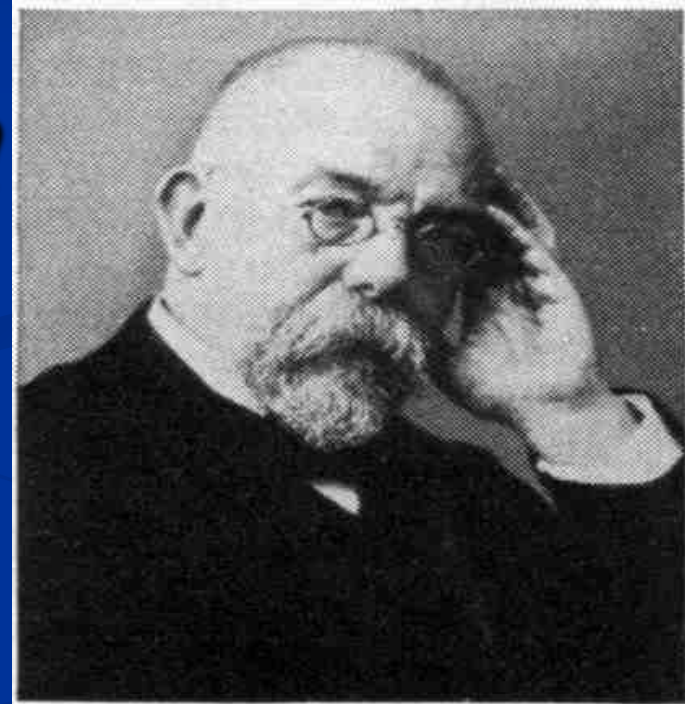


# Genus *Mycobacterium*



R. Koch.

# *Descrierea genului*

- Familia *Mycobacteriaceae* cuprinde peste 70 de specii, toate fiind încadrate într-un singur gen: *Mycobacterium*.
- germeni larg răspândiți în natură
- *Mycobacterium tuberculosis* a fost descoperit de R. Koch în 1882, motiv pentru care este cunoscut și sub denumirea de **bacilul Koch (BK)**.

# *Habitat și patogenitate*

În funcție de:

- patogenitate
- habitat
- caractere de cultivare

mycobacteriile pot fi împărțite în **trei categorii:**

- I. Bacilii tuberculozei**
- II. Mycobacterii atipice (MNT)**
- III. M. leprae***

I. **Bacilii tuberculozei, înalt patogeni**, ale căror caractere de cultivare au fost considerate „tipice”

- ***M. tuberculosis*** sau **bacilul Koch** - patogen specific omului, dar poate infecta și animalele
- ***M. bovis*** - agentul tuberculozei bovine, dar poate determina și tuberculoză la om
- ***M. africanum*** - o specie umană, întâlnită în Africa, cu caractere de cultivare intermediare între *M. tuberculosis* și *M. bovis*.

*M. bovis* și *M. africanum* determină la om o formă de tuberculoză diferită de cea cauzată de *M. tuberculosis*.



## II. Mycobacterii atipice (MNT)

- mycobacterii netuberculoase (MNT) sau alte mycobacterii decât cele ce produc tuberculoza MOTT (*Mycobacteria* other than tuberculosis bacili) – sunt specii cu caractere de cultivare, habitat, patogenitate și sensibilitate la antibiotice, diferite de cele ale bacililor tuberculozei.
- Unele MNT sunt natural patogene pentru animale (ex. *M. avium* produce tuberculoza aviară), dar condiționat patogene pentru om, iar altele sunt saprofite nepatogene.

Mycobacteriile atipice au o largă răspândire în:

- sol
- apa din surse naturale sau de la robinet.
- Unele specii au un rezervor animal reprezentat de porcine, diferite specii de primate, unul aviar și chiar unul piscicol.

Majoritatea MNT au o răspândire universală, însă unele specii prezintă o focalizare geografică.

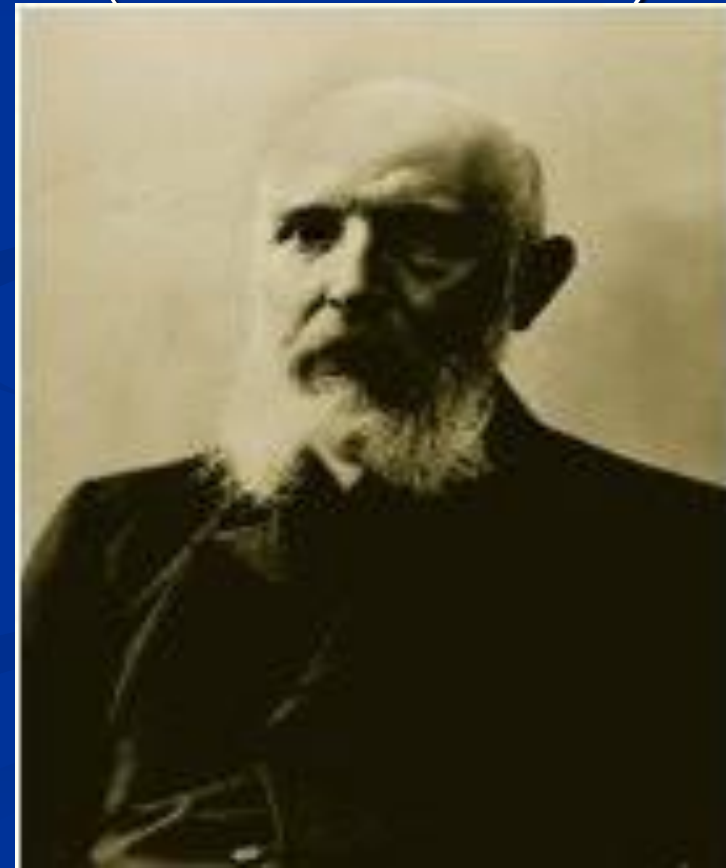
## MNT – habitat și distribuție geografică

Nr.	Specia de MNT	Habitat	Distribuție geografică
1.	<i>M. avium</i> , complex <i>M. avium</i> + <i>M. intracelulare</i> (MAC)	apă, sol, plante, praf de casă, păsări de curte, porcine	-
2.	<i>M. abscesus</i>	apă de robinet	-
3.	<i>M. fortuitum</i> , complex	apă naturală și de robinet, sol, praf	-
4.	<i>M. genavense</i>	păsări – papagali	-
5.	<i>M. haemophilum</i>	mediu ambiental	-
6	<i>M. kansasii</i>	apă de robinet	-

7	<i>M. malmoense</i>	sol, apă	predomină în N Europei – Anglia, Scoția, Suedia
8.	<i>M. marinum</i>	apa bazinelor de înot, apa din containerele de pești tropicali, sau apa sărată	-
9.	<i>M. simiae</i>	primate, apă de robinet	Israel, Caraibe, S -V SUA
10.	<i>M. szulgai</i>	necunoscut, probabil ambiental	-
11.	<i>M. ulcerans</i>	mediul ambiental	Africa, Australia, zone tropicale
12.	<i>M. asiaticum</i>	primate	Asia, Australia
13.	<i>M. scrofulaceum</i>	apă, sol	-

### III. *M. leprae*

- germen înalt patogen
- habitat strict uman
- este agentul etiologic al **leprei** (boala Hansen)
- **nu** cultivă in vitro



## Mycobacterii importante în patologia umană

Specia	Habitat și sursă	Boala	Caract. cult. pe m. Löwenstein-Jensen
<i>M. tuberculosis</i>	omul infectat	tuberculoza	colonii rugoase, galbene, cu creștere lentă
<i>M. bovis</i>	bovinele infectate	tuberculoza	colonii netede, albe, inhibitate de glicerol, cu creștere lentă
<i>M. africanum</i>	omul infectat	tuberculoza	colonii asemănătoare cu cele de <i>M. bovis</i>
<i>M. leprae</i>	omul infectat	lepra	nu cresc
Mycobacterii atipice (MNT)	sol, apă, păsări, animale	infecții pulmonare, adenită cervicală	coloniile sunt frecvent pigmentate, unele cresc încet, altele mai rapid, uneori la temperaturi neobișnuite



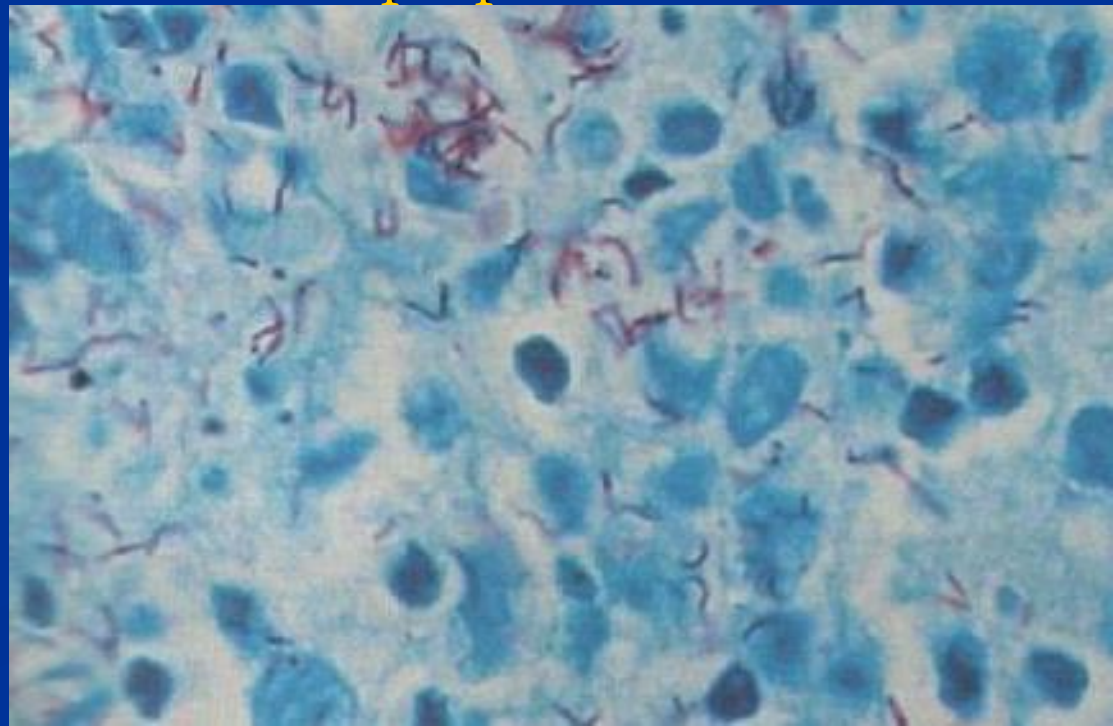
# *Morfologie*

- bacili aerobi
- imobili
- nesporulați
- necapsulați
- drepti sau încurbați
- izolați sau așezați în mici grămezi - cu dispoziție unghiulară, uneori ramificați
- bacterii facultativ intracelulare.



- Peretele celular este bogat în lipide, în special acid micolic și ceruri, ceea ce le conferă proprietăți particulare:
- **acido-alcool-rezistență**
- proprietăți hidrofobe
- rezistența la o serie de substanțe dezinfectante
- rezistența la tratamentul cu alcali
- sensibilitate la o gamă restrânsă de antibiotice și chimioterapice.

- Datorită structurii peretelui celular **nu se colorează Gram**.
- Se colorează numai la cald, iar odată colorate nu mai pot fi decolorate cu alcool sau acizi, de unde și denumirea de **bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR)**.
- Acido-alcoolo-rezistența mycobacteriilor se evidențiază prin **colorația Ziehl - Neelsen**, în care BAAR apar colorați în **roșu** pe fondul **albastru** al preparatului.



# Caractere culturale și biochimice

- Majoritatea mycobacteriilor cresc în cultură, rata lor de multiplicare fiind lentă. Singura mycobacterie cu sensibilitate scăzută la acid este *M. leprae*, necultivabilă.
- Cultivă numai pe medii complexe. Este mediu Löwenstein-Jensen sau Middlebrook.



- **Temperatura de incubare** pentru majoritatea mycobacteriilor este de **37°C**.
- Temperatura optimă de creștere este importantă pentru identificarea unor specii:
  - *M. haemophilum* (30°C),
  - *M. ulcerans* (30°C),
  - *M. xenopi* (42°C),
  - *M. marinum* (30°C) etc.



## Viteza de creștere

Culturile se examinează zilnic timp de o săptămână, apoi săptămânal până la 12 săptămâni.

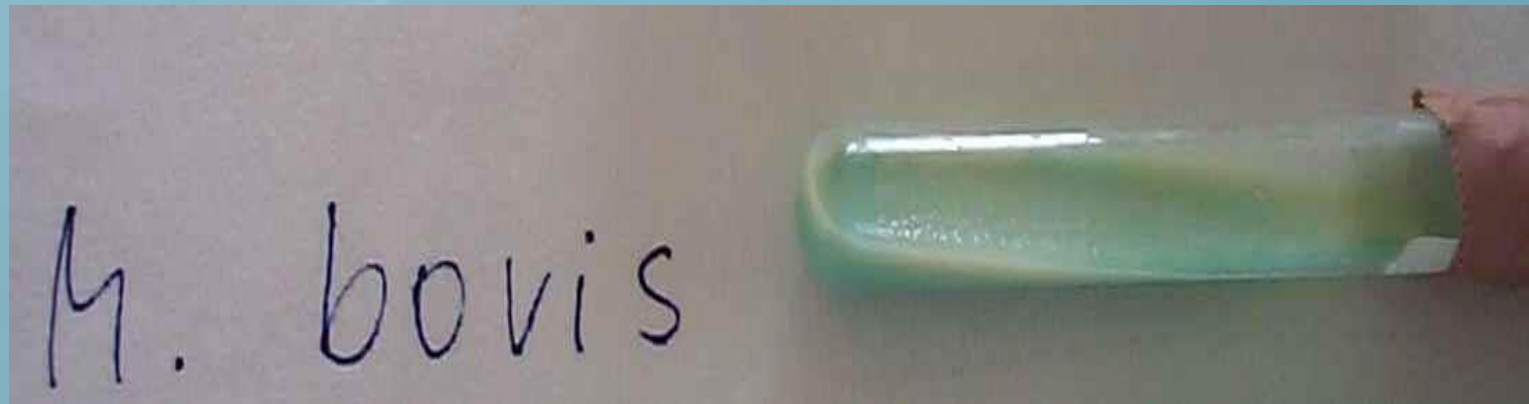
În funcție de viteza de creștere, se clasifică în:

- specii cu creștere rapidă (3-7 zile) – grupul *M. fortuitum*, grupul *M. chelonae*, *M. phlei*, *M. smegmatis*
- specii cu creștere lentă (2 sau mai multe săptămâni) – *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*.



# Morfologia coloniilor

MYC. TUBERCULOSIS



- Caracterele de cultivare ale mycobacteriilor constituie importante teste preliminare de identificare ale acestora.
- Identificarea preliminară a mycobacteriilor se face pe baza caracterelor microscopice și culturale.
- Pentru diferențierea speciilor se utilizează testele biochimice.

## *Rezistența la factorii de mediu*

- Mycobacteriile sunt foarte rezistente la condițiile de mediu (rezistă la frig, la uscăciune, putând supraviețui timp îndelungat în spută și alte produse patologice).
- În produse patologice uscate supraviețuiesc până la un an la întuneric și câteva luni la lumină difuză;
- Radiația solară directă îi omoară în 24-30 ore.

- În lapte mor după 30 minute la 70°C și după 5 minute la 100°C.
- Dintre dezinfectante, mai active sunt fenolul 2% și lizolul, care omoră bacilii tuberculozei în suspensii din culturi în interval de o oră. În schimb, asupra bacililor din spută sunt eficiente după 24 ore de contact.
- În NaOH, 4% dintre mycobacterii supraviețuiesc minim 15-30 minute, interval în care bacteriile neacidorezistente sunt omorâte.

# *Semnificație clinică și patogenitate*

**Patogenitatea** este dată de:

- capacitatea de multiplicare intracelulară
- de capacitatea de invazivitate.

*M. tuberculosis*, ca și alte mycobacterii, este un patogen cu **habitat facultativ intracelular**.

- Modificările histopatologice se datorează mai mult răspunsului imun al gazdei la infecție, decât acțiunii factorilor de virulență specifici ai mycobacteriilor.

# Tuberculoza



# *Tuberculoza*

Se clasifică în:

- tuberculoză pulmonară
- tuberculoză extrapulmonară.



În ordinea frecvenței, localizările **extrapulmonare** sunt:

- ganglionii limfatici
- pleura
- tractul urogenital
- oasele
- articulațiile
- meningele
- peritoneul

Teoretic pot fi afectate **toate** organele.

# Tuberculoza pulmonară

## Clasificare:

- tuberculoză primară (primoinfecție)
- tuberculoză secundară.



itatea gazdei, virulența  
ecția poate



e latentă,

**Consecințele** evoluției favorabile ale primoinfecției tuberculoase sunt:

- sensibilizarea de tip întârziat la tuberculină
- o imunitate relativă antituberculoasă.

În unele cazuri  
antiinfecțioasă e  
tuberculoși se înr  
pe cale limfatică și  
metastaze septice  
diverse organe -  
**sau granulia tub**





# Tuberculoza secundară

- Reinfectiile masive sau reactivarea unor focare latente („reinfectie endogenă” – tuberculoză de reactivare), în condițiile unui deficit imun, duc la tuberculoză secundară.
- La 10% din cei infectați, tuberculoza primară evoluează **imediat** (5%) sau **după ani de zile** (5%) spre tuberculoza de reactivare. Riscul reactivării focarelor de infecție latentă este mai mare la pacienții care au făcut primoinfecții subclinice sau manifeste clinic.



Condiții favorizante sunt:

- scăderea imunității
- alcoolismul
- subnutriția
- diabetul
- leucemiile
- alte neoplasme

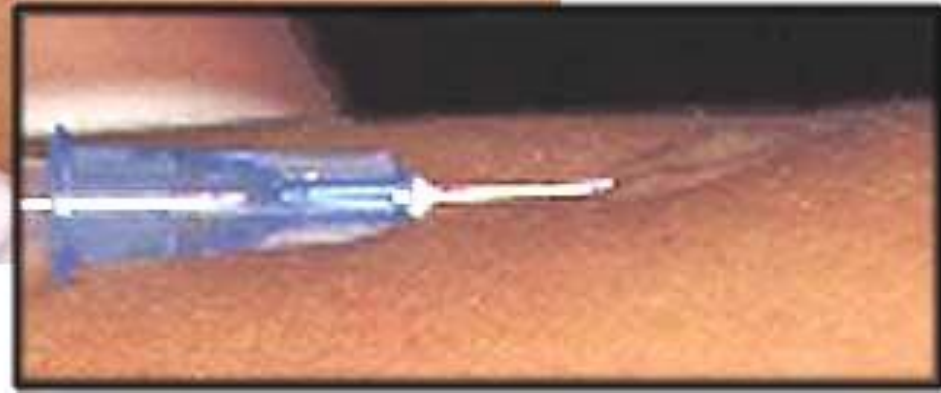
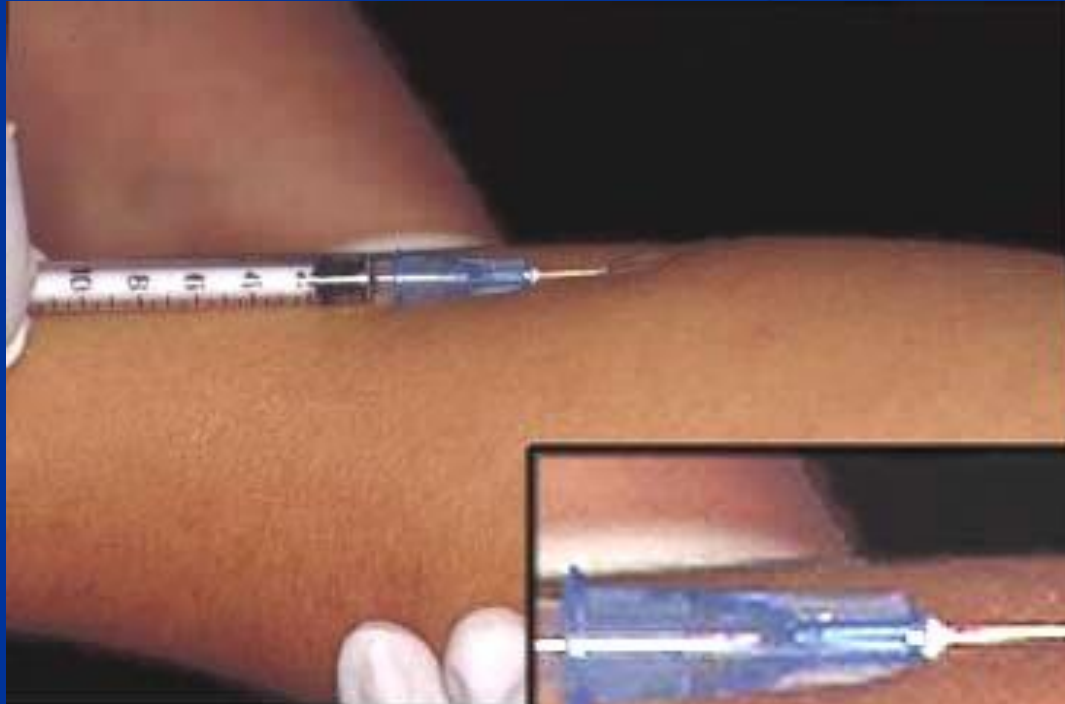
- În leziunile secundare evoluția este cronică, fără vindecare spontană. Are loc o necroză caseoasă a granulomului tuberculos, care evoluează până la cavernă și se datorează unei stări de hipersensibilitate de tip întârziat (IV) față de bacilul Koch.

# *Imunitate*

- Față de BK, omul are o **rezistență crescută**, determinată genetic. Din acest motiv, organismul dobândește după primoinfecție o imunitate specifică, dar incompletă, indusă de tuberculo proteina prezentă în peretele celular al BK. Reacția la tuberculină se pozitivează la 6-8 săptămâni de la infecție.
- Imunitatea antituberculoasă este o **imunitate de infecție**, mediată celular, care dispare odată cu vindecarea microbiologică.

- Eficiența ei este dependentă de capacitățile funcționale ale macrofagelor, care pot prezenta largi variații individuale. Este o **imunitate relativă**, care întârzie multiplicarea bacililor, reduce diseminarea limfatică și crește capacitatea organismului de a delimita leziunile, dar **nu** este suficientă pentru vindecarea leziunilor în tuberculoza secundară.

- **I.d.r. la tuberculină** depistează sensibilizarea de tip întârziat (de tip IV) și imunitatea față de *M. tuberculosis*.
- În prezent se folosesc preparate purificate numite **PPD (Purified Protein Derivative)**.



- Intensitatea sensibilizării la tuberculină este proporțională cu cantitatea de bacili acumulată în focarul infecțios.
- Rezultatele se interpretează la 48-72 ore de la injectare: se măsoară diametrul zonei de congestie și infiltrație de la locul inoculării.

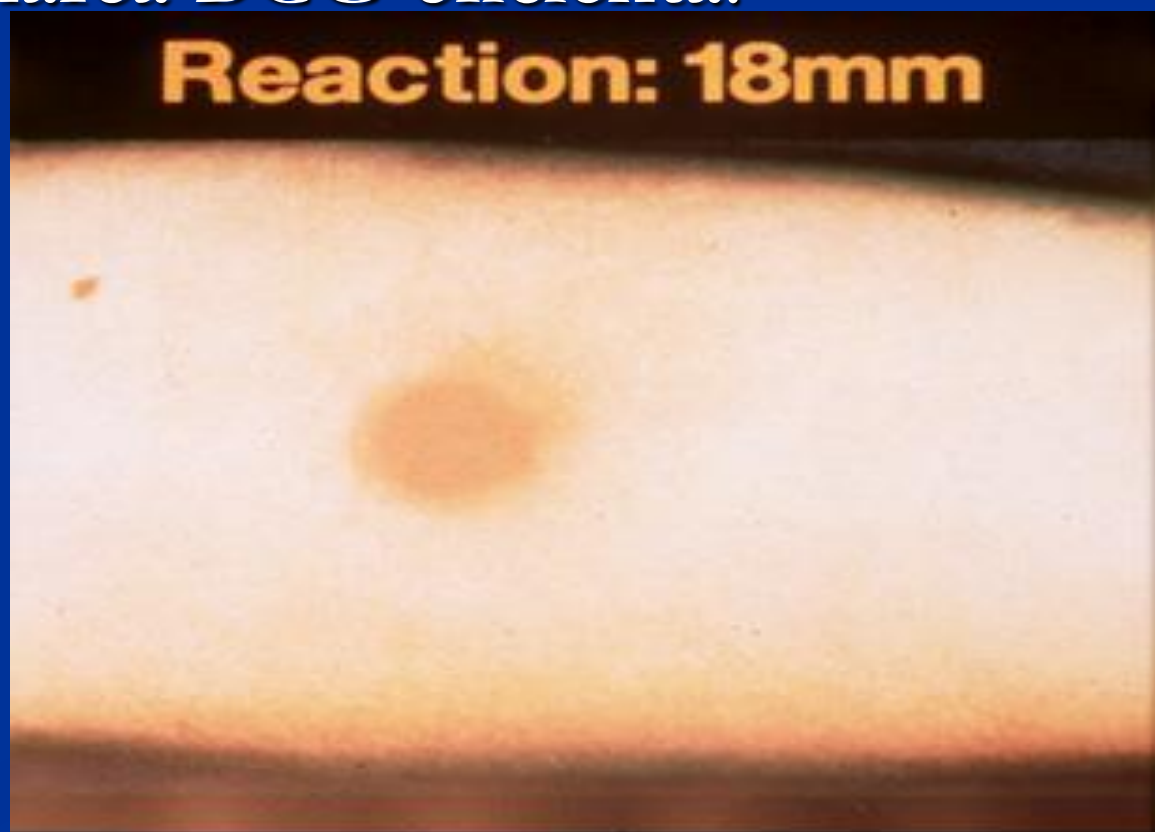




## Interpretare:

- **reacție negativă:** congestie absentă, sau cu diametrul sub 9 mm; persoanele cu reacție negativă la 2 UT, se retestează cu 10 UT într-un interval ce nu trebuie să depășească 15 zile. O **reacție negativă exclude infecția tuberculoasă**, arată că persoana nu a venit în contact cu BK, dar este receptivă la infecție și este necesară revaccinarea BCG.
- Reacții fals-negative apar în caz de imunodepresie.

- **reație pozitivă:** zonă congestivă cu diametrul mai mare de 10 mm; o reacție pozitivă apare la cei care au făcut primoinfecția tuberculoasă și la cei cu vaccinarea BCG eficientă.





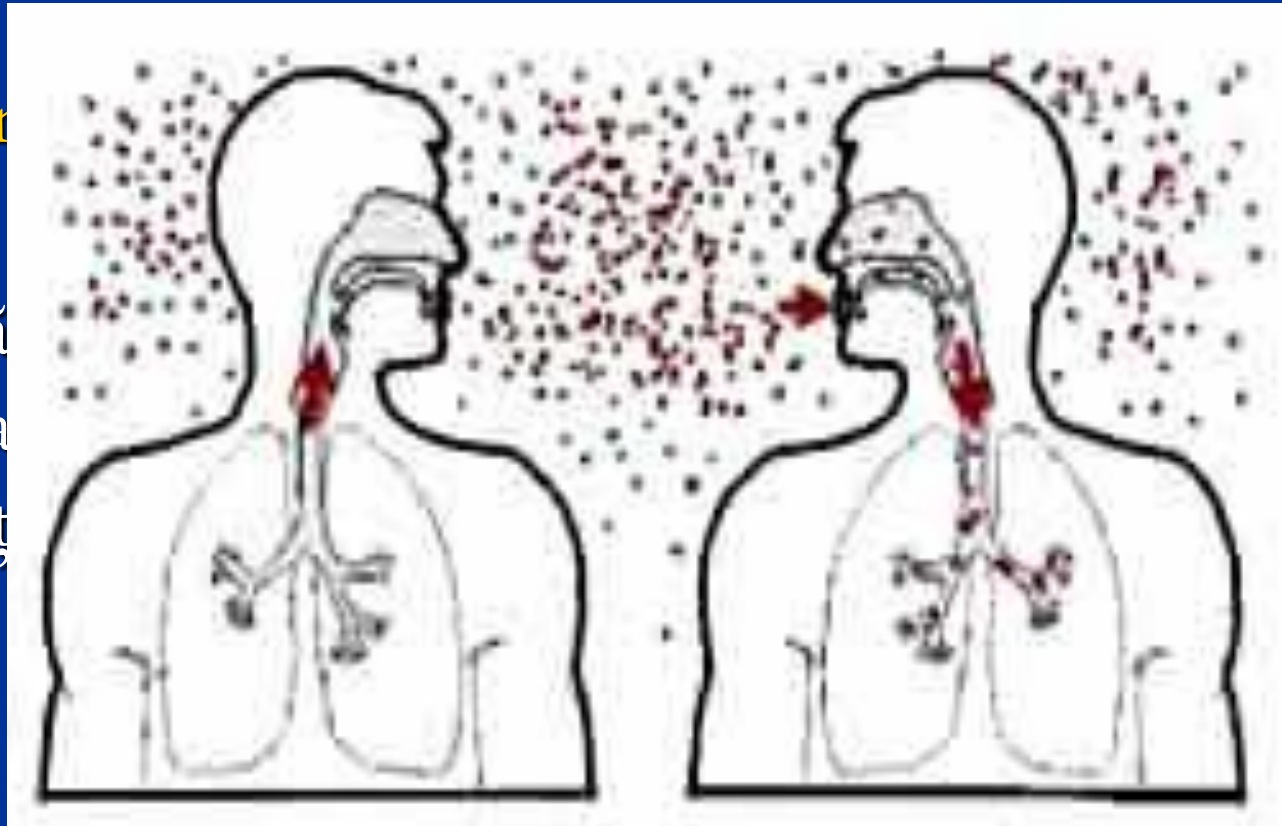
- O reacție mai puternică denotă o stare de hipersensibilitate de **tip IV** și în această situație individul trebuie investigat (clinic și radiologic) pentru o **eventuală tuberculoză de reactivare**.
- **Reacții fals-pozitive** pot apărea datorită reacției încrucișate cu alte mycobacterii.

# *Epidemiologie*

- Cu toate că **vaccinarea** (cu **vaccin BCG**) este **obligatorie**, tuberculoza continuă să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică.
- Receptivitatea este generală, dar frecvența infecției este mai mare la copii, vârstnici, imunodeprimi, persoane în contact cu tuberculoză, persoane cu contact social, precum și persoane în contact cu persoane cu tuberculoză.
- Incidența tuberculozei este în creștere, cu standard de viață scăzut și declarare obligatorie.



- Singurul rezervor natural pentru *M. tuberculosis* este omul.
- Infecțiile cu *M. tuberculosis* se transmit **aerogen**, prin inhalarea **picăturilor** lui Flüge sau prin **pulberi contaminate**.
- Contaminarea în  
sau obiecte este
- Infecția umană  
consumul de la  
aerosoli eliminați



# *Profilaxie*

Profilaxia infecțiilor cu *M. bovis* - pasteurizarea laptelui și sacrificarea vitelor pozitive la tuberculină.

Profilaxia tuberculozei - măsuri **specifice** și **nespecifice**.

- **Măsurile nespecifice** se referă la depistarea activă și precoce a surselor de infecție, izolarea și tratarea pacienților, dezinfecția în focarul de tuberculoză, supravegherea radiologică și prin examene bacteriologice ale contactilor.
- **Măsurile specifice** cuprind vaccinarea antituberculoasă și chimioprofilaxia.

- Vaccinarea antituberculoasă se face cu vaccin atenuat BCG (bacil Calmette-Guerin).
- Vaccinul se administrează intradermic nou-născuților în primele zile de viață și induce o infecție subclinică imunizantă, la fel ca și primoinfecția naturală, dar fără pericolele legate de evoluția imprevizibilă a acesteia.
- Revaccinările se fac selectiv, la cei cu i.d.r. negativ (PPD negativ).
- Vaccinarea BCG nu se efectuează la pacienții imunocompromiși.



- **Chimioprofilaxia** - administrare de **HIN** (izoniazidă) contacților tuberculino-negativi din focare de tuberculoză, nou-născuților din mame tuberculoase, copiilor la care s-a surprins virajul tuberculinic neexplicat prin vaccinare BCG.
  - Scopul este de a **preveni primoinfecția** tuberculoasă cu tulpini virulente, cu evoluție imprevizibilă.

# *Diagnosticul de laborator*

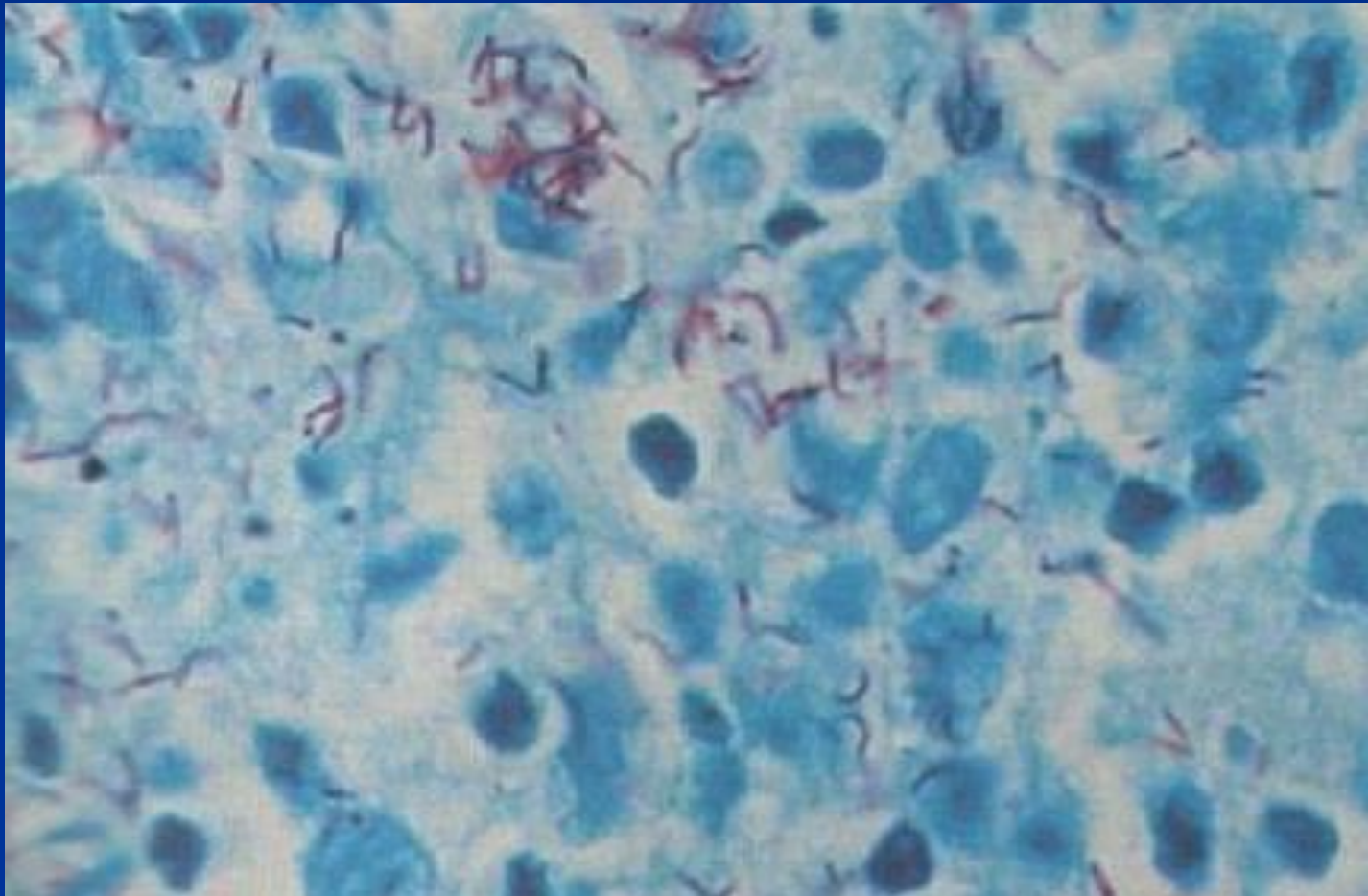
## ■ este bacteriologic

Produsele patologice sunt reprezentate de:

- spută
- urină
- materii fecale
- LCR
- biopsii tegumentare
- lichid de aspirație

# Examenul microscopic:

colorația Ziehl Neelsen - BAAR





## Izolarea:

- Este indispensabilă diagnosticului de certitudine al tuberculozei. Probele contaminate se însămânțează doar după o prealabilă decontaminare. Însămânțarea se face pe medii **Mycobacterium Growth Indicator Tube** sau **Middlebrook**, la 37°C, timp de 2-3 luni.
- O posibilitate superioară de a realiza o mai bună cultivarea germenilor pe medii **Mycobacterium Growth Indicator Tube** și utilizarea sistemului automatizat de monitorizare și identificare.
- Un rezultat negativ al bacilului nu exclude diagnosticul de tuberculoză și trebuie să fie închise sau eliminarea germenilor.



# Identificarea:

- pe baza **caracterelor culturale și biochimice**, doar în laboratoare specializate.
- Au fost introduse **noi metode moderne de diagnostic** - PCR, dar aceste metode sunt inaccesibile pentru majoritatea laboratoarelor clinice.

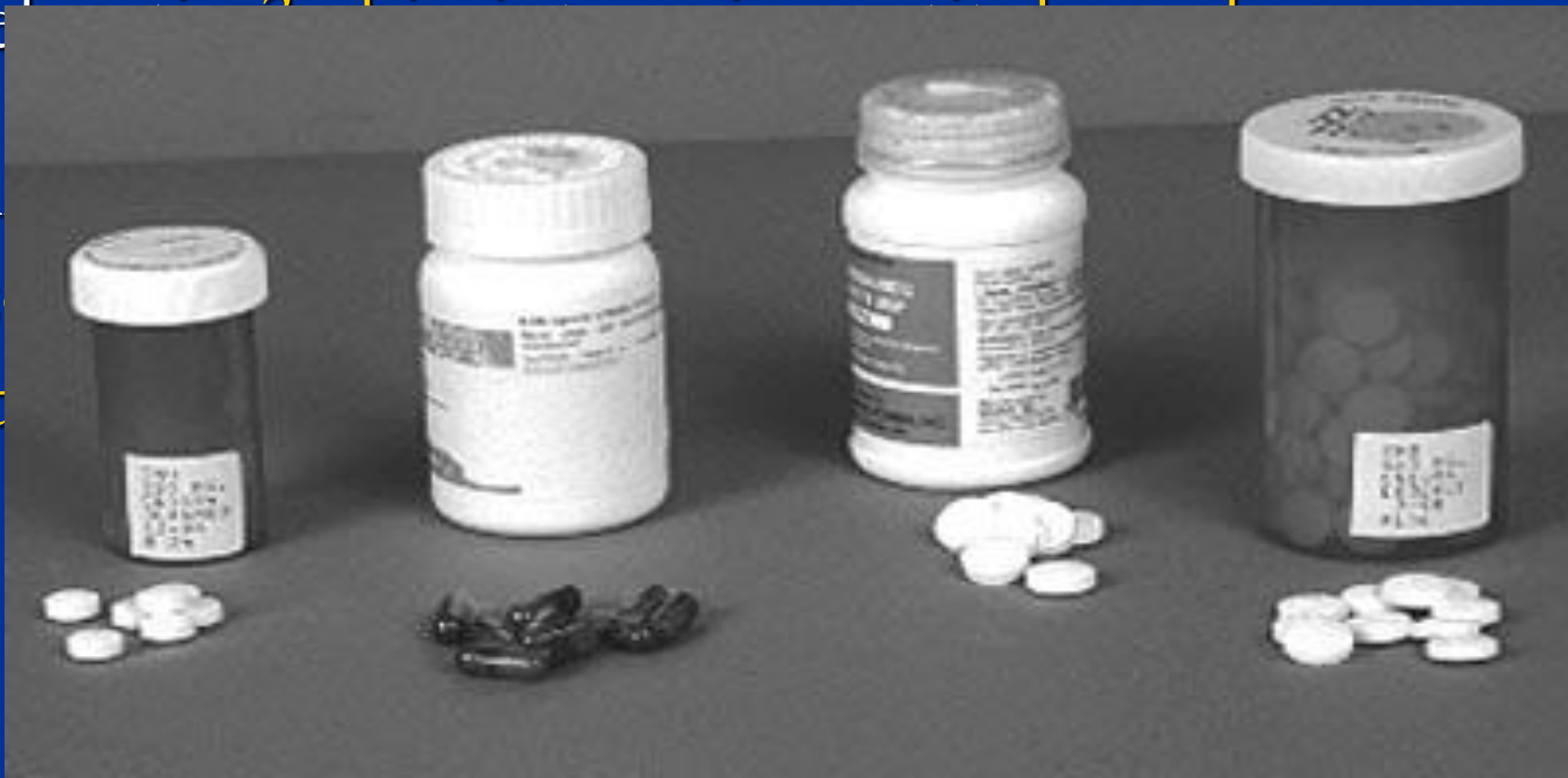
## Testarea sensibilității la chimioterapicele antituberculoase:

- Prin cultivare pe medii cu conținut de chimioterapice antituberculoase, dar datorită creșterii lor lente, precum și a înmulțirii procentului de tulpini multirezistente, se preferă sistemul **Bactec**, care permite o citire mult mai rapidă a probelor (la 4-5 zile de la inoculare).

# *Tratament*

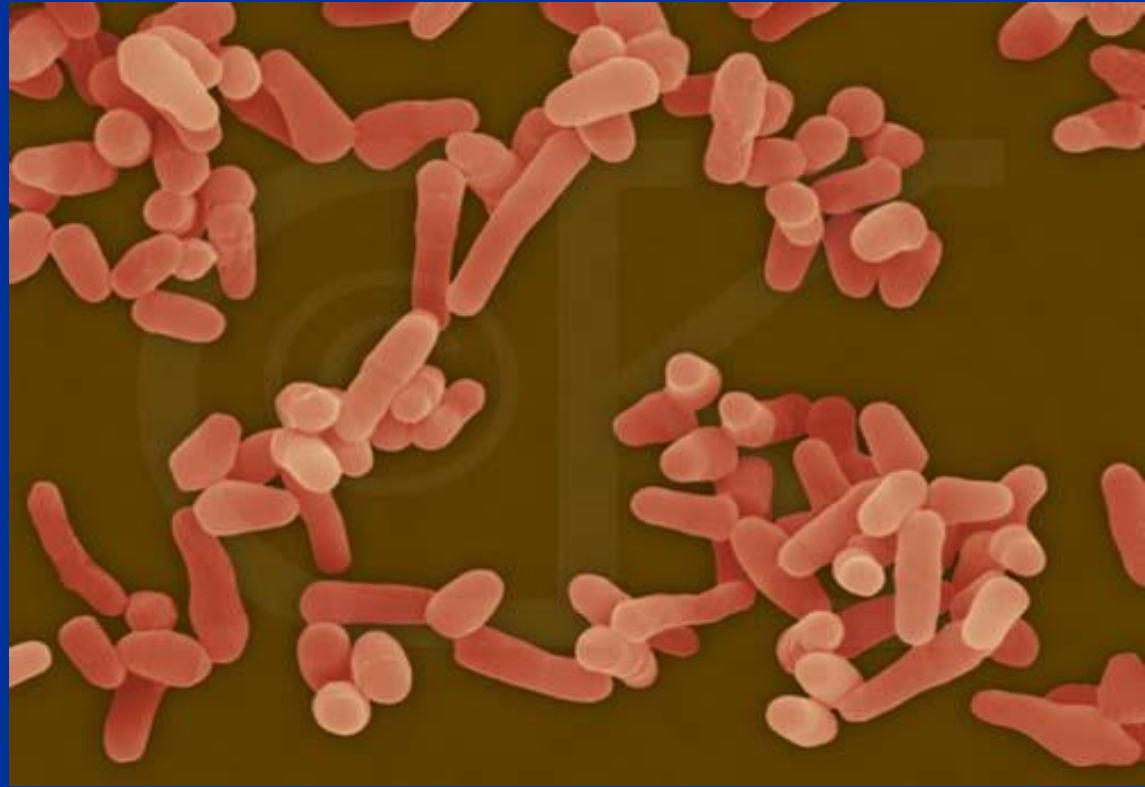
- Tratamentul antimicrobian în tuberculoză durează **6-12 luni**, iar pentru evitarea selecției de mutante rezistente este necesară asocierea a cel puțin 2-4 medicamente.

- Amoxicilină  
izonicotid  
et



- Antituberculoasele din **linia a doua**, utilizate doar pentru tratamentul tuberculozei rezistente la medicamentele din prima linie, sunt: **kanamicina**, **amikacina**, **etionamida**, **cicloserina**, **acidul paraaminosalicilic (PAS)** etc.
- Sensibilitatea la chimioterapice a *M. bovis* este asemănătoare cu cea a *M. tuberculosis*, dar *M. bovis* este **rezistent** la pirazinamidă.

# Infecții produse de mycobacterii atipice





■ Importanța clinică a acestor germeni oportuniști a crescut mult odată cu dezvoltarea pandemiei HIV/SIDA, ei fiind implicați în prezent în patologia persoanelor imunocompromise, în special în stadii avansate de SIDA.

■ MNT depistate în produsele patologice au semnificație clinică numai atunci când, în lipsa bacililor tuberculozei, izolarea lor repetată și în concentrații mari coincide cu evoluția bolii.

- La pacienții imunocompromiși MNT pot fi implicate în:
- **infecții diseminate,**
- **infecții localizate** (cu localizare preponderent pulmonară, ganglionară și cutanată).



# Epidemiologie

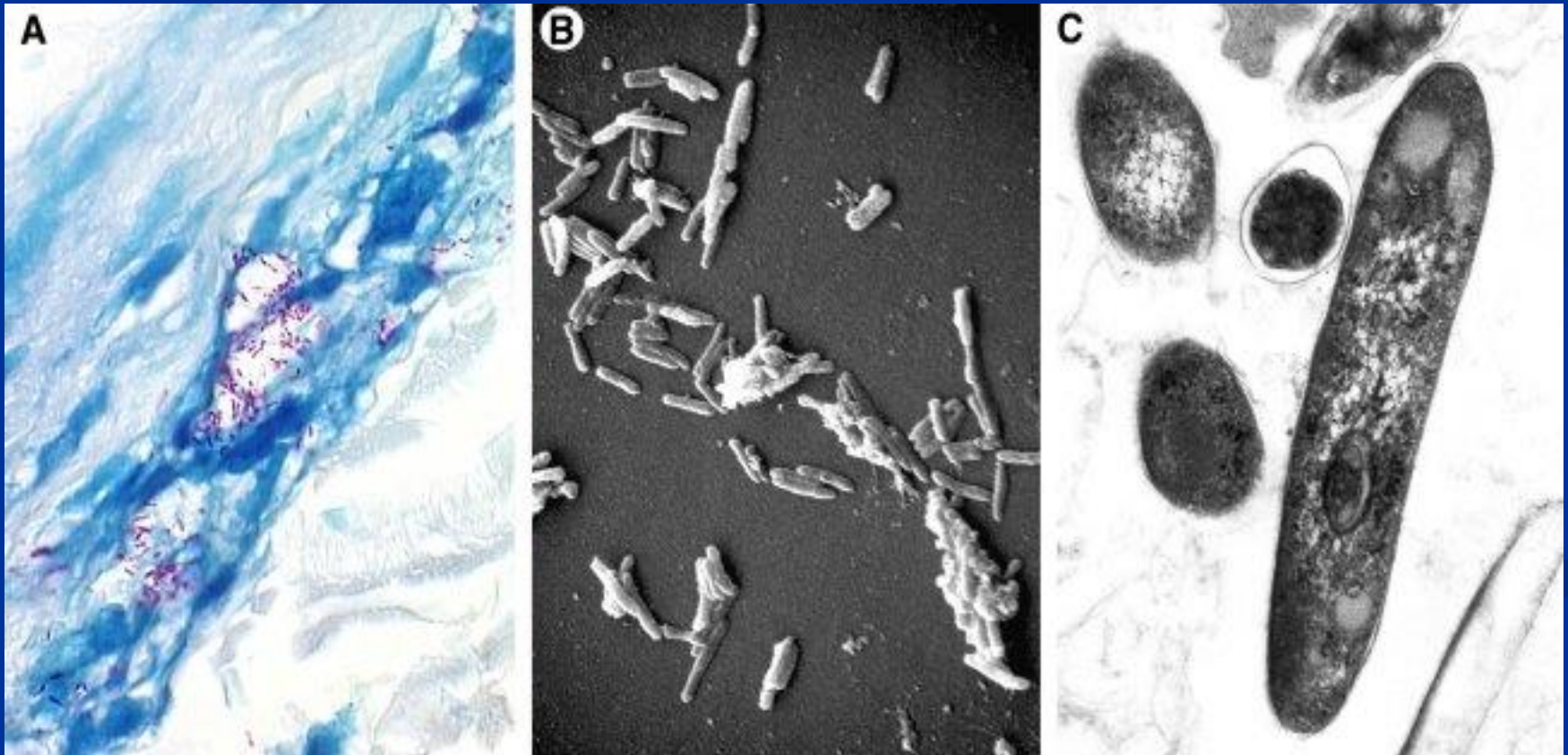
- **MNT** se transmit prin ingestie de apă și alimente contaminate, mai rar prin inhalare, sau prin leziuni de contiguitate ale pielii.
- Infecțiile diseminate apar aproape exclusiv la pacienții sever imunodeprimați, de obicei la cei cu SIDA.

# Profilaxie

- Chimioprofilaxia **nu** este necesară pentru persoane expuse altor infecții cu mycobacterii.
- Profilaxia cu unul din cele 3 chimioterapice – azitromicină, claritromicină sau rifabutin.

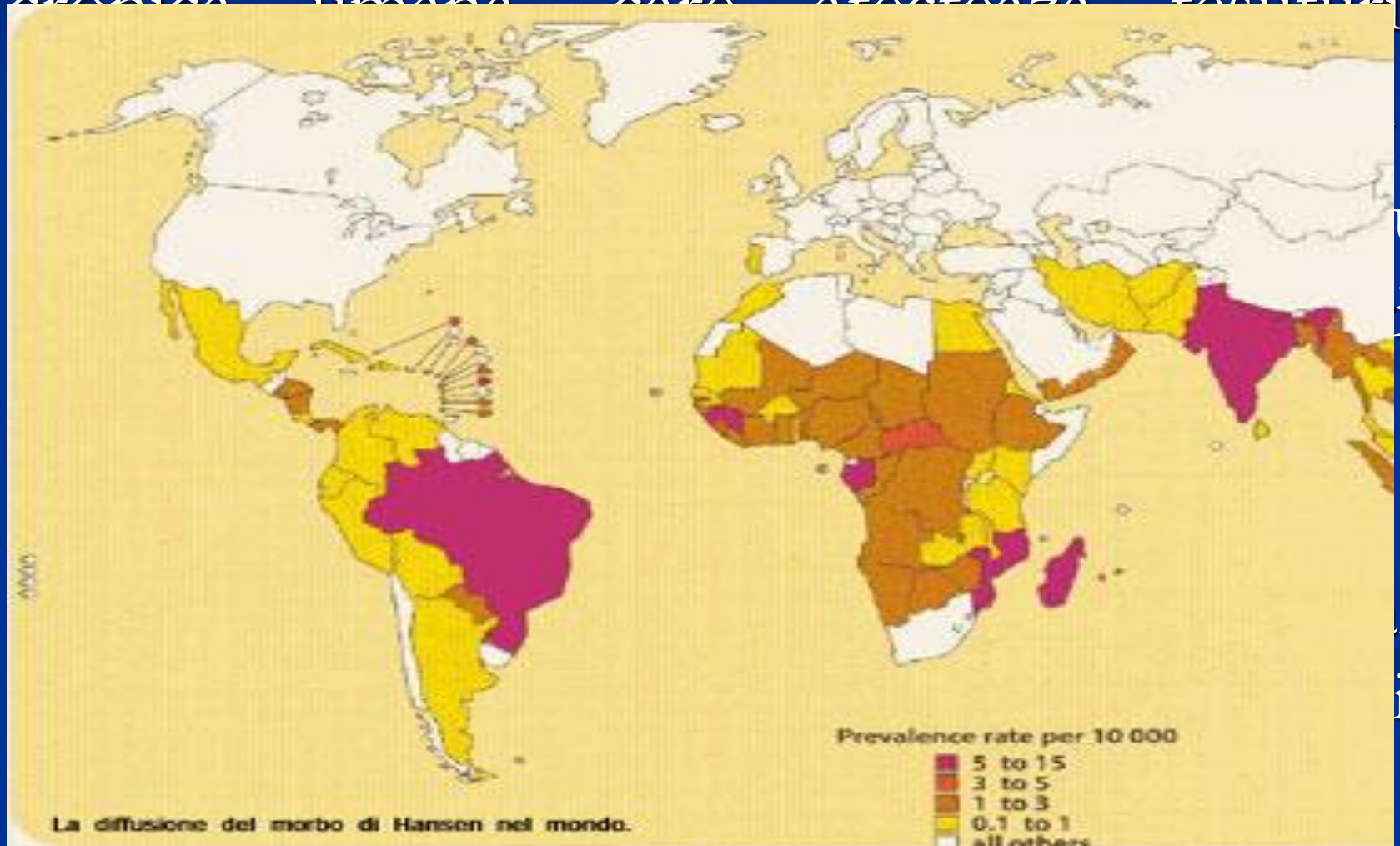


# Lepra





- *M. leprae* este agentul etiologic al **leprei** (boala Hansen), o infecție granulomatoasă cronică umană care afectează țesuturile



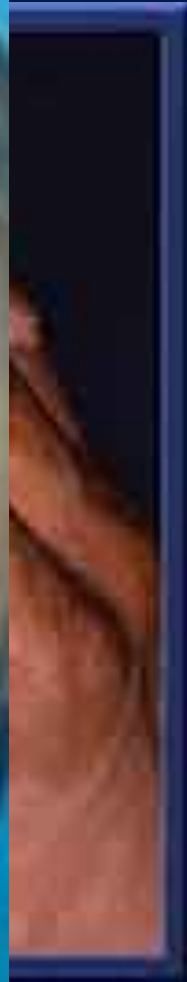
**Lepra** debutează după o **incubație lungă** (de regulă 2-5 ani) și evoluează **cronic**.

Există **două forme** majore de **lepră**:

- **lepra tuberculoidă sau benignă** – leziunile sunt paucibacilare, nu se ulcerează și sunt puțin contagioase.
- **lepra lepromatoasă sau malignă** evoluează bacteriemic. Leziunile granulomatoase sunt mari, difuze, distructive, se ulcerează și abundă în bacili, fiind contagioase.

Lezini

- tegur
- nervi
- Sunt
- tempe
- 37°C.



ăror  
ecât

# Pacienții prezintă:

- facies caracteristic – leonin
- tulburări nevritice (nevralgii, anestezii, paralizii)
- leziuni trofice cu mutilări ale extremităților





# IMUNITATE

- Imunitatea în lepră este mediată celular și se însoțește de o sensibilizare de tip întârziat.
- I.d.r. la lepromin (un antigen al *M. leprae* derivat din țesut lepromatos și analog tuberculinei) este pozitivă la pacienții cu lepră tuberculoidă.
- La cei cu lepră lepromatoasă i.d.r. la lepromin este negativă și reflectă deficiența răspunsului imun celular.

# Epidemiologie

- În lepră, sursa de infecție o reprezintă bolnavii, mai ales cei cu formă lepromatoasă.
- Modul de transmitere nu se cunoaște cu certitudine. Majoritatea infecțiilor sunt contractate în copilărie, copiii fiind mai receptivi decât adulții. Infecția este probabil transmisă prin contact direct cu leziuni tegumentare, precum și prin inhalare de pulberi contaminate.



# Profilaxie

- Profilaxia leprei constă în depistare, izolare și tratament antilepros. Măsurile de igienă și educație sanitară joacă un rol important în controlul leprei.
- Vaccinarea BCG determină scăderea receptivității la lepră.
- Chimioprofilaxia cu doze mici de dapsonă este necesară pentru contacți și în special pentru copiii care vin în contact cu adulții cu lepră.

# Diagnosticul de laborator

- *M. leprae* este un bacil **acido-alcool-rezistent**, având tendința de a se acumula, intracelular, în grămezi (“globi leproși”), în celulele sistemului reticuloendotelial.
- **Diagnosticul de laborator** - examinarea la microscop a **frotiurilor** din produsele patologice (exudat nazal, leziuni cutanate, produse bioptice), colorate **Ziehl-Neelsen**.
- Când germenii **nu** pot fi decelați prin bacterioscopie directă este necesară efectuarea **examenului histopatologic** din leziunile cutanate.
- *M. leprae* **nu se cultivă** in vitro.

# Tratament

- Tratamentul leprei se face cu dapsonă, timp de minimum 2 ani (3-5 ani).
- Datorită apariției rezistenței la dapsonă, se recomandă administrarea concomitentă de rifampicină, clofazimină sau etionamidă.

**VĂ MULȚUMESC !**