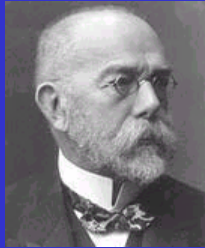


# MYCOBACTERIUM

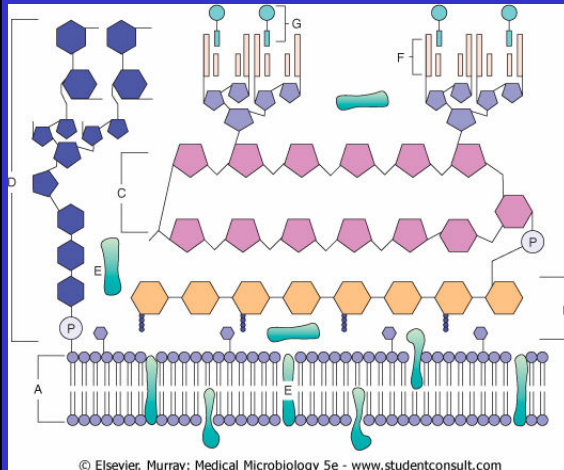


## Mycobacteriumok általános jellemzés

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



## Mycobacteriumok sejtfalszerkezete



**LIPIDBEN  
GAZDAG !!**

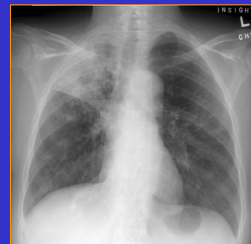
- (A) plazmamembrán
- (B) peptidoglikán
- (C) arabinogalaktán
- (D) Mannóz-sapkás lipoarabinomannán
- (E) fehérjék
- (F) **mikólsavak**
- (G) glikolipid felszíni molekulák (mikólsavakhoz kapcsolódva)

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



## Mycobacteriumok - I obligát patogének

- Tuberkulózis (tbc)
  - *M. tuberculosis*
  - *M. bovis*
  - *M. africanum*
- Lepra
  - *M. leprae*

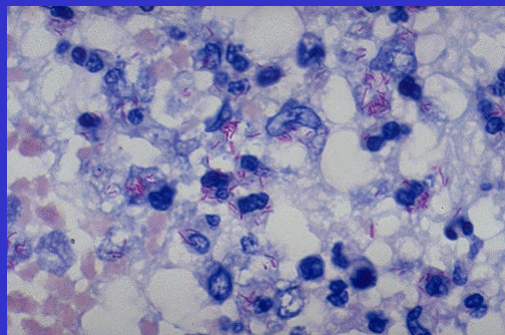


## Mycobacteriumok - II

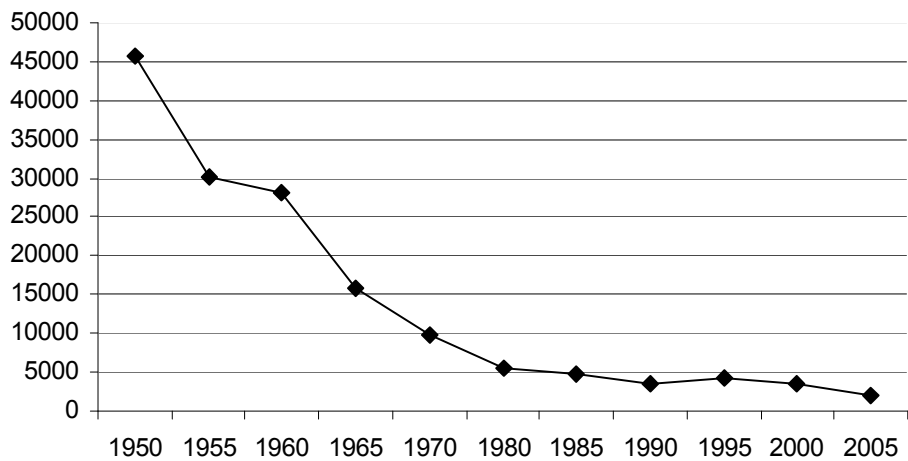
### Atípusos Mycobacteriumok

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

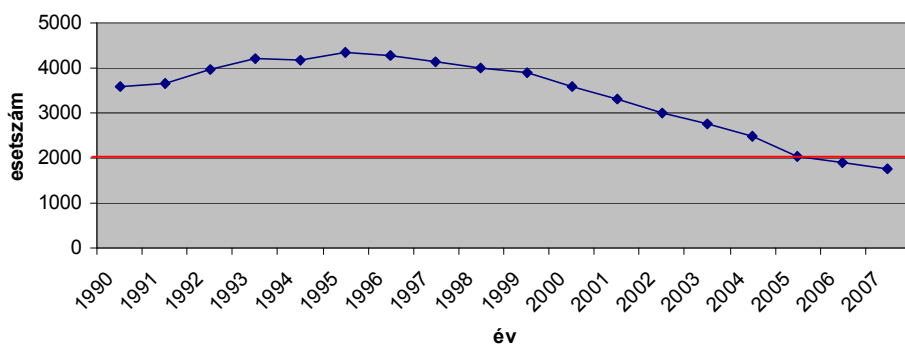
### *Mycobacterium tuberculosis*



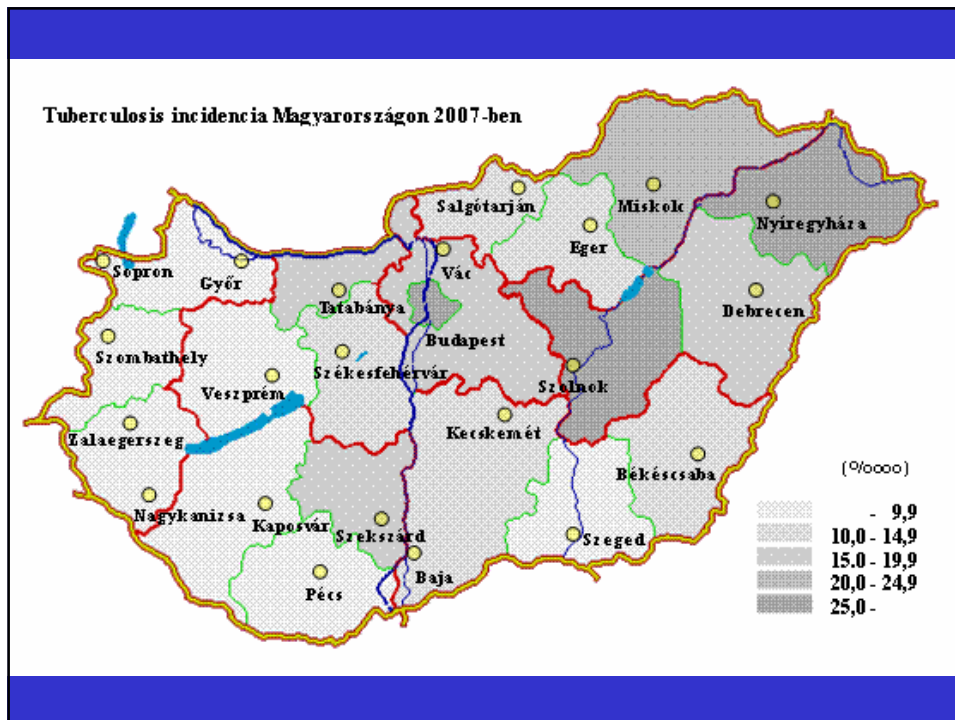
## TBC incidencia Magyarországon (újonnan regisztrált, aktív betegek)



## TBC incidencia 1990 óta

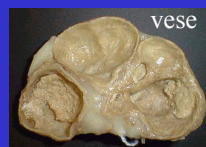
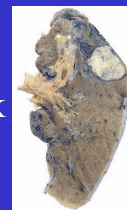


Tuberkulózis  
surveillance  
program



## Patogenezis

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



## Klinikai jellemzők

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

## TBC és HIV

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

## Tbc a váci múmiákban

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



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

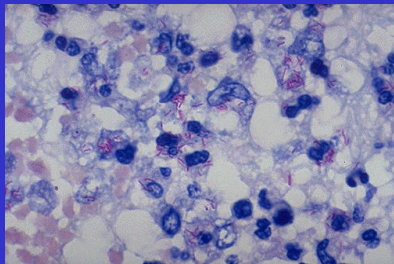
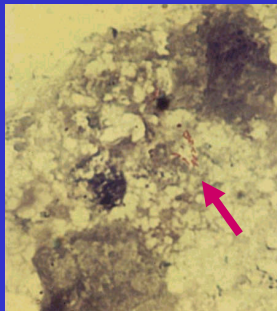
## TBC diagnosztika 1. Direkt mikroszkópos vizsgálat

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

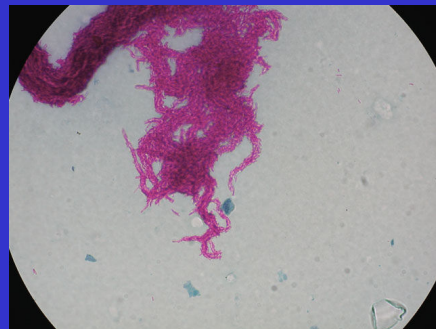
\*NALC = N-acetil-L-cisztein

## Ziehl-Neelsen festés menete “saválló festés”

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



## Saválló kenetek



**Cord formáció**  
(foly. táptalajról, a virulens törzsekre jellemző)  
(6,6'-dimikolil-trehalóz)



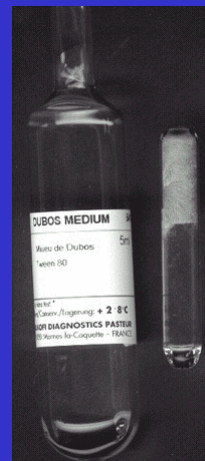
## TBC diagnosztika 2. Tenyésztés

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

## Táptalajok



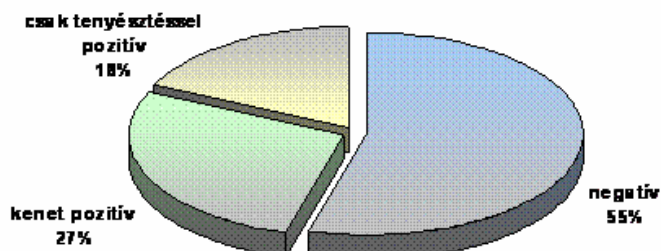
Sula



Dubos

Löwenstein-Jensen

### Az új pulmonalis esetek bakteriologiai statusa (2007)



## TBC diagnosztika 3. Molekuláris biológiai módszerek

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

## Tuberculin teszt (Mantoux-próba)

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



## TBC kezelése

- „First line” szerek:
  - INH, Streptomycin, Rifampicin, Ethambutol
- Másodrendű szerek:
  - FQ (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), cycloserin, PAS, Ethionamid, parenterális aminoglikozidok (kanamycin, capreomycin, amikacin), néha Augmentin is (!)

## TBC rezisztencia

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

## Megelőzés

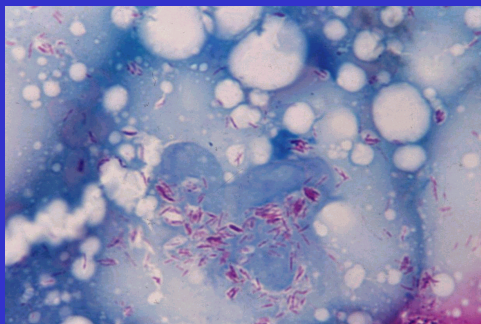
### 1. BCG védőoltás

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

### 2. Kemoprofilaxis

- Fertőző betegek közvetlen kontaktjai
- INH vagy rifampicin, hosszan

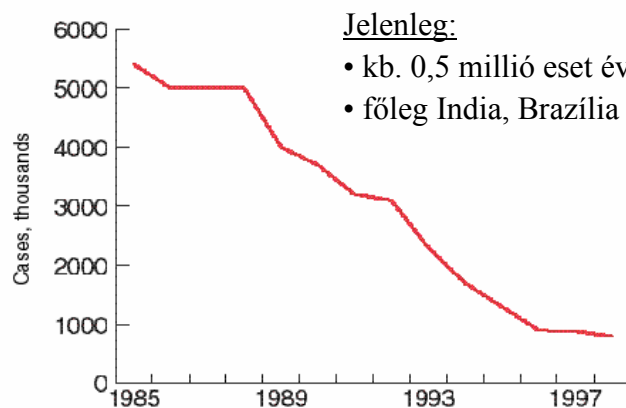
## *Mycobacterium leprae*



## Lepra előfordulása a világon

### Nearly eradicated or eliminated: Leprosy

Reported prevalence, worldwide



#### Jelenleg:





- kb. 0,5 millió eset évente
- főleg India, Brazília

Source: WHO

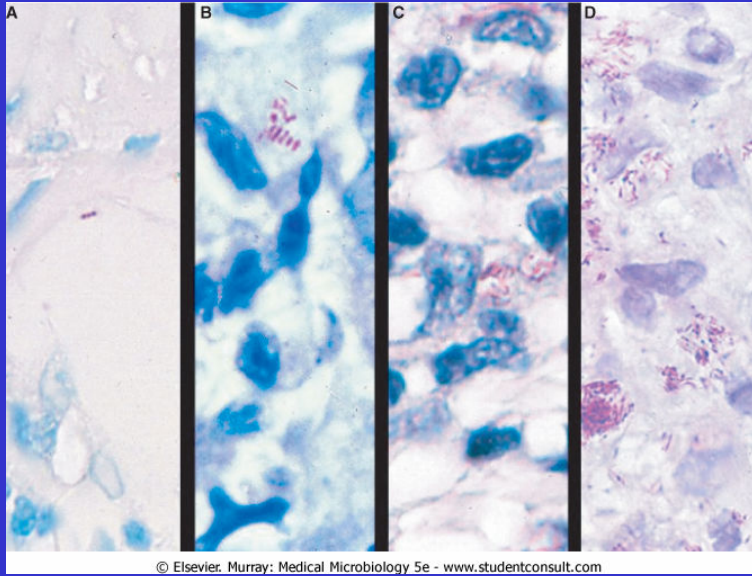
## *M. leprae* tulajdonságai

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

## Lepra fajtái

<u>Tuberkuloid</u>	<u>Lepromatózus</u>
kedvezőbb forma	malignus forma
lepromin + (celluláris immunitás ✓)	lepromin -
bőrbíopsziában kevés baktérium	bőrbíopsziában sok baktérium  (+ vérben is)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• granulóma képzés</li> <li>• hipopigmentált, érzéketlen bőrlézió</li> <li>• megvastagodott felületes idegek</li> <li>• ujjak, végtagok amputációja </li> <li>• éles szélű gyűrűs lézió (= erythema nodosum leprosum) </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bőr és idegek infiltrációja</li> <li>• papuláris, noduláris bőrlézió</li> <li>• orr, ujjpercek elvesztése</li> <li>• facies leonina (oroszlánarc) </li> </ul>
aszimmetrikus idegi érintettség	szimmetrikus idegi érintettség





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

**Bőrbiopszia (saválló festés)**

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



**Tuberculoid forma**



loss of feeling  
(burns and scars)



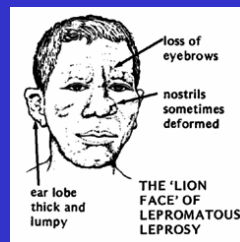
Erythema nodosum  
leprosum



## Lepromatózus forma



Facies leonina



## Hogyan terjed a lepra?

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



## A lepra kezelése

- Dapson
- Rifampicin, clofazimin
- betegek elkülönítése



## Atípusos Mycobacteriumok Runyon szerinti besorolás I-IV.

### Runyon –I. Lassan növé, fotochromogén

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



## Atípusos Mycobacteriumok Runyon szerinti besorolás I-IV.

### Runyon –II. Lassan növvő, scotochromogén

- *M. scrofulaceum*

- talaj, víz
- granulomás cervicalis lymphadenitis
- bejutás: oropharynx
- főleg gyerekek
- sebészi kivágás



## Atípusos Mycobacteriumok Runyon szerinti besorolás I-IV.

### Runyon –III. Lassan növvő, non-chromogén

- *M. avium-intracellulare*

- talaj, víz, állatok
- tüdő- és miliáris tbc
- immunhiányos (AIDS!) betegekben



- *M. ulcerans*

- talaj, víz
- bőrfekélyek, subcutan csomók



## Atípusos Mycobacteriumok Runyon szerinti besorolás I-IV.

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

- *M. fortuitum-chelonei*
- *M. abscessus*

- talaj, víz, állatok
- trauma → subcutan csomók
- ritkán disszeminálódik

