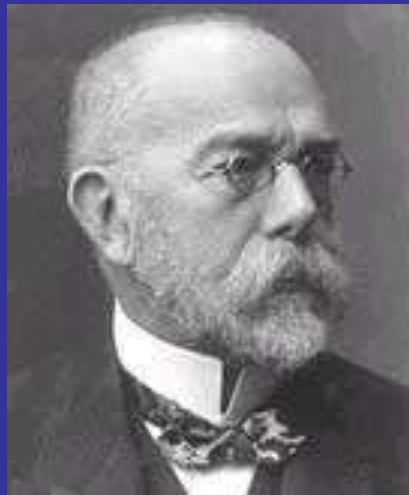


MYCOBACTERIUM



Charité - Universitätsmedizin Berlin

Mycobacteriumok - I obligát patogének

- Tuberkulózis (tbc)

- *M. tuberculosis*

- *M. bovis*

- *M. africanum*



- Lepra

- *M. leprae*



Mycobacteriumok - II

Atípusos Mycobacteriumok

- Fakultatív patogének vagy apatogének
- betegség = “mikobakteriózis”
 - *M. kansasii*
 - *M. avium-intracellulare*
 - *M. ulcerans*
 - *M. marinum*
 - *M. scrofulaceum*
 - *M. fortuitum*
 - *M. chelonae*
 - *M. smegmatis*

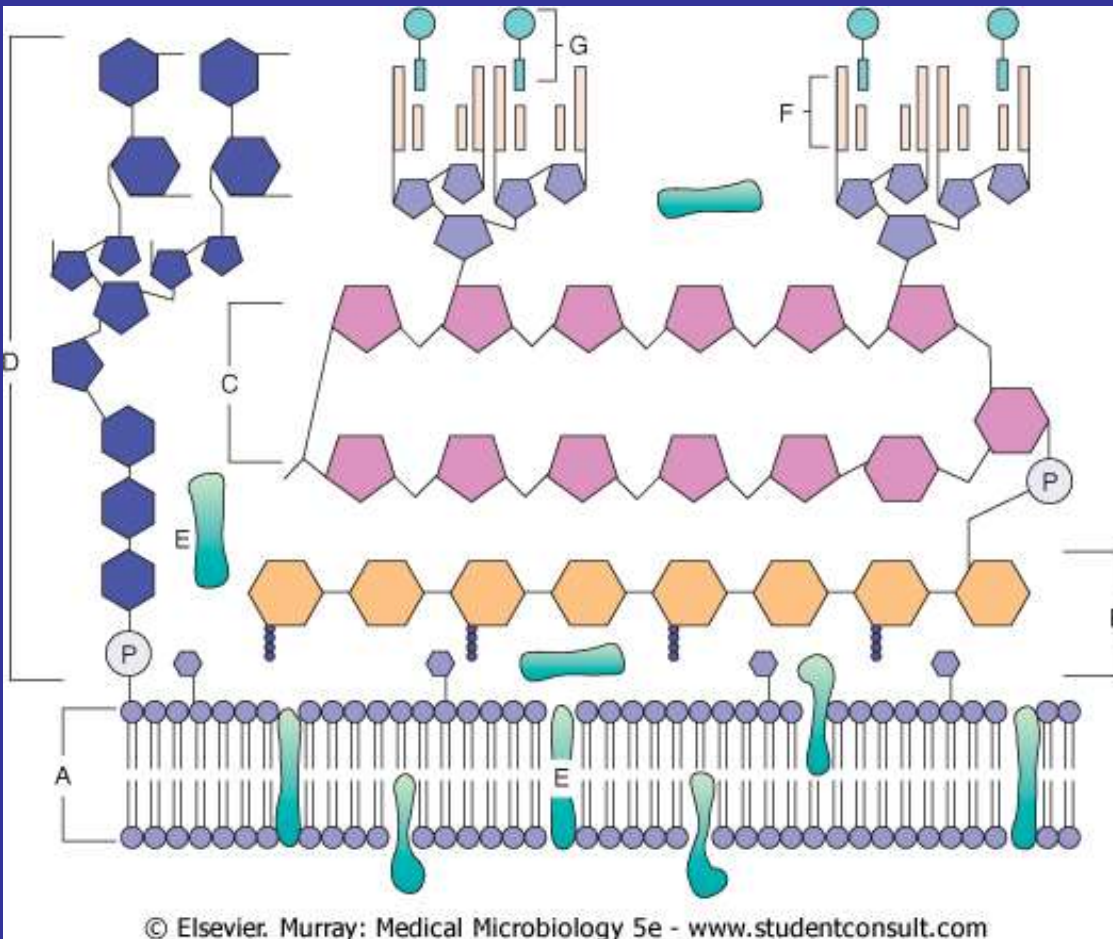
Mycobacteriumok általános jellemzés

- Aerob pálcák
- Speciális összetételű sejtfal (sok lipid)
 - Gram szerint nem festhetők
 - hidrofób sejtfelszín ⇒ **nagyon ellenálló!**
- Rendkívül lassan nőnek!
 - generációs idő: 12-24 óra (vö. *E. coli*: 30 perc)
 - telepképzés: akár 8 hét !!
(*M. leprae* egyáltalán nem tenyésztethető)



Mycobacteriumok sejtfalszerkezete

**LIPIDBEN
GAZDAG !!**

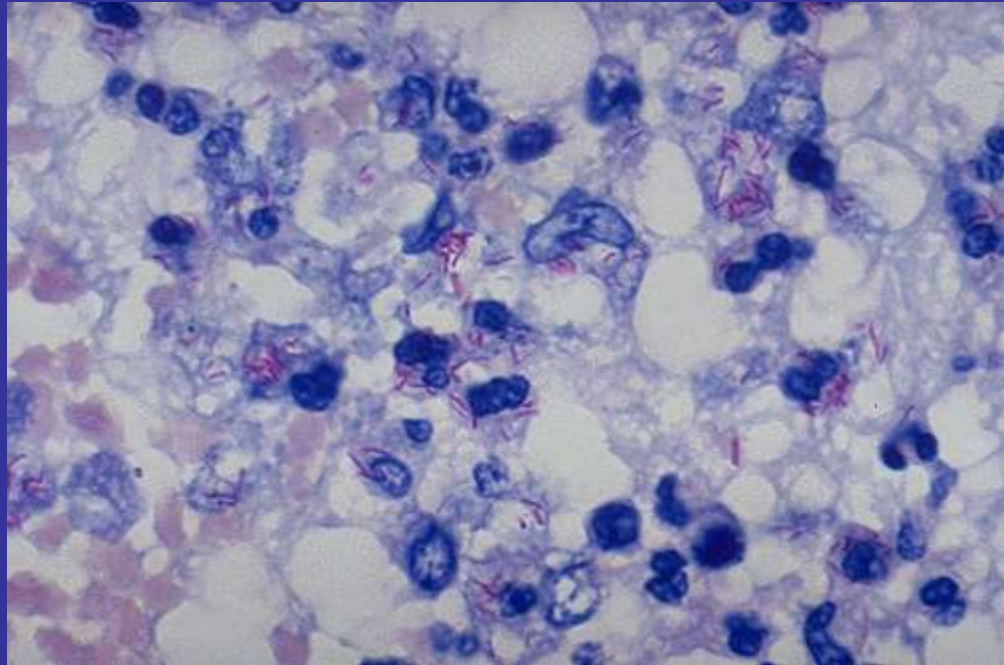


© Elsevier. Murray: Medical Microbiology 5e - www.studentconsult.com

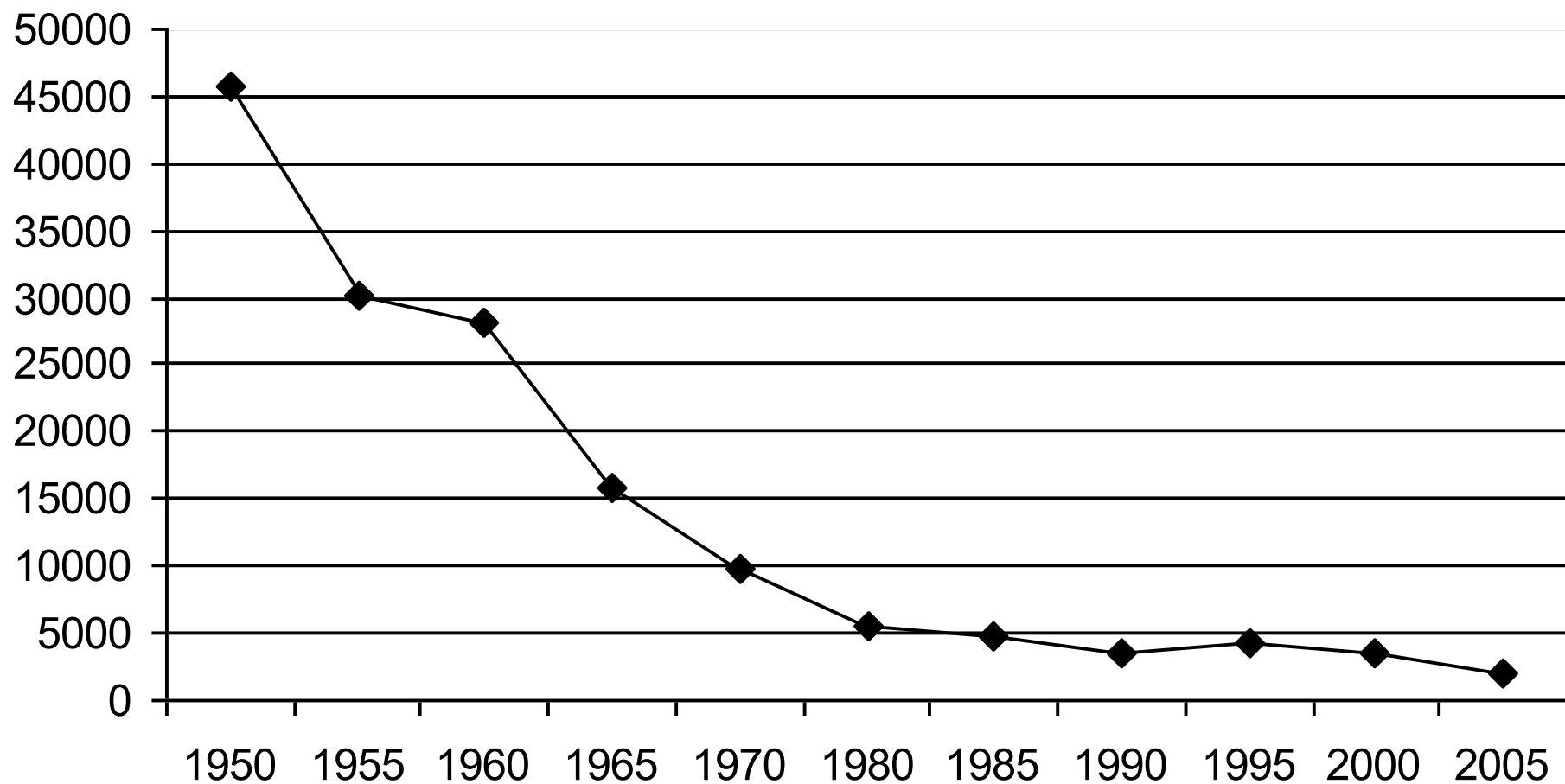
(Karakousis et al: *Cell Microbiol* 6:105-116, 2004.)



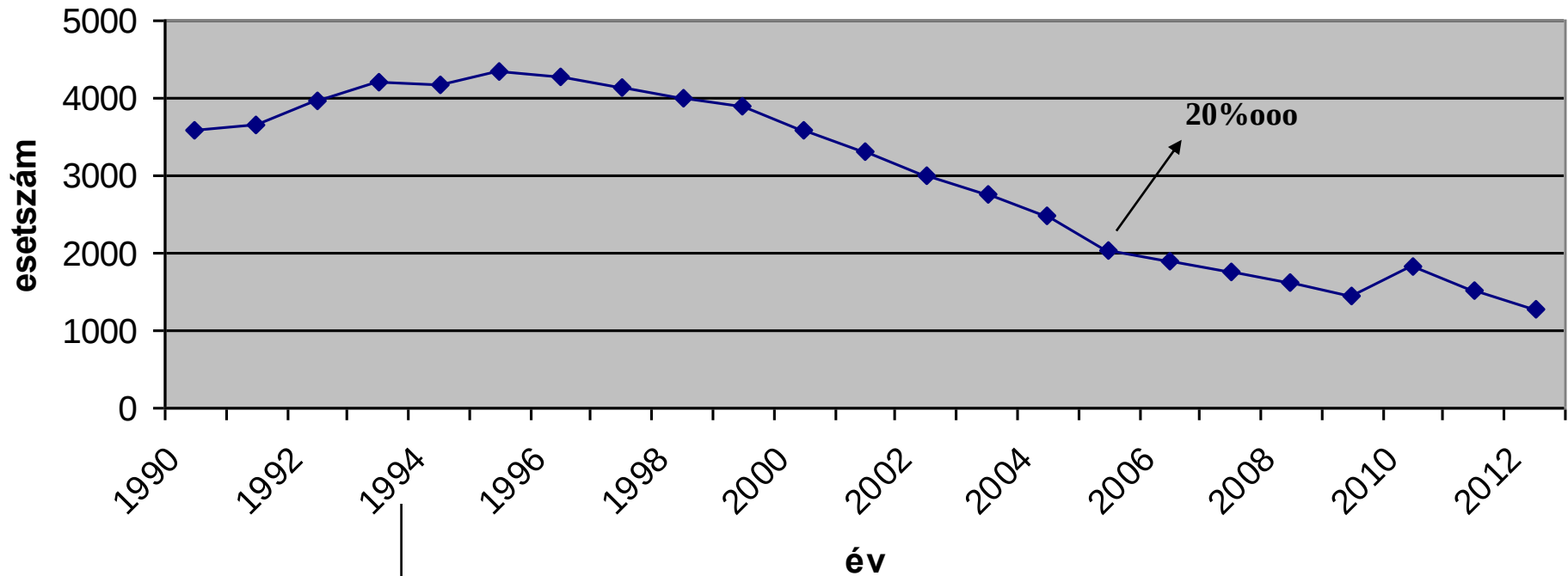
Mycobacterium tuberculosis



TBC incidencia Magyarországon (újonnan regisztrált, aktív betegek)

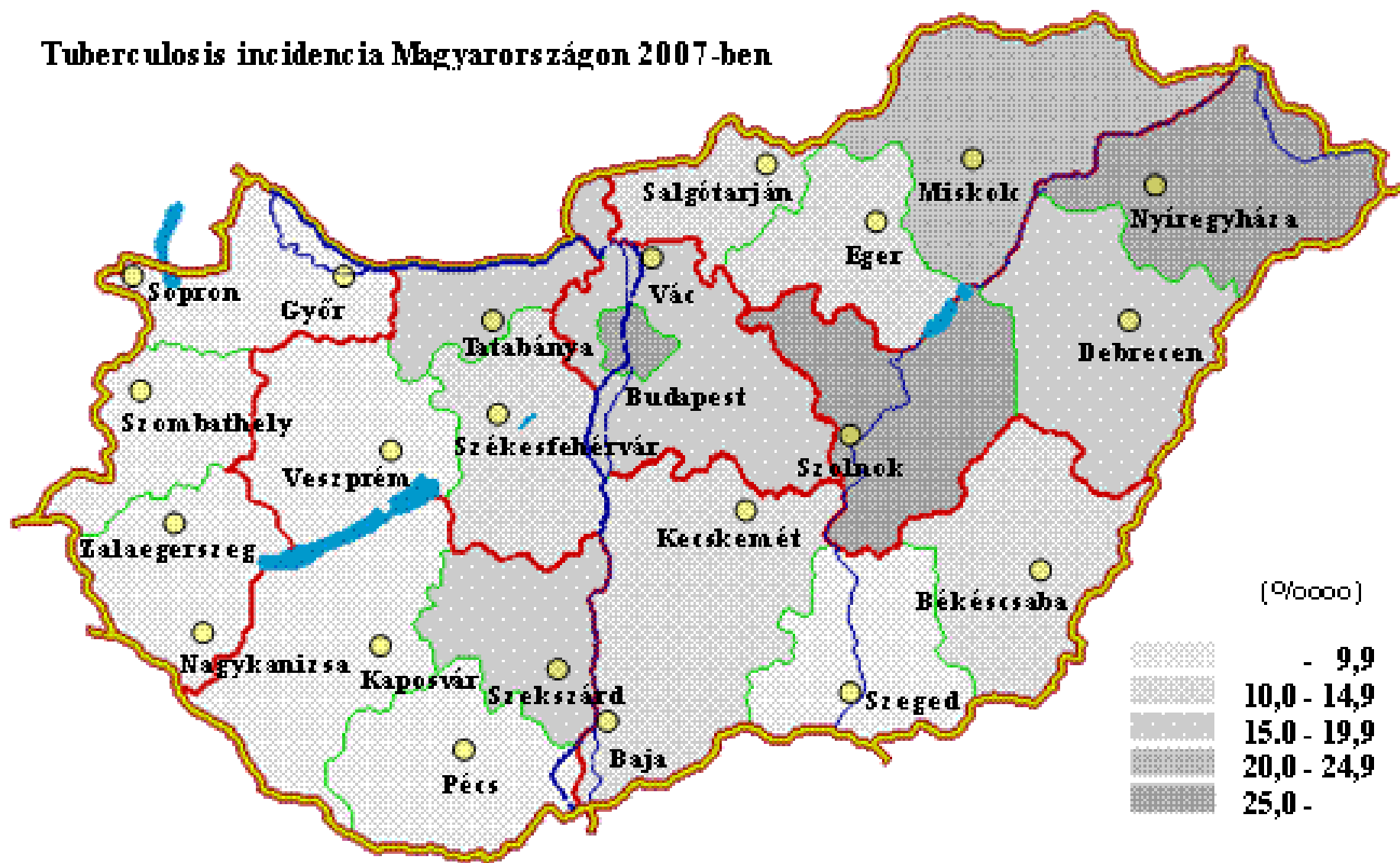


TBC incidencia 1990 óta



Tuberkulózis
surveillance
program

Tuberculosis incidencia Magyarországon 2007-ben



Új bejelentett tbc-s esetek megyei eloszlása (2012)



(⁰/0000)

Patogenezis

- Bejutás: cseppfertőzés (por), tehéntej
- Tüdőben: **alveoláris makrofágokban** szaporodnak (IC!) - gócok
- Lehetőségek:
 - aktivált makrofágok (CD4+ T sejtek – citokin termelés) elpusztítják a baktériumokat
 - ha sok a baktérium: nekrotizálódó gócok (cavernaképződés)
 - **BAKTÉRIUMOK A KÖPETBEN !!**
 - fibrinburok (védelem) $\Rightarrow$ évek múlva reaktiváció
 - Szóródás a makrofágokkal a szervezetbe
 - miliáris tbc (véráram)
 - meningitis basilaris
 - vese, csont, lép, csontvelő, bél



Klinikai jellemzők

- Tünetek:
 - köhögés (köpet)
 - éjjeli izzadás
 - gyengeség, rossz közérzet
 - fogyás
- Immunkompetens személyben rendszerint tüdőre lokalizálódik

TBC és HIV

- Celluláris immunitás gyengül
- Aktív betegség kialakulása a fertőzés után 1 éven belül: 10%
- Általában elsőként a többi fertőzés előtt
- Gyakrabban lesz extrapulmonáris
- Gyakran súlyos forma (halálozás)

Tbc a váci múmiákban

- Vác, Fehérek temploma
- 200 éves, természetes úton mumifikálódott tetemek (1731-1838)
- Jó dokumentáció
- CT vizsgálat
- Baktérium DNS kimutatás PCR-rel (csont és szövet is!)
- 55%-uk tbc-s volt



Fletcher et al: Widespread occurrence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA from 18th–19th century Hungarians.
Am J Phys Antrop, 2003, 120:144-152.

TBC diagnosztika 1.

Direkt mikroszkópos vizsgálat

- Közvetlenül mintából vagy centrifugált üledékéből
- Nem steril mintákat előkezelní! (NALC*-NaOH)
- Csapvízben is lehetnek atípusosak!!
(pl. *M. gordonii*)
- **Ziehl-Neelsen festés**
vagy fluorochrommal (rhodamin, auramin)

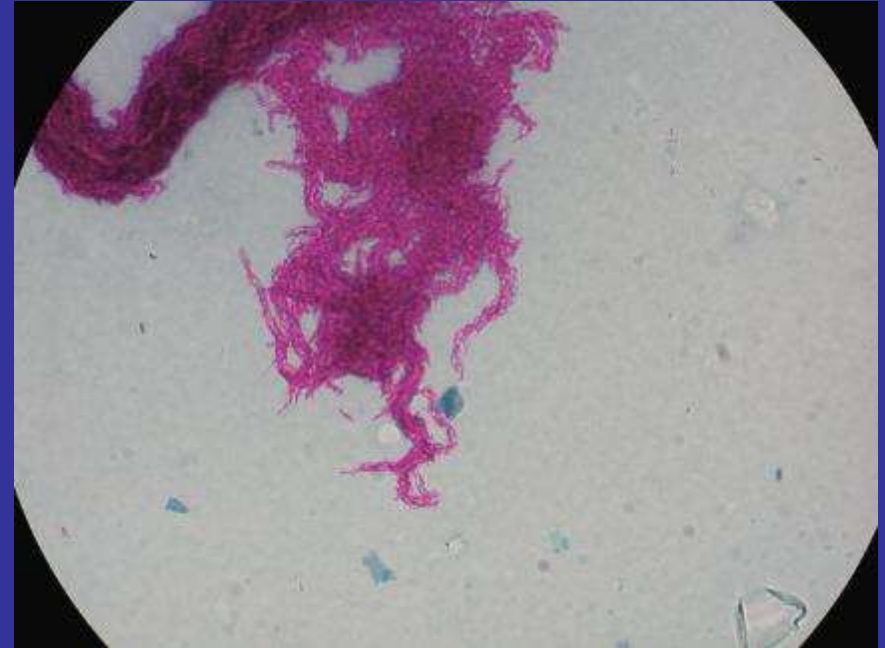
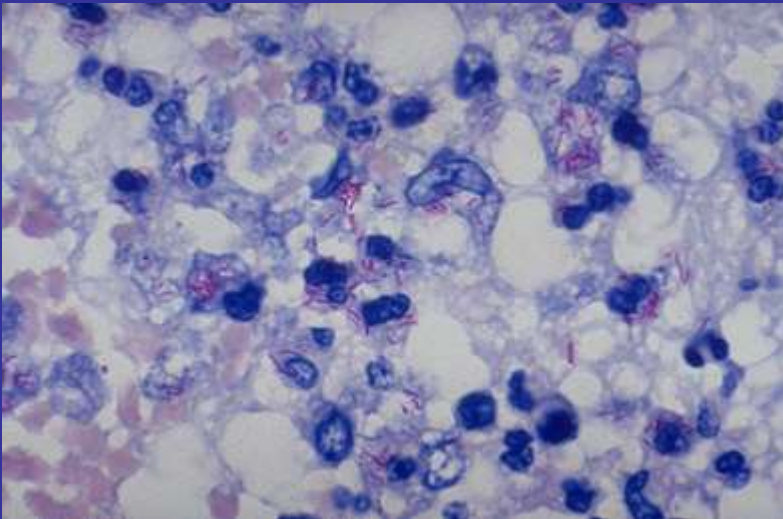
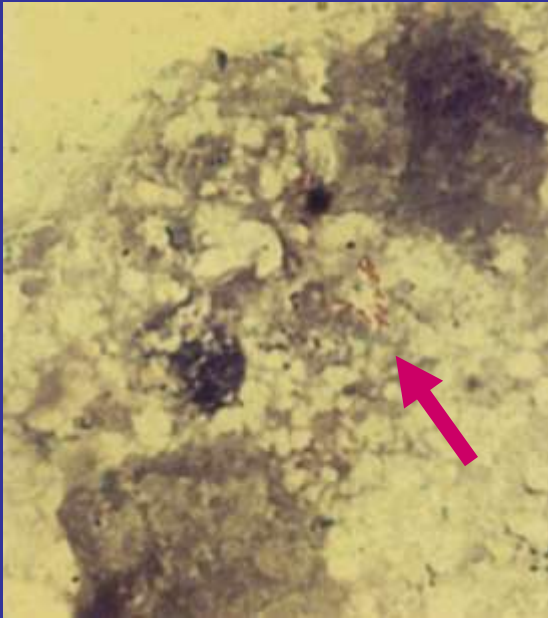
*NALC = N-acetil-L-cisztein

Ziehl-Neelsen festés menete

“saválló festés”

- Karbol-fuchsin (szűrőpapíron!)
 - alámelegítés 3x (amíg gőzölni kezd)
- Differenciálás: sósavas alkohollal
 - 3% HCl, 96% etanol
 - “saválló”
- alapos vizes mosás
- utánfestés 1-2’
 - metilénkék vagy malachitzöld
- óvatos öblítés, leitatás papírral

Saválló kenetek



Cord formáció

(foly. táptalajról, a virulens törzsekre jellemző)

(6,6'-dimikolil-trehalóz)

TBC diagnosztika 2.

Tenyésztés

- **Minta:** főleg köpet
 - kora reggel, 2% NaOH-dal előkezelve
- **Fontosabb táptalajok:**
 - **Löwenstein-Jensen (L-J)**, Sula, Dubos
- **Ajánlás:** 2 szilárd, 1 folyékony
- **Szilárd:**
 - 4-8 hét kell
 - **L-J**, Ogawa, Stonebrink (= tojás alapú)
 - agar alapú
- **Folyékony:**
 - 3-21 nap elég (korábbi detektálás – pl. radioaktív szénforrás)
 - Bactec 12B, MGIT, BioFM, stb.

Táptalajok



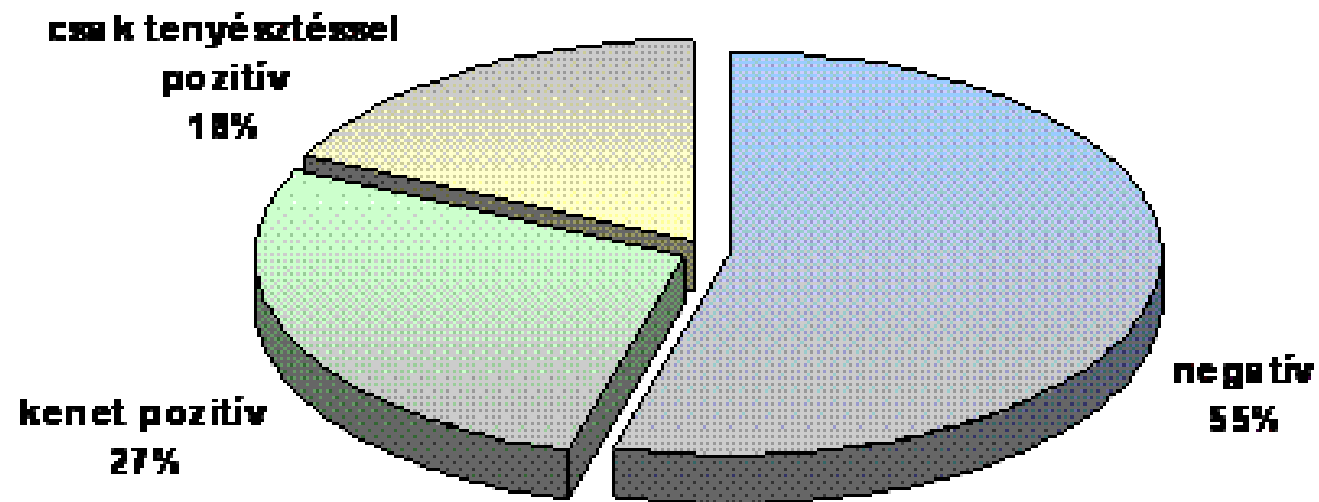
Sula



Dubos

Löwenstein-Jensen

Az új pulmonalis esetek bakteriologiai statusa (2007)



TBC diagnosztika 3.

Molekuláris biológiai módszerek

- **Célja:** direkt kimutatás, rezisztencia meghatározás, tipizálás
- **MINDIG TENYÉSZTÉSSEL EGYÜTT !!**
- Nukleinsav amplifikációs módszerek (NAT)
 - Fals + : kontamináció, élettelen bacikat is
 - Fals - : kevés minta, inhomogén eloszlás, gátló anyagok
- Hibridizáció
- RFLP
- szekvenálás

Megelőzés

1. BCG védőoltás

- BCG: Bacillus Calmette-Guerin
- élő, attenuált *M. bovis*
- szülészeti intézményben (első 6 hétben)

2. Kemoprofilaxis

- Fertőző betegek közvetlen kontaktjai
 - ha <5 éves, HIV+, vagy immunszupresszált
- INH vagy rifampicin, hosszan

Tuberculin teszt (Mantoux-próba)

- PPD (purified protein derivative), intracutan
- Celluláris immunitás – késői típusú allergia
- Értékelés 48 óra múlva:
 - < 10 mm: negatív
 - 10-20 mm: BCG oltottság ✓
 - > 20 mm: fertőzés
- **Negatív lehet:**
 - immunszupresszió
 - súlyos forma (miliáris tbc, meningitis)
 - vírusfertőzés esetén (vakcina!)



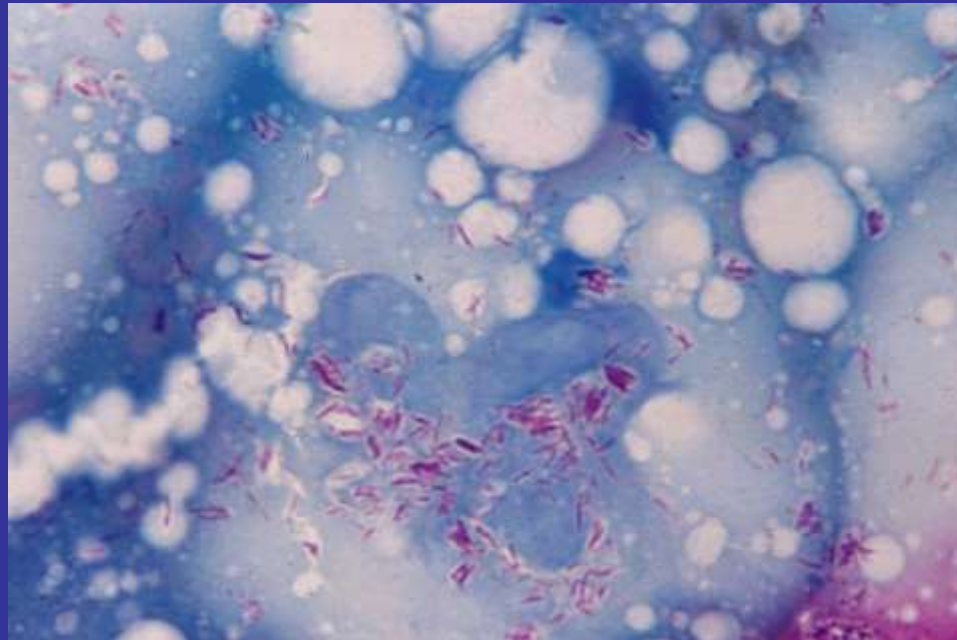
TBC kezelése

- Elsőrendű szerek:
 - INH, Streptomycin, Rifampicin, Ethambutol
- Másodrendű szerek:
 - FQ (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), cycloserin, PAS, Ethionamid, parenterális aminoglikozidok (kanamycin, capreomycin, amikacin)

TBC rezisztencia

- MDR:
 - INH^R, rifampicin^R
 - másodrendű szerekkel kezelhető
 - M.o.-on kb. 5%
- XDR:
 - INH^R, rifampicin^R , FQ^R + legalább 1 parenterális aminoglikozidra R
- XXDR:
 - Mindenre rezisztens!
 - M.o.-on is van már ilyen!

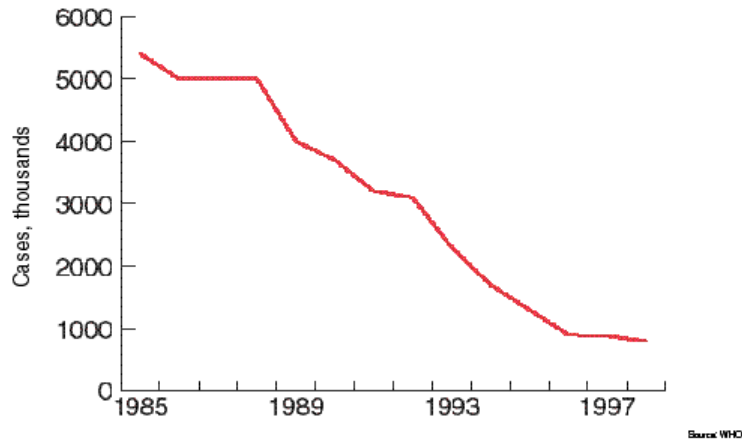
Mycobacterium leprae



Lepra előfordulása a világon

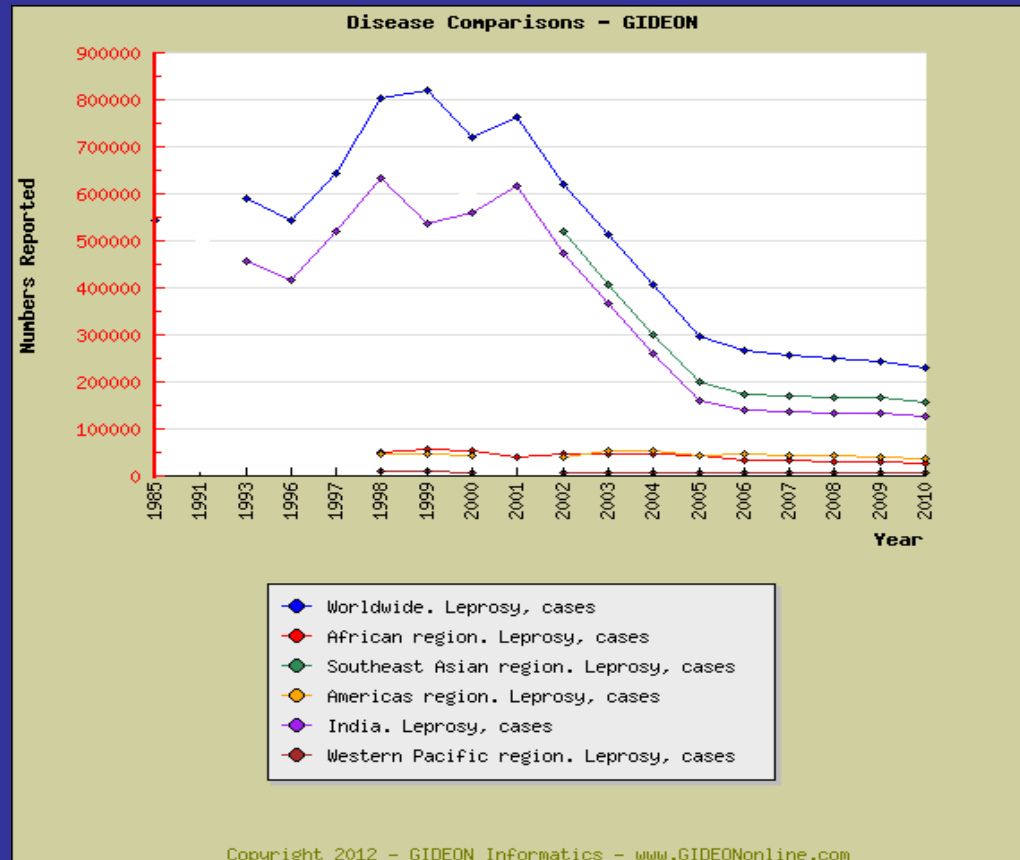
Nearly eradicated or eliminated: Leprosy

Reported prevalence, worldwide



Jelenleg:

- kb. 250 ezer eset évente
- főleg India



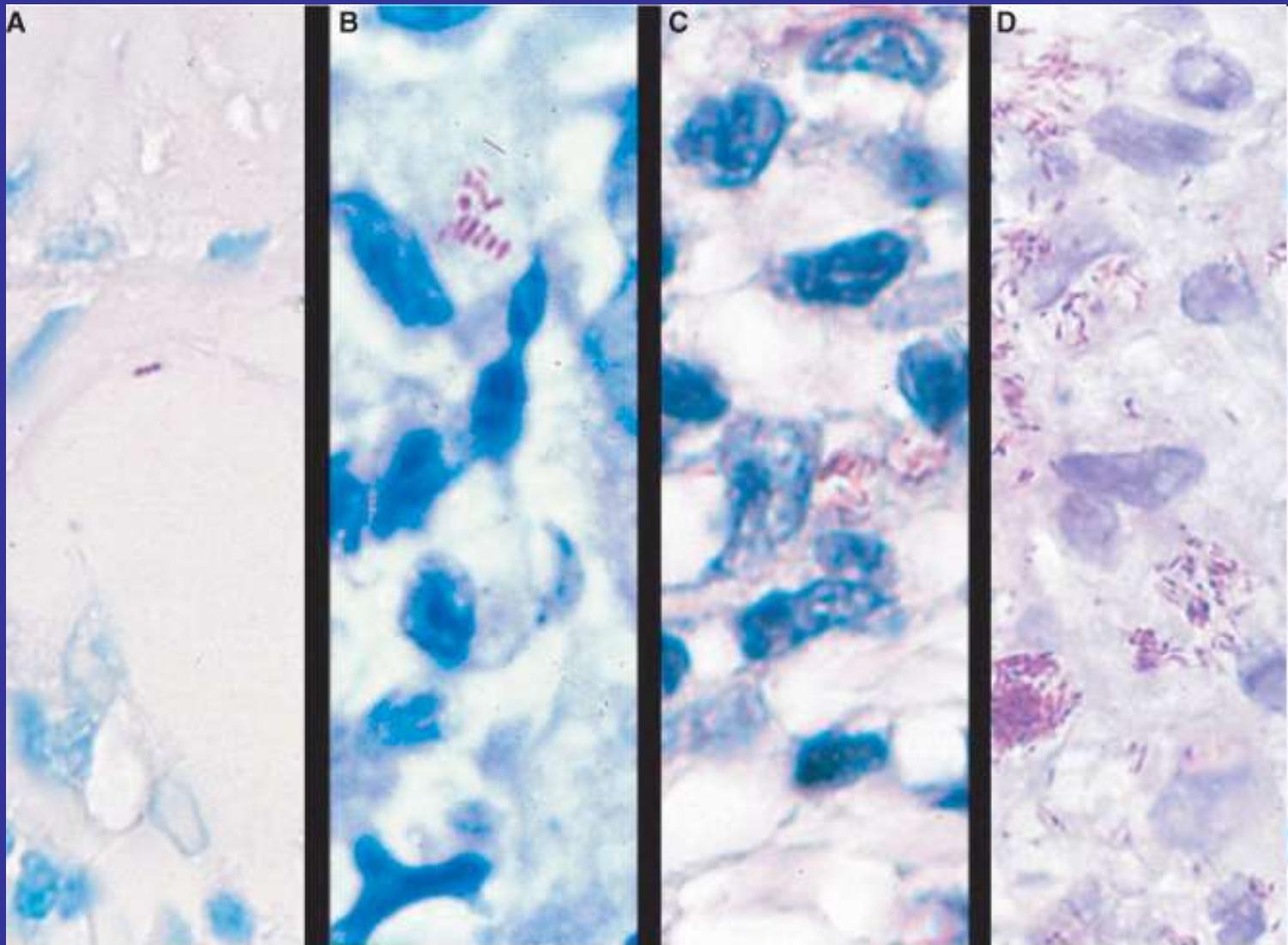
M. leprae tulajdonságai

- saválló pálca, szivar-szerű
- táptalajon **NEM** tenyészthető
 - szaporítás: fehér egér talpa, armadillo
- hőmérséklet optimum: 30°C
 - bőr, felületes idegek
- intracelluláris (endothel, Schwann-sejtek)
- klinikai formák:
 - tuberkuloid lepromatózus

Lepra fajtái

<u>Tuberkuloid</u>	<u>Lepromatózus</u>
kedvezőbb forma	malignus forma
lepromin + (celluláris immunitás ✓)	lepromin -
bőrbíopsziában kevés baktérium	bőrbíopsziában sok baktérium (+ vérben is)
• granulóma képzés • hipopigmentált, érzéketlen bőrlézió • megvastagodott felületes idegek • ujjak, végtagok amputációja • éles szélű gyűrűs lézió (= erythema nodosum leprosum)	• bőr és idegek infiltrációja • papuláris, noduláris bőrlézió • orr, ujjpercek elvesztése • facies leonina (oroszlánarc)
aszimmetrikus idegi érintettség	szimmetrikus idegi érintettség





© Elsevier. Murray: Medical Microbiology 5e - www.studentconsult.com

Bőrbiopszia (saválló festés)

(A) tuberkuloid lepra, (B) borderline tuberkuloid lepra,
(C) borderline lepromatózus lepra, és (D) lepromatózus lepra.



Tuberkuloid forma



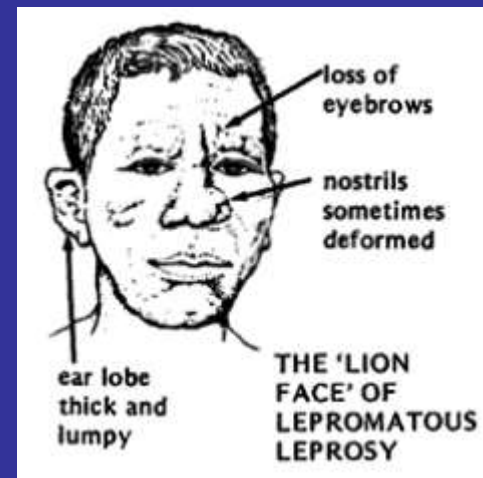
Erythema nodosum
leprosum



Lepromatózus forma



Facies leonina



Hogyan terjed a lepra?

- Leprómás formában a betegek **orrváladékában** és **bőrelváltozásaiban** jelen van
 - **Tartós** kontaktus (sebváladék)
 - **Belégzéssel** (fertőző aeroszol)
- Tuberkuloid forma: alacsony infektivitású
- Más módon ??
 - Anyatejjel
 - Ízeltlábú vektorokkal

A lepra kezelése

- Dapson
- Rifampicin, clofazimin
- betegek elkülönítése



Atípusos Mycobacteriumok

Runyon szerinti besorolás I-IV.

Runyon –I. Lassan növő, fotochromogén

- *M. kansasii*
 - forrás: víz, szarvasmarha
 - betegség: tüdő tbc (AIDS!)
- *M. marinum*
 - édes és sós víz, halak
 - bőrfekély, subcutan csomók
 - „uszodai granulóma”



Atípusos Mycobacteriumok

Runyon szerinti besorolás I-IV.

Runyon –II. Lassan növvő, scotochromogén

- *M. scrofulaceum*
 - talaj, víz
 - granulomás cervicalis lymphadenitis
 - bejutás: oropharynx
 - főleg gyerekek
 - sebészi kivágás

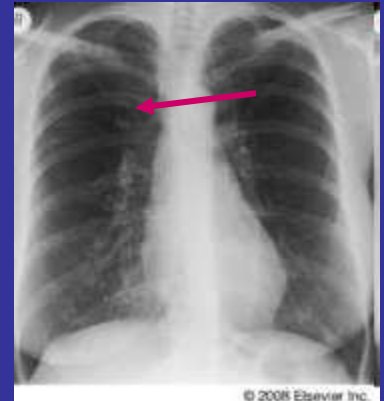


Atípusos Mycobacteriumok

Runyon szerinti besorolás I-IV.

Runyon –III. Lassan nöövő, non-chromogén

- *M. avium-intracellulare*
 - talaj, víz, állatok
 - tüdő- és miliáris tbc
 - immunhiányos (AIDS!) betegekben
- *M. ulcerans*
 - talaj, víz
 - bőrfekélyek, subcutan csomók



Atípusos Mycobacteriumok

Runyon szerinti besorolás I-IV.

Runyon –IV. Gyorsan növvő (<7 nap), non-chromogén

- *M. fortuitum-chelonae*
- *M. abscessus*
 - talaj, víz, állatok
 - trauma → subcutan csomók
 - ritkán disszeminálódik

