fenomeno della farmaco resistenza che rende i batteri resistenti ad un antibiotico mediante vari meccanismi

Certi batteri sono riusciti a diventare resistenti alla vancomicina

Undeca prenol fosfato per svolgere la sua funzione brucia energia tramite una continua fosforilazione e defosforilazione

Posso impedire questa reazione con la Bacitracina, che è un altro antibiotico

Il mattone così arriva e dev' essere messo nel muro

Per fare ciò bisogna creare un legame tra i vari mattoni che è mediato dalla transglicosilasi

Non conosciamo antibiotici che blocchino questo enzima

Il mattone che esce dalla fabbrica ha 5 a.a.

Prima di essere messo nel muro viene tolta l' ultima D-Ala

Questa reazione è mediata dalla carbossipeptidasi

I legami crociati sono sintetizzati dalla transpeptidasi

Tutti questi enzimi sono enzimi di membrana

Brian Spratt ha purificato e solubilizzato le membrane e separato con elettroforesi le proteine di membrana. Alle proteine ha aggiunto della penicillina radioattiva (primo antibiotico scoperto da Fleming, capostipite dei beta lattamici). Ha ripetuto l' elettroforesi e ha fatto un' autoradiografia e chiamato le proteine che legano la penicillina le Penicillin binding proteins

In successivi studi si è scoperto che queste proteine svolgono attività di carbossipeptidasi e transpeptidasi

Le PBP sono bersagli dei Beta-Lattamici che derivano dalla penicillina

Ci sono più PBP, segno che ci sono più tipi di trans e carbossi peptidasi

Quindi i beta lattamici bloccano queste proteine e impediscono l' assemblaggio del peptidoglicano

Gli Acidi teicoici sono polimeri di alcoli polivalenti esterificati con acido fosforico

Si intrecciano con il peptidoglicano per rinforzarlo dal punto di vista meccanico

La parete dei gram- è un po diversa

Tra membrana e peptidoglicano c'è lo spazio periplasmico

Il peptidoglicano è ancora presente

Più all' esterno vi è la membrana esterna che è ancorata al peptidoglicano tramite lipoproteine

Lo spazio periplasmico

Le farmaco resistenze nascono dalla capacità del batterio di modificare o inibire l' antibiotico ad esempio con delle penicilasi o beta lattamasi che spaccano l' anello beta lattamico nella penicillina

Lo spazio periplasmico non c'è nei gram+

La disponibilità di questo spazio fa sì che la cellula possa concentrare in questo spazio molte molecole tra le quali le penicilasi

Il gram+ non avendo questo spazio deve buttare la penicilasi nell' ambiente e quindi ne dovrà produrre tantissima

E' anche vero che nei gram- la battaglia si svolge in casa, vicino ai bersagli dell' antibiotico

La membrana esterna

E' una membrana asimmetrica in quanto di fronte ai fosfolipidi invece di un altro fosfolipide c'è l' LPS o lipopolisaccaride

Vi sono poi le lipoproteine e anche le porine

Le porine sono delle proteine che formano pori, generalmente trimeriche

In queste passano tutte le sostanze, anche gli antibiotici

La resistenza agli antibiotici può essere data anche dalla modificazione di queste porine che non lasciano passare gli antibiotici come nello *Pseudomonas*

Tutti i gram- possono modificare le loro porine rendendole più strette per non far passare l' antibiotico

Il vantaggio di questi mutanti è evidente in caso di presenza di antibiotico ma è un peso in caso di mancanza di antibiotico. Infatti se non esposti ad antibiotico i batteri perdono la resistenza, ma possono riacquisirla molto in fretta in quanto hanno ormai imparato la strategia per contrastare l' antibiotico. Esempio dell' eritromicina

La membrana esterna è meccanicamente debole e dev' essere saldata, ancorata al peptidoglicano mediante lipoproteine

LPS o lipopolisaccaride

La porzione lipidica prende il nome di Lipide A dal quale parte una porzione polisaccaridica E' molto importante perché rappresenta l' antigene somatico e cambia da microorganismo a microorganismo e ci permette di distinguerli

La porzione lipidica è anche importante perché in quella c'è l' attività tossica ovvero l' endotossina dei gram-

Questa ha diversi effetti biologici:

1) Attiva il complemento e causa un' imponente vasodilatazione che causa shock in caso di infezioni sistemiche quando si ha Lps nel sangue

2) Provoca la coagulazione intravascolare disseminata che causerà la formazione di trombi con conseguenti occlusioni di vasi e quindi infarti con necrosi del tessuto a valle: molte volte questo capita a livello del surrene perché non ha circoli collaterali e ciò causerà massiva liberazione di ormoni. Si ha quindi massivo ipercorticosteronismo immediato e poi ipo che avrà conseguenze drammatiche

3) Provoca la febbre

Membrana citoplasmatica

Delimita il citoplasma, anche se non è l' ultima barriera

Doppio strato di fosfolipidi, è quindi simmetrica

Contiene una grande quantità di proteine, molte di più che nelle nostre cellule

Qui vengono infatti concentrate le componenti enzimatiche e di sintesi per le strutture esterne

Non contiene steroli (gli antifungine si legano sui steroli e quindi non saranno attivi sui batteri)

All' esterno c'è la parete

Svolge un ruolo fondamentale nella divisione della cellula

Il 70% è fatto di proteine immerse nel bilayer fluido fatto di fosfolipidi

L' evento divisionale parte dalla membrana che si invagina nel citoplasma

La divisione è sempre simmetrica tranne nelle spore

A livello di questa invaginazione inizierà la sintesi della nuova parete

La separazione del DNA durante la mitosi non è data dal fuso mitotico come nei eucarioti ma dal mesosoma

Mesosoma

E' un' invaginazione della membrana che forma tubuli, vescicole e lamelle che comportano un forte aumento della superficie di membrana il che è molto importante per la notevole quantità di sintesi

Funge da punto di ancoraggio dell' acido nucleico e guida la mitosi

Ha la funzione del fuso mitotico

E' anche sede di processi ossidativi e altre reazioni

L' acido nucleico viene sintetizzato e il mesosoma si sdoppia

Facendo sintesi di pareti i due mesosomi si divideranno e andranno nelle cellule figlie

Avrò alla fine due cellule, ognuna con un mesosoma e un acido nucleico
L' allontanamento dei due mesosomi avviene grazie alla sintesi di parete tra i due
La membrana è comunque molto simile alla nostra perciò non è molto buona come bersaglio di antibiotici in quanto questi risultano tossici anche per le nostre cellule
Antibiotici attivi sulle membrane sono le polimexine come la polimicina e sono molto tossiche in quanto attaccano anche le nostre membrane

Flagelli

Fanno parte delle componenti facoltative

Sono gli organi di moto dei batteri

I batteri possono avere uno o più flagelli organizzati in vario modo

Promuovono il moto girando, un po' come l' elica di una barca

Devono essere solidali al batterio

Presentano un corpo basale fatto di una o più coppie di anelli che pinzano le membrane plasmatiche ed esterne

Presentano un corpo fusiforme che gira

L' organo di moto serve a rendere possibile la chemiotassi cioè il movimento lungo un gradiente chimico seguendo un segnale chimico

Si muovono a salti misurando le concentrazioni e confrontandole con misure precedenti

Fanno dei percorsi molto zigzaganti

La rotazione antioraria del flagello provoca un movimento vettoriale, rettilineo, quella oraria un movimento disordinato

I flagelli alternano i due tipi di rotazione

Ci sono batteri che hanno una morfologia spiraliforme e si muovono in maniera diversa, grazie a fibre contrattili che corrono lungo tutto il batterio nello spazio periplasmico. Queste sono legate in testa e coda. Contraendosi e rilasciandosi allargano e accorciano il passo della spira e generano il movimento

Fimbrie o pili

Altra componente optional

Sono delle proiezioni superficiali di natura proteica

Ne conosciamo di due tipi, la fimbria comune e quella sessuale

Quelle comuni sono numerosissime e rappresentano il più importante organo di adesione che possiedono i batteri

L' adesione del batterio agli epitelii è necessaria per l' infezione

Senza adesione non ci può essere infezione

Certi batteri come il clostridium del tetano non aderiscono con queste ma con altri sistemi
Le adesine possono essere specifiche e dare una sorta di tropismo legandosi ad epitelii specifici

Perciò hanno numerosissime strutture di adesione

Il pilus sessuale è uno solo per cellula, è presente solo nelle cellule "maschio"

E' di natura proteica ed è un organo tubuliforme, cavo

Serve per rendere possibile il fenomeno della coniugazione

La coniugazione permette ai batteri di trasmettere tratti somatici ad altri batteri

Ciò permette di trasmettere l' informazione non solo ai figli ma anche ad altri batteri della stessa generazione

All' interno dei pilus passa il DNA da un batterio all' altro

Inclusioni citoplasmatiche

Sono dei granuli, dei corpuscoli non strutturati

Rappresentano materiale di riserva come glicogeno o polifosfati da usare in periodi di carestia

Capsula

E' la componente più esterna

Non tutti i batteri ce l' hanno

Copre l'intero corpo del batterio

Esperimento di Griffith fatto con pneumococchi regolarmente capsulati e non: scoprì che in caso di presenza di capsula i batteri non potevano essere fagocitati dai macrofagi ma senza capsula si

Quindi svolge un'attività anti fagocitaria

Fatte di norma di polisaccaridi

Le colonie sono mucose

Posso dimostrare l'esistenza della capsula con l'inchiostro di china che non riesce a oltrepassare la capsula

Forma una sorta di gelatina intorno al batterio

Anche queste capsule svolgono attività adesiva

Divisione cellulare dei batteri

Si moltiplicano per fissione binaria

Processo asessuale

La divisione è simmetrica e nasce dall' invaginazione di un tratto di membrana

Questa invaginazione è seguita da neoformazione di parete

Le due invaginazioni si uniscono e le cellule si dividono

Avviene in maniera diversa nei cocci e nei bastoncini

I cocci di forma rotonda dividendosi danno vita a due cellule figlie a loro volta di forma rotonda, mentre i bastoncini dividendosi perdono la forma a bastoncino e devono riacquistarla.

Ciò spiega l' elevato numero di PBP (8 anche se svolgono due funzioni)

Infatti nei cocci la neosintesi di parete avviene soltanto a livello delle invaginazioni della membrana

Mentre nei bastoncini la sintesi di parete avviene in due posti:

- 1) A livello delle invaginazioni, dove la parete neoformata porta appunto alla formazione di due cellule
- 2) A livello delle porzione cilindrica che deve appunto essere allungata per permettere al batterio di riassumere la forma originale a bastoncino

Esiste un antibiotico che si chiama Mecillinam che però non si usa in terapia

Questa molecola agisce su una delle PBP ovvero la PBP2. Bloccando questa qui un bastoncino diventa un cocco in quanto non riesce più ad allungare la porzione cilindrica
La PBP2 quindi serve per l' allungamento della porzione cilindrica

Nei cocci la sintesi avviene solo in un posto, ovvero a livello dell' invaginazione della membrana

I bastoncini a differenza dei cocci hanno anche bisogno di allungare la porzione cilindrica, funzione effettuata dalla PBP2

Crescita batterica

Avviene anche all' esterno del corpo umano, purché siano forniti di opportuni terreni di coltura

Terreni di coltura

I terreni di coltura sono substrati che contengono tutte le sostanze fondamentali per la vita e la replicazione dei batteri

A questi serve una sorgente di carbonio, una fonte di azoto (che può essere sia inorganico che non), ioni inorganici, acqua e alcuni fattori di crescita

Alcuni batteri che provocano malattie sono particolarmente complessi dal punto di vista nutritivo

I primi terreni di coltura erano liquidi e prendevano il nome di brodi perché erano veramente dei veri e propri brodi

Oggigiorno si compra sostanze liofilizzate che vengono sospese in acqua

E' formato da una soluzione di peptoni (prodotti della digestione enzimatica della carne), sali ed ha un pH 7

Dal terreno liquido si è passati al terreno solido

Questo è stata una svolta epocale

Koch inventò il terreno solido grazie all' agar

L' agar è un polisaccaride che si estrae da un alga

Si liquefa intorno ai 100 gradi

Si mescola il terreno liquido con 1,5% di agar, si scola il miscuglio in una capsula di Petri che successivamente si solidificherà e formerà così il terreno di coltura solido

E' stata una svolta epocale in quanto il terreno liquido non permette di differenziare bene i batteri in quanto crescono tutti nel liquido che diventa torbido

Nel terreno solido la moltiplicazione batterica rimane localizzata in un posto e forma una colonia, risultato della moltiplicazione di una singola cellula

Avrò quindi diverse colonie differenziate e non un miscuglio liquido torbido

La colonia è un clone

Sul terreno solido riesco a distinguere le diverse colonie

Queste differiranno per il diametro, per il bordo, per il rilievo, per il colore, per la trasparenza e l'azione sul terreno

Il terreno liquido è ancora usato per le indagini più delicate

Infatti non posso usare il terreno liquido quando ho un grande numero di batteri diversi tra loro ad esempio con tamponi faringei, quando devo cioè capire che tipi di batterio ci sono. Invece quando uso ad esempio prelievi di liquidi sterili come il sangue o il liquor, dove non ci dovrebbero essere batteri, oppure c'è soltanto il ceppo che causa problemi posso usare i terreni liquidi

Anche perché posso usare molto più campione di quanto ne posso usare nei terreni solidi. Infatti nei terreni liquidi posso mettere 100 volte più campione che in quelli solidi

I fattori di crescita sono delle sostanze essenziali che i batteri non possono sintetizzare

I terreni possono essere suddivisi in varie tipologie:

1) Di base

2) Ricchi: con ad esempio sangue ecc.

3) Selettivi: contengono sostanze che consentono la crescita di alcune specie ma non di altre. Ad esempio:

a) Terreno di McConkey: è selettivo per gli enterobatteri che vivono bene nel nostro intestino e sopravvivono ad esempio ai sali biliari

b) Terreno di Mannitol Salt Agar: selettivo per gli stafilococchi che riescono a resistere a concentrazioni elevate di NaCl

Questi due terreni sono anche differenziali

4) Differenziali: permettono la crescita di varie specie che avviene in modo diverso e ci permettono di distinguere meglio le colonie. Ad esempio nel McConkey c'è lattosio ed un indicatore di pH che ci permettono di differenziare diversi enterobatteri. Userò questo terreno in caso di gastroenterite: vi cresceranno solo enterobatteri e mi permetterà inoltre di distinguere i batteri: ad esempio il coli può utilizzare lattosio mentre la salmonella no. Questi terreni quindi mi permettono di differenziare batteri

Nel mannitol salt agar crescono solo stafilococchi ma non tutti usano il mannitolo e quindi posso differenziare i batteri ad esempio tra aureus ed epidermidus

5) Di arricchimento: permettono di aumentare il numero, il rapporto tra le cellule che cerco e tutte quelle che ci sono

È un terreno liquido quindi che mi permette di favorire la crescita di un tipo di batterio e inibire la crescita di altre

Ad esempio nel vibrione del colera posso usare un terreno basico con pH9 e molto semplice dal punto di vista nutrizionale. Crescerà lui ma non altri batteri presenti nelle feci

Per mettere i batteri sul agar devo prima mettere il campione e man mano che questi crescono gli spalmo su una superficie maggiore per riuscire a differenziare meglio le colonie

Emocultura

Si usa terreno liquido in quanto il sangue è fisiologicamente sterile e ci sarà al massimo una sola specie

La si fa quando si sospetta una setticemia

La misura della crescita la si fa rilevando la CO₂ che si forma nella coltura

Oggi giorno sul fondo della bottiglia c'è una sostanza che lega la CO₂ e se la si irradia con una data radiazione la lunghezza d'onda cambierà a seconda del livello di CO₂

Questa è la tecnica del Bactec

Può essere usata anche per altri materiali fisiologicamente sterili

Velocità di moltiplicazione

Molti batteri si moltiplicano in 20 minuti

Le cellule si moltiplicano tutto il tempo: appena finita una replicazione ne iniziano subito un'altra

La velocità di moltiplicazione è enorme

Ad esempio in una notte da un batterio posso ripopolare il mondo metaforicamente parlando

Infatti si moltiplicano con una velocità di 2^n , dove n aumenta di 1 ogni 20 min, ciò significa che raddoppiano di numero ogni 20 minuti

In un sistema chiuso la loro curva di crescita/ espansione è particolare.

Dopo una breve fase iniziano a moltiplicarsi con velocità 2^n fino ad un certo punto, quando il numero di cellule che nascono equivarrà al numero di cellule che muoiono in quanto in un sistema chiuso consumeranno sostanze nutritive, renderanno l' ambiente tossico, acidificheranno il mezzo e quindi ostacoleranno la loro stessa esistenza. La crescita quindi si fermerà e il numero di batteri addirittura diminuirà.

Si viene così a creare una tipica curva di crescita

Misura della crescita batterica

Esistono metodi fisici: posso misurare il peso secco, la torbidità del terreno di crescita, effettuare un conteggio diretto

Esistono metodi chimici, come misurare la concentrazione proteica

Metodi biologici: determinazione delle UFC/ml ovvero le unità formanti colonia

Sapere il numero di cellule è importante anche in clinica ad esempio in un'infezione urinaria come la cistite dovrò avere un certo numero di batteri, da 10^5 /ml in su, in quanto un numero esiguo di batteri nelle urine c'è sempre

UFC

Si basa sul fatto che una cellula mi darà una colonia

Procedimento

- 1) Prendo una serie di provette
- 2) In ogni provetta metto 9ml di fisiologica
- 3) In ogni provetta trasferisco 1ml di brodo di batteri
- 4) Ottengo una diluizione di 1/10
- 5) Trasferisco 1 ml di contenuto diluito in una seconda provetta
- 6) Ottengo una diluizione di 1/100
- 7) Ripeto lo stesso processo più volte ed ottengo diluizioni sempre maggiori: 1/100, 1/1000, 1/10000, ecc
- 8) Da ogni provetta prendo 0,1ml e le semino
- 9) Aspetto che crescano le colonie e le conto
- 10) Dovrebbero essere 10 volte tante in ogni terreno con la soluzione diluita dieci volte meno. Quindi per esempio: 7 nel terreno con miscela diluita a 1/10000, 70 in quello con miscela diluita 1/1000, ecc
- 11) Quindi conto le colonie e con i giusti rapporti posso giungere alla concentrazione per ml del campione originale

Metabolismo batterico

E' 100 volte più rapido di quello delle nostre cellule

E' molto versatile nell' utilizzare diversi composti

Sono molto versatili anche nella produzione di varie sostanze come le vitamine

Ad esempio fanno le vitamine e sono appunto presenti e necessari nel nostro intestino

E' fatto di reazioni che possiamo dividere in reazioni cataboliche, di biosintesi, di polimerizzazione, di assemblaggio

Reazioni cataboliche

Consistono nella cattura delle sostanze e nella loro entrata nella cellula tramite diffusione, trasporto attivo, traslocazione di gruppo

Queste sostanze vengono bruciate, ridotte con reazioni che producono 12 metaboliti base e ATP

L' energia può essere prodotta tramite fermentazione e respirazione

Dai 12 metaboliti base il batterio può partire per fare tutto

Respirazione

Processo di produzione di energia in cui l' ossidazione dei substrati si accompagna al trasporto di elettroni lungo una catena di carrier il cui ultimo accettore è l' ossigeno

In caso di ossigeno si ha la respirazione aerobica

Se l' accettore è un'altra molecola inorganica diversa da O₂ si ha la respirazione anaerobica

La respirazione produce sostanze tossiche come l' anione superossido che dev' essere neutralizzato dalla superossido dismutasi che crea acqua ossigenata

Anche l' acqua ossigenasi è tossica e dev' essere neutralizzata dalla catalasi

Fermentazione

Consiste nel trasferimento di elettroni e protoni ad un accettore organico

Veranno prodotti molti composti ed energia

E' un processo meno efficiente della respirazione

Esistono diverse vie di fermentazione

Rispetto all' ossigeno i batteri si possono comportare in modo diverso:

1) Possono essere aerobi stretti: non possono vivere senza ossigeno e non fanno fermentazione come il batterio della TBC

2) Anaerobi stretti: per loro l' ossigeno è veleno, sono capaci soltanto di fermentazione, come il batterio del tetano

3) Facoltativi: sanno sia respirare che fermentare, sono i più versatili

Dai metaboliti base il batterio riesce a sintetizzare tutto

Sterilizzazione

Processo che porta alla completa uccisione di tutti i microbi viventi in un dato materiale
E' un termine assoluto

Non comporta l'eliminazione delle componenti microbiche

E' diverso dalla disinfezione che uccide solo le specie patogene

Abbiamo bisogno di sterilizzare in varie occasioni, per vari motivi

Ad esempio:

1) In laboratorio durante i test nei quali devo identificare dei batteri e non posso permettermi di aggiungere altri batteri che non centrano : in entrata. In uscita: devo sterilizzare il materiale utilizzato in laboratorio per evitare di far uscire dei batteri dal laboratorio

In clinica: devo sterilizzare ferri chirurgici, farmaci iniettabili, garze, cateteri, endoscopi.

Devo sterilizzare tutto quello che uso sul malato. Devo anche sterilizzare tutte le componenti infette che escono dai reparti.

Devo stare attento al fatto che la sterilizzazione non elimina le componenti microbiche, i "cadaveri" dei batteri restano e possono ancora causare problemi

Esistono metodi sia fisici che chimici

Metodi fisici:

1) Calore: umido o secco

Ad esempio posso usare vapore d'acqua.

lo si fa con le autoclavi.

In caso di calore secco userò delle stufe

La sterilizzazione con calore umido è più veloce e ci permette di usare temperature inferiori

2) Radiazioni

Possiamo utilizzare radiazioni gamma, x e uv

Le x e gamma sono molto efficaci.

Sono molto usate a livello industriale da quelli che producono materiale disposable, quindi produttori di materiale medico che non viene riciclato, usa e getta (siringhe, bisturi, cateteri, ecc)

Il materiale viene prodotto, confezionato e messo in macchinari che producono queste radiazioni e quindi sterilizzato

Gli uv sono usati successivamente, in quanto è facile usarli e non sono molto pericolosi a differenza dei raggi x gamma

Sono però poco efficaci e vanno perciò usati con molta cautela

Hanno un'azione molto debole e sono facilmente schermabili

Vengono prodotti da lampade ai vapori di mercurio simili a quelle dei neon

3) Ultrafiltrazione

La si usa quando non si possono usare le soluzioni precedenti

Consiste nel far passare una soluzione attraverso una membrana che ha dei pori così piccoli (0,22 micron) che ferma i batteri

Ad esempio però non può fermare i virus

Metodi chimici

Non si parla più di sterilizzazione ma di disinfezione

Si possono usare acidi e alcali, metalli pesanti, alogeni, ossidanti, alcoli, alchilanti, fenoli, tensioattivi

Virus

Il virus è un'informazione genetica (DNA o RNA, bicatenari o monocatenari, con polarità positiva o negativa) racchiusa in almeno un involucro e se questo è unico è di natura proteica

Le componenti essenziali sono il genoma, un involucro proteico o capside

Alcuni virus possono avere il pericapside

Quelli che hanno il pericapside devono mantenerlo, non possono sopravvivere senza

E' un parassita obbligato della cellula

Per moltiplicarsi ha bisogno di entrare nella cellula e di sfruttare questa per moltiplicarsi

I virus devono aderire alla cellula da infettare

L'adesione è molto specifica

L'interazione virus-cellula nasce dall'incontro tra molecole virali con molecole recettoriali presenti sulle nostre cellule

Queste molecole sono presenti sulla parte più esterna del virus quindi o pericapside o capside

Se il virus con pericapside perde questa struttura non può più legarsi perché perde queste molecole leganti recettori presenti sulle nostre cellule

Virus con pericapside: erpetici, poxvirus, hepanvirus, togavirus, myxovirus, retrovirus, rabdovirus, coronavirus

Virus nudi: adenovirus, papovavirus (hvp), parvovirus, picornavirus, reovirus

Il capside può essere fatto in due modi diversi: può avere una forma geometrica precisa con simmetria cubica o eicosaedrica cioè può avere una simmetria elicoidale dove le proteine avvolgono il genoma

Il DNA dei virus può essere monocatenario (parvovirus) o bicatenario (più numeroso)

Il RNA può essere monocatenario (più comune) o bicatenario (reovirus)

Il RNA monocatenario può essere con polarità positiva o negativa, ovvero sense o non-sense (5'-3' o 3'-5')

Replicazione virale

Per replicare deve fare molte cose

Deve riconoscere la cellula bersaglio o tropismo d'ospite

Esiste anche un tropismo d'organo

Devono quindi riconoscere le cellule della giusta specie e all'interno di questa del giusto organo

Una volta riconosciuta la cellula il virus si attacca

Si forma il legame recettore-antirecettore

Penetra nella cellula

Perde i suoi involucri o scapsilizzazione

Rimane sotto forma di genoma nudo

Iniziano le sintesi dove vengono prodotti tutti i componenti del virus

Inizia l'assemblaggio del nuovo virus

Viene liberato il nuovo virus

Il pericapside nasce da un tratto della membrana cellulare

Il virus può entrare nella cellula in più modi

Se il virus ha il pericapside fonde questo con la membrana cellulare

Se è privo di pericapside viene endocitato

Deve trascrivere e tradurre

Deve fare copie del genoma

Il messaggio scritto nel genoma deve essere tradotto in proteine

Successivamente il tutto viene assemblato

Ogni capside prende il genoma

Le proteine pericapsidiche vanno sulla membrana citoplasmatica

Il virus si appoggia su questo tratto di membrana e viene esocitato per gemmazione

Esempio nel Herpesvirus HPV

La produzione del capsido è alquanto complessa

Le proteine virali vengono sintetizzate nel citoplasma

Le proteine vanno successivamente nel nucleo

Un certo numero di proteine forma il cosiddetto scaffold che è una specie di impalcatura

Le proteine capsidiche usano lo scaffold come guida formando il capsido o procapsido

Lo scaffold non serve più e viene buttato via, resta il capsido

Il capsido raccoglie il suo genoma

Il capsido viene messo in una vescicola e viene traghettato nel citoplasma

Verranno prodotte proteine che dovranno formare il pericapsido

Le proteine virali vengono immesse nella membrana cellulare che verrà tra l'altro riconosciuta dal sistema immunitario che quindi ucciderà la cellula infetta

Questo è parte dell'effetto citopatico dei virus muniti di pericapsido

Il capsido viaggiando in una vescicola si addossa alla membrana citoplasmatica modificata che formerà il pericapsido e viene esocitato

HPV si nasconde nel ganglio di Gasser e rimane latente e può ricomparire periodicamente

Come HPV si moltiplicano tutti i virus con pericapsido e genoma a DNA bicatenario

Se il virus ha DNA monocatenario, c'è un passaggio in più

Infatti il DNA monocatenario diventa prima bicatenario

Se il genoma è fatto di RNA monocatenario il processo sarà diverso in caso il RNA sia sense o non sense

Quello con polarità sense fa da subito mRNA e non serve che vada nel nucleo e fa subito proteine tra le quali RNA-polimerasi-RNA-dipendenti

Questo enzima fa prima RNA negativo che avrà la funzione di template, stampo, dal quale farà copie di RNA positivi o sense

Quello con polarità non sense non può essere letto direttamente

Questi virus portano con sé preformata una RNA-polimerasi-RNA-dipendente che farà una copia di RNA positivo che funzionerà sia da mRNA che da template per la produzione di nuovi RNA negativi

Se il RNA è bicatenario viene usata una sola catena

Vi sono poi i retrovirus come HIV

Questi hanno un RNA con polarità positiva

Possiedono la trascrittasi inversa che crea il cDNA partendo dal RNA

Il cDNA viene integrato nel genoma e inizia la produzione delle componenti

Molti retrovirus sono stati associati a geni oncogeni

Spora

Particolare forma di cellula modificata prodotta solo da alcuni batteri in condizioni avverse
Hanno una notevole resistenza a fattori fisici e chimici

Presentano dormienza biologica

Batteri sporigeni: bacillus, clostridium

I clostridi ad esempio vivono normalmente nell'intestino di grossi erbivori come nel cammello

Vengono emessi dalle feci nel deserto

Quindi formano le spore che devono resistere al calore, alla mancanza di acqua, a pH estremi, alle radiazioni, alla totale assenza di sostanze nutritive

La cellula in presenza di condizioni avverse inizia la sporulazione e diventa una spora

In condizioni favorevoli la spora tramite germinazione diventa di nuovo una cellula

Perché questo avvenga dev'essere attivata

Struttura

Presenta involucri estremamente robusti: il cortex e i coats

Il cortex è peptidoglicano modificato che contiene il dipicolinato di calcio

I coats sono fatti di proteine cheratinosimili ricchi di legami S-S

L'interno della cellula è inaccessibile e inattaccabile

Il cortex, il dipicolinato di calcio e il citoplasma disidratato sono responsabili della termoresistenza

I coats forniscono impermeabilità e resistenza chimica

Vi sono poi delle proteine, SASP, che si legano agli acidi nucleici e gli proteggono dalle radiazioni, funzionano inoltre come fonte di energia all'inizio della germinazione

Sporulazione

La spora nasce da una divisione asimmetrica

La divisione comincia normalmente a parte la posizione laterale e non centrale

Avviene però una seconda invaginazione che formerà due bi layer intorno all'acido nucleico

Intorno a queste avviene la sintesi di tutte le componenti di protezione

La cellula madre muore, va incontro a lisi

La spora viene rilasciata

In una spora c'è pochissimo ATP

L'energia è conservata nell'acido fosfoglicerico

Ci sono nucleotidi

Pochi aminoacidi

Non ha mRNA, ma ha tRNA

La spora va in una specie di letargo

Il suo metabolismo è 0

Questo le permette di resistere anche per millenni

Infatti ha tutto quello che serve per risvegliarsi ma non ha quello che serve per un normale metabolismo

Per risvegliarsi dev'essere attivata

L'attivazione consiste in una parzialissima rottura di impermeabilità dei coats che consente di leggere le condizioni esterne

Può essere attivata in laboratorio con il calore, sostanze chimiche, sostanze riducenti

In natura la spora invecchiando perde certe caratteristiche dei suoi coats e diventa sensibile alle condizioni esterne

Questo consiste nella riduzione dei legami S-S delle proteine cheratinosimili e successiva perdita parziale dell'impermeabilità

Molecole come l'alanina e altri a.a., acqua, AGFK riescono a passare i coats e costituiscono quindi il segnale che fa ripartire la spora

Microbiologia 6

Perde i coats, il cortex, si reidrata e iniziano le sintesi
Diventa di nuovo una cellula vegetativa

Genetica Batterica

I batteri variano e queste variazioni sono anche visibili

Variano per l'adattamento all'ambiente esterno: queste sono le variazioni fenotipiche

Vi sono poi le mutazioni casuali del genoma ovvero le genotipiche che verranno poi selezionate dalla natura

Le genotipiche sono stabili e trasmissibili

Le fenotipiche sono momentanee e non trasmissibili

Le genotipiche nascono da mutazioni e sono trasmesse alla progenie

Nei batteri però questi cambiamenti possono arrivare anche dall'acquisizione di tratti genetici dall'esterno che quindi possono essere trasmessi in senso orizzontale, mentre gli esseri superiori possono farlo solo in senso verticale

L'informazione genica può essere trasferita con la trasformazione, la transduzione e la coniugazione

Con queste modalità i batteri si parlano e si trasferiscono tratti genetici

Le parole dei batteri sono precisissime in quanto i geni possono soltanto essere tradotti e non interpretati come le nostre parole

Il linguaggio è specie specifico anche perché i batteri spendono grandi energie per formare gli enzimi di restrizione che servono a proteggere il loro DNA da quello esterno. Vi può essere una minima comunicazione tra specie simili

Trasformazione

È l'acquisizione diretta da parte di una cellula competente di un frammento genico proveniente da una cellula donatrice che è andata incontro a lisi

Scoperta da Griffith nel 1928 prima della scoperta del DNA (dal 1944 in poi, 1953 scoperta la struttura)

Esperimento di Griffith

Prende un pneumococco vivo di tipo 2 decapsulato e lo inocula nella pancia di un topo.

Il topo vive in quanto il pneumococco è privo di capsula e viene facilmente fagocitato

Prende un pneumococco ucciso capsulato di tipo 1 e lo inocula nel topo.

Il topo vive

Prende un pneumococco decapsulato vivo e quello capsulato morto e li inocula nel topo.

Il topo muore

Trova che ad uccidere il topo è un pneumococco di tipo 1

Conclude che il pneumococco di tipo 1 morto è andato incontro a lisi, ha liberato il DNA e il pneumococco di tipo 2 ha acquisito questo DNA ed di conseguenza la capacità di produrre la capsula del batterio di tipo 1 e quindi di uccidere il topo

La fortuna di Griffith era che il pneumococco morto va incontro a lisi

Non tutti i batteri vanno facilmente incontro a lisi da morti

La cellula ricevente deve essere in fase di competenza, cioè capace di catturare il DNA

La competenza è determinata da alcune molecole:

1) Membrane associated DNA binding protein

2) Cell wall autolysins

3) Nucleasi

La sintesi di queste molecole avviene in determinati momenti

Il DNA deve avere delle dimensioni specifiche e deve essere a singola catena

Il DNA acquisito verrà ricombinato con quello della cellula e sfruttato

Transduzione

È un processo di trasferimento genico nel quale il DNA è veicolato da un fago temperato.

La transduzione può essere generalizzata o specializzata

Esistono virus della cellula batterica che sono completamente diversi da quelli della cellula eucariotica

Si chiamano batteriofagi o fagi

Fagi

Sono più complessi

Non riescono a entrare

Presentano un capsido formato da una testa che contiene il genoma, un collare che si può contrarre, una piastra base e delle fibre che sono sede del tropismo

Il fago riconosce la cellula batterica, si lega e inocula l'acido nucleico, come se fosse una siringa.

Il fago rimane fuori, entra solo il genoma a differenza dei nostri virus

Da questo punto in poi fa un lavoro simile ai nostri virus

Il DNA viene trascritto e tradotto

La cellula viene uccisa

Questo è il ciclo litico o l'infezione produttiva causata dai fagi virulenti

I fagi temperati fanno la lisogenizzazione

Consiste nell'inserire il proprio genoma nel cromosoma batterico

Li rimane sotto forma di profago in forma inespressa

Alcuni geni vengono espressi dando alla cellula nuove competenze: conversione fagica

Tra i geni espressi vi possono essere tossine (come nel caso della scarlattina)

Possono anche dar luogo al ciclo litico causando la lisi della cellula

Il DNA fagico circolarizza e con un crossing-over si inserisce nel cromosoma batterico a livello di precise posizioni, ovvero precise sequenze

Nel coli ad esempio il fago lambda si posiziona tra i geni Gal e Bio

Quando si attiva, il gene esce dal DNA con un crossing-over rovescio

Transduzione specializzata

Ma può uscire erroneamente, perdendo un pezzo del proprio genoma ma portandosi dietro uno dei due geni adiacenti, nel caso di coli o Gal o Bio

Questo genoma viene preso e messo dentro un capsido

Questo sarà un fago difettivo in quanto privo del suo genoma completo che potrà però ancora fare l'infezione in quanto il capsido è integro

Se infetterà una cellula, questa avrà in regalo uno dei due geni adiacenti

Transduzione generalizzata

E' fatta da fagi virulenti

La parte finale dell'infezione è violenta

Il fago distrugge la cellula, fa il chopping del DNA ovvero lo taglia in pezzi

Parte di questi pezzetti potranno entrare nel capsido ed essere trasportati dal fago

Quindi non ci sarà più trasporto di un gene specifico o adiacente ma di un pezzo a caso del DNA che dovrà solo avere le giuste dimensioni

La cellula ricevente può ricombinare, distruggere, far assumere forma episomica o perdere il nuovo DNA

Coniugazione

Trasferimento a senso unico di una parte del genoma che va da una cellula donatrice ad una ricevente attraverso un contatto fisico

Serve il pilus sessuale

Serve inoltre un fattore di fertilità o fattore F che è un plasmide

Scoperta da Lederberg

Fa un esperimento: prende due diversi ceppi che necessitano di sostanze nutritive base diverse e gli mette insieme in una cultura che non contiene le sostanze nutritive base e vede che i batteri nonostante ciò sopravvivono

Vengono così scoperti i plasmidi che sono alla base della coniugazione

Plasmidi

Frammento di DNA circolare che si trova in forma normalmente libera nel citoplasma batterico

I plasmidi F sanno trasferirsi da una cellula all'altra

Questi contengono le sequenze REP che consentono l'autoreplicazione

Presentano anche geni TRA (transfer) che garantiscono il trasferimento da una cellula all'altra

Tra i fattori TRA c'è la sequenza per produrre la pilina che andrà a costituire il pilus sessuale

Presenta anche delle sequenze di inserzione che gli permettono di entrare nel genoma batterico

Contiene anche un'origine di replicazione

Presenta spazio libero per qualsiasi tipo di gene

Il fattore F può essere in forma libera nel citoplasma

I batteri che lo contengono sono F+

Può anche venire integrato nel cromosoma batterico e questi batteri prendono il nome di HFR (high frequency of recombination)

Se il fattore F è libero:

1) Si rompe in posizione ORI T e si replica

2) Una delle due catene al momento della replicazione prende la via del pilus e va nella cellula ricevente, ovvero dalla F+ alla F-

3) L'altro filamento viene replicato e rimane nella cellula di origine

4) Alla fine entrambe le cellule saranno F+

Nei batteri HFR il plasmide è parte del cromosoma batterico nel quale entra, dopo aver riconosciuto sequenze di inserzione, con un crossing-over

Si replicherà insieme al cromosoma batterico

Ci possiamo immaginare che tutto il cromosoma batterico diventi un plasmide in quanto vi sono ancora tutti i geni necessari

Durante la replicazione un filamento prenderà la via della cellula ricevente che così potrà in teoria ricevere l'intero genoma del batterio donatore

Il passaggio del DNA inizia sempre dall'estremo opposto del punto di inserzione ovvero in ORI T

Il fattore F non passa mai nella cellula ricevente che rimane F-

Questo perché per far passare il fattore deve prima passare l'intero genoma e deve poi essere pure ricostruito nella cellula ricevente

La probabilità che un gene sia trasferito è tanto maggiore quanto più è vicino all'estremità iniziale del trasferimento

Quando trasferisco il plasmide libero trasferisco solo i geni presenti su questo ma anche la capacità di trasmetterli

Quando trasferisco "tutto" il DNA posso trasferire quantità enormi di informazione ma non la capacità di trasferire geni

Il plasmide può anche uscire dal cromosoma portandosi dietro qualche gene del batterio

Questo processo prende il nome di LFR (low frequency of recombination)

Ha una probabilità molto bassa

Prende il nome di fattore F1

Infezione

Impianto e la moltiplicazione di microorganismi nei tessuti dell'ospite

L'infezione può causare una malattia da infezione che è causata da una rottura di equilibri tra le strategie di attacco dei microbi e le nostre di difesa

Si può parlare di malattia quando il microbo causa un danno

Esistono dei patogeni convenzionali e dei patogeni condizionali che causano infezioni opportunistiche

I primi causano sempre problemi, i secondi solo in particolari condizioni favorevoli

Col tempo i patogeni convenzionali sono stati in parte sconfitti o controllati

Oggigiorno si parla molto di più di patogeni condizionali in quanto più frequenti nella medicina moderna (infezioni in seguito a operazioni chirurgiche)

Per provocare una malattia un microbo deve:

- 1) Raggiungere l'ospite
- 2) Deve penetrare nell'organismo
- 3) Deve moltiplicarsi nei tessuti
- 4) Deve resistere e/o non stimolare le difese dell'ospite
- 5) Solo a questo punto può provocare un danno a cellule, tessuti, organi e quindi la malattia

Come raggiunge l'ospite

Un microbo può raggiungere l'ospite in diversi modi:

- 1) Per via aerea da uomo a uomo. Questo meccanismo risulta molto efficiente, si trasmettono così moltissime malattie. La permanenza all'esterno del corpo umano è brevissima e quindi i microbi possono essere deboli
- 2) Via orofecale. I microbi devono essere robusti e resistere all'esterno per parecchio tempo. Non è un contagio diretto, viene prima contagiato l'ambiente e successivamente l'organismo
- 3) Via venerea. Presuppone un contatto diretto. Non è la stessa cosa di una malattia sessualmente trasmissibile. Coinvolge il tratto urogenitale. Le infezioni sono osservabili a livello dei genitali
- 4) Vi può essere l'intervento di vettori (come le zanzare nella malaria)
- 5) Zoonosi. Passaggio della malattia da un animale all'uomo, come la brucellosi o la peste

Difese

Il microorganismo oltre che a raggiungerci deve anche penetrare attraverso varie vie: cavo orale, il tratto urogenitale, la barriera cutanea interrotta o danneggiata, la congiuntiva. Entrare nell'ospite non è facile per il microorganismo

Esistono infatti sistemi difensivi di estrema efficienza a livello di ogni via d'entrata

- 1) A livello del tratto respiratorio c'è per prima cosa un'estrema complessità anatomica e c'è l'apparato muco ciliare formato da cellule caliciformi e ciliate

Il muco intrappola tutto quello che entra con l'aria

Le cellule ciliate eliminano il muco portandolo in superficie

L'apparato muco ciliare può essere danneggiato da infezioni virali delle vie respiratorie, bronchite cronica, malattia asmatica, fibrosi cistica, malattia di Kartagener (perdita di mobilità di tutte le cellule mobili), intubazione, immobilizzazione

- 2) A difesa dell'orofaringe c'è l'attività detergente della saliva, la presenza di microbi residenti e l'integrità della mucosa

L'orofaringe contiene un'enorme quantità di microorganismi che sono in competizione tra loro per lo spazio, per i nutrienti, inoltre producono batteriocine

Nel nostro cavo orale c'è una continua guerra tra batteri

Le difese dell'orofaringe vengono meno quando c'è disidratazione (meno saliva), avitaminosi (causa danni alla mucosa), cambiamento dei rapporti numerici dei microbi residenti (in seguito ad esempio a terapie antibiotiche)

3) A difesa dell' apparato digerente c'è l' acidità gastrica, gli acidi e sali biliari e i microrganismi residenti

Le difese dell' apparato digerente possono venire meno in molti modi

4) Le vie urinarie sono difese essenzialmente dal flusso urinario

La stragrande maggioranza delle infezioni alle vie urinarie avvengono per via ascendente
La composizione dell' urina è tossica in quanto ha un' elevata osmolarità, un pH acido, un' alta concentrazione di urea

Vi sono numerosissimi fattori che possono far venir meno queste difese come malformazioni congenite, ipertrofia prostatica, calcolosi, lipiasi, problemi neurologici, masse neoplastiche, modificazione della composizione urinaria, disidratazione, diabete
Se il microrganismo passa la membrana basale scatena anche le difese specifiche del nostro organismo

Le difese specifiche dell' ospite comprendono anticorpi, cellule dell' immunità, complemento, fagociti, interferone, defensine

In genere questi meccanismi di difesa hanno la meglio sui microbi

Aggressione

I batteri hanno diversi sistemi per aggredirci

La prima cosa è sicuramente la capacità adesiva dei microbi

Nei batteri questa è mediata da tante componenti

Le più importanti sono le fimbrie

Oltre a queste sono coinvolte la capsula, i flagelli, l' LPS e tantissime altre strutture

L' adesione è una questione primaria per un batterio che vuole causare un' infezione

Generalmente i microbi devono invadere i tessuti

La diffusione dei microbi nei tessuti può avvenire:

- 1) Per via diretta
- 2) Per via linfatica
- 3) Per via ematica
- 4) Anche per altre vie come la via nervosa (herpes)

Per diffondere tramite la via diretta il microbo deve saper produrre fattori di diffusione come la ialuronidasi, proteinasi (possono rompere le tight junctions), collagenasi, nucleasi (l' acido nucleico in soluzione rende la soluzione vischiosa), fosfolipasi

Sapendo fare queste molecole il microbo si muoverà con maggiore facilità e potrà raggiungere tessuti profondi

Lungo la rete linfatica ci sono dei linfonodi che l' aggressore deve passare

A livello dei linfonodi c'è poi una vera e propria battaglia

Se il microrganismo riesce a passare raggiunge il sangue

La presenza nel sangue può essere transitoria in quanto molte volte i microrganismi vengono captati da vari organi

Possono poi però rientrare in circolo ed andare a livello di target specifici, come organi specifici ecc

Strategie microbiche per evitare la risposta immunitaria

I microrganismi cercano di controbattere i nostri meccanismi di difesa mediante più meccanismi:

- 1) Localizzazioni in siti inaccessibili alla risposta immunitaria
- 2) Neutralizzano gli anticorpi per mezzo di antigeni solubili
- 3) Interferenze locali col sistema immunitario
- 4) Variazioni antigeniche

Localizzazione in siti inaccessibili al sistema immunitario

Nei gangli nervosi

Guarisce la malattia ma non l' infezione

Esempi:

- 1) HPV nel ganglio di Gasser

Microbiologia 8

- 1) VZV nei gangli dorsali
- 2) EBV nei linfociti circolanti
- 3) Brucelle, micobatteri nei macrofagi
- 4) Plasmodi nei globuli rossi ed epatociti

Tutti i virus erpetici sanno dare latenza

Questi microrganismi si nascondono in posti inaccessibili al sistema immunitario

Esiste un' altra sottomodalità che consiste nel provocare un danno minimale che non viene avvertito dal sistema immunitario come nel caso di citomegalovirus

Neutralizzazione degli anticorpi per mezzo di antigeni solubili

Questo è un sistema di estrema efficienza

Consiste nel creare sostanze solubili che distruggono il sistema immunitario

Bloomberg ha scoperto il virus dell' Epatite B

Ha scoperto che il virus dell' Epatite B crea gusci vuoti (capsidi, pericapsidi) che impegnano il sistema immunitario

Il microbo Neisseria meningitidis causa la meningite purulenta (insieme ad altri due) e sono tutti fortemente capsulati

La capsula può perdere molecole che vengono legate da anticorpi che così vengono persi ovvero neutralizzati

Interferenze locali con il sistema immunitario

Stafilococcus Aureus produce la coagulasi che è un enzima che va a formare dei coaguli Si copre così di fibrina e non può essere più visto

Presenta inoltre la Proteina A che lega gli anticorpi per la porzione Fc e li rende così inattivi

Altri microrganismi come gonococchi e pneumococchi producono proteasi specifiche che ad esempio degradano le IgA

Variazioni antigeniche

Come nel caso della febbre ricorrente causata dalla Borrelia Recurrentis

In caso di infezione questi batteri cominciano a moltiplicarsi e quando il loro numero diventa considerevole causano febbre alta, rigidità, ecc

Il paziente monta una risposta anticorporea e sembra guarire

La sintomatologia scompare per qualche giorno e poi ricompare

I batteri grazie a dei riarrangiamenti genetici cambiano e non vengono più riconosciuti

I batteri una volta riconosciuti dal sistema immunitario possono anche combattere direttamente con le cellule dell' immunità

Normalmente i macrofagi per ingerire i microbi gli mettono in vescicole, fagosomi e li uccidono con enzimi lisosomiali contenuti in lisosomi

I fagosomi si uniscono con i lisosomi per consentire la formazione del fagolisosoma

Il microbo viene così ucciso

Questo fenomeno si chiama flogosi o infiammazione

La flogosi presenta vari segni che ne dimostrano il funzionamento (rubor, tumor, calor, dolor, functio lesa)

Molti microbi sanno contrapporsi a questo fenomeno

Possono impedire la formazione dei polimorfonucleati

Leucocitosi: aumento del numero di polimorfonucleati durante un infezione

Linfocitosi: aumento dei linfociti

Leucopenia: diminuzione dei polimorfonucleati

Salmonella typhi e brucella interferiscono con le colony stimulating factors e diminuiscono il numero di polimorfonucleati

Possono inibire la chemiotassi con varie molecole che fanno perdere la chemiotassi come le Streptolisine, la Tossina beta Cl. Perfringens, Tossine stafilococciche

I polimorfonucleati non giungeranno sul posto

Microbiologia 8

Possono inibire l'infiammazione ad esempio con molecole che hanno attività vasocostrittiva che impediscono la fuoriuscita del polimorfonucleato

Ci sono microbi che possono uccidere direttamente i polimorfonucleati con molecole come la streptolisina e la leucocidina che rompono le vescicole lisosomiali e causano un autodigestione del polimorfonucleato

Possono inibire la fagocitosi tramite varie molecole

Possono inibire la fusione tra fagosoma e lisosoma come il micobatterio della tubercolosi che possiede i sulfatidi.

Proprio così inizia la formazione del tubercolo

Danno provocato dai microrganismi

Solo da qua in poi si parla di malattia

Può essere diretto

O indiretto:

1) Flogosi o processo flogistico (farmaci antinfiammatori)

2) Mediato dalla risposta immunitaria: reazioni anafilattiche, citotossiche, cellulomediata, immunocomplessi

I batteri possono provocare un danno usando delle tossine

Possono essere:

1) Endotossine come LPS

2) Esotossine

Le esotossine sono quasi sempre di natura proteica

Vengono prodotte e liberate

Sono estremamente attive

Sono fragili, non sono stabili al calore, contrariamente a LPS

Possono essere utilmente modificate per farci le anatoossine che verranno usate per le vaccinazioni (sono molecole che conservano la struttura ma non la tossicità) come la antitetanica, antidifterica

Per quelle malattie i cui batteri non sono particolarmente aggressivi ma producono tossine molto forti come appunto il Clostridium del tetano

Ci sono tossine che agiscono sulla membrana plasmatica e sono citocide

Esiste anche una tossina che agisce in sede extracellulare rompendo i desmosomi presente nella malattia da pelle scottata

Ci sono tossine che penetrano nella cellula e modificano le funzioni cellulari come ad esempio la tossina del colera, altre sono citocide

Possono avere tessuti od organi bersaglio

Possono essere:

1) Neurotrope

2) Enterotrope (colera)

3) Pantrope (difterite)

4) Con attività enzimatica (fasciti, fosfolipasi)

Diagnosi microbiologica

La microbiologia può avere due approcci diversi:

- 1) Diagnosi diretta: dimostrazione dell' agente eziologico nel materiale patologico
- 2) Diagnosi indiretta: dimostrazione della risposta immunitaria dell' ospite specificatamente rivolta contro l' agente eziologico (il campione è sempre siero)

Le due strategie vengono di solito usate in maniera coordinata e insieme, ma non sempre ciò è possibile

Sospetto diagnostico

Un sospetto diagnostico genera un prelievo

Il sospetto diagnostico deve portare il clinico a pensare che i sintomi possano essere causati da un agente microbico

Bisogna stare attenti a non sottovalutare la possibilità di infezioni microbiche specialmente in una medicina e chirurgia complicata dove sono naturalmente possibili

Il sospetto diagnostico richiede che il medico faccia anche delle ipotesi in quanto poi i test e i prelievi vengono eseguiti in modo diverso a seconda delle ipotesi come ad esempio per un prelievo di anaerobi

Prelievo

Il prelievo è un momento delicato

Dovrebbe essere fatto dal medico

Il campione prelevato dev' essere significativo

Per essere significativo dev' essere prelevato nel posto giusto, bisogna sapere come e quando farlo, farlo con la giusta tecnica

Ad esempio in caso di broncopolmonite non si può usare come campione la saliva ma espettorato

Fondamentali sono anche la conservazione ed il trasporto del campione

Bisogna stare attenti a non aggiungere cose, quindi tutto quello che uso dev' essere sterile
Esempi:

- 1) Il tampone faringeo dev' essere usato solo sulle zone lese previa ispezione
- 2) Il prelievo delle urine va fatto solo con materiale sterile cercando inoltre di non aggiungere cose
- 3) La rachicentesi essendo delicata va fatta con precisione

Il prelievo dev' essere accompagnato da una scheda contenente varie informazioni come nome, cognome, età, sesso, reparto, orario del prelievo, dati clinici, condizioni del paziente

Trasporto

Fatto il prelievo questo dev' essere trasportato al laboratorio

Il corretto trasporto del materiale è di fondamentale importanza

Il prelievo dev' essere trasportato velocemente in condizioni ambientali corrette

Un trasporto non corretto potrebbe causare ad esempio un falso positivo (ad esempio campione di urine lasciato al caldo per troppo tempo così che i batteri si moltiplicano e falsano l' esame) o un falso negativo (ad esempio in caso di gonorrea il batterio è molto delicato e non sopravvive fuori da un terreno di cultura per molto tempo)

Esami

Una volta giunti in laboratorio si inizia gli esami

Una diagnosi diretta batteriologica consiste in un esame microscopico ed in un esame colturale

L' esame per i funghi segue le stesse procedure dei batteri

L' esame colturale consiste nell' isolamento del batterio, nella sua identificazione ed in un eventuale antibiogramma e/o esame immunologico con ricerca di antigeni o sequenze

L' esame microscopico consiste nel preparare un vetrino con il campione

L' esame microscopico mi permette di identificare:

- 1) La presenza o meno di batteri

2) La quantità di batteri

3) La morfologia e le proprietà tintoriali dei batteri

4) La disposizione dei batteri

5) La presenza e la natura delle cellule (polimorfonucleati nell'urina in infezioni urinarie)

6) Localizzazione dei batteri rispetto alle cellule

Il microscopio è anche importante anche perché certi batteri come *M. Leprae* non riescono a essere coltivati

Inoltre mi permette di dare una risposta molto rapida

In alcune malattie come nella tubercolosi i batteri crescono molto lentamente e il vetrino mi permette di fare esami in tempi rapidi

Serve anche per scegliere i terreni e notare se ci sono errori nell'esecuzione dell'esame

L'importanza dell'esame microscopico è scarsa in caso di esami su feci in quanto contengono una miriade di batteri

Isolamento

Consiste nell'ottenimento di colture pure, consistenti di un'unica specie microbica

Identificazione

Dopo aver isolato le colonie bisogna identificare le specie batteriche

Posso usare diverse prove:

1) Prove biochimiche: possono essere di tre tipi

Si basano sulla utilizzazione di substrati

Sulla presenza di enzimi

Sulla produzione di metaboliti

2) Un altro tipo di approccio si basa sul saggiare la sensibilità a diversi antibiotici

3) Oppure posso basarmi su prove immunologiche che si basano su reazioni antigene-anticorpo

Servono per identificare l'antigene o la presenza di anticorpi nel siero del paziente (diagnosi indiretta)

Ne esistono di più tipi: agglutinazione, precipitazione, immunofluorescenza, fissazione del complemento, neutralizzazione, reazioni immunoenzimatiche, reazioni radioimmunologiche, western blotting

Prove biochimiche

Posso usare terreni con composizioni specifiche

Ad esempio posso mettere dentro FeSO_4 : se il batterio produce H_2S i due componenti reagiranno e daranno come prodotto FeS che è di colore nero

Quindi se il batterio produce H_2S noterò delle colonie nere

Posso ad esempio mettere in un terreno liquido acido citrico ed un indicatore del pH

Se il batterio utilizza citrato il pH del terreno cambierà e ciò sarà evidenziato dall'indicatore del pH

Per verificare la produzione di certi enzimi posso aggiungere certe molecole come l'urea e verificherò se il batterio produce l'ureasi

Si produrranno dall'urea 2 molecole basiche ed una acida e quindi il terreno diventerà basico e ciò verrà mostrato dall'indicatore del pH

Questo tipo di prove funziona solo se uso colture pure

Se non uso solo una specie di batteri ma più di una può esserci una falsazione delle prove

Ad esempio se cerco la salmonella nelle feci

La salmonella è lattosio -, il coli lattosio +

Se in una provetta metto solo salmonella non ci sarà produzione di lattosio e quindi abbassamento di pH

Se inserisco anche il coli ci sarà la produzione di lattosio e quindi abbassamento di pH

Quindi il mio test sarà falsato

Assegnazione del nome

Per assegnare definitivamente il nome ad un batterio posso usare il metodo dicotomico che si basa su una serie di prove che decideranno quali saranno le prove successive
L' alternativa è quella di fare insieme una serie di test come il metodo API (analytical profile index)

Si basa sul fatto di fare 21 test biochimici insieme

Ogni test potrà essere o negativo o positivo

Si basa inoltre sulla teoria dei numeri ottali (8 numeri)

Le 21 prove sono divise in gruppi di 3, in triplette

Ogni prova avrà un numero , un punteggio

La somma non potrà mai essere superiore a 7 per ogni tripletta

Se si mette in serie tutti i numeri di tutte le triplette verrà fuori un codice

Ad ogni codice corrisponderà una specie batterica

Non c'è una precisione del 100% ma l' errore è così piccolo che posso permettermelo

Non si può accettare errori nei test di resistenza agli antibiotici

A volte ci possono essere più batteri

Bisogna capire chi è che causa il problema, stabilire cioè il nesso eziologico, ovvero eseguire un verdetto di colpevolezza

Questo non è un problema quando i campioni derivano da quelle zone che sono normalmente sterili e dove a causare il problema sarà quindi un unico batterio

La cosa si complica quando si tratta di siti aperti all' esterno o fortemente colonizzati dove ci possono essere numerose specie ma solo una può causare problemi

Sulla base del nesso eziologico farò l' antibiogramma

Per quanto riguarda i virus devo usare terreni speciali ovvero devo inoculare il virus in ambienti come animali, uovi embrionati, cellule in coltura in quanto è un parassita obbligato

Gli animali non vengono più usati a causa di motivi animalisti e costi troppo elevati e anche a causa del tropismo

L' inoculazione del virus in un uovo embrionato è delicata

Colture cellulari

La via oggi quasi esclusiva è l' uso di colture cellulari in vitro

Questa tecnica ha segnato una svolta nella medicina e nella ricerca medica

Ci ha dato modo di fare moltissime cose

Questa tecnologia nasce con un italiano, Renato Dulbecco che lavora negli USA che preleva tessuto di tumore all' utero

Prende il tessuto e lo disgrega sia meccanicamente che enzimaticamente così da ottenere cellule pure

Nel frattempo ha creato un terreno di cultura particolare che prende il nome di MEM
Dulbecco

Il terreno contiene aminoacidi, glucosio, sali, vitamine, fattori di crescita presi dal siero di feti di bovino

Questo terreno consente alle cellule di attaccarsi, di aderire al supporto e di moltiplicarsi
Quando le cellule esauriscono lo spazio noi interveniamo, le stacciamo dal supporto e le trasferiamo in un altro terreno

Queste cellule diventano praticamente immortali

Infatti la prima linea cellulare ancora oggi presente in tutti i laboratori è HeLa

Per coltivare i virus prendo particelle virali e le disperdo in un terreno pieno di cellule

Se ci sarà un effetto citopatico le cellule moriranno

Diagnosi indiretta

Consiste nella ricerca nel siero del paziente di anticorpi specifici per antigene dell' agente eziologico sospettato

Questa procedura è quantitativa

Viene determinata con il titolo anticorpale che è la massima diluizione del siero alla quale il prodotto della reazione è ancora visibile

Devo effettuare il prelievo di due campioni a distanza di qualche giorno

Se uno è aggredito da un virus compaiono dopo un breve periodo anticorpi IgM

Dopo un po' scompaiono e vengono sostituiti dalle IgG che sono molto specifiche e non scompariranno mai completamente

Se ci sono IgM significa che c'è una malattia in corso

Oppure devo dimostrare che ci sono anticorpi in produzione

Bisogna dimostrare con due prelievi a distanza di qualche giorno (8-10) che c'è un aumento della quantità di anticorpo

Questo si chiama sieroconversione

Queste diagnosi indirette possono essere fatte con più prove:

Precipitazione

E' poco usata

E' difficile calcolare il titolo

L' antigene non dev' essere corpuscolato ma solubile

Agglutinazione

L' antigene è corpuscolato

Gli anticorpi faranno da ponte tra antigene ed antigene e creeranno un agglutinato visibile a occhio nudo

Mi permette di identificare un antigene e quindi un microbo

Non mi consente di discriminare tra IgG e IgM

Per misurare il numero di anticorpi devo effettuare una serie di diluizioni successive di siero con fisiologica in cui il grado di diluizione aumenta esponenzialmente (1/2, 1/4, 1/8, ..., 1/1024) in una serie di provette

Metto l' antigene in ogni singola provetta

Se ci sono anticorpi si formerà l' agglutinato

Ad un certo punto non ci sarà più agglutinato perché gli anticorpi sono troppo diluiti

Il titolo è la diluizione alla quale ho ancora un agglutinazione visibile

In caso di infezione questo dovrebbe aumentare

Ci sono varianti dell' agglutinazione: può essere diretta, indiretta o si può avere coagglutinazione

L' antigene può essere in forma solubile come una proteina ed un polisaccaride

Indiretta

Si può corpuscolare una porzione solubile

Esempio:

Voglio sapere se il mio paziente è vaccinato per il tetano

Devo cercare gli anticorpi contro la tossina

Prendo come reagente anatossina resa corpuscolata

La lego ad esempio a particelle virali o globuli rossi o lattice

Quindi non avrò una reazione di precipitazione ma una di agglutinazione

Coagglutinazione

Posso sfruttare gli stafilococchi che presentano la proteina A

Fornisco anticorpi contro un altro antigene che si legano alla proteina A con il segmento Fc

Avrò così stafilococchi ricoperti di anticorpi

Se fornisco l' antigene per quei anticorpi questo si legherà agli stafilococchi e avrò così l' agglutinazione

Oggi si usa particelle di lattice

Neutralizzazione

In un infezione virale ad un certo punto gli anticorpi riconoscono le proteine virali di adesione e le ricoprono impedendo il legame del virus alle cellule

In questo modo si guarisce da un infezione virale

Questo processo può essere usato per diagnosticare
Osservo i sintomi e mi insospettisco che potrebbe essere un'infezione virale e di che tipo
Faccio un prelievo e lo somministro a cellule in coltura
Prendo il virus e in diverse provette aggiungo anticorpi contro diversi virus dei quali sospetto quello che sto analizzando potrebbe farne parte
In una provetta metto solo il virus, nella seconda aggiungo anticorpi anti herpes, nella terza anticorpi anti adeno ecc
Queste miscele le inoculo in culture cellulari
Dove non ho aggiunto anticorpi vedo l'effetto citopatico
Lo stesso succederà con quelle miscele dove gli anticorpi non sono corretti
Dove sono corretti quindi ad esempio anticorpi anti herpes con virus herpes non ci sarà effetto citopatico sulle cellule in coltura
Questa tecnica di neutralizzazione può essere usata anche per tossine e una qualsiasi attività biologica
Oggi si usa anche tecniche di biologia molecolare
Posso usare questa reazione anche per fare una diagnosi indiretta
Devo prima determinare il titolo diluendo il siero e dopo aggiungendo il virus
Esempio

Un bambino è vaccinato contro la polio?
Prendo il siero e lo diluisco con una diluizione con fattore 2 in più provette (1/2, 1/4,....)
Aggiungo il virus
Metto la miscela in colture cellulari
Vedrò effetto citopatico quando la diluizione degli anticorpi sarà abbastanza grande da non uccidere il virus
L'ultima diluizione in cui non compare l'effetto citopatico sarà il titolo e quindi la concentrazione di anticorpi nel siero del paziente

Anti anticorpi

Le IgG hanno una parte variabile ed una costante
Lo stesso vale per IgA e IgM
Posso creare un anticorpo per l'anticorpo
Questo avviene a livello di diversi animali che hanno catene pesanti diverse
Se prendo immunoglobuline umane e separo le IgG
Purifico le catene Gamma dalle IgG
Prendo le IgM umane
Purifico le catene Miu
Prendo due animali diversi
In ogni animale inietto in uno le catene Gamma e nell'altro le Miu
Un animale farà anticorpi anti gamma e quindi anti IgG
L'altro farà anticorpi anti Miu e quindi anti IgM
Bisogna poi marcare gli anticorpi

Immunofluorescenza

Ho prelevato ad esempio il liquido vescicolare di uno che ha una sindrome vescicolare
In coltura noto un effetto citopatico
Metto il virus in un vetrino e aggiungo diversi tipi di anticorpi marcati con fluoresceina
L'anticorpo giusto si legherà al virus, mentre gli altri no e andranno persi dopo lavaggio
Noterò il legame grazie alla fluorescenza
Questo metodo non si usa in quanto costoso e complicato
Mi conviene usare anticorpi non marcati
L'anticorpo giusto si legherà
A questo punto aggiungo un anticorpo anti anticorpo marcato con fluoresceina che si legherà all'anticorpo legato al virus e potrò così riconoscere il virus
Posso usare questa tecnica anche per una diagnosi indiretta

Metto il siero su un vetrino sul quale ho attaccato il virus del quale sto cercando gli anticorpi

Se nel siero ci sono anticorpi questi si legheranno al virus

Aggiungo anti anticorpi fluorescenti che si legheranno agli anticorpi e quindi li renderanno visibili

Se si sono legati saranno visibili anche dopo lavaggio, mentre altrimenti no

Posso usare anticorpi anti IgG o anti IgM per capire se l' infezione è in corso o la persona è stata vaccinata

Se la malattia è in corso troverò anticorpi IgM, mentre se la persona è vaccinata ci saranno anticorpi IgG

Potrei rendere questo esame anche quantitativo usando un vetrino con dei pozzetti che presentano ognuno il virus

In ogni pozzetto metto il siero opportunamente diluito sempre con il solito fattore di 2

Avrò così anche il titolo quando non troverò più anticorpi legati

Su una coda di un anticorpo posso attaccare molte cose come enzimi (reazioni immunoenzimatiche)

In tutte le reazioni immunologiche bisogna sempre lavare ad ogni passaggio

Reazioni immunoenzimatiche

Le reazioni immunoenzimatiche sono oggi molto usate perché si prestano bene all' automatizzazione

Esempio

Cerco nel siero HBs Ag, antigene per l' Epatite B

Uso un vetrino con tanti pozzetti che presentano anticorpi HBs Ag

Se ci sarà il virus nel siero si legherà agli anticorpi e vi resterà anche dopo lavaggio

A questo punto uso un altro anticorpo anti HBs Ag che presenta sulla coda un enzima

Lavo

Se aggiungo il substrato dell' enzima avverrà una reazione per cui l' enzima modifica il substrato e questo sarà visibile

Se c'è stata la reazione significa che l' enzima c'è e che quindi si è legato al virus e quindi che c'è il virus

L' epatite può essere cronica o fulminante

Per dimostrare che il soggetto sta guarendo devo dimostrare la presenza di anticorpi anti HBs Ag

Uso un vetrino che presenta il virus

Aggiungo il siero

Se ci sono anticorpi si legheranno al virus

Lavo

Aggiungo anti anticorpi con enzimi

Se il substrato cambia significa che si sono legati e quindi che ci sono anticorpi

Usando anti anticorpi specifici posso anche capire il tipo di anticorpi presenti nel siero

Posso renderle quantitative misurando la funzione enzimatica

Uso pozzetti con quantità di anticorpi predosata

Posso creare un grafico in cui la quantità di prodotto dell' enzima corrisponde alla quantità di anticorpi

Reazioni radioimmunologiche

Agli anticorpi posso aggiungere anche sostanze radioattive e ad esempio misuro la quantità di radiazione (RIA)

Western blotting

E' una tecnica che prevede la separazione e il trasferimento di proteine su cellulosa

Con un elettroforesi separo le proteine che vengono quindi trasferite su cellulosa

Se spacco un virus nelle sue proteine e le divido otterrò una striscia di cellulosa con tutte le proteine virali

Se aggiungo il siero di un paziente con anticorpi per questo virus questi si legheranno alle proteine e questo verrà notato con anti anticorpi

Fissazione del complemento

Il complemento si lega soltanto ad un complesso immune Ab-Ag

Prendo il mio virus sconosciuto e aggiungo vari tipi di anticorpo

Solo dove c'è il giusto anticorpo questo si lega al virus

Aggiungo il complemento e questo si legherà solo dove c'è il complesso

Aggiungo globuli rossi con anticorpi per i globuli rossi

Il complemento vedrà questo complesso e si legherà sui globuli rossi provocando lisi

Dove il complemento è già attaccato al virus non potrà attaccarsi al globulo rosso con anticorpo e quindi non ci sarà lisi

Questa reazione può essere usata anche nella diagnosi indiretta

Prendo il siero nel quale ci sono anticorpi

Aggiungo l' antigene

Se ci sono anticorpi questi si legheranno e il complemento si legherà al complesso

Se aggiungo globuli rossi con anticorpo il complemento non si legherà perché si sarà già legato al complesso anticorpo antigene batterico/virale

Posso anche trovare il titolo con le solite provette con diluizione incrementale

Antibiogramma

E' la parte conclusiva di un esame antibatterologico

Verrà fatto solo dopo aver fatto il nesso eziologico

Per effettuare l' antibiogramma prendo il ceppo batterico e vedo come reagisce a vari antibiotici

Vedo a che antibiotici è resistente e a quali è sensibile

E' una prova di sensibilità agli antibiotici

Queste prove possono essere fatte con più modi:

- 1) Diffusione in agar
- 2) Diluizione in brodo
- 3) Diluizione in agar

Diffusione in agar

Prendo il ceppo e lo semino sul terreno

Aggiungo dei dischetti di carta imbevuti con i diversi antibiotici

L' antibiotico diffonde sul terreno e fa un gradiente

Se funziona si creerà una zona, un alone intorno al dischetto nella quale non c'è crescita

Il diametro di questo alone mi dirà se è resistente o no

Se all' interno dell' alone si sviluppano delle coloniette significa che il ceppo batterico è resistente, ovvero che parte della popolazione è resistente

Se somministro questo antibiotico al paziente avrò un iniziale miglioramento in quanto moriranno i batteri non resistenti

Dopo un po' il paziente peggiorerà in quanto si avrà il sopravvento delle cellule resistenti

Posso anche misurare la MIC (minima concentrazione di vivente)

Con l' antibiogramma non voglio dire che antibiotico usare ma quali non usare

Fornisco una scelta di quali antibiotici posso usare

La scelta sarà poi data da molti fattori: allergie, età, effetti collaterali, costi, vie di escrezione, se posso usare un antibiotico meno forte e più vecchio è meglio, condizioni del paziente, comportamento del farmaco (può passare con il latte), metodo di somministrazione, emivita

Diluizione in brodo

Mi consente di determinare la MIC

Prendo delle provette

Nella prima ci metto 2 ml terreno nel quale ho sciolto un antibiotico alla concentrazione di 1024 microgrammi / ml

Nelle altre provette metto 1 ml di terreno

Dalla prima prendo 1 ml

Quindi otterrò diluizioni sempre minori (1024, 512, 256, 128, 64)

Prendo il batterio e lo semino in ogni provetta

Otterrò la concentrazione di antibiotico alla quale il batterio comincia a crescere

La MIC sarà la concentrazione minima di antibiotico alla quale il batterio non crescerà

Questa reazione può essere anche automatizzata con supporti che presentano molte cellette

Un batterio è resistente quando la concentrazione alla quale riesce a sopravvivere è maggiore di quella che riesco ad ottenere con il trattamento medico

Diluizione in agar

Uso più piastre con diverse diluizioni

Simile alla tecnica di diluizione in brodo ma si usa agar e non terreno liquido

Tipizzazione

Bisogna identificare il tipo

Lo definisco all' interno della specie

Voglio quindi differenziare due ceppi della stessa specie

Questo processo è importante in quanto posso capire se un ceppo sia passato da una persona all' altra

Oggi giorno lo si fa con biologia molecolare

Prendo due ceppi e spacco i loro batteri

Prendo il DNA e tramite enzimi di restrizione faccio una macro restrizione

Comparo i frammenti e vedo se sono uguali

Gli faccio passare in un' elettroforesi a campo pulsato che permette di riorientare le molecole in modo che possano correre sul gel

Riuscirò così a confrontare i DNA ovvero i suoi frammenti

Se i frammenti sono identici significa che i due batteri fanno parte dello stesso ceppo

Streptococchi

Cocchi gram positivi

Si dispongono in catene o coppie perché hanno piani divisionari paralleli

Sono immobili

Non fanno spore ovvero sono asporigeni

Sono capsulati

Sono abbastanza versatili dal punto di vista metabolico

Sono catalasi negativi (non riescono a rompere l' acqua ossigenata)

Alcuni sono molto aggressivi altri meno

Ce ne sono tantissimi

Divisione

Capacità emolitiche

Hanno un diverso atteggiamento a riguardo dei globuli rossi, sanno o no fare delle emolisine

Sulla base di questa sono stati divisi in:

- 1) Beta emolitici capaci di distruggere completamente i globuli rossi
- 2) Alfa emolitici: è un emolisi incompleta i globuli rossi non vengono completamente distrutti
Inoltre sanno metabolizzare l' emoglobina e trasformarla in un pigmento verdastro che è la biliverdina
- 3) Possono anche essere gamma emolitici ovvero non emolitici

Classificazione di Lancefield

Un'ulteriore classificazione si basa sulla presenza di un carboidrato o Polisaccaride C nella parete (scoperto da Rebecca Lancefield)

Scopre che il Polisaccaride C non è sempre uguale

Tutti gli streptococchi possono essere messi in 18 gruppi

Il primo è il gruppo A che contiene streptococchi che hanno lo stesso Polisaccaride C

Ogni gruppo quindi è rappresentato da streptococchi con lo stesso Polisaccaride C

Streptococcus pyogenes

Fa parte del gruppo A secondo Lancefield

Può provocare malattie localizzate:

- 1) In laringofaringe
- 2) Sulla cute
- 3) Può provocare l' angina streptococcica
- 4) Erisipela
- 5) Impetigine

Hanno una grande capacità di generalizzare

Non è improbabile che si arrivi ad un' infezione generalizzata:

- 1) Sepsis
- 2) Setticemia
- 3) Infezioni metastatiche (endocarditi)
- 4) Scarlattina
- 5) Fascite necrotizzante
- 6) Sindrome dello shock tossico

Può causare malattie post streptococciche:

- 1) La malattia reumatica
- 2) Glomerulonefrite

Fattori di virulenza di Str. pyogenes

Ha diversi fattori di virulenza

Possono essere di natura enzimatica:

- 1) Ialuronidasi che è un fattore di diffusione in quanto distrugge l'acido ialuronico
- 2) Streptochinasi
- 3) Dnasi
- 4) Nadasi

Ha anche esotossine:

- 1) Streptolisina O
- 2) Streptolisina S
- 3) Tossina eritrogenica: prodotta solo da alcuni ceppi

Presenta una capsula fatta da acido ialuronico

Forma un fattore anti fagocitico

Inoltre essendo fatta di acido ialuronico non potrà fare anticorpi perché se li facessi questi aggredirebbero anche il mio acido ialuronico

Quindi questa capsula forma un fattore mimetico molto forte

Le ialuronidasi servono anche per rimodellare la capsula

Inoltre è una esoproteina, quindi viene liberata all'esterno della cellula

Presenta poi la Proteina M

Streptolisina O

È una proteina

Prodotta da tutti i streptococchi del gruppo A e anche da qualcuno di gruppi diversi

Ha 60 kDal

È un buon antigene

Infatti si può fare diagnosi indirette cercando questa proteina

È inattivato dall'ossigeno, agisce solo in forma ridotta

Siccome di solito vengono coltivati in presenza di ossigeno non è lei a causare l'emolisi nei terreni

Danneggia oltre che i globuli rossi anche piastrine e globuli bianchi

Streptolisina S

Nucleopeptide dimerico di 15 kDal

Ha uno scarso potere immunogeno

È prodotta non da tutti i ceppi del gruppo A

È stabile in presenza di ossigeno

Agisce a livello dei fosfolipidi di membrana

Tossina eritrogenica

È una proteina di 29 kDal associata ad acido ialuronico

Prodotta da ceppi lisogeni dei gruppi A, C e G

È presente in tre forme antigeniche: A, B, C

È la causa dell'esantema della scarlattina

È pirogena (febbre alta), citotossica, immunosoppressiva

Nella forma A è associata alla sindrome da shock tossico

Malattie:

Angina streptococcica

L'angina streptococcica è una faringotonsillite

Un'infezione che colpisce specialmente bambini dagli 8-14 anni

Causa febbre alta con presenza di pseudomembrane

È sensibile alla penicillina

È diventato resistente all'eritromicina grazie ad un sistema di pompe che rimuovono il farmaco (come nei tumori e nella resistenza ai farmaci chemioterapici)

Scarlattina

La scarlattina di solito si prende una sola volta

Comincia come un'angina o come un'infezione cutanea

Dopo un'incubazione di alcuni giorni il bambino comincia a stare malissimo

Presenta una febbre molto alta

Presenta faringotonsillite con pseudomembrane, nausea, vomito, cefalee
Presenta una lingua bianca
A questo punto compare l' esantema (manifestazione cutanea con lesioni)

Lesioni a livello cutaneo

Macula: si vede solo con gli occhi, non la si avverte con il tatto
Patula: si vede e si avverte con il tatto
Vescicola: patula che presenta al suo interno liquido (di solito limpido)
Pustola: se il liquido diventa torbido
Ulcera: pustola che si rompe e lascia un buco
L' esantema di solito copre l' intera superficie del corpo
La scarlattina presenta esantema con macula e patula
La lingua diventa rossa, lingua lampone
Il bambino poi guarisce e l' esantema passa

Impetigine

Si tratta di lesioni multiple purulente che riguardano un tratto della cute e che hanno una tendenza a confluire

Erisipela

E' una lesione singola che tende ad allargarsi e ad andare in profondità
Può causare infezioni sistemiche e quindi avere conseguenze gravissime

Fasciti

Non tutti ceppi riescono a causarle
Per farla bisogna produrre una tossina che è una fosfolipasi e può rompere le membrane cellulari
Si ha quindi uno spappolamento dei tessuti
Se il microrganismo entra nel sangue può provocare molti problemi come l' endocardite e la setticemia

Endocardite

E' un' infezione delle strutture interne del cuore come le valvole
Può essere acuta (causata da pyogenes) e subacuta
Nella acuta pyogenes riesce ad aggredire una valvola perfettamente sana
Si vengono a formare sulla valvola le vegetazioni ovvero delle formazioni fatte da molte cose come fibrina, cellule ecc
All' interno di queste ci sono gli streptococchi che lentamente erodono la valvola fino alla rottura
Le endocarditi batteriche subacute sono dovute a specie diverse di streptococchi come i viridanti che possono causare problemi solo se la valvola è stata precedentemente danneggiata
Ad esempio i viridanti sono presenti nel cavo orale e dopo un intervento odontoiatrico entrano nel sangue e si portano al cuore
Le endocarditi sono malattie molto gravi anche se per fortuna abbastanza rare
Spesso si presenta come una febbre di origine sconosciuta
Se non trattata è una malattia mortale
Non da quindi grandi segni
Spesso in queste infezioni l' emocoltura risulta negativa in quanto i batteri si concentrano nel cuore
Ci possono essere dei segni esterni

Proteina M

E' una proteina termostabile e resistente a pH acido
E' presente in circa 60 varianti
Ha proprietà adesive
Ha attività antifagocitica
Ha reattività crociata con i tessuti umani

E' una proteina della parete che riesce a passare attraverso la capsula all' aperto e rendersi visibile

Il sistema immunitario farà anticorpi contro la proteina M

Esistono due malattie post streptococciche

Sono delle malattie che compaiono dopo l' infezione

Malattia reumatica

E' una malattia complessa che prevede tre ordini di cose: cardite, artrite e coree

Riguarda grosse articolazioni

Alla base di questa malattia e in particolare dell' aspetto cardiaco c'è la Proteina M

Questa ha una parte costante ed una variabile che darà le varianti

Alcune varianti assomigliano alla tropomiosina cardiaca (40%)

Succederà che il sistema immunitario riconosce la Proteina M come non self e fa anticorpi

Questi anticorpi riconosceranno in maniera debole anche il muscolo cardiaco

E' quasi una malattia autoimmune, di autoaggressione

Il problema articolare nasce dall' attività dei complessi immuni (Ab-Ag)

I complessi immuni posso avere dimensioni diverse a secondo del rapporto stechiometrico

Se ci sono rapporti stechiometrici uguali i complessi saranno grandi

Se ci sono più antigeni i complessi saranno piccoli e non saranno fagocitati

Quindi circoleranno finche non si fermeranno da qualche parte come nella membrana sinoviale o nella membrana glomerulare

Queste molecole sono comunque attive biologicamente e causano vari problemi

La malattia reumatica morde il cuore e accarezza il ginocchio

Se i complessi sono piccoli non vengono eliminati e possono deporsi su membrane basali

La deposizione di un complesso immunologico è biologicamente attiva

Quando si depositano nel nefrone ci sarà inizialmente una vasodilatazioni e si creerà un loop

Aumentando il circolo aumenta la deposizione

Il complesso depositato richiama complemento, polimorfonucleati

Si arriva a proteinuria ed ematuria con urine a lavaggio di carne

Si porta alla distruzione del glomerulo con una diminuzione della filtrazione che porta ad insufficienza renale

Se trattati prontamente l' insufficienza non diventa cronica, si ha una completa guarigione

Streptococcus agalactiae

Fa parte dei streptococchi del gruppo B

E' di rara docilità tranne che con i bambini molto piccoli

Può colonizzare le vie genitali femminili senza dar problemi

Il bambino che nasce passa attraverso il canale vaginale infetto e si ammala

La malattia può essere ad insorgenza precoce (1. settimana di vita)

Causa polmonite, sepsi e meningite

E' un quadro molto serio che ha un elevata mortalità

Esiste una forma tardiva che compare nelle prime dodici settimane di vita

Non è più legata al parto

Il bambino acquisisce l' infezione nella nursery, nel nido

E' un problema di ospedalizzazione

Di solito sono bambini nati prematuri

Questa forma è leggermente meno grave con mortalità inferiore

Letalità <20%

Causa meningite purulenta

Potrebbero esserci reliquati neurologici, deficit neurologici

Streptococcus mutans

E' uno streptococco al di fuori della classificazione di Lancefield

E' importante perché è la causa della placca dentaria e della carie

Grazie ad enzimi particolari riesce a rompere il saccarosio in glucosio e fruttosio

Grazie all' intervento della Glucosil Transferasi polimerizza i due monomeri e fa i fructani e i fruttani

Questi sono delle sostanze collose adesive che aderiscono alla dentina e permettono al mutans di nascondersi in questo film insieme ad altri microrganismi

Tutti questi microrganismi useranno il saccarosio come sorgente di energia

Produrranno acido lattico

Gli streptococchi hanno una nettissima tendenza a formare fermentazione lattica (acido lattico)

L' acido lattico causerà un abbassamento di pH che causerà il movimento di ioni Ca^{++}

Questi causeranno la demineralizzazione e l' erosione del tessuto dentale

Non può fare osteomielite

Streptococcus pneumoniae

O pneumococco

Non fa parte della classificazione di Lancefield

Molto aggressivo

Causa polmonite e otite media nel bambino

Può trovarsi normalmente nel cavo orale

Può causare la meningite batterica ed è la malattia più grave che può causare

Insieme ad altri due causa il 95% delle meningiti batteriche

Polmonite lobare o franca

Generalmente interessa un lobo o un polmone

Il polmone entra nella fase di epatizzazione

Significa che il polmone messo in acqua va a fondo come il fegato e non galleggia

Questo è causato dal fatto che tutte le strutture polmonari si riempiono di globuli rossi, batteri, fibrina e il polmone in questo stato non respira

Si va incontro ad insufficienza respiratoria

Otite media

Causa molti dolori

L' orecchio medio si riempie di pus

Il timpano risulta teso

Identificazione degli streptococchi

Hanno bisogno di terreni particolari abbastanza ricchi che contengono sangue

In questo modo possiamo anche vedere se e come fanno emolisi

Catalasi

Faremo prima la prova della catalasi che dev' essere negativa

Basta mettere acqua ossigenata sulle cellule

Se hanno la catalasi vedremo delle bollicine in quanto distruggeranno l' acqua ossigenata

Emolisi

Bisogna vedere che emolisi fanno

Beta emolisi

Se fanno la beta emolisi bisogna vedere se è un pyogenes

Per vedere ciò faccio la prova della sensibilità alla bacitracina

Se il batterio è sensibile fa parte del gruppo A e quindi probabilmente sarà un pyogenes

Se risulta negativo il batterio non fa parte del gruppo A e devo quindi estrarre il

polisaccaride C e vedere di che tipo è

Userò la tecnica della agglutinazione al lattice

Con queste prove potrei dire che fanno parte del gruppo D
All' interno di questo ci sono gli enterococchi
se risulta negativa non sono eterococchi

Alfa emolisi

Se risultano alfa emolitici

Devo escludere che siano streptococcus pneumoniae

Devo controllare la sensibilità alla optochina

Lo streptococcus pneumoniae è sensibile a questa

Se è negativa ho isolato un ceppo di streptococchi viridanti

Enterococchi

Per vedere se sono enterococchi devo fare la prova con la bile e la esculina (sostanza che sanno utilizzare) o NaCl al 6,5% con la quale gli enterococchi risultano positivi

Sono pericolosi

Causano prostatiti, infezioni urinarie e sono abbastanza resistenti ad antibiotici

E. faecalis

E. faecium

E. durand

Causano infezioni urinarie

Prostatiti

Sepsi

Endocarditi

Possono essere vancomicina resistenti (vre)

Streptococchi viridanti

St. mutans

St. salivaris

St. sanguis

St. mitior

St. milleri

St. mitis

Poco aggressivi

Possono causare endocarditi in pazienti con valvulopatie

Presenti nel cavo orale

Micobatteri

Bastoncini acido alcool resistenti, sono difficilmente colorabili

Si usa la colorazione di Zhiel Neelsen

Ne gram positivi ne negativi

Hanno una particolare composizione della parete

Non si muovono

Asporigeni

Aerobi obbligati

Comprende numerose specie

Tra le malattie più importanti ci sono la tubercolosi e la lebbra

Classificazione di Runyon

Li divide in classici o non classificati e atipici o classificati

Possono essere anche non classificati

Non classificati

Di questi fanno parte leprae, tuberculosis, bovis, ulcerans, africanum

Bovis causa tubercolosi nei bovini ma può passare agli esseri umani

E' quasi scomparsa

Gli allevamenti sono stati bonificati

Negli anziani possono esserci focolai tubercolari che si possono riattivare

Gruppi di Runyon

Gli atipici posso classificarli in 4 gruppi sulla base della velocità di crescita e di pigmentazione

I micobatteri sono a crescita lenta, fino a 30-40 giorni per formare una colonia

Possono essere fotocromogeni o scotocromogeni

- 1) Runyon 1: tutte le specie a crescita lenta e fotocromogeni come *M. kansasii*
- 2) Runyon 2: quelli che pigmetano al buio o scotocromogeni sempre a crescita lenta come *M. scrofulaceum*
- 3) Runyon 3: non pigmentano, a crescita lenta come *M. avium-intracellulare* (molto pericolosi per i pazienti di AIDS, oggi giorno meno pericolose)
- 4) Runyon 4: a crescita rapida come *M. fortuitum*

Parete

La parete è completamente diversa

Presentano una componente lipidica formata da tre tipi di molecole:

- 1) Cere: acidi micolici esterificati con glicolipidi fenolici come la cera D
- 2) Micosidi: 6-6-Dimicolil-Trealosio
- 3) Sulfatidi: Glicolipidi solforati

Gli acidi micolici sono molecole molto grandi con 2 catene una di 60 atomi di carbonio e l'altra di 24 atomi

Uno degli acidi micolici si esterifica con il Trealosio e prende il nome di Fattore Cordale o 6-6-Dimicolil-Trealosio

Fattore Cordale

Permette alle cellule di disporsi in cordoni

E' presente solo in ceppi virulenti

Blocca la migrazione dei leucociti

Stimola la formazione del granuloma

Distrugge le membrane mitocondriali

Insieme ai sulfatidi inibisce la fusione fagosoma-lisosoma

Sulfatidi

Potenziano gli effetti dei micosidi

Inattivano gli enzimi idrolitici

Bloccano la degranolazione macrofagica

Tubercolosi

Storia

È una malattia che un secolo fa aveva una diffusione di 200 casi per 100000 persone all'anno

Pian piano è andata decrescendo

La streptomicina è stata il primo antibiotico antitubercolare

La malattia stava perdendo importanza anche senza l'introduzione della streptomicina

Questo decremento spontaneo era dato dalle condizioni di vita che sono andate via via migliorando dal momento che la tubercolosi era la malattia dei poveri, di chi viveva in ambienti affollati, umidi, poco riscaldati, non igienici, con diete ipocaloriche

Questo miglioramento delle condizioni ha diminuito l'incidenza della malattia

Si è visto che però ad un certo punto la discesa si è fermata e la curva di incidenza è ripresa a salire

Ciò è stato dovuto alla comparsa dell'AIDS

Oggi è localizzata prevalentemente a sud dell'equatore

È strettamente correlata con l'AIDS

È una malattia con implicanze sociali tremende

Richiedeva l'ospedalizzazione nei sanatori (ospedali completamente diversi, fatti per una lunga permanenza)

Oggi i casi di tubercolosi vengono curati ambulatorialmente con i vari pregi e difetti

Tubercolosi primaria

La malattia nasce quando il microrganismo entra nella via inalatoria

Compare la tubercolosi primaria o complesso primario di Ghon che causa un'alveolite ed una linfadenite dei linfonodi satelliti

Nella maggioranza dei casi va incontro a guarigione spontanea con calcificazione (90-95%)

In una piccola parte dei casi progredisce e diventa tubercolosi primaria progressiva

Quando il bacillo di Koch raggiunge l'alveolo viene fagocitato dai macrofagi

Il macrofago non riesce a completare la fagocitosi e il batterio sopravvive all'interno della cellula

Il macrofago non riuscendo a fagocitarlo muore

Questo viene notato dal sistema immunitario

Altre cellule macrofagiche accorrono sul luogo del delitto

Tutti questi fagocitano batteri che però non riescono a fagocitare

Tutto questo promuove una lesione di tipo granulomatoso che prende il nome di tubercolo

Il tubercolo è un granuloma costituito da un infiltrato di mononucleati che circonda cellule epitelioidee e cellule giganti multinucleate (cellule di Langhans) ed è circoscritto da una componente fibrosa di fibroblasti

Nel centro del glomerulo si viene a formare una necrosi caseosa

Nella maggior parte (90-95%) dei casi nella necrosi si verifica una precipitazione di sali con calcificazione e la malattia si conclude lì in quanto i batteri restano bloccati all'interno di questa calcificazione

Potrebbe riattivarsi e si potrebbe avere una reinfezione che provoca una tubercolosi secondaria o cavitaria

I batteri intrappolati all'interno della calcificazione tentano di uscire, di progredire ma questo viene notato dal sistema immunitario e viene subito fermato

Una riattivazione può avvenire in un momento nel quale il sistema immunitario è iporeattivo o immuno soppresso (infezione da HIV, neoplasia, ecc) quando il numero di batteri può aumentare e raggiungere un valore soglia che permette di promuovere l'infezione

Ci può essere anche una reinfezione (sempre più rara)

Tubercolosi cavitaria

Quando la tubercolosi diventa cavitaria si formano delle lesioni cavernose

Il tubercolo continua ad aumentare di dimensioni nel tessuto polmonare

Se si addossa alla parete di un bronco e ne coinvolge la parete questa viene erosa, il contenuto del tubercolo viene eliminato attraverso il bronco

Il paziente diventa infettante, costituisce un pericolo

Il tubercolo può erodere un vaso e causare una batteriemia di micobatteri che possono essere portati a distanza

Possono essere erosi un vaso e bronco che causerà l'eliminazione di sangue attraverso le vie aeree

Se il vaso è piccolo si ha emoftoe

Se il vaso è grande si ha emotisi

Questa è quasi una fortuna in quanto il paziente viene allarmato, spaventato perché tossisce sangue e quindi si può reagire in tempo

Il micobatterio che entra nel sangue può andare in altre regioni del polmone (possono essere raggiunte anche con i bronchi), nella milza, nel fegato, nei linfonodi, nelle meningi (meningite tubercolare) e nel tessuto osseo spugnoso (vertebrale nella maggior parte dei casi)

Si può assistere ad uno schiacciamento della vertebra o morbo di Pot

Una tubercolosi a distanza prende il nome di tubercolosi miliare

Può interessare anche il surrene

Diagnosi

E' complicata a causa della lentezza di crescita del microbo

Si può fare un esame microscopico, un esame colturale o usare metodi molecolari

Esame microscopico

Per l'esame microscopico si usa la colorazione di Zhiel Neelsen

Si usa fucsina fenicata a caldo per 5-7 min che darà a tutto il colore blu

Dopo un lavaggio cerco di fare una decolorazione pesante con alcol e HCl

Il tutto sarà o rosso o non colorato

Aggiungo il blu di metilene

I micobatteri avranno un colore rosso

L'esame è lungo e complicato

Esame colturale

Il materiale è formato da espettorato

Quindi non conterrà molti micobatteri ma sarà pieno anche di altri batteri

Non potrò fare una coltura con tutti assieme

Dovrò uccidere tutto quello che non è micobatterio

Posso usare NaOH a 37 gradi per un ora

Devo neutralizzare con un acido come HCl

Centrifugo e nel sedimento dovrei avere i micobatteri

Questo materiale lo semino nei terreni coltura

Ovviamente non potrò farlo con tutti i pazienti in quanto è lungo, dovrò prima avere un sospetto diagnostico

Si usa terreni solidi come quelli di IUTM, Lowenstein Jensen, Petragnani, Middlebrook 7H10-7H11

Hanno molte sostanze lipidiche

Le colonie appariranno dopo 30-40 giorni e prendono il nome di colonie a cavolfiore

Per accelerare i tempi si usa il sistema radiometrico

Si usa un terreno liquido come Middlebrook 7H12 con acido palmitico marcato con C radioattivo

Il microrganismo produrrà CO₂ radioattiva

Dopo 10-12 giorni avrò una prima risposta

Se positivo inoculerò in Bactec NAP che inibisce i micobatteri della tubercolosi

Se dopo 7 giorni è negativo non ci sarà il bacillo di Koch

Oppure si può usare metodi molecolari come sonde, amplificazione genica

Test della tubercolina

20-30 anni fa la popolazione era per la metà tubercolino positiva, cioè che c'è stata un'esposizione a micobatteri

Oggi la maggior parte dei soggetti è negativa

Oggi si inocula il PPD o protein purified derivative

Va fatto intradermo

Dopo 48-72 ore ci dev' essere un eritema con indurimento non inferiore a 10mm

Solo se c'è questo il test Mantoux è positivo

La vaccinazione antitubercolotica ha pesanti effetti collaterali e non è molto efficace

Farmaci

Isoniazide: farmaco di scelta per la profilassi

Aminoglicosidici(streptomina): ha dato una svolta anche se ha creato dei problemi perché è abbastanza tossico (nefrotossico e ototossico)

La terapia dura a lungo

Rifampicina: ha segnato davvero una svolta

E' stato usato per anni negli USA solo sulla tubercolosi (inventato da un italiano)

Ci sono ceppi che stanno diventando resistenti

E' un problema serio in quanto non possono essere curati

Etambutolo

Pirazinamide

Lebbra

Malattia di Hansen

Micobacterium leprae

Molto presente sotto l' equatore

Ci possono essere casi d' importazione

In Italia ci sono due ospedali con reparti per questa malattia o reparti degli Hanseniani: a

Genova e a Napoli

Nella storia ha avuto un ruolo tragico con un grande impatto

E' diffusa in Brasile, India e in alcune zone dell' Africa

E' curabile con il dapsona

Può comparire nella forma tubercoloide per evolvere nella forma lepromatosa

E' una malattia distruttiva

Si ha la faces leonine

Il naso ricorda il muso di un leone perché il batterio ha demolito la cartilagine del naso

Non è una malattia contagiosissima (religiosi nei lebbrosari)

La malattia compare dopo anni

Uno tra i primi segni è la comparsa di anestesia, il soggetto perde la sensibilità

Non si sa ancora coltivare questo microbo

Altra caratteristica della lebbra è la comparsa di mutilazioni

Anche questo batterio provoca granulomi che distruggono i tessuti

Si può solo fare un esame microscopico con materiale prelevato dalle lesioni

Spirochete

Spiraliformi

Sono molto mobili

Il movimento avviene grazie a meccanismi diversi rispetto ad altri batteri

Si muovono grazie a meccanismi contrattili che allungano e accorciano il passo della spira

Questi fasci sono posti nello spazio periplasmico e sono ancorati ai due poli del batterio

Hanno una parete da gram negativi anche se non lo sono

Sono molto piccoli, a volte sotto il potere risolutivo del microscopio

Contengono LPS

Vanno curati lentamente, altrimenti si ha una massiva liberazione di LPS

Si muovono come delle bisce

Possiamo dividerle in due famiglie:

1) Famiglia delle spirochetaceae: formata da vari generi

I generi che causano malattia sono *Treponema* e *Borrelia*

2) Famiglia delle leptospiraceae con il genere *Leptospira* che causa molte malattie

Treponemi

Molto piccoli

Hanno un diametro da 0,1-0,2 micron

Sono osservabili solo in campo oscuro dopo impregnazione argentea

Non sono coltivabili in vitro

Sono anaerobi

Presenti in molte sottospecie come *Treponema pallidum pallidum* che provoca la sifilide

Borrelie

Più grandi

Sono osservabili in quanto hanno un diametro di 0,2-0,5 micron

Possono essere coltivate in vitro anche se con fatica

Sono microaerofile

Hanno bisogno di una precisa concentrazione di ossigeno che non è quella dell'aria

Hanno il passo della spira più lungo

Nell'uomo le malattie sono causate principalmente da *Borrelia Recurrentis* e *Borrelia*

Burgdorferi

Entrambe hanno bisogno di un vettore

Sono delle zoonosi

Sono malattie dell'animale che casualmente raggiungono l'uomo

Richiedono un serbatoio ed un vettore che le trasmette all'uomo

In questo caso i vettori sono le zecche

Leptospire

Molto piccole

Diametro di 0,1 micron

Non osservabili

Coltivabili

Aerobi

Hanno un passo molto corto

Sifilide

Con l'avvento del AIDS e del sesso sicuro tutte le malattie sessualmente trasmesse hanno subito una diminuzione

Oggigiorno con la sottovalutazione del sesso sicuro e dell'AIDS queste malattie come anche la sifilide stanno ritornando

Ha fatto molte vittime celebri

Inizia con un rapporto sessuale oppure può essere trasmessa dalla madre al feto

E' una malattia venerea

Il microbo penetra attivamente

Dopo 10-15gg si ha il sifiloma primario

Questa lesione apparentemente guarisce

Dopo 2-4 mesi si ha la comparsa della sifilide secondaria

Questa può a distanza di anni diventare sifilide terziaria

Sifiloma primario

Compare sotto forma di una papula

Nel giro di poco tempo si ulcera e si associa alla linfadenite polmonare

Anche questa è una lesione granulomatosa

L'ulcera è a fondo duro, indolente e guarisce spontaneamente contrariamente all' ulcera molle

Questa lesione guarisce, ma non la malattia

Sifilide secondaria

E' una eruzione maculo papulosa diffusa a tutto il corpo (comprese palme e piante)

Dipende da una diffusione ematica del batterio

Viene portata praticamente ovunque

Si ha malessere, anoressia, cefalea, tosse produttiva, faringotossillite, linfadenopatia generalizzata

Le lesioni secondarie sono ricche di treponemi

La trasmissione extra sessuale è praticamente impossibile a causa della robustezza della cute

Nel 30% dei casi va incontro ad una guarigione spontanea

Il 30% dei casi va incontro ad una sifilide latente

Un altro 30% va incontro ad una sifilide terziaria

Sifilide terziaria

Malattia granulomatosa

Ci sono lesioni granulomatose che vengono chiamate gomme

Queste gomme si possono trovare in tutti i distretti

A livello della gomma si crea tessuto cicatriziale

I danni maggiori avvengono a livello del SNC e cardiovascolare

Le lesioni a livello cardiovascolare coinvolgono i vasa vasorum

Questi vengono ostruiti ovvero danneggiati e il tessuto del vaso rimane senza nutrimento

Si creano quindi danni come aneurismi aortici e insufficienze della valvola aortica

A carico del SNC si ha la neurosifilide o lue cha causa i più improbabili sintomi neurologici

Si può avere emiplegia, emiparesi, convulsioni focali o generalizzate, afasia, cambiamenti

della personalità e dell' intelletto (ricovero in reparti psichiatrici), tabe dorsale (la gomma e

la cicatrice comprimono il nervo spinale e si ha un dolore insopportabile), incontinenza

fecale e urinaria, disturbi dell' accomodazione, sordità centrale

Sifilide congenita

La sifilide che passa dalla madre al feto è sempre più rara grazie a tutti i test che si fanno durante la gravidanza

Torch: (toxoplasmosi, rosolia, citomegalo, herpes) sono infezioni che non devono esserci durante la gravidanza

Causa aborto spontaneo

Se la gravidanza va a termine il bambino nasce con la sifilide congenita che ha numerosi

sintomi già alla nascita come: malformazioni ossee del frontale, mascella corta,

prognatismo, turbe dell' arco palatale, naso a sella, dita a sciabola, bozze frontali, sordità

centrale, denti di Hutchinson

Diagnosi

Non si può coltivarlo

Esame colturale non disponibile

Osservazione microscopica in campo oscuro

La diagnosi vera, più utilizzata è sierologica

E' una diagnosi indiretta

Esistono due gruppi di prove

Le prove treponemiche e le prove non treponemiche

Nelle prove treponemiche usiamo antigeni di origine treponemica

Le prove non treponemiche si basano sul fatto che ci sono antigeni per la cardiolipina che viene prodotta durante l' infezione

Le prove non treponemiche sono :

1) VDRL: reazione di flocculazione tra siero del paziente e cardiolipina

2) RPR: variante della VDRL

3) Wasserman: reazione di fissazione del complemento

Le prove treponemiche sono:

1) TPHA: si usa globuli rossi ricoperti di antigene di treponema che in presenza di anticorpi agglutineranno

2) FTA-ABS: prova di immunofluorescenza con vetrino con treponema

Se ci sono anticorpi si legheranno e non verranno lavati via e verranno evidenziati

3) TPI o Test di Nelson: i treponemi possono essere coltivati nel testicolo del coniglio

Si può usare i treponemi vivi e mescolarli col siero del paziente per vedere se ci sono reazioni immunologiche

Le prove treponemiche sono più precise

Le prove non treponemiche negativizzano con la guarigione, mentre quelle treponemiche risultano positive anche dopo la guarigione

Associa sempre le due prove per capire in che fase è la malattia

Ci possono essere falsi positivi che spesso nascondono una qualche altra malattia di base

La cardiolipina fa parte dei nostri tessuti

Una positività a questo test potrebbe solo indicare un danno tissutale

Febbre ricorrente

E' dovuta alla *Borellia Recurrentis*

Presenta una sintomatologia ricorrente che compare e scompare

Si ha un up & down sintomatologico che va avanti fino a che non si fa la diagnosi e si inizia una terapia a base di tetracicline

Il batterio cambia in continuazione a causa di riarrangiamenti genici e gli anticorpi sono inefficaci

Quindi non si può fare esami sierologici

Si può fare un esame microscopico del periferico ematico

Malattia di Lyme

Causata dal *Borrelia Burgdorferi*

E' una malattia abbastanza diffusa in certe zone (certe zone del nord Italia)

E' legata alle zecche

E' stata scoperta in un paesino che si chiama appunto Lyme, non molto lontano da Boston

E' una malattia molto polimorfa

Causa moltissimi sintomi diversi tra loro e non sempre presenti in tutti i casi come dolori muscolari, artriti, problemi cardiaci, miocarditi, problemi neurologici, eritema cronico migrante

L' eritema cronico migrante è un arrossamento che inizia nel punto dove c'è stato il morso della zecca

Dopo si apre a coccarda a formare un anello

E' il segno più comune

Diagnosi

Si può coltivarli anche se con difficoltà

L' esame colturale è povero

La sierologia si può usare

Si può usare metodi molecolari con biopsia cutanea e amplificazione genica

Leptospire

Ci sono più tipi di leptospire

Ci sono molte specie che causano tante malattie

Vengono liberate nell' ambiente da animali come ratti e suini

Questi microbi riescono a stare nei tubuli renali del ratto senza provocare grossi danni

Sono capaci di penetrazione attiva anche attraverso la cute

Possono causare periodi febbrili

La leptospira emorragica causa il Morbo di Weil con ittero, manifestazioni emorragiche, insufficienza epatica e renale, meningite, estesa vasculite, miocarditi

E' una malattia molto seria

Hanno tropismo per l' endotelio vascolare

La coltivazione è difficile

Sono difficili da vedere

La sierologia è lenta

Il clinico non può affidarsi alla microbiologia

Neisserie

La neisseria meningitidis è il prototipo della meningite batterica

Le meningiti virali sono a liquor limpido e sono le più frequenti che accompagnano malattie dell'infanzia

Quelle batteriche sono molto gravi e spesso mortali

Sono cocchi gram negativi che si dispongono a coppie, a chicco di caffè

Quasi sempre capsulati

Versatili dal punto di vista metabolico

Asporigeni

Immobili

Ossidasi positivi

Molto fragili, richiedono un contagio diretto

Fortemente fimbriati

Attirano moltissimi polimorfonucleati

Patogeni solo nell'uomo

Senza le fimbrie sono innocue

Ci sono due specie patogene:

1) La neisseria gonorrhoeae o gonococco

2) La neisseria meningitidis o meningococco

Ci sono specie opportuniste ma molto poco pericolose come neisseria sicca o subflava

Queste sono presenti molto spesso nelle prime vie aeree

Gonorrea

È una malattia sessualmente trasmessa

È venerea

Provoca una sintomatologia diversa a seconda del sesso

Parte da un rapporto non protetto con un partner infetto

Colonizza l'epitelio colonnare dell'uretra anteriore

Nell'uomo

Entro 2-5 giorni si ha una uretrite purulenta con uno scolo purulento

Tantissimo pus, fino a 100ml al giorno

Disuria

Possono esserci complicanze come epididimite, prostatite, stenosi uretrale

Le complicanze sono rare in quanto i primi sintomi sono molto evidenti

Nella donna

La sintomatologia è paucisintomatica

I sintomi possono essere confusi con perdite vaginali, disuria, dolori addominali

L'infezione può allargarsi ed interessare la cervice, le ghiandole di Bartolini e Skene

Può esserci una salpingite che potrà causare sterilità

Ci possono essere ascessi tubo ovarici e malattia infiammatoria pelvica

Ci possono essere forme sistemiche che si manifestano con artrite settica, infezione della cute ed endocardite

In età prepubere può significare che ci è stato un contagio extrasessuale (dai genitori, condizione sociale degradata, poca igiene) oppure una violenza sessuale

L'unica altra infezione primaria è una oftalmite

Ormai sono rarissime

Il bambino la acquisisce passando per il canale vaginale di una madre infetta

Possono esserci anche artrite ed edema

Le neisserie possiedono LPS

Le neisserie producono più LPS di quello che riescono a montare sulla parete

Possiedono anche il LOS o lipo oligo saccaride

Questi possono potenziare l'attività dell' LPS

Causa mimetismo molecolare

Aumenta la resistenza alla uccisione da parte di anticorpi e antibiotici

La terapia è molto semplice

Basta un'unica somministrazione di beta lattamico

Meningite - Neisseria Meningitidis

È l'agente più importante della meningite

Più del 95% delle meningiti sono dovute a tre specie batteriche: Streptococcus

Pneumoniae, Neisseria Meningitidis, Emophilus Influenzae

Non ci sono differenze di sintomi tra questi batteri

È una meningite purulenta

Causa febbre altissima, cefalea, rigidità nucale (per evitare movimenti della testa e quindi dolore), nausea e vomito, ipertensione intracranica, esantema maculo papulare, lesioni necrotico emorragiche

Compare la Sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Parte da un'infezione che prevede il contagio da un portatore sano o da un malato

La permanenza di Neisseria nell'oro faringe è fugace

Si impianta nel nasofaringe

Supera gli epiteli

Va nel sangue e diventa sistemica

Provoca meningococcemia

Si ha la Sindrome di W-F

Il paziente muore

La meningococcemia può anche svilupparsi in meningite che andrà avanti in S. di W-F

Anche se riconosciuta alla comparsa della meningite il 10% dei casi va in contro a S. W-F e muore

Sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Causata dall'endotossina LPS e LOS

Causerà vasodilatazione con shock

Causerà la CID

La CID causerà un infarto della surrenale (in quanto non ha circoli collaterali)

La necrosi del surrene ha effetti devastanti perché c'è una rapida liberazione di ormoni che porterà prima a ipercorticosurrenalismo e dopo a ipocorticosurrenalismo

Gruppi

Neisseria Meningitidis produce troppi elementi della capsula che vengono liberati

La maggior parte delle meningiti si concentra nei primi due anni di vita

Nei primi sei mesi di vita le infezioni sono poche

Aumentano con il tempo quando il bambino non riceve più anticorpi dalla madre

Sulla base dei polisaccaridi capsulari si può distinguere 10-13 gruppi

I più importanti sono i gruppi A, B, C, Y e W-135

In Italia ci sono 250/300 casi all'anno

Il 25-40% è causato dal gruppo B

Il 75-60% è causato dal gruppo C

Nei paesi occidentali la meningite è un evento sporadico

Ha al massimo un andamento micro epidemico

Nell'Africa sub sahariana c'è la Meningitis Belt che va dal Senegal al Djibuti fino all'altra parte

In questa zona ha andamento epidemico

Esistono dei vaccini anche se non proprio del tutto efficaci

Diagnosi

Bisogna fare la profilassi dei contatti con rifampicina

La diagnosi si fa sul liquor dopo una rachicentesi

Nel far la diagnosi si ha molta fretta

Lo dividiamo in due aliquote di almeno 1 ml ciascuna

La prima aliquota viene trattata come se fosse sangue e lo si mette nel Bactec

La seconda aliquota viene centrifugata

Il sedimento verrà sottoposto ad un esame microscopico

Se c'è Neisseria ci saranno molti polimorfonucleati con diplococchi gram negativi

Faremo anche un esame su terreno solido

Sul sovrinatante faremo la ricerca dell' antigene con anticorpi anti polisaccaride

Questo microrganismo produce molte parti della parete e le rilascia per tenere occupato il sistema immunitario

Se c'è infezione il liquor risulterà torbido al prelievo

Per entrambe le neisserie si devono usare terreni molto ricchi come l' agar cioccolato che contiene emoglobina

Le colonie sono mucose, traslucide e non pigmentate

Sono ossidasi positive, possono fermentare certi zuccheri e si può usare anticorpi specifici

Il vaccino è disponibile

E' un quadrivalente o bivalente A e C

Protegge poco il bambino con meno di 24 mesi dove in realtà c'è la maggiore concentrazione di meningiti

Emofili

Amano il sangue

Gli servono il fattore X ed V

Sono dei bastoncini pleiomorfi, non hanno una forma costante

Gram negativi

Non si muovono

Asporigeni

Hanno bisogno dei fattori ematici e proprio in base all' esigenza di diversi fattori ematici possiamo distinguerli

Esistono diverse specie

La più importante è *Emofilus Influenzae*

E' l'unico nei nostri climi a provocare malattie

Emofilus Ducrei causa l' ulcera molle

Emofilus Influenzae

E' capsulato

Sulla base degli antigeni capsulari ne distinguiamo diversi tipi

L' unico capace di aggressività è quello di tipo B

Possono essere privi di capsula oppure con altri tipi di capsula

Il tipo B provoca la meningite e la epiglottite che causa un' infezione dell' epiglottide e può provocare nel bambino gravi problemi respiratori

Gli altri tipi di *Emophilus Influenzae* possono provocare infezioni respiratorie, sinusiti, otiti, comunque infezioni respiratorie alte

Diagnosi

Prevede la semina di materiale in terreni che contengono il sangue

L' identificazione della specie si fa sulla base della necessità dei fattori ematici X e V

Si fa una semina dei batteri e sulla semina poggiamo striscioline che contengono X e V

Il batterio crescerà dove le striscioline rilasciano le sostanze

Emofilus Influenzae ed *Emoliticus* hanno bisogno di entrambi

Emofilus Ducrei necessità solo di X

Parainfluenzae necessità solo di V

L' *Emoliticus* causa beta emolisi

Emofilus Ducrei

Provoca l' ulcera molle

E' una malattia venerea

E' diversa come consistenza e fondo dal sifiloma primario

Si ha con contagio sessuale

Il tempo di incubazione è di 2-5 giorni

Si forma una papula che si ulcera ed è dolorosa

Si isola in agar cioccolato

Si fa il test con X del quale ha bisogno

E' presente solo nei paesi tropicali

Stafilococchi

Sono tra i patogeni più diffusi
E' capace dei meccanismi più subdoli e delle infezioni più svariate
Cocchi gram positivi
Si dispongono in ammassi disordinati
I loro piani divisionali non sono tra loro paralleli
Immobili
Asporigeni
Privi di una capsula evidente
In realtà possono fabbricare la capsula ma non la sanno organizzare
Producono materiale capsulare in eccesso
Sono alofili (amano il sale)
In realtà lo tollerano molto bene e questa caratteristica ci permetterà di creare terreni selettivi (8,5% di NaCl)
Molto versatili metabolicamente
Catalasi positivi
Sono un genere con numerose specie
Tra le diverse specie ce n'è una che è il patogeno principale vero ed è *Staphylococcus Aureus*
C'è ne sono tanti altri raggruppati come stafilococchi coagulasi negativi
All' interno di questo gruppo ci sono tante specie
Quelli isolati da materiale umano sono *Staphylococcus Epidermidis* (75%)

Staphylococcus Aureus

Può provocare di tutto e di più
Può provocare il foruncolo
Può provocare impetigine lesioni cutanee che tendono alla confluenza
Infezioni di ferite ed ustioni
Inizialmente ha la cute come bersaglio
Gli ustionati gravi muoiono per le infezioni
Causa infezioni delle ferite chirurgiche
Ha una capacità incredibile di progressione nei tessuti
Quindi vanno facilmente nel sangue e danno setticemie che causano infezioni metastatiche che possono riguardare qualsiasi distretto: endocardite, meningite, polmoniti, osteomieliti (parte dal midollo osseo e inizia ad erodere l' osso)
L' osteomielite è un' infezione molto difficile
Spesso deve intervenire il chirurgo
E' anche difficile da capire perché le emocolture risultano spesso negative e fare un prelievo osseo è difficile
Causano le piemie che sono infezioni di cavità chiuse come un versamento pleurico

Tossine

Possono produrre tossine come enterotossine o esolipidi che potranno provocare intossicazione alimentare
Possono produrre la sindrome di Richter e lo shock tossico
Producono coagulasi (riesce a ricoprirsì di fibrina), stafilochinasi (attività trombolitica), dnasi (rompe il DNA che è la sostanza che dà la consistenza al pus, fluidifica il pus), ialuronidasi, lipasi, emolisine
Producono anche esotossine
Alcune sono prodotte da tutti i ceppi di aureus: emolisine alfa, beta, gamma e delta
Leucocidina: uccide i leucociti
Tossine pirogene

Alcuni ceppi producono in aggiunta la tossina epidermolitica e provocheranno la malattia di richter o sindrome della cute scottata

Altri producono enterotossina

Altre tossine che causeranno shock tossico

Enterotossina

Se si mangia qualcosa (creme, carni negli USA durante il Thanks Giving) che è infettato da Aureus che produce enterotossina si ha, dopo una breve incubazione (qualche ora) diversi sintomi

Non è un'infezione del batterio ma un'intossicazione della tossina

Non è propriamente una enterotossina ma una neurotossina

La sintomatologia causa nausea, vomito centrale (la tossina risale il vago e giunge nel centro del vomito) e diarrea crampiforme legata ad una turba della peristalsi

Dura 24 ore e dopo sparisce

Tossina epidermolitica

La tossina epidermolitica agisce in sede extracellulare rompendo i desmosomi e causa la malattia di Richter o impetigine bollosa o sindrome della cute scottata

E' una malattia gravissima di bambini molto piccoli

Sindrome da shock tossico

Compare negli USA

Colpiva donne che avevano in comune di fare uso di tamponi interni durante le mestruazioni

Durante il periodo mestruale se la donna era colonizzata precedentemente da stafilococchi si aveva a causa del ristagno di sangue la riproduzione di questi batteri che cominciavano a dare i primi sintomi

Causa febbre, diarrea, shock ipovolemico, morte, rash cutaneo, vomito

Staphylococcus epidermidis

Oggi è un patogeno frequente, una volta non lo era

La medicina è cambiata nell'uso di materiali inerti come cateteri

E' normalmente presente sulla cute

Quando si mette un catetere si interrompe la parete cutanea

Si lega al materiale inerte e si nasconde

E' pronto ad entrare in circolo quando le condizioni (presenza di antibiotici) saranno favorevoli

Causa infezioni da corpo estraneo

Diagnosi

Gli Stafilococchi non hanno grandi esigenze di terreno

Esiste il terreno selettivo di MSA che contiene 8,5% di NaCl

Sono di tanti tipi

Bisogna distinguere tra Aureus o qualcosa d'altro

Aureus è coagulasi positivo, tutti gli altri sono coagulasi negativi

Tra i coagulasi negativi non è molto importante la specie ma l'antibiogramma

Gli stafilococchi hanno sviluppato farmaci resistenze molto forti

Il 40% sono penicillino resistenti

I farmaci che agiscono molto bene solo la vancomicina

Sono molto bravi nel sviluppare farmacoresistenze

La terapia dev'essere guidata da antibiogramma

La meticillina è un beta lattamico più resistente alle penicillinasi

Aureus per proteggersi dalla meticillina crea la proteina 2A che ha la funzione delle 4 PBP normalmente presenti

I MRSA quando diventano resistenti alla meticillina diventano resistenti a tutta una serie di antibiotici

La multiresistenza è data dai trasposomi che sono dei treni di resistenze

Micoplasmi

Sono gli unici batteri privi di parete

Tutti gli antibiotici che agiscono sulla parete non hanno effetto

Si usa ad esempio la claritromicina

La membrana citoplasmatica contiene steroli

Sono di piccole dimensioni

Hanno bisogno di terreni con siero di cavallo (elevato tasso di colesterolo)

Ci sono tante specie, le più importanti nell' uomo sono:

1) Mycoplasma pneumoniae

2) Ureaplasma urealyticum

3) Mycoplasma hominis

Molte specie sono spesso presenti a livello delle prime vie aeree il che può dare problemi diagnostici

Polmonite atipica primaria

Causata da Pneumoniae

E' una polmonite interstiziale

E' diversa da quella di pneumococco

Ci sono diversi tipi di polmonite interstiziale

Anche la clamidia, la coxelia (febbre Q), le infezioni da virus causano questo tipo di polmonite

Questa è il prototipo ed è tra le più gravi

Contagio inter-umano per inalazione

Incubazione lenta (2-3 settimane)

Inizio lento con febbre, cefalea, malessere

Dopo compare la polmonite

Causa tosse secca senza espettorato

La tosse è incoercibile, continua

Può durare 2-4 settimane

Guarisce lasciando il paziente spossato, con una astenia

Terreni

Bisogna usare terreni particolarissimi

Contengono siero di cavallo

Le colonie sono molto piccole, al limite della visibilità e prendono il nome di colonie ad uovo fritto

Le prove per identificare le specie sono di tipo immunologico

Il modo più semplice è usare globuli rossi ricoperti con anticorpi di varie specie

Si può fare anche la ricerca di agglutinine a freddo che possono agglutinare globuli rossi a freddo (4°C)

Se ci sono le agglutinine l' infezione è quasi sicuramente da mycoplasma e si può iniziare la terapia

Ureaplasma

Ha bisogno di urea per crescere

Può infettare soprattutto l' uretra e può provocare uretriti

Esistono uretriti non gonococciche e post gonococciche

Ureaplasma e clamidia fanno questo tipo di uretriti

L' uretrite non gonococcica è diversa da quello del gonococco

C'è un' emissione molto più limitata di pus

La secrezione è biancastra, filante, chiara

L' uretrite post gonococcica è un' infezione multipla in cui l' aggressione avviene dal gonococco e anche da un altro agente

Quando si curerà la gonorrea con betalattamico si noterà una secrezione diversa, dolori durante la minzione che sarà un uretrite post gonococcica

Quindi all' inizio ci sarà una doppia infezione che diventerà singola dopo che avrò curato il gonococco

Clamidio

Si pensava che non fossero dei batteri

Sono dei parassiti obbligati della cellula

Sono batteri intracellulari

Il loro parassitismo non è come quello dei virus

Sono incapaci di produrre ATP e quindi hanno bisogno di una fonte esterna

Sono rotondeggianti e piccole

La replicazione è molto particolare

Le specie importanti sono:

1) *C. pneumoniae* o ceppi TWAR

2) *C. psittaci*

3) *C. trachomatis*

Esistono in due forme diverse:

1) Il corpo elementare : è piccolo, denso, ha una parete robusta

2) Il corpo reticolare: è grande, lasso con una parete fragile

Replicazione

Il corpo elementare è una forma della cellula robusta ed è quella che riesce a stare al di fuori dalle cellule

In questa forma è infettante

Una volta entrato prende l' ATP alla cellula

Con l' ATP si trasforma in corpo reticolare

Questo si divide in tanti corpi reticolari

Il corpo reticolare è la forma che si divide ma non sa stare all' esterno della cellula

Ad un certo punto ci saranno molti corpi reticolari in una cellula che useranno moltissimo ATP tanto che la cellula non riuscirà più fornirlo

Con meno ATP si trasformeranno in corpi elementari

La cellula muore, lisa e libera molti corpi elementari che infetteranno altre cellule

C. pneumoniae

Causa una polmonite interstiziale

Sono stati trovati a Taiwan, da qui il nome TWAR

Si pensava che fossero ceppi di *trachomatis*

***C. psittaci* o ornitosi**

Non è una clamidia dell' uomo

L' uomo è un ospite casuale

La si prende dagli uccellini

Causa una zoonosi

E' una polmonite interstiziale molto importante con manifestazioni molto dure

C. trachomatis

E' molto diffuso

Può provocare alcune malattie molto diverse tra loro

Può attaccare l' occhio, l' apparato genitale e anche il polmone

Nell' occhio può provocare infezioni con gravità diversa

Possono andare da una semplice congiuntivite che può diventare un tracoma

Tracoma

Il tracoma colpisce la palpebra e rende ruvida la sua faccia interna, quella a contatto con la sclera

Il movimento di umettazione automatico causerà un' abrasione dell' apparato visivo con conseguente opacizzazione della cornea che causerà cecità

E' una delle maggiori cause di cecità

Causa anche uretrite non gonococcica e post gonococcica

Causa anche il linfogranuloma venereo

Causato solo da alcuni sierogruppi

Sessualmente trasmessa

Si manifesta con una linfadenite regionale

I linfonodi fistolizzano

Causa anche polmonite interstiziale

Diagnosi

Non si possono usare terreni normali

Bisogna usare colture cellulari in vitro

Di solito si usa la linea McCoy

Le si colora con iodio (liquido di Lugol)

All' interno della cellula ci sono amassi molto ricchi di glicogeno che con lo iodio si colorano in giallo

Si può usare anche l' immunofluorescenza

Si usa un anticorpo monoclonale contro i corpi elementari

Si può fare anche diagnosi indiretta con fissazione del complemento

Rickettsie

Si pensava che fossero virus

Crescono in colture cellulari in vitro

Sono pleiomorfi piccoli

Hanno la parete dei gram negativi anche se non si colorano col metodo Gram

Ce ne sono tante specie

Hanno fatto delle vere e proprie stragi nella 1.G.M. dove causava il tifo murino

Oggi in Italia è presente la febbre bottonosa

La malattia nasce dopo un morso di un artropodo vettore

Si forma una lesione a livello del morso

E' una lesione necrotica scura o tache noire

Presenta un incubazione di circa 6 giorni

Causa febbre, cefalea

Compare l' esantema con elementi maculo papulosi rilevati non molto numerosi di colore rossastro

Vanno dall' arto inferiore al tronco e agli arti superiori

Il problema delle rickettsiosi è abbastanza complesso

Possono causare la morte del paziente e spesso non c'è se ne accorge

Provocano sempre delle vasculiti

Hanno un forte tropismo per gli endoteli

L' esantema è proprio l' effetto della vasculite

Questa vasculite può interessare il circolo celebrare

Il paziente muore per encefalite legata alla vasculite che è arrivata al circolo celebrale

Sono organismi che sanno essere molto aggressivi

Diagnosi

Il laboratorio non ci da un gran aiuto

Il loro scopritore Ricketts è morto di rickettsiosi

Si può fare una ricerca di anticorpi

Si fonda sulla reazione di Weil-Felix

Come antigeni si usa organismi che cross reagiscono con le rickettsie

Hanno antigeni in comune

Si usa ceppi particolari di proteus come OX19, OX2, OX-K

A seconda del tipo di agglutinazione si potrà capire il tipo di rickettsia

Per tutti i batteri intracellulari vanno bene farmaci come i macrolidi

Q fever

E' stata attribuita ad una rickettsia per molti anni

In realtà non è dovuta ad una rickettsia ma a Coxiella burnetii

Provoca una classica polmonite interstiziale

Virus erpetici

Hanno simmetria icosaedrica

DNA bicatenario (80-145 kb)

Muniti di pericapside

Replicano e assemblano nel nucleo

Hanno quasi sempre un effetto litico sulle cellule infettate

Sono capaci di latenza (significa che si guarisce dalla malattia ma non dall' infezione, il virus ci sarà per sempre)

La capsula è formata da 162 capsomeri

Gli possiamo dividere in 3 gruppi:

1) Alfa:

Herpes simplex 1 o labiale o HSV-1

Herpes simplex 2 o genitale o HSV-2

VZV o varicella zoster virus

Riusciamo a coltivarli in coltura cellulare in vitro

Si moltiplicano rapidamente

Provocano una lisi cellulare rapida

Rimangono latenti a livello dei gangli sensitivi

La prima infezione è sempre sistemica e va assolutamente evitata in gravidanza

2) Beta:

CMV o citomegalovirus

Si moltiplica lentamente senza provocare una chiara lisi

Si ha citomegalia

La loro latenza avviene a livello di ghiandole secretorie

Viene eliminato attraverso la saliva

E' latente nei tubuli renali e nelle cellule linfocitarie

3) Gamma:

EBV o virus di Epstein-Barr

Si moltiplica solo in cellule particolari (linfoblastoidi) con molta lentezza

La latenza avviene nei linfociti B

E' un virus oncogeno, causerà linfomi di tipo B

Herpes simplex 1

Provoca una gengivostomatite come prima infezione

La prima infezione è sempre viremica

Dopo la prima infezione si ha anticorpi e le altre infezioni saranno bloccate subito e non saranno viremiche

Non si deve contrarre in gravidanza

Fa parte delle infezioni da non contrarre assolutamente durante la gravidanza (TORCH)

La gengivostomatite guarisce ma non guarisce l' infezione

Tutte le manifestazioni che compariranno saranno delle ri-manifestazioni

La latenza la realizza nel ganglio di Gasser

Le ri-infezioni avvengono ad esempio a livello della giunzione mucoso cutanea a livello del prolabio

Possono avvenire in periodi di stress, dopo un colpo di caldo o freddo, durante le mestruazioni, dopo l' influenza

Si forma un arrossamento e dopo una papula che diventa vescicola con liquido limpido che contiene molti virus

Si rompe e cicatrizza

Il virus sta nel ganglio dal quale tenta di uscire

Fino a quando il SI è vigile il virus viene bloccato

Se il SI immunitario cala di efficacia (anche poco) esce, percorre una delle branche del trigemino e raggiunge il labbro o anche la cornea dove può provocare una cheratite con opacizzazioni

La diagnosi è essenzialmente clinica

Per avere una conferma si fa un prelievo di liquido vescicolare, lo si mette in coltura e si fa dei test con anticorpi

Herpes simplex 2

Fa la stessa cosa a livello genitale

Rimane latente a livello dei gangli sacrali

Può causare molti problemi durante la gravidanza

Il bambino potrebbe infettarsi durante la nascita se c'è in corso l'infezione oppure prima, durante lo sviluppo del bambino dove causa molti problemi gravi anche a livello del sistema nervoso

La diagnosi è uguale a quella di HPV 1

Varicella

L'infezione avviene per via inalatoria

E' molto contagiosa

Il virus si pianta sul polmone

E' inizialmente un'infezione polmonare

L'esantema compare generalmente in sede retro auricolare

Procede sul tronco

Infine va sugli arti

L'esantema è molto particolare, a cielo stellato

Sono papule con liquido, quindi vescicole

Il liquido diventa torbido o pustola

Si rompono e diventano croste con prurito

Il prurito è molto forte

L'esantema non è sincrono, ci sono lesioni di diverso tipo contemporaneamente, da qui il nome a cielo stellato

Possono comparire delle complicanze come la polmonite batterica (si sovrappongono alla polmonite creata dal virus) e neurologiche

Causa un'encefalite nel cervelletto

E' una cerebellite, che causa problemi di equilibrio

E' una complicanza quasi sempre benigna

Si ha una risoluzione spontanea dopo 15-20 giorni

L'infezione dura per sempre

Il virus si nasconde nei gangli dorsali

Può succedere che crei problemi

Lo zoster è in piccolo una varicella localizzata

E' la riattivazione del virus che rimane latente

Il dolore precede la comparsa dell'esantema di 48-72 ore

Compaiono lesioni vescicolari simili alla varicella

Interessa la zona innervata da quel nervo

E' toracico lombare o oftalmico

Dura 15-20 giorni

Il dolore è legato all'attività neuritica e corrisponde alla zona innervata dal nervo dal quale è ripartita la malattia

Il dolore può residuare per molto tempo

Può essere una sindrome para neoplastica

Oppure può essere causato dopo immunodeficienza causata da chemioterapia

La diagnosi è uguale agli HPV

Citomegalovirus

Il 20% dei ventenni ha avuto un'infezione da citomegalovirus

Tra i settantenni circa il 70-80% delle persone è infettato

Ha una bassa aggressività

Ci si accorge raramente di essere infetti

Causa pochi sintomi e non molto gravi

Si può essere estremamente cattivo con il feto se l'infezione avviene durante la gravidanza

Il bambino nasce con la malattia citomegalica generalizzata

Presenta un addome globoso segno di una epato-splenomegalia

È un bambino microcefalico

Ha subito una fetopatia, infezione durante la gravidanza

Il bambino sarà itterico, legato al danno epatico

Ci sono porpore trombotopeniche dovute ad emorragie cutanee legate ad una carenza di piastrine e anche perché ci sono problemi a livello del fegato

Ci può essere sordità centrale, microoftalmia, microcefalia, difetti oculari, calcificazioni cerebrali, idrocefalo

Spesso è fatale e la gravidanza termina precocemente

Può colpire anche l'immuno depresso, soprattutto chi ha subito trapianto

Può provocare polmoniti, epatiti e rigetto dell'organo trapiantato sia perché per curare l'infezione si diminuisce l'immunità, sia perché l'organo trapiantato può ammalarsi

Diagnosi

Nella stragrande maggioranza dei soggetti non la si fa

Una donna fertile dovrebbe farla per capire se è positiva o negativa prima della gravidanza

Viene eliminato dalla saliva e dalle urine

In caso di trapiantati il problema è diverso

Vista l'età del trapiantato tipico la probabilità che abbia già avuto un'infezione è alta

È inutile cercare anticorpi

Il problema è che il virus possa tornare sistemico

Bisogna perciò cercarlo nel sangue

Ci vuole tempo per coltivarlo

Causa citomegalia

Si usa la procedura Shell Vials

In questo caso si usa un boccettino cilindrico sul fondo del quale c'è un vetrino sul quale si coltiva le cellule

Si inocula il materiale dentro

Se il virus c'è infetta la coltura e inizierà a produrre antigeni precoci già dopo 20 ore

Usando anticorpi marcati anti antigeni precoci andrò a vedere se ci sono

Potrò usare anche procedure molecolari

Il virus resta a livello delle ghiandole parotidiche e salivari e a livello dei tubuli renali

Mononucleosi

Causata dal virus di Epstein-Barr

È una malattia molto polimorfa

L'infezione avviene attraverso la saliva (bacio)

Si moltiplica nel tessuto linfoide faringeo dell'orofaringe e causa faringotonsillite

Diventa infezione sistemica con febbre, astenia, linfadenopatia, epatite

Questo virus è anche l'agente eziologico del linfoma di Burkitt (in Africa), del carcinoma nasofaringeo (nel sud est asiatico), della malattia linfoproliferativa (si può osservare nel trapiantato)

La cellula bersaglio dell' EBV è il linfocita B

Se è infettata si replica nonostante normalmente ciò non accada

Può diventare da malattia linfoproliferativa a linfoma

Il linfoma di Burkitt è molto diffuso in Africa anche perché ci sono molte concause come la malaria

Da noi si prende nell' adolescenza (malattia del bacio) mentre in Africa la prendono i bambini

Per confermare la diagnosi clinica si fa il Monotest

Si cerca anticorpi eterofili (agglutinano globuli rossi di montone)

In persone adulte dove sarà molte volte positivo si cerca anticorpi contro alcuni antigeni virali come VCA (antigene capsidico), EA (early) e EBNA (nuclear)

E' sconsigliato fare uno striscio di sangue periferico in quanto può far pensare ad un linfoma

Chi ha avuto la mononucleosi continuerà ad eliminarlo con la saliva per tutta la vita

Picornavirus

Prendono il nome di pico-rna perchè sono piccoli e ad RNA

Sono a RNA monocatenario positivo o sense

La loro replicazione è molto semplice e rapida

Infatti Il RNA sense è già di per se un mRNA

Hanno un capsidico icosaedrico

Il pericapsidico è assente

Quando entra nella cellula si lega ai ribosomi in modo da iniziare subito la traduzione

Per fare la replicazione gli serve una RNAPolimerasi che non è presente nei nostri geni

Perciò ha un gene che produce questa polimerasi virale che replicherà il RNA direttamente nel citoplasma

Dopo l'assemblaggio provoca la lisi e quindi la liberazione all'esterno dei propri cloni

Fanno parte di questa famiglia 2 generi: enterovirus e rinovirus più il virus dell'epatite o enterovirus 72

Enterovirus

Comprendono polio, coxsackie A e B, echovirus ed enterovirus umani

I poliovirus sono la causa della poliomielite.

Poliomielite

Era molto diffusa fino a pochi anni fa

Si pensava che entro il 2000 sarebbe stata debellata, ma ci sono ancora focolai in Africa e Asia

In Italia non è più presente

Si diffonde attraverso acqua stagnante, cibo e altri focolai

Colpisce solo i primati

La malattia inizia con una gastroenterite con diarrea profusa e nella grande maggioranza dei casi finisce così

Talvolta però il virus sa superare gli epitelii intestinali e dare viremia

E' dotato di neurotropismo

Va a danneggiare le corna anteriori del midollo spinale provocando paralisi

E' diffusa nei bambini dove provoca la paralisi infantile con deficit motorio

Successivamente può raggiungere la regione pontina e provocare la morte del paziente

E' stata sconfitta grazie al miglioramento delle condizioni igieniche e ai vaccini

Vaccini

Sono 2:

1) Vaccino di Solk

Coltiva il virus, lo uccide e lo inocula

Verranno riconosciuti gli antigeni dei "cadaveri" del virus

2) Vaccino di Sabin

E' stato il primo vaccino ad essere introdotto

Sabin non lo brevettò ("Non si può brevettare il sole") in modo da permettere un minore prezzo e quindi una maggiore diffusione

Prese il virus e lo modificò affinché perdesse il neurotropismo e diventasse un semplice virus intestinale

È stato possibile sostituire in natura il virus di Sabin al virus wild type perché i vaccinati con la diarrea espellevano grandi quantità di virus di Sabin che a lungo andare è prevalso sull'altro tipo

La modifica è una mutazione puntiforme quindi è possibile che avvengano retromutazioni e il virus riacquisisca il neurotropismo

Per questo motivo il virus non è ancora stato debellato del tutto

In alcuni casi si usa entrambi i vaccini, prima il Salk e poi il Sabin

Echovirus

Provocano faringiti, malattie esantematiche, meningiti asettiche
Sono tutte malattie che hanno un basso livello di gravità

Enterovirus umani

Provocano infezioni respiratorie, congiuntivite, esantemi vescicolari

Coxsackie

Sono abbastanza aggressivi, soprattutto i tipo B

Tipo A

Possono provocare erpangina (faringite vescicolare) che può essere confusa con faringostomatite, sindrome mani-piedi-bocca (malattie esantematiche) e meningiti asettiche

Sono tutte malattie di lieve gravità

Tipo B

Più grave

Ha forte tropismo per la fibra muscolare, anche cardiaca

Provoca la malattia di Bornholm

Provoca mialgia, cefalea e febbre

L'effetto peggiore è sul cuore

Provoca miocarditi e pericarditi

Il cuore si sfibra e perde elasticità aumentando la dilatazione

Se raggiunge questo stadio o miocardiopatia dilatativa l'unica soluzione è il trapianto

Si contrae per via inalatoria

Non esistono trattamenti antivirali che abbiano efficacia in modo assoluto

Facilmente coltivabili

Posso identificarli con anticorpi specifici

Epatiti virali

Sono infezioni a livello del fegato

Ne esistono di tanti tipi

Anche il citomegalo e il virus di Epstein Barr hanno un certo epatotropismo

Le più caratteristiche sono la A, B e C

Epatite A

Data dall'enterovirus 72

E' particolare

Ha la stessa epidemiologia della polio

Si contrae attraverso l' ingestione di acqua e cibi infetti come molluschi crudi

E' un'epatite franca, è sempre sintomatica

In passato veniva chiamata itterizia, dall' ittero che si sviluppava a livello delle sclere dell'occhio inizialmente e poi in altri distretti

Provoca bilirubinemia diffusa, ittero, diarrea, feci chiare, urine scure e altri sintomi di accompagnamento

Non cronicizza mai

Diagnosi:

Si fa la ricerca di anticorpi

Gli anticorpi sono presenti già quando c'è ittero

Ha un periodo di incubazione di circa 20 giorni, prima compaiono le IgM, poi le IgG

Il danno al fegato è stimato attraverso le transaminasi

Epatite B

E' dovuta all' hepadnavirus

Ha un genoma a DNA parzialmente bicatenario

Presenta simmetria icosaedrica con pericapside

Ha una sua polimerasi virale specifica

Ha 3 antigeni:

- 1) HBsAg o antigene di superficie
- 2) HBcAg o antigene del core virale
- 3) HBeAg è correlato con l' infettività

Replicazione

Penetra nella cellula

Diventa tutto double strand grazie alla sua DNAPolimerasi

Produce mRNA che funge da messaggero e altri RNA che fungono da pregenomi per la replicazione dai quali la trascrittasi inversa creerà nuovo DNA

Per fare questo usa una trascrittasi inversa che produce il nuovo DNA genomico

Verranno assemblati il DNA genomico con le proteine strutturali

Avverrà la liberazione per gemmazione

Le cellule muoiono perché espongono le proteine pericapsidiche e vengono riconosciute come non self

Infezione

Avviene attraverso la trasfusione di sangue, l' uso promiscuo di aghi, tramite la trasmissione fetale e tramite la trasmissione sessuale (questa metodologia di trasmissione vale per epatiti B, C e HIV)

L' infezione di bambini con un età tra 1 e 5 anni è asintomatica

Ci possono essere sintomi nel 3-15% dei casi

Negli adulti ci possono essere due situazioni:

- 1) Nel 50% dei soggetti è asintomatica,
- 2) Nell' altro 50% si ha febbre, anoressia, vomito, nausea, ittero, urine scure, feci chiare, dolore addominale, rash cutaneo, artralgie dovute alla deposizione di immuno-complessi

Epatite B cronica

E' il caso in cui da i problemi più seri

La cronicità fa sì che alla lunga subentra la cirrosi

Nella cirrosi si ha sostituzione di tessuto funzionale del fegato con tessuto fibroso

La cirrosi degenera in epatocarcinoma

Più il paziente è giovane, più è alta la probabilità che cronicizzi

I bambini piccoli sono i soggetti più a rischio

I bambini che l'hanno contratta al parto diventano cronici fino al 90%

I bambini tra 1 e 5 anni diventano cronici nel 25-50% dei casi

Il 2% degli adulti vanno incontro all'epatite fulminante che porta a morte nel 63-93% dei casi

In questo caso si può solo trapiantare

Si definisce cronica quando si ha presenza nel siero per almeno 6 mesi di HBsAg (presenza del virus) e ci sono HBcAb-IgM o IgG ma non HBsAb

L' infezione inizia con HBsAg

I primi Ab che compaiono sono anti HBcAg

Successivamente si formano Ab anti HBsAg

Questi coincidono con l' inizio della convalescenza e sono gli unici efficaci

Profili

Dopo l' analisi del siero ci possono essere più profili:

1) Presenza di HBsAg e Anti-HBcAg-IgM

In questo caso si ha Ag e IgM

Si tratta di una fase precoce della malattia

Bisogna aspettare la comparsa delle IgG

2) Presenza di HBsAg e Anti-HBcAg-IgG

Si tratta di epatite cronica

Ci sono le IgG ma anche antigeni virali, segno di una viremia

3) Presenza di Anti-HBcAg-IgG e Anti-HBsAg

Si tratta di un paziente guarito

Ci sono le IgG, segno che c'è stato contatto con il virus e anticorpi anti antigeni S

4) Presenza di Anti-HBsAg

Si tratta di un soggetto vaccinato

Sono presenti anticorpi anti antigeni S formati grazie all' inoculazione di virus inattivo, ma sono assenti le IgG, segno che non c'è stato contatto con il virus attivo

La comparsa di Anti HBsAg indica l' inizio della guarigione

Se non compaiono Anti HBsAg si va in cronicità

Epatite D

Non esiste

Esiste però il virus o HDV

Questo è un virus difettivo

Ha un genoma a RNA

Il mantello esterno presenta HBsAg

Esiste insieme al virus HBV

Esistono delle epatiti B che si complicano per la presenza di questo

Quelle con due virus in contemporanea sono più aggressive

Epatite C

Causata da HCV

Ha un genoma ad RNA a singola elica con polarità positiva

Ha un capsido cubico

Ha pericapside

Ha un elevatissima tendenza all' infezione cronica
Questa capacità è legata ad un' estrema variabilità del virus
Un tempo veniva chiamata epatite non A e non B
Fa delle forme di epatite che non sono né A né B
Non dà segno di sé
Si trasmette con difficoltà per via sessuale
Solo il 5% dei pazienti manifestano sintomi come anoressia, astenia, nausea
Raramente c'è ittero
Il 20% va incontro a cirrosi a 20 anni dall' infezione
Il 60-90% degli epatocarcinomi sono HCV positivi
Non c'è però evidenza, non ha attività trasformante
Si associa a malattie come la sindrome Sjogren, l' artrite reumatoide, la fibrosi polmonare,
ulcerazioni corneali, l' anemia aplastica, i linfomi non-Hodkin
E' difficile fare la diagnosi perché cambia continuamente
Si è riusciti a trovare una proteina, la C103 che è abbastanza stabile
Si può fare allora prove immunoenzimatiche
Le epatiti in genere non vengono trattate
Si usa la ribavirina o interferone
Ci sono trials in corso
Sono fondamentalmente non curabili

Aids

Causato da HIV

E' un retrovirus

Appartiene ai lentivirus

Ha un genoma ad RNA sense o con polarità positiva

Ha due catene monocatenarie identiche

Presenta simmetria icosaedrica

Presenta un pericapside

Sul pericapside c'è la GP120 e la GP41 (glicoproteine, il numero equivale ai kDal)

Queste due si legano al recettore cellulare sulle nostre cellule

Il recettore naturale è CD4 presente nei linfociti T helper CD4+

Replicazione

Riconosce il recettore

Fonde il pericapside

Entra il capsido

Il capsido viene perso

Rimane l' RNA

Grazie all' intervento della DNA-polimerasi-RNA-dipendente o trascrittasi inversa scrive DNA usando RNA come stampo

Questo DNA circolarizza e viene integrato nel genoma cellulare

In questo modo permette la replicazione insieme alla replicazione della cellula

Ad un certo punto fa le proteine

Assembla e replica

I capsidi si prendono il genoma

GP120 e GP41 vanno sulla membrana cellulare

Il capsido si addossa, acquisisce il pericapside e se ne va

Esce per gemmazione

La cellula bersaglio è essenzialmente il linfocita T helper

Ci sono altri bersagli anche se la malattia AIDS è dovuta alla scomparsa dei T

Tra i vari bersagli ci sono le cellule della microglia, le cromaffini, anche le cellule della cute vengono infettate

Questo spiega anche certi sintomi della malattia in stato avanzato

Genoma

Nel genoma ci sono 3 geni importanti: GAG, ENV e POL

Ci sono anche altri geni come TAT che codifica la proteina transattivante P14 che si pensa di usare come bersaglio per il vaccino (ricerca italiana)

GAG e POL vengono letti insieme e viene prodotta la P180 che viene rotta in 3 pezzi: P55, P32, P66

P55 viene ulteriormente rotta

Il gene ENV contiene la GP120 e la GP41

Sono tutte proteine che nascono da una proteina più grande che viene scissa da delle proteasi

Studiando questi meccanismi si è capito che la legge "one gene one protein" non è sempre valida

Gli inibitori delle proteasi sono oggi la terapia più importante per la cura del HIV

Infezione

Quando avviene l' infezione succedono molte cose

Il virus ha un picco iniziale e poi scende per aumentare nella fase terminale

Il livello dei linfociti T va via via diminuendo

La quantità di linfociti è correlata con lo status della malattia

Ci sono più fasi della malattia

I CD4+ vengono uccisi del virus in diversi modi:

- 1) Può ucciderli in modo diretto sfruttandoli per replicarsi
- 2) Può ucciderli in quanto esprimono sulla membrana citoplasmatica molecole virali e la cellula viene riconosciuta come non self
- 3) Può anche uccidere la cellula in quanto libera GP120 solubile che si lega ai recettori GP120 resta esposto, la cellula viene riconosciuta come non self e uccisa
- 4) Può anche uccidere in quanto una cellula che esprime GP120 si può legare ai CD4 di un'altra cellula

In questo modo le due cellule si fondono

Alla lunga si vengono a formare sincizi polinucleati che andranno incontro a morte

Dopo l'infezione si ha la LAS o lymphadenopathy syndrome con linfonodi ingrossati

La fase successiva è l'ARC o AIDS related complex

Ci sono molti sintomi correlati con l'AIDS

Si può cominciare a parlare di AIDS quando il paziente ha la sua prima infiammazione opportunistica o il primo tumore opportunistico

Infezioni opportunistiche

Un'infezione opportunistica è un'infezione che non c'è nel paziente sano oppure in questi pazienti assume caratteri diversi

Ad esempio una tubercolosi polmonare può assumere particolare attività

Ci sono infezioni che si vedono solo nel malato di AIDS come la polmonite da *Pneumocystis carinii*

A volte queste polmoniti sono mortali

È opportunistica la neurotoxoplasmosi dovuta ad un parassita, il toxoplasma

Normalmente causa problemi solo in bambini che nascono da madri infette

Fanno parte di queste anche la candidiasi esofagea, la tubercolosi extrapulmonare, la meningite dovuta a *Cryptococcus* (normalmente presente nelle feci di uccelli)

Impatto sulla società

L'AIDS è una malattia molto grave

Le aspettative di vita si riducono notevolmente specialmente in certi paesi dell'Africa dove le aspettative di vita risultano praticamente dimezzate

Il problema principale è in Africa dove la diffusione avviene per via eterosessuale e le persone contagiate sono normalmente giovani, che fanno parte della classe operativa della società

Anche in Occidente questa malattia ha fatto delle vere e proprie stragi specialmente nelle comunità gay

Grazie agli ultimi farmaci è migliorata specialmente la qualità di vita

Oggi la situazione è migliorata anche se è diminuita la paura

Come prova di questo sta il fatto che sono in aumento le altre malattie sessualmente trasmissibili

Diagnosi

È sierologica

Si fonda sulla ricerca di anticorpi

Devo usare un sistema ad altissima sensibilità anche a scapito della specificità

Non voglio perdere i positivi, preferisco avere un test che può dare eccesso di positivi

In tutti i positivi farò un western blotting per confermare

In caso di AIDS pediatrico (quasi completamente scomparso in Occidente) la situazione è diversa

Il bambino che nasce da una mamma HIV+ è HIV+ perché ha gli anticorpi della madre

Solo 1 su 5 ha il virus

Bisognerà allora cercare il virus con approcci molecolari

Bacillus

Bastoncini gram positivi

Sporigeni (insieme ai clostridi che sono anaerobi stretti)

Aerobi stretti

Producono una potente tossina

Numero elevatissimo di specie

Solo poche causano malattie nell' uomo

La maggior parte di loro sono microbi molto diffusi nell' ambiente

Bacillus anthracis

Provoca l' antrace o il carbonchio

E' stato un candidato di microbo da utilizzare nella guerra biologica

Negli USA ha fatto qualche morto dopo l' 11 settembre

Produce una tossina

Capsulato

Non colpisce l' uomo come ospite primario

Lo colpisce incidentalmente

Provoca delle zoonosi

L' infezione può avvenire per via diretta dove si ha l' antrace cutaneo (nelle figure professionali che hanno a che fare con gli animali o persone che vivono in ambienti ricchi di animali)

E' una zoonosi che interessa gli erbivori

L' antrace da ingestione è presente nelle persone che mangiano carne di animale infetto

La terza forma è l' antrace inalatorio che è quello utilizzato dai bioterroristi

Nasce dal fatto che animali si ammalano e muoiono e la loro carcassa viene eliminata in modo improprio

Le spore vengono disperse nell' ambiente e altri animali si ammalano

La forma da contatto diretta va in guarigione spontanea nell' 80% dei soggetti

Il 20% va incontro ad un' infezione sistemica e muore

L' antrace per inalazione avviene dopo inalazione di spore

Antrace cutaneo

Circa 2000 casi all' anno

In Italia non ci sono più casi

Negli USA in 50 anni i casi sono stati circa 200

A livello animale può fare dei disastri

In Iran nel 1945 è morto 1 milione di pecore

Inizia con una macula pruriginosa a livello di una lesioncina cutanea preesistente

Diventa papula che si ulcera

Intorno all' ulcerazione ci sono molte vescicole segno di edema

La parte centrale di questa lesione va incontro a necrosi e si forma l' escara

Prende il nome di carbonchio proprio per il colore nero di questa che ricorda il carbone

Dopo 15 giorni l' escara sparisce e il paziente va incontro a guarigione

Se questa non avviene la malattia diventa sistemica e molto più grave

La terapia è a base di un fluorochinolone o ciprofloxacina

Se non si interviene in tempo il paziente muore nonostante le cure

Perciò dev' essere diagnosticata in fretta

Antrace inalatorio

Praticamente scomparso negli USA

Ultimo caso nel 1978

Dal 1900 al 1978 ci sono stati solo 18 casi

L' ultimo caso negli USA riguardava un venditore di tappeti iraniani

89% dei casi sono stati mortali

Avevano in comune il fatto che tutte le 18 persone lavoravano la lana nei mulini della lana

Presenta spore facilmente trasmissibili nell' ambiente

La contaminazione avviene per via inalatoria

E' spesso mortale

Questi fattori l' hanno resa interessante per i bioterrosti e per la produzione di armi batteriologiche

Nel 1979 avviene l' incidente di Sverdlovsk, un impianto sovietico di produzione di armi batteriologiche, dove avviene la contaminazione di 79 operai con 68 decessi

Si ha un primo e secondo stadio

Nel primo c'è febbre, dispnea, tosse, cefalea, dolore toracico, dolore addominale

Se la malattia non viene fermata si va nel secondo stadio

Si ha linfadenopatia massiva

Si ha un allargamento del mediastino

Si ha insufficienza respiratoria pesante, sudorazione profusa, shock e meningite emorragica

Quando viene inalata la spora può essere uccisa dai macrofagi (se c'è ne sono poche)

Se ce n'è sono abbastanza vanno nei linfonodi mediastinici e germinano

Passano nel sangue

Producono la loro tossina

Tossina

E' complicata

Ha tre componenti:

1) Antigene protettivo o PA

E' una componente proteica

Serve a legare la tossina alle cellule che vengono aggredite

Si lega al recettore cellulare

Si complessano a formare molecole eptameriche

Servono per internalizzare gli altri due fattori

Agisce dopo che è stata clivata da una proteasi

2) Fattore edemigeno o EF

Agisce sulla componente regolatoria della adenilato ciclasi

Aumenta cAMP

Sregola le pompe che non recuperano i liquidi

Questo causa l' edema

3) Fattore letale o LF

Non si sa ancora tutto

Uccide macrofagi e monociti

Attraverso mediatori come TNF Alfa e interleuchine porta alla shock

Guerra biologica

Oggi ci sono almeno 17 paesi che possiedono antrace per scopi bellici

100kg di spore disperse da un aereo che sorvola Washington DC provocherebbero un numero di morti da 130.000 a 3.000.000

La variabilità dipende dal clima

Produrre spore è molto facile

E' relativamente difficile trovare il bacillo

Esiste un'agenzia americana o ADCC che vende vari ceppi di batteri

E' facile procurarselo dagli animali

Un terrorista non riuscirebbe a produrre quantità enormi di spore

Per un terrorista è quasi più importante provocare il terrore nella popolazione grazie a questa minaccia

Bacillus cereus

Abbastanza diffuso

Può contaminare cibi

Produce due tossine alternativamente

La tossina può essere in forma emetica o in forma diarroica

La prima provoca vomito, la seconda diarrea

Diagnosi

I bacillus sono facilmente coltivabili

Formano colonie a caput medusae

Formano delle catene che formano delle canne di bambù

La diagnosi è facile

Antracis ha la capsula, non si muove e non fa emolisi

Cereus non ha la capsula, si muove e fa emolisi

Poxvirus

Virus di grandi dimensioni (400x200nm)

Al limite del potere risolutivo del microscopio ottico

Hanno una struttura complessa

Hanno DNA bicatenario lineare

Possiedono numerosi enzimi

Hanno ad esempio un sistema per la scapsilizzazione autonoma

Sono rappresentati dal:

1) Virus del vaiolo

2) Virus vaccinico

3) Cowpoxvirus (suggerisce la prima vaccinazione)

4) Virus del mollusco contagioso

5) Virus della dermatite pustolosa

6) Monkeypox (saltuariamente può colpire l' uomo tramite contagio diretto)

Vaiolo

Il contagio avviene per via aerea

Si moltiplica nel polmone

Tramite linfonodi satelliti va nel sangue

Da viremia transitoria

Va nel fegato e nella milza dove induce focolai di necrosi

Torna nel sangue dando viremia secondaria

Diffonde e compare l' esantema

L' esantema è sincro

Si ha in ordine una papula, vescicola, pustola, crostola

Porta al decesso il 50% dei pazienti

E' scomparsa

L' ultimo caso c'è stato in Somalia nell' ottobre del 1977

Dal 1977 in poi si è eliminato il poxvirus da tutti i laboratori tranne che nel CDC in Atlanta e in Novosibirsk dopo un ordine della WHO

Dopo alcuni anni anche questi due hanno eliminato il virus

In linea teorica dovrebbe essere scomparso dalla terra

Non è da escludere che ci sia negli arsenali militari

Dopo l' 11 settembre gli USA si sono preparati a vaccinare tutta la popolazione

La vaccinazione è pericolosa e ha molti effetti collaterali

E' da escludere che possa essere prodotto dai terroristi

Per coltivare il virus ci vuole un laboratorio molto sofisticato e ben attrezzato

Il virus deve essere conservato in azoto liquido o liofilizzato

Mollusco contagioso

Malattia abbastanza diffusa

E' una specie di tumoretto

Non si riesce a coltivarlo

La terapia è esclusivamente chirurgica

HPV

Human Papilloma Virus

Fa parte della famiglia dei papillomaviridae

Ha una struttura icosaedrica

72 capsomeri

Genoma a DNA bicatenario

Piccoli: 45-55 nm

Privi di pericapside

Il genoma è particolare

Contiene i geni L1 e L2 che codificano le proteine capsidiche maggiore e minore

Contiene inoltre i geni E6 ed E7 che sono importanti

E7 rappresenta la proteina trasformante del carcinoma della cervice uterina

E' quindi un virus oncogeno

E7 è presente in molte varianti

Non è detto che una donna con infezione di HPV andrà incontro ad carcinoma

Solo alcuni genotipi causano la trasformazione degli epitelii

Lesioni

Causano molte malattie di varia gravità

Provoca le verruche plantari e della mano

In alcuni casi queste verruche possono dar luogo ad una moltiplicazione causando epidermodisplesia verruciforme che è una lesione estesa

Provoca anche la papillomatosi ricorrente respiratoria

Si può toglierle con acido, crioterapia o incisione

E' uno dei virus più diffusi per via sessuale

Causa condilomi accuminati o piani vaginali-genitali (anche nel maschio)

Provoca anche condilomi piani della cervice

Possono evolvere in condilomatosi

Questi due possono preludere al carcinoma della cervice

Può anche provocare la displasia che è un tratto di passaggio tra l' infezione e il carcinoma

Infetta gli epitelii squamosi profondi e contamina le cellule staminali del comparto basale

Lentamente raggiunge i piani superficiali, grazie proprio a E7

Il genoma può restare in forma episomiale libera o può essere integrato

Quando passa nella forma integrata vi è un aumento di E6 ed E7 e si ha la perdita del controllo della crescita cellulare

Genotipi

Ci sono molti genotipi di HPV di cui pochi sono capaci di provocare neoplasia

Il cancro della cervice è dovuto nel 55% dei casi al genotipo 16, nel 14-16% al genotipo 18, in numero minore ai genotipi 31 e 45

I genotipi 16, 18, 6 e 11 sono quelli a maggior diffusione sessuale

Esiste un vaccino

Si chiama VLP o Virus Like Particles che è costituito da proteine L1 dei HPV 16,18,6 e 11

Il sistema immunitario vede così il capsido

La proteina L forma il capsido

Sono dei gusci vuoti senza genoma

Consiste in 3 somministrazioni intramuscolo

E' un ottimo vaccino

Ha un costo elevato

L' età giusta è di 13 anni anche se la vaccinazione può essere fatta a qualsiasi età

Non è curativa

Non cura l' infezione se questa c'è già

E' sbagliato non fare il PAP Test anche se si è vaccinati
Il carcinoma in stato precoce si può rimuovere senza problemi

Prioni

Sono agenti "infettanti"

Sono proteine aberranti

Ha una sua controparte naturale nell'ospite

Queste proteine causano malattie neurodegenerative fatali nell'uomo e negli animali

Che colpissero animali è noto da tempo

Vengono definiti PRP o Protease Resistant Protein

La PRP SC della BSE o Bovine Spongiform Encephalopathy è l'isoforma alterata di una glicoproteina normale o PRP C che si trova a livello di neuroni e glia

La PRP C si localizza a livello della superficie delle cellule

Non si sa bene a cosa serva

Animali KO (knock out) di questo gene hanno alterazioni del ritmo circadiano, turbe del sonno, diminuita capacità di apprendimento

Possono replicarsi

La replicazione consiste nell'indurre le PRP normali a modificare la propria conformazione e diventare aberranti

Ci sono due conformazioni, una normale ed una alterata

La sequenza aminoacidica è la stessa

PRP SC fa da stampo ad una PRP C che diventerà PRP SC

Questa forma alterata provoca alterazioni al SNC che sono determinate dalla deposizione di una sostanza simil amiloide

L'amiloide sembra presente nel Alzheimer e in altre malattie degenerative

Vi sono molte malattie da prioni sia negli animali che nell'uomo

La più famosa è lo Scrapie che colpisce le pecore

Queste impazzite continuano a grattarsi fino a morire

Esiste anche la malattia del visone, del mulo, del cervo, del gatto

Nell'uomo sono note da tempo diverse malattie come Kuru (la più famosa), Creutzfeldt-Jakob Syndrome (la BSE è uguale ma nasce dall'ingestione di carne), German Strausler Syndrome, Fatal Familial Insomnia

Kuru

Non c'è più

Esclusivamente presente nella Nuova Guinea

Legata al cannibalismo

Non c'è più perché il governo della Nuova Guinea ha impedito il cannibalismo

Nasceva dal fatto che la popolazione della Nuova Guinea ha identificato l'anima nel cervello

Avevano una pratica rituale che quando moriva il capo tribù pensavano che mangiando il cervello si ereditava la capacità di guida, l'intelligenza, ecc

Presentavano difficoltà deambulatoria, marcata atassia, segni di demenza, morte dopo 4-24 mesi

Creutzfeldt - Jakob Syndrome

1 caso su un milione

Legata ad una mutazione genetica

Sul piano clinico la BSE è uguale

Graduale e progressivo deterioramento mentale

Atrofia cerebrale marcata

Componente fibrillare simile a quelle nello Scrapie

Morte dopo 4-24 mesi

Ci sono isole geografiche in Libia e Israele dove l'incidenza è più alta

Si pensava fosse legata alla pratica di mangiare l'occhio della pecora

Studi genetici hanno dimostrato che queste persone erano israeliane e che probabilmente c'è un cluster genico

BSE

Nasce da una follia umana

Nasce dalla BSE dell' animale

E' comparso in Inghilterra

Nel 1988 ci sono stati 350.000 bovini ammalati

Si è sviluppata dalla nutrizione degli animali negli allevamenti

I bovini sono erbivori

Non c'è negli USA perché lì gli allevamenti sono naturali

Ci sono le mandrie all' aperto

Non sono alimentati artificialmente

Si è pensato di utilizzare le rimanenze della vacca dopo il macello (ossa, ecc) per fare una farina e darla da mangiare alle vacche

Sono diventate dei carnivori

Sono state usate per anni

Queste farine alimentari hanno causato la BSE

Mangiando tessuto nervoso di bovino infetto (fiorentina) la malattia può passare all' uomo

Rhabdovirus

E' una grande famiglia
Ne fa parte il virus della rabbia
Ne fanno parte molti virus diversi
Hanno in comune alcune cose
Hanno una forma a proiettile
Simmetria elicoidale
Hanno pericapside
Hanno genoma ad RNA monocatenario negativo
Contiene una RNA polimerasi che fa RNA positivo che farà da template e mRNA

Rabbia

L' infezione si acquisisce esclusivamente attraverso il morso di un animale ammalato
Gli animali che possono trasmetterla sono cani con la rabbia e animali selvaggi
E' presente in volpi, orsi
Consiste nell' inoculazione del virus tramite il morso
Il virus si lega alle placche motrici
Percorre il nervo lungo tutto il suo percorso fino a raggiungere l' encefalo
Viaggia quindi in senso centripeto
Nei neuroni si moltiplica
Nell' encefalo inizia il viaggio in senso centrifugo
Va nell' occhio, nelle ghiandole salivari
Ci sono circa 1000 morti all' anno di rabbia
La guarigione non avviene quasi mai
Esiste una fase prodromica che precede i sintomi veri e propri e consiste in febbre, cefalea, mialgia, nausea, vomito
Dura alcuni giorni
Segue la fase encefalitica
Non è molto diversa da tutte le altre encefaliti
Si ha agitazione, allucinazioni, aumenta l' aggressività, forte iperestesia (aumentata sensazione), intolleranza ai suoni e luce
Si parla di rabbia quando a questi segni si aggiunge l' ipersalivazione e l' idrofobia
Compaiono spasmi dolorosi di diaframma, laringe e faringe
Il paziente entra in coma
Esiste una terapia locale con pulizia e disinfezione della ferita
Se si pensa che ci possa essere l' infezione bisogna fare l' immunizzazione passiva con siero con immunoglobuline di cavallo o RIG che viene fatta intorno alla lesione e intramuscolo
Si fa anche l' immunizzazione attiva con un vaccino o il Human Diploid Cell Vaccine HDCV
Si fa 7 dosi in tempi diversi (da 0 a 90 giorni)
E' un virus ucciso fatto crescere in cellule umane diploidi in vitro
La vaccinazione è una pratica lunga e complessa con effetti collaterali
Per valutare se fare queste due operazioni si segue una strada nella quale si risponde a diverse domande:
1) E' possibile che l' animale abbia la rabbia
2) E' nota o sospetta la presenza di rabbia nella zona
3) L' animale è stato catturato
4) L' animale è ammalato
5) Si può fare ricerche immunologiche sulla saliva dell' animale

Arbovirus

Arthropod Born Virus

Hanno bisogno di un vettore

Ci sono migliaia di famiglie diverse

L' unica cosa che gli accomuna è il bisogno di un vettore

Si moltiplicano nelle cellule del vettore e anche nell' ospite

L' uomo è un ospite accidentale

Il vettore non si ammala

Non si parla più di questi virus non perché siano spariti ma perché gli abbiamo classificati meglio

Ne fanno parte il virus della TBE, della rosolia, ecc

Ci sono alcuni rhabdo che fanno parte di questa

Il virus della febbre gialla o flavivirus era classificato in questo gruppo

Anche alcuni reovirus ne facevano parte

Ci sono anche i bunyavirus

I toga virus alfa ne fanno parte

Sono famiglie di virus delle quali alcuni generi hanno bisogno di un vettore

Provocano 3 tipi di malattie: febbrili, febbri emorragiche, encefaliti

Sono in aumento anche a causa dei cambiamenti climatici e della maggior numero di viaggi

Virus della Rosolia

Non è un arbovirus

E' una malattia a circolazione interumana

Appartiene ai togavirus

I togavirus possono essere divisi in alfa che sono dei arbovirus e in rubyvirus

Il virus della rosolia fa parte dei rubyvirus

Piccolo

Capside icosaedrico

Genoma a RNA monocatenario con polarità positiva

Munito di pericapside

Ha un' incubazione di 2-3 settimane

La moltiplicazione avviene nel polmone

Passa nel sangue

C'è una viremia primaria

Viene catturato in organi dove si moltiplica

Si ha una viremia secondaria

C'è qualche sintomo

Siamo nella fase prodromica

Si ha un po' di febbre, malessere, corizza (vellichio alla gola con tosse senza escreato),

linfadenopatia nei linfonodi retroauricolari e suboccipitali

Compare il rash cutaneo

E' un esantema maculo papulare

Inizia sulla faccia

Passa al tronco

Non è confluyente

Si risolve spontaneamente in 3-5 giorni

Rosolia connatale

Se colpisce una donna in gravidanza può causare molti problemi

Si ha la rosolia connatale

Si cerca di fare una vaccinazione di massa alle ragazze intorno ai 13 anni

Il bambino che nasce da una mamma infetta durante il periodo di embriogenesi presenta molti difetti come cecità (retinite, cataratta, glaucoma, microftalmia), sordità (sia centrale che cocleare), deficit neurologici gravissimi (microcefalia, ritardo mentale, autismo), epato-spleno megalia, porpora trombocitopenica, polmonite interstiziale, malformazioni cardiache

Il bambino infetto è altamente infettante

La vaccinazione la si fa con un virus vivo ma attenuato

E' meglio non farla in gravidanza

E' meglio evitare la gravidanza nel periodo successivo la vaccinazione

Non ci sono grandi fondamenti di questo comportamento

E' utile fare l' esame TORCH

Reovirus

Alcuni fanno parte degli Arbovirus

Il nome nasce da Respiratory Enteric Orphan virus

C'erano malattie causate da questi ma non si conosceva ancora i virus

Hanno simmetria icosaedrica

Presentano due capsidi, uno interno ed uno esterno

Hanno un genoma ad RNA a doppia elica, bicatenario

Contiene una sua RNA polimerasi

Replicazione

Replica in sede citoplasmatica

Entra nella cellula

Perde i capsidi

La RNA polimerasi prende la catena sense e ne fa una copia che servirà per la sintesi proteica

L' RNA è anche frammentato

All' interno di questa famiglia ci sono i reovirus veri, gli orbivirus, i rotavirus, i coltivirus

Rotavirus

Sono la causa più frequente di diarrea o gastroenterite nel bambino

Le diarree in genere sono cose di poco conto nel mondo occidentale perché vengono subito trattate ecc

Non vale la stessa cosa in certi paesi del terzo mondo

Non causano febbre

I rotavirus provocano dei danni ai villi che vengono pesantemente danneggiati

La diagnosi è molto semplice

Si usa sistemi immunoenzimatici con anticorpi anti rotavirus

Adenovirus

Hanno un capsid con simmetria icosaedrica

Le superfici sono fatte di esoni

Ai vertici ci sono delle fibre o pentoni che sono la sede del tropismo

Sono privi di pericapside

Hanno come genoma DNA bicatenario

Replicazione

Viene endocitato

Perde il capsid

Il DNA viene trascritto in mRNA e replicato

Sono virus molto diffusi

Ci sono tantissime specie

Gli associamo a molte malattie

A volte non causano sintomi

Sono stati per la prima volta isolati da tessuto adenoideo in soggetti sani

Spesso sono asintomatici

Hanno 3 bersagli:

1) L' apparato respiratorio

 Può essere colpito in forme diverse

 Le manifestazioni più frequenti sono infezioni alte simil influenzali

 Possono diventare anche gravi fino a diventare una polmonite atipica primaria

2) Possono colpire l' occhio

 Anche qui ci può essere grande variabilità sintomatologica

 Si va dalla congiuntivite alla cherato-congiuntivite fino al tracoma

3) Il terzo bersaglio è l' apparato gastroenterico

 Provocano gastroenterite

Diagnosi

La diagnosi si fa con sistemi classici con colture cellulari in vitro con ad esempio la linea HEK (Human Embryonic Kidney)

Si noterà rapidamente un effetto citopatico abbastanza tipico

Le cellule si arrotondano e si staccano

Si nota inoltre una forte acidificazione nel terreno di coltura

Si può usare anche anticorpi anti adenovirus che neutralizzeranno l' effetto citopatico

Mixovirus

E' una grossa famiglia di virus

Infettano molte persone

La possiamo dividere in due sottofamiglie ovvero gli ortomixo e i paramixo

Degli ortomixo fanno parte il virus dell' influenza A, B e C

Dei paramixo fanno parte i virus parainfluenzali 1, 2, 3 e 4, il virus della parotite, il virus del morbillo e il virus respiratorio sinciziale

Ortomixovirus

Sono abbastanza variabili morfologicamente

Sono sia rotondeggianti che filamentosi

Hanno dimensioni medio piccole

Presentano un capsido con simmetria elicoidale

Sono muniti di pericapside

Il genoma è fatto di RNA monocatenario con polarità negativa

L' RNA è segmentato

I paramixo sono simili

Contengono una proteina che prende il nome di proteina della matrice o proteina M

Nel pericapside ci sono due molecole di straordinaria importanza che garantiscono il tropismo

Sono la emoagglutinina o HA e la neuroaminidasi o NA

HA lega l' acido sialico o acido neuramminico

NA agisce sull' acido neuramminico

Replicazione

La replicazione è molto semplice

Hanno una loro RNA polimerasi RNA dipendente

Addossano la proteina M alla membrana che andrà a trovarsi tra capsido e pericapside

Inseriscono HA e NA nella membrana cellulare

Influenza

E' una malattia molto diffusa

E' la malattia tipica sulla quale costruire storie

E' prevalentemente respiratoria

E' febbrile

Provoca dolori muscolari, artralgie

Non è la semplice sindrome da raffreddamento

E' una malattia di una certa rilevanza

Variabilità

Il virus è variabile, specialmente la forma A che provoca le pandemie

B e C sono più stabili

Può variare in modi diversi

Ci possono essere due meccanismi molto diversi che lo fanno variare poco oppure tanto

Possono farlo cambiare poco ad esempio le mutazioni

Una serie di mutazioni può indurre una sorta di deriva genica al virus

Questo fenomeno prende il nome di antigenic drift

Il SI vede male il virus nuovo

Non lo vede del tutto

Ogni 10-15 anni ci si attende la comparsa di un virus totalmente nuovo

Perché questo avvenga non bastano le mutazioni

Dev' essere un fenomeno di ricombinazione genica

Questa ricombinazione è favorita dal fatto che il genoma è segmentato

Può succedere che due virus diversi si scambino un gene, come quelli NA o HA

Pandemie

Vi è una differenza tra pandemia ed epidemia

La pandemia coinvolge il mondo intero, i cinque continenti

La pandemia colpisce più soggetti e in modo più violento

L'evento pandemico è più grave perché ci troviamo di fronte ad un virus totalmente nuovo che nasce dalla ricombinazione genica

Perché questo avvenga una cellula dev'essere infettata da due virus contemporaneamente

Ad esempio il virus dell'influenza aviaria ha grande difficoltà a passare sull'uomo

Anche se ciò accade l'uomo ha grande difficoltà a passarlo ad altri

Il virus deve modificarsi

E' diverso nel virus del maiale

Può succedere che i due virus si scambino i geni HA e NA e nasca un virus totalmente nuovo

Questo è successo per il virus H1N1

La più importante pandemia era la Spagnola che era HswN

Derivava dal maiale

Tutte queste pandemie nascono in oriente in quanto c'è un maggior contatto uomo animale

La Spagnola ha fatto milioni di morti

Si è scatenata nel 1917-1918

Ha colpito una popolazione molto debilitata a causa della 1.G.M

Ha accelerato la fine della prima guerra mondiale

Tutti gli anni c'è un certo numero di soggetti che si ammala

Diventa particolarmente grave in soggetti già debilitati o con una malattia preesistente

Proprio perciò si fa la vaccinazione stagionale

Presenta due complicanze

Una è quella che si osserva nei soggetti allergici alle proteine dell'uovo perché il virus viene coltivato in uova embrionate

Ci può essere anche qualche effetto neurologico come la Guillain Barre Syndrome

Come medici bisogna avere una visione molto laica sulla questione vaccini

La diagnosi è generalmente clinica

Virus parainfluenzali

Sono 4

Provocano sindromi respiratorie alte come faringiti e tracheobronchiti

Il 3. tipo nel bambino è la causa principale di laringotracheite

Colpiscono di più i bambini

Provocano poca febbre

Provocano malattie lievi

Parotite

Dopo un incubazione anche abbastanza lunga (un mese) compare la sintomatologia

Si ha febbre anche abbastanza alta

Generalmente colpisce i bambini

Si ha una tumefazione importante delle ghiandole salivari e in particolare delle parotidi

E' dolorosa

Rende difficile la deglutizione e la fonazione

Dura una decina di giorni

Il soggetto guarisce

Ci possono essere complicanze

Può causare meningite benigna (10%) a liquor limpido senza conseguenze che si risolve spontaneamente

Può causare l' orchite o l' infezione del testicolo soltanto nel maschio adulto (10-20%)

E' grave in quanto può portare alla sterilità

Nella donna si può avere ooforite

Non è una complicanza grave

Un'ulteriore complicanza molto grave è la pancreatite

Se si ha la lisi delle cellule pancreatiche gli enzimi digestivi possono fuoriuscire e iniziare un' autodigestione della ghiandola

La pancreatite è sempre un sintomo molto grave

Morbillo

E' una delle malattie infantili più gravi e pericolose anche per le complicanze che può dare. Pericolosa specialmente per i bambini dei paesi poveri perchè iponutriti

L' incubazione dura un paio di settimane

Il virus si moltiplica al livello del polmone

Si ha tosse, febbre e congiuntivite

Successivamente compare il Segno di Koplick che precede l' esantema ed è un enantema (corrispettivo dell' esantema a livello delle mucose) a livello della mucosa del cavo orale

Il segno di Koplick fa diagnosi

L' esantema è maculo papulare confluyente

Comincia al capo e va al tronco e agli arti

Dura una settimana

Le complicanze possono essere gravi

Il morbillo è una delle cause di morte nei paesi poveri a causa della malnutrizione ovvero iponutrizione

Si ha un coinvolgimento polmonare che in caso di iponutrizione può diventare grave

Si possono sovrapporre infezioni batteriche

Si ha la porpora trombocitopenica dovuta alla mancanza di piastrine

Si può osservare panencefalite sclerosante subacuta

Il tessuto nervoso viene sostituito con tessuto fibroso a livello di tutto l' encefalo

Colpisce anche bambini in occidente

Può provocare una regressione progressiva fatale del SNC

Virus respiratorio sinciziale

Colpisce l' apparato respiratorio

Comporta la formazione molto lenta di sincizi polinucleati (20 giorni)

Provoca infezioni respiratorie simil influenzali

Quando colpisce bambini piccoli provoca una bronchiolite

Colpisce i bronchioli

Comporta una notevole componente edematosa

Questo genera insufficienza respiratoria che può portare alla morte

Bisogna diagnosticarle rapidamente

Non si può usare i metodi classici in quanto troppo lenti

Si usa lo Shell Vials con ricerca di antigeni precoci

Da un risposta già dopo 24 ore

Parvo virus

DNA a singola elica

Simmetria icosaedrica

Piccoli

Replicazione in sede nucleare

Privi di pericapside

Replicazione

Entrano

Il genoma va nel nucleo

Nel nucleo sintetizzano nuovo DNA

Possiamo suddividerli in:

1) Parvovirus

2) Dependo virus

Vivono solo insieme agli adenovirus

Sono associati a quelli che provocano infezioni del tratto gastroenterico

3) Densovirus

Non interessano l' uomo

B19

E' un parvovirus

E' la causa di una delle malattie esantematiche frequenti nel bambino

Ovvero la quinta malattia

Può provocare anche altre cose

Provoca la crisi aplastica in soggetti con anemia emolitica

Il midollo non fa più cellule ematiche

Prende anche il nome di midollo desertico

L' unico altro caso aplastico si ha nel bambino dopo somministrazione di cloramfenicolo

Prende il nome di bambino grigio

Si ha anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia

Interessa soggetti che hanno di base un anemia emolitica

Può provocare lievi infezioni respiratorie, artropatie e anche interruzione di gravidanza

La causa di questa diversità delle patologie non è ben nota

Febbri emorragiche

Alcuni arbovirus provocano questo tipo di febbri
Il prototipo delle febbre emorragiche è l' ebola

Ebola

E' un virus ad RNA singola elica con polarità negativa

Simmetria elicoidale

Munito di pericapside

Appartiene ai filoviridae

Esistono 3 sottotipi: Sudan, Zaire, Reston (avvenuta in un laboratorio)

La prima descrizione è del 1967

E' estremamente aggressivo

I tre sottotipi sono abbastanza simili

Si tratta di varianti

L' infezione è per via parenterale

Sembra che servano artropodi o che siano implicati morsi di animali

Ha un andamento simil epidemico in ambiente ospedaliero

Incubazione di una settimana

Si ha cefalea, malessere, mialgia, febbre alta, dolori addominali, febbre, disidratazione

E' un infezione sistemica

Compare un esantema maculo papulare

Alla fine compaiono le emorragie

Si avrà ematemesi (emorragia digestiva), melena (emissione con le feci di sangue digerito: emorragia gastrica, alta), sanguinamenti nasali e vaginali

La prime epidemia Zaire ha avuto 237 casi con 211 morti

Non si sanno ancora molte cose

Molti soggetti asintomatici e molte scimmie hanno anticorpi anti ebola

In qualche caso il virus riesce a stabilire anche qualche rapporto di convivenza

La diagnosi si basa sulla ricerca di anticorpi o di sequenze

Il medico che ha scoperto l' ebola è morto di ebola

Curava i malati di ebola in Africa e l' ha presa da un malato

Coronavirus

Sono dei virus

Simmetria elicoidale

Ricordano una corona

Genoma a RNA monocatenario sense

Munito di pericapside

Alcuni ceppi come 229E e OC43 causano il raffreddore comune

SARS

Anche la SARS è un coronavirus

Lo scopritore, un italiano è morto di SARS

C'è stata una gran paura intorno a questa malattia

Era un'epidemia del 2002-2003

Ha visto 8423 contagiati e 916 morti

31 paesi colpiti

Era una pandemia

Significa Severe Acute Respiratory Syndrome

Nasce nel Guangdong in Cina

A Hong Kong si ha la prima infezione di una serie di persone che dopo la trasportano in varie località del mondo

In Italia non c'è stato nemmeno un caso

Ha coinvolto pesantemente gli operatori sanitari perché all'inizio non si sapeva bene come trattare i possibili contagiati

Uno degli studi è stato realizzato a Singapore dove hanno studiato l'epidemiologia della malattia

Questo ceppo di virus è assolutamente aggressivo ma non sempre

Ha un andamento acuto

Non si è saputo tutto quello che bisognava sapere

Ci sono ceppi più o meno virulenti

I suggerimenti sul trattamento erano molto stringenti

Il punto di riferimento era il CDC

Enterobatteri

Bastoncini gram negativi

Asporigeni

Hanno una grande quantità di flagelli peritrichi

Sono quindi mobili

Glucosio fermentanti

Ossidasi negativi

Versatili metabolicamente

Mondo estremamente affollato

Ci sono molti generi come Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Citrobacter

Ci sono migliaia di specie

Sono quelli che causano problemi con maggior frequenza

Alcuni sono patogeni convenzionali come Salmonella, Shigella, E. coli enteritogeni

Ci sono poi patogeni opportunisti che sono tutti gli altri

Possono provocare principalmente tre tipi di infezioni:

1) Provocano enteriti- gastroenteriti

A provocarle sono i patogeni convenzionali

Esempio: Salmonellosi, Shigellosi, infezioni di Escherichia coli enteritogeni

2) Infezioni extra intestinali

Principalmente urinarie ed endogene

Sono microbi che ci sono sempre nel nostro organismo e che diventano aggressivi in determinati momenti

3) Infezioni sistemiche

Come le salmonellosi maggiori come il tifo e il paratifo

Possono provocare infezioni sistemiche che nascono da un'infezione localizzata che fa da punto di partenza per un'infezione sistemica

La più classica è la cistite da Escherichia Coli che da localizzata in vescica diventa sistemica

Nascono da un'infezione localizzata ectopica

Escherichia coli

Ad esempio E. coli sta bene nell'intestino ma non nella vescica

80% delle cistiti nel paziente non ospedalizzato sono dovute a Escherichia coli

In ambiente ospedaliero i profili cambiano perché il paziente è sottoposto a varie pratiche come il cateterismo

Le donne hanno cistiti più frequentemente dei maschi a causa di differenze anatomiche

La gravidanza predispone alle infezioni urinarie

Maschi anziani a causa dell'ipertrofia prostatica vanno incontro ad infezioni urinarie

Fattori di virulenza di Escherichia Coli

E' molto adesivo

Ha diverse adesine come le fimbrie P nei ceppi nefritogeni o le fimbrie IV nei ceppi enteritogeni

Possiedono l'endotossina LPS

I ceppi enteritogeni producono anche particolari enterotossine

Ci sono diverse forme che provocano malattie che hanno una diversa gravità

Ci sono enterotossigeni, enteropatogeni, enteroemorragici, enteroinvasivi

Esistono molte tossine

Esistono la enterotossina termostabile ed una termolabile che agiscono essenzialmente sulla guanilato ciclasi

Agiscono così sulle pompe e si ha una perdita di acqua e di elettroliti

Causano dissenteria

Esiste anche la Shiga like o la Verotossina

Provoca infezioni enteroinvasive o enteroemorragiche

La Shigella provoca la dissenteria bacillare

Non più presente in Italia

Diarrea: aumentata eliminazione di feci che hanno una diminuita consistenza

Dissenteria: è una diarrea con dolori addominali e feci con pus e sangue

Si usa la linea Vero di cellule di scimmia per dimostrare la presenza di questa tossina

Salmonella typhi

Provoca il tifo addominale

L' infezione esogena avviene per via alimentare come mangiando frutti di mare crudi

Va nell' intestino

Supera la barriera epiteliale e raggiunge i linfonodi mesenterici

Tramite il circolo linfatico e il dotto toracico va nel circolo ematico

Si ha una batteriemia transitoria

Viene catturato dal fegato, dalla milza, dal midollo osseo e dai linfonodi

Causa adenopatia ed epato spleno megalia

Si moltiplica

Torna in circolo

Si ha batteriemia persistente

Causa tutte le patologie tipiche dei gram negativi come la CID, shock

Attraverso la bile può rientrare nell' intestino tramite la colecisti

Può colonizzare la mucosa intestinale

Se colonizza le placche del Peyer può causare ulcerazioni con emorragie intestinali

Più grave ancora può essere una perforazione intestinale che causerà una peritonite

Le salmonelle paratyphi A, B e C causano una malattia molto simile

Le salmonelle maggiori sono typhi e le tre paratyphi

Nel tempo sono andate via via diminuendo

Questo perché nel tempo si è investito sulla sanità pubblica

Si è rifatto fognature e acquedotti

Si ha una doppie circolazioni, acque nere e acque bianche perfettamente separate

Al contempo sono andate via via aumentando le altre salmonellosi minori

Le uova di gallina sono i diffusori principali di queste malattie

Le uova vengono infatti immerse in candeggina prima di essere vendute

Le salmonellosi minori si differenziano in alcuni punti dalle salmonellosi maggiori

I microorganismi raggiungo l' intestino ma non riescono a diventare sistemici

Il tutto si limita alla enterite-gastroenterite

Le salmonelle hanno una complessa circolazione nell' ambiente che comprende sia animali domestici che non che l' uomo

C'è un circuito molto complesso dal punto di vista epidemiologico

Ad esempio: gli allevamenti usano antibiotici ad uso probiotico per far ingrassare gli animali più rapidamente

E' vietato per legge perché così si seleziona ceppi resistenti

Nei gabbiani sono state trovate salmonelle resistenti che sono state portate dagli allevamenti

Non c'è ancora un passaggio di salmonelle da gabbiano a uomo

Sono però entrambe resistenti perché hanno gli stessi integroni

I ceppi hanno dei fugaci incontri dove ci può essere lo scambio di integroni

Shiga toxin

Le Shigelle provocano la dissenteria bacillare

Prevede un' unità beta binding pentamerica ed un' unità A attiva che agisce a livello del rRNA e blocca la sintesi proteica

Blocca il legame dell' aminoacil tRNA

Diagnosi

Si usa campioni di feci

Bisogna cercare le salmonelle in un mare di batteri

Bisogna cambiare i rapporti numerici

Inoculo le feci in un terreno di arricchimento che consente la moltiplicazione delle salmonelle e non degli altri batteri

Userò terreni selettivi come il McConkey, S-S, al bismuto solfito

Procedo all' identificazione con test biochimici

Non mi diranno che specie di salmonella è

Per dire il nome esatto dovrò utilizzare prove immunologiche in cui identifico gli antigeni con anticorpi noti

Userò reazioni di agglutinazione cercando gli antigeni O e H

Il terreno S-S contiene sali di ferro

Siccome le salmonelle producono H₂S si formerà il solfuro ferroso che è nero

Le colonie saranno nere

Le salmonelle sono tutte lattosio negative

Per le prove biochimiche non si può usare il sistema dicotomico perché non sempre c'è una differenza netta, una risposta solo sì o no, ci sono molti livelli intermedi

Per identificare il nome mi baserò sul mosaico

Antigene O è somatico ed è quindi LPS

Gli antigeni flagellari vengono chiamati antigeni H

Mosaico

Una specie non ha un solo un LPS ma più di uno, quindi ha più antigeni O

Lo stesso antigene O può essere presente contemporaneamente in più specie

Questo semplifica molto l' identificazione

Kauffman e White hanno creato uno schema in cui hanno creato i profili per tutte le salmonelle

Ogni salmonella ha un maggiore determinante di gruppo che mi permette di restringere il campo quando trovo un antigene

Cerco gli antigeni con reazioni di agglutinazione e anticorpi specifici

La stessa cosa vale anche per l' antigene H e anche antigene capsulare Vi o K

Esiste la possibilità di una diagnosi indiretta

Si basa sulla presenza di anticorpi nel siero

La ricerca viene fatta con le reazioni di Widal

Si fa solo per le salmonellosi maggiori

In risposta all' lps si fa prevalentemente IgM ma non solo perché non è proteico

In risposta all' antigene flagellare H si farà prevalentemente IgG perché proteico

Si usa salmonelle che esprimono solo un tipo di antigene

Si fa due titoli separati e si identifica i titoli delle IgM e delle IgG

Se ci saranno tanti LPS e quindi IgM significa che l' infezione è in uno stato precoce

Se ci saranno tanti H e tante IgG l' infezione sarà in uno stato progressivo

Corinebatteri

Provocano la difterite

Grazie alla vaccinazione non ci sono più casi

Bastoncini gram positivi

Non si colorano benissimo

Non hanno una forma regolare

Hanno una estremità più larga dell' altra

Hanno tendenza a disporsi a V

Hanno problemi divisionali

Le cellule figlie non si staccano subito

Formano anche degli ideogrammi cinesi

Immobili

Asporigeni

Privi di capsula

Ci sono diverse specie

Esempio corinebacterium xerosis a livello della congiuntiva che non provoca problemi

Sono presenti anche a livello della cute, nel cavo orale

Vengono chiamati difteroidi

Non sono patogeni

L' unico patogeno è *Corynebacterium diphtheriae*

Difterite

E' una malattia grave

L' ultimo caso in Italia è stato qualche anno fa in una bambina

Era di Torino

I genitori per motivi religiosi non l' avevano vaccinata seppur la vaccinazione era obbligatoria

Non c'è più la penalità delle mancate vaccinazioni

La pena consisteva nel fatto che per iscrivere un bambino a scuola bisognava esibire il certificato di vaccinazione

I genitori di questa avevano presentato un certificato falso firmato da un medico

La bambina si è ammalata

Per colpa del certificato falso la malattia non è stata diagnosticata in tempo e la bambina è morta

Si acquisisce da portatori sani o malati

Contagio esclusivamente inter umano

Si pianta a livello delle tonsille e del naso faringe

Si può impiantare nella cute solo nei climi caldo umidi dove si può avere una macerazione della cute

E' un microrganismo poco aggressivo

Localmente provoca la formazione della pseudomembrane

Le pseudomembrane sono fatte di tessuto necrotico, fibrina, polimorfonucleati, globuli rossi e batteri

Assomiglia a quella di *Pyogenes* o dell' angina streptococcica ma è più resistente

Produce una tossina che blocca la sintesi proteica

Tutta la malattia è dovuta a questa tossina

Queste pseudomembrane sono più robuste e attaccate più in profondità

Se si stacca può causare una ferita o anche una soffocazione o Crup dovuta proprio all' ostruzione meccanica data dalla pseudomembrana

Questa è la prima causa di morte

Il microrganismo non va in circolo

Ci va però la tossina
E' una tossina pantropa
Trova recettori in tutte le cellule del nostro organismo
Inibisce la sintesi proteica
Avrà effetti diversi a seconda della quantità di sintesi proteica che fa il tessuto
L' osso sarà ad esempio poco colpito, il fegato, il miocardio, il rene, surrene saranno pesantemente colpiti
Il bambino muore dopo 20 giorni per l' attività della tossina a distanza

Tossina

E' semplice ma complessa nella produzione
E' una proteina di 60 kDal
E' prodotta da microrganismi che sono infettati dal fago beta
E' una tossina fagica
Soltanto i batteri lisogenizzati dal fago beta possono produrla
Ha due porzioni, una tossica e una binding
Inibisce la sintesi proteica inibendo EF2
Una molecola è capace di bloccare la sintesi proteica di un cellula
La cellula batterica ne produce 5000 all' ora
Il fago dev' essere integrato in forma di profago
Il genoma fagico è tenuto sotto controllo da un repressore scritto nel cromosoma
Blocca il gene TOX
Agisce solo se complessato con il ferro
Con il ferro da aporepressore diventa repressore e blocca TOX
La regolazione della produzione della tossina è regolata dalla presenza o no del ferro
Se il danno arriva al sangue, il ferro contenuto nell' emoglobina bloccherà la produzione di tossina
Ci sarà una specie di feedback
E' quasi scomparsa nel nostro paese grazie alla vaccinazione
E' diversa dalla vaccinazione anti vaiolo
La si fa ancora
Non si vaccina contro il microbo ma contro la tossina
Altro esempio di questo tipo è l' antitetanica
Si inocula anatossina per indurre la risposta immunitaria
Il batterio è tutt' ora circolante
C'è una sperimentazione non voluta che prova la presenza del batterio
Quando è caduta la URSS alcune regioni non avevano più i fondi per vaccinare gli abitanti
In quelle regioni la difterite è ricomparsa

Diagnosi

Si continua a fare perché ci sono sindromi che assomigliano
Si fa un tampone faringeo
Ci sono i difteroidi
L' esame microscopico non è indicativo
Più importante è l'esame colturale
Bisogna usare i terreni di Loeffler e di McCloud
Questo contiene tellurito di potassio
I batteri possono ridurlo e le colonie assumeranno un colore nero
Le colonie sono di tre tipi prendono il nome di gravis, mitis o intermedius
Si può fare test biochimici e con anticorpi specifici che ci permettono di identificare il ceppo
Il fago può anche essere perso
Bisogna dimostrare che il ceppo produca la tossina
Per dimostrare questo si può inocularlo in animali, o in colture cellulari
Si può anche fare la prova di Elek

Si prende la piastra, si toglie una striscia di terreno

Nel canale ottenuto metto un terreno che contiene anticorpi anti tossina

Semino i batteri

Laddove tossina e antitossina si incontreranno in modo stechiometrico avverrà la precipitazione, visibile a occhio nudo

Si può curare con siero

Helicobacter

E' stato classificato in molti modi

Ha una forma elicoidale

Parete da gram negativo

Mobile

Asporigeno

Microaerofilo

E' associato con la gastrite, l' ulcera e il carcinoma gastrico

Estremamente diffuso

Vive nella regione più inospitale del nostro organismo ovvero nello stomaco

Produce l' ureasi che gli permette di sopravvivere nello stomaco

Rompe l' urea producendo due 2NH_3 e CO_2

Si contorna di una nube basica che neutralizza l' ambiente acido intorno

A livello dello stomaco erode la mucosa e trova tutte le sostanze di cui ha bisogno come l' emina

Lo scopritore si è inoculato il batterio e ha scoperto che provoca la malattia e ha vinto il

Nobel

Diagnosi

Si può usare metodi invasivi e non invasivi

I sistemi invasivi nascono da una gastroscopia

Si fa una biopsia

Si fa poi l' esame istologico

Si fa anche l' esame colturale

Oggi con metodi molecolari si può capire se un ceppo è aggressivo o no

Si può immergere in urea con un indicatore di pH

Come metodi non invasivi si usava l' Urea Breath Test

Si dava da bere urea radioattiva e si misurava la radioattività dell' aria espirata in quanto il batterio scindendo l' urea produceva CO_2 radioattiva

Non si fa più

Si può usare metodi sierologici

Si può fare anche l' esame delle feci con anticorpi e reazioni di agglutinazione

Lo si dovrebbe usare in aggiunta alla biopsia

La terapia si basa su amoxicillina o claritromicina o un chinolonico, metronidazolo e omeprazolo (gastroprotettore)

La biopsia viene disgregata e seminata in terreno di Skirrow

Si fa una prova al microscopio, un ureasi

Le colonie sono piccole

Legionelle

Microorganismi piccoli

Bastoncini gram negativi

Asporigeni

Immobili

Causano la legionellosi

Sono malattie recenti

Sono nate in America

Gli americani hanno due grandi passioni, le convention e l'aria condizionata

Si chiama malattia dei legionari

Nasce in concomitanza con una convention di reduci del Vietnam

Il tutto avviene in un grande albergo a Washington

Alcuni dei partecipanti ammalano

Hanno febbre alta, cefalea, mialgia, progressiva insufficienza respiratoria

E' una polmonite interstiziale particolare

Alcuni muoiono

Ha una mortalità del 15%

Hanno isolato il microbo e lo hanno chiamato legionella

Hanno messo in relazione la malattia al condizionatore d'aria

Una volta erano deumidificatori

Raccoglievano l'acqua dell'umidità ambientale con tutte le sospensioni che erano presenti nell'aria come batteri, funghi, particelle di carbone

Il terreno di coltura è stato prodotto partendo proprio dall'acqua di condensa

Il terreno base si chiama Charcoal Yeast Medium

E' poco trasmissibile da uomo a uomo

Il batterio non sta nell'aveolo

Non la si trova quindi nell'espettorato

Bisogna cercarlo nell'interstizio

Diagnosi

Si può fare il prelievo in broncoscopia

Si può fare una biopsia

Questo condiziona molto la diagnosi

La diagnosi diretta avrà successo solo se il materiale è prelevato in questi modi

Si può fare la diagnosi indiretta che è la più frequente con una reazione di agglutinazione o con l'immunofluorescenza

Queste infezioni hanno andamento epidemico in ospedale, alberghi

Sembra tra l'altro che le vecchie tubature permettano l'accumulo di sostanze che fanno da terreno di coltura

Sono descritti casi di legionellosi presi da docce e l'aerosol

Per prevenire bisogna ad esempio cambiare spesso i filtri dei condizionatori, fare controlli delle tubature

Si contrae per inalazione

Esiste anche la malattia di Pontiac che è una forma lieve di legionellosi

Clostridi

Sono bastoncini gram positivi

Sporigeni

Anaerobi stretti

Per loro l'ossigeno è veleno

Alcuni sono mobili

Molto diffusi nell'ambiente

Vivono bene nell'intestino di grossi erbivori

Quando vengono eliminati con le feci si trasformano in spore

Le spore sono molto diffuse

Ci sono più specie:

1) Clostridium tetani, agente eziologico del tetano

2) Clostridium botulinum che provoca il botulino

3) Clostridium perfringes

4) Clostridium difficile

Tetano

In Africa il tetano infantile è abbastanza diffuso specialmente in aree rurali perché si usa lo sterco di cammello come cicatrizzante dopo aver tagliato il cordone ombelicale

Lo si prende con una ferita contaminata da delle spore

La ferita dev'essere lacero contusa

Ci dev'essere la contusione, quindi ci dev'essere la rottura dei vasi

Deve realizzarsi una condizione di anaerobiosi, non deve arrivare ossigeno

La contemporanea presenza di batteri aerobi toglie l'ossigeno rimasto

Se c'è questa condizione di anaerobiosi la spora germina

Il batterio è placido, non va nel sangue

Rimane nella ferita

Produce però la tossina che è una delle più potenti che si conoscano

Il tetano è una paralisi spastica, quindi un mancato movimento legato allo spasmo, ovvero alla contrazione contemporanea del muscolo agonista e antagonista

E' dolorosa

In caso di tetano tutta la muscolatura è contratta e il paziente muore per questo

Presenta il riso sardonico

Tossina tetanica

Viene prodotta localmente

Si lega alle placche motrici

Arriva a livello midollare

Va a inibire le terminazioni inibitorie

E' una zincoproteasi

Si pone nello spazio sinaptico dove taglia proteine importanti per il rilascio dei mediatori

Viene a mancare il rilascio del mediatore della fibra inibitoria

La morte avviene per insufficienza respiratoria perché la paralisi interessa il diaframma e i muscoli intercostali

Trattamento

Per salvare un malato bisogna sperare che la tossina lasci i recettori

Bisogna evitare che la tossina si leghi ai recettori

Bisogna perciò fornire siero antitetanico

In una seconda fase bisogna impedire nuova produzione di tossina con asportazione del tessuto necrotico della ferita e uso di antibiotici

Bisogna poi fornire una respirazione artificiale

Ciò non è facile perché la muscolatura è contratta

Bisogna trasformare la paralisi spastica in una paralisi flaccida con sostanze curaro simili
A questo punto il paziente è capace di accettare anche la ventilazione

Botulino

Si usa la tossina in medicina: botox

Il legame di queste tossine, sia la botulinica che la tetanica è molto forte e prolungato
E' una tossinfezione o una intossicazione

Si acquisisce per via alimentare mangiando qualcosa che contiene la tossina

Nasce ad esempio quando si conserva i cibi sott'olio

Le spore così si trovano in ambiente di anaerobiosi con anche tanti nutrienti

Germinano e producono la tossina

Se si mangia il cibo contaminato si va incontro all' intossicazione

Provoca una paralisi flaccida

Agisce a livello della placca neuromuscolare

Inibisce la liberazione di acetil colina e blocca la contrazione

Come primo segno si ha una ptosi palpebrale

Ci sono 6 varianti antigeniche della tossina botulinica

La tetanica e la botulinica sono molto simili anche dal punto di vista di sequenza del gene

La morte avviene sempre per crisi respiratoria

E' una proteina gastroresistente in parte

Bisogna ingerire una certa quantità di tossina

In alcuni casi di morte improvvisa e non spiegata nel bambino si pensa che sia legata ad alcune infezioni di botulino che nascono dalla contaminazione del miele

Non ci sono conferme

Non sono conosciute forme di infezione diretta del clostridium

Clostridium perfringens

Estremamente aggressivo

Provoca la gangrena gassosa

Produce una serie di tossine come la fosfolipasi

L' infezione riguarda traumi di varia natura

Si pianta nei tessuti

E' mobile e aggressivo

Da batteriemia

In sede locale diffonde nei tessuti e provoca danni progressivi

Si va dalla cellulite anaerobica ma se raggiunge i piani muscolari si ha mionecrosi e tossiemia a livello del sangue

Nei tessuti si forma del gas

Se si esercita una pressione si sente il crepitio delle bolle di gas che esplodono

E' la tipica infezione dei campi di battaglia

Spesso bisogna fare un' amputazione larga

Sa anche produrre tossine che agiscono a livello intestinale provocando tossinfezioni serie

C'è la tossina che provoca la enterite necrosante e la tossinfezione alimentare

Replica in 7 minuti, è 3 volte più rapido del coli

Clostridium difficile

Fa parte dei microbi che ospitiamo a livello intestinale

Non provoca problemi fino a quando la flora intestinale è integra

Se c'è però uno squilibrio della flora microbica e fa sì che diventi prevalente provoca la colite pseudomembranosa

Si formano pseudomembrane nel colon

Può avvenire un' erosione a tutto spessore del colon

Può avvenire nei malati trattati con terapia antibiotica o in seguito a interventi chirurgici

Diagnosi

Per il tetano non si fa niente

Basta la diagnosi medica

Si previene con la vaccinazione con somministrazione di anatoxina

Sul botulino vale la stessa cosa

Per il clostridium perfringens lo si può coltivare e caratterizzare le tossine

Per il difficilis si può cercare la tossina nelle feci del paziente con una reazione di agglutinazione al lattice

Listeria monocytogenes

Bastoncino gram positivo

Morfologia incostante

Hanno la tendenza a disporsi a V, a palizzata, a ideogrammi cinesi

Presentano flagelli polari

Mobile

Possono infettare molti soggetti senza provocare grandi problemi

L' infezione la si acquisisce da animali e prodotti animali

Soggetti immunodepressi e soprattutto bambini che nascono da mamme che hanno una pregressa infezione vaginale senza avere segni di questa possono avere gravi problemi

Si arriva alla fetopatia

Nel 50% dei casi si ha aborto spontaneo

In altri casi il bambino nasce con problemi seriissimi ovvero con una meningite purulenta grave o con la granulomatosi infantisettica che è una sepsi con una disseminazione di focolai granulomatosi

Gli stessi sintomi colpiscono il soggetto immunodepresso

Diagnosi

Spesso la diagnosi di queste infezioni non è facile

Si rischia che l' esame colturale sia negativo

Per farli crescere bisogna mettere le listerie a 4°C e lasciarle così per qualche giorno

Lo si semina dopo in un altro terreno

Hanno uno strano modo di crescere

Si muove facendo delle capriole

Se li si semina in un terreno semisolido il microrganismo forma una specie di ombrello

Gardnerella vaginalis

E' un microbo strano

Cresce poco e male

Cresce meglio con aria e CO₂

E' un bastoncino gram negativo ma poco colorabile, variabile

E' la causa di un infezione vaginale

Non è un infezione grave

Prende il nome di vaginosi

Riguarda donne in epoca post menopausa

Provoca perdite grigiastre maleodoranti

Diagnosi

La diagnosi la si può fare con uno striscio vaginale

Al microscopio si vede le clue cells

Sono cellule dell' epitelio vaginale gigantesche che sono letteralmente ricoperte di questi bastoncini

La terapia è locale a base di metronidazolo

Molto spesso si accompagna ad un infezione data da mobiluncus che è un microrganismo anaerobio

Il metronidazolo è attivo anche su questo

Non si riesce a capire chi dei due causi l' infezione e quale ruolo abbiano in quanto con lo stesso antibiotico si elimina entrambi

Bacteroides

Microrganismi diffusi nel nostro organismo

Sono anaerobi gram negativi

Ci sono più specie come fragilis o melaninogenicus

Le infezioni da anaerobi sono abbastanza frequenti

Il medico deve pensare che siano anaerobi in quanto sia il prelievo che il trasporto che le colture devono essere fatte in modo particolare, in assenza di ossigeno

Possono provocare molte infezioni come la polmonite ab ingestis

Questa nasce dall' aspirazione di materiale rigurgitato

Provocano anche ascessi in varie sedi come cerebrale, epatico

Il pus ha un tipico odore pesantemente maleodorante

Sono sensibili a molti antibiotici con l'eccezione degli amminoglicosidici che sono assolutamente inefficaci sugli anaerobi

I beta lattamici funzionano particolarmente bene

Sono frequentemente causa di complicanze post chirurgiche di interventi ginecologici

Gram negativi non fermentanti

I fermentanti sono gli enterobatteri che fermentano il glucosio e sono ossidasi negativi

Bastoncini gram negativi

Aerobi stretti

Incapaci di fermentare

Molto diffusi nell' ambiente

Il più importante è pseudomonas

Si vede se non fermenta con un terreno ricco degasato isolato dall' ossigeno

Dove non c'è ossigeno non crescerà

Ne fanno parte pseudomonas, stenotrophomonas, acinetobacter, alcaligenes, achromobacter, flavobacterium

Quello che causa più problemi è pseudomonas

Pseudomonas aeruginosa

E' un patogeno opportunista

Lo si prende spesso in ambiente ospedaliero ovvero è nosocomiale

Diffuso nel suolo e nelle acque

Ha poche esigenze

Non ha bisogno di molta acqua

Gli basta poca umidità (asciugamani, lavabo)

Ha poche esigenze nutrizionali

Ha un enorme farmaco resistenza ad antibiotici e disinfettanti

Ad esempio sono stati trovati nel disinfettante delle lenti a contatto

Le infezioni più frequenti sono quelle delle ferite chirurgiche e di ustioni provocate anche da aureus

Rappresentano la complicità peggiore post chirurgica

Può provocare batteriemia e sepsi

Provoca infezioni respiratorie

Infetta bambini che hanno la fibrosi cistica

Provoca otite esterna maligna e infezioni oculari (lenti a contatto)

E' aggressivo sui tessuti dell' orecchio esterno

E' capsulato

E' adesivo grazie ai pili

Produce l' elastasi che lo rende estremamente aggressivo sull' occhio

Ha l' LPS

Produce l' esotossina A e la leucocidina

Tra gli enzimi ci sono elastasi, fosfolipasi C, esoenzima S e proteasi

Causa un pus verdastro

L' elastasi spiega l' aggressività sull' occhio

Attiva una metallo proteasi che causa la cheratite perché degrada il collagene

E' capsulato

Il ceppo che ha la capsula prende il nome di ceppo mucoside

Forma colonie mucose

La stessa cosa la fa burkholderia

Può fare o no la capsula

I ceppi non mucoidi sintetizzano alginato che compone la capsula e il ceppo diventa mucoside

Quando il ceppo diventa mucoside formano delle micro colonie gelatinose nel polmone ad esempio nei bambini con fibrosi cistica

Queste micro colonie danneggiano il polmone

Danneggiandolo si avrà alte concentrazioni di cloro, sodio, potassio e flogosi anche a causa della fibrosi cistica

Questa ipertonicità agisce sul promotore del gene dell' alginato

Questo batterio non è l' unico che riesce a fare questo

Anche neisseria fa questo

Conviene fare e no la capsula alternativamente per ingannare il SI

Neisseria fa una ricombinazione interna e sbaglia il frame shift delle sostanze capsulari

Identificazione

Sono bastoncini gram negativi

Le colonie sono tipiche

Pigmentano in verde

Hanno una dimensione e morfologia tipica

Hanno un odore tipico

Fanno emolisi in agar sangue

Non fermentano

Crescita a 42°C

Ossidasi positivi

Sviluppano forti resistenze

Bisogna fare l' antibiogramma

Burkholderia cepacia

Colpisce pazienti con la fibrosi cistica

Il bambino ammalato viene infettato prima da staphilococcus aureus

Dopo un po' compare pseudomonas

A distanza compare burkholderia

L' intervento di burkholderia coincide con un rapido declino delle condizioni del bambino malato di fibrosi cistica

Non sono tutti d' accordo su questo

Non è sempre vera

Ci sono due correnti di pensiero

Secondo alcuni è aggressiva e il suo intervento determina il peggioramento della salute del bambino

Secondo altri è talmente innocuo e fragile che riesce a piantarsi soltanto in un polmone pesantemente danneggiato

In caso della prima ipotesi bisogna aggredirlo con forza

Se è vera la seconda è solo un segno prognostico

E' il segnale che il bambino si è portato sulla strada della morte

Vibrione

Ce n'è sono diversi

Vibrio cholerae provoca il colera

Vive nelle acque in certe regioni del mondo come in India nel Bangladesh e in Africa

Bastoncini curvi

Lo chiamano anche vibrio comma

Gram negativi

Mobili

Hanno un unico flagello polare

Asporigeni

Non capsulati

Versatili

Tollerano pH alcalino

Gli si può classificare sulla base dei loro antigeni

L' antigene flagellare è uguale in tutti i vibrio cholerae

Si può usare l' antigene O per distinguere diversi sierotipi

Si può distinguergli così:

1) O1 è l' unico insieme all' O139 o vibrio bengali a provocare il colera

2) Tutti quelli dall' O2 all' O138 sono incapaci di provocare il colera

Possiamo classificarli anche su base fenotipica

Possiamo distinguere un biotipo classico ed uno che si chiama El Tor isolato per la prima volta in una stazione di quarantena a Suez

Il biotipo El Tor nel tempo ha preso il sopravvento

Questo per due motivi:

1) Sembra sia più robusto

2) E' meno aggressivo e quindi ci sarà un maggior numero di soggetti paucisintomatici che contamineranno più persone

Sulla base di altri antigeni di natura proteica si può identificare tre ulteriori sierotipi:

Ogawa, Inaba e Hikojima

Questi sono utili per studi epidemiologici

Il colera nasce dall' ingestione di acqua e cibi infetti

La concentrazione di batteri dev' essere alta per superare l' acidità dello stomaco

Non è aggressivo

E' dotato di grande adesività

Aderisce a livello intestinale

Non va nel sangue, non è invasivo

Resta in sede

Produce la tossina

La tossina agisce sulle pompe dell' enterocita e inverte il flusso di ioni e acqua

Non solo non riassorbe ma elimina ioni sodio, cloro, potassio, bicarbonato e acqua

Provoca una diarrea osmotica, imponente (non come quella di staphilo che è meccanica)

Si può arrivare fino a 10-12 litri di feci liquide al giorno

Il paziente perde la parte liquida del sangue

La tossina è fatta di due parti, una corona binding e una parte centrale effettrice

Si lega ad un ganglioside presente sulla membrana dell' enterocita

Entra solo la porzione A o centrale

Si divide in due subunità

La A1 va ad agire sulla porzione regolatoria della adenilato ciclasi

Si ha una iperproduzione di cAMP

L' innalzamento di cAMP sregola e inverte il flusso

Dopo la diarrea si ha tutti gli effetti legati a questa

La perdita di liquidi si traduce in una pesante disidratazione

A livello ematico perdo liquidi ma non la parte figurata

Si avrà un imponente variazione dell' ematocrito

Il sangue sarà molto denso

La circolazione sarà problematica

La formazione di trombi sarà facilitata

La perdita di potassio è gravissima

E' fondamentale per il potenziale di membrana

Il bicarbonato è fondamentale per il sistema tampone

Si va incontro ad acidosi

E' una malattia mortale con un tasso di mortalità del 50-60% se non trattata

Le feci prendono il nome di feci ad acqua di riso

Diagnosi

Si prende le feci

Si fa un arricchimento in terreno liquido

Il terreno è povero formato da acqua e un po' di peptonato

Il pH è 9

Lo passo in terreno solido come il TCBS

Cresceranno colonie particolari e con qualche test biochimico identificherò il vibrione

Mengele nei campi di concentramento nazisti ha scoperto che sostanze che tamponano l' acidità gastrica come il latte permettono un' infezione facilitata

La terapia è antibiotica e di sostegno al paziente

Ci sono soluzioni già pronte come il ring solution che fornisce gli ioni perduti

Brucelle

Cocco bacilli gram negativi

Bastoncini corti

Immobili

Asporigeni

Privi di capsula

Aerobi stretti

Sono diverse specie

Colpiscono l' uomo incidentalmente

La trasmissione non è mai interumana

Provoca una zoonosi

L' uomo si infetta da animali come ovini (*B. melitensis*), bovini (*B. abortus*), suini (*B. suis*), cani (*B. canis*)

La specie importante per l' uomo è la *melitensis*

Sono stati bonificati gli allevamenti eliminando i capi infetti

Ciò non vale per le pecore in gregge

L' uomo si infetta perché viene direttamente a contatto con l' animale (allevatore, veterinario, macellaio)

Si localizza negli animali a livello degli annessi placentari, soprattutto nel bovino dove provoca l' aborto perché c'è l' eritrolo che è un buon fattore di crescita

Si localizza a livello della ghiandola mammaria

Viene eliminato con il latte

Si può trovare in formaggi freschi

Così anche le persone che non sono in contatto con gli animali si possono ammalare

Provoca febbre, malessere, brividi, sudorazione, astenia, mialgia

La febbre sale di pomeriggio, durante la notte scende con una profusa sudorazione

È una febbre ondulante o una febbre maltese

La brucella passa attraverso le mucose senza problemi

Attraverso i linfatici regionali da una batteriemia transitoria

Viene captata da fegato, milza, linfonodi e midollo osseo dove si moltiplica

In questi organi si moltiplica

Torna nel sangue e questo coincide con la febbre

Ci sarà imponente epato-spleno megalia

Ci sarà anche linfadenopatia

Spesso c'è coinvolgimento osteo-articolare

C'è dolore sulle vertebre

Diagnosi

Una TAC evidenzia la epato-spleno megalia

La diagnosi si fa su sangue e puntato midollare

Il periodo giusto per il prelievo è durante la febbre

Si fa un'emocoltura e si avverte il laboratorio del sospetto di brucellosi

Crescono lentamente

Bisogna prolungare l' incubazione fino a 10 giorni

Si trasferisce su agar sangue e si fa prove biochimiche per identificare la specie

Bordetelle

Cocco bacilli gram negativi

Estrema fragilità

Vivono al di fuori del corpo per poco

Il contagio è diretto inter umano

Il prelievo dev' essere coltivato immediatamente

Nel giro di un ora muoiono

Ha una capacità di adesione enorme

Aderisce ai bronchi

Ha pochissima capacità di invadere

Produce una serie di tossine

Alcune agiscono inibendo la motilità delle cellule ciliate

Altre agiscono uccidendo cellule

L' arma importante è la tossina della pertosse

Provoca la pertosse

La tosse è violenta

E' così forte che provoca il vomito

E' una malattia lunga

L' incubazione è lunga

Dura un mese

Colpisce i bambini

Si ha la fase catarrale che dura 15-20 giorni

Ci sono sintomi respiratori aspecifici

Il bambino è agitato

Si entra poi nella fase parossistica

Il bambino ha fame d' aria

Ha difficoltà a inspirare

La malattia viene anche descritta come tosse cattiva, tosse pagana, tosse canina, tosse asinina

Il suono è fatto di fischi

I fischi sono dovuti al fatto che c'è un restringimento dei bronchi

C'è una bronco costrizione

Assomiglia all' asma

La tossina ha attività bronco costrittiva

La fase convalescente ha un minore numero di accessi e una minore durata

La guarigione è lunga

Diagnosi

La diagnosi è clinica

Il laboratorio spesso non ci aiuta

Il microrganismo è isolabile nella fase iniziale

Nella fase parossistica non sono più isolabili

Esiste un vaccino anche se non è molto efficace

Ci possono essere complicanze come la encefalopatia da anossia

Carte d' identità

Batteri

Streptococchi

Cocchi
Gram+
Immobili
Capsulati
Catalasi negativi
Metabolicamente versatili

Stafilococchi

Cocchi
Gram+
Immobili
Asporigeni
Privi di capsula
Catalasi positivi
Versatili metabolicamente

Micobatteri

Bastoncini
Acido alcol resistenti
Immobili
Aerobi stretti

Spirochete

Spiraliformi
Gram-
Mobili
Anaerobi, microaerofili, aerobi

Neisserie

Cocchi
Gram-
Capsulati
Versatili metabolicamente
Asporigeni
Immobili
Ossidasi positivi
Fimbriati

Emofili

Bastoncini peliomorfi
Gram-
Immobili
Asporigeni
Necessitano di fattori ematici

Micoplasmi

Privi di parete
Piccoli
Membrana con steroli

Clamidio

Gram-
Rotondeggianti
Intracellulari

Parassiti obbligati

Rickettsie

Pleiomorfi piccoli
Gram-
Parassiti obbligati

Bacillus

Bastoncini
Gram+
Aerobi stretti
Sporigeni
Capsula, movimento, emolisi: variabili

Enterobatteri

Bastoncini
Gram-
Asporigeni
Fermentanti
Ossidasi-
Flagelli peritrichi
Metabolicamente versatili

Corinebatteri

Bastoncini
Gram+
Forma irregolare
Immobili
Asporigeni
Privi di capsula

Elicobacter

Elicoidale
Gram-
Mobile
Asporigeno
Microaerofilo

Legionelle

Bastoncini
Gram-
Asporigeni
Immobili

Clostridi

Bastoncini
Gram+
Anaerobi stretti
Sporigeni
Alcuni mobili

Listeria monocytogenes

Bastoncino
Gram+
Flagelli polari

Gardnerella vaginalis

Bastoncino
Gram-/variabile

Bacterioides

Gram-

Anaerobi

Gram negativi non fermentanti

Bastoncini

Gram-

Non fermentanti

Aerobi stretti

Vibrione

Bastoncino curvo

Gram-

Flagello polare

Versatile metabolicamente

Asporigeno

Non capsulato

Brucelle

Cocco bacilli

Gram-

Immobili

Asporigeni

Privi di capsula

Aerobi stretti

Bordetelle

Cocco bacilli

Gram-

Capsulato

Immobile

Virus

Virus erpetici

Dna bicatenario

Capside icosaedrico

Pericapside

Picornavirus

Rna monocatenario +

Capside icosaedrico

Epatiti

A

Come picorna

B

Hepadna virus

Dna parzialmente bicatenario

Capside icosaedrico

Pericapside

Trascrittasi inversa e Dna polimerasi
specifica

C

HCV

Rna monocatenario +

Capside icosaedrico

Pericapside

D

HDV

Rna

HBsAg

Aids - HIV

2x Rna monocatenario +

Capside icosaedrico

Pericapside

Trascrittasi inversa

Poxvirus

Grandi, complessi

Dna bicatenario lineare

HPV

Dna bicatenario

Capside icosaedrico

Prioni

Proteine aberranti

Rhabdovirus

Forma a proiettile

Capside elicoidale

Pericapside

Rna monocatenario -

Rosolia

Togavirus rubivirus

Capside icosaedrico

Rna monocatenario+

Pericapside

Reovirus

Rna segmentato a doppia elica

2 capsidi con simmetria icosaedrica

Adenovirus

Dna bicatenario

Capside icosaedrico con esoni e pentoni

Mixovirus

Rna segmentato monocatenario -

Capside elicoidale

Pericapside

Parvovirus

Dna monocatenario

Pericapside icosaedrico

Ebola

Rna monocatenario -

Capside elicoidale

Pericapside

Coronavirus

Rna monocatenario +

Capside elicoidale

Pericapside a corona