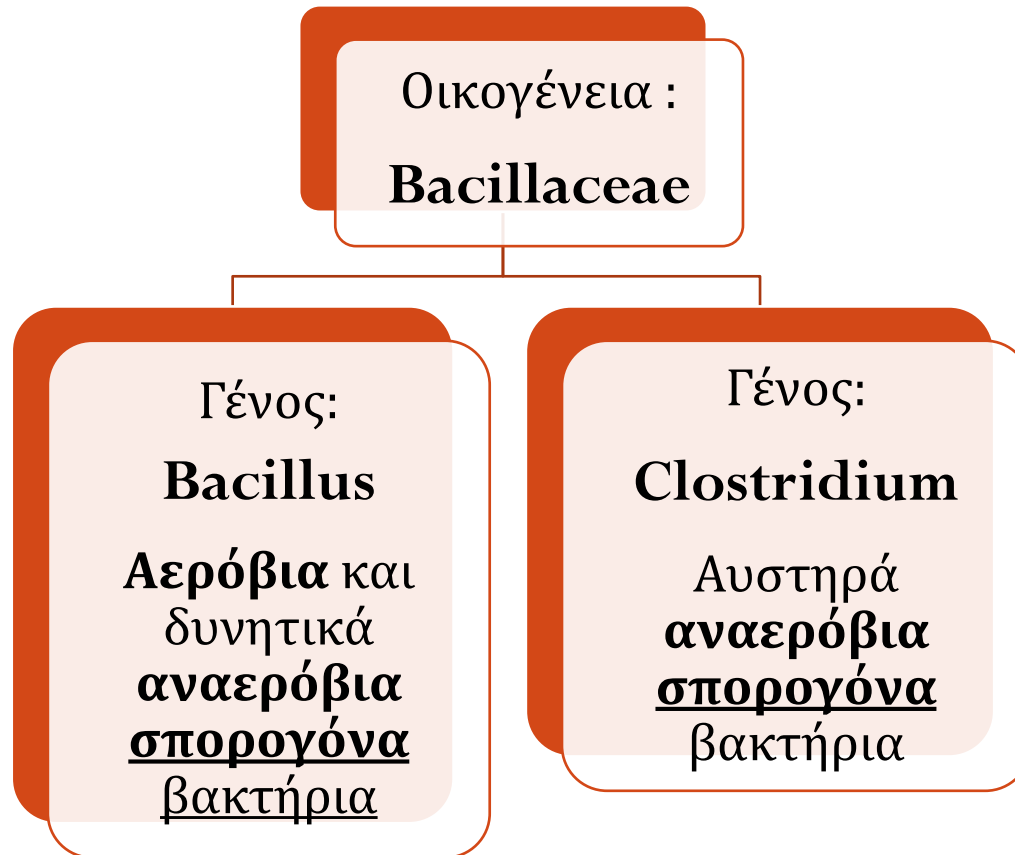


Gram- θετικά βακτηρίδια

Gram – θετικά βακτηρίδια



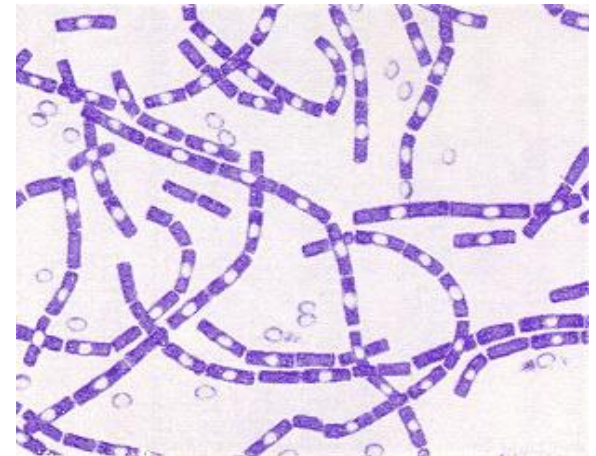
Οικογένεια: Bacillaceae

- Γένος: **Bacillus**
- Είδη : 70 είδη με βάση το 16S rRNA
 - ***B. anthracis***
 - Νόσος : άνθρακας
 - ***B. cereus***
 - Νόσος : Γαστρεντερίτιδα
 - ***B. mycoïdes***
 - Νόσος : Γαστρεντερίτιδα, ευκαιριακές λοιμώξεις
 - ***B. thuringiensis***
 - Γαστρεντερίτιδα, ευκαιριακές λοιμώξεις
 - Άλλα είδη:
 - ευκαιριακές λοιμώξεις

B. anthracis

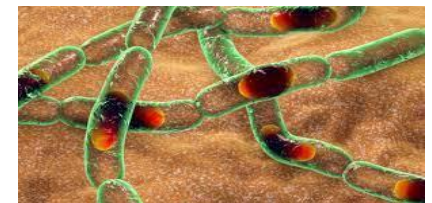
Bacillus anthracis

- **Χαρακτηριστικά**
 - **Gram- θετικό ραβδομορφο βακτηρίδιο**
 - Διάταξη μεμονωμένα, σε ζεύγη ή μακρές αλυσίδες, σερπαντίνα
 - Μη κινητό
 - Έλυτρο
 - **Σπόροι:** κεντρικό ενδοσπόριο



Bacillus anthracis

- Οι σπόροι σχηματίζονται σε **καλλιέργειες**, σε **ιστούς νεκρών ζώων** **όχι όμως** στο αίμα των μολυσμένων ζώων
- Είναι **ωοειδείς, κεντρικοί**
- **Επιβιώνουν** στο έδαφος για **δεκαετίες**
 - Στο δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο στη Σκωτία
 - Επιβίωσαν για **>40 χρόνια** και εξαλείφθηκαν το 1987
 - **Αλλαγές περιβαλλοντικών συνθηκών**(θερμοκρασία, υγρασία etc.) βοηθούν στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό
- Θανατηφόρα δόση : 2,500 μέχρι 55,000 σπόροι



Επιδημιολογία

- **Reservoir** : νόσος των φυτοφάγων ζώων-ζωονόσος
- **Μόλυνση ανθρώπου** : μετά από έκθεση σε μολυσμένα ζώα ή ζωικά προϊόντα
- Τρόποι μόλυνσης
 - **Ενοφθαλμισμός** :
 - 95% των περιπτώσεων
 - **Κατάποση**
 - **Εισπνοή** : νόσος των επεξεργαστών μαλλιού



Μόλυνση των ζώων

- Το βακτήριο βρίσκεται στις αιμορραγικές εκκρίσεις της **στοματικής και ρινικής κοιλότητας, κόπρανα**
- Έκθεση στο οξυγόνο
 - Σχηματισμός σπόρων
 - Μόλυνση του εδάφους
- Οι σπόροι επιβιώνουν για χρόνια



Επιδημιολογία

- Όπλο βιοτρομοκρατίας
- **1978**, Sverdlovsk, Σοβιετική Ένωση:
 - 105 θάνατοι?
- **2001**, ΗΠΑ:
 - Τρομοκρατική μόλυνση σε ταχυδρομική υπηρεσία με γράμματα που περιείχαν σπόρους
 - 11 ασθενείς με πνευμονικό και 11 ασθενείς με δερματικό άνθρακα

U.S.A, 2001

BREAKING NEWS



Police officers gather outside the newspaper offices Friday as they investigate a powdery substance sent to a reporter.

Anthrax confirmed

- Ashcroft to public: Do not open mail; instead, leave area and report suspicious activity
- NBC employee tests positive for anthrax infection; expected to recover
- FBI says it has no evidence of connection between New York and Florida cases
- Health secretary: 'No proof whatsoever' of link to terrorism
- Anthrax found in Kazakhstan lab in routine U.S. Defense Department inspection

Six D.C. postal workers treated for suspected anthrax

October 24, 2001 Posted: 12:16 p.m. EDT (1616 GMT)



James Manley, press secretary for Sen. Edward Kennedy, arrives at work on Capitol Hill at the Russell Senate office building, which reopened Wednesday after being shut down for a search for anthrax contamination.

Anthrax found at offsite White House mail facility

October 23, 2001 Posted: 10:08 PM EDT (0208 GMT)



"I don't have anthrax," President Bush said Tuesday.

[SAVE THIS](#) [EMAIL THIS](#)
[PRINT THIS](#) [MOST POPULAR](#)

he said.

Anthrax confirmed in elderly Connecticut patient

November 21, 2001 Posted: 7:08 AM EST (1208 GMT)



Emergency workers stand outside the ill woman's house in Oxford, Connecticut.

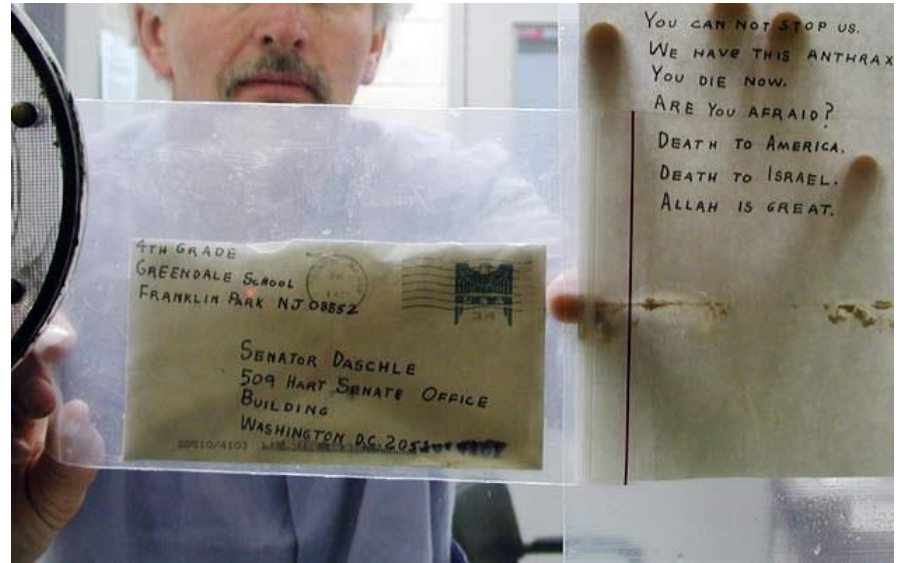
[SAVE THIS](#) [EMAIL THIS](#)
[PRINT THIS](#) [MOST POPULAR](#)

OXFORD, Connecticut (CNN) -- A 94-year-old woman who lives alone in a small Connecticut town is in critical condition with inhalation anthrax, according to Gov. John Rowland and a spokeswoman at the hospital where the woman is being treated.

The woman had limited activity, didn't travel much and had no apparent connection with U.S. Postal Service or government facilities, which are tied to most of the previous anthrax cases, Rowland said at a news conference Tuesday. He described the anthrax case as an "anomaly."

09-11-01

YOU CAN NOT STOP US.
WE HAVE THIS ANTHRAX.
YOU DIE NOW.
ARE YOU AFRAID?
DEATH TO AMERICA.
DEATH TO ISRAEL.
ALLAH IS GREAT.



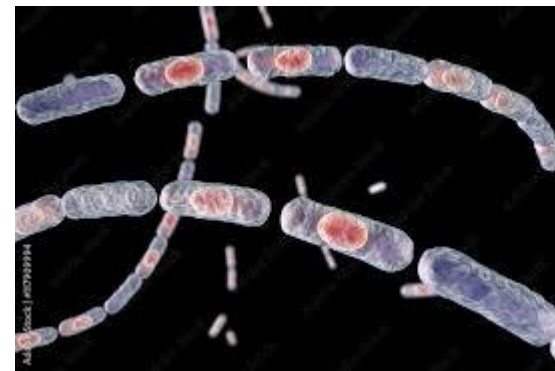
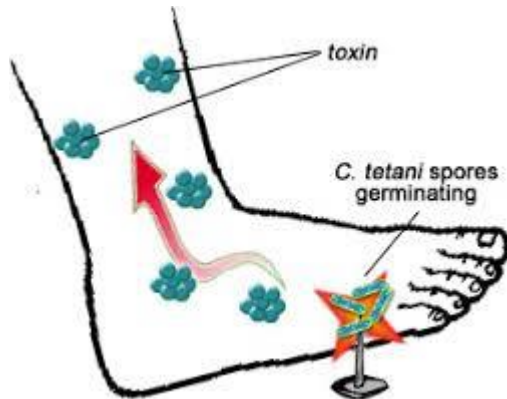
 **SPECIAL REWARD**
Up to **\$2.5 million** 

For information leading to the arrest and conviction of the individual(s) responsible for the mailing of letters containing anthrax to the New York Post, Tom Brokaw at NBC, Senator Tom Daschle and Senator Patrick Leahy:



Λοιμογόνοι παράγοντες

- **1. Έλυτρο**
 - **Πλασμίδιο pXO2**
 - Προστασία από φαγοκυττάρωση
- **2. Σπόροι**
 - Ανθεκτική μορφή του βακτηρίου



Λοιμογόνοι παράγοντες

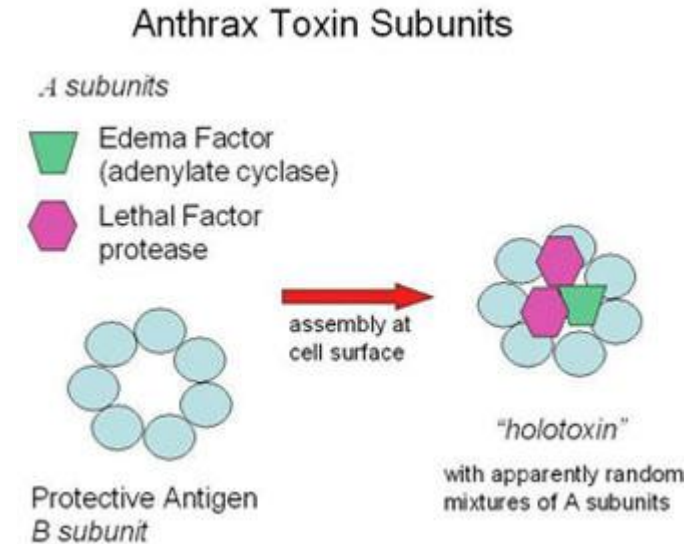
- **Εξωτοξίνη (anthrax toxin)**
 - Πλασμίδιο P_{χο1}, 3 γονίδια
 - Προστατευτικό αντιγόνο -PA
 - Παράγοντας οιδήματος-EF
 - Θανατηφόρος παράγοντας -LF

- **Οιδηματική Τοξίνη - Ed :TxPA +EF**

- Δράση αδενυλικής κυκλάσης
 - Συσσώρευση υγρών

- **Θανατηφόρο Τοξίνη-LeTx : PA+LF**

- Δράση μεταλλοπρωτεάσης
 - Αυξάνει την παραγωγή από τα μακροφάγα TNF, INF-1β, και προφλεγμονωδών κυτταροκινών



Εξωτοξίνη (anthrax toxin)

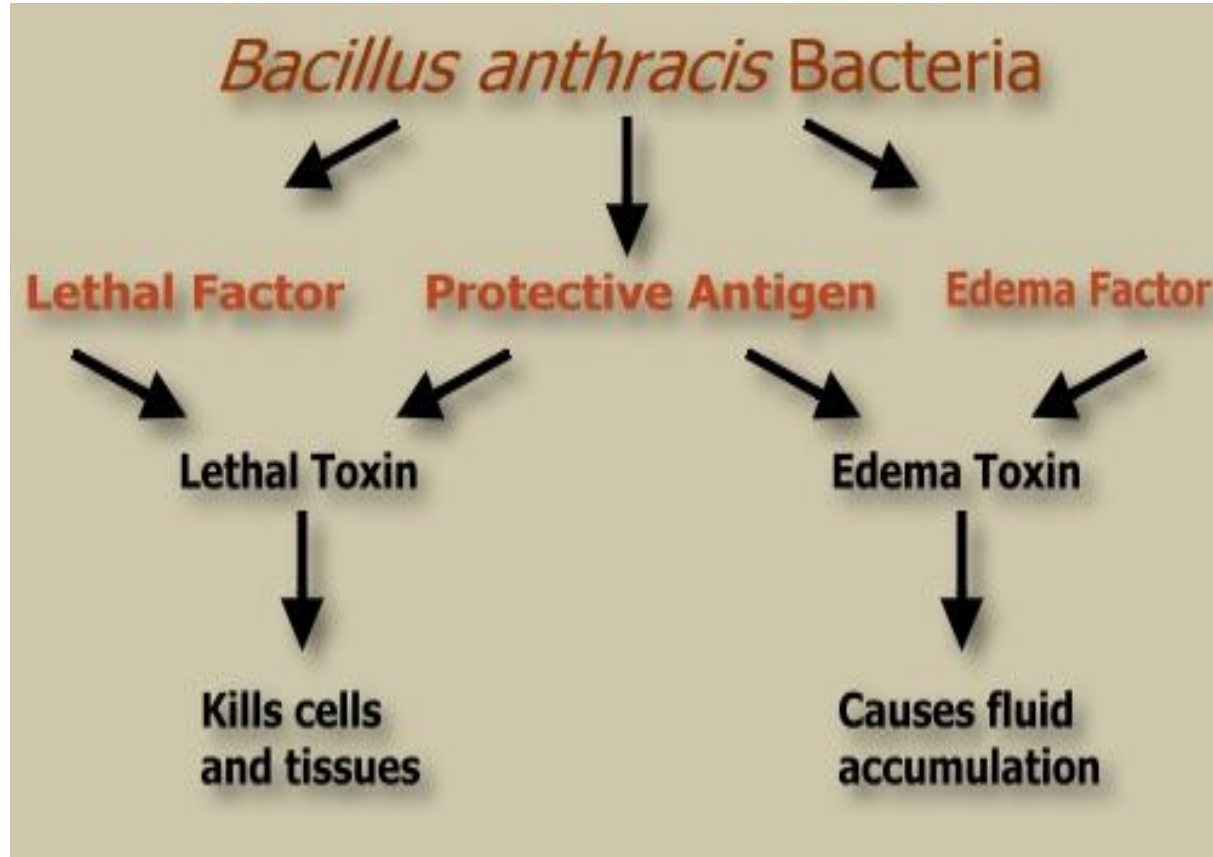
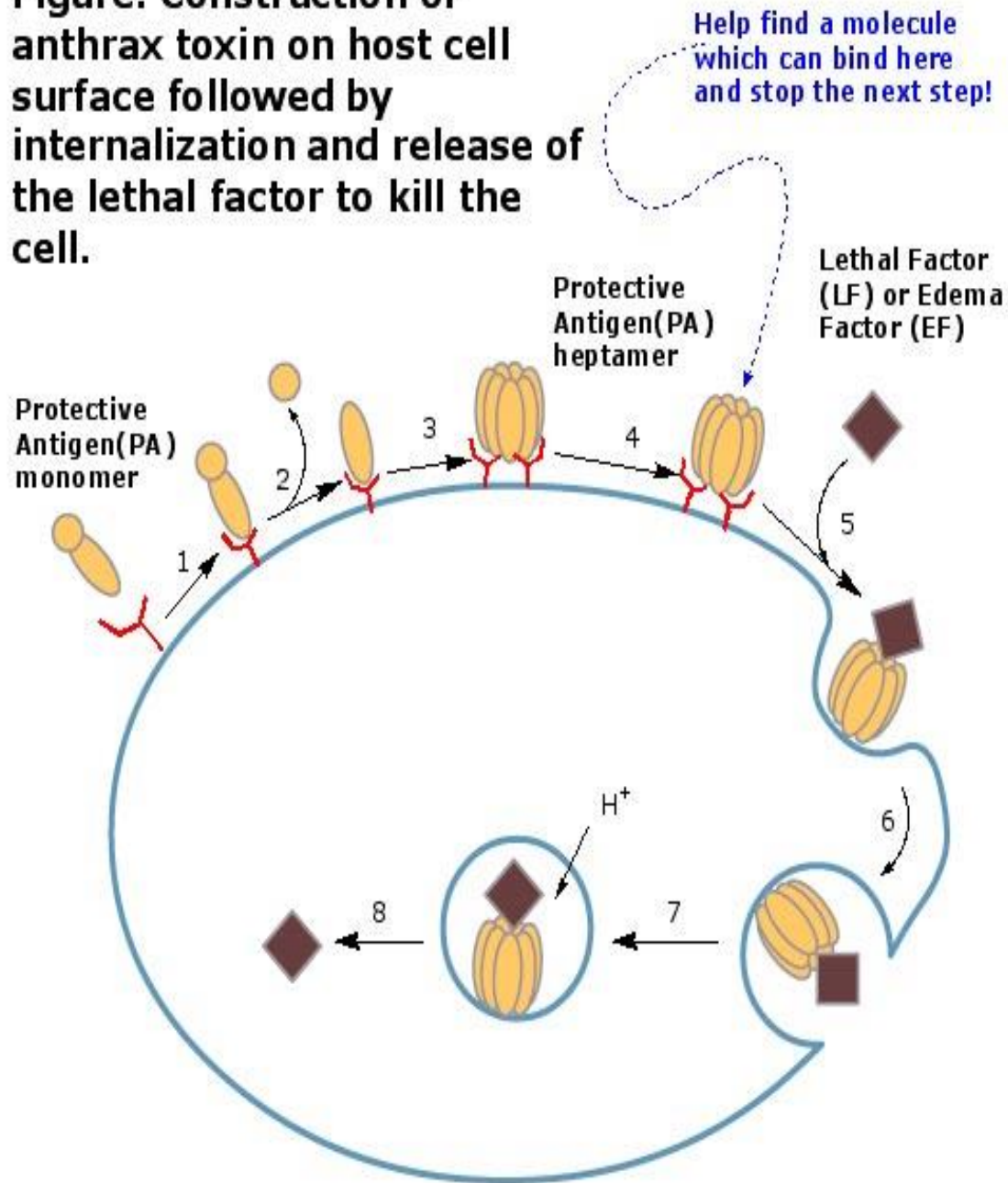


Figure. Construction of anthrax toxin on host cell surface followed by internalization and release of the lethal factor to kill the cell.



Εξωτοξίνη (anthrax toxin)

Υποδοχείς:

1. Νεοπλασματικός ενδοθηλιακός δείκτης 8 - **TEM 8**

2. Μορφογενετική πρωτεΐνη 2 των τριχοειδών - **CMG2**

Οι υποδοχείς εκφράζονται σε πολλά κύτταρα:

Εγκέφαλο

Καρδιά

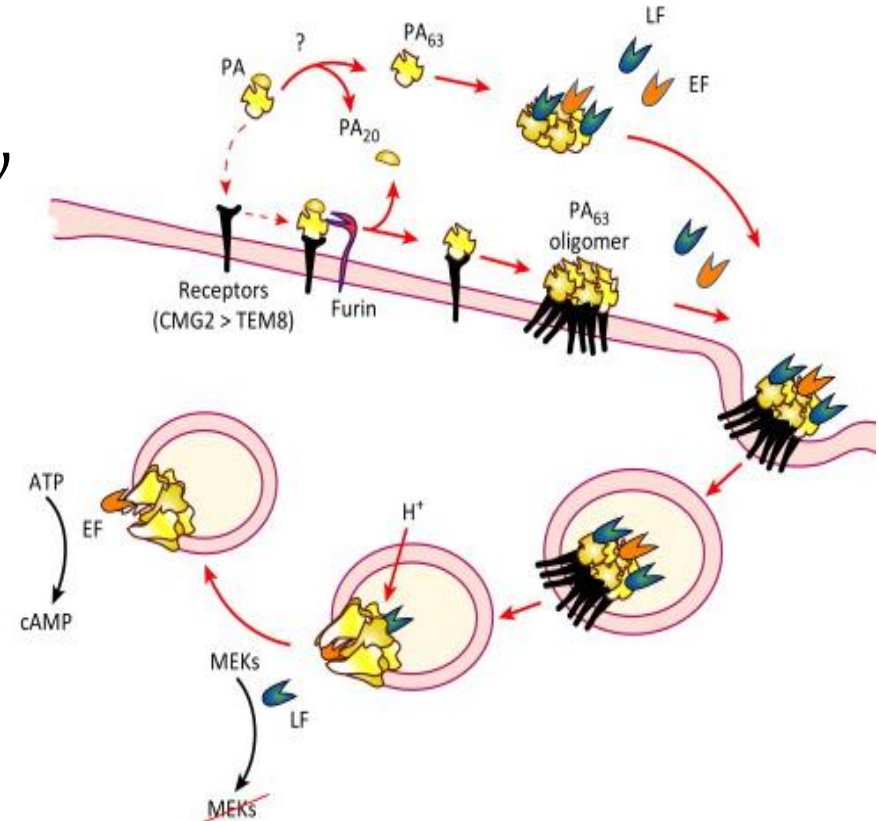
Έντερο

Πνεύμονα

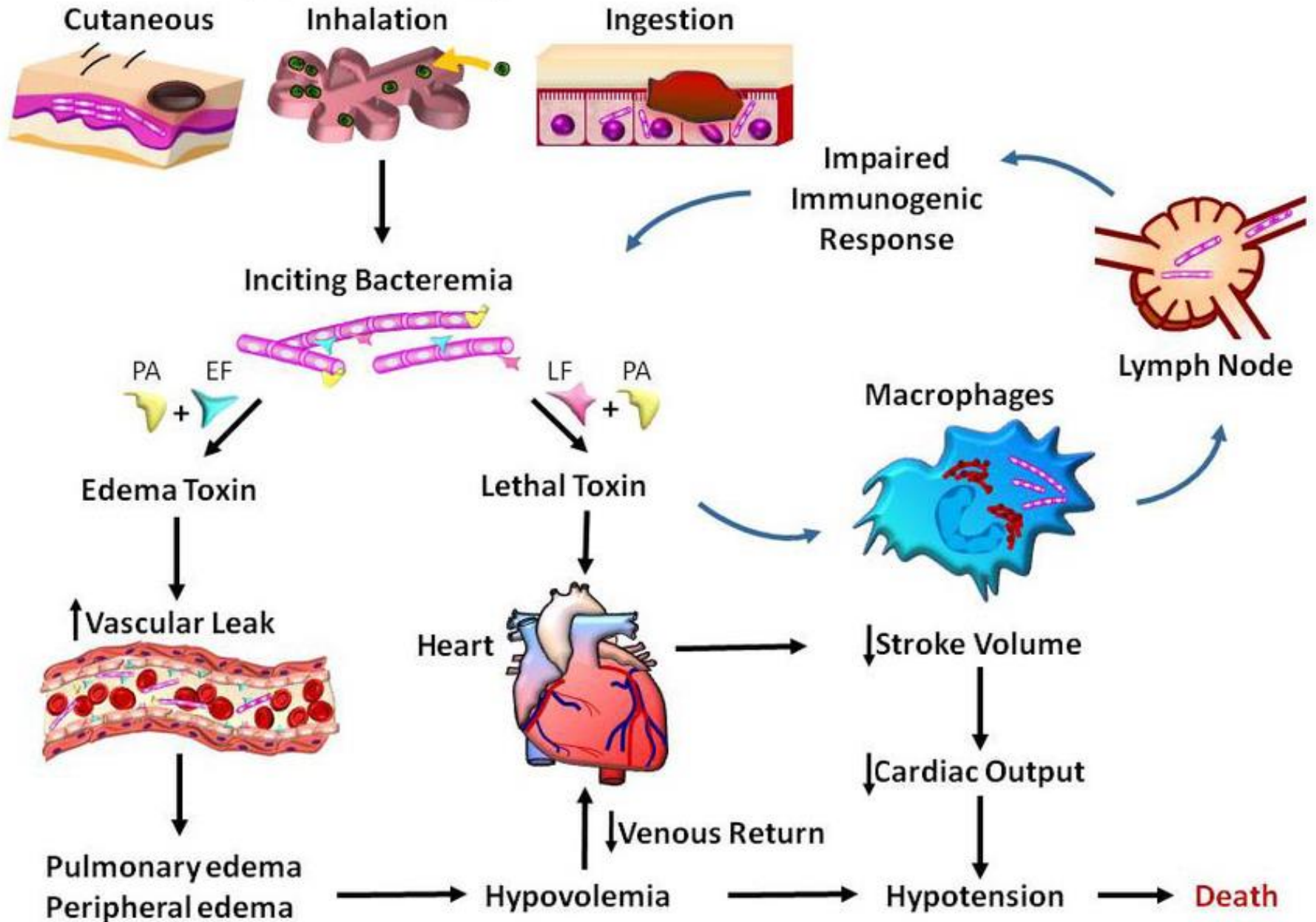
Σκελετικοί μύες

Πάγκρεας

Μακροφάγα



Anthrax Exposure



Τρόποι μετάδοσης

- **Δέρμα**- προϋπάρχει λύση συνεχείας του δέρματος
- **Γαστρεντερικό** –κατάποση μολυσμένων τροφών, κυρίως κρέας ή μολυσμένο νερό
- **Αναπνευστικό** –εισπνοή σπόρων
- **Ένεση** μολυσμένου φαρμάκου

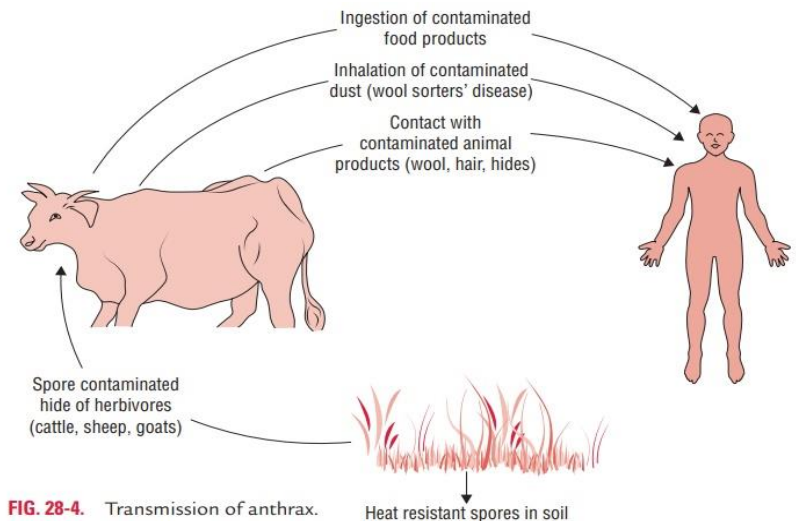


FIG. 28-4. Transmission of anthrax.

B. anthracis – Νόσος

• Δερματικός άνθρακας

- Οι σπόροι **εκβλαστάνουν** και μέσα σε **2-4 ώρες** εμφανίζεται μια οίδηματώδεις περιοχή που περιέχει βακτήρια -**Ανώδυνη βλατίδα**
 - Η βλάβη μεγαλώνει σε μέγεθος → **έλκος** → **νεκρωτική εσχάρα**
 - Μακροφάγα, ινική
- Μετανάστευση στα λεμφαγγεία – τοπικά λεμφοζίδια – πολλαπλασιασμός – συνεχής απελευθέρωση τοξινών και βακτηρίων
- **Θνητότητα** : 20% χωρίς αγωγή

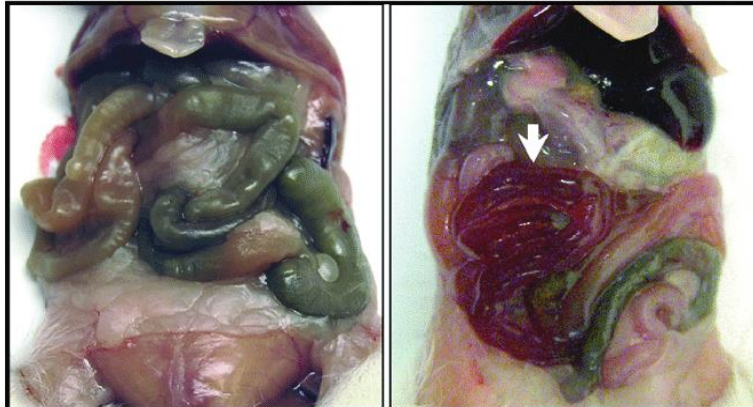


B. anthracis – Νόσος

- Γαστρεντερικός άνθρακας

- Εστιακή μέχρι διάχυτη αιμορραγική νεκρωτική εντερίτιδα του λεπτού εντέρου
- Η τάση της εντόπισης της βλάβης στις πλάκες Peyer υποδεικνύειτο ρόλο των Μ κυττάρων στη λοίμωξη
- **Θνητότητα : 100%**

A



Animal #1
Control

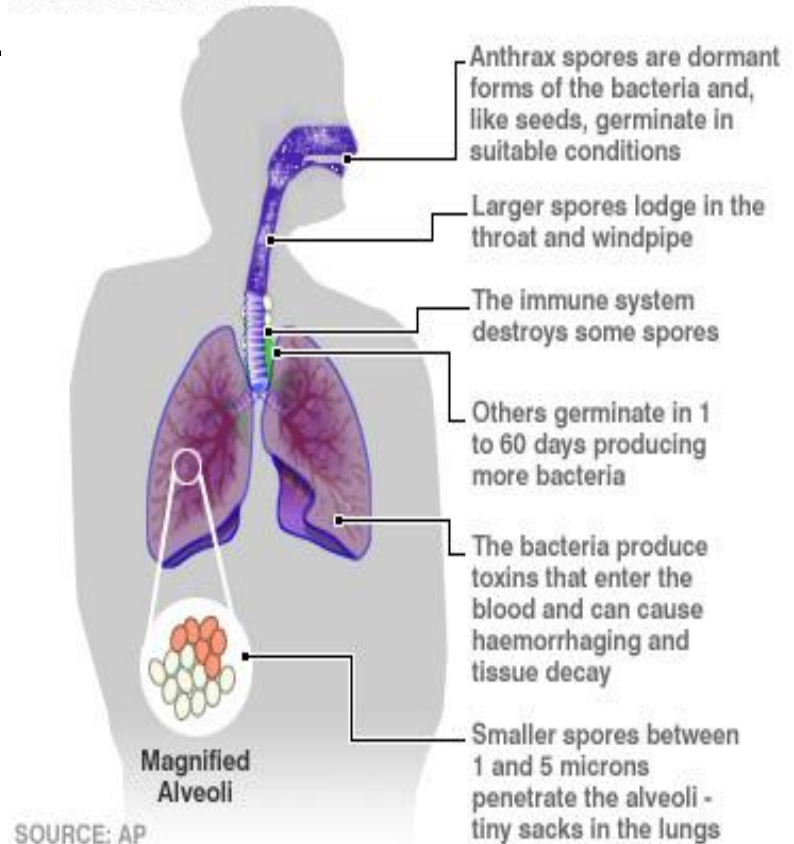
Animal #2
Infected

B. anthracis – Νόσος

• Αναπνευστικός άνθρακας

- Μη ειδικά συμπτώματα
 - Πυρετός, δύσπνοια, βήχας, θωρακικό άλγος
 - Μαζική διόγκωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου
 - Μηνιγγικά συμπτώματα

EFFECTS OF ANTHRAX



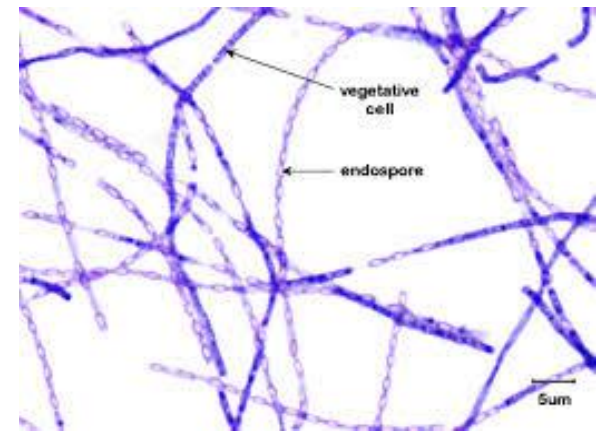
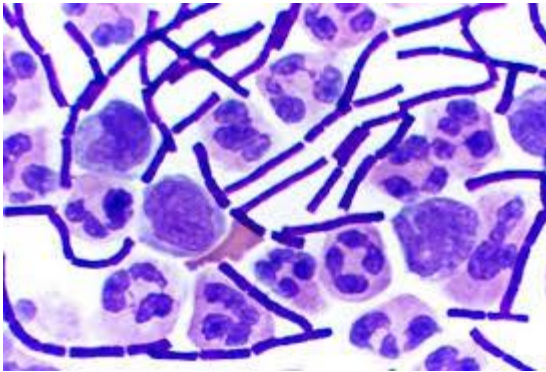
Συλλογή δειγμάτων και Εργαστηριακή Διάγνωση:

- ΠΡΟΣΟΧΗ:
- Η εργαστηριακή ασφάλεια είναι πολύ σημαντική όταν εργάζονται με υλικά ύποπτα για *Bacillus anthracis*

Συλλογή δειγμάτων και Εργαστηριακή Διάγνωση:

- Τα δείγματα συλλέγονται από την περιοχή της λοίμωξης:
 - 1. Στυλεός από **δερματική βλάβη** και **καλλιέργειες αίματος**
 - 2. Πτύελα και **καλλιέργειες αίματος**
 - 3. Γαστρικό, κόπρανα και καλλιέργειες αίματος σε εντερικό άνθρακα
- **Gram stained** από τα κλινικά δείγματα:
 - Μεγάλα gram θετικά βακτηρίδια, "Bamboo-like appearance".
- Καλλιέργεια

Συλλογή δειγμάτων και Εργαστηριακή Διάγνωση:



Θεραπεία-πρόληψη

- **Αντιβιοτική αγωγή**
 - **Πενικιλίνη, δοξυκυκλίνη**
 - Μεταφορά γονιδίων αντοχής
 - **Σιπροφλοξασίνη: θεραπεία εκλογής**
- **Έλεγχος της νόσου στα ζώα**
 - Εμβολιασμός
 - Ταφή των ζώων που πεθαίνουν
- **Εμβολιασμός σε άτομα που :**
 - Ζουν σε ενδημικές περιοχές
 - Εργάζονται με ζωϊκά προϊόντα
 - Στρατιώτες

B. cereus

B. cereus

- Χαρακτηριστικά
 - Αερόβιο βακτήριο
 - Μη ελυτροφόρο
 - **Κινητό**
 - Σπορογόνο



B. cereus

- Λοιμογόνοι παράγοντες:

- **Σπόροι**

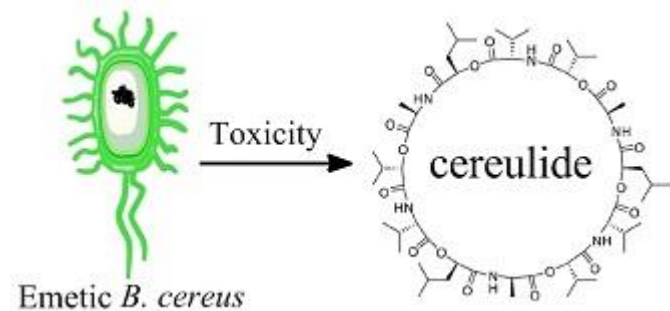
- **Εντεροτοξίνες**

- ΘΕΡΜΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ
- ΘΕΡΜΟΕΥΑΙΣΘΗΤΗ -νεκρωτική τοξίνη

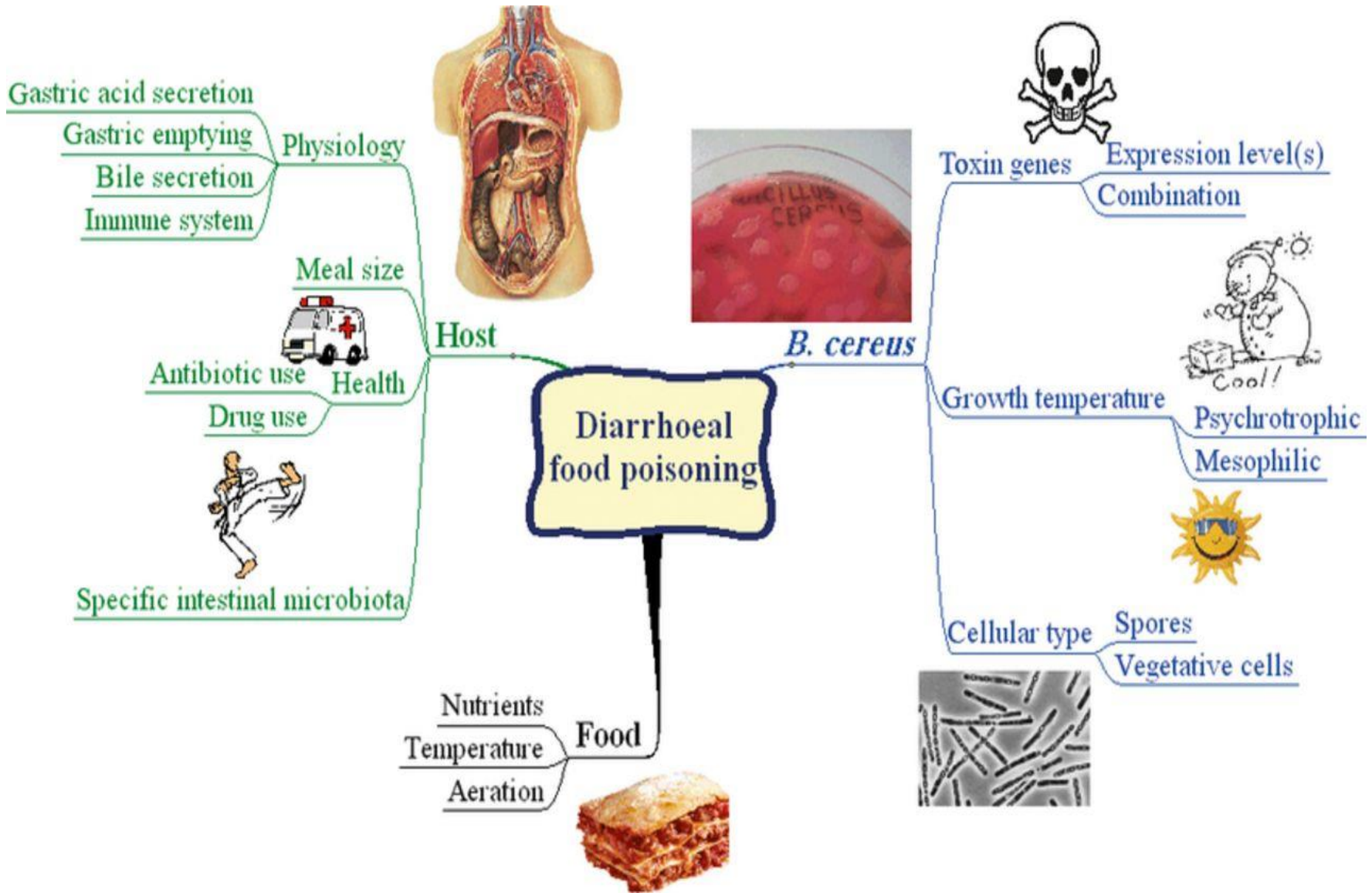
- **Αιμολυσίνες**

- cereulide

- **Λεκιθινάση (pLC)**



B. cereus



B. cereus -Κλινικά νοσήματα

- 1. Τροφική δηλητηρίαση

- **Εμετική μορφή**

- Μολυσμένο ρύζι
- Υπεύθυνη η **θερμοανθεκτική** τοξίνη
- Επώαση 1-6 ώρες
- Συμπτώματα
 - Έμετοι, ναυτία και κοιλιακό άλγος

- **Διαρροϊκή μορφή**

- Κατανάλωση μολυσμένου κρέατος, λαχανικών και σαλτσών
- Επώαση > 6 ώρες

B. cereus -Κλινικά νοσήματα

- **2. Οφθαλμικές λοιμώξεις**
 - **Πανοφθαλμίτιδα** μετά από τραυματισμό με μολυσμένο αντικείμενο
 - Πλήρης απώλεια όρασης σε 48 ώρες
- **3. Λοιμώξεις ενδοφλεβίων καθετήρων** και παροχeteύσεων
- **4. Ενδοκαρδίτιδα**
 - Σε χρήστες ναρκωτικών
- **5. Πνευμονία, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα**
 - Σε ανοσοκατεσταλμένους

Αναερόβια, σπορογόνα, gram-θετικά
βακτηρίδια

Αναερόβια, σπορογόνα, gram-θετικά βακτηρίδια

- Γένος Clostridium : 191 είδη
 - Αναερόβια σπορογόνα
 -
- 4 ιδιότητες
 - Ενδοσπόρια
 - *C. perfringens*, *C. ramosum*: σπάνια σπόροι
 - Αναερόβιος μεταβολισμός
 - *C. tertium*, *C. histolyticum* : αναπτύσσονται παρουσία O₂
 - **Αδυναμία αναγωγής των θεικών σε θειώδη**
 - **Gram –θετικό κυτταρικό τοίχωμα**
 - *C. ramosum* : χρωματίζεται gram-αρνητικό
- Αναδιοργάνωση κατάταξης με βάση την ανάλυση των γονιδιακών αλληλουχιών

Αναερόβια, σπορογόνα, gram-θετικά βακτηρίδια

Υπάρχουν παντού — παγκόσμια κατανομή

- Έδαφος, νερό, λύματα
- Μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου στα ζώα και στον άνθρωπο

Τα περισσότερα είναι **αβλαβή σαπρόφυτα**

Μερικά **σοβαρά παθογόνα**

Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι **λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, τροφική δηλητηρίαση και διάρροια** σχετιζόμενη με αντιβιοτικά

Η ικανότητα πρόκλησης νόσου οφείλεται στην ικανότητα επιβίωσης σε **δυσμενείς συνθήκες και παραγωγή πολλών τοξινών**

Κλινικά σημαντικά παθογόνα

C. tetani

- Νόσος : τέτανος

C. botulinum

- Νόσος : αλλαντίαση

C. perfringens, C. novyi, C. septicum, C. histolyticum

- Νόσος : **αεριογόνος γάγγραινα ή μυονέκρωση**

C. difficile

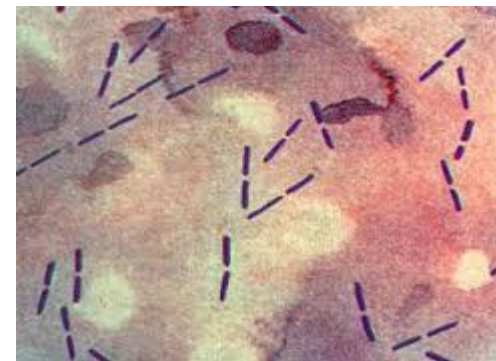
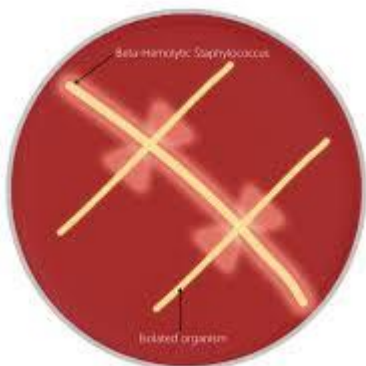
- Νόσος : κολίτιδα σχετιζόμενη με αντιβιοτικά

C. perfringens - κλωστηρίδιο το διαθλαστικό

1. επιβίωση σε δυσμενή περιβάλλοντα
2. ταχεία ανάπτυξη σε περιβάλλον πλούσιο σε θρεπτικά υλικά και πτωχά σε O₂
3. **παραγωγή** πολλών τοξινών

C. perfringens - κλωστηρίδιο το διαθλαστικό

- Μπορεί απλώς να αποικίσει τον άνθρωπο ή να προκαλέσει νόσο επικίνδυνη για τη ζωή
- **Μεγάλου μεγέθους** gram –θετικό βακτηρίδιο, με σπόρους ελάχιστα ορατούς
- **ΑΚΙΝΗΤΟ**- το μόνο κλωστηρίδιο
- Αναπτύσσεται **ταχέως** στους ιστούς και τις καλλιέργειες
- Προκαλεί **αιμόλυση**



C. perfringens- τοξίνες

TOXINS: 12 distinct types of toxins elaborated;

- **α toxin**-lethal, dermonecrotic & hemolytic
- **β, ε & ι toxins**- lethal & necrotizing
- **γ & η toxins**- minor lethal action
- **δ toxin**-lethal & hemolytic for red cells
- **θ toxin**-lethal & cytolytic
- **κ toxin**- collagenase
- **λ toxin**-proteinase & gelatinase
- **μ toxin**- hyaluronidase & **ν toxin**-deoxyribonuclease

Table 1: Classification of *C. perfringens* into types based on the major toxins produced (40).

Type	Major Toxins
A	Alpha
B	Alpha, beta, epsilon
C	Alpha, beta
D	Alpha, epsilon
E	Alpha, iota

C. perfringens- τοξίνες

- **12 τοξίνες και ένζυμα**
- **Τοξίνη α :** λεκιθινάση
 - Καταστρέφει ερυθρά, αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια και ενδοθηλιακά
 - Προκαλεί **μαζική αιμόλυση, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και αιμορραγία**, καταστροφή ιστών
- **Τοξίνη β :**
 - **Εντερική στάση** και νεκρωτικές βλάβες στο έντερο
 - **Νεκρωτική εντερίτιδα**
- **Τοξίνη ε :** προτοξίνη
 - Ενεργοποιείται από τη θρυψίνη και **αυξάνει τη διαπερατότητα στο έντερο**
 -
- **Τοξίνη ι :**
 - **Νεκρωτική δράση** και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα

C. perfringens- τοξίνες

- **Εντεροτοξίνη**

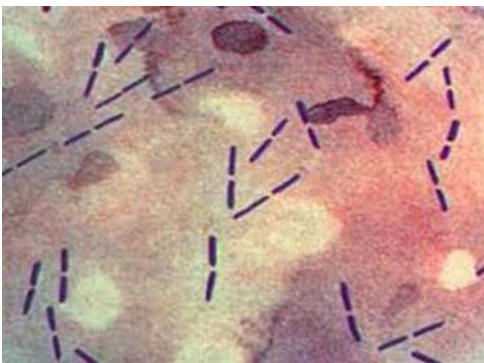
- Παράγεται από **τα στελέχη τύπου A**
- Παράγεται κατά τη φάση της **μετάβασης** από τα βλαστικά κύτταρα στους σπόρους
- Το αλκαλικό περιβάλλον του λεπτού εντέρου βοηθάει τη σπορογονία
 - **Αυξάνει τη διαπερατότητα του εντέρου** → απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών
 - **Έχει δράση υπεραντιγόνου** → διεγείρει τα T λεμφοκύτταρα

C. perfringens- Επιδημιολογία

- Αποτελούν μέρος της **φυσιολογικής χλωρίδας** του **εντέρου** στα ζώα και στον άνθρωπο
 - Τα στελέχη τύπου B-E δεν επιβιώνουν στο έδαφος
 - Τα στελέχη τύπου A προκαλούν τις περισσότερες λοιμώξεις
- Πολύ διαδεδομένα στη φύση ιδίως στο **έδαφος και το νερό**
- Οι σπόροι παραμένουν βιώσιμοι για μεγάλα χρονικά διαστήματα

Case

- Νεαρός άνδρας προσέρχεται μετά από ατύχημα στα επείγοντα. Εμφανίζει εκτεταμένο **τραύμα μαλακών μορίων** και **ανοιχτό κάταγμα στο δεξιό άκρο**. Την επομένη εμφανίζει πυρετό 38°C, εφύδρωση, ανησυχία και ταχυκαρδία. Το πόδι είναι διογκωμένο, ορώδες υγρό εκκρίνεται από το τραύμα ενώ συνυπάρχει κριγμός.
- Εργαστηριακά : Αιματοκρίτης 20% και αυξημένη χολερυθρίνη στον ορό
- Gram χρώση από το υλικό του τραύματος:
 - Μεγάλα Gram θετικά βακτηρίδια και απουσία ουδετεροφίλων
 - κ/α : σε αερόβιες συνθήκες αρνητική
 - κ/α σε αναερόβιες συνθήκες απομόνωση *C. perfringens*



Gram χρώση από το υλικό του τραύματος

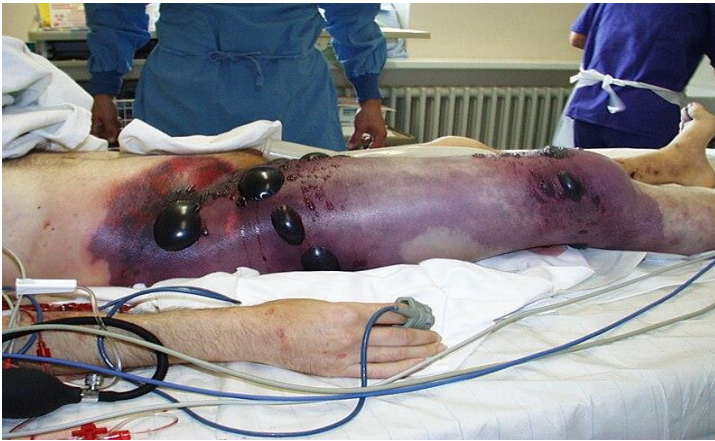
Λοιμώξεις μαλακών μορίων

- **Κυτταρίτιδα**
- **Περιτονίτιδα ή πυώδη μυοσίτιδα**
- **Μυονέκρωση ή αεριογόνος γάγγραινα**
 - Πλήρες λοιμογόνο δυναμικό των τοξινών
 - Έναρξη : έντονος πόνος σε μία εβδομάδα από την εισαγωγή των κλωστηριδίων
 - Ακολουθεί :
 - Εκτεταμένη νέκρωση των μυών
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Θάνατος εντός 2 ημερών
 - Στο νεκρωμένο ιστό υπάρχει **αέριο**



Μυονέκρωση ή αεριογόνος γάγγραινα

- Στους νεκρωμένους ιστούς υπάρχει αέριο, από το μεταβολισμό του βακτηρίου -αεριογόνος γάγγραινα

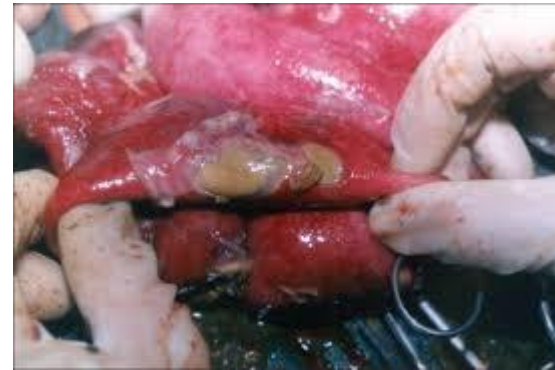


Τροφική δηλητηρίαση

- Κατανάλωση προϊόντων κρέατος μολυσμένων από μεγάλους αριθμούς κλωστηριδίων : 10^8 - 10^9 τύπου A
- Επώαση : 8-24 ώρες
- Κλινικά συμπτώματα
 - **Κοιλιακές κράμπες και υδαρή διάρροια**
 - ΟΧΙ πυρετός, ναυτία και έμετοι

Νεκρωτική εντερίτιδα ή pig-bel

- Οξεία νέκρωση της **νήστιδας**
 - Τοξίνη β
 -
- Οξύ κοιλιακό άλγος
- Έμετοι
- Αιματηρή διάρροια
- Διάτρηση εντέρου
- Περιτονίτιδα και shock
 - Θνητότητα :50%
 - Υπεύθυνη η β-τοξίνη που παράγει το κλωστηρίδιο τύπου C





Atherosclerosis



Colon cancer

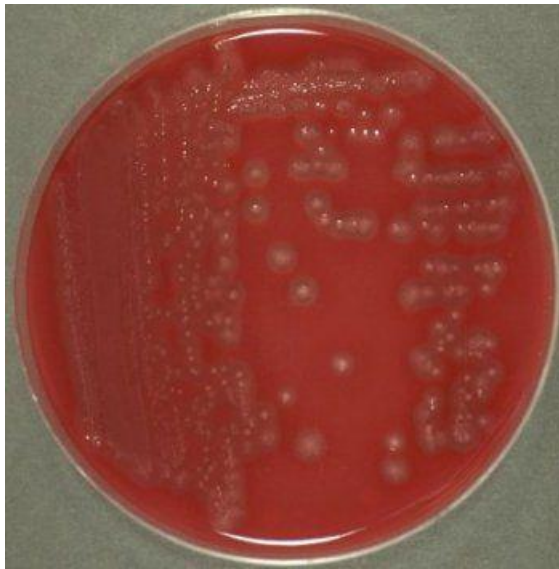


Diabetes

Patients with these diseases are more prone to developing gas gangrene

Εργαστηριακή διάγνωση

- Επιβεβαιωτικό μόνο ρόλο, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει αμέσως
 - ανεύρεση στη μικροσκόπηση κλινικών δειγμάτων **gram-θετικών βακτηριδίων, απουσία λευκοκυττάρων**
- Τα κλωστηρίδια καλλιεργούνται εύκολα στα θρεπτικά υλικά



Θεραπεία

- **Χειρουργικός καθαρισμός**
- Μεγάλες δόσεις **πενικιλίνης**
- Θεραπεία με υπέρβαρο **οξυγόνο**
- Θνητότητα :40-100%

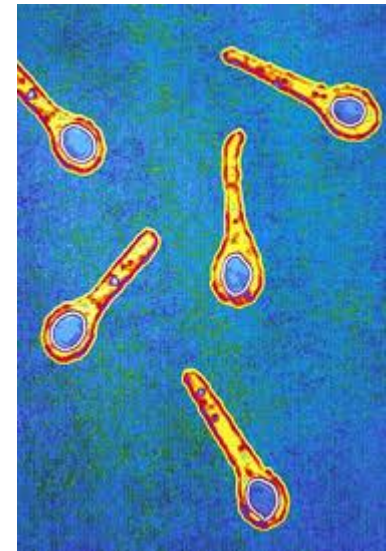
Κλωστηρίδιο του τετάνου
C. tetani

Clostridium tetani

- Ανευρίσκεται στο **χώμα** και στο **γαστρεντερικό** των θηλαστικών
- Προκαλεί τον **τέτανο**, μια **νευρομυική νόσο**
- Πιο συχνά σε :
 - Υπερήλικες
 - Χρήστες IV ουσιών
 - Νεογνά σε αναπτυσσόμενες χώρες

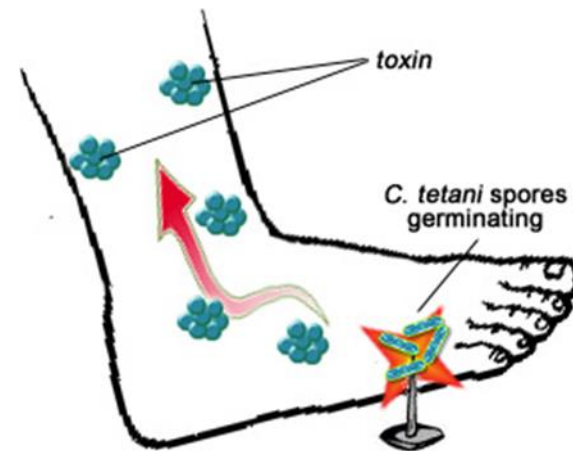
Clostridium tetani

- Μεγάλο, κινητό, σπορογόνο βακτήριο
 - Παράγει στρογγυλούς, **τελικούς σπόρους**- πλήκτρο τυμπάνου
- Καλλιεργείται **δύσκολα** επειδή είναι αρκετά ευαίσθητο στο οξυγόνο



Παθογόνος δράση

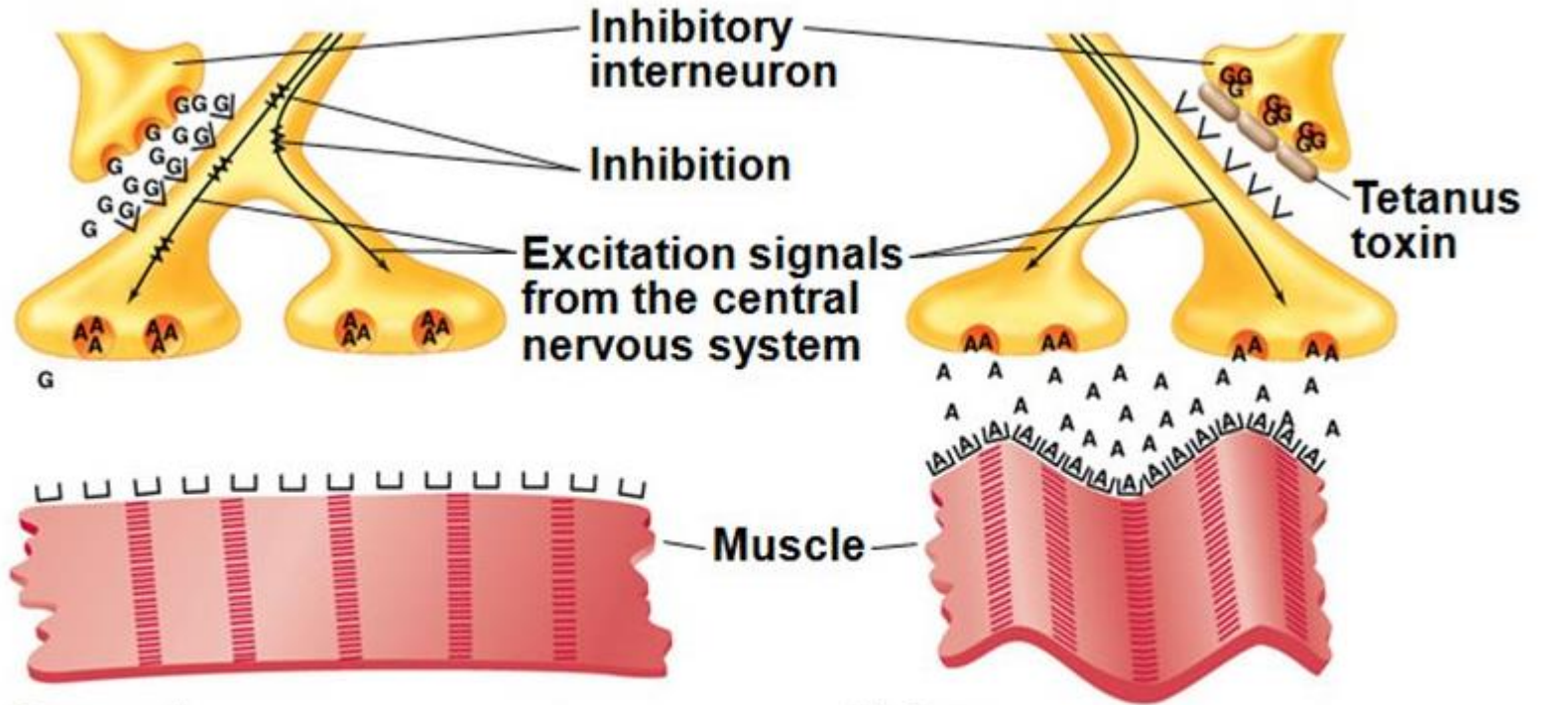
- Οι σπόροι εισέρχονται μέσω
 - Ενός τραύματος
 - Εγκαύματος
 - Κρυοπαγήματα
- Οι αναερόβιες συνθήκες είναι ιδανικές για την εκβλάστηση των σπόρων



Παθογόνος δράση

- Παράγει δύο τοξίνες
 - **Τετανολυσίνη-αιμολυσίνη**
 - **Τετανοσπασμίνη- νευροτοξίνη**
 - Παράγεται κατά τη **στατική φάση** ανάπτυξης και απελευθερώνεται με τη **λύση του κυττάρου**.
 - Μεταφέρεται μέσω των νευραξόνων στους κινητικούς νευρώνες-νωτιαίο μυελό
 - Αδρανοποιεί **πρωτεΐνες** που ρυθμίζουν την απελευθέρωση των ανασταλτικών **νευροδιαβιβαστών γλυκίνης και γ-αμινοβουτυρικού οξέος-GABA**
 - **Υπερδιέγερση των κινητικών νευρώνων που οδηγεί σε σπαστική παράλυση**

Δράση της τοξίνης του τετάνου



Normal

Glycine (G) release from inhibitory interneurons stops acetylcholine (A) release and allows relaxation of muscle

Tetanus

Tetanus toxin binds to inhibitory interneurons, preventing release of glycine (G) and relaxation of muscle

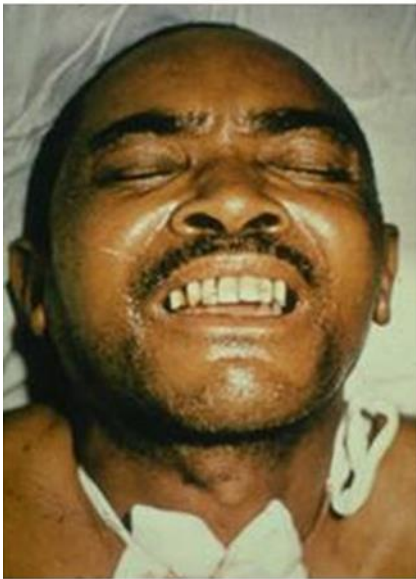
Case

- Άνδρας 45 χρονών, προσέρχεται στα ΤΕΠ με **μυικούς σπασμούς**, ιδιαίτερα εμφανείς στους **μυς της γνάθου**- δεν μπορεί να κλείσει το στόμα . Οι σπασμοί άρχισαν όπως αναφέρει την **προηγούμενη μέρα** στους μυς του **κάτω άκρου**. Από το ιστορικό αναφέρει ότι πριν **6 μέρες υπέστη ένα διατιτραίνον τραύμα στο πόδι από τη μηχανή του γκαζόν**. Και ενώ φαίνεται ήρεμος, με το απότομο κλείσιμο μιας πόρτας εκδηλώνει **γενικευμένους σπασμούς με οπισθότονο**. Το τραύμα στο πόδι δεν είναι ιδιαίτερα ορατό χωρίς οίδημα και ερυθρότητα
- Από τι πάσχει ο ασθενής

Κλινικές μορφές

- Γενικευμένος τέτανος

- Προσβολή μασητήρων μυών - **τριγμός**
- Προσβολή προσωπικών μυών- **σαρδόνειος γέλωας**
- Σπασμός της ράχης- **οπισθότονος**
- **Προσβολή αυτόνομου νευρικού συστήματος**
 - Αρρυθμίες, έντονη εφίδρωση, αφυδάτωση, διακυμάνσεις αρτηριακής πίεσης



Κλινικές μορφές

- **Τοπικός τέτανος**

- Οι μυικοί σπασμοί περιορίζονται στους μύες της αρχικής λοίμωξης

- **Κεφαλικός τέτανος**

- Πρόγνωση κακή

- **Νεογνικός τέτανος**

- Λοίμωξη του κολοβώματος του ομφάλιου λώρου
- Θνητότητα: 90%

Θεραπεία-πρόληψη

- Κοτριμοξαζόλη
- Αντιτετανικό ορό-ανθρώπινη αντιτετανική ανοσοσφαιρίνη
- Εμβολιασμός

Προηγούμενοι εμβολιασμοί	Τραύμα μικρό-καθαρό	Τραύμα μικρό-καθαρό	Τραύμα μεγάλο-ρυπαρό	Τραύμα μεγάλο-ρυπαρό
	Εμβόλιο	Ορός	Εμβόλιο	Ορός
Αγνωστος	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι
0-1 δόση	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι
2 δόσεις	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
3 ή περισσότερες	Όχι *	Όχι	Όχι **	Όχι

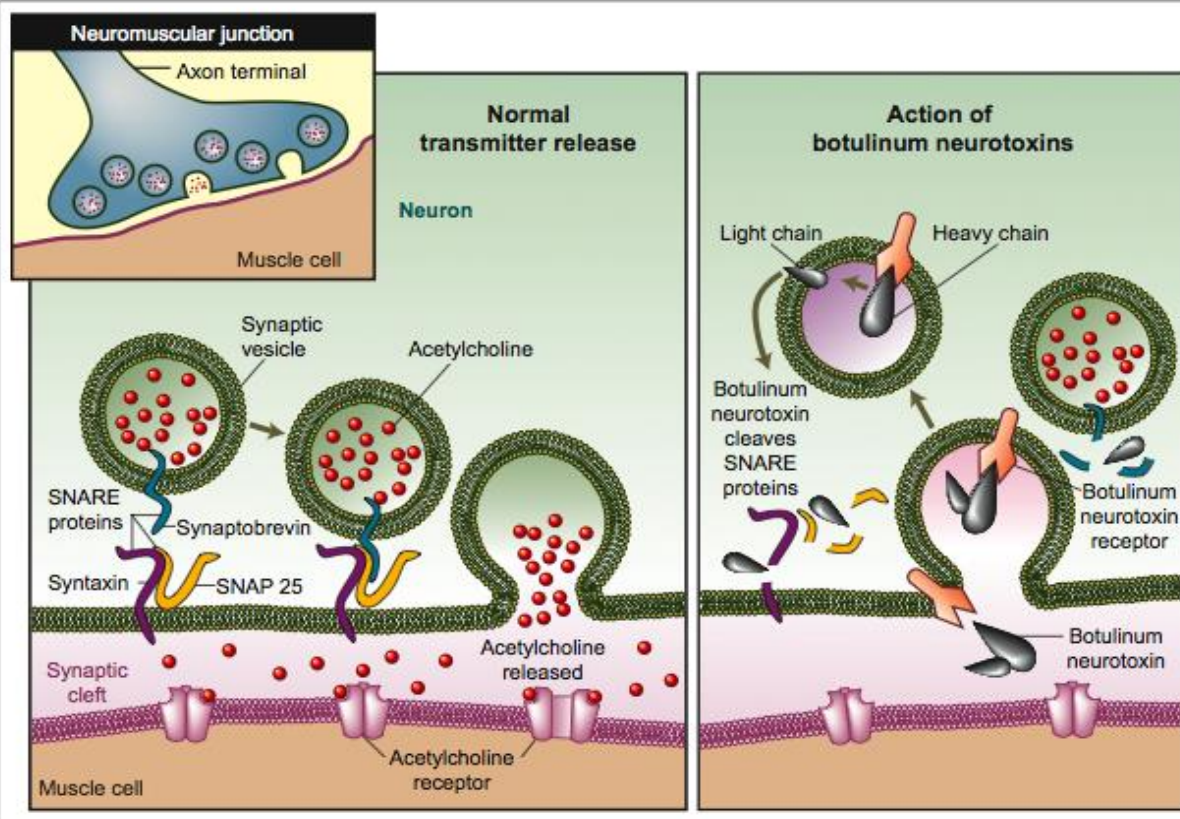
- Εμβόλιο (μονοδύναμο) τετάνου (TT)
- Εμβόλιο (διδύναμο) τετάνου - διφθερίτιδας (TD)
- **Εμβόλιο (διδύναμο) τετάνου - διφθερίτιδας τύπου ενηλίκων (Td)**
 - Αρχικός εμβολιασμός: Χορηγείται σε 3 δόσεις των 0,5 ml, με ένα μεσοδιάστημα 4 έως 8 εβδομάδων μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης δόσης και 6 έως 12 μηνών μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης δόσης.
 - Αναμνηστικός εμβολιασμός: Μία απλή δόση ενίσχυσης των 0,5 ml κάθε 10 χρόνια.
- **Εμβόλιο (τριδύναμο) τετάνου - διφθερίτιδας - ακυτταρικό κοκκύτη (DTaP)**
 - Μικρότερη ηλικία χορήγησης είναι οι 6 εβδομάδες και χορηγείται σε 4 δόσεις σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα. Η 4η δόση μπορεί να γίνει τον 15ο μήνα ζωής εφόσον έχουν συμπληρωθεί 6 μήνες μετά την 3η δόση.

- Εμβόλιο (τετραδύναμο) τετάνου - διφθερίτιδας - ακυτταρικό κοκκύτη - πολιομυελίτιδας τύπου ενηλίκων (Tdap-IPV)
- Πολυδύναμα εμβόλια:
- Τα πολυδύναμα εμβόλια* προτιμώνται γιατί πλεονεκτούν έναντι των ολιγοδυνάμων (καλύτερη εμβολιαστική κάλυψη, ανοσοποίηση έναντι πολλών αντιγόνων και με λιγότερα τρυπήματα).
- **Το DTaP** διατίθεται στην Ελλάδα σε συνδυασμό με άλλα εμβόλια ως **τετραδύναμο** (DTaP-IPV), **πενταδύναμο** (DTaP-IPV-Hib) και ως **εξαδύναμο** (DTaP-IPV-Hib-HepB).
- *DTaP: Τετάνου - Διφθερίτιδας - Ακυτταρικό Κοκκύτη, IPV: Εμβόλιο πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο, Hib: Εμβόλιο αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου B συζευγμένο, HepB: Εμβόλιο ηπατίτιδας Β.

Clostridium botulinum

- *Clostridium botulinum* : ετερογενής ομάδα μεγάλου μεγέθους gram-θετικών, σπορογόνων αναεροβίων βακτηρίων
- Τέσσερις ομάδες με φαινοτυπικές μεθόδους
- **Αλλαντίαση**
 - Αλλαντική τοξίνη
 - Επτά αντιγονικοί τύποι : A-G
 - Η νόσος σχετίζεται με τους τύπους A,B,E,F





toxin

- **Επτά αντιγονικά διαφορετικές τοξίνες : A- G**
 - **Νόσος : A, B, E, F**
- **Αδρανοποιεί τις πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την έκκριση της ακετυλοχολίνης**
 - **Χαλαρή παράλυση**

Case

- Μία γυναίκα εμφανίζεται στα επείγοντα και αναφέρει **διπλωπία, δυσκολία ομιλίας, ξηροστομία και γενικευμένη αδυναμία**. Μία μέρα πριν κατανάλωσε φασόλια που **είχε κονσερβοποιήσει η ίδια**. Κατά την εξέταση παρατηρείται κατιούσα **παράλυση των κρανιακών νεύρων** των άνω άκρων και του κορμού ενώ σε λίγο αρχίζει παράλυση των αναπνευστικών μυών και διασωληνώνεται.
 - Από τι πάσχει
 - Ποιος ο μηχανισμός της νόσου
 - Γιατί το τρόφιμο της προκάλεσε τη συγκεκριμένη νόσο



Κλινική εικόνα

- **Τροφιμογενής αλλαντίαση**
 - κατανάλωση οικιακών κονσερβών τροφίμων με **προσχηματισμένη τοξίνη** - A, B και συντηρημένων ψαριών-E
- **Συμπτώματα**
 - Αδυναμία, ζάλη
 - Θόλωση της όρασης, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος
 - Αμφοτερόπλευρη χαλαρή παράλυση
 - Θάνατος από αναπνευστική παράλυση

Κλινική εικόνα

- **Βρεφική αλλαντίαση**
 - Τρόφιμα μολυσμένα με σπόρους-μέλι
 - Πολλαπλασιασμός βακτηρίου στο έντερο και παραγωγή τοξίνης
 - Στους ενήλικες δεν επιβιώνει ο μικροοργανισμός στο έντερο
 - Στα βρέφη (1-6 μηνών) δεν υπάρχει η ανταγωνιστική μικροβιακή χλωρίδα
- **Μη ειδικά** συμπτώματα – αδύναμο κλάμα
- Μπορεί να εξελιχθεί σε χαλαρή παράλυση και αναπνευστική ανακοπή
- Θνητότητα 1-2%

Κλινική εικόνα

- **Τραυματική αλλαντίαση**
- **Αναπνευστική αλλαντίαση-βιοτρομοκρατία**

Διάγνωση

- Παρουσία **τοξίνης** στο υπεύθυνο **τρόφιμο**
- Παρουσία **τοξίνης** στα **κόπρανα**, το **γαστρικό υγρό** ή τον **ορό του ασθενούς**
- Ευαισθησία 60%

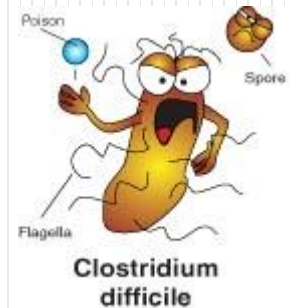
- κ/α
- Θέρμανση του δείγματος στους 80⁰ C και θέρμανση σε εμπλουτισμένα θρεπτικά υλικά και αναερόβιες συνθήκες

Θεραπεία

- Αναπνευστική υποστήριξη
- Μετρονιδαζόλη ή πενικιλίνη
- Τριδύναμη αντιτοξίνη -Α,Β,Ε

C. difficile- κλωστηρίδιο το δύσκολο

Μία νόσος της εποχής των
αντιβιοτικών



Ιστορικά στοιχεία

- **1935:** Καλλιεργήθηκε από φυσιολογικά νεογνά
-
- **1960's :** Διάρροια μετά από αντιβιοτική αγωγή
“**Staphylococcal Colitis**”
- **1970's :** “**Clindamycin Colitis**”
- **1978:** Το *C. difficile* προκαλεί hospital/antibiotic-associated diarrhea
- Hall, J.C. and O'Toole E. 1935. Am J Dis Child. 49: 390-402
- Gorbach S.L. 1999. NEJM.341: 1689-1691

Το πρόβλημα των λοιμώξεων με *C. difficile*

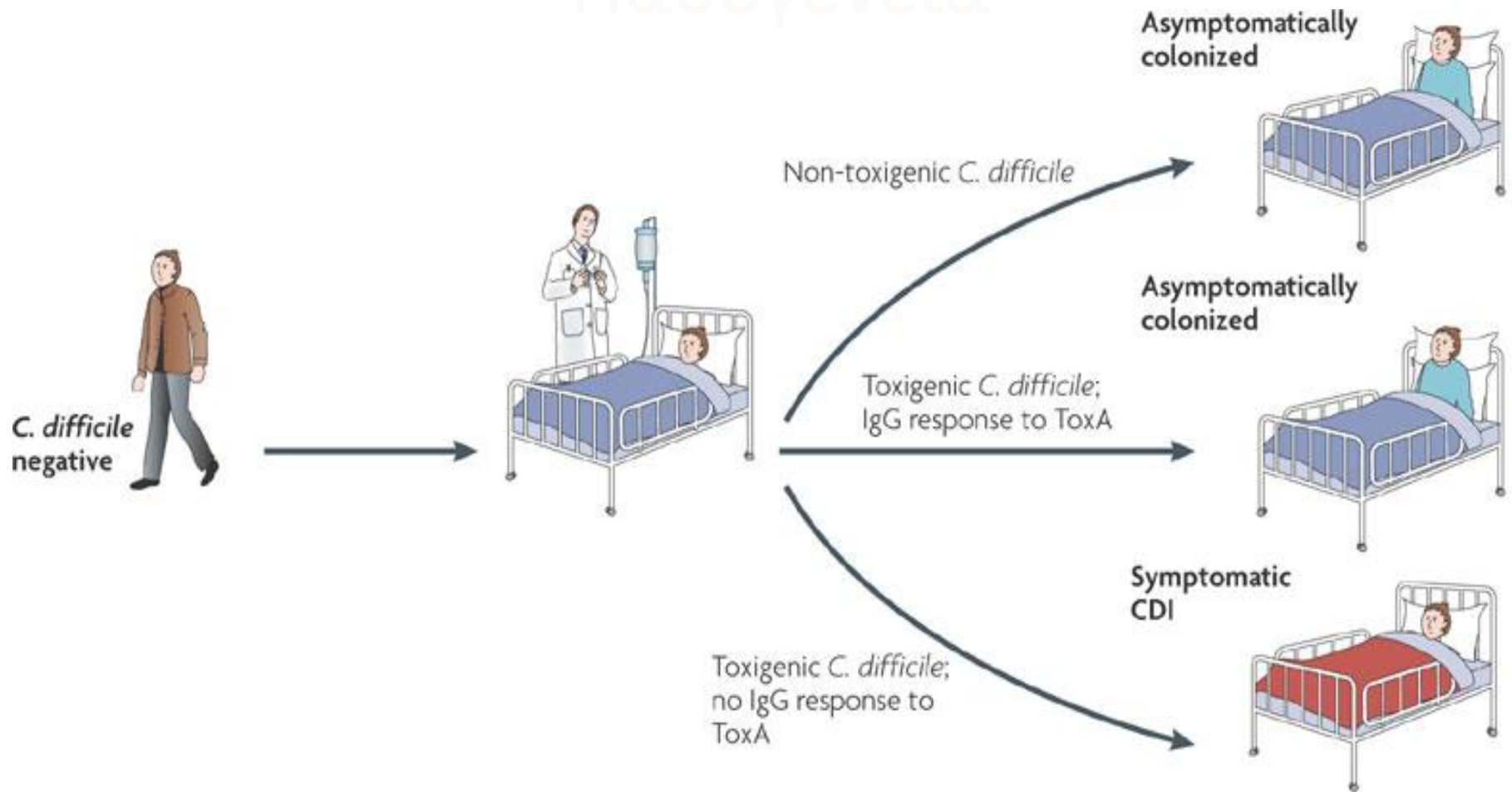
- Το πιο συχνό αίτιο ενδονοσοκομειακού **διαρροϊκού συνδρόμου** σε αναπτυγμένες χώρες και **ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας** από αντιβιοτικά
 - Τα περιστατικά αυξάνουν στην **κοινότητα**
- Υψηλή **νοσηρότητα και θνητότητα (>65 χρονών)**
- Υψηλό ποσοστό υποτροπών
 - Επαναλαμβανόμενη **αντιβιοτική αγωγή και νοσηλεία**
- Μικροεπιδημίες σε μονάδες φροντίδας υγείας

C. difficile : ΝΕΑ στελέχη

BI/NAP1 (PCR ribotype 027 και toxinotype III)

- Από το 2000 εμφανίζονται **νέα, πιο λοιμογόνα στελέχη**
 - Αυξημένη παραγωγή τοξινών : 16-23 φορές
 - Παραγωγή της **binary toxin –δυναδική τοξίνη**
 - Διάγνωση του στελέχους
 - Άγνωστη η κλινική σημασία
 - Υπερπαραγωγή σπόρων
 - Αυξημένη αντοχή στις **φλουοροκινιλόνες**
 - Ευρεία χρήση αυτών υπεύθυνη για την εμφάνιση του στελέχους
- **Ευρύτερο φάσμα ασθενών**
 - Παιδιά
 - Έγκυες
 - Άλλα υγιή άτομα
- **Γρήγορη εξέλιξη σε σηπτικό σοκ**

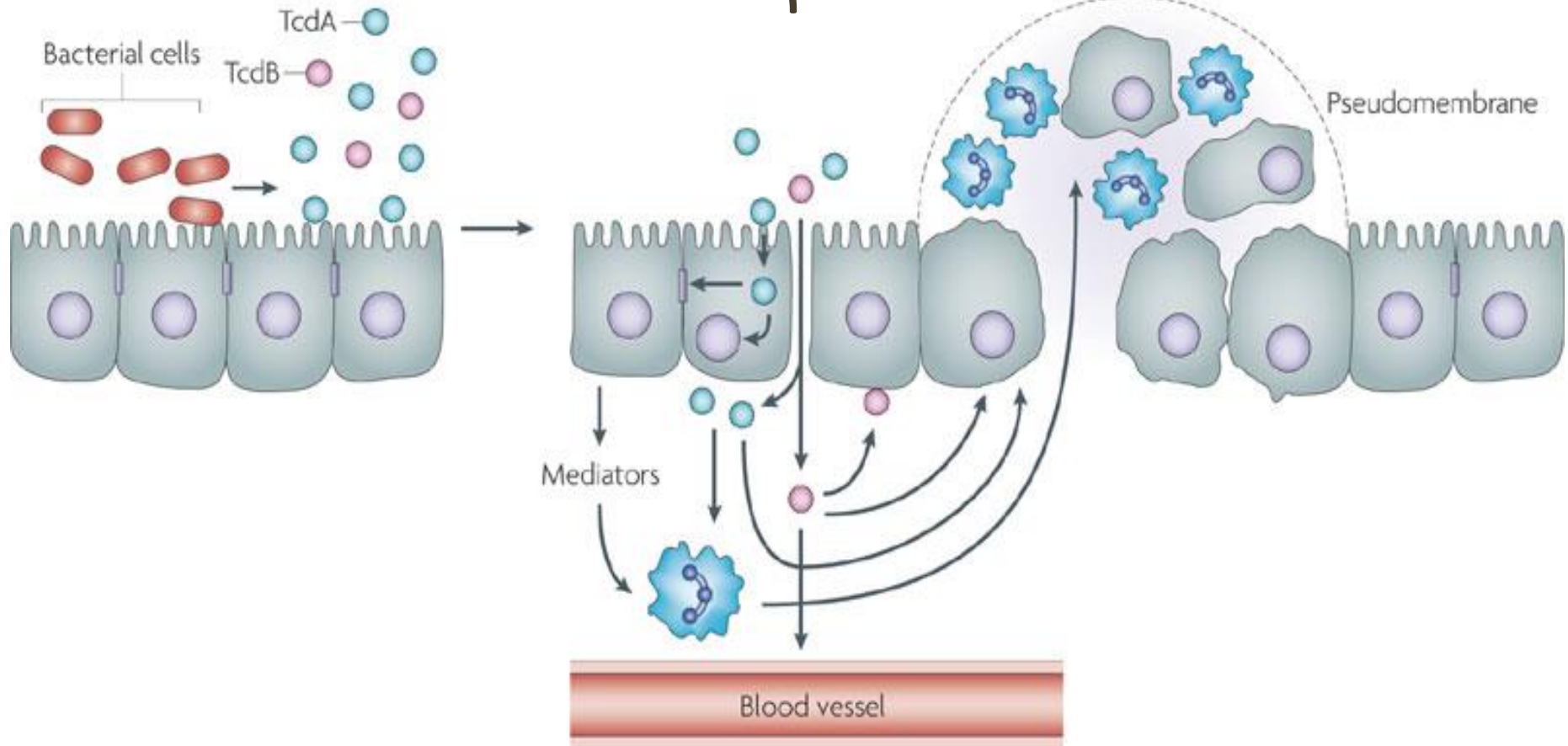
Παθογένεια



C. difficile : Παθογένεια

- Παράγει **2 τοξίνες**
 - **Εντεροτοξίνη-τοξίνη A**
 - Έλκει χημειοτακτικά **ουδετερόφιλα** στον ειλεό με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροκινών
 - Διασπά τα στεγανά διακυττάρων συνδέσεων με αποτέλεσμα την **αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού τοιχώματος** και επομένως την εμφάνιση διάρροιας
 - **Κυτταροτοξίνη -τοξίνη B**
 - **αποπολυμερισμό ακτίνης** με αποτέλεσμα την καταστροφή του κυτταροσκελετού
- **Πρωτεΐνες της επιφανειακής στιβάδας του βακτηρίου**
 - Προσκόλληση στα κύτταρα του βλεννογόνου

Παθογένεια



Εντεροτοξίνη Α: Εισέρχεται στα κύτταρα του ειλεού και προκαλεί κυτταροσκελετικές αλλαγές που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο και παραγωγή φλεγμονωδών ουσιών οι οποίες έλκουν τα PNC.

Κυτταροτοξίνη Β : πολυμερισμό της ακτίνης

Αντιμικροβιακά που σχετίζονται με CD λοίμωξη

Σχετίζονται πολύ συχνά	Σχετίζονται λιγότερο συχνά	Σχετίζονται σπάνια
Clindamycin Ampicillin Amoxicillin Cephalosporins Fluoroquinolons	Sulfa Macrolides Carbapenems Other penicillins	Aminoglycosides Rifampin Tetracycline Chloramphenicol

- Μεταξύ των **συμπτωματικών** ασθενών με **CDI**:
 - **96%** χρήση αντιβιοτικών μέσα σε **14 μέρες** πριν την έναρξη
 - **100%** χρήση αντιβιοτικών μέσα στους **3 προηγούμενους μήνες**
- **20%** των ενδονοσοκομειακών ασθενών αποικίζονται με ***C. difficile***

C. difficile : κλινική εικόνα

- Ήπια νόσος
 - Ήπια κοιλιακά άλγη
 - Ενδοσκοπικά :διάχυτη μη ειδική κολίτιδα
- Μέτρια νόσος
 - πυρετός, αφυδάτωση, ναυτία, έμμετοι, ανορεξία, κοιλιακό άλγος
 - Ήπια λευκοκυττάρωση, πυοσφαίρια στα κόπρανα
 - Ενδοσκοπικά : διάχυτη ανομοιογενής κολίτιδα

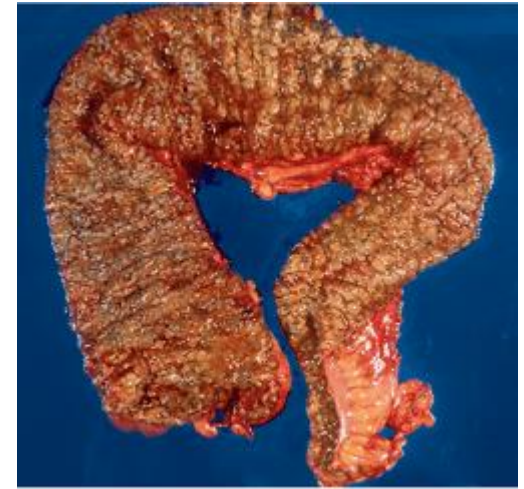
C. difficile : κλινική εικόνα

- **Σοβαρή νόσος**

- Έντονη διάρροια ή χωρίς διάρροια
- Κοιλιακό άλγος
- Πυρετός και λευκοκυττάρωση
- Σημεία περιτονίτιδας

- **Κεραυνοβόλος κολίτιδα**

- 2-3% των ασθενών
- Ιλεός, ρήξη εντέρου και θάνατος
- Υψηλός πυρετός, έντονη λευκοκυττάρωση >40.000
- Θεραπεία χειρουργική



Διάγνωση των λοιμώξεων από *C.difficile*

- **Challenges**
- Αδυναμία των διαγνωστικών μεθόδων να διαχωρίσουν τον αποικισμό από τη λοίμωξη
 - **8-20%** των ενδονοσοκομειακών ασθενών αποικίζονται
 - **50 %** των νεογνών αποικίζονται
 - **2 %** των φυσιολογικών ατόμων αποικίζονται

Το κλειδί : Κατάλληλο δείγμα

Μόνο **διαρροϊκά** κόπρανα

Stick test for stool consistency

“If it ain’t loose, it’s of no use”

“If the stick stands, the test is banned

If the stick falls, test them all”

Το κλειδί : Κατάλληλο δείγμα

- Όχι ασυμπτωματικοί ασθενείς (≥ 3 /ημερησίως)
- Μόνο ένα δείγμα
- Ο έλεγχος γίνεται για διάγνωση και όχι για “**test-of-cure**”
- Ένα δείγμα ανά 7 ημέρες
- Όχι σε παιδιά < 1 έτους

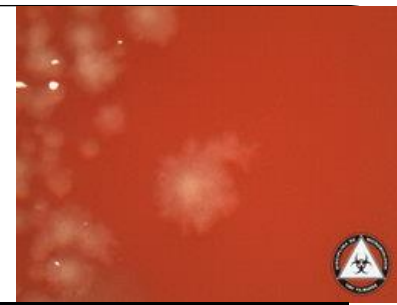
Εργαστηριακή Διάγνωση



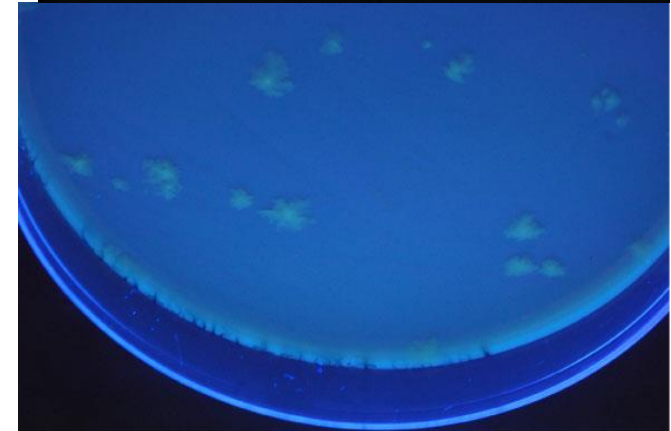
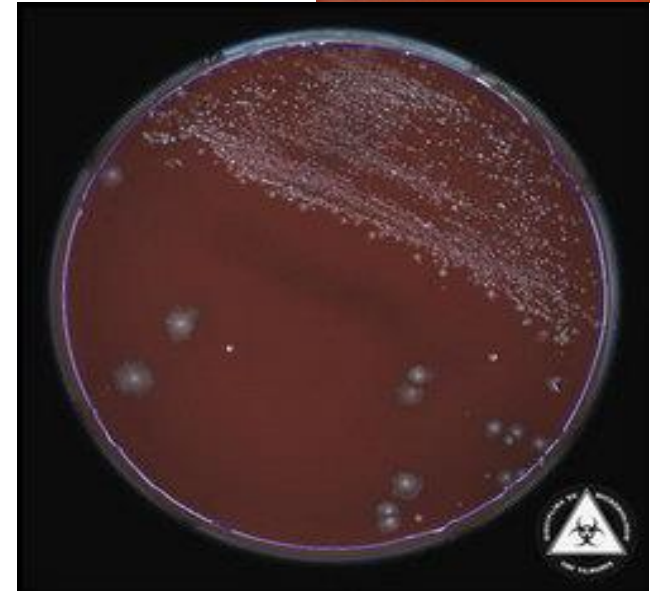
Laboratory
Diagnosis

- Καλλιέργεια-1979
 - Ανάγκη ελέγχου τοξινογόνων στελεχών - αρχές δεκαετίας 1980
- Solid phase EIA για την τοξίνη A και A+B -1991
- Ανοσοχρωματογραφική EIA (IC) για τη γλουταμική δευδρογονάση (GDH)-2008
 - 30 min
- PCR

Καλλιέργεια *C.difficile*



- **CCFA medium** : cycloserine, cefoxitin, fructose
 - *C.difficile* ζυμώνει τη φρουκτόζη
- Ύποπτες αποικίες σε ζωμό για 48 ώρες
- Test για παραγωγή τοξίνης
- **CCFA-HT** (Anaerobe Systems, Morgan Hill, CA) : cycloserine, cefoxitin, fructose agar με λυσοζύμη
- **CHROMagar**



6. Μοριακές μέθοδοι

- Δεν διαχωρίζουν τη λοίμωξη από τον αποικισμό

το μεγάλο μειονέκτημα

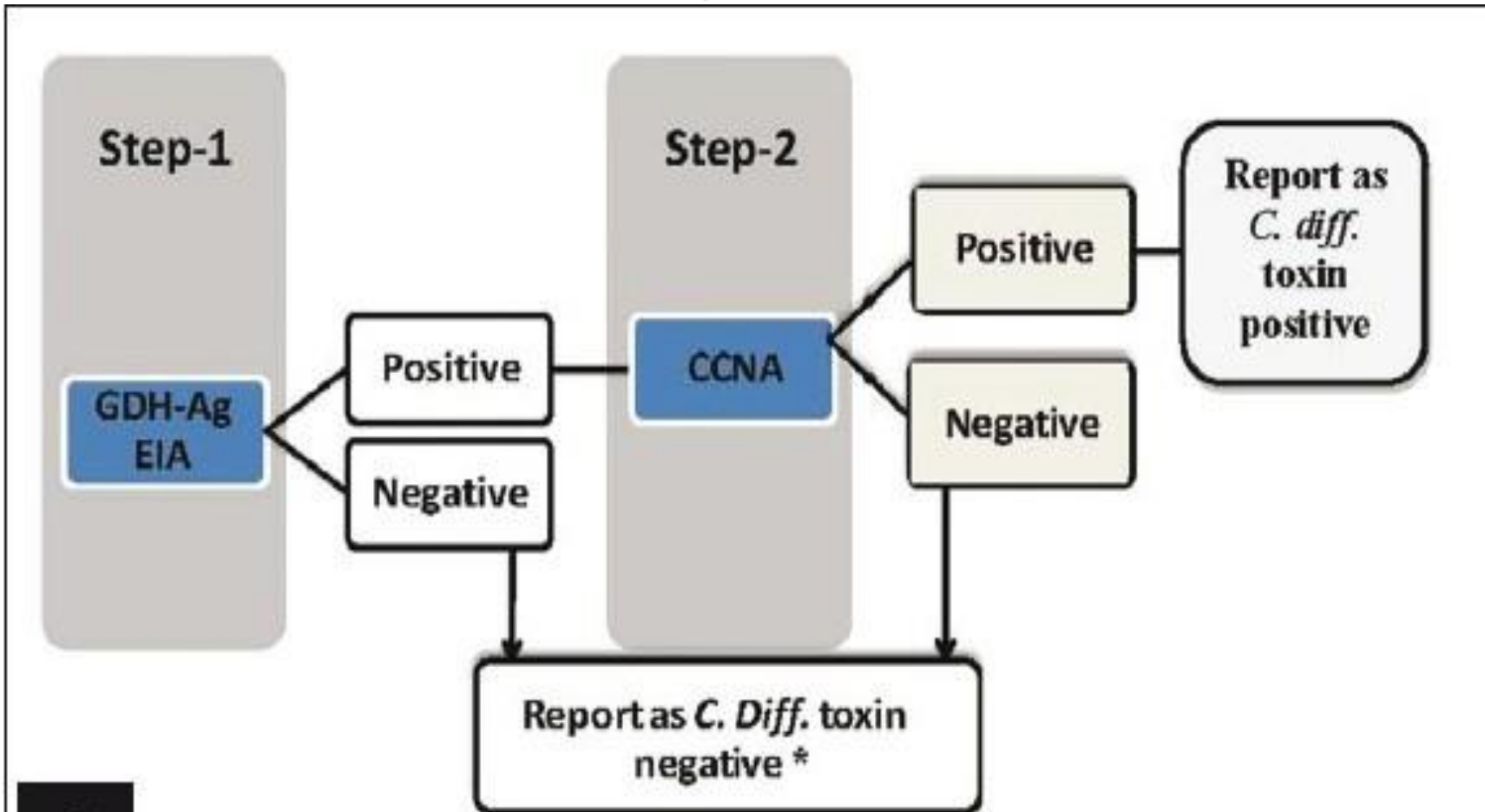
- **Αποικισμός σε ηλικιωμένους : 10–20%**
 - IgG προστατευτικά για CDI
- **Υποτροπή λοίμωξης μετά τη θεραπεία (30 μέρες)**
- **Αποικισμός μετά τη θεραπεία**

Αλγόριθμος δύο βημάτων

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

SHEA : Society of healthcare Epidemiology of America

IDSA : Infectious Diseases Society of America



C. difficile : Testing algorithm

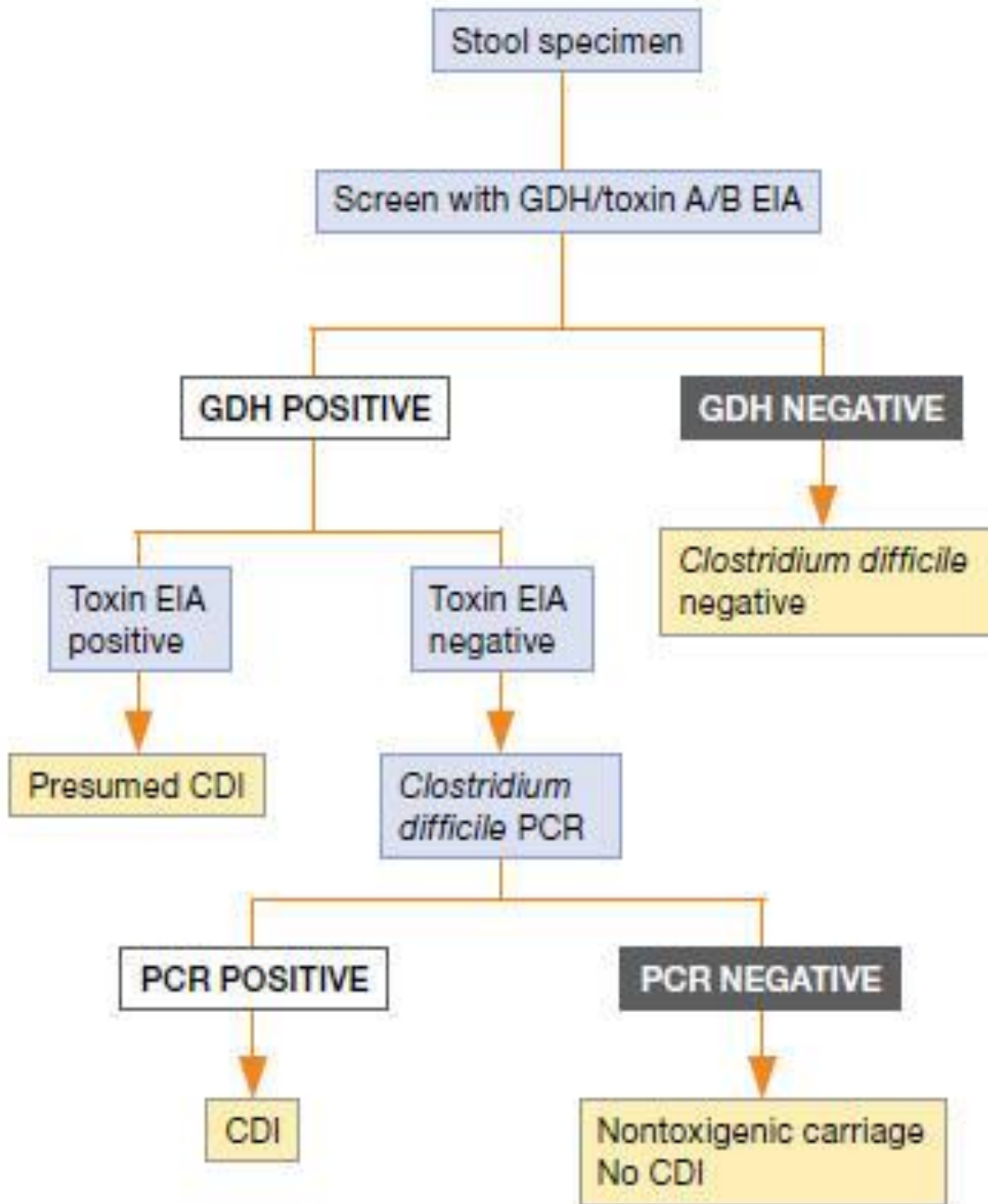


Table 2: Medication Regimens for *Clostridium difficile* Infections

Metronidazole	mild-moderate	500 mg PO TID x 10-14 days
	severe/complicated	500 mg IV Q8h (with Vancomycin PO/PR)
Vancomycin	severe	125 mg PO QID x 10-14 days
	severe/complicated	500 mg PO QID or 500 mg/NS 100 mL PR retention enema Q6h if ileus present
Vancomycin Taper/ Pulse Dosing	second recurrence	125 mg PO QID x 10-14 days, then 125 mg PO BID x 7 days, then 125 mg PO Daily x 7 days, then 125 mg PO Q2-3days, for 2 to 8 weeks.
Rifaximin "Chaser"	second recurrence (following usual vancomycin course)	400 mg PO BID x 2 weeks

Source: Cohen SH. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;115(10):1086-1091.

Μεταμόσχευση κοπράνων

