

MI-H09: Bakterielle infektioner i luftveje og centralnervesystemet (CNS)

1) de væsentligste bakterielle ætiologier til infektioner i øvre luftveje (otitis media, tonsillitis, sinusitis) og nedre luftveje (akut bronchitis, pneumoni)

- hæmolytiske streptokokker*
- Corynebacterium diphtheriae
- Bordetella pertussis
- pneumokokker (S.pneumoniae)*
- Haemophilus influenzae
- Moraxella (Branhamella) catarrhalis
- Mycoplasma pneumoniae
- Legionella pneumophila
- Chlamydia pneumoniae og C. psittaci

2) forskelle på ætiologi til

- samfundserhvervet og nosocomielt- (sygehus-) erhvervet pneumoni
- pneumoni hos børn, yngre og ældre
- pneumoni hos tidligere raske og patienter med underliggende sygdom

3) de væsentligste bakterielle ætiologier til infektioner i CNS (meningitis, hjerneabsces, epidural absces)

- meningokokker (Neisseria meningitidis)
- streptokokker (pneumokokker, hæmolytiske og non-hæmolytiske streptokokker)*
- Listeria monocytogenes
- Stafylokokker*
- Haemophilus influenzae
- Escherichia coli*
- anaerobe bakterier*

4) forskelle på ætiologi til CNS-infektion hos

- nyfødte, børn og voksne

*) Streptokokker, stafylokokker, E. coli og anaerobe bakterier nævnes, men gennemgås i de respektive lektioner om disse bakterier.

Specifikke bakterier findes desuden omtalt i kap. 14 (Meningococcus), kap. 19 (Bordetella pertussis), kap. 27 (Chlamydia pneumoniae og psittaci)

Kap 14 Neisseria: Gonococcus and Meningococcus

Neisseria er gram-negative diplokokker og inkluderer en del nonpatogene organismer ofte fundet på slimhinder i nasopharynx hos raske individer. De kan ses med elektronmikroskopi. De er aerobe men kan vokse anaerobt. Deres membran har en del ydre membranproteiner og endotoxin. Disse organismer er meget sårbare og kan ikke overleve uden for deres vært. Det betyder også at infektionen kun kan gives videre direkte og ikke via kontaminerede overflader.

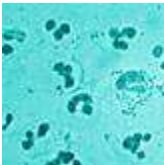
Ved dyrkning vokser neisseria bedst i atmosfæren med højt CO₂. En chokolade ager med kogt blod, jern og vitaminer kan også facilitere optimale vækst.

Begge to, meningokokker og gonokokker deler næsten 90 % af DNA base sekvens, og besidder pili, de ydre membranproteiner og lipopolysakkarider. Dog har N. meningitidis en kapsel. Begge kan kolonisere slimhinder uden at give symptomer og forårsage purulent infektioner. Gonokokker giver for at meste en lokal infektion, og selvom den kan spredes via blodbanen, er den sjældent livstruende, i modsætning til meningokokkal infektionen er systemisk og livstruende.

Neisseriae gonorrhoeae

Gonokokker er gram-negative diplokokker. De er obligat humane patogener. De kan ikke spontan inficere andre dyr og forårsage sygdomme i hvilken som helst dyr til eksperiment eller leve frie i miljøet. Mennesket fungerer som reservoir for disse organismer. Begge mænd og kvinder kan bære gonokokker uden at udvikle symptomer.

Ved udbrud af infektion kan gonokokker forårsage seksuel infektion gonorrhoea hos mænd og kvinder, der kan give til pelvis inflammatoriske sygdom hos kvinder og epididymitis hos mænd. Man kan også være bærer af dem uden der ses symptomer.



Gonokokker besidder pili, andre adhæsin-molekyler og lipooligosakkarider, der hjælper dem med at hæfte sig på overfladen af slimhinden hos mandens urethra og kvindens cervix, hvor den kan formere sig og fremkalde en inflammatorisk respons. Den kan hos kvinden forårsage infektion og inflammation i livmoderen og æggeledere, betegnes pelvisk inflammatorisk disease (PID). Infektionen kan give ar i de øvre genitalveje og kronisk pelviske smerter. Ar i æggeleder kan også føre til at fosteret ikke kan nå ned til livmoderen, men bliver ved salpinges eller den kan gøre en ufrugtbar. Hos mænd kan infektionen give epididymitis. Sjældent kan gonokokker nå til blodbanen og forårsage en akut dermatitis-arthritis-tenosynovitis syndrom kaldet disseminerede gonokok infektion (DGI).

Deres overfladiske membranstrukturer er meget varierende, hvilket gør at de er meget svære at bekæmpe af immunforsvaret. De er altid et skridt foran immunforsvaret, da deres overfladiske strukturer hele tiden genetisk forandrer sig. Antistoffer der er dannet til disse organismer, kan ikke beskytte mod de andre gonokok-sporer. Nogle gonokokker mangler et protein på sin membran, colony opacity-associerede (Opa) protein. De kan ikke fanges af neutrofile.

Individer med defekt i komplementsystemet er disponerede til at få svære systemiske infektioner da MAC er effektive mod neisseriae. Men man ser dog alligevel DGI og gonokok arthritis hos patienter med normalt komplementsystemet.

Efter indtrængen i kroppen formerer og spreder de sig meget hurtigt. Gonokokker mangler flagella, men de er noget mobile pga. pili.

Slimhinder i genitalier indeholder 3 typer antistoffer IgG, IgA1 og IgA2. Gonokokker producerer en protease, der specielt kan kløve IgA1 men ikke IgA2 i regionen. Proteasen hjælper gonokokker også med at undgå fagocytose ved at fjerne Fc region af IgA molekyler, der har bundet sig fast til gonokokker. På den måde kan de undgå at blive fagocyteret af fagocytter.

De kan også invadere epithelial celler. Når gonokokker når til epithelial celler på overfladen af æggeleder, hæfter den sig på celler uden cilier (der findes 2 typer celler på overfladen af æggeleder: celler med cilier og celler uden cilier, kaldes også mikrovilli). Bevægelser i celler med cilier bliver langsomme og stopper helt op. Bevægelsen i æggeledderne er vigtige for at transportere det fertiliserede æg ned til livmoderen. Celler med cilier dør og falder af, hvilket kan være fremkaldt af lipopolysakkarider (LPS) eller fragmenter af gonokok peptidoglycan. I de celler uden cilier optager mikrovilli gonokokker ved endocytose. Inden i cellerne transporteres de i fagocytiske vacuoler og replikerer og formerer. Inden i cellerne er gonokokker beskyttet mod antistoffer, fagocytter og antibiotika kan ikke nå dem. Vacuoler fusionerer med hinanden så gonokokker kan formere og til sidst fusionerer de med basolateral membran og frigør gonokokker i subepithelial bindevæv. Der kan de forårsage lokal inflammation eller træde ind i blodkar for at forårsage disseminerede sygdomme.

Gonokokker secernerer ikke nogen exotoxiner, men deres LPS og andre komponenter af væggen kan forårsage en del skade. Begge LPS og peptidoglycan er kendt for at inducere produktion af TNF- α af makrofager, der kan være årsagen til at celler med cilier dør og falder af fra slimhinden af æggeledere, formentlige pga. inflammation. Celler uden cilier med indeholdende gonokokker lyses og frigør cellulære vævsfaktorer der medierer yderligere inflammation. Inflammation er hovedsageligt årsagen til smerter hos mænd og udflåd af urethral pus. Pus er meget tyk og grønlig-gul. Kvinder er mere asymptomiske end mænd, de har smerter ved samleje, smerter ved vandladning og ubehag i underlivet.

IgG, IgM og komplementsystemet er i stand til at dræbe disse organismer. Her prøver de ramme lipopolysakkarider, hvor der er et ydre protein kaldet protein I. Dog er gonokokker gode til at undgå dem. I blodbanen kan gonokokker gøre sig "usynlige" for antistoffer ved at tilføre sialinsyrer på kulhydratkæden og dermed ændre LOS (gonokokker's og meningokokker's LPS har ikke O antigen).

Infektion kan behandles med antibiotika, men mange spor kan være resistente overfor penicillin og andre antibiotika. Af behandling gives 250 mg ceftriaxon eller 500 mg ciprofloxacin som tablet.

Neisseriae meningitidis

Meningokokker er også gram-negative diplokokker og kan forårsage sepsis og meningitis. Man kan være bærer af dem i sin nasopharynx uden at have nogen symptomer. De er stærkt indkapslede, hvilket giver dem mulighed for at formere og sprede sig med blodstrømmen uden at blive dræbt af komplementsystemet. Deres membran indeholder også lipopolysakkarider (endotoxiner), kaldet lipooligosakkarider (LOS) pga. fraværet af O antigen. De producerer også IgA protease. Lipopolysakkarider kan indicere diverse mediatorer såsom TNF- α , der kan medføre disseminerede intravaskulær koagulation (DIC), infektion i blodet, chok og evt. død.

Man kan forebygge infektionen med vaccine indeholdende kapsulær polysakkarider undtagen for serotype B-sporer, da kapslen af disse sporer er polymere af sialinsyrer, der er identiske med human sialinsyre polymere.

Meningokokker kan også via pili kolonisere sig i de øvre respiratoriske veje. Mekanismen er fuldstændig samme som for gonokokker. Meningokokker kan give meningitis samt svære cerebrale komplikationer.

Behandlingen er store doser G-penicillin.

Kap 19 Bordetella pertussis and Whooping Cough

Kigende hoste er forårsaget af *Bordetella pertussis* og fundet på epitelceller af trachea, bronchi og bronchioler. Disse små gram-negative coccobacilli laver nogle kraftige toksiner der penetrerer vævet, dræber celler, immobiliserer cilier funktion og forårsager akkumulation af tyk mukos i luftvejene. Hosten er nemt trigges, fordi hoste receptorer er meget følsomme.

De er strikt aerobe. De vokser i media indeholdende blod, hvilket kan opfylde deres ernæringsmæssige krav og andre komponenter der bl.a. neutraliserer fedtsyrer. De er meget følsomme for kemiske og fysiske agenter i miljøet der gør at de ikke kan overleve udenfor kroppen.

Pertussis er kun kendt for at inficere mennesker. Den er meget smitsom. Det er børn der får sygdommen. Man har formået at eradicere sygdommen helt med vaccinen. Mennesker over 15 år med sygdommen kan ikke skelnes fra en almindelig viral lungeinfektion uden hoste.

Man får infektion via inhalation. Den hæfter sig på epithelial celler med cilier. Kighoste er en superficiel sygdom, der betyder at den ikke invaderer i vævet men forbliver på mucosal overflade. Andre sygdomme der minder om kighoste er kolera og difteri.

Den hæfter sig med filamentous hemæagglutinin (Fha), der medierer binding til galaktose enhed af cilierede celletype kaldet sulfatides. Selve toxin pertussin binder sig til en anden cilierede celletype, laktosylceramide. Pertussin påvirker også cAMP metabolisme som cholera.

En anden toxin, cytotoxin kan ligesom gonokokker kan dræbe cilierede celler.

Den første stadie af kighoste resulterer i en mild inflammatorisk respons i submucosa, der manifesterer i hoste, løbende næse og let feber. Efter få dage bliver submucosa helt inflammatorisk og peribronchiel lymfeknuder bliver forstørrede.

Efter 3 uger bliver hosten meget intens og ukontrollerbar (paroxysmal stadie). Man tager dyb indånding, men har besvær med at ånde ud.

Man stiller diagnosen ved at kigge på symptomerne. Det er ikke altid at man kan stille diagnosen via laboratoriet.

Man behandler kighoste med tetracykliner og makrolider. Behandlingen virker allerbedst i tidligste fase af sygdommen.

Kap 27 Chlamydiae: Genital, Ocular and Respiratory Pathogens

Klamydia er obligate intracellulære gram-negative bakterier og de snylter på værtcellens metaboliske apparat for energi. De kan ikke dyrkes.

De er små i størrelser (0,25-0,8 um i diameter) og 1-2 megabaser kromosomer. De har en ydre membran med lipopolysakkarider og en cytoplasmatiske membran. De har 2 morfologiske former:

- Elementære legemer, EB
- Retikulære legemer, RB

Infektionen initieres med, at EB er små ekstracellulære infektiøse partikler der hæfter på epithelial celler af gastrointestinalkanalen, respiratorisk veje, konjunktiva eller urogenitalia og træder ind i dem, men de hverken vokser i vækst eller formerer sig i celler. EBs med *C. trachomatis* endosomer fusionerer deres membraner for at forme en mikrokoloni kaldet inklusion, mens endosomer med *C. pneumoniae* udvikles uafhængige og former flere inklusioner i hver inficerede celler.

EBs transformeres så til RBs, der er ikke-infektøs men metabolisk aktiv form. Den resulterende RB fortsætter med at vokse i størrelse. Nogle RBs falder i størrelsen og bliver EBs igen, mens hovedparten af dem fortsætter med at formere sig, indtil værtcellens cytoplasma er næsten besat med koloni.

Der er 2 slags klamydia:

- *C. trachomatis*
- *C. pneumoniae*

Klamydia trachomatis er årsag til øjnsygdommen trachom i tropiske områder.

Klamydia er ellers kendt som en kønssygdom. Den invaderer celler primært i urinrøret og livmoderhalsen og formerer sig inden i cellerne. Klamydia kan også ramme cellerne i endetarmen og i øjnene. Ellers giver den

urethritis, cervicitis, salpingitis, epididymitis, inklusionsconjunktivitis (øjeninflammation), pneumoni, LGV (lymphoGranuloma Venerum = sygdommen i lymfekarrene)

Klamydia kan smittes primært ved seksuel kontakt. Mødre med en klamydia-infektion kan smitte deres børn under fødslen. Hos smittede børn kan der ses en øjenbetændelse eller i sjældne tilfælde en lungeinfektion.

C. pneumoniae kan smittes fra mennesket til mennesket via dråbeinfektion. Den giver mildere pneumonier og akutte luftvejsinfektioner.

Sygdommen rammer især unge mennesker, men årligt tilkommer flere og flere tilfælde hos mennesker over 40 år, idet denne aldersgruppe tilsyneladende ikke kan finde ud af at bruge kondom. I Danmark påvises årligt ca. 25.000 tilfælde af klamydia. Men man frygter, at mindst dobbelt så mange er smittede. Hvis en klamydiainfektion ikke behandles, kan infektionen være skyld i ufrivillig barnløshed senere i livet. Kvinder risikerer at få en alvorlig underlivsbetændelse, der på længere sigt kan betyde, at de ikke kan få børn.

Behandling findes som erythromycin eller tetracyclin.