

Undervisningen vil fokusere på:

- 1) *de væsentligste arter inden for stafylokokkerne*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - *andre koagulase-negative stafylokokker*
 - 2) *stafylokokker som del af normalfloraen*
 - 3) *patogenesen ved stafylokokinfektioner*
 - *enzymmer og toksiner*
 - 4) *de hyppigste/væsentligste sygdomme forårsaget af stafylokokker*
 - *lokaliserede infektioner*
 - *hud- og bløddelsinfektioner*
 - *knogleinfektion*
 - *pneumoni*
 - *urinvejsinfektion*
 - *enterocolitis*
 - *systemiske infektioner*
 - *fremmedlegemeinfektion*
 - *sepsis*
 - *endocarditis*
 - 5) *stafylokokker som årsag til nosokomial infektion*
-

Kap 8 Staphyococci: Abscesses and Toxin-Mediated Diseases

Stafylokok er grampositiv kok og betragtes som en pyogenisk bakterie, undtagen toxic shock syndrome staphylococci, der kan forårsage infektioner. De findes 30-40 % i næsen og kan finde i andre steder som hud og mucosal membran. I huden vokser de pga. høje koncentration af salt og lipid. De laver enzymer, lipase og glycerol ester hydrolase, der degraderer lipider i huden.

Den kan forårsage mange forskellige slags sygdomme, furunkler, abscesser, madforgiftning, scalded skin syndrome. Hvis bakterien når ind til blodbanen, kan den forårsage osteomyelitis, renal abscesser og endokarditis.

Der findes forskellige former: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* (som giver for det meste urinvejsinfektioner) og mange andre.

S. aureus producerer adskillige virulens overfladefaktorer (MSCRAMMs), som peptidoglycan, teichoisyre, protein A, bundet koagulase og fibronectin-bindende proteiner (FnbpA og FnbpB) og secernerede faktorer som frie koagulase, hæmolysins, leukocidins og andre exotoxiner. Nogle spore producerer β -lactamase, der nedbryder penicillin og penicillin-bindende protein 2a, der gør bakterien methicillin resistent.

Fnbps giver bakterien lov til at invadere epithelial og endothelial celler og afslører fibronectin i såret, hvilken kan gøre FnbpA og FnbpB vigtige virulens faktorer for invasion i dybe væv.

S. aureus har også MSCRAMMs for kollagen binding, kaldet CNAs, der er vigtige komponenter til vævet og knogler.

Bundet koagulase A og B er vigtig for fibrinogen binding, der viser sig at være vigtige for klat formation og endokarditis.

De fleste stafylokokker er blevet resistente overfor penicillin.

Sygdommen toxic shock syndrome (TSS) er forårsaget af toxic syndrome toxin-1 (TSST-1) og stafylokok enterotoxin serotyper A til T.

Sygdommen stafylokok scalded skin syndrom (SSSS) er forårsaget af toxin serotyper A og B.

Stafylokok food poisoning (SFP) er forårsaget af indtagelse af stafylokok enterotoxin serotyper A til E.

Stafylokokker er meget svært at eliminere og de er ansvarlige for mange hospitals-associerede infektioner.

Stafylokokker bliver spredt fra person til person gennem direkte kontakt eller gennem aerosoler. Overlevelse af stafylokokker afhænger af flere faktorer såsom antallet af dem, området de invaderer, hastighed hvor på kroppen reagerer med inflammatoriske respons og immunologiske historik hos værten.

Tit infektioner med stafylokokker ledes til dannelse af abscesser, abscesser på huden kaldes for furunkler. De kan spredes til underliggende hudlag, subcutaneous eller submucosal væv og forårsage en diffus inflammation kaldet cellulitis. Dannelse af absces indledes med en akut inflammatorisk reaktion, hvor der sker en hurtig influx af neutrofile granulocytter. Kemotaktiske faktorer både fra bakterier og komplement dannes i store mængder. Stafylokokker er i stand til at dræbe neutrofile, hvor der afgiver nogle lysosomale enzymer der ødelægger omkringliggende væv. Kombination af MSCRAMMs og respons fra værten resulterer til sidst dannelse af en tyk fibrin kapsel. Centrum af absces er ofte nekrotisk og indeholder døde neutrofile granulocytter, epitheliale celler, døde og levende bakterier og ødemvæske. Absces er hermed en veldefinerede område med indeholdende pus.

Mere end 90 % af stafylokok aureus spore er omgivet af en kapsel der hæmmer fagocytose. De mest almindelig kapsulær serotyper er 5 og 8. Stafylokokker danner også en slimet lag, der bidrager med beskyttelse mod neutrofile granulocytter. Peptidoglycan i cellevæggen aktiverer komplementsystemet gennem den alternativ vej og bidrager til inflammatoriske respons. Stafylokokker interagerer også med Toll-like receptorer 2 på makrofager, og får fagocytter til at frigør proinflammatoriske cytokiner. Peptidoglycan minder meget om endotoxin af gramnegative bakterier, der også aktiverer den alternative vej af komplementsystemet og interagerer med Toll-like receptorer 4 på makrofager til at forårsage proinflammatorisk cytokine udskillelse.

Anden vigtig cellevæg komponent er teichoisyre, en polymer af ribitol og glycerofosfat der også er involveret i komplement aktivering og få organismer til at hæfte sig fast på mucosal celler.

Protein A er den fjerde komponent, der binder sig til Fc terminus på immunglobulin G og hæmmer dermed deres funktion.

Af de diverse enzymer og toxiner som stafylokokker secernerer, kan der nævnes catalase der konverterer hydrogen peroxid til vand og modarbejder neutrofiles evne til at dræbe bakterier ved at producere oxygen frie radikale. Koagulase konverterer fibronogen til fibrin og hjælper med at hindre bakterien om at blive fagociteret da hvide blodlegemer kan ikke penetere fibrin så godt.

Toxiner er vigtigste virulens faktorer af stafylokokker. De ødelægger fagotocytter, endothelial celler, neuroner og myokardial celler. A-, γ - og δ -toxiner bliver referede til hæmolysins. Som navnet siger medfører hæmolyse af røde blodlegemer.

γ -toxiner kaldet Panton-Valentine leukocidin er effektive til at ødelægge neutrofile.

Mange spor danner hyaluronidase, der hydrolyser matrix af vævet og faciliterer bakteriel spredning gennem vævet.

De andre virulens faktorer er lipase, proteaser, deoxyribonukleaser og andre enzymer.

Mod antibiotika har stafylokokker fundet et forsvar i form af β -lactamase der hydrolyserer penicillin og producerer penicillin-bindende proteiner 2a (PBP2a). 90 % af stafylokokker er resistente overfor penicillin. PBP2a fortsætter med at syntetisere peptidoglycan og ændrer binding site og nedsætter affinitet for antibiotika (årsagen til methicillin resistente).

S. epidermidis og andre koagulase-negative stafylokokker giver hudinfektioner hos de patienter, der har IV-adgang i form af CVK eller KAD. Systemisk kan den give sepsis og endokarditis. Virulens faktor her er også peptidoglycan.

Der er 3 slags toxiner der giver infektioner. Den første sygdom benævnes stafylokok scalded skin syndrome, SSSS, der tit rammer børn. Den er karakteristisk ved at skinnet, epidermis, falder af. Den er forårsaget af exfoliative toxin A og B.

Den anden sygdom kaldes for toxic shock syndrome, TSS, og er karakteriseret af feber, udslæt, hypotension mm. Her er toxic shock syndrome toxin-1, enterotoxin serotyper B og C. Interleukin 1 bliver frigjort fra makrofager der forårsager feber ved infektionen. TNF- α fra makrofager og TNF- β fra T-celler giver hypotension ved påvirkning på kapillærer. Interferon- γ og interleukin 2 fra T-celler sørger for udslæt.

Til sidst stafylokok enterotoxin serotyper A til E er årsag til madforgiftningen. Disse toxiner kan forårsage infektionen, selvom bakterien ikke er der. De er temperaturstabile, kan overleve proteaser og bliver nødvendigvis ikke ødelagt ved kogning.

Der er ikke svært at afgøre i laboratoriet om infektionen kommer af stafylokokker. Både *S. aureus* og koagulase-negative stafylokokker kan findes. Koagulase test laves for at skelne mellem de 2 typer.

Antibiotika der gives den rækkefølge, som stafylokokker:

Beta-lactamase

Methicillin

Vancomycin

Linezolid

Fluoroquinolones