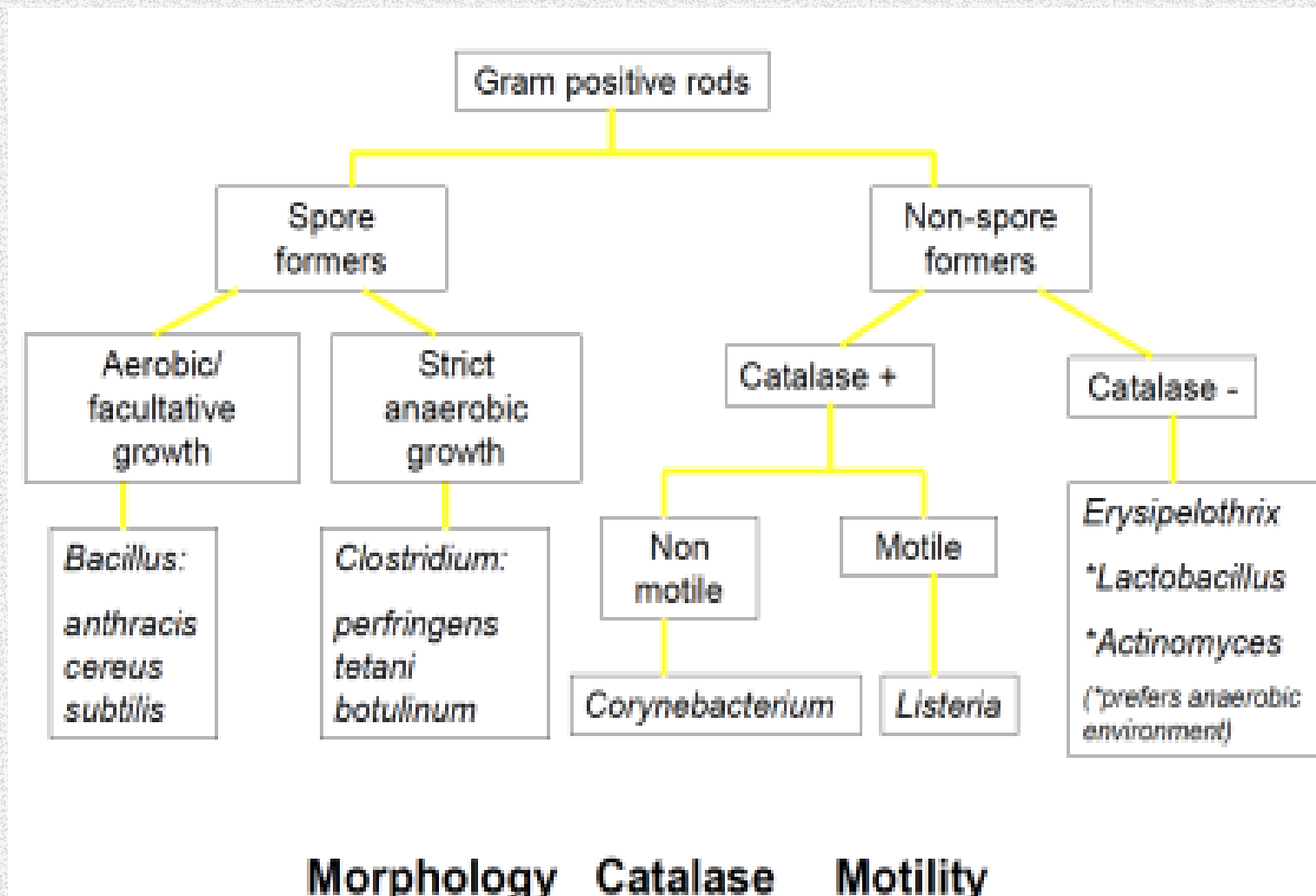


GRAM- ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

Κορυνοβακτηρίδια- *C.diphtheriae*

Gram θετικά βακτηρίδια



Gram-θετικά αερόβια βακτηρίδια

Γένος : **Corynebacterium** > 100 είδη και υποείδη

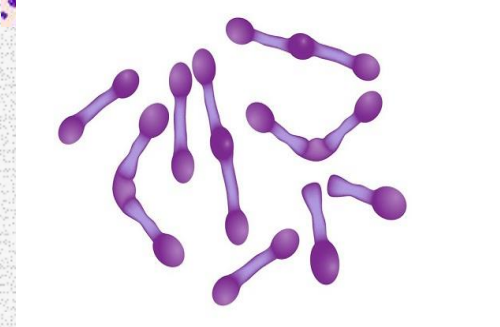
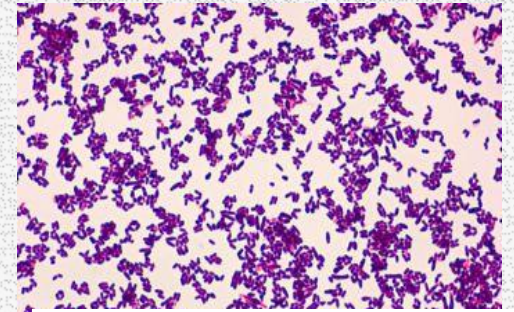
Κυτταρικό τοίχωμα : περιέχει μυκολικά οξέα κοντής αλυσίδας (22-36) άτομα άνθρακα αλλά δεν είναι οξεάντοχα

Διατάσσονται σε **συσσωρεύσεις** και **κοντές αλυσίδες**, V ή Y, σχήμα ροπάλου ή κορύνας

Αερόβια ή **δυσνητικά αναερόβια**

Μη κινητά

Κατάλαση θετικά



Corynebacterium

Υπάρχουν παντού

- Φυτά, ζώα

Αποικίζουν δυσιολογικά το δέρμα, την ανώτερη αναπνευστική οδό, γαστρεντερικό, ουρογεννητικό

- **Ευκαιριακά παθογόνα βακτήρια**

• Αν και όλα αποικίζουν τον άνθρωπο, λίγα μπορεί να προκαλέσουν νόσο

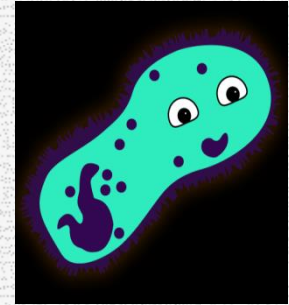
Κορυνοβακτηρίδια παθογόνα για τον άνθρωπο

<i>C. diphtheriae</i>	diphtheria
<i>C. jeikeium</i>	Endocarditis, sepsis, prosthetic device infections; blood cultures, heart valves, bone marrow, bile, other(MDR)
<i>C. pseudotuberculosis</i>	Lymphadenitis potential for diphtheria-like disease
<i>C. urealyticum</i>	Urinary tract infections especially in patients with underlying genitourinary disorders; also blood cultures, endocarditis, respiratory specimens associated with pneumonia; soft tissue infection
<i>C. ulcerans</i>	Diphtheria-like disease; pharyngitis, sinusitis, tonsillitis, pulmonary nodules, skin ulcers
<i>C. striatum</i>	Bacteremia, pneumonia, bronchitis, endocarditis, osteomyelitis, necrotic fasciitis, abscess, wound (MDR)

Corynebacterium diphtheriae

“the strangler.”

• **1883 – Klebs** : περιγράφει το μικροοργανισμό που προκαλεί τη **διφθερίτιδα**



• **1884- Löffler** : καλλιεργεί το μικροοργανισμό και περιγράφει την παραγωγή μιας **διαλυτής τοξίνης** – πρώτη περιγραφή για **εξωτοξίνη**

• **1888- Roux και Yersin** : αποδεικνύουν την παρουσία της τοξίνης σε **υπερκείμενο καλλιεργειών *C. diphtheriae***

• η **τοξίνη προκαλεί τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου σε πειραματόζωα**

Emil von Behring
Nobel prize to 1901

From antitoxin to the serotherapy of diphtheria



E von Behring.
Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtheria-Immunität bei Thieren.
Deutsche Med Wochenschrift 16: 1145 (1890)



1890 - von Behring και Kitasato : ανοσοποιεί guinea pigs με τοξίνη εξασθενημένη με θέρμανση και αποδεικνύει ότι ο ορός των ανοσοποιημένων πειραματόζων περιέχει μια **antitoxin** ικανή να προστατεύει άλλα ευαίσθητα ζώα έναντι της νόσου

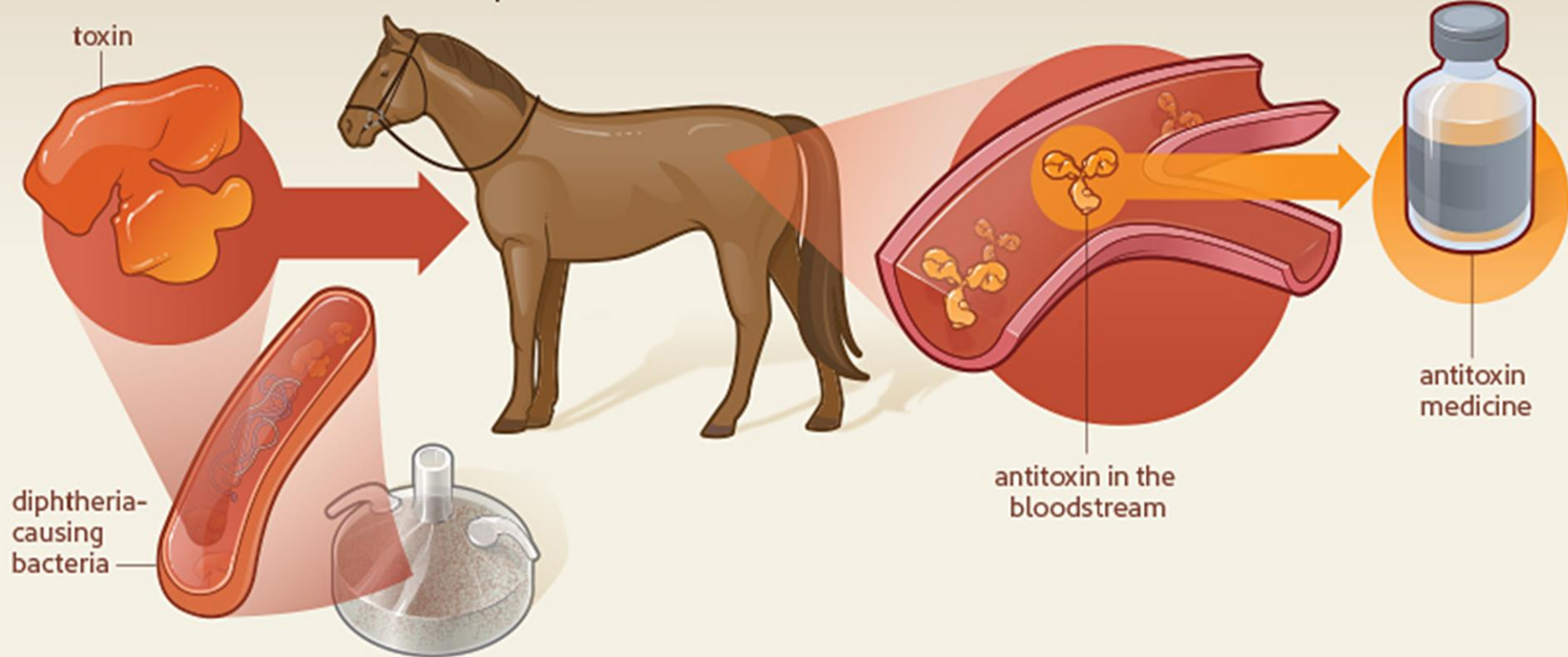
Αυτή η **τροποποιημένη τοξίνη** που προκαλεί την παραγωγή αντιτοξίνης στα ζώα, προκαλεί **σοβαρές τοπικές αντιδράσεις στον άνθρωπο**

HOW DID THEY MAKE DIPHTHERIA ANTITOXIN?



SCIENTISTS LEARNED TO HARNESS THE IMMUNE SYSTEMS of some animals to produce antitoxin serums to use as medicines. Diphtheria antitoxin was one of these medicines. Doctors used diphtheria antitoxin to treat and prevent diphtheria, an often deadly childhood disease.

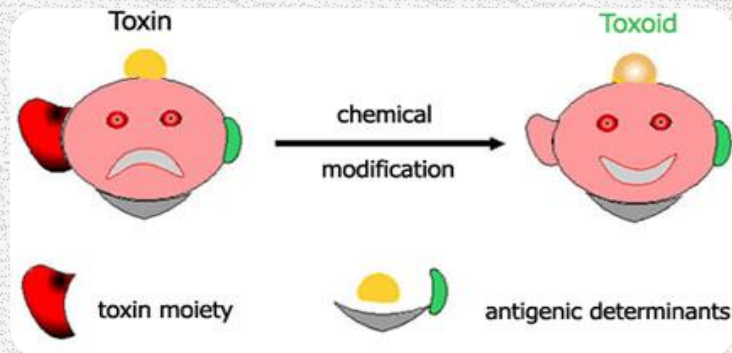
- 1 Scientists grow diphtheria-causing bacteria in the laboratory and harvest its toxin.
- 2 Next, researchers inject horses with the diphtheria toxin. As an immune response, the animals' blood produces diphtheria antitoxin.
- 3 Scientists collect blood from the horses and separate out the antitoxin rich serum.
- 4 Then, researchers purify the antitoxin serum for use as a medicine for people.



Τοξίνη - Ατοξίνη

Το 1924, ο **Ramon** αποδεικνύει την μετατροπή της τοξίνης σε **ατοξίνη** (toxoid) μετά από επεξεργασία με φορμαλδεΰδη

Εφαρμογή στην παραγωγή ενός από τα ασφαλέστερα εμβόλια, **diphtheria toxoid**.

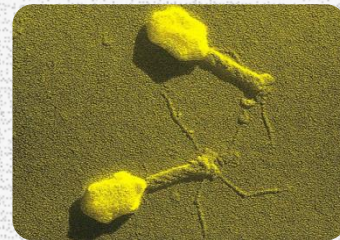


- Το 1951, ο **Freeman** κάνει την εντυπωσιακή ανακάλυψη ότι τα παθογόνα στελέχη (τοξινογόνα) είναι **λυσιγόνα**

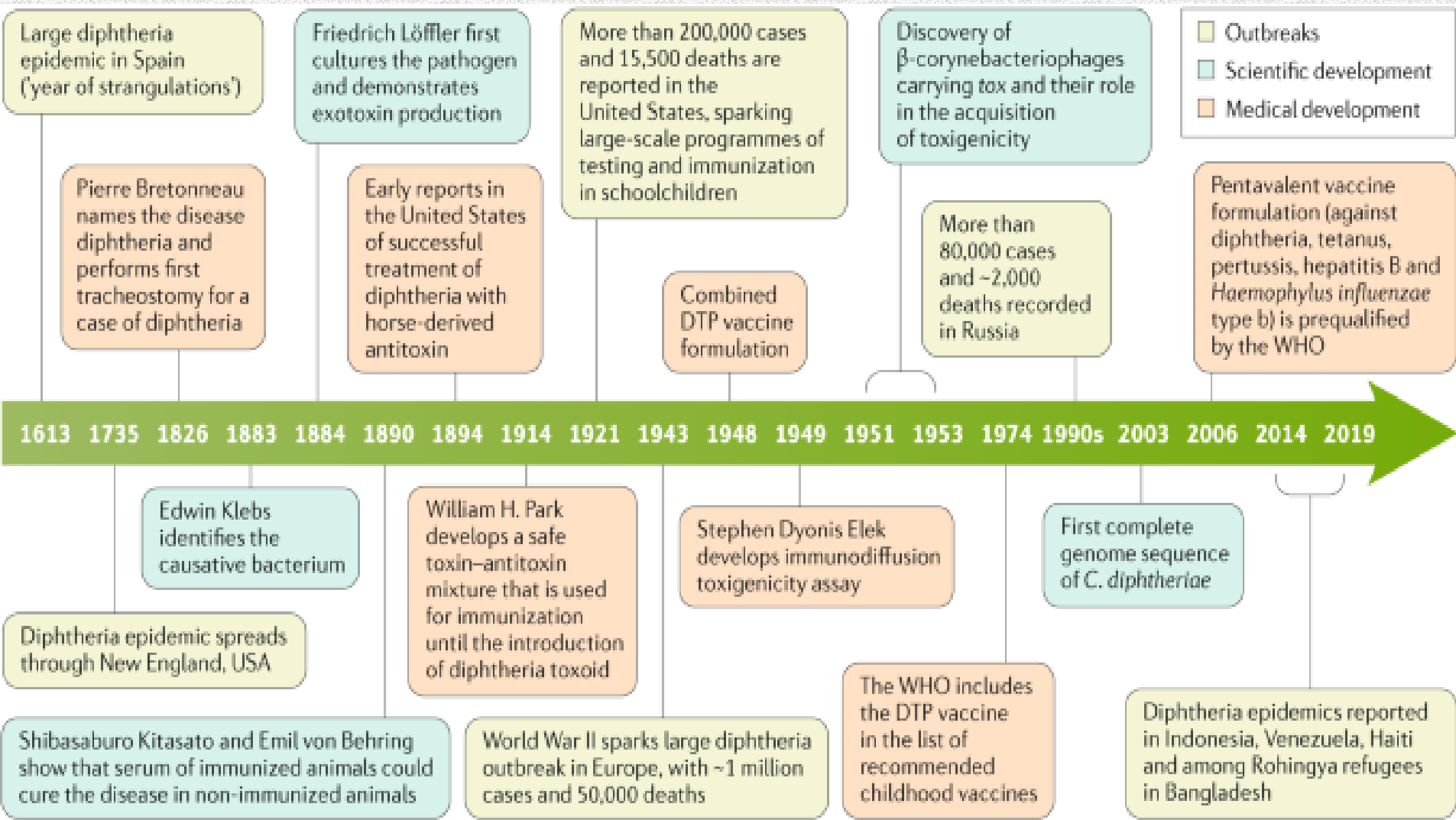
- Το γονίδιο που κωδικοποιεί την τοξίνη βρίσκεται στο **DNA** ενός **β-φάγου**

- Τη δεκαετία του 1960, ο **Pappenheimer** στο Harvard, περιγράφει το μηχανισμό δράσης της τοξίνης

- a classic model of an **ADP-ribosylating bacterial exotoxin.**



ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ



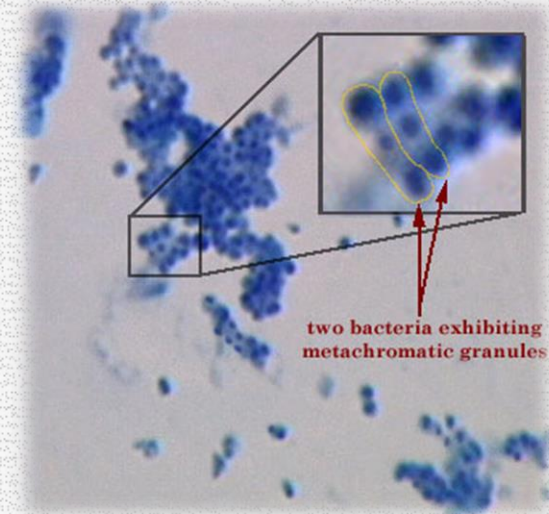
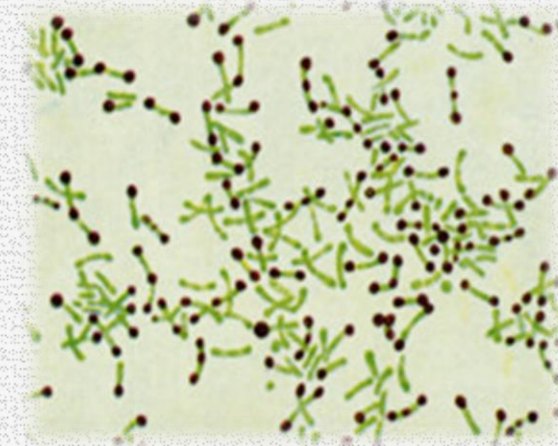
Το βακτήριο

- Gram-θετικό πολυμορφικό βακτηρίδιο
 - Κύτταρα επιμήκη, ελαφρώς κεκαμένα και διογκωμένα στο ένα άκρο
 - σχήμα κορύνας
- Μη κινητά, μη σπορογόνα
- Διατάσσονται σε σχηματισμούς που μοιάζουν με κινέζικα γράμματα, V, L



Το βακτήριο

- Στο κυτταρόπλασμα βρίσκονται ένα μέχρι 6 κοκκία βολουτίνης,
 - πολυμερισμένο φωσφορικό οξύ
- Τα κοκκία χρωματίζονται διαφορετικά από το κυτταρόπλασμα
 - Αλλόχρωμα ή μεταχρωματικά



Το βακτήριο

3 βιότυποι

• Βιότυπος *gravis*

- 13 τύποι
- Αποικίες μεγάλες, rough (R-forms)
- Υψηλά τοξινογόνα με έντονα διεισδυτικές ιδιότητες



Το βακτήριο

Βιότυπος *mitis*

40 τύποι

Αποικίες μαύρες, smooth (S-forms), και
γυαλιστερές

Λιγότερο τοξικά στελέχη



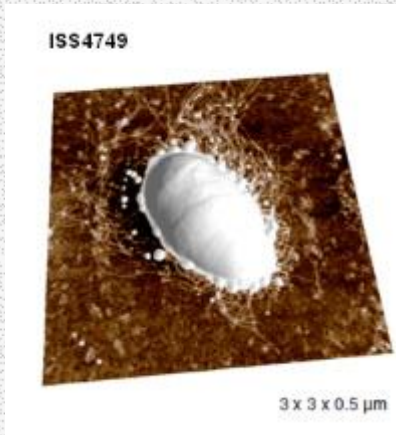
Biovar *mitis*

Το βακτήριο

Βιότυπος *intermedius*

4 τύποι

Αποικίες μικρές (RS-forms), μαύρες.



Biovar *intermedius*

Το βακτήριο

- **11 ορότυποι**

- Όλοι παράγουν **τοξίνη** και αντιδρούν με την standard diphtheria antitoxin.

- **Type-specific** :θερμοευαίσθητες επιφανειακές πρωτείνες

- K-antigens

- **Group-specific** :θερμοανθεκτικά σωματικά πολυσακχαριδικά αντιγόνα

- O-antigens

Το βακτήριο

- Αναπτύσσεται σε αερόβιες συνθήκες και σε κοινά υλικά
- Κατάλληλα θρεπτικά υλικά
 - Ορός **Loeffler**
 - Ένα μέρος θρεπτικό ζωμό και 3 μέρη ορού αίματος και γλυκόζη
 - Υλικό που περιέχει αίμα και τελλουριώδες κάλιο
 - **Tinsdale agar**





www.microbiologyinpictures.com



Blood Agar



Tinsdale Agar

after 72 hours of cultivation



Gram stain
(x1000)

"club" shape



24 hours

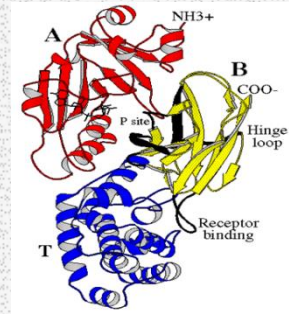
Corynebacterium diphtheriae
nontoxinogenic strain

Ham 5N. agar plate with sheep blood (cultivation 24 hours; 37°C; 5% CO₂)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

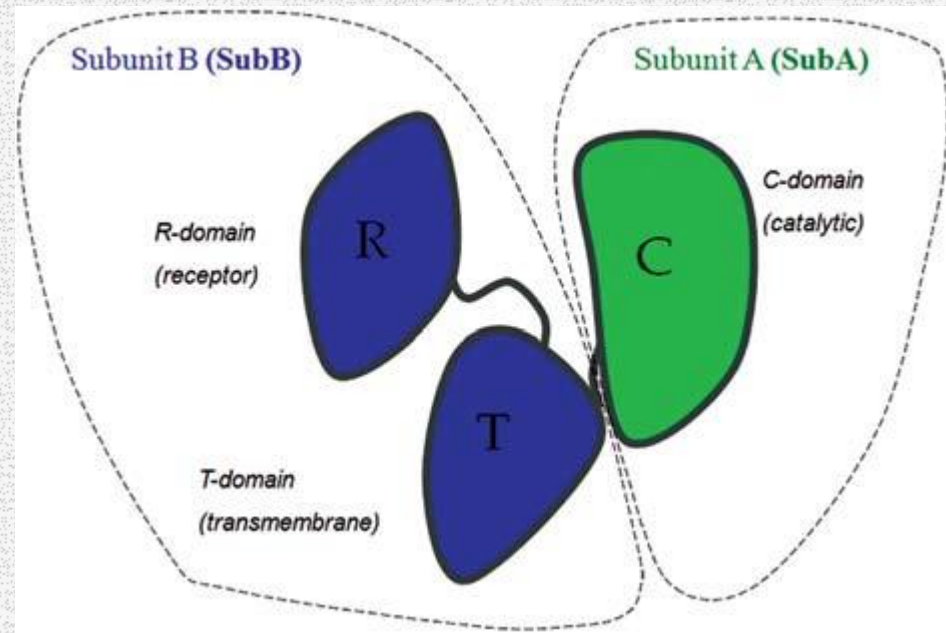
DIPHTHERIA TOXIN: Δομή

- MB: 62.000
- *tox* : γονίδιο βακτηριοφάγου

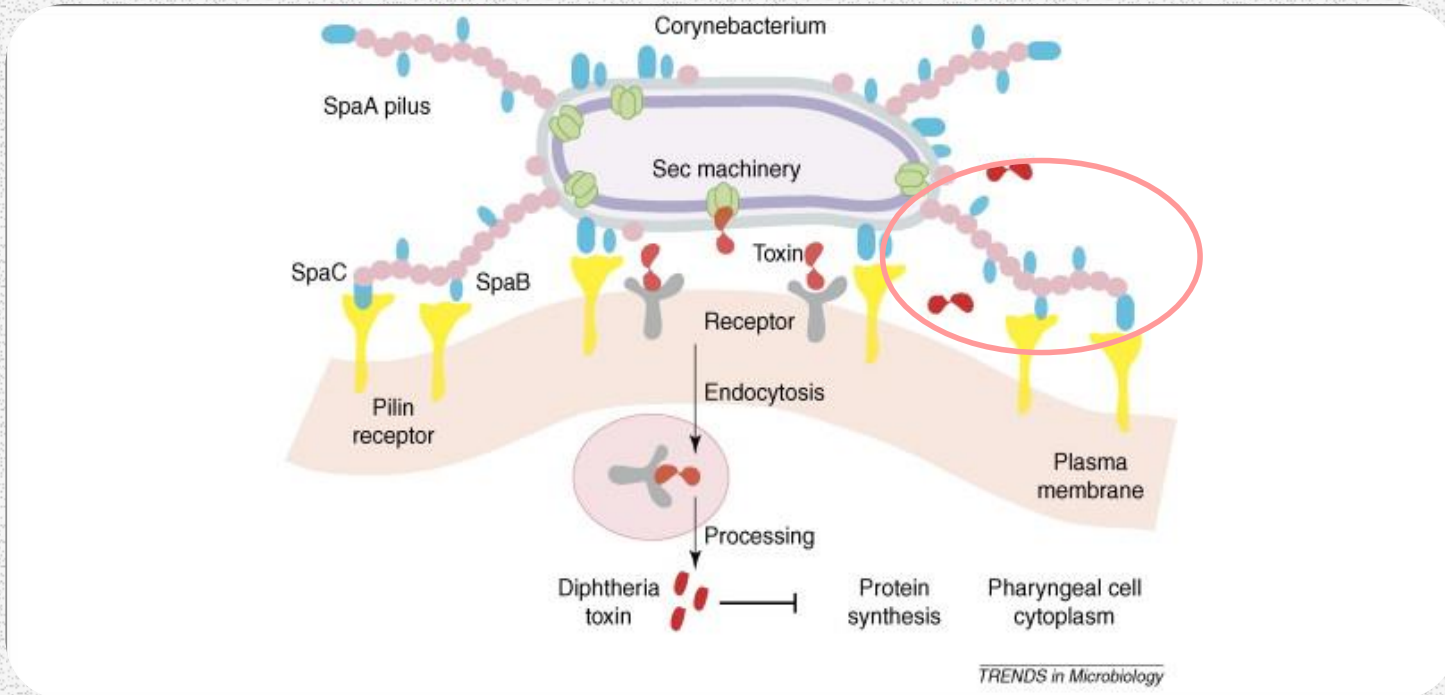


- Υπομονάδα A
 - catalytic domain

- Υπομονάδα B
 - 21,500 daltons
 - receptor-binding domain
 - Περιοχή μετατόπισης

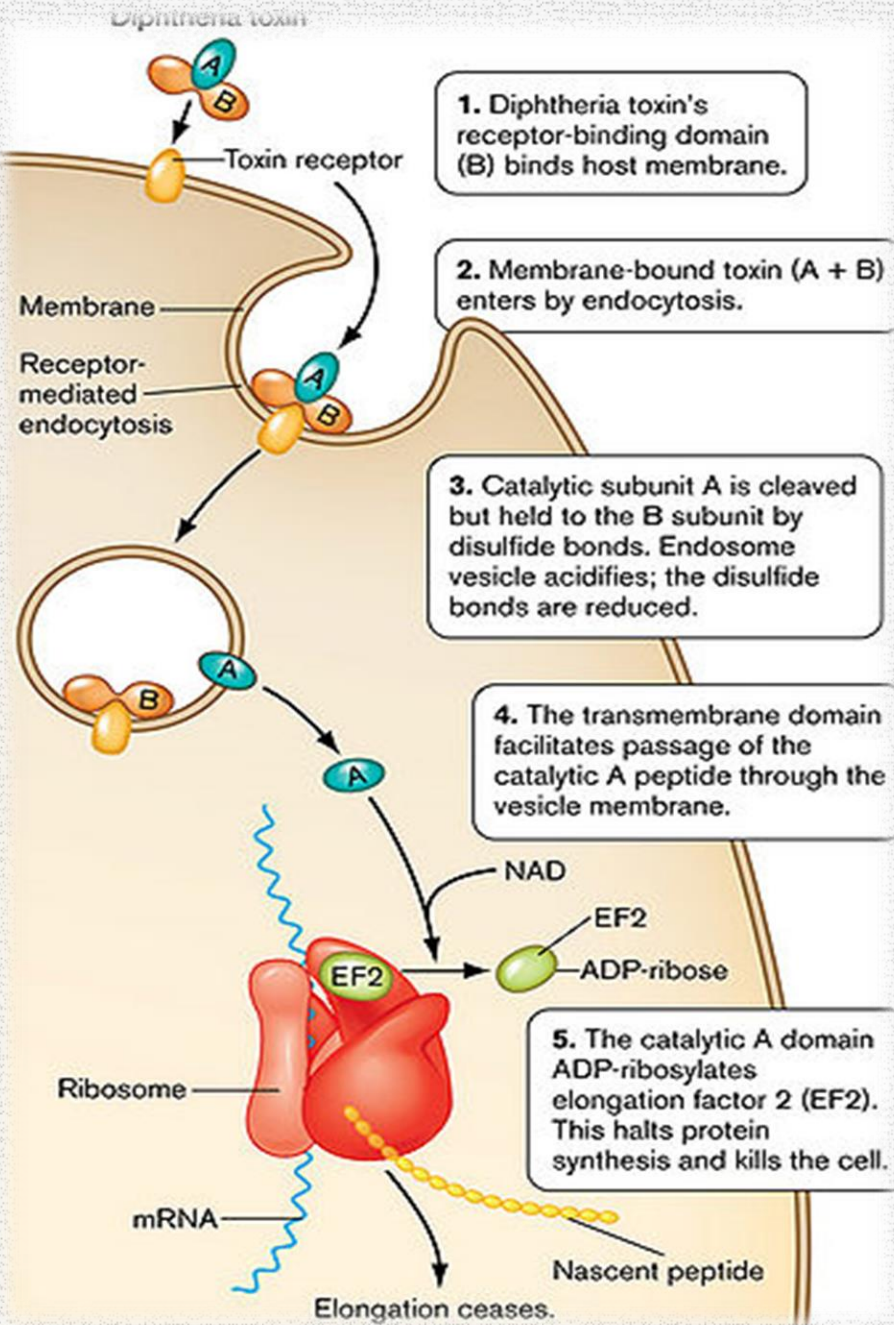


Toxin receptor : heparin-binding epidermal growth factor precursor (HB-EGF precursor)



- Προσκόλληση *C. diphtheriae*
 - Φίμπριες
 - Βλεφαρίδες

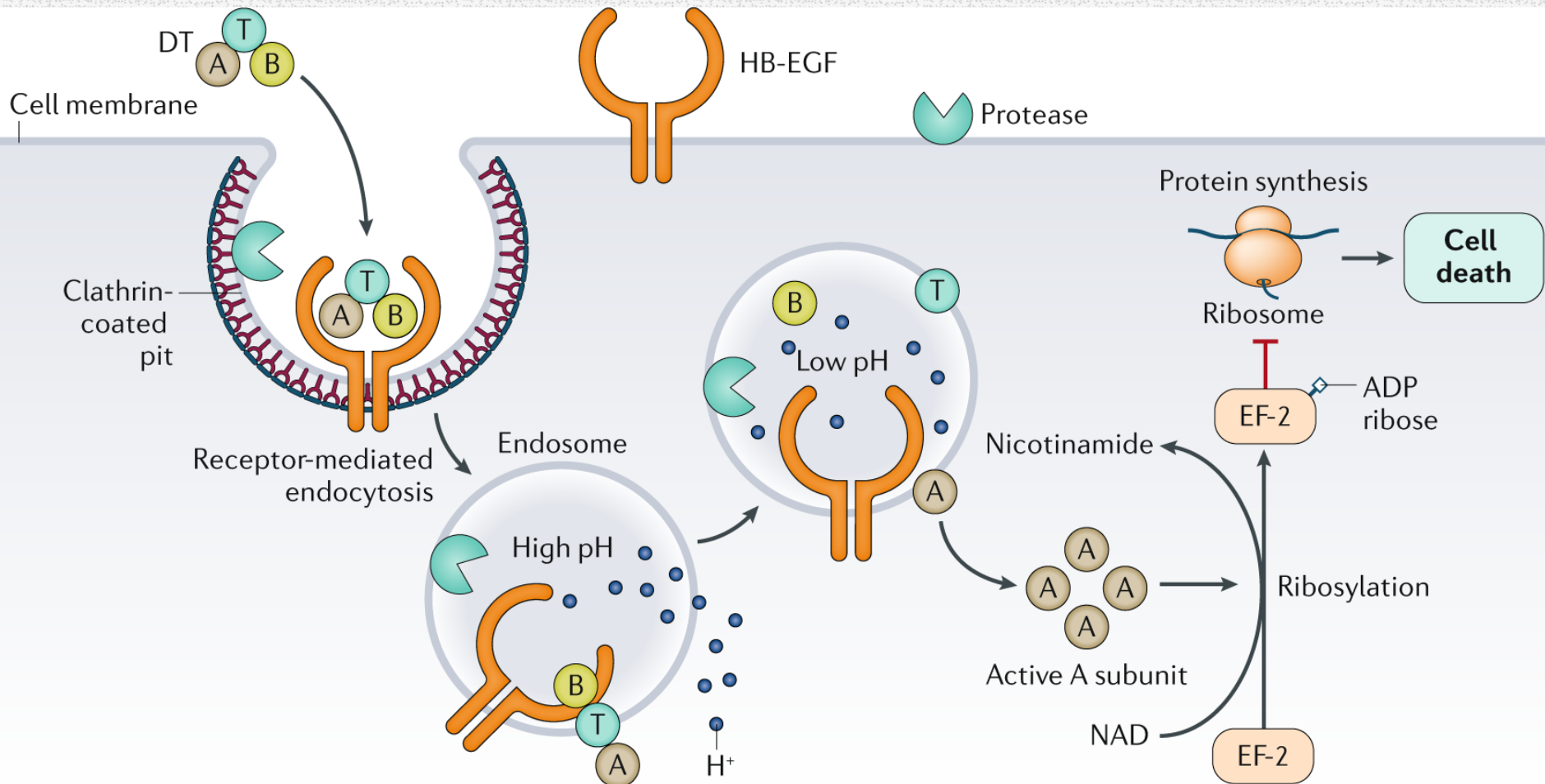
HB-EGF : καρδιακά και νευρικά κύτταρα

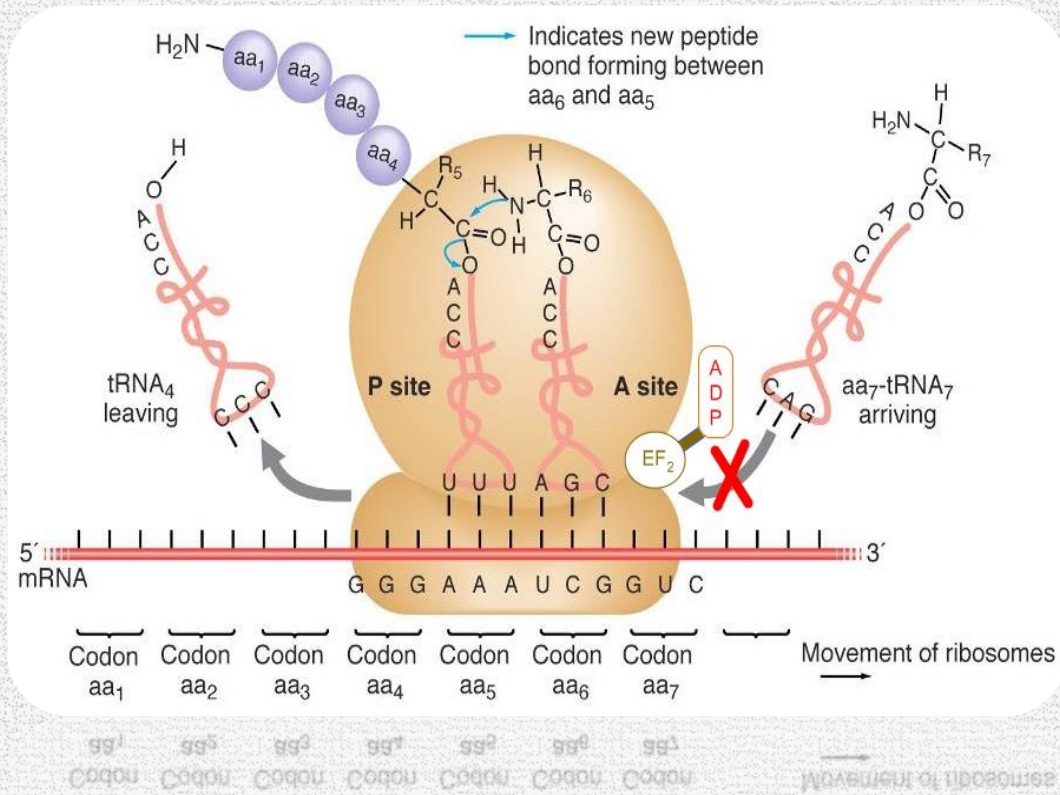


Μηχανισμός δράσης της τοξίνης

- Η Α υπομονάδα αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση στο κύτταρο του ξενιστή
 - Αδρανοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF-2)

Μηχανισμός δράσης της τοξίνης





Επειδή η ανακύκλωση του EF-2 είναι αργή και συνήθως υπάρχει ένα μόριο /ριβόσωμα, ένα μόριο τοξίνης μπορεί να αδρανοποιήσει ένα κύτταρο

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Παρατηρείται παγκοσμίως

Η μεγαλύτερη επιδημία του **20ου αιώνα** : στην πρώην Σοβιετική Ένωση

1991 : **2.000** περιστατικά στην USSR

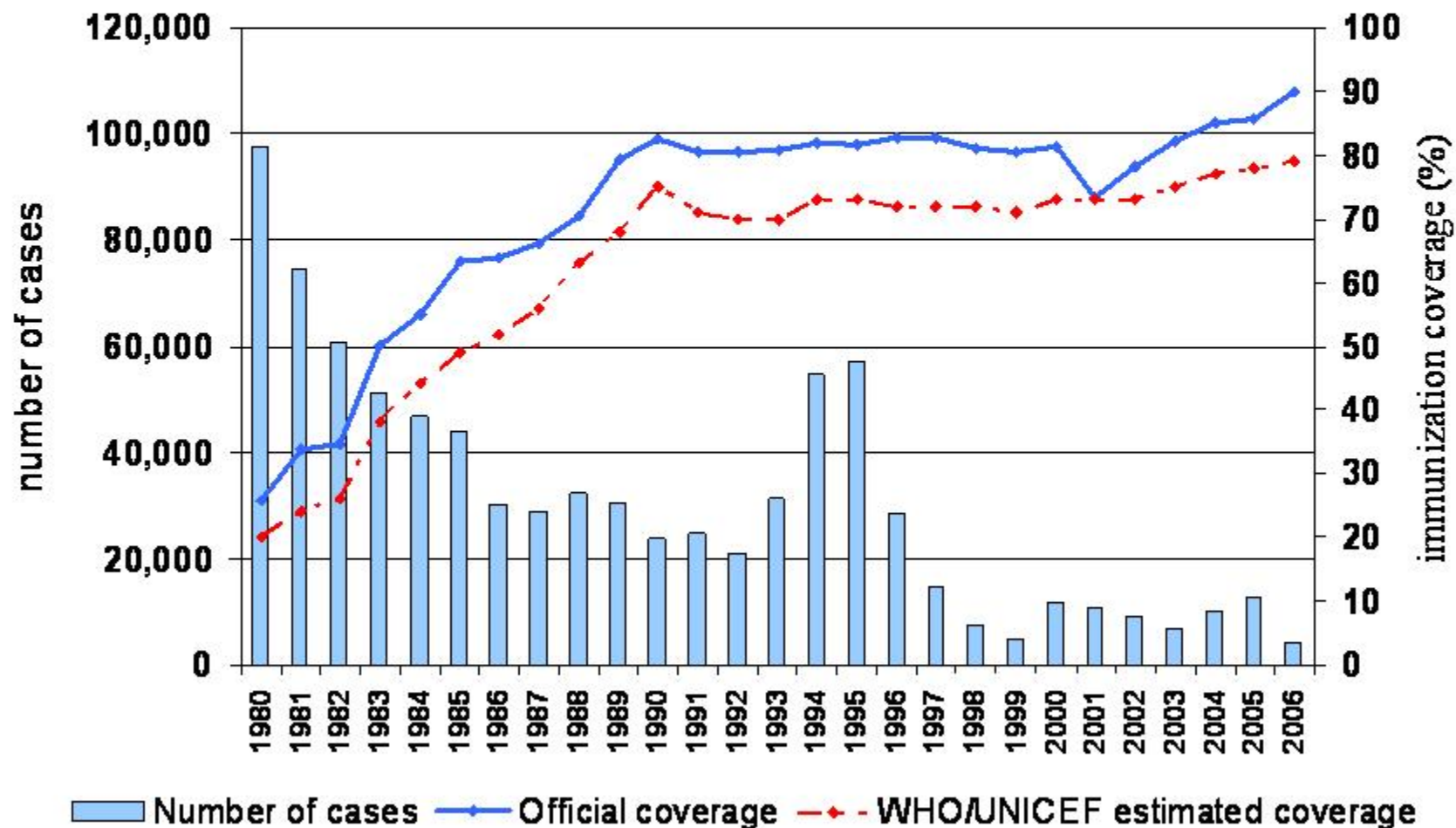
1998 : **200.000** περιστατικά σε όλες τις Ανατολικές χώρες με **5.000** θανάτους

Θνητότητα : 5-10%

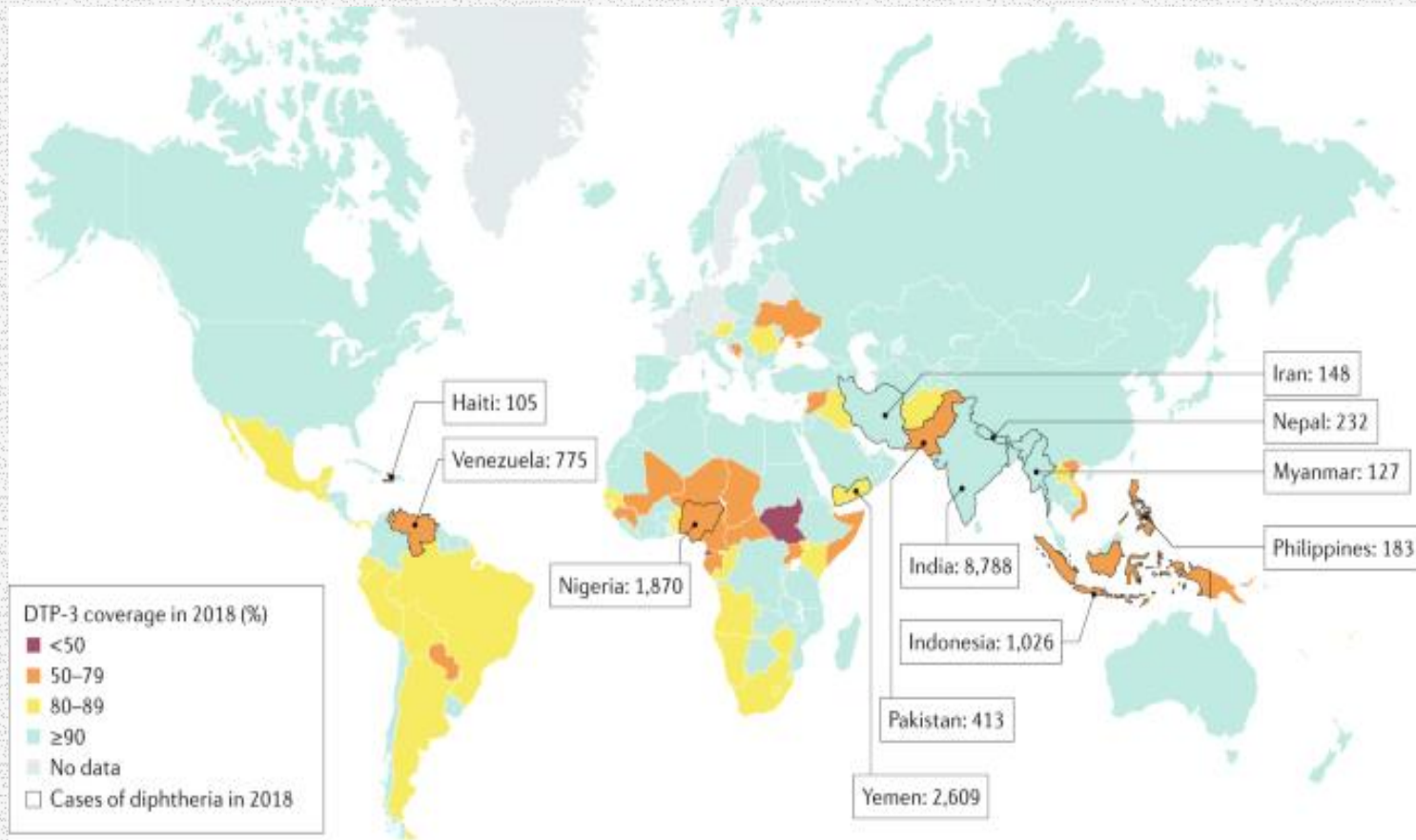
Παιδιά <5 και ενήλικες >40: 20%

Διατηρείται στον πληθυσμό μέσω της **ασυμπτωματικής φορείας** των άνοσων ανθρώπων

Diphtheria global annual reported incidence and DTP3 coverage, 1980-2006



In 2007, 4,190 cases of diphtheria were reported worldwide, which is likely an underestimate of the actual number of cases.



In 2018, the WHO recorded 16,611 reported cases

A case of diphtheria in Sweden, October 2011

H. Fredlund (hans.fredlund@orebroll.se)¹, T Norin¹, T Lepp², E Morfeldt², B Henriques Normark²

In October 2011, a child who had arrived in Sweden from Somalia presented with **atypical tonsillitis**, was treated with **penicillin** and the symptoms resolved. A throat swab was positive for **toxigenic *Corynebacterium diphtheriae***. The child's family were then vaccinated with diphtheria, tetanus and pertussis vaccine and screened for *C. diphtheriae*. No secondary cases were found.

«Spanish Boy Dies Of Diphtheria Thanks To Anti-Vaxxers»

- Τον Ιούνιο 2015 ένα αγόρι 6 ετών από την Ισπανία πέθανε από **διφθερίτιδα (ανεμβολίαστο)**
 - Η νόσος είχε εξαλειφθεί από τη χώρα εδώ και 28 χρόνια.
- Η διάγνωση έγινε έγκαιρα από έναν ηλικιωμένο παιδίατρο που είχε την εμπειρία της νόσου.
- Η **αντιδιφθεριτική τοξίνη** όμως άργησε να βρεθεί και όταν τελικά έφθασε από τη Ρωσία ήταν αργά.
- Η διφθερίτιδα παραμένει στη Ρωσία, Ινδία και Αφρική.

IMAGES IN CLINICAL MEDICINE

Chana A. Sacks, M.D., *Editor*

Diphtheria



A 14-YEAR-OLD GIRL LIVING IN NEPAL PRESENTED TO THE EMERGENCY department with a 3-day history of neck swelling, fever, throat pain, and difficulty swallowing. She appeared sick and had a swollen neck (Panel A), and examination of the oropharynx revealed a grayish-white membrane (Panel B). According to her mother, the patient had received three doses of the diphtheria–pertussis–tetanus vaccine during her first year of life, with no additional doses. Diphtheria was suspected, and treatment with penicillin G and antidiphtheria serum was initiated. A throat culture grew *Corynebacterium diphtheriae*. On the third day of hospitalization, chest discomfort, palpitations, and elevated troponin I level developed, along with electrocardiographic abnormalities, including a prolonged PR interval, ectopic beats, and ST-segment depression; these signs and symptoms aroused concern about diphtheria-associated myocarditis. Wide complex tachycardia subsequently developed. The patient continued to have ventricular arrhythmias despite receiving treatment in the pediatric intensive care unit, and she died 2 days later. Isolates that had been sent to the Centers for Disease Control and Prevention in the United States were confirmed by culture to be *C. diphtheriae*, and polymerase chain reaction confirmed the presence of the toxin gene.

Ranjit Sah, M.B., B.S., M.D.
Samikshya Neupane, M.B.,
B.S., M.D.

Tribhuvan University Teaching Hospital
Kathmandu, Nepal
ranjitsah57@gmail.com

DOI: 10.1056/NEJMicm1814405

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

Increased diphtheria cases in migrant reception centres in Europe

- **As of 26 September 2022, 92 cases of diphtheria among migrants, including a fatal one, have been reported this year by seven European countries – Austria, Germany, United Kingdom, Norway, Belgium, France and Switzerland. All cases are males, mainly from Asia and Africa, and most of them have been diagnosed in reception centres for migrants**

Κλινικές εκδηλώσεις

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από:

Τη **θέση** λοίμωξης

Την **ανοσιακή** κατάσταση του ασθενούς

Τη **λοιμοτοξικότητα** του στελέχους

Typical Presentation of Bull Neck



**ΟΛΑ ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ
ΤΟΞΙΝΗ**

Αναπνευστική διφθερίτιδα

Ο μικροοργανισμός πολλαπλασιάζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του φάρυγγα και προκαλεί εντοπισμένη βλάβη λόγω της τοξίνης

Έναρξη απότομη, με **κακουχία, πονόλαιμο, και χαμηλό πυρετό**

- Εξιδρωματική φαρυγγίτιδα

Ψευδομεμβράνη

- Βακτήρια, λεμφοκύτταρα, πλασμοτοκύτταρα, ινική και νεκρά κύτταρα

- Επεκτείνεται προς το ρινοφάρυγγα ή λάρυγγα



bull neck

Συνήθως συνυπάρχει τραχηλική αδενίτιδα και οίδημα

Αναπνευστική διφθερίτιδα

- Η ψευδομεμβράνη είναι **σταθερά προσκολλημένη** και όταν αποκολλάται προκαλείται αιμορραγία
 - Χαρακτηριστικό της διφθερίτιδας
- Με την ανάρρωση αποκολλάται και αποβάλλεται
 - Απόφραξη



Επιπλοκές:

- **Νεύρα**

- Τοξική περιφερική νευροπάθεια
- Παράλυση των νεύρων της στοματικής κοιλότητας και των οφθαλμών

- **Καρδιά**

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 - Υψηλές ποσότητες τοξίνης : σε 48-72 ώρες
 - Χαμηλές ποσότητες τοξίνης : σε 2-6 εβδομάδες

Δερματική διφθερίτιδα

- Αποικίζει το **δέρμα** και εισέρχεται στους υποδόριους ιστούς μέσω λύσης συνεχείας

- Έλκος που καλύπτεται από γκρί μεμβράνη



Κλινικά σύνδρομα σε σχέση με την τοξιγονικότητα

Clinical features: (depend on site of membrane formation)

Tonsillopharyngeal (50%)

Slow commencement of sore throat and low grade fever.

Markes cervical adenitis and oedema (classical 'bullneck')

Laryngeal

Hoarseness, croupy cough and stridor.

Inspiratory recession of tissues and cyanosis.

Anterior nasal

Blood stained unilateral nasal discharge

Mild symptoms of toxicity.

Cutaneous

Blood stained unilateral nasal discharge

Chronic ulcers (reservoirs of infection) with grey membrane.

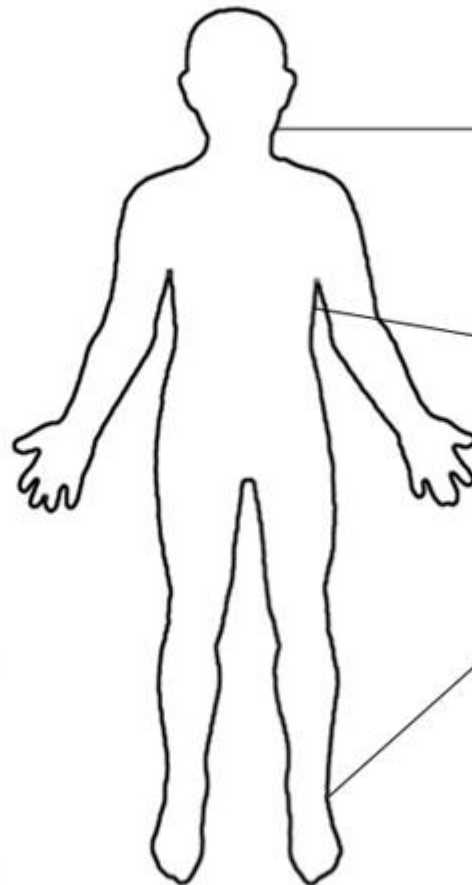
Mild symptoms of toxicity.

Complications:

Laryngeal obstruction or paralysis

Myocarditis

Peripheral neuropathy



Εργαστηριακή Διάγνωση

Υλικό – swab από τις βλάβες

Μικροσκόπηση

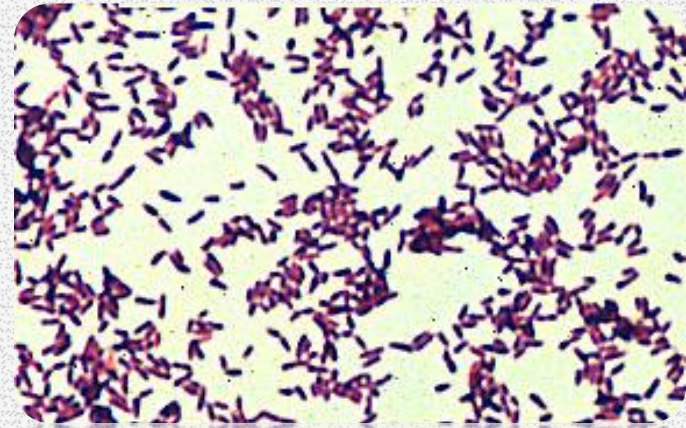
Gram – χρώση:

Gram –θετικά βακτηρίδια

Κινέζικα γράμματα

Albert's stain

μεταχρωματικά κοκκία



Καλλιέργεια

- **Υλικά εμπλουτισμένα :**

- Blood agar

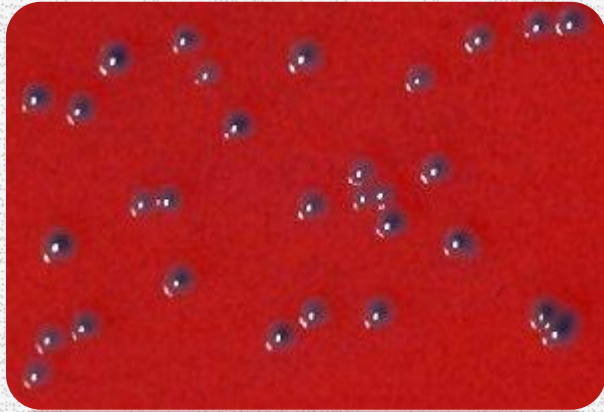
- Loeffler's serum – ταχεία ανάπτυξη, 6 με 8 hrs

- **Tellurite blood agar –**

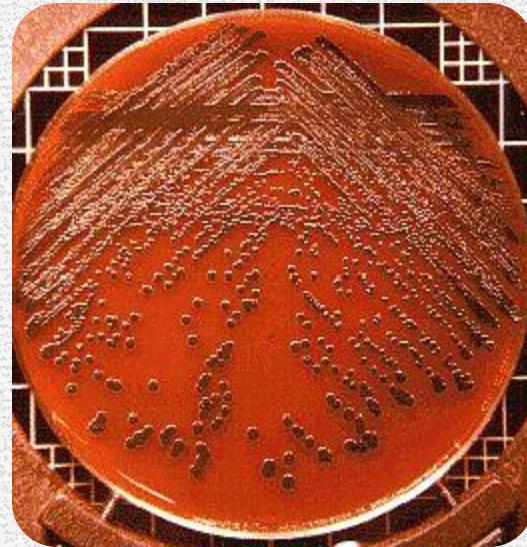
- Γκρί ή μαύρες αποικίες

Η απόφαση για χορήγηση αντιτοξίνης είναι κλινική και δεν πρέπει να περιμένουμε την εργαστηριακή διάγνωση

Καλλιέργεια



Blood agar



Tellurite blood agar



Loeffler's serum slope

Έλεγχος τοξιγονικότητας

- A. In vivo tests** – πειραματόζωα (guinea pigs)
 - a. Subcutaneous test
 - b. Intracutaneous test

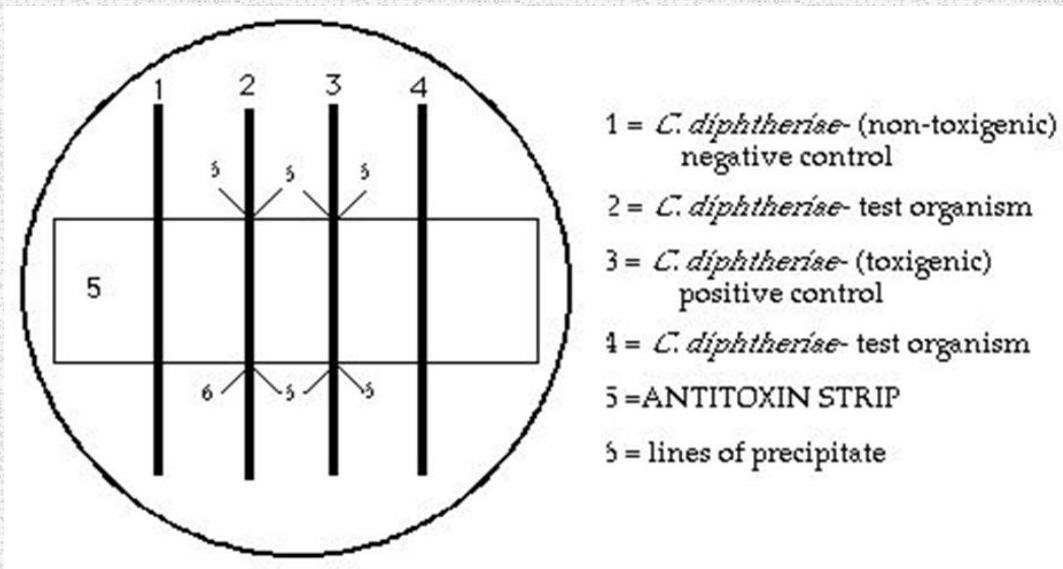
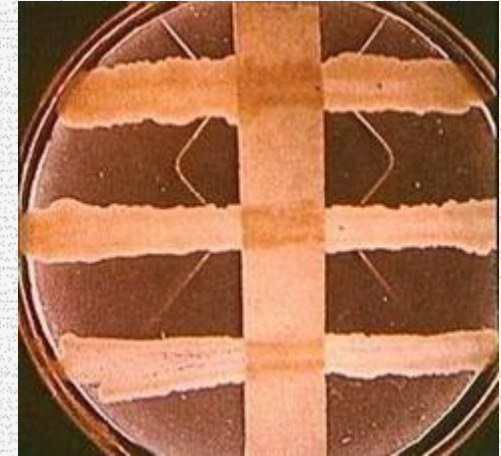
- B. In vitro tests**
 - a. Elek's gel precipitation test
 - b. Tissue culture test

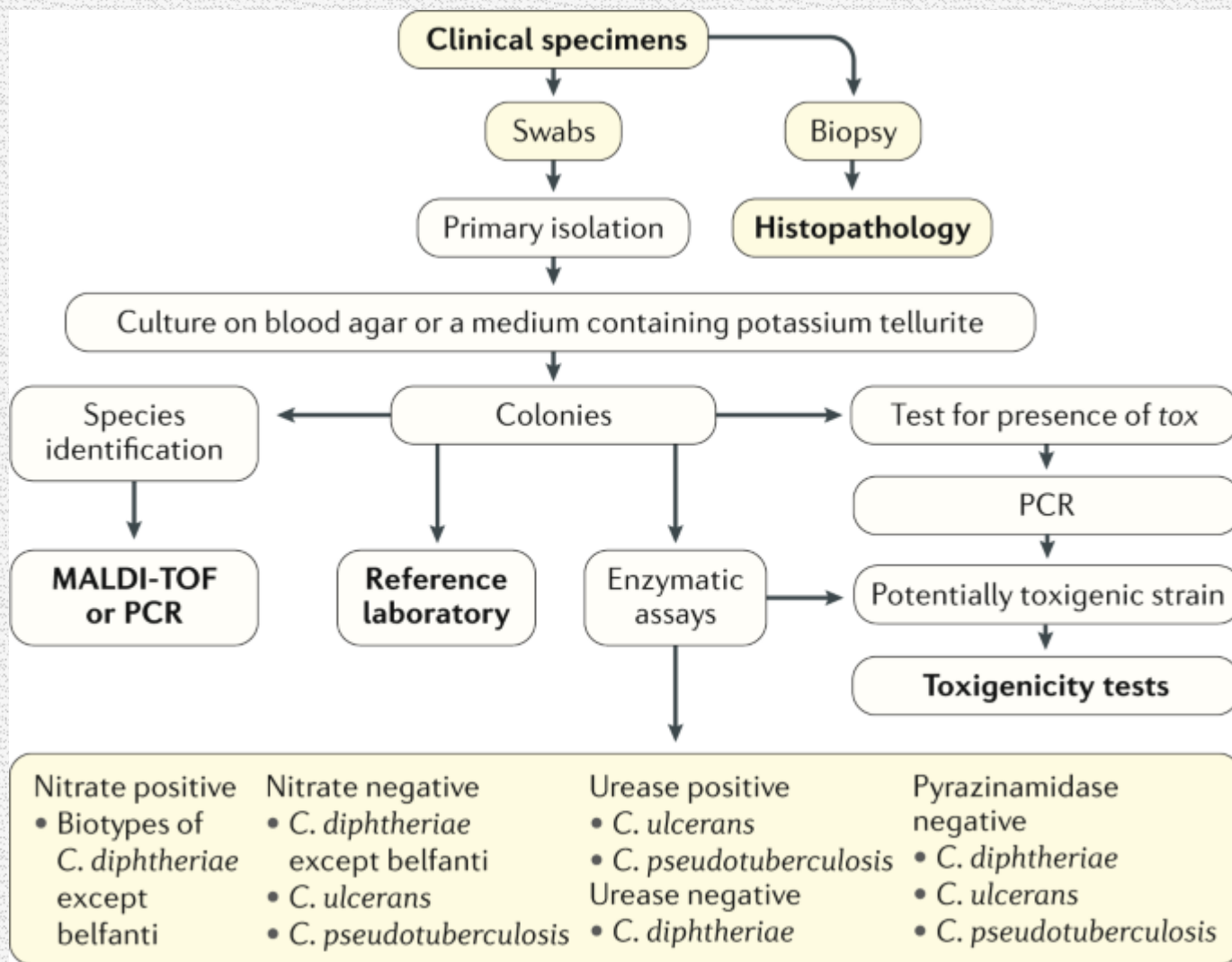
Elek's test

Κάθετη γραμμή διηθητικό με **αντιτοξίνη**

Corynebacterium

- Μη τοξινογόνο στέλεχος
- Τοξινογόνο
- Εξεταζόμενο στέλεχος





Θεραπεία

Έγκαιρη χορήγηση διφθεριτικής αντιτοξίνης

Πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη



Πρόληψη

Εμβόλιο DTP:

2, 4, 6, 15, 18 μηνών

Ανά δεκαετία αναμνηστικές δόσεις με τοξοειδές

διφθερίτιδας και τοξοειδές του τετάνου

Εμβόλιο DTP

5δύναμο : diphtheria, pertussis, tetanus, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b



Χορηγείται σε 5 δόσεις σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα.

Η 4η δόση μπορεί να γίνει τον 15ο μήνα ζωής εφόσον έχουν συμπληρωθεί 6 μήνες μετά την 3η δόση.

Η 5η γίνεται στην ηλικία των 4-6 ετών.

6δύναμο : Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, Hib, Hepatitis B and Inactivated Polio Vaccine'

Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων 2015*

Εμβόλιο ▼	Ηλικία ►	Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-10 ετών	11-12 ετών	13-15 ετών	16-18 ετών
Ηπατίτιδας Β (γέννηση) (HepB) ¹		HepB	HepB		HepB	HepB 3 ή 4 δόσεις				HepB						
HepB όταν δεν γίνει στη γέννηση ¹			HepB	HepB	HepB 3 δόσεις				HepB							
Διφθερίτιδας, Τετάνου, ακυτταρικό Κοκκύτη (DTaP <7 ετών, Tdap ≥ 7 ετών) ²			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	Tdap-IPV	Tdap-IPV	Tdap-IPV	
Αιμόφιλου ενφλοούντζας τύπου b (Hib) ³			Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib			Hib				
Πολιομυελίτιδας αδρανοποιημένο (IPV) ⁴			IPV	IPV	IPV				IPV	IPV	IPV					
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV13) ⁵			PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13	PCV13			PCV13					
Πνευμονιόκοκκου πολυσακχ/κό (PPSV23) ⁵											PPSV23					
Μηνιγγιτιδόκοκκου συζευγμένο (MCC, MCV4) ⁶						MCC 1 δόση	MCC 1 δόση					MCV4 1 δόση	MCV4 1 δόση			
Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) ⁷						MMR 1 ^η δόση	MMR		MMR 2 ^η	MMR						
Ανεμευλογιάς (VAR) ⁸						VAR 1 ^η δόση	VAR		VAR 2 ^η	VAR						
Ηπατίτιδας Α (HepA) ⁹						HepA 2 δόσεις			HepA							
Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) ¹⁰														HPV 2 δόσεις	HPV 3 δόσεις	
Φυματίωσης (BCG) ¹¹		BCG					Mantoux					BCG	BCG			
Γρίπης ¹²													Ετησίως σε ομάδες υψηλού κινδύνου			
Ρότα ιού (RV) ¹³			RV1 ή RV5	RV1 ή RV5	RV5											

* Τα πολυδύναμα εμβόλια πρέπει να προτιμώνται των ολιγοδυνάμων. Το εμβόλιο κάτω από τη διακεκομμένη γραμμή συνιστάται, αλλά συνταγογραφείται με συμμετοχή

- Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας
- Συστήνονται σε άτομα που καθυστέρησαν να εμβολιαστούν
- Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε . ομάδες αυξημένου κινδύνου)
- Δεν συστήνονται

Άλλα κορυνοβακτηρίδια

- **C. jeikeium**

- Αποικισμός ασθενών : 40%
- Ανοσοκατεσταλμένους
- Αιματολογικές διαταραχές, καθετήρες
- **Ανθεκτικά στα αντιβιοτικά**

- **C. urealyticum**

- Ανοσοκαταστολή
- Ουρογεννητικές βλάβες

- **C. minutissimum,**

- **C. pseudotuberculosis, C. ulcerans:** παράγουν DT

Listeria monocytogenes



What's Inside A



TROJAN HORSE ?

TROJAN HORSE ?

• *Listeria monocytogenes* : Λιστερίωση

• Ζωονόσος

• Προσβάλλει επιθηλιακά κύτταρα, ηπατοκύτταρα και νευρώνες



Ιστορικά στοιχεία

Ανακαλύφθηκε το **1924** στην **Αγγλία** από τον E.G.D. Murray, R.A. Webb, και M.B.R. Swann.

Πρώτη αναφορά για νόσο στον άνθρωπο στη Δανία, **το 1929**.

Μικροεπιδημίες λιστερίωσης στην Καλιφόρνια το **1985**,

Θάνατοι : 18 ενήλικες και 30 νεογνά.

**LM, μοντέλο μελέτης ανοσολογικής απόκρισης σε ενδοκυττάρια
βακτήρια**

L. monocytogenes

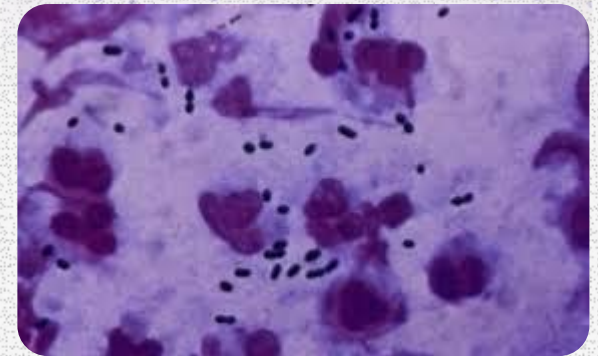
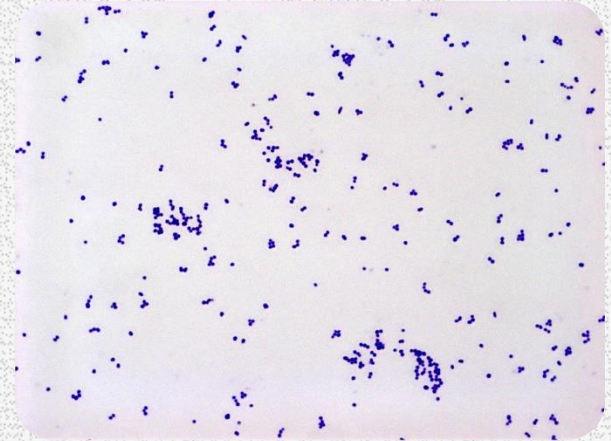
- 19 είδη
- Τα μόνα παθογόνα:
 - *L. monocytogenes*
 - *L. ivanovii*



The most deadly human food-borne pathogen
20-30%

L. monocytogenes

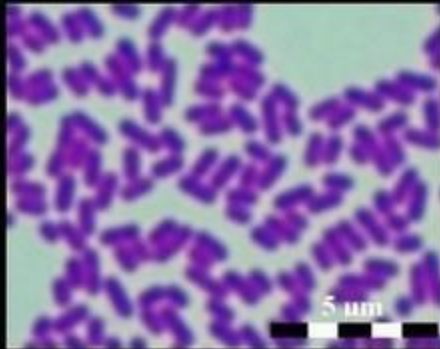
- **Μικρά** Gram-θετικά, μη διακλαδιζόμενα δυνητικά αναερόβια βακτηρίδια
- Διατάσσονται σε ζεύγη ή κοντές αλυσίδες
- Είναι κινητό σε θερμοκρασία δωματίου
- Αναπτύσσεται σε ένα μεγάλο εύρος θερμοκρασιών, 1-45° C
- Ασθενή β-αιμόλυση σε αιματούχο άγαρ



©

resistant to cephalosporins (I, II, III)

www.microbiologyinpictures.com

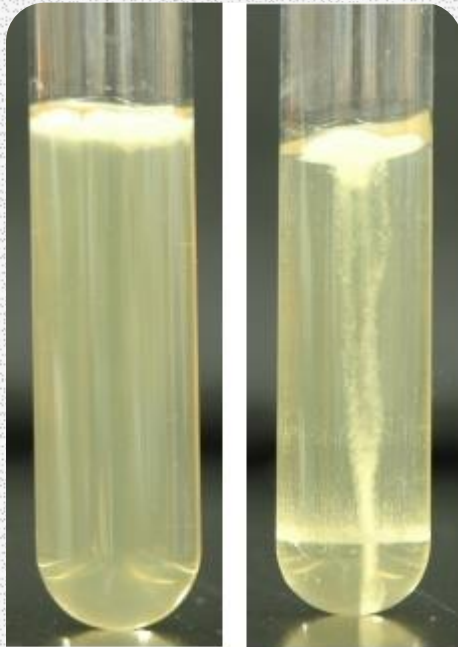


Listeria monocytogenes
cultivated on Columbia sheep blood agar
24 h., 37°C

Hans N.

Gram stain(x1000)

Motility test

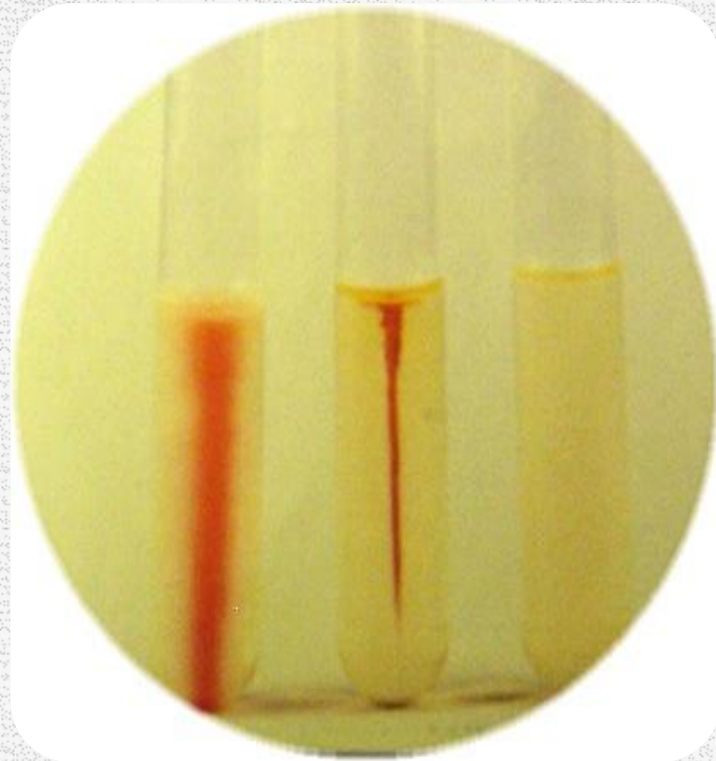


A

B

A

B



Ποιοί είναι ευαίσθητοι στη λοίμωξη

- **Έγκυες** γυναίκες και το έμβρυο
 - 20 φορές πιο ευαίσθητες σε σχέση με τα υγιή άτομα
- Άτομα με ανοσοανεπάρκεια
 - Άτομα με **AIDS**
 - 300 φορές πιο ευαίσθητες σε σχέση με τα υγιή άτομα
- Ηλικιωμένοι

- Εστία μόλυνσης είναι η κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων
 - Κρέας, γαλακτοκομικά, λαχανικά και θαλασσινά



Μαλακά τυριά και μη παστεριωμένο γάλα θα πρέπει να ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ



Παθογόνος δράση

Δυνητικά ενδοκυττάριο βακτήριο

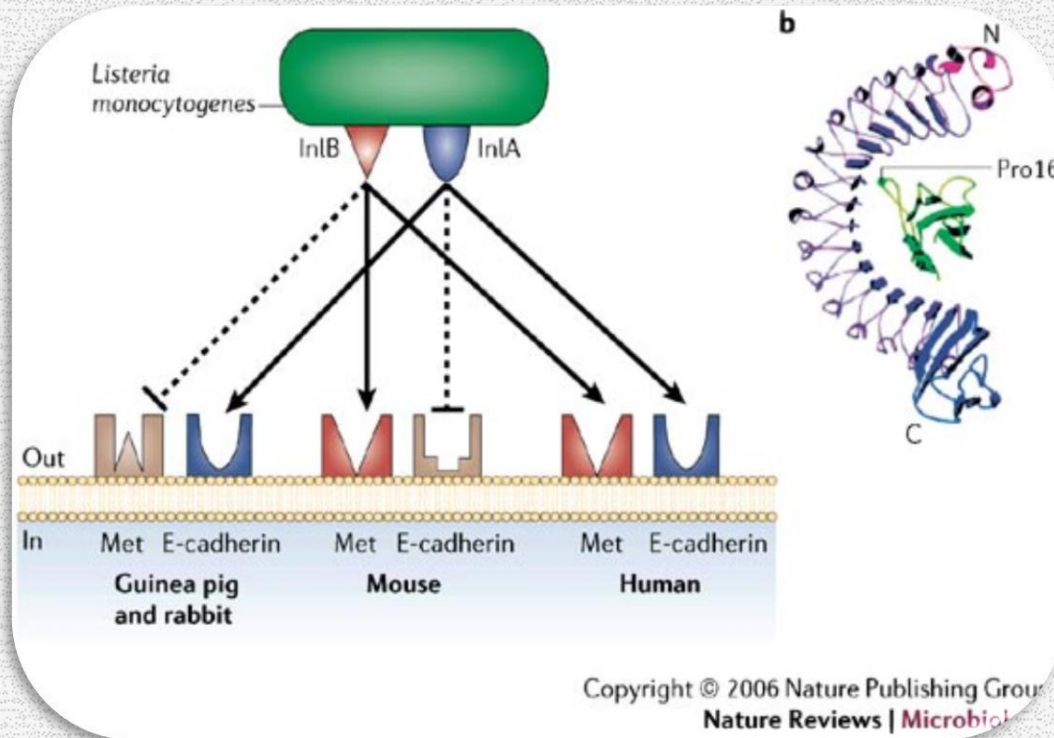
- **Μακροφάγα**
- **Επιθηλιακά**
- Σε καλλιέργειες ινοβλαστών

Η λοίμωξη ξεκινά από τα εντερικά κύτταρα

- **Κύτταρα M στις πλάκες Peyer**

Ένας βασικός μηχανισμός εισόδου σε **μη φαγοκυτταρικά** κύτταρα είναι η σύνδεση της επιφανειακής πρωτεΐνης **internalin A (InIA)** με τον υποδοχέα **E-cadherin**.

6 internalins : πλούσιες σε λευκίνη πρωτεΐνες

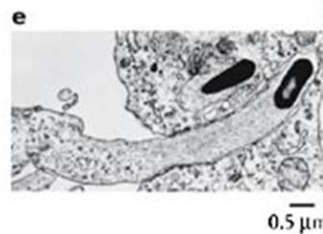
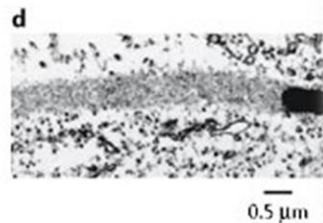
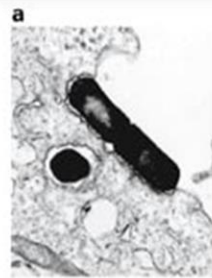
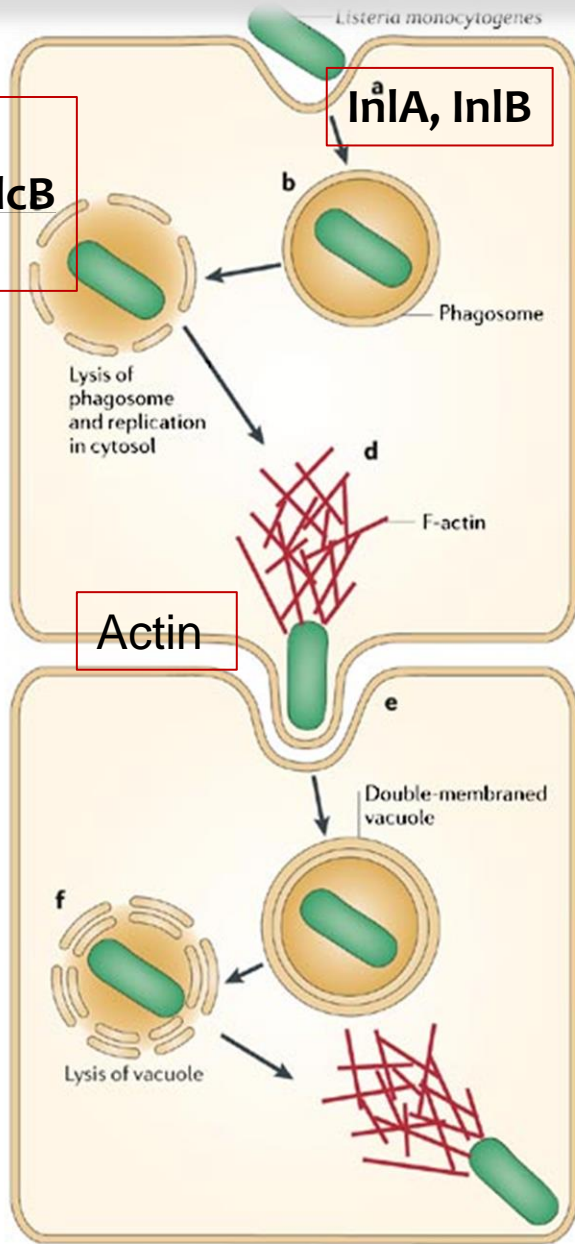


InlA, InlB



Δέσμευση στους
υποδοχείς
E-cadherin και **Met**

Hamon *et al.* *Nature Reviews Microbiology* 4, 423–
434 (June 2006) | doi:10.1038/nrmicro1413



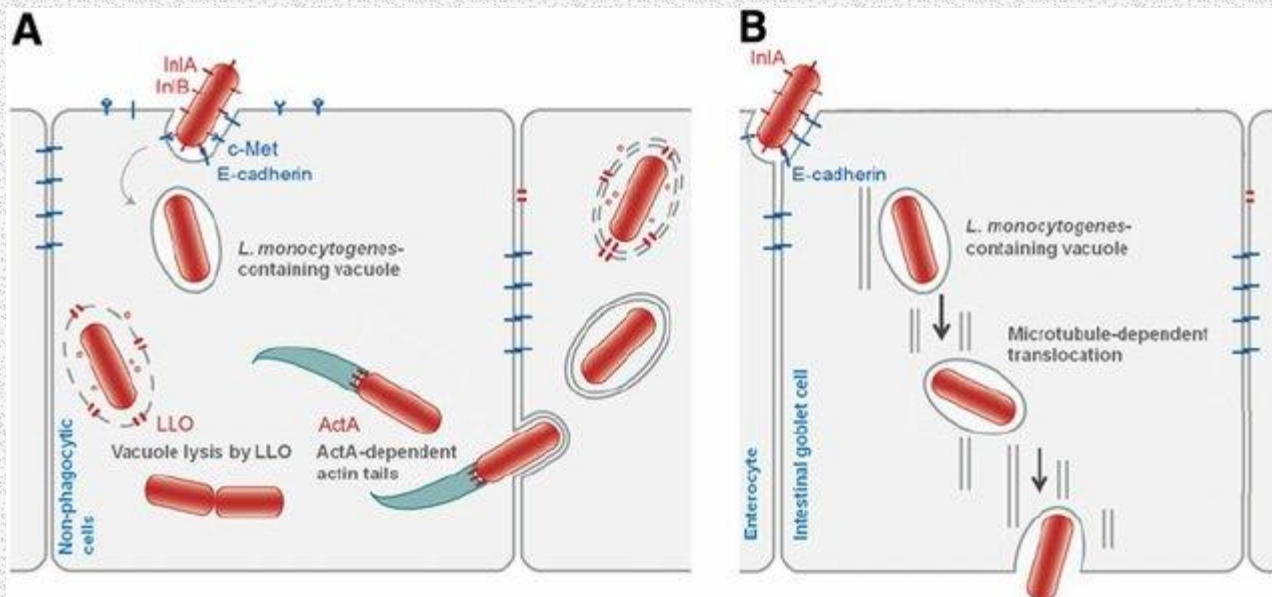
b. Είσοδος στο φαγόσωμα

c. Διάσπαση του φαγοσώματος από 2 φωσφολιπάσες, την **PlcA και PlcB** και από μία τοξίνη που σχηματίζει πόρους, τη **listeriolysin**

d. Ο πολυμερισμός της ακτίνης επιτρέπει στο βακτήριο να εισέρχεται σε γειτονικά κύτταρα

Copyright © 2006 Nature Publishing Group

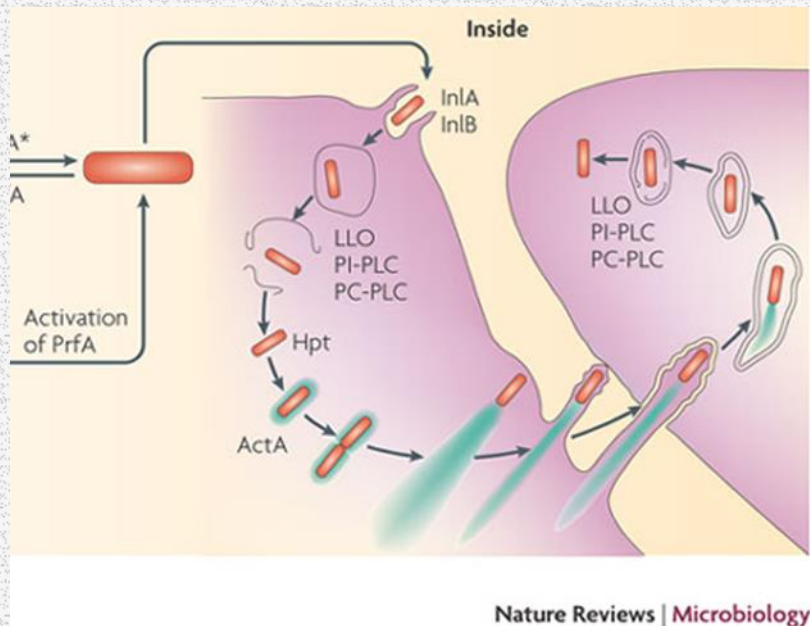
Το βακτήριο κινείται με μεγάλη ταχύτητα (0.02 - 1.4 $\mu\text{m}/\text{sec}$).



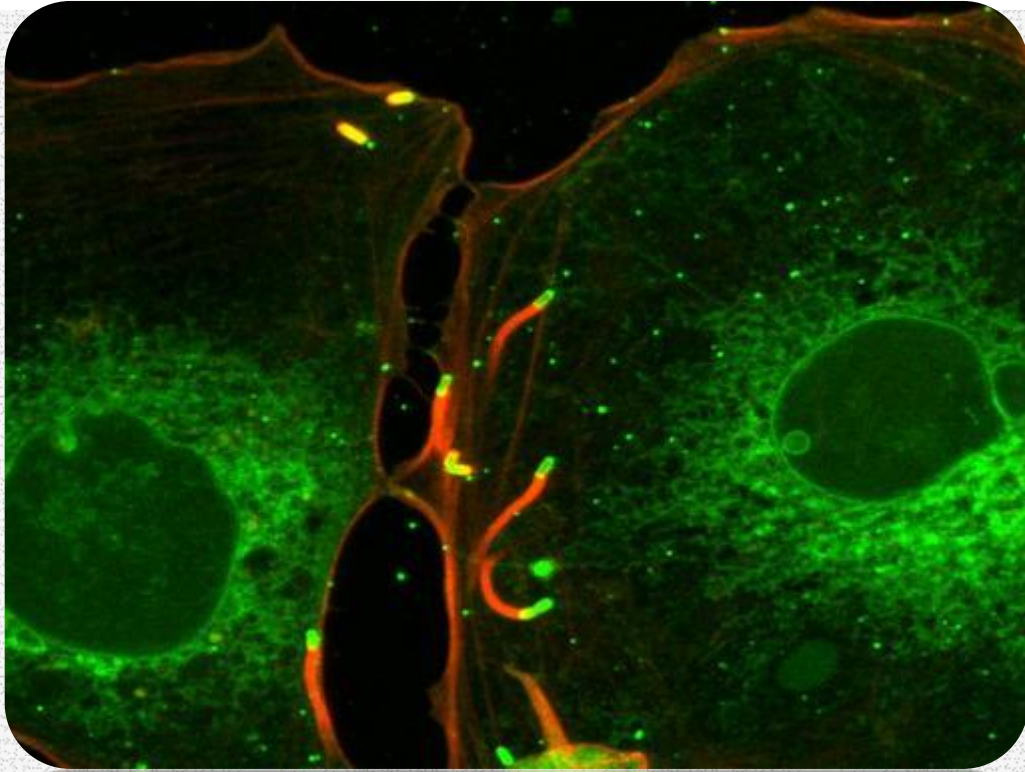
Listeria monocytogenes host-cell invasion. (A) Successive steps of *L. monocytogenes* infection of in vitro cultured cells (adapted from [research.html](#), last access January 14, 2014); (B) Schematic representation of in vivo *L. monocytogenes* transcytosis through goblet cells

Λοιμογόνοι παράγοντες

- Διείσδυση στο κύτταρο :
 - **internalins InlA και InlB**

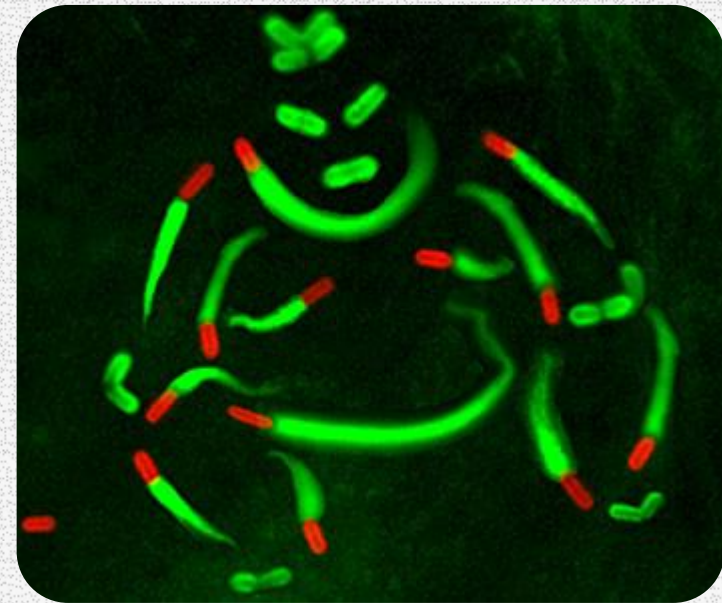


- Λύση φαγολυσώματος
 - **listeriolysin O (LLO)**
 - **phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC) and phosphatidylcholine (PC)-PLC**
- Ενδοκυττάρια επιβίωση
 - **hexose-6-phosphate transporter (Hpt)**
- Ενδοκυττάρια επιβίωση
 - **actin assembly-inducing protein (ActA)**



Η χυμική ανοσία είναι ασήμαντη

Προκαλεί σοβαρή νόσο σε άτομα με
ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας



Επιδημιολογία

Απομονώνεται από **κόπρανα πληθώρας ζώων**

- Θηλαστικά, πτηνά, ψάρια, έντομα κ.α.

Φορεία στα κόπρανα **1-5% των υγιών ατόμων**

- Πολλές ήπιες λοιμώξεις

- Επιδημίες από μολυσμένα τρόφιμα

Επειδή πολλαπλασιάζεται σε **χαμηλές θερμοκρασίες** τρόφιμα με χαμηλούς αριθμούς βακτηρίων στο ψυγείο είναι πολύ μολυσματικά

- κρυοεμπλουτισμός

Θνητότητα συμπτωματικών λοιμώξεων : 20-30%

Outbreaks of listeriosis

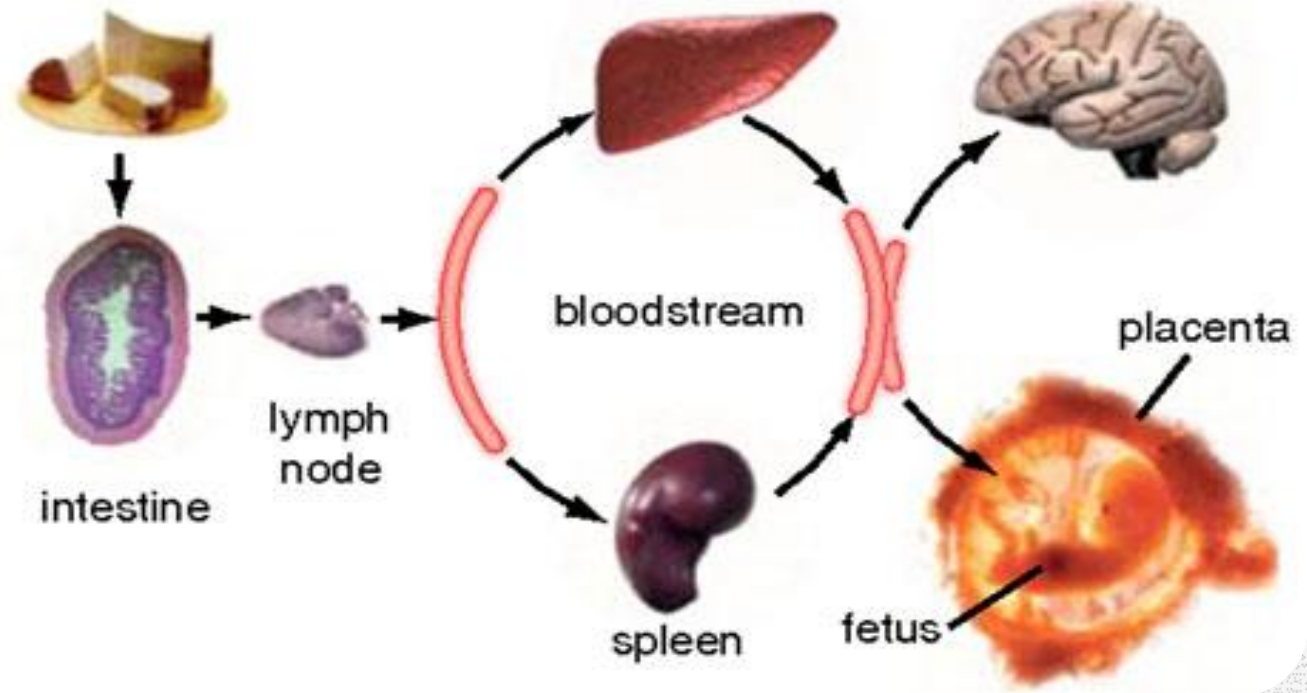
Country	Year	Food vehicle	Affected
France	1999-2000	Pork tongue in jelly	26 cases
USA (multistate)	2008-2009	Mexican-style cheese made from pasteurized milk	8 pregnant women
Czech Rep.	2006	Local cheese	75 cases
Canada, Quebec	2008	Pasteurized milk cheese	14 pregnant women, 2 babies born to asymptomatic carriers
Austria, Germany, Czech Rep.	2009	Acid curd cheese "Quargel"	14 cases, 4 deaths
USA, Louisiana	2010	Hog head cheese	14 cases of invasive listeriosis
USA (multistate)	2011	Cantaloupe (Rockmelon)	84 people, 15 deads

- In 2012 year 37 alerts were notified in RASFF
- In 2011 year 106 alerts were notified in RASFF



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Listeria monocytogenes
contaminated food



nasids

entel

Case

Έγκυος στην 13^η εβδομάδα εμφανίζεται στα επείγοντα με **ναυτία, εμμέτους και πυρετό** για 5 μέρες. Εμφανίζει **κοιλιακά άλγη και διάρροια**.

Φυσική εξέταση: Υψηλός πυρετός (39.2°C), άλγος στο δεξιό υποχόνδριο.

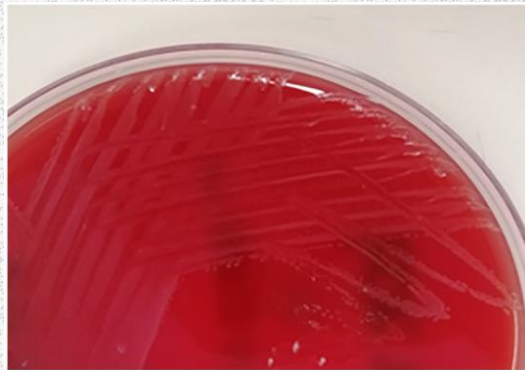
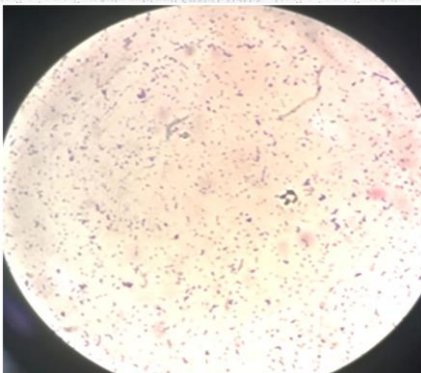
Γενική αίματος: λευκά φυσιολογικά ($8.66 \times 10^9/\text{L}$), αναιμία (αιμοσφαιρίνη 10.0 g/dL) και αιμοπετάλια στο κατώτερο όριο ($147 \times 10^9/\text{L}$).

Αυξημένα ηπατικά: **alanine transaminase** 123 IU/L , **aspartate transaminase** 69 IU/L , φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση (65 IU/L)

Θεωρήθηκε **χολοκυστίτιδα** και χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή με **cefoperazone** και **metronidazole**

κ/α αίματος: θετικοποιήθηκε σε 18 ώρες και ο μικροοργανισμός τυποποιήθηκε ως *Listeria*

Έγινε αλλαγή της αντιβιοτικής αγωγής και χορηγήθηκε **ampicillin**. Γιατί ??



Εγκυμοσύνη και λιστερίωση

- 20 φορές πιο συχνές οι λοιμώξεις
- 1/3 των λοιμώξεων εμφανίζονται στην εγκυμοσύνη
 - Μπορεί να εμφανισθεί **μηνιγγίτιδα**



Case

- Νεογνό 23 ημερών, μεταφέρεται στα επείγοντα με εικόνα νεογνικής σήψης και μηνιγγίτιδας- πυρετό 39.2°C
- **Γενική αίματος** : Αυξημένα λευκά (21,000), ουδετερόφιλλα 79 %, σάκχαρο 83 mg/dl, CRP 5.5
- **Γενική ΕΝΥ** : Λευκά 1800, ουδετερόφ. 59%, σάκχαρο 16 mg/dl, λεύκωμα 180 mg/dl
- Διάγνωση : βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- **Θεραπεία** με ampicillin (300 mg/kg/day, 4 divided doses), gentamicin (7.5 mg/kg/day, 3 divided doses), και acyclovir (60 mg/kg/day, 3 divided doses)
- **Gram stain** : Gram θετικό βακτηρίδιο
- **κ/α αίματος** : θετική για Gram θετικό βακτηρίδιο το οποίο τυποποιήθηκε *Listeria*

Νεογνική νόσος



Image courtesy of Blausen Medical

• Νόσος πρώιμης έναρξης

• Σηπτική κοκκιωματώδης νόσος νεογνού

- Ενδομήτρια λοίμωξη
- Κοκκιώματα και αποστήματα σε πολλά όργανα
- Πολύ υψηλή θνητότητα

• Νόσος όψιμης έναρξης

- Μόλυνση κατά τον τοκετό ή λίγο μετά

- Μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα με σηψαιμία



listeriabacteriasymptoms.com

Νόσος σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες

- **Μηνιγγίτιδα**

- Συχνή σε:

- Άτομα άνω των 65 χρονών
- Ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων
- Καρκίνο

Νόσος σε υγιείς ενήλικες

- Ασυμπτωματικές

- Ήπια γριππώδης συνδρομή

- Ήπια γαστρεντερίτιδα

- Αυτοπεριοριζόμενη εμπύρετη γαστρεντερίτιδα σε υγιή άτομα

- Συμπτώματα

- Υδαρής διάρροια, πυρετός, ναυτία, αρθραλγίες, κεφαλαλγία

- Μηχανισμός

- Διείσδυση στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου

- Δεν είναι γνωστό αν παράγει εντεροτοξίνες

Διάγνωση

Μικροσκόπηση

- Η Gram χρώση του ENY δεν είναι συνήθως θετική
 - $<10^4$ βακτήρια /mL ENY
- Αν βρεθούν συνήθως είναι ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια



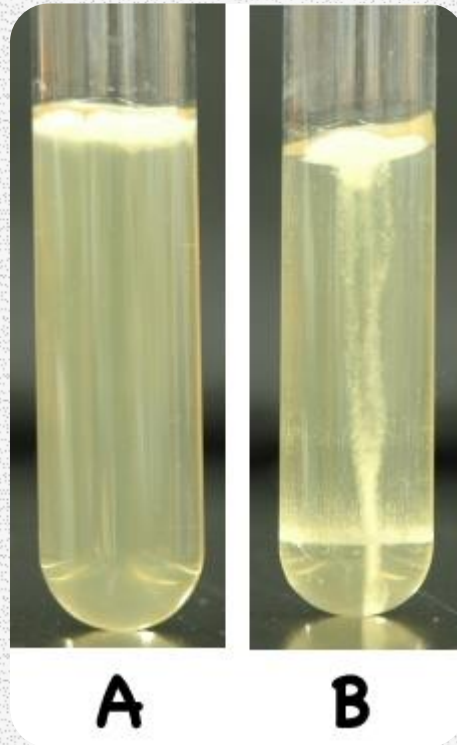
Διάγνωση

CAMP test



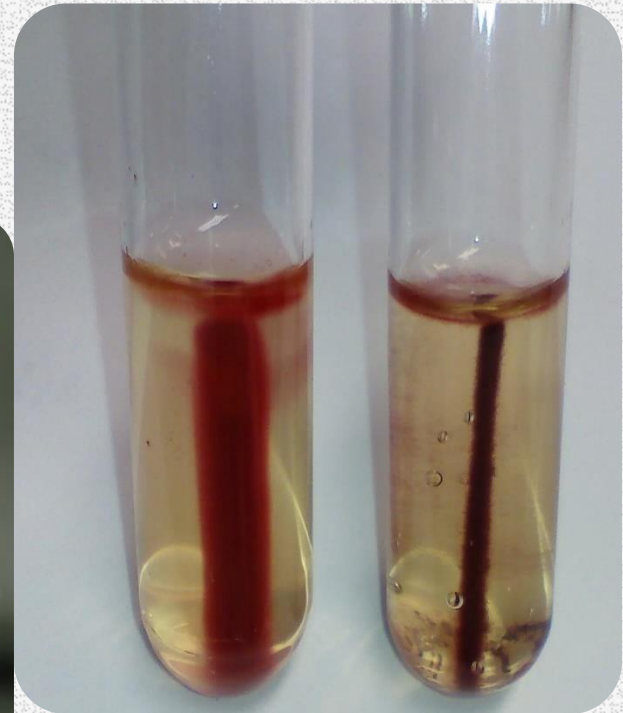
ASM MicrobeLibrary.org © Hans

Καλλιέργεια:
Αιματούχο άγαρ
β-αιμόλυση



A

B

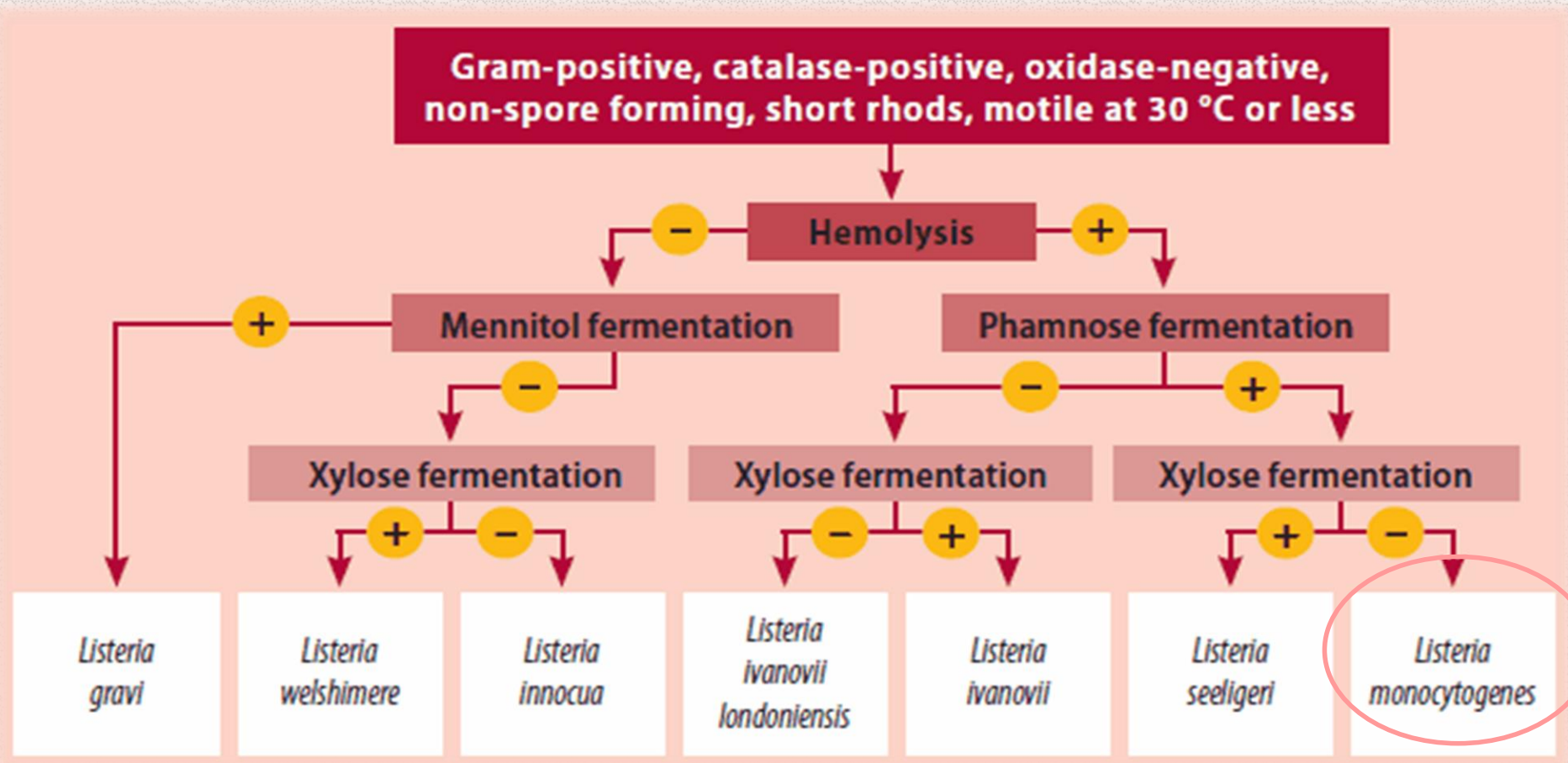


A

B

Motility test

Τυποποίηση της *Listeria* spp με ζύμωση διαφόρων σακχάρων και την αιμόλυση



Θεραπεία

- Ampicillin
- Gentamicin
- Chloramphenicol

- Ενδογενή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες
- Αντοχή στις τετρακυκλίνες από 1988

