

Neisseriaceae

N. meningitidis



Μηνιγγίτιδα σε παιδιά, έφηβους και ενήλικες

◊ *Haemophilus Influenzae*
• *type b* (Hib)

Bacterial meningitis

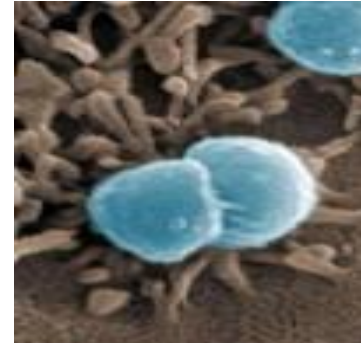
◊ *Meningococcus*

◊ *Pneumococcus*

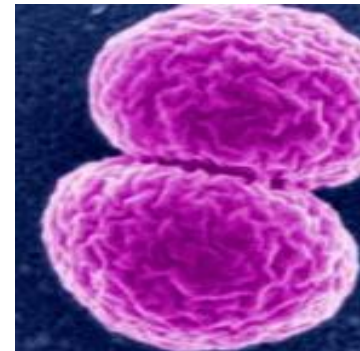


Neisseriaceae

- ▶ Neisseria
 - ▶ 10 είδη
 - ▶ Σημαντικά παθογόνα του ανθρώπου
 - ▶ *N. gonorrhoeae*
 - ▶ *N. meningitidis*



- ▶ Eikenella
 - ▶ *E. Corrodens*



- ▶ Kingella

- ▶



N. gonorrhoeae-N.meningitidis

▶ *Neisseria gonorrhoeae*

- ▶ Νόσημα γνωστό από πολύ παλιά
- ▶ Ένα από τα συχνότερα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα

▶ *Neisseria meningitidis*

- ▶ Αποκίζει το ρινοφάρυγγα υγιών ανθρώπων
- ▶ Το δεύτερο σε σειρά συχνότητας αίτιο μηνιγγίτιδας



Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου - Γονόκοκκου

▶ Ομοιότητες:

- ▶ Και οι δύο διπλόκοκκοι
- ▶ 80% ομοιότητα DNA
- ▶ Δεν παράγουν εξωτοξίνες
- ▶ Και οι δύο αποικίζουν βλεννώδεις επιφάνειες



**Neisseria
meningitidis**



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΟΚΟΚΚΟΥ

- ▶ Διαφορές:
 - ▶ **Γονόκοκκος : Βλεννόρροια**
 - ▶ Εντοπισμένη λοίμωξη (συνήθως ουρήθρα και ενδοτράχηλο) και όχι θανατηφόρα
 - ▶ **Μηνιγγιτιδόκοκκος : μηνιγγίτιδα** και άλλα νοσήματα
 - ▶ Συστηματική και πολλές φορές θανατηφόρα
- ▶ Παρουσία στη φυσιολογική χλωρίδα
 - ▶ **Μηνιγγιτιδόκοκκος : 10-20 % των υγιών ανθρώπων αποικίζουν τον ρινοφάρυγγα**
 - ▶ **Γονόκοκκος: δεν υπάρχει φορεία**



Σύγκριση Μηνιγγιτιδόκοκκου και Γονόκοκκου

▶ Διείσδυση Βλεννογόνων

- ▶ Ίδιος μηχανισμός και στα δύο μικρόβια
- ▶ Διαφορετικός τροπισμός
 - ▶ Μηνιγγιτιδόκοκκος—ρινοφάρυγγας
 - ▶ Γονόκοκκος—κυλινδρικό και μεταβατικό επιθήλιο

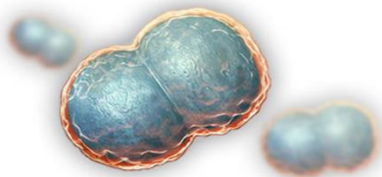
▶ Γιατί να νοσήματα είναι τόσο διαφορετικά?

▶ Επιβίωση έναντι των μηχανισμών του ξενιστή

- ▶ Γονόκοκκος : καταστρέφεται στο αίμα
- ▶ Μηνιγγιτιδόκοκκος: αναπτύσσεται εξαιρετικά γρήγορα
 - Λόγος : έλυτρο



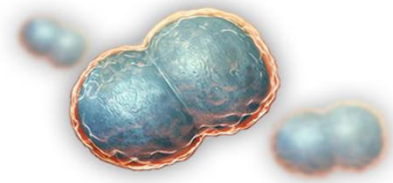
N. meningitidis



N. meningitidis

- ▶ 1805 (Vieusseaux) : πρώτη επιδημία στη Βιέννη-Επιδημικός εγκεφαλονωτιαίος πυρετός
 - ▶ 1840 : πρώτη επιδημία στην Αφρική
 - ▶ 1887 (Weichselbaum) : Απομόνωση μικροοργανισμού από ΕΝΥ-πρώτη ΟΝΠ
 - ▶ 1901 (Ghon) : Υγιείς φορείς
 - ▶ 1906-1937 : Θεραπεία με αντιορό
 - ▶ 1909 : Ορότυποι
 - ▶ 1937 : Θεραπεία με σουλφοναμίδες
 - ▶ 1941-43 : Επιδημία με στελέχη ανθεκτικά στις σουλφοναμίδες
 - ▶ Προσπάθειες για εμβόλιο
-



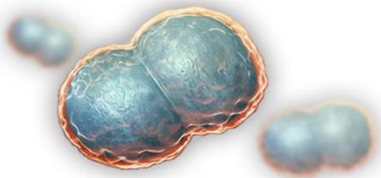


N. meningitidis

- ▶ **Παράδοξο**
 - ▶ Αποικίζει τον ρινοφάρυγγα υγιών ατόμων
 - ▶ Το δεύτερο πιο συχνό αίτιο μηνιγγίτιδας της κοινότητας
- ▶ **Ιατρικό- κοινωνικό stress**
 - ▶ Ταχεία εισβολή
 - ▶ Κεραυνοβόλο εξέλιξη
 - ▶ Αυξημένη θνητότητα

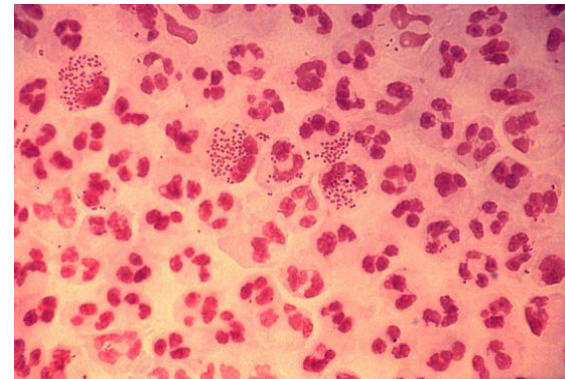


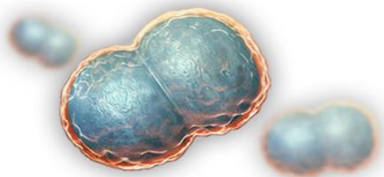
- Σε αντίθεση με τις άλλες ναισέριες, η *N. meningitidis* φέρει **πολυσακχαριδικό έλυτρο**.
- Μεταδίδεται μεταξύ των ανθρώπων – ο μοναδικός φυσικός ξενιστής – με την αναπνευστική οδό.
- Αποικισμός του ρινοφάρυγγα είναι πολύ πιο συχνός από τη νόσο



Εισαγωγή

- ▶ Οι Ναϊσσέριες είναι Gram αρνητικοί κόκκοι με τα ακόλουθα γενικά χαρακτηριστικά
 - ▶ Σχήμα νεφροειδές
 - ▶ Διατάσσονται σε ζεύγη
 - ▶ Διπλόκοκκοι
 - ▶ Oxidase positive
 - ▶ Catalase positive
 - ▶ Υποχρεωτικά αερόβιες



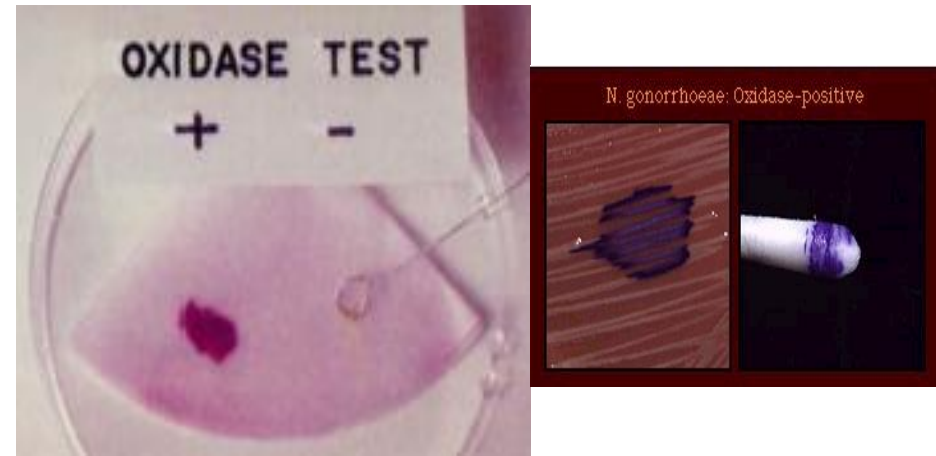


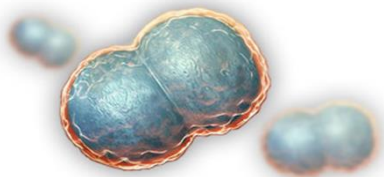
Ιδιότητες

1. Παραγωγή καταλάσης



2. Παραγωγή οξειδάσης





Ιδιότητες

Χρησιμοποιούν τα σάκχαρα οξειδωτικά

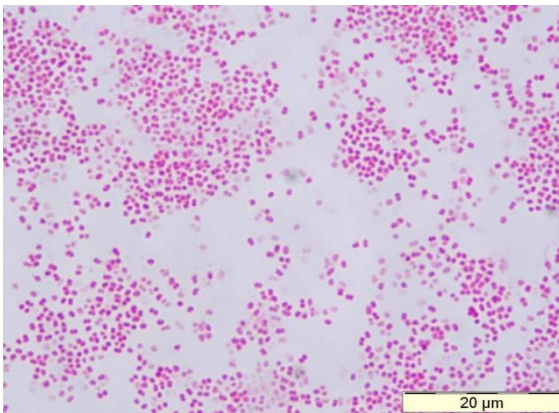
Μικροοργανισμός	Glucose	Maltose	Lactose	Sucrose
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	+	+	-	-
<i>N. lactamica</i>	+	+	+	-
Nonpathogenic <i>Neisseria</i>	+	+	+	+

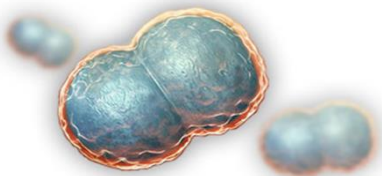




Ευαισθησία σε φυσικούς και χημικούς παράγοντες

- ▶ Παράγουν αυτολυσίνη, η οποία καταστρέφει τα βακτήρια
- ▶ Γρήγορα καταστρέφεται από την ξηρασία, τον ήλιο, τη θερμότητα και πολλά αντισηπτικά





Δομή

▶ Κυτταρικό τοίχωμα Gram-αρνητικών βακτηρίων:

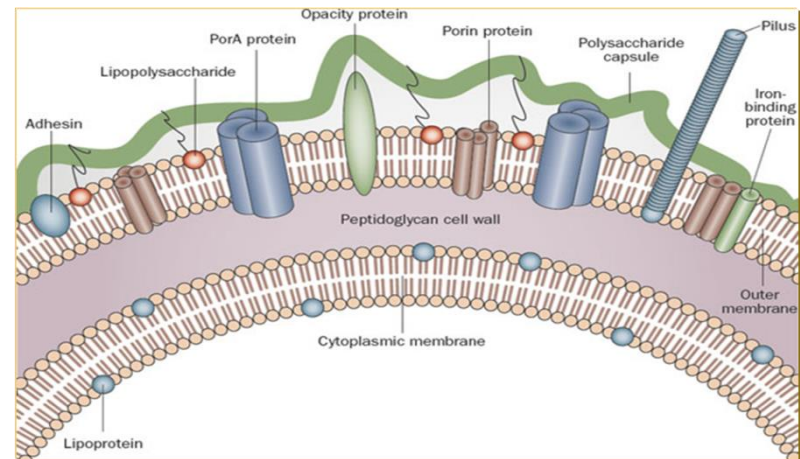
▶ Κυτταροπλασματική μεμβράνη

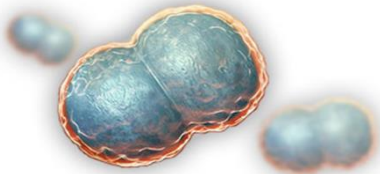
▶ Πεπτιδογλυκάνη

▶ Εξωτερική μεμβράνη

▶ *N. meningitidis*

□ έχει πολυσακχαριδικό έλυτρο

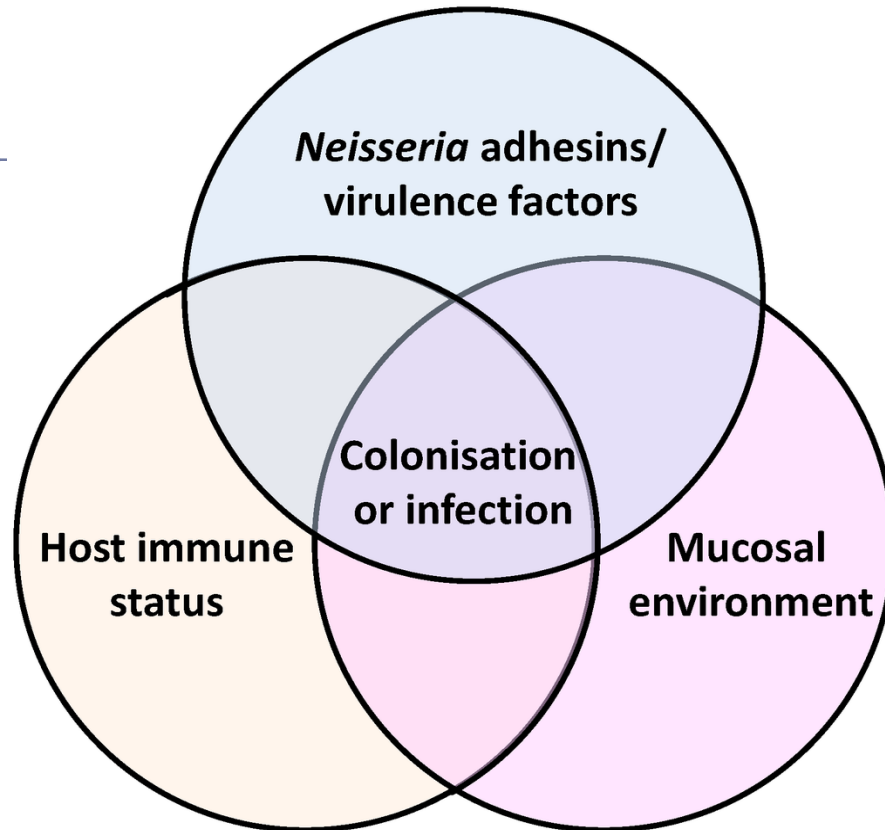


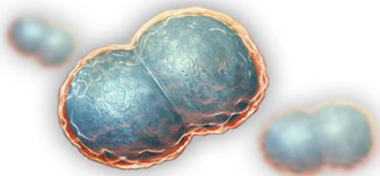


Μεγάλη γενετική αστάθεια και ποικιλία

Μεταλλάξεις
Οριζόντια μεταφορά γονιδίων
Γενετικός ανασυνδιασμός

Phase variation
Antigenic variation

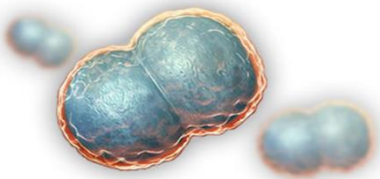




Έλυτρο

- ▶ Έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα **13 οροομάδες** με βάση δομικές διαφορές του **ελύτρου**
 - ▶ **13 serogroups :**
 - ▶ **A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135 και 29E.**
 - ▶ Οι περισσότερες λοιμώξεις προκαλούνται από 5 οροομάδες
 - ▶ **A, B, C, Y, W135**
- Το έλυτρο των οροτύπων **B, C, W-135 και Y** περιέχει **sialic acids**
- **Λιγότερο αναγνωρίσιμα** από το ανοσολογικό σύστημα





Ποικιλία στην έκφραση του ελύτρου

1. Capsule switching

- ▶ Γενετικές ομοιότητες των γονιδίων του ελύτρου μεταξύ των ομάδων B, C, W και Y (όχι η A) διευκολύνει την οριζόντια ανταλλαγή περιοχών του οπερονίου του ελύτρου
 - ▶ capsule switching
 - ▶ Πίεση εμβολίου

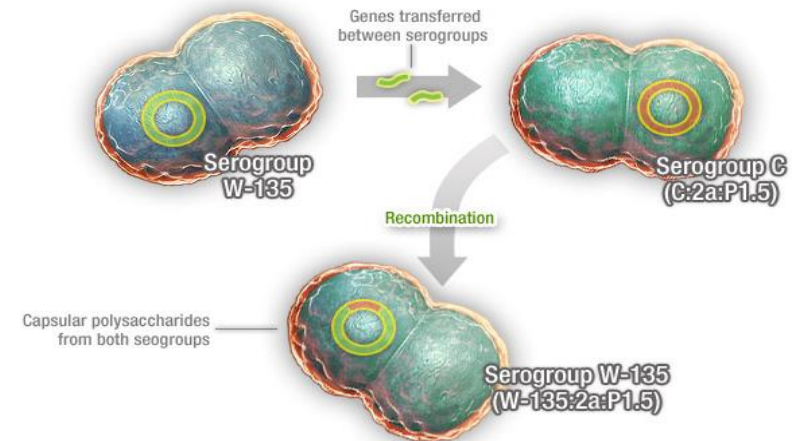


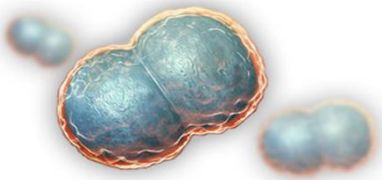
Figure 3. Capsular Switching¹

Capsule-switching phenomenon : 1997 in a serogroup B outbreak in the U.S. Pacific Northwest

Αρχικά απομονώθηκε στέλεχος B/ ST-32 και ένα χρόνο μετά απομονώθηκε στέλεχος C/ST-32 ([Swartley et al., 1997](#)).

Η γενετική ανάλυση του στελέχους έδειξε ότι ήταν ίδια στελέχη με μόνη αλλαγή στο γονίδιο σύνθεσης του ελύτρου



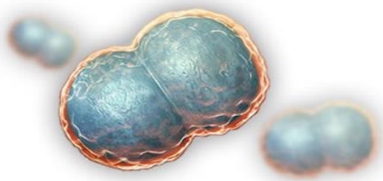


Ποικιλία στην έκφραση του ελύτρου

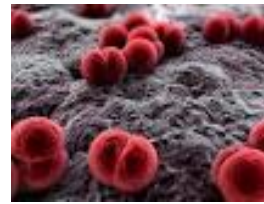
2. Phase variation

- ▶ **On/off έκφραση του ελύτρου**
 - ▶ Ελέγχεται από το γονίδιο *siaD*
 - ▶ hypo- or hyper-encapsulation
 - ▶ **Απώλεια του ελύτρου** ή down-regulation επιτρέπει στις προσκολλητίνες να ασκήσουν την δράση τους
 - ▶ Μελέτες επιδημιολογικές και *in vitro*, δείχνουν ότι το έλυτρο **δεν εκφράζεται σταθερά στην επιφάνεια**
 - ▶ **Αυξάνει** σε κλινικά στελέχη με **διεισδυτική νόσο** και **απουσιάζει ή μειώνεται** η έκφραση σε μηνιγγιτιδόκοκκους του ίδιου τύπου που προέρχεται από τον ρινοφάρυγγα
-





LOS -λιποολιγοσακχαρίτης



- ▶ Αποτελείται από :
 - ▶ Λιπίδιο A
 - ▶ Ολιγοσακχαρίτη χωρίς πλευρικές αλυσίδες (O Ag)
- ▶ Έχει δράση ενδοτοξίνης

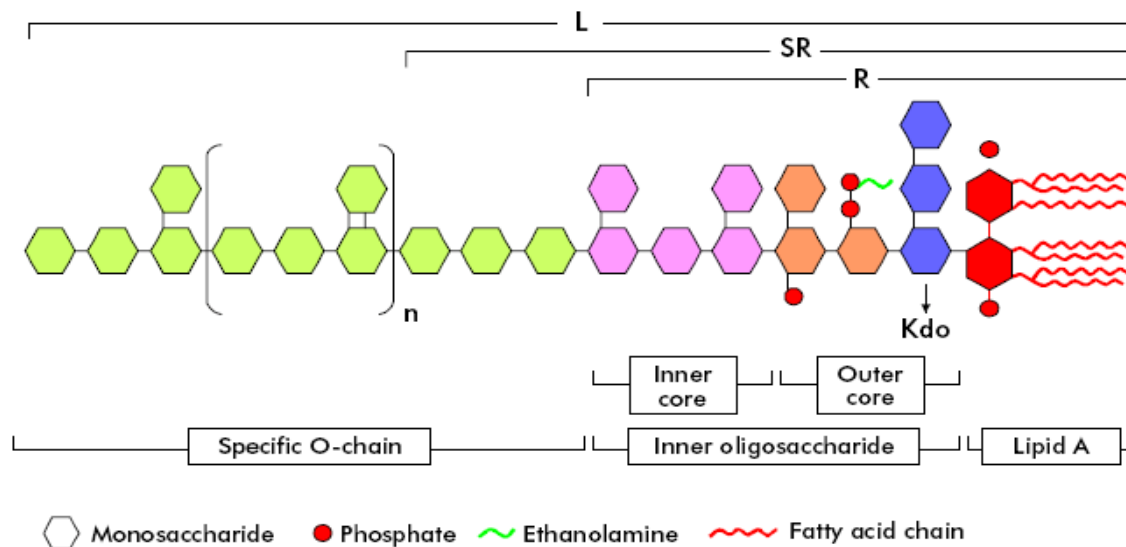
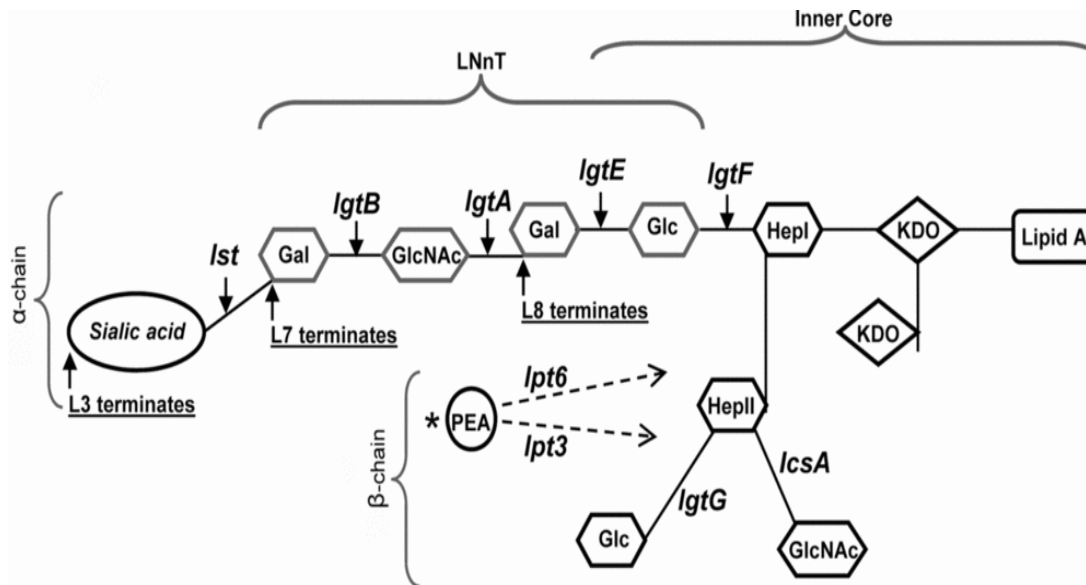


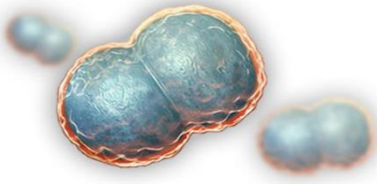
Figure 1. Scheme of the general chemical structure of bacterial lipopolysaccharides: Lipid A, internal oligosaccharide and specific O-chain. Rough type LPS (R) do not contain specific O-chain, semi-rough type (SR) just contain a repetitive unit of specific O-chain, and smooth type (S) contain two or more repetitive units of specific O-chain.

Phase and antigenic variation of LPS



Οι διάφοροι ανασότυποι του LPS καθορίζονται από διαφορές στην έκφραση των διαφόρων σακχάρων στην α και β αλυσίδα.

Phase variation του αριθμού των γονιδίων που εκφράζονται



Πρωτεΐνες Por

▶ Πρωτεΐνες εξωτερικής μεμβράνης

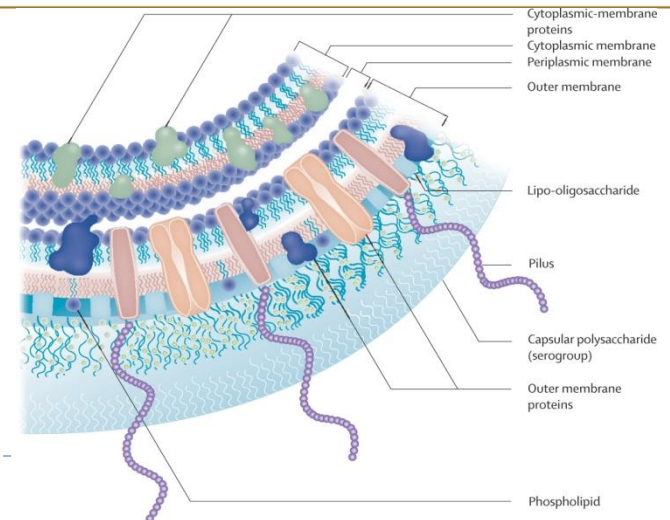
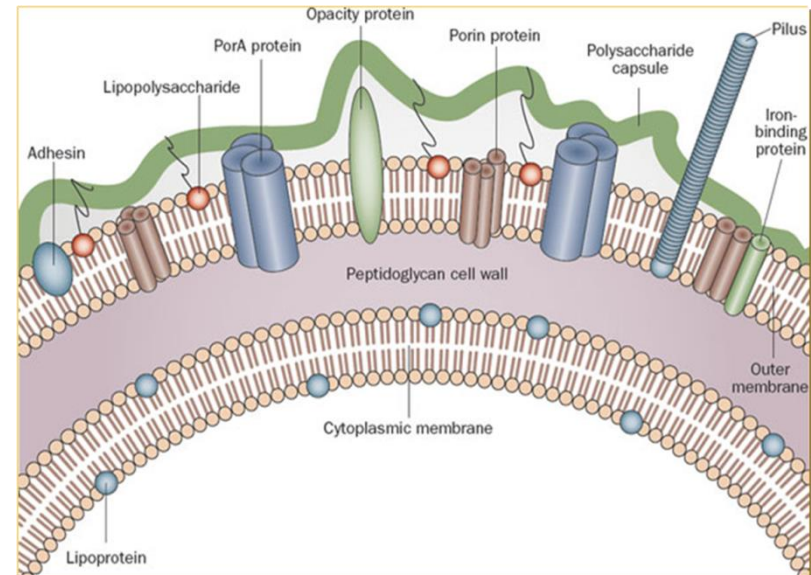
▶ πορίνες (I)

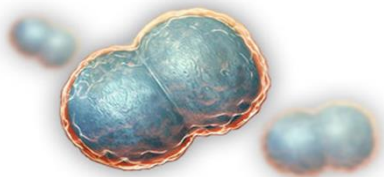
▶ PorA :

- Στην *Neisseria gonorrhoeae* είναι σιωπηρό

▶ PorB :

- Αποκοκκίωση ουδετεροφίλων
- Προστασία από τη φλεγμονώδη αντίδραση
- αντοχή στη βακτηριοκτόνο δράση του ορού,
- διείσδυση → Βακτηραιμία

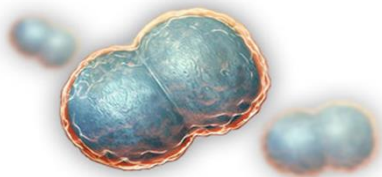




Άλλες πρωτεΐνες

- ▶ **Rmp (reduction modifiable proteins) :**
 - ▶ αναστέλλουν τη βακτηριοκτόνο δράση του ορού
- ▶ **IgA1 πρωτεάση**
- ▶ **Βακτηριακοί υποδοχείς που συνδέουν την τρανσφερίνη**
 - ▶ Ανταγωνίζονται τον ξενιστή για πρόσληψη σιδήρου
 - ▶ Αυστηρώς ανθρώπινα παθογόνα





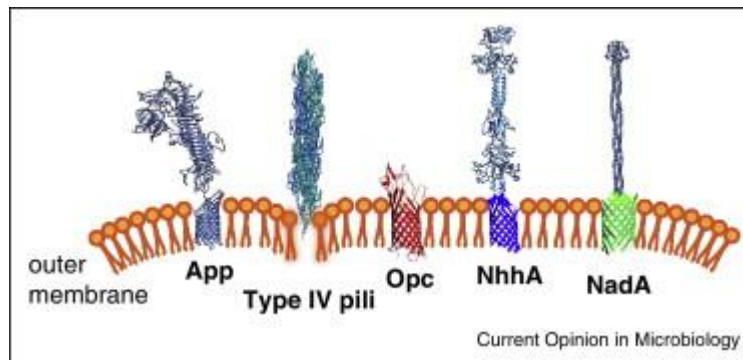
Προσκολλητίνες

▶ Major adhesins

- ▶ Εκφράζονται πάντοτε στο βακτήριο
 - ▶ Φίμπριες
 - ▶ Opacity proteins

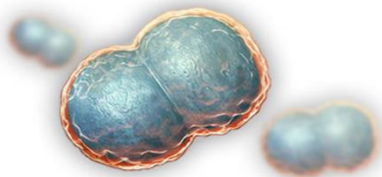
▶ Minor adhesins

- ▶ Η έκφραση τους αυξάνει in vivo



Schematic illustration of *Neisseria meningitidis* outer membrane proteins involved in colonization. **App** (adhesion and penetration protein); **Type IV pili**; **Opc** (opacity protein C); **NhhA** (*Neisseria hia/hsf* homologue); **NadA** (*Neisseria adhesin A*)

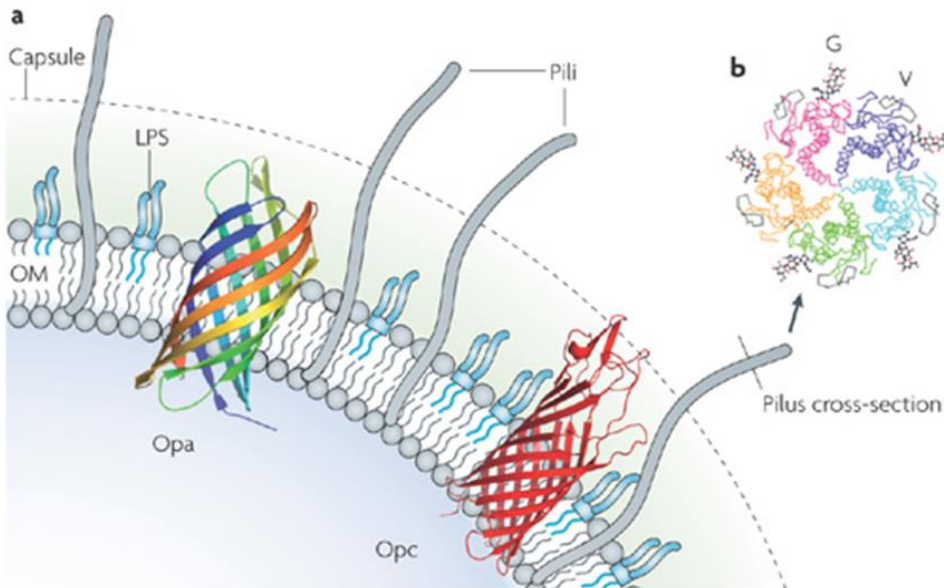




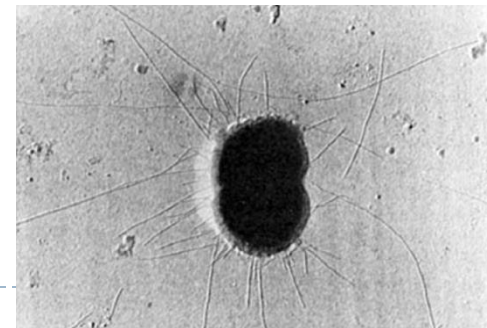
Ινίδια

▶ Ινίδια (Fimbriae - pili):

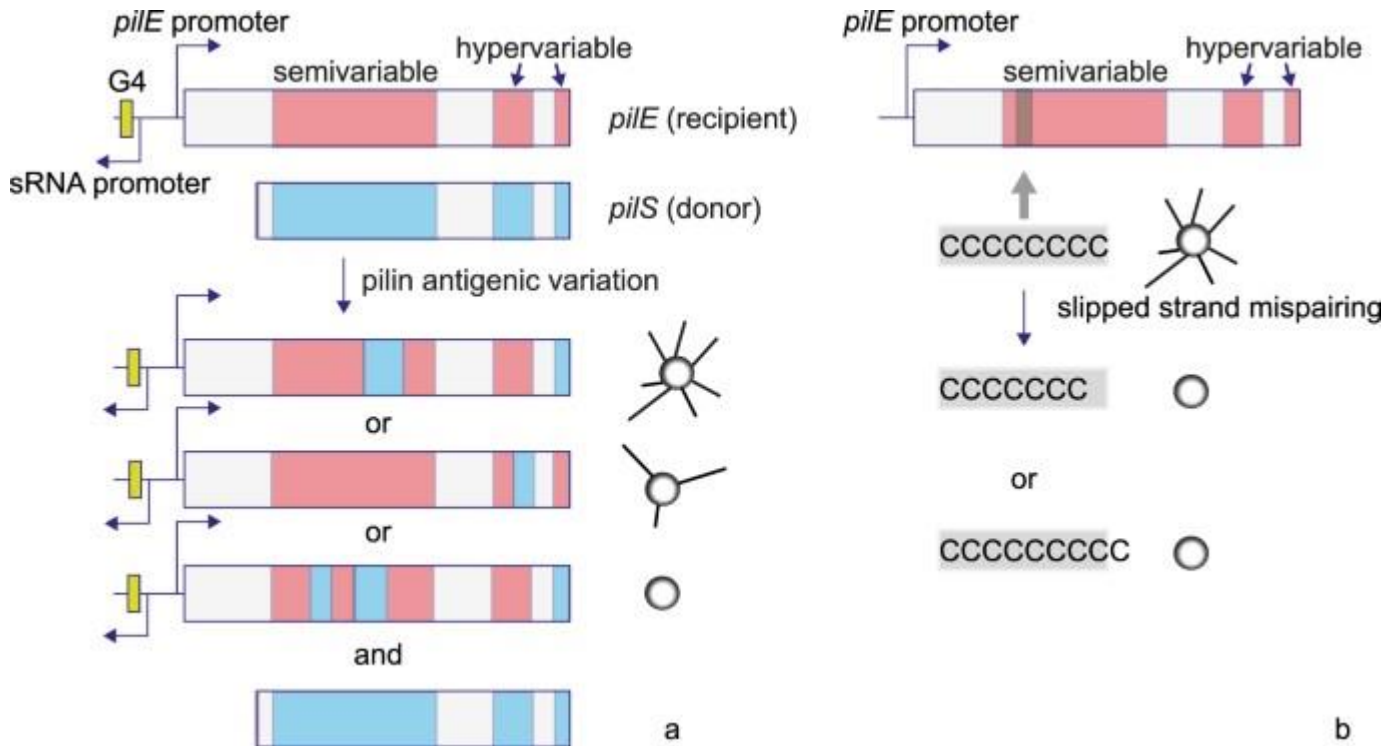
- ▶ Διευκολύνουν την προσκόλληση στα κύτταρα του ξενιστή
- ▶ Μεταφορά γενετικού υλικού
- ▶ Κινητικότητα



Αντιγονική μεταβλητότητα και μεταβλητότητα έκφρασης

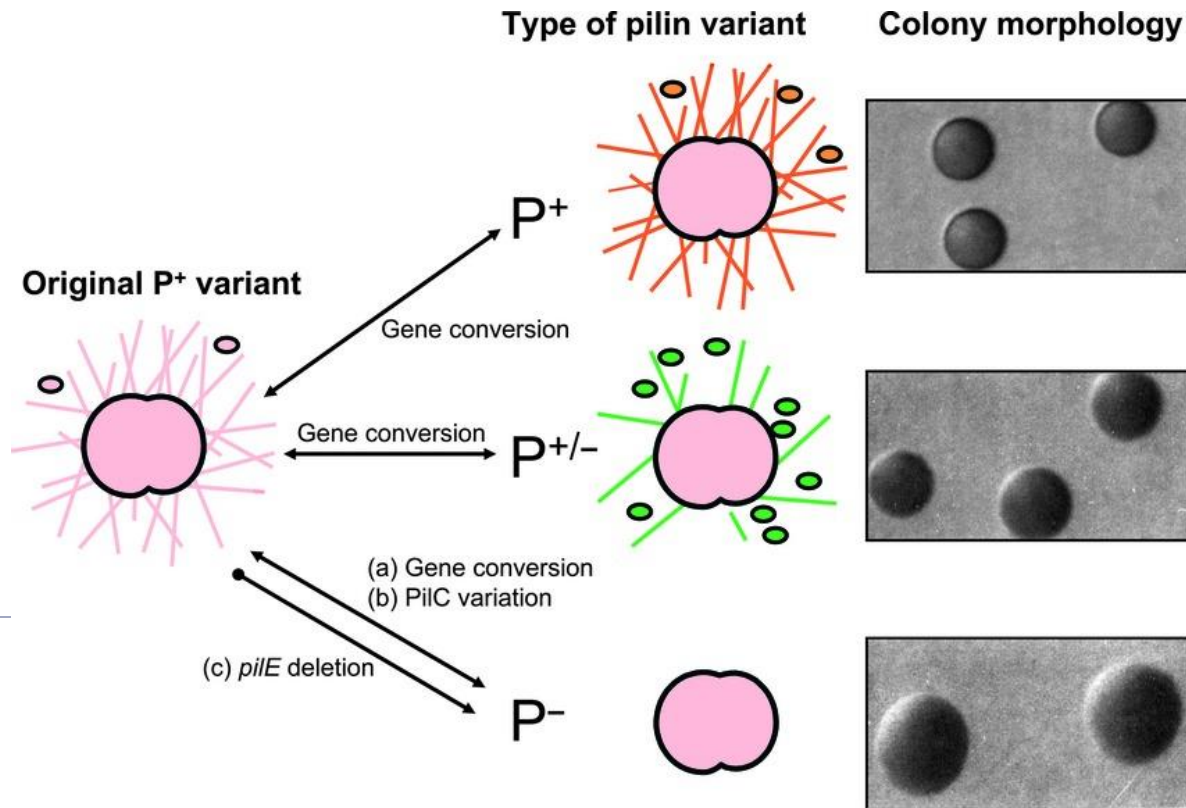


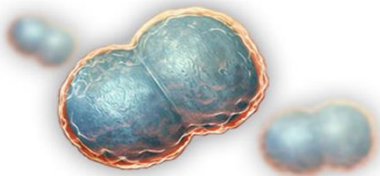
Pilin antigenic and phase variation



- (a) Antigenic variation. The gene encoding for the major pilin subunit *pilE* contains semi- and hypervariable regions. Silent, promoter-less copies of the pilin, *pilS*, containing different sequences can partially recombine into the *pilE* recipient. The pilin sequence of the resulting variant is modified and often non-functional, generating non-piliated variants⁴¹.
- (b) Phase variation due to homopolymeric repeats.

Microbial antigenic variation mediated by homologous DNA recombination





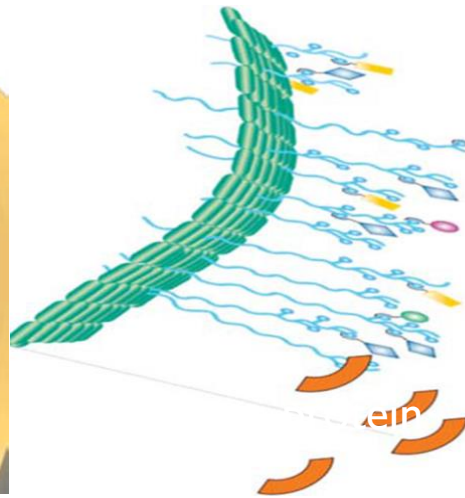
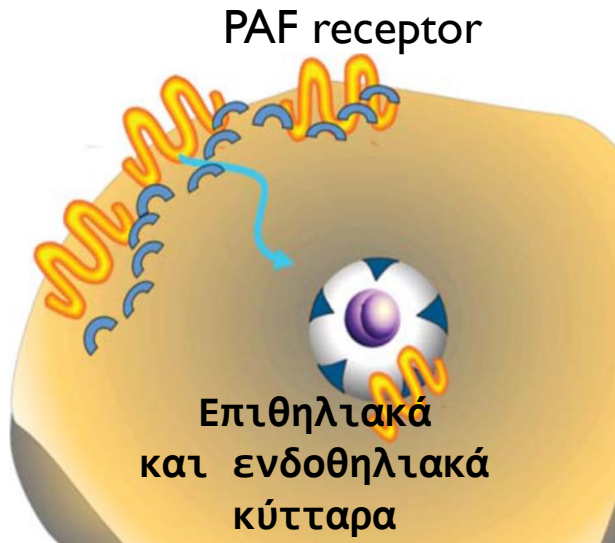
Ινίδια

- ▶ Υφίστανται μετα-μεταφραστικές αλλαγές
 - ▶ Phase variation
 - ▶ Περιέχουν φωσφορυλοχολίνη
 - ▶ Αναγνωρίζεται από την CRP
 - ▶ Συνδέεται με τον PAF-receptor (platelet-activating factor)
 - ▶ Η πλειονότητα των βακτηρίων που προσβάλλουν το αναπνευστικό έχουν μια κοινή στρατηγική στην εξέλιξη της λοίμωξης των βλεννογόνων σε βακτηριαμία : τη Pcho
-



Innate invasion versus innate immunity

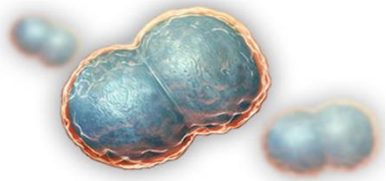
Η Pcho μιμείται τον PAF-platelet activating factor και συνδέεται με τον PAFr : ενδοκυττάρωση



Υποδοχείς για τις φίμπριες:
Membrane-cofactor protein-
CD46 ?

- ▶ Η C-reactive protein δεσμεύεται στην ChoP και αναστέλλει την επαφή του βακτηρίου με το ευκαρυωτικό κύτταρο

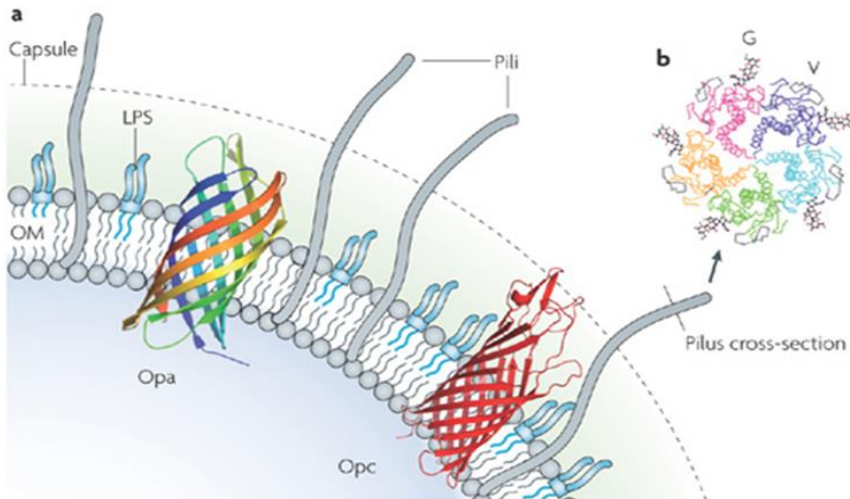




Opa - opacity proteins

- ▶ Opa
- ▶ Opc

▶ αυξάνουν την προσκολλητική ικανότητα και διείσδυση στα επιθηλιακά κύτταρα

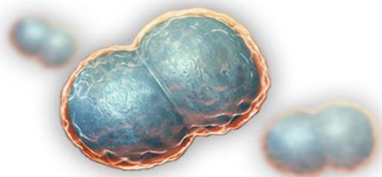


Nature Reviews | Microbiology

- ▶ Υποδοχείς

- ▶ **CEACAM**-carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule
- ▶ Εκφράζεται σε
 - ▶ Ενδοθηλιακά
 - ▶ Επιθηλιακά
 - ▶ Ανοσοκύτταρα
- ▶ **HSPGs**-heparan sulphate proteoglycans
 - ▶ επιθηλιακά

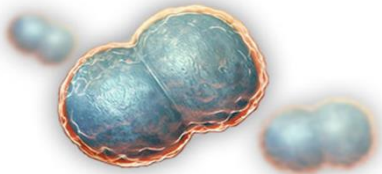




Ταξινόμηση

- ▶ Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι ταξινομούνται με βάση:
 - ▶ Δομικές διαφορές του ελύτρου (οροομάδες)
 - ▶ 13 serogroups :
 - A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135 και 29E.
 - ▶ Πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης (major outer-membrane protein- (OMP)):
 - ▶ porins (ορότυποι)
 - 20 serotypes
 - ▶ Άλλες OMPs (ορουπότυποι)
 - ▶ Lipo-oligosaccharide (ανοσοτύπους)





Ταξινόμηση

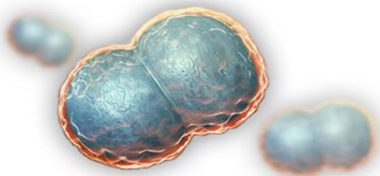
- ▶ **Στέλεχος B:2b:P1:L3**
 - ▶ serogroup (B)
 - ▶ serotype (2b)
 - ▶ serosubtype (P1)
 - ▶ immunotype (L3)
- ▶ Πέντε ορομάδες (A, B, C, Y, και W-135) ευθύνονται για >90% των λοιμώξεων



Επιδημιολογία -Μηνιγγιτιδοκοκκική φορεία

- ▶ Παγκόσμια κατανομή
- ▶ Όταν η φορεία είναι >20% → κίνδυνος επιδημίας
- ▶ Μετάδοση από φορέα → με την αναπνευστική οδό
- ▶ Πολλοί παράγοντες ευθύνονται για την εξέλιξη της φορείας σε διεισδυτική νόσο
 - ▶ Η νόσος εμφανίζεται σε μη αποικισμένα άτομα
 - ▶ Ιογενείς λοιμώξεις και *Mycoplasma pneumoniae* → μηνιγγιτιδόκοκκική μηνιγγίτιδα



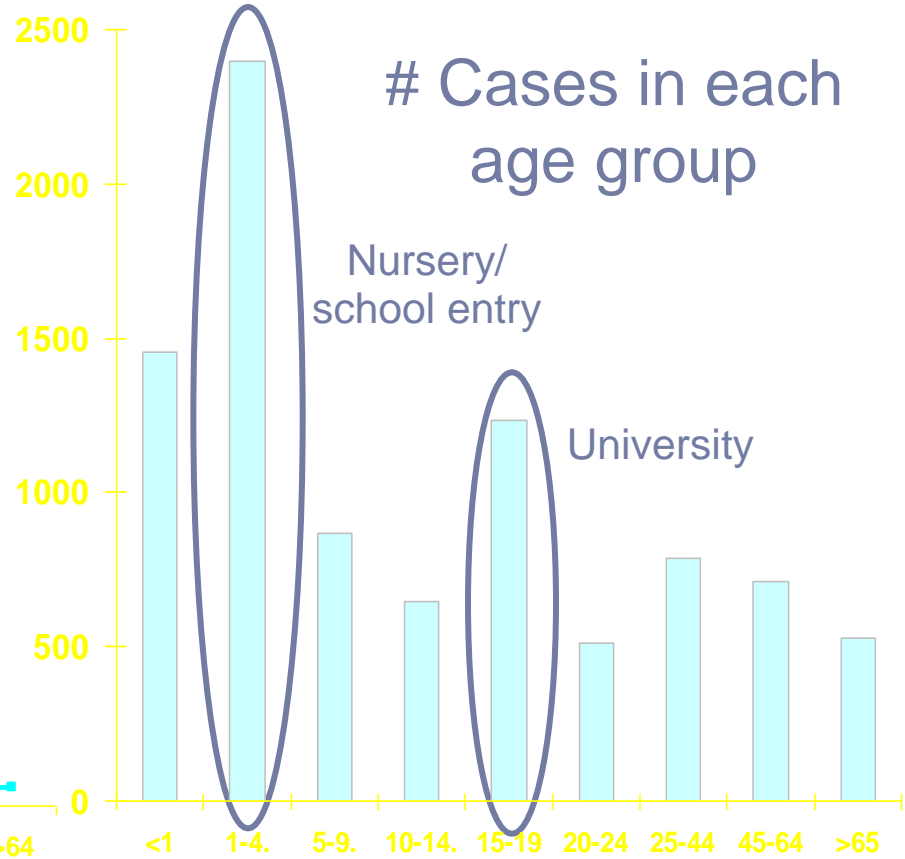
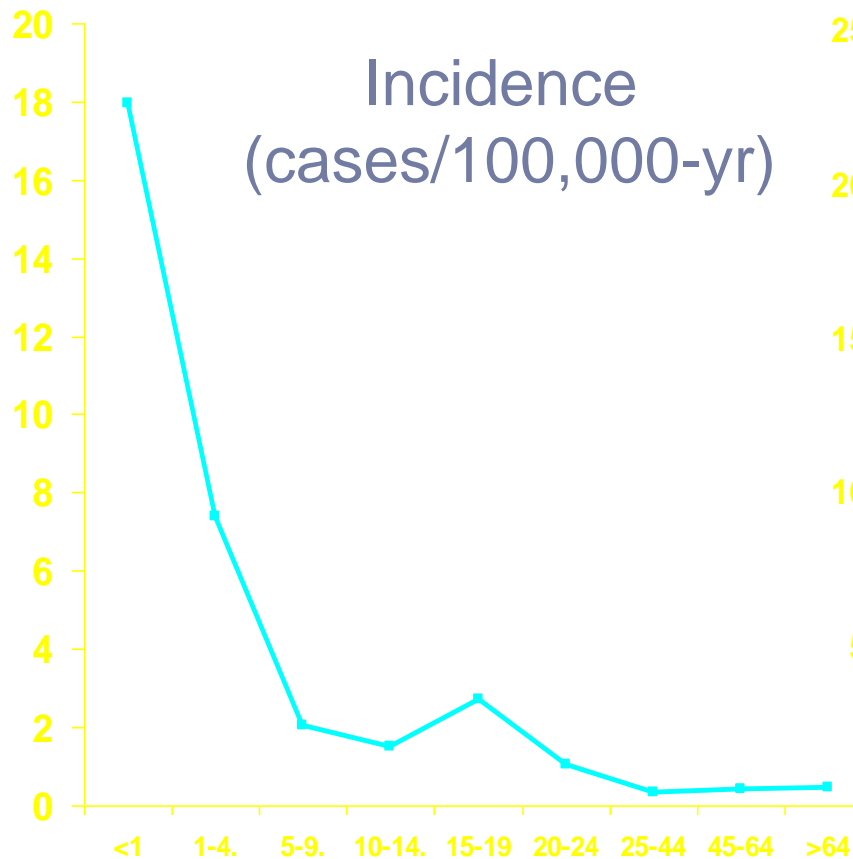


Επιδημιολογία

N. meningitidis: Το μοναδικό αίτιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας που προκαλεί επιδημίες ή σποραδικά κρούσματα- endemic disease.
Περίπου 500,000 περιστατικά διηθητικής νόσου /έτος παγκοσμίως με 50,000 θανάτους

- ▶ Οι επιδημίες οφείλονται σε εισαγωγή νέου στελέχους
- ▶ Η νόσος μεταδίδεται μόνο από άνθρωπο σε άνθρωπο
- ▶ Πιο συχνά στα παιδιά
- ▶ Στις αναπτυσσόμενες χώρες-
 - ▶ Ορότυπος A
- ▶ Στις ανεπτυγμένες-
 - ▶ Ορότυπος B, C, Y
- ▶

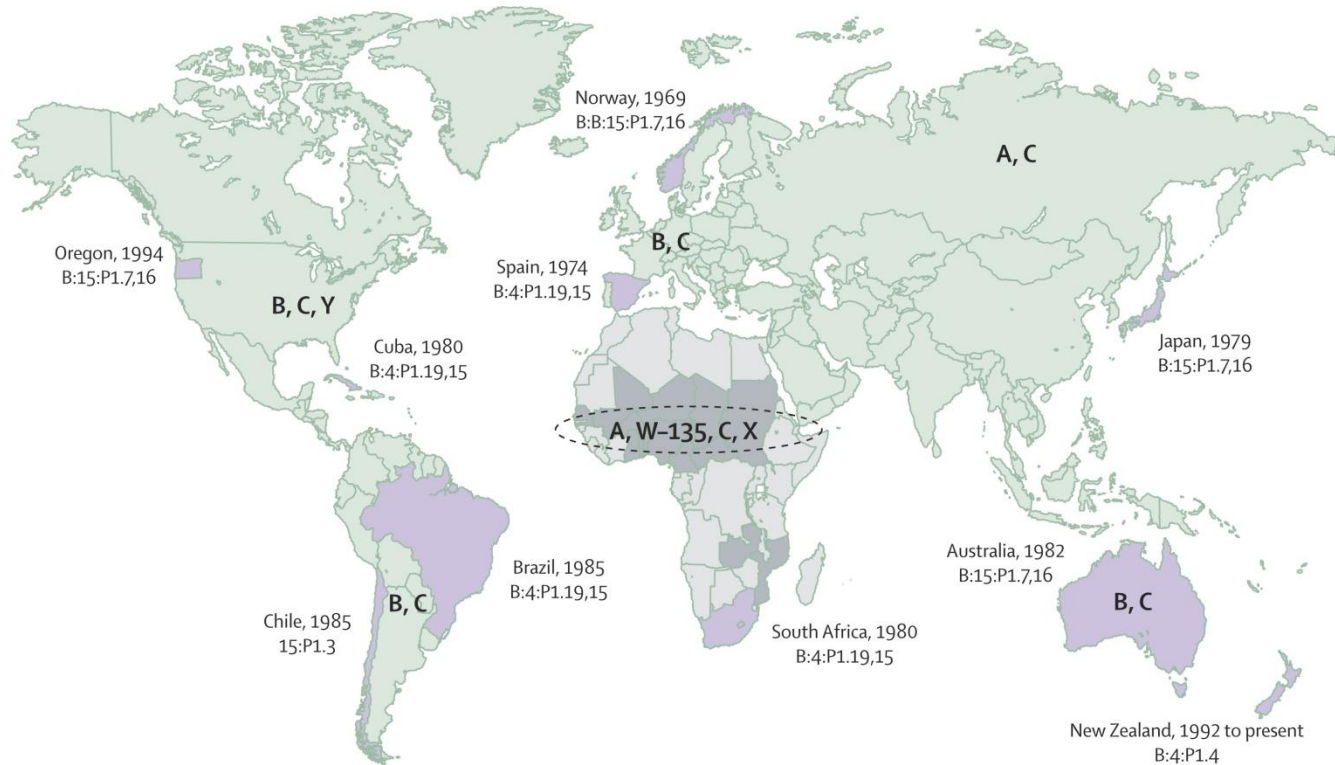
Μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου: μικρά παιδιά και νεαροί ενήλικες



Age (years)

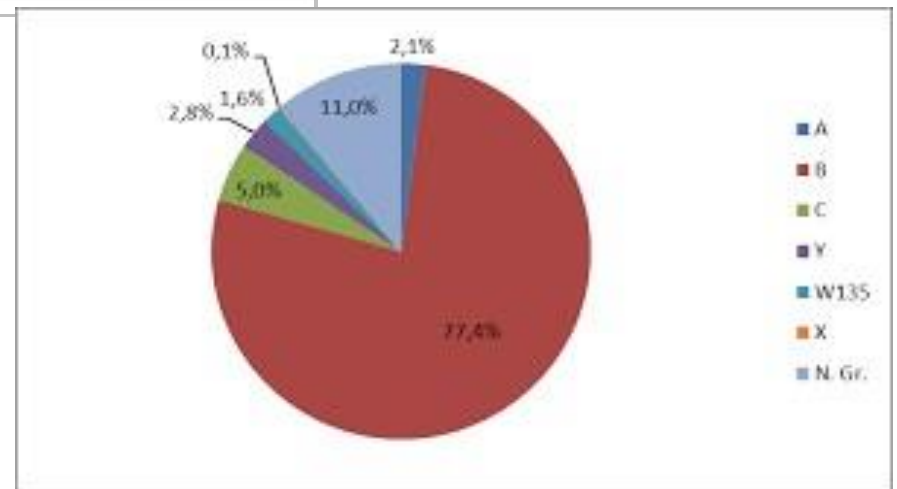
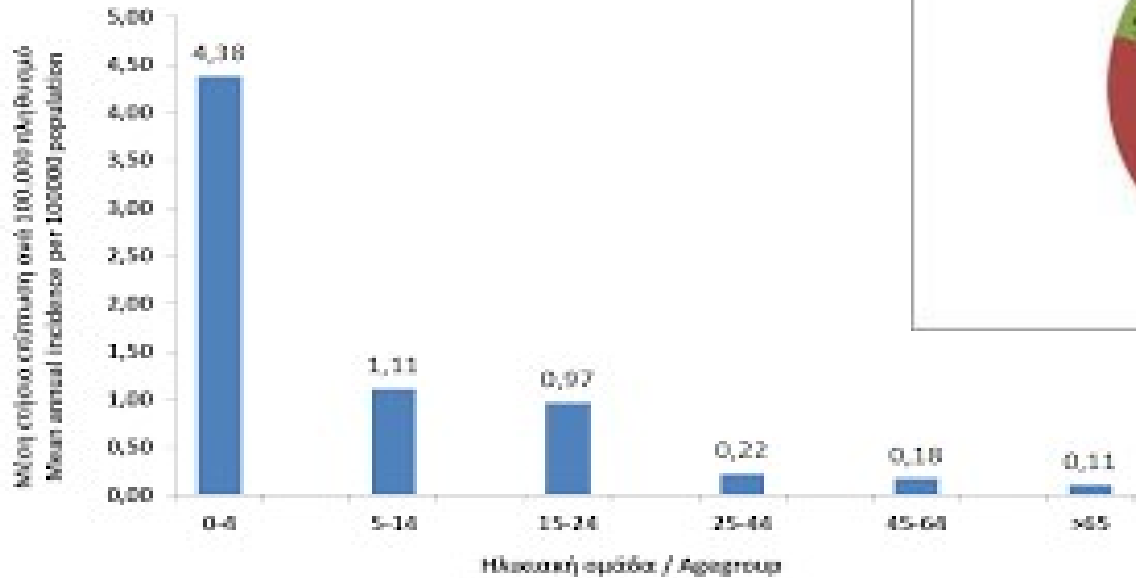
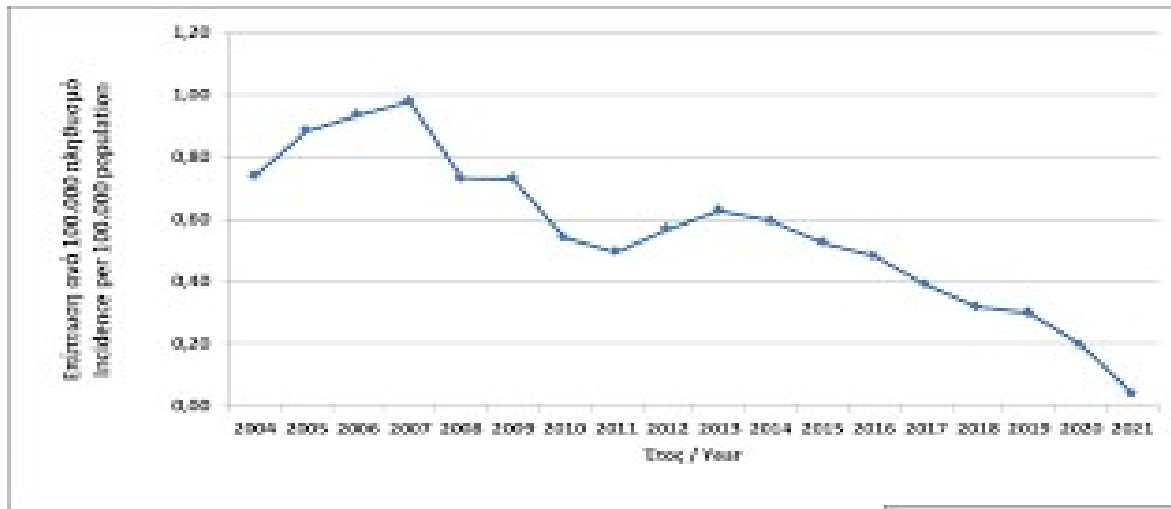
Age (years)

Επιδημιολογία οροτύπων 1990s-2003



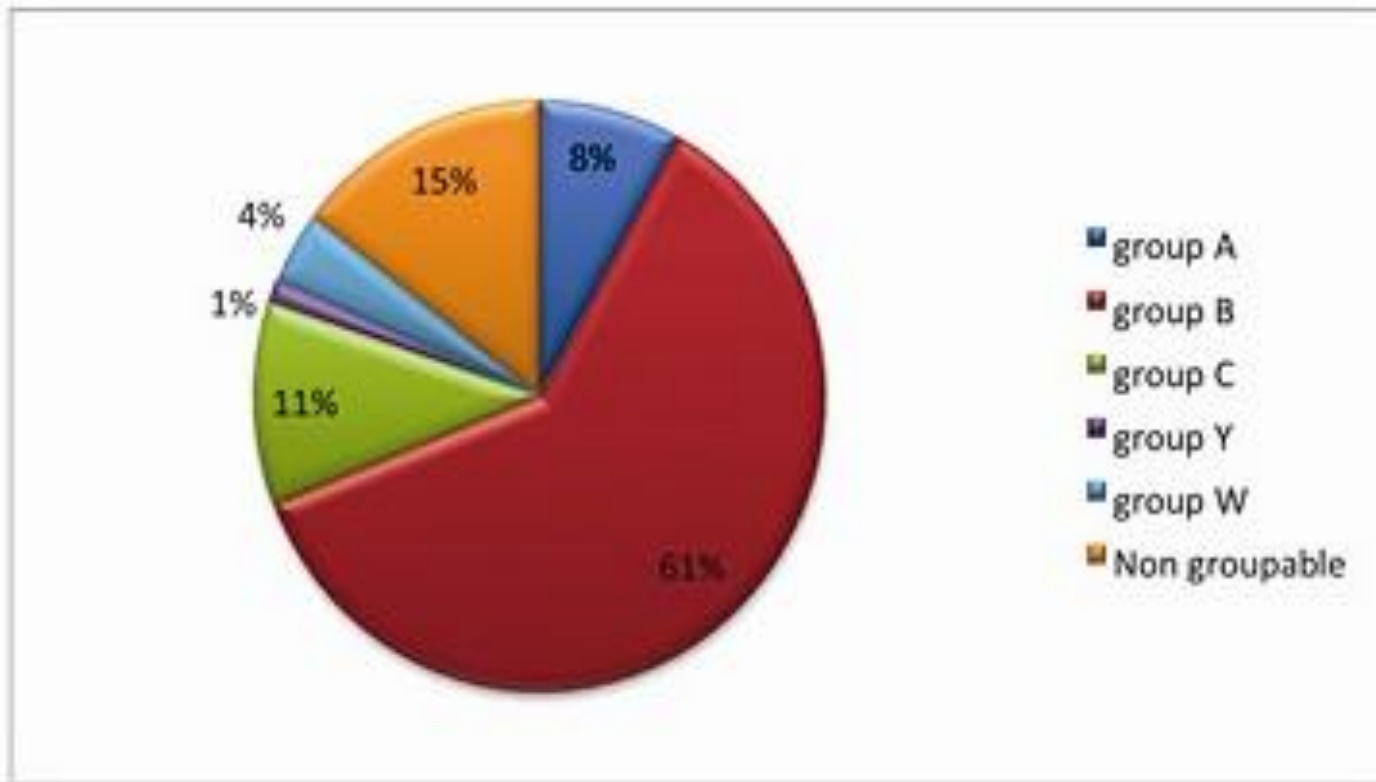
1- 3/100,000 in U.S. - Europe
10 - 25/100,000 in sub-Saharan Africa

Επιδημιολογία- ΕΟΔΥ, 2004-2021



Επιδημιολογία

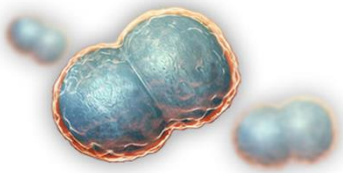
Γράφημα 3: Κατανομή μηνιγγοπιδοδοκοκκικής μηνιγγίτιδας ανά ορότυπο στην Ελλάδα, 1998-2011



Serogroup A meningococcal meningitis threatens the lives of 450 million people across 26 countries in Africa's meningitis belt



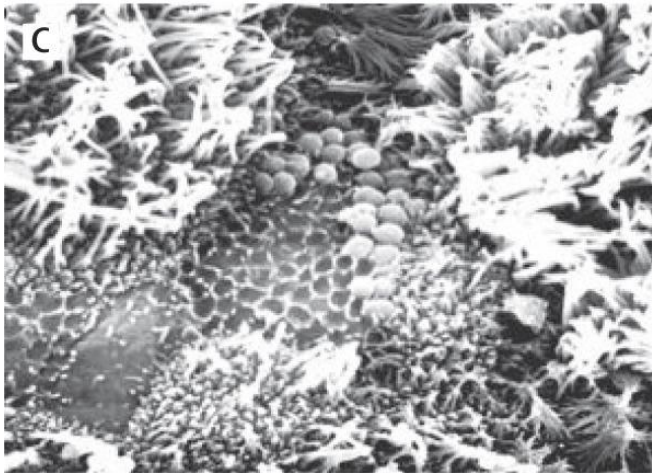
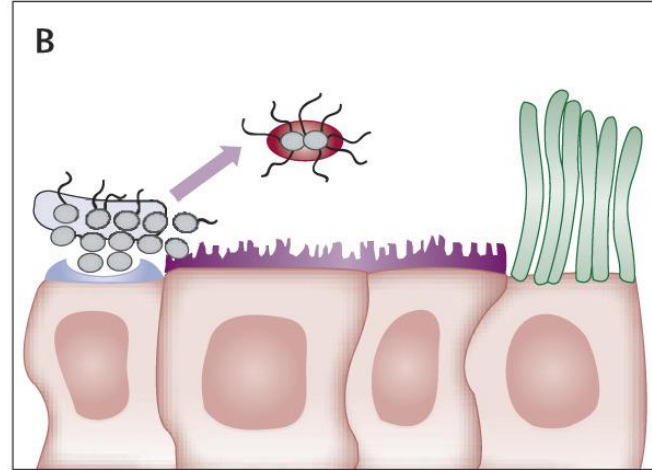
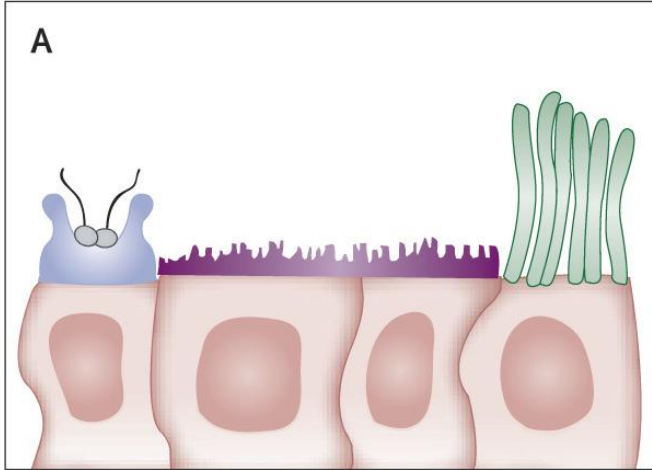
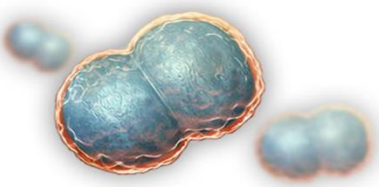
8 in 10 cases of meningitis in this region are caused by serogroup A meningococcus
In 1996, the largest outbreak ever reported in the region was registered. It culminated
in 1997, with at least **250 000 cases and 25 000 deaths.**



Αποικισμός

- ▶ Μόλυνση με ελυτροφόρα ή μη ελυτροφόρα στελέχη
- ▶ Δεν επιβιώνει στο περιβάλλον
 - ▶ Στενή επαφή
 - ▶ Από άτομο σε άτομο ή άμεση επαφή
- ▶ Φορείς σε μη ενδημικές περιοχές φέρουν ελυτροφόρα ή μη ελυτροφόρα στελέχη
- ▶ Φορείς σε ενδημικές περιοχές φέρουν ελυτροφόρα στελέχη

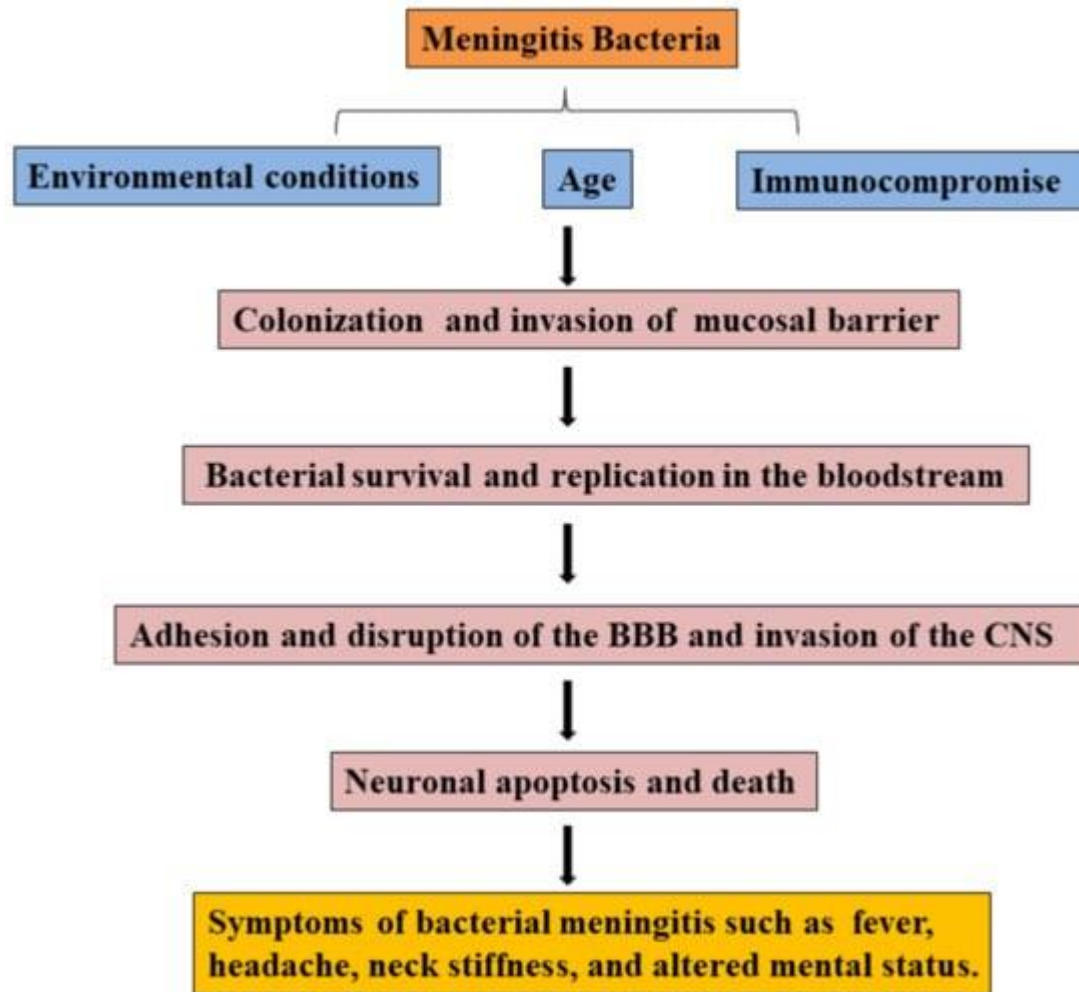
Σταθερή και γρήγορη πρόσδεση στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου: βασική προϋπόθεση για τον αποικισμό
Φίμπριες

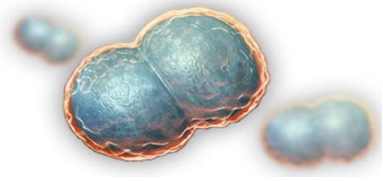


www.thelancet.com Vol 369 June 30, 2007

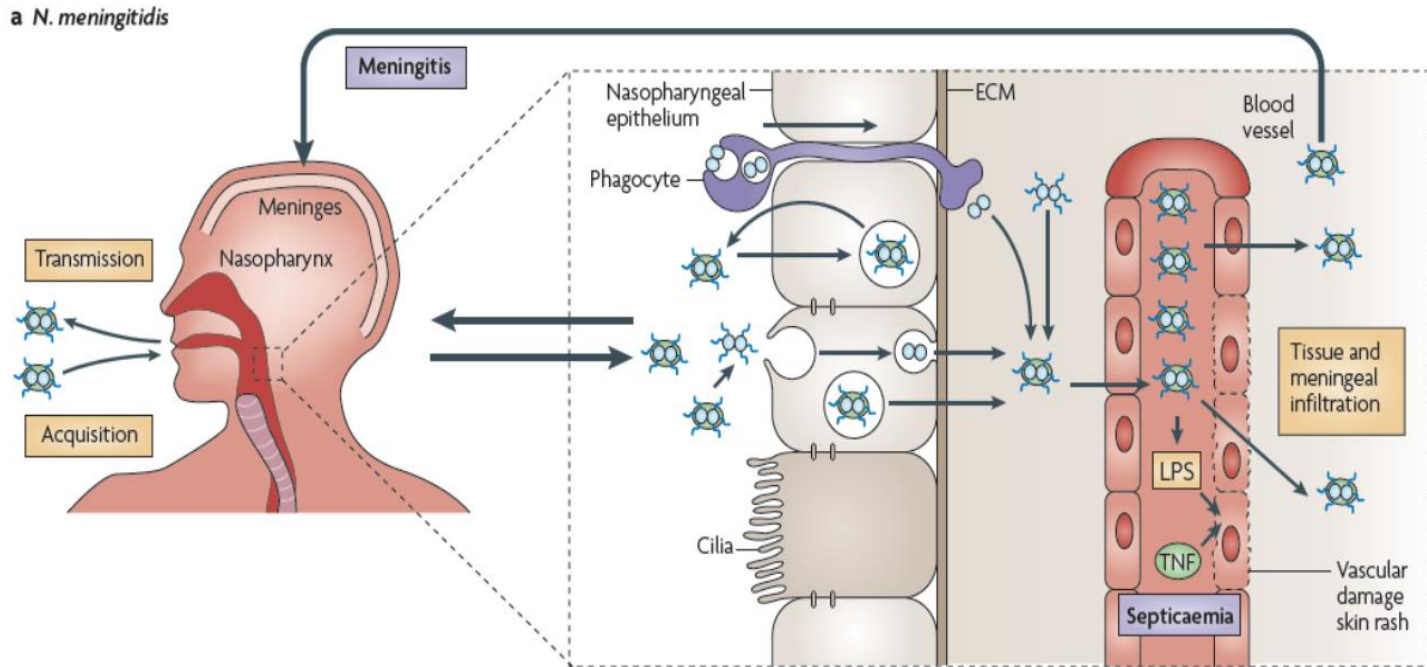


Overview of the pathogenic process in bacterial meningitis



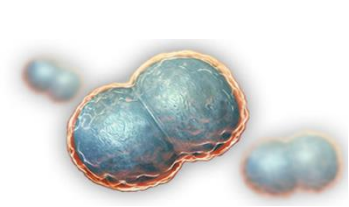


Αιματογενής διασπορά



Τα βακτήρια εισέρχονται στα φαγοκυτταρικά κυστίδια όπου **επιβιώνουν**, **πολλαπλασιάζονται** και **μεταναστεύουν** στον υποεπιθηλιακό χώρο

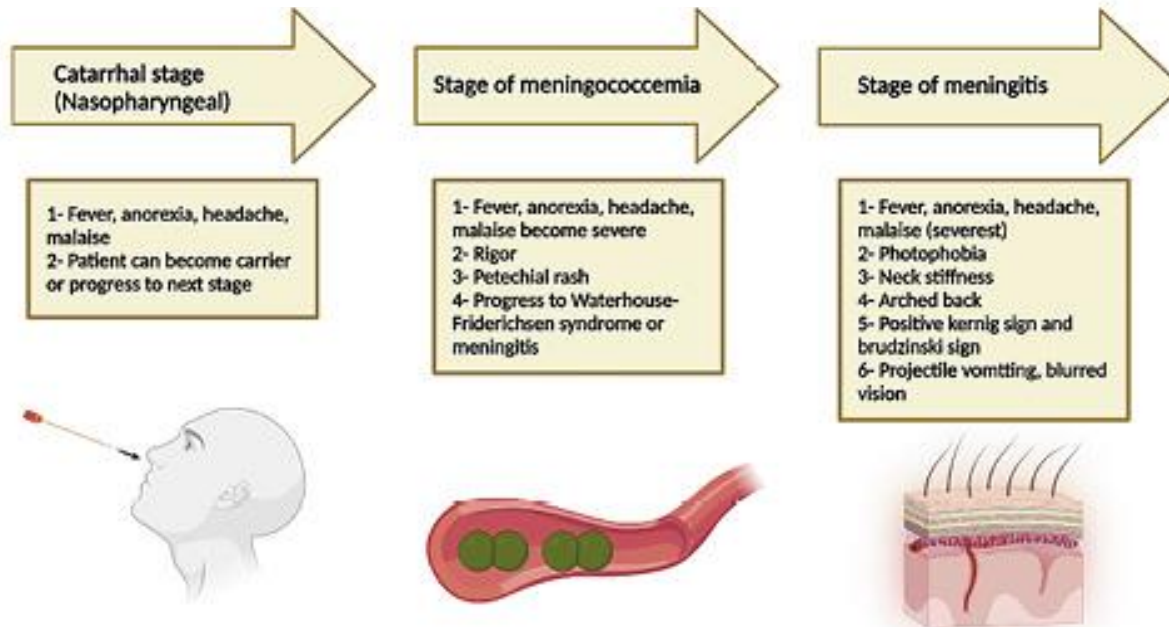
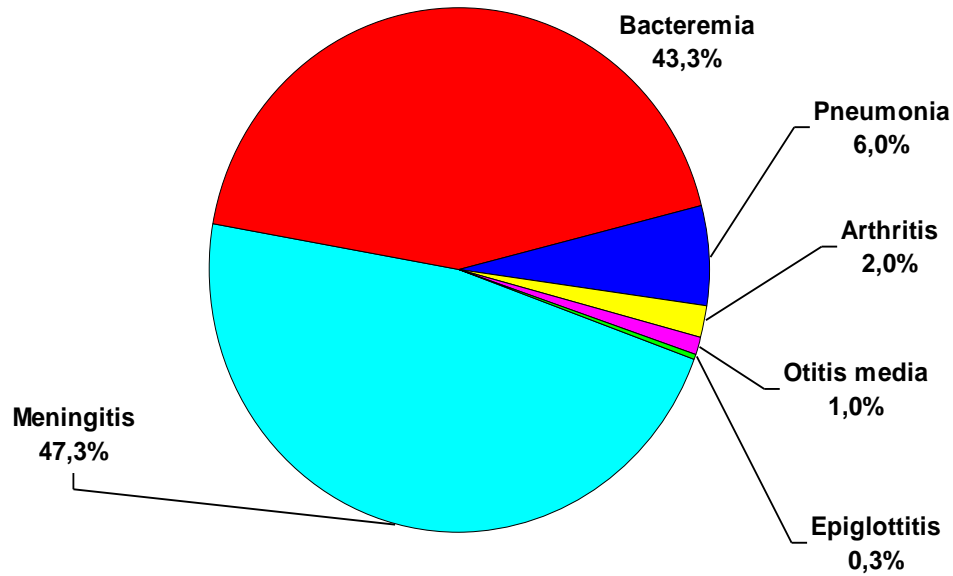


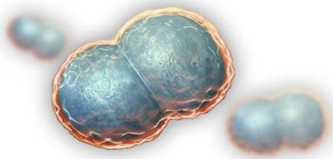


Αμυντικοί μηχανισμοί του ξενιστή

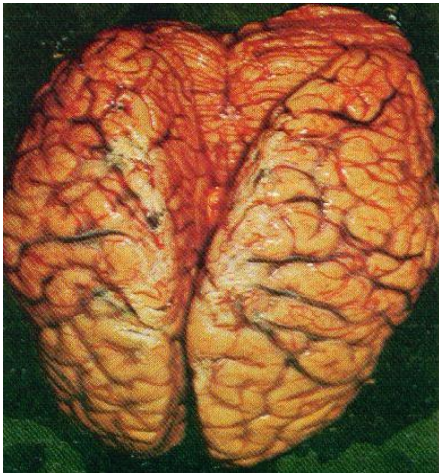
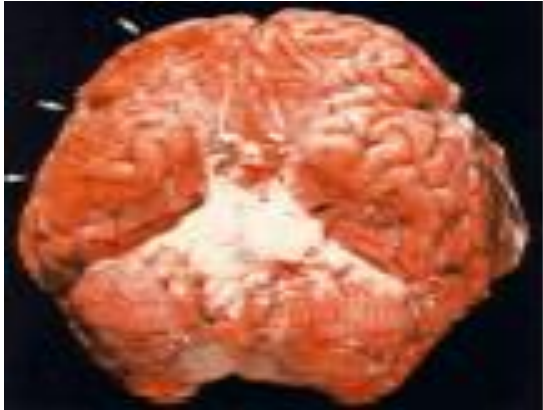
- ▶ Τα νεογνά προστατεύονται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής με παθητική μεταφορά των μητρικών IgG αντισωμάτων
 - ▶ Καθώς τα μητρικά αντισώματα μειώνονται, ο κίνδυνος προσβολής αυξάνει, με το peak μεταξύ των 3 και 9 μηνών.
- ▶ Στη συνέχεια η συχνότητα της νόσου μειώνεται
 - ▶ Προστατευτικά αντισώματα λόγω αποικισμού με μη παθογόνα βακτήρια (cross-reactive antigens)
 - ▶ Αποικισμός με άλλα είδη ναισσεριών - *N. lactamica*
 - ▶ **group A** πολυσακχαρίτης - *Bacillus pumilis*
 - ▶ **group C** πολυσακχαρίτης - **K92** της *E. Coli*
 - ▶ **group B** πολυσακχαρίτης - **K1** της *E.coli*







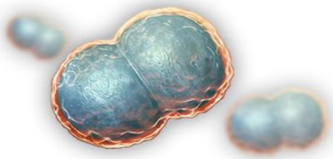
Μηνιγγίτιδα



Congestion of the meninges
and dilatation of veins

- ▶ **Δεύτερη** αιτία μηνιγγίτιδας μετά τον πνευμονιόκοκκο
- ▶ Εμφανίζεται με την μορφή σποραδικών κρουσμάτων
- ▶ Σπάνια με την μορφή μικροεπιδημιών
- ▶ Αρχική εντόπιση στο ρινοφάρυγγα → βακτηριαιμία → μήνιγγες

Θνητότητα :
85% χωρίς θεραπεία
10% με θεραπεία



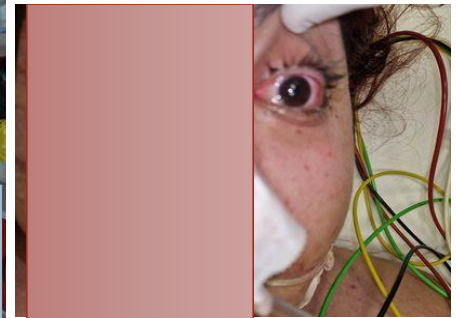
Μηνιγγίτιδα

- ▶ **Συμπτώματα :**
 - ▶ πυρετός, κεφαλαλγία, έμετοι, μηνιγγισμός, εξάνθημα
- ▶ **Πρόγνωση:** καλύτερη της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας
 - ▶ Θνητότητα - 7% (ενήλικες)
 - ▶ Νευρολογικές επιπλοκές >10% (ενήλικες)
 - ▶ Πρόγνωση καλύτερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες



Case

- ▶ Ασθενής, 20 χρονών, προσέρχεται στα ΤΕΠ με ασθενοφόρο με απώλεια συνείδησης. Εμφανίζει έντονο **αιμορραγικό εξάνθημα με ισχαιμικά άκρα**, έντονη **επιπεφυκίτιδα**, **πυρετό 40° C** και αρτηριακή πίεση 100 mmHg αλλά καταρρέει αιμοδυναμικά άμεσα.



Glasgow Coma Scale

Ανοιγμα Ματιών	Ομιλία	Κίνηση
		
Αυθόρμητο > 4 Με ήχο > 3 Με πίεση > 2 Καθόλου > 1	Προσανατολισμένη > 5 Σε σύγχυση > 4 Μόνο λέξεις > 3 Μόνο ήχους > 2 Καθόλου > 1	Υπακοή σε εντολές > 6 Περιορισμένη > 5 Κανονικό λύγισμα > 4 Αφύσικο λύγισμα > 3 Έκταση άκρων > 2 Καθόλου > 1
GLASGOW COMA SCALE SCORE		
Ήπιο 13-15	Μέτριο 9-12	Σοβαρό 3-8

Glasgow scor : 10

ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ

ΛΗΨΗ Κ/ΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ
5.20



ΛΗΨΗ Κ/ΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
6.10

Βυθοσκόπηση

Αξονική

Χορήγηση πλάσματος

ΟΝΠ

21/2/2023-18:05	21/2/2023- 22:35	22/2/2023- 01:51	22/2/2023- 02:01
WBC : 9.430 Π: 88%, Λ:12 PLT : 225.000	WBC :26.160 Π: 93,1 Λ:6 PLT : 119.000	WBC :34, 430 Π: 93,4 Λ:5 PLT : 97.000	ΓΕΝΙΚΗ ΕΝΥ
CRP :13,10	12.7	15.20	ΚΥΤ. :16, Π:14
Ουρία : 68	56	63	ΕΡΥΘ : 20
Κρεατινίνη : 2.3	2.3	2.5	LATEX : NEG
GOT : 28	29	37	Σάκχαρο :68
GPT : 21	15	21	Λεύκωμα : 23
γ-GT : 61	55	56	Gram χρώση :
CPK : 217	381	515 MB 64	↓
HS Troponin :47.8	70	70.1	Gram αρνητικός διπλόκοκκος
	PT:32,3 APTT :56.7 Ινωδογόνο:234 D-Dimer :>20	PT:23,5 APTT :46.2 Ινωδογόνο:300 D-Dimer :>20	

22/2/2023- 06:58	22/2/2023-18:05	22/2/2023- 23:35	22/2/2023- 06:58
WBC :34, 810 Π: 93,4 Λ:5 PLT : 92.000	WBC :40.400 Π: 94% , Λ: 4 PLT : 82.00	WBC :39,41 Π: 93,8 Λ:4.3 PLT : 74.000	
24.82	CRP : 38,6	12.7	
74	Ουρία: 79	83	
2.7	Κρεατινίνη: 2.2	2.2	
41	GOT: 260	385	
24	GPT: 48	71	
47	γ-GT: 37	37	
594 MB 59	CPK:2938 MB:277	3800	
304.50	HS Troponin:155.316,60	288.067,10	
28,5 41.9 323 >20	PT:37.1 APTT :44.9 Ινωδογόνο:504 D-Dimer :>20		



CT ΘΩΡΑΚΟΣ

έγινε πριν και μετά την iv έγχυση σκιαγραφικού. Θυμικός ιστός σχετικά δυσανάλογος για την ηλικία της εξεταζόμενης. Οισοφάγος με περιεχόμενο. Δεν αναγνωρίζονται παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο, ούτε στις πύλες. **Μικρή υπεζωκοτική συλλογή AP>ΔΕ. Πυκνο-ατελεκτατικές αλλοιώσεις/volumeloss σε κάτω λοβούς άμφω AP>>ΔΕ(δδ: εισρόφηση)**

CT ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Η εξέταση έγινε χωρίς την iv έγχυση σκιαγραφικού. Δεν αναγνωρίζεται εικόνα αιμορραγίας. Διατηρείται η συμμετρία των μορίων της μέσης γραμμής. Βατές ελέγχονται οι βασικές δεξαμενές. Επί ενδείξεων συνιστάται περαιτέρω έλεγχος με MRI εγκεφάλου. Πλήρωση σε ρινικές κοιλότητες. **Υποψία για σχετικά διογκωμένους δακρυικούς αδένες.**



CT ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΙΑΣ

Η εξέταση έγινε πριν και μετά την iv έγχυση σκιαγραφικού.

Ηπαρ: ΚΟΔ~16εκ, χαμηλές πυκνότητες ύποπτο για λιπώδη διήθηση(δυσχερείς μετρήσεις πυκνοτήτων λόγω artifact).

ΧΚ: σχετικά ισόπυκνο περιεχόμενο, ελάχιστο πέριξ υγρό-χειρουργική εκτίμηση και επί ενδείξεων συνεκτίμηση τοιχώματος με ΥΗΧ.

Επινεφρίδια: Σχετικά υπέρπυκνα και διογκωμένα/ενισχυόμενα. Εξοίδηση και/ή μικρής έκτασης υγρικά στοιχεία με επίκεντρο γύρω από τα επινεφρίδια και λιγότερο τους νεφρούς(ανώτερη μοίρα).

Τίθεται υποψία επινεφριδιακής παθολογίας-δδ:

-Waterhouse-Friderichsen syndrome,

-υποκείμενη συγγενής οζώδης υπερπλασία/άλλο?

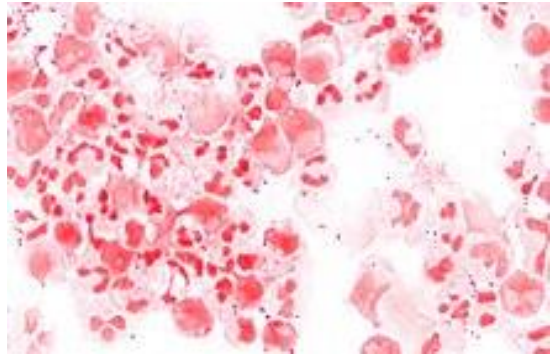
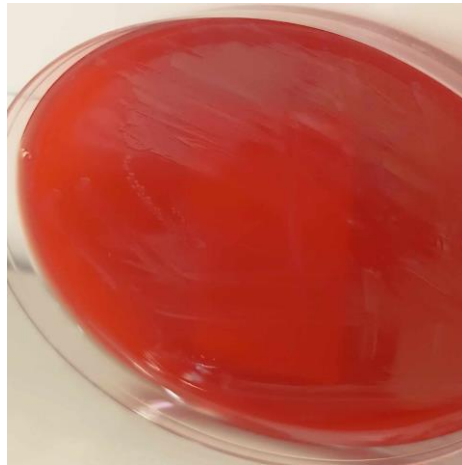
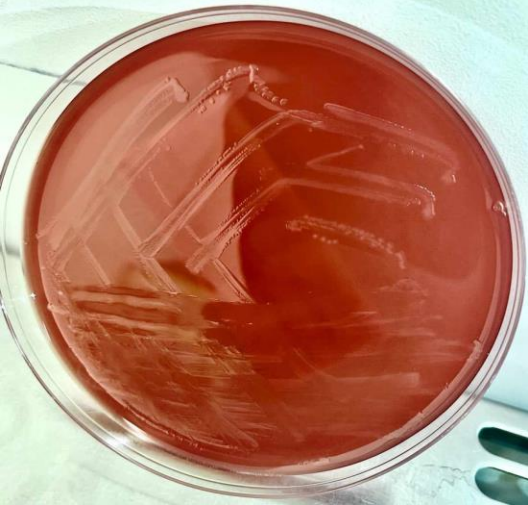
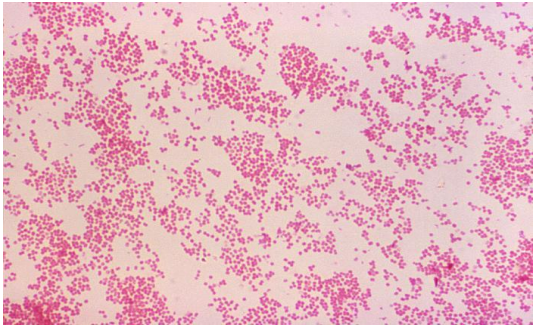
-σύσταση για ενδοκρινολογική διερεύνηση.

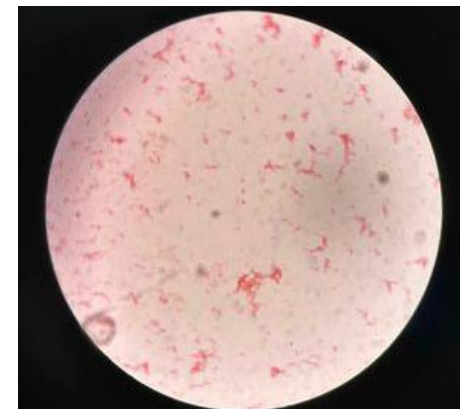
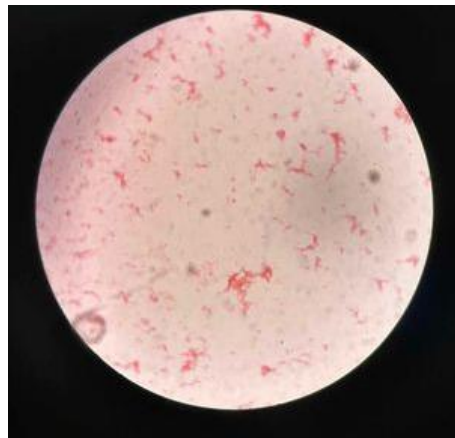
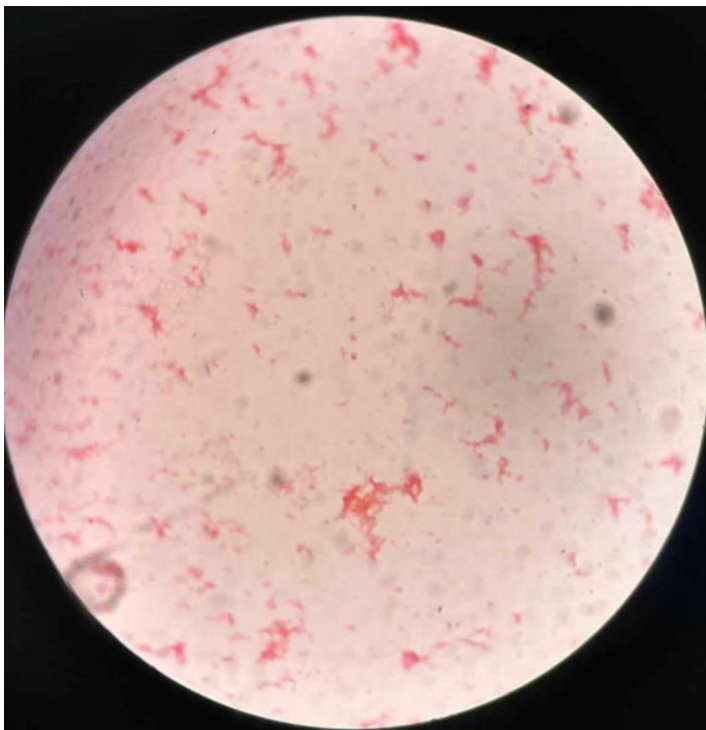
Αρκετοί συρρέοντες μεσεντέριοι ΛΦ ως~ 11Χ8χιλ και μικρότεροι παρα-αορτικοί





Κ/Α ΑΙΜΑΤΟΣ
***N.meningitidis* group B**





Gram χρώση ENY

ΓΕΝΙΚΗ ENY

ΚΥΤ. :16, Π:14

ΕΡΥΘ: 20

LATEX: NEG

Σάκχαρο :68

Λεύκωμα : 23

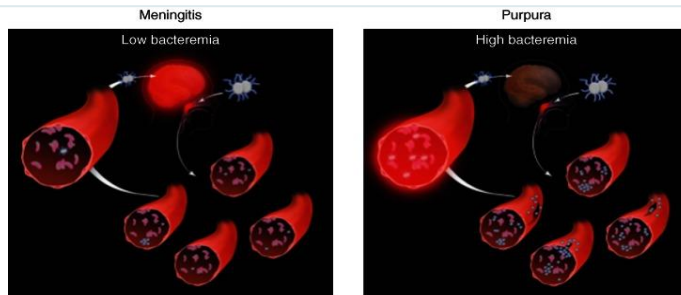
Gram χρώση: **Gram αρνητικός διπλόκοκκος
k/a αρνητική**

Κεραυνοβόλος μηνιγγιτοδικοκκαιμία

- ▶ Κεραυνοβόλος μηνιγγιτοδικοκκαιμία ή κεραυνοβόλος πορφύρα (purpura fulminans)
- ▶ Εξάνθημα που αρχικά μπορεί να είναι πετεχειώδες, κηλιδοβλατιδώδες ή αιμορραγικό. Προοδευτικά, εντός ωρών πάντα εξελίσσεται σε **αιμορραγικό** και συνήθως συρρέει για να σχηματίσει **ευμεγέθεις πορφυρικές (αιμορραγικές) βλάβες**
- ▶ Στην περίπτωση της κεραυνοβόλου μηνιγγίτιδας, η πορφύρα, συνοδεύεται συχνά από **σηπτική καταπληξία** (αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης) και **οξεία επινεφριδιακή αιμορραγία (Σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen)**
- ▶ Η προσβολή του **επιπέδου συνείδησης** ποικίλλει από τη **νευρικήτητα και τη σύγχυση** έως τον **λήθαργο και το κώμα** που αποτελούν τις πρώιμες εκδηλώσεις μιας πτωχής εγκεφαλικής αιμάτωσης.
- ▶ Σε συνύπαρξη **πορφυρικών βλαβών, υπότασης και υψηλού πυρετού**, η διάγνωση της οξείας μηνιγγιτιδοκοκκαιμίας είναι ευκολότερη
 - ▶ στις ιογενείς λοιμώξεις το εξάνθημα εμφανίζεται αρκετές μέρες μετά την εμφάνιση του πυρετού

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Από δεδομένα **in vivo**, οι κλινικές μορφές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου αντικατοπτρίζουν ως επί το πλείστον το **επίπεδο της βακτηριαιμίας**. Όταν στην κυκλοφορία υπάρχει μικρός αριθμός μηνιγγιτιδικόκκων το βακτήριο αντιδρώντας με τα **τριχοειδή** προκαλεί **εντοπισμένες πορφυρικές βλάβες** ενώ η αλληλεπίδραση με τα **τριχοειδή του ΚΝΣ** είναι ικανή να οδηγήσει σε **μηνιγγική διήθηση: συμπτώματα μηνιγγικής νόσου**



- Colonization of brain capillaries associated with uncontrolled proliferation into the CNS.
- Limited peripheral colonization associated with small purpuric lesions.

- A large number of endothelial cells are likely to be colonized by meningococci.
- Fast and strong vascular leakage.



mortality is directly related to levels of bacteremia

Σε περιπτώσεις **μαζικής βακτηριαιμίας**, τα **περιφερικά ενδοθηλιακά κύτταρα** αποικίζονται με **μεγάλους αριθμούς βακτηρίων** με αποτέλεσμα την **αύξηση της διαπερατότητας**, εκτεταμένη **θρόμβωση** και **πορφύρα**. Τα βακτήρια μπορεί να διεισδύσουν στις μήνιγγες, όμως **επικρατούν κυρίως τα συμπτώματα της σήψης με κεραυνοβόλο πορφύρα**

Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία (Waterhouse-Friederichsen syndrome)

- ▶ Σηψαιμία χωρίς μηνιγγίτιδα
- ▶ Οξεία έναρξη:
 - ▶ Θρόμβωση των μικρών αγγείων
 - ▶ Πολλαπλή έκπτωση οργάνων
 - ▶ Αιμορραγικό εξάνθημα
 - ▶ Θώρακα
 - ▶ Άκρων

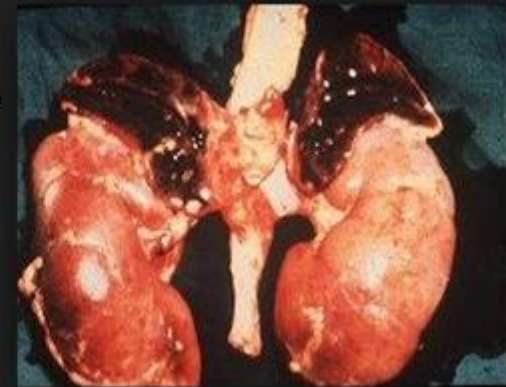


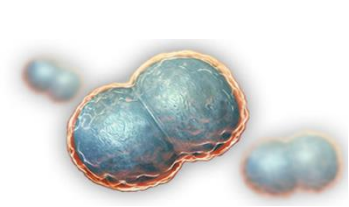
Μηνιγγιτιδοκοκκαιμία: Waterhouse-Friederichsen syndrome

- ▶ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη-ΔΕΠ (DIC)
- ▶ Shock
- ▶ Αμφοτερόπλευρη νέκρωση επινεφριδίων
- ▶ Νεκρωτικά δάκτυλα συχνά
- ▶ Θνητότητα πολύ υψηλή



Waterhouse -
Friderichsen
syndrome

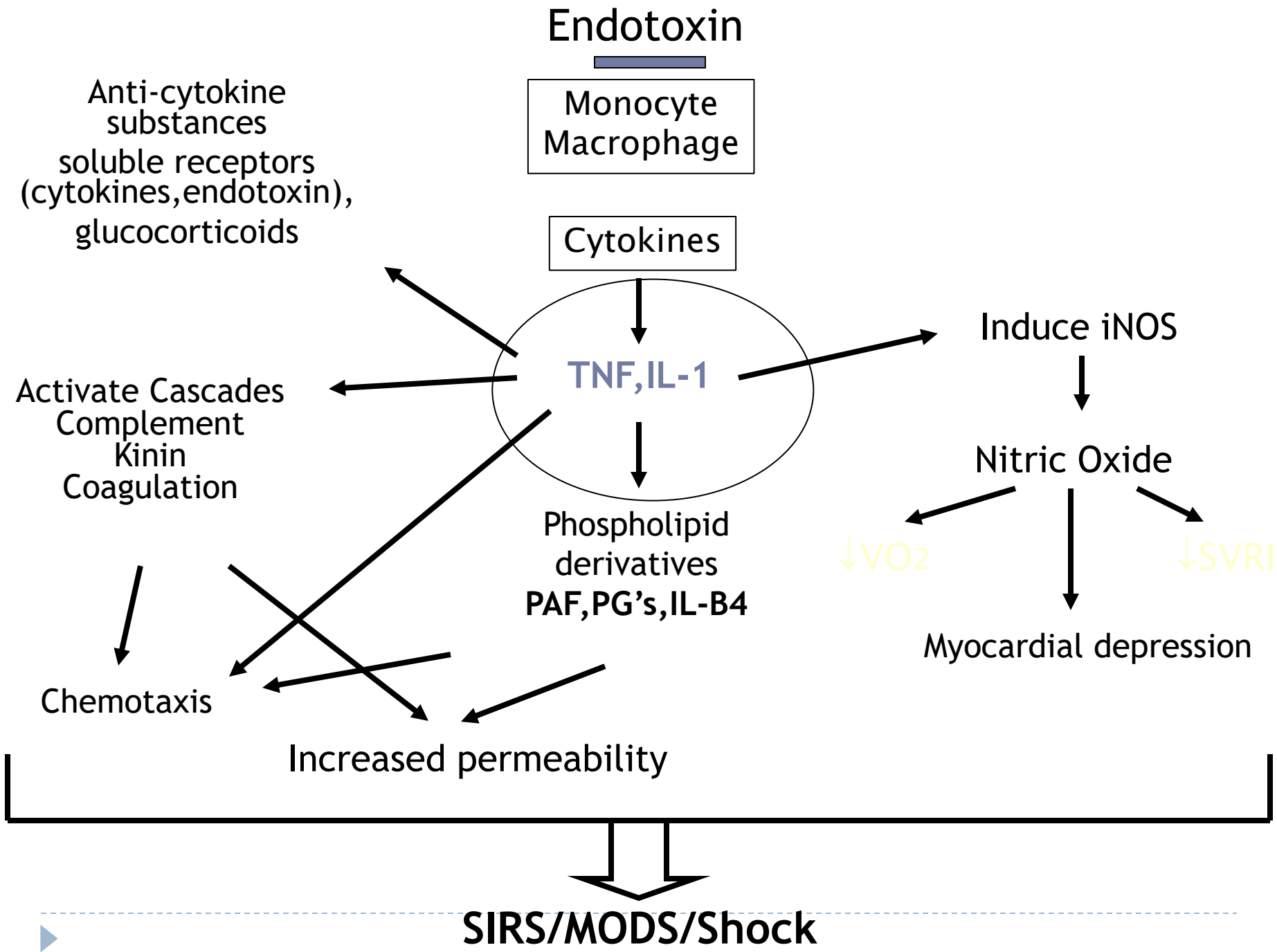


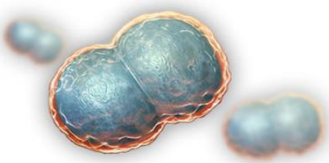


Παθογένεια σηψαιμικής νόσου.

- ▶ **Shock**
 - ▶ Ενδοτοξίνη:
 - ▶ διαστολή αγγείων
 - ▶ ενδαγγειακές μικροθρομβώσεις
 - ▶ δυσλειτουργία μυοκαρδίου
 - ▶ C3a, C5a (inflammatory mediators) προκαλούν αγγειοδιαστολή
 - ▶ Μειωμένη παροχή αίματος => **shock**
- ▶ **Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC)**





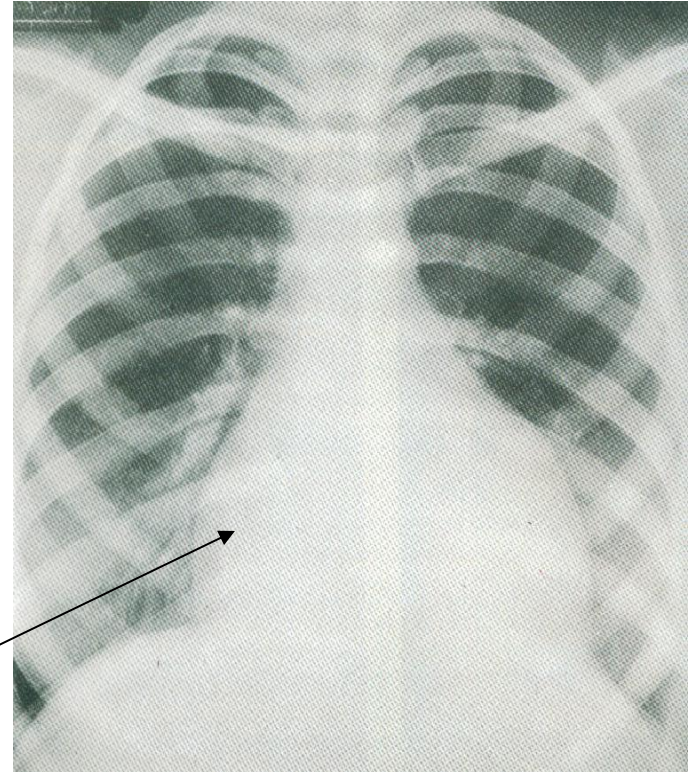


Άλλες λοιμώξεις

- ▶ Βακτηραιμία χωρίς σηψαιμία
 - ▶ Νόσος ανώτερου αναπνευστικού ή ιογενές εξάνθημα
 - ▶ Ίαση χωρίς θεραπεία ⇒ χαμηλό φορτίο βακτηραιμίας
- ▶ Μικροβιαμία χωρίς μηνιγγίτιδα
 - ▶ Κακουχία, Αδυναμία, Πονοκέφαλος, Εξάνθημα, Υπόταση
- ▶ **Χρόνια μικροβιαμία με μηνιγγιτιδόκοκκο**
- ▶ Πνευμονία (ομάδα Υ)
 - ▶ Βήχας
 - ▶ Θωρακικό άλγος
 - ▶ Αδιαθεσία
- ▶ **Αρθρίτιδα, Περικαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (σπάνια), Φαρυγγίτιδα, Ουρηθρίτιδα**



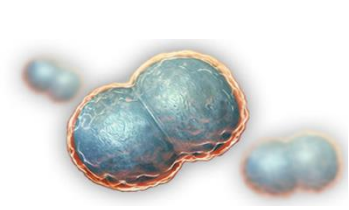
Η αρθρίτιδα εμφανίζεται στο **όψιμο** στάδιο της νόσου, το αρθρικό υγρό είναι **πυώδες** και περιέχει **πυοσφαίρια** και **μικροοργανισμούς**



Globular shadow of pericardial effusion



Εργαστηριακή Διάγνωση



Δείγμα

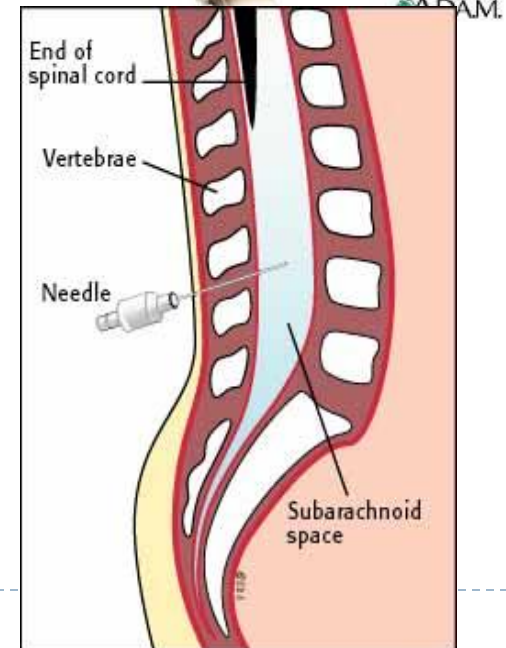
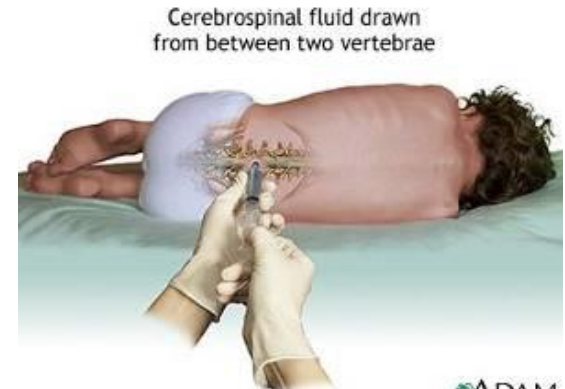
▶ Αίμα

▶ ΕΝΥ

▶ Δερματική βλάβη

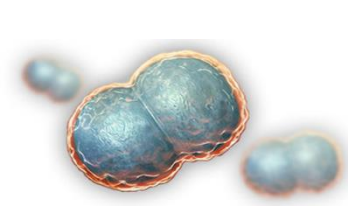
▶ Πτύελα

▶ Περικαρδιακό υγρό



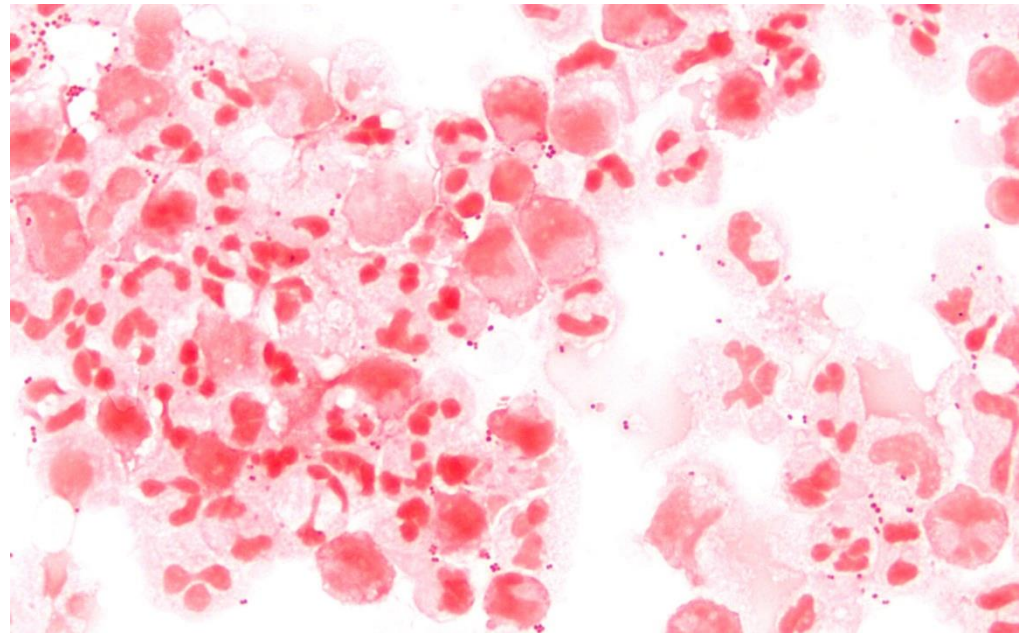
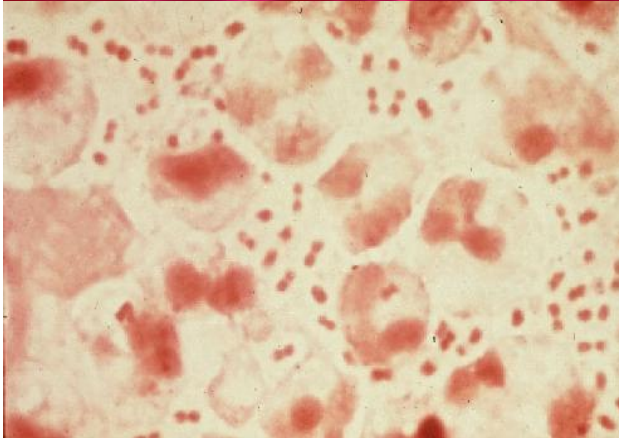
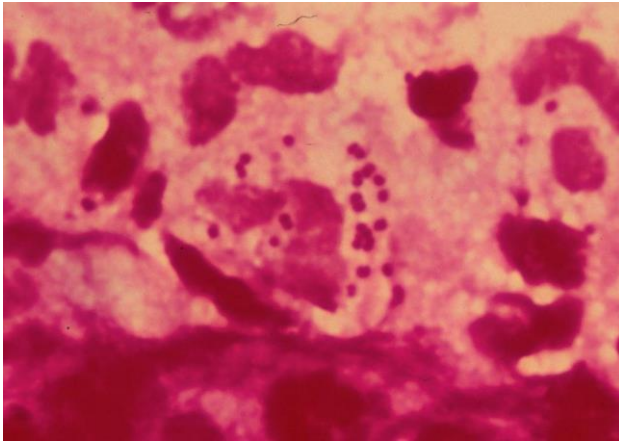
Αξιολόγηση του ΕΝΥ

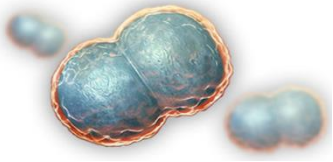
Condition	WBC	Protein (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Normal	<7, lymphs mainly	5-45	>50
Bacterial, acute	➤ 100 – 60.000 ➤ neutrophils	100-500	Low
TB	10 – 500-	100-500	<50
Fungal	25 – 500	25-500	<50
Viral	<1000	50-100	Normal



Gram χρώση του ΕΝΥ

- ▶ Ενδο και εξωκυττάριοι Gram-αρνητικοί διπλόκοκκοι σε ποσοστό ~85% των ασθενών





Διάγνωση

▶ Latex ENY

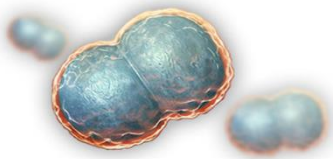
▶ 0,02 - 0,05 $\mu\text{g/ml}$ Ags

- Ταχύτητα
- Ειδικότητα
- Ψευδώς αρνητικά → συχνά
 - 50% δεν ανιχνεύεται

▶ Γαλακτική αφυδρογονάση - Νευραμινιδάση στο ENY

▶ ↑ μόνο στη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα

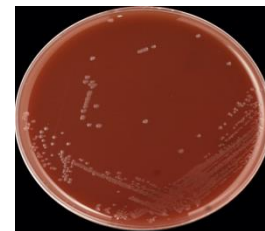




Καλλιέργεια

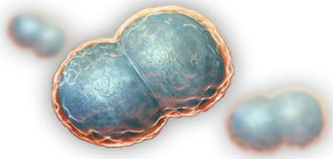
Εκλεκτικά υλικά για Ναισέριες:

1. Αιματούχο Άγαρ
2. Σοκολατόχρωμο άγαρ



- ▶ Αναπτύσσονται σχετικά **αργά**, σε 24-48 h, σε εμπλουτισμένα θρεπτικά υλικά
- ▶ **Αποικίες**
 - ▶ 1-5 mm
 - ▶ άχρωμες, βλεννώδεις
- ▶ **Τυποποίηση Βακτηρίου**
 - ▶ Παραγωγή καταλάσης
 - ▶ Παραγωγή οξειδάσης
 - ▶ Διάσπαση σακχάρων





Διάγνωση

- ▶ Η συχνότητα θετικών καλλιεργειών ΕΝΥ κυμαίνεται μεταξύ **80-90%**
- ▶ Η συχνότητα θετικών καλλιεργειών αίματος κυμαίνεται μεταξύ **50-60%**

- ▶ Σε παιδιά που έλαβαν μια παρεντερική δόση κεφαλοσπορίνης ευρέως φάσματος
 - ▶ 1/3 είναι αρνητικές μέσα σε μία ώρα
 - ▶ Όλες μέσα σε 2 ώρες

- ▶ Gram χρώση του : θετική σε ποσοστό 57%.
- ▶ Latex : θετικό σε ποσοστό 39%



Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)-multiplex

Ευαισθησία και ειδικότητα μεγαλύτερη του 90%

Δεν μπορεί να αντικαταστήσει την καλλιέργεια -δεν προσδιορίζει την ευαισθησία στα αντιβιοτικά

Μπορεί να προκύψουν **ψευδώς αρνητικά - πολυμορφισμοί γονιδίων**, ιδιαίτερα όταν σαν στόχος χρησιμοποιείται ένα μόνο γονίδιο

Πλεονεκτήματα

Γρήγορη
διάγνωση

Η ευαισθησία δεν επηρεάζεται από την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών

μηνιγγιτιδόκοκκο,
πνευμονιόκοκκο και αιμόφιλο
ινφλουέντζας



N.meningitidis-Θεραπεία και προφύλαξη

Φάρμακο εκλογής - Penicillin

- Αντοχή (πολύ σπάνια)
 - **High level resistance** (MIC>2 $\mu\text{g/mL}$)
 - Πολύ σπάνια - β -λακταμάση
 - **Ενδιάμεση αντοχή** (MIC 0,1-1 $\mu\text{g/mL}$):
 - Συχνά
 - Διαταραχή στις penicillin-binding proteins

Κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη



N.meningitidis

Θεραπεία και προφύλαξη

- ▶ Προφυλακτική θεραπεία των ατόμων του περιβάλλοντος:
 - ▶ Μόνο στενή επαφή
 - ▶ *Rifampin*
 - ▶ *Ceftriaxone*
 - ▶ *Ciprofloxacin*

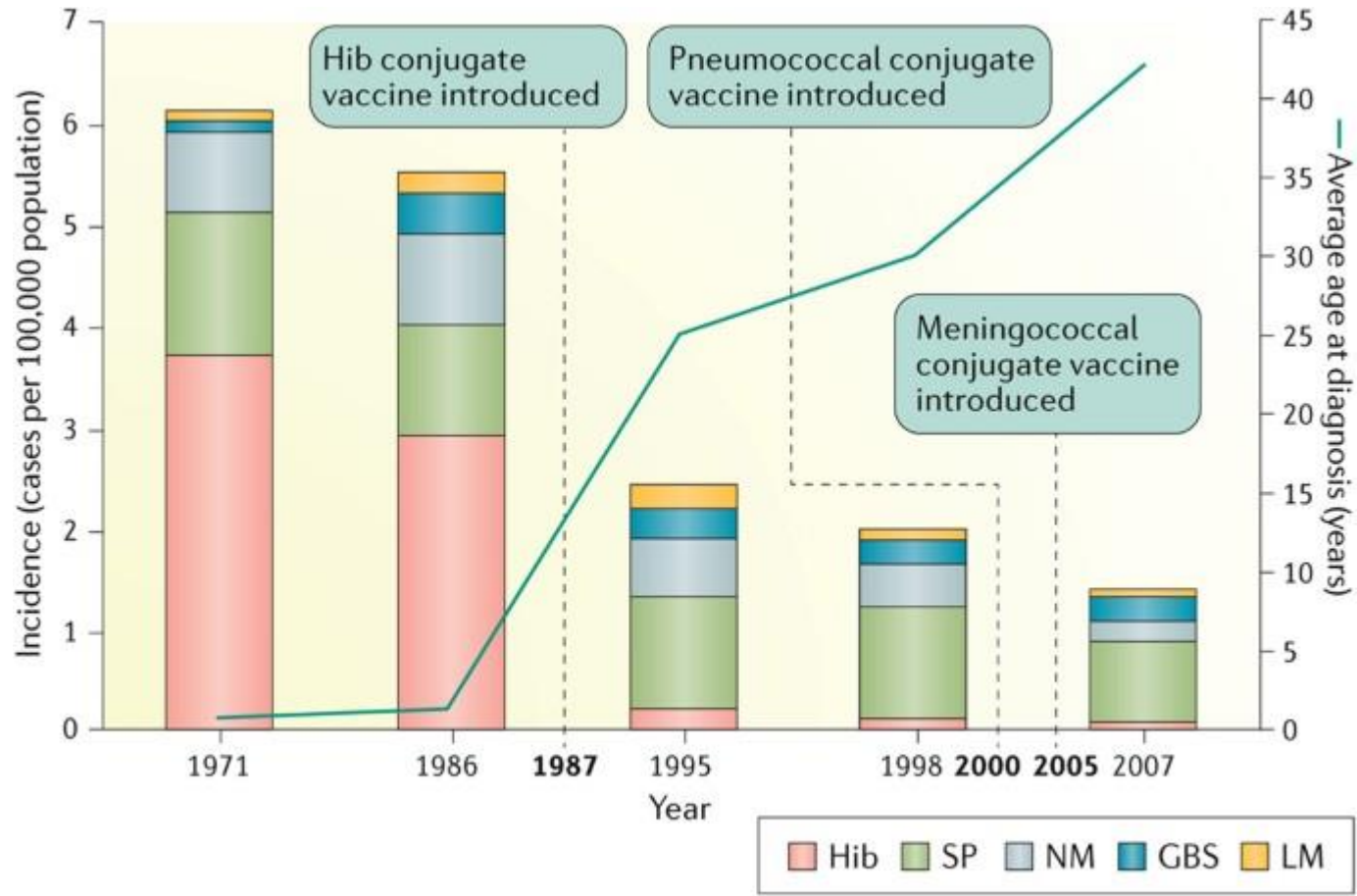


Προφύλαξη - Εμβόλιο

Meningococcal Polysaccharide Vaccine (MPSV)

- ▶ Τετραδύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (A, C, Y, W-135)
- ▶ Χορηγείται σε παιδιά άνω των 2 ετών
- ▶ Χορηγείται υποδόρια





Προφύλαξη - Εμβόλιο

Συζευγμένο εμβόλιο έναντι του τύπου C - Meningitec

- ▶ Αγγλία : 1999
- ▶ Ελλάδα : Σεπτέμβριο 2001
 - ▶ 1^η δόση : 2^ο μήνα
 - ▶ 2^η δόση : 4^ο μήνα
 - ▶ Επαναληπτική : μετά τον 12^ο μήνα



MENINVACT™
Συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C (με διφθεριτική πρωτεΐνη CRM-197)



Προφύλαξη - Εμβόλιο

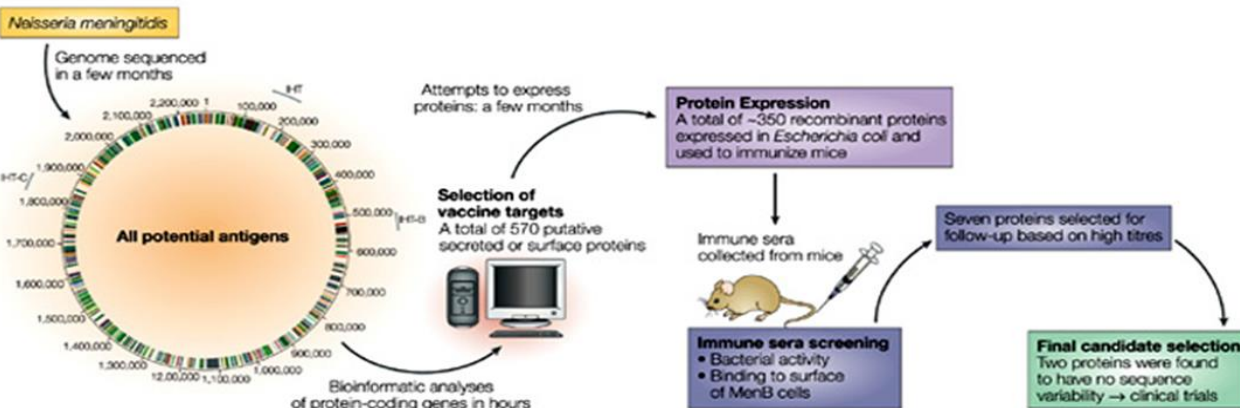
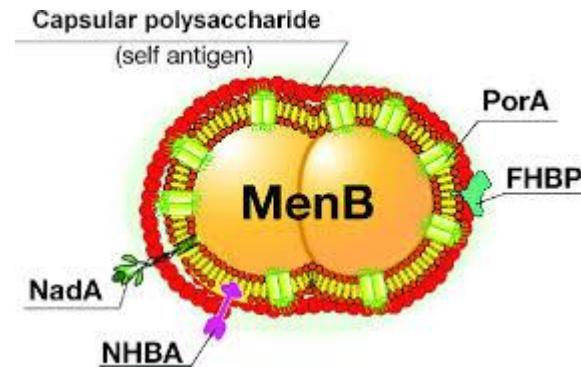
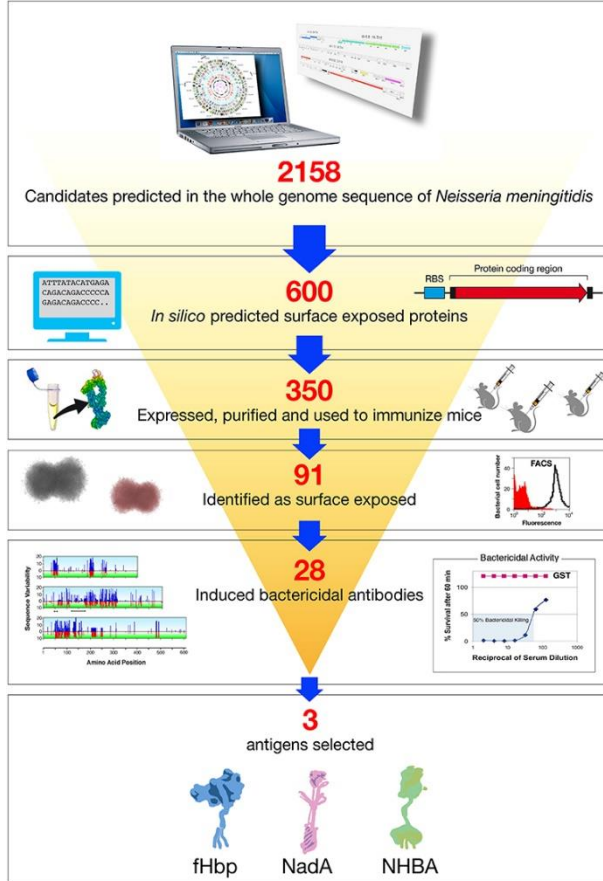
- ▶ Τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο για *N. meningitidis* οροομάδας A, C, W-135 και Y.

Ενδείκνυται για την ενεργή ανοσοποίηση εφήβων (ηλικίας άνω των 11 ετών) και ενηλίκων που διατρέχουν κίνδυνο



Menveo
2010
FDA

Reverse vaccinology Εμβόλιο κατά της μηνιγγίτιδας B



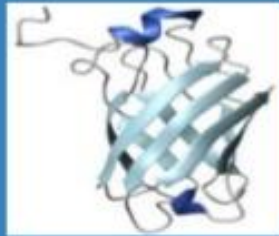
Το Bexsero[®] εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Ιανουάριο του 2013

Στην Ελλάδα κυκλοφόρησε τον Μάρτιο του 2014

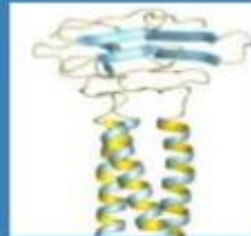


Novartis investigational MenB 4CMenB vaccine (Bexsero[®])

- Bexsero (previously known as 4CMenB or rMenB+OMV) contains 4 main antigens.
- Three recombinant proteins discovered by genome mining/reverse vaccinology combined with OMV from the New Zealand outbreak strain (NZ 98/254).



fHBP 1



NadA



NHBA



PorA
(presented as
part of an OMV)





Tilly Lockey

