

Rickettsie

Batteri G- molto piccoli (0.3 x 1mm) ,
parassiti intracellulari obbligati, labili
al di fuori delle cellule parassitate.
Originariamente confusi con i virus.
Rivestimenti tipici dei G-, con
peptidoglicano e membrana esterna
con LPS. Hanno una strato capsulare
esterno (S) di natura proteica.

Hanno necessità della cellula
ospite per sintetizzare
coenzimi essenziali (NAD,
CoA) e, anche se lo
sintetizzano, utilizzano l'ATP
della cellula ospite

L'uomo è un ospite casuale, sono
mantenuti in animali ed artropodi, e
sono trasmessi da artropodi.

2 gruppi di batteri: Gr del dermatifo e Gr della febbre maculosa

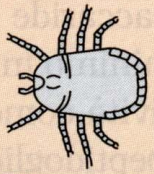
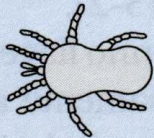


Malattia	Organismo	Vettore	Serbatoio
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	<i>R. rickettsii</i>	Zecca 	Zecche, roditori selvatici
Rickettsiosi vescicolare	<i>R. akari</i>	Acaro 	Acari, roditori selvatici
Tifo volgare	<i>O. tsutsugamushi</i>		Acari (pulci), roditori selvatici
Tifo epidemico	<i>R. prowazekii</i>	Pidocchio 	Uomo, pulci degli scoiattoli, scoiattoli volanti
Tifo murino (endemico)	<i>R. typhi</i>	Pulce 	Roditori selvatici

FIGURA 45-1. Epidemiologia delle infezioni più comuni da *Rickettsia* e *Orientia*.

2 gruppi di batteri: tifo (e dermatifo) e febbre maculosa

TABELLA 43-1. Distribuzione delle specie di *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* e *Coxiella* associate a malattia nell'uomo

MICROORGANISMO	MALATTIA UMANA	DISTRIBUZIONE
Gruppo della febbre maculosa:		
<i>R. rickettsii</i>	Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	Emisfero occidentale
<i>R. akari</i>	Rickettsiosi vescicolare (varicelliformi)	Stati Uniti, Unione Sovietica, Corea
<i>R. conorii</i>	Febbre bottonosa	Area mediterranea, Africa, India e Asia sud-occidentale
<i>R. africae</i>	Febbre da morso di zecca africana	Africa del Sud e dell'Est
<i>R. sibirica</i>	Tifo da zecca siberiana	Siberia, Mongolia, Cina del Nord
<i>R. japonica</i>	Febbre maculosa orientale	Giappone
<i>R. australis</i>	Tifo da zecca australiana	Australia
Gruppo del tifo:		
<i>R. prowazekii</i>	Tifo epidemico	Sud America ed Africa
	Tifo recrudescente	In tutto il mondo
	Tifo sporadico	Stati Uniti
<i>R. typhi</i>	Tifo murino	In tutto il mondo
Gruppo del dermatifo:		
<i>O. tsutsugamushi</i>	Dermatifo (Febbre fluviale del Giappone)	Asia, Australia del Nord, Giappone, Isole del Pacifico

Il tifo esantematico o epidemico è la malattia da R. più grave, può dare estese epidemie, in cattive condizioni igieniche e con alta concentrazione di popolazione. I batteri moltiplicano nell'intestino del pidocchio, sono emessi con le feci durante il morso, penetrano nella cute e proliferano. Passano nel sangue, infettano l'endotelio, arrivano a tutti gli organi (pelle – dando rash -, cuore, SNC, fegato, rene). Spesso si sviluppa meningoencefalite, e la mortalità supera il 40% per complicazioni vascolari, polmoniti, malattie a carico del SNC.

TABELLA 45-2. Decorso clinico delle malattie umane causate da *Rickettsia* e *Orientia* spp

Malattia	Periodo medio di incubazione (giorni)	Presentazione clinica	Rash	Escara	Letalità nei non trattati (%)
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	7	Esordio improvviso; febbre, brividi, mal di testa, mialgie	>90%; maculoso; diffusione centripeta	No	20-40
Rickettsiosi vescicolare	9-14	Esordio improvviso; febbre, mal di testa, brividi, mialgie, fotofobia	100%; papulovesicolare; generalizzato	Si	Bassa
Tifo epidemico	8	Esordio improvviso; febbre, mal di testa, brividi, mialgie, artralgia	40%-80%; maculoso; diffusione centrifuga	No	20
Tifo endemico	7-14	Esordio graduale; febbre, mal di testa, mialgie, tosse	50%; rash maculopapulare sul tronco	No	Bassa
Tifo volgare	10-12	Esordio improvviso; febbre, mal di testa, mialgie	<50%; rash maculopapulare; diffusione centrifuga	No	1-15

RIQUADRO 45-2. Sommario di *Rickettsia prowazekii*

Fisiologia e struttura

Piccoli batteri intracellulari

Debolmente evidenziabili con la colorazione di Gram; si colorano bene con la colorazione di Giemsa o Gimenez

Replicano nel citoplasma delle cellule infette

Virulenza

La crescita intracellulare protegge i batteri dalla risposta immune

Si replicano nelle cellule endoteliali con conseguente vasculite

Epidemiologia

L'uomo è l'ospite principale, con trasmissione da persona a persona tramite il pidocchio vettore

Si pensa che la forma sporadica di malattia sia trasmessa dagli scoiattoli all'uomo, attraverso le pulci degli scoiattoli stessi

Una recrudescenza della malattia può manifestarsi dopo una infezione iniziale

Persone ad alto rischio sono quelle che vivono in condizioni di sovraffollamento e scarsa igiene

La malattia ha diffusione universale, con molti casi di infezione in centro e Sud America e in Africa

Forme sporadiche di malattia si manifestano nell'est degli Stati Uniti

Malattie

Tifo epidemico (tifo da pidocchio)

Tifo recrudescente (malattia di Brill-Zinsser)

Tifò sporadico

Diagnosi

La microimmunofluorescenza (MIF) rappresenta il metodo di scelta

Trattamento, prevenzione e controllo

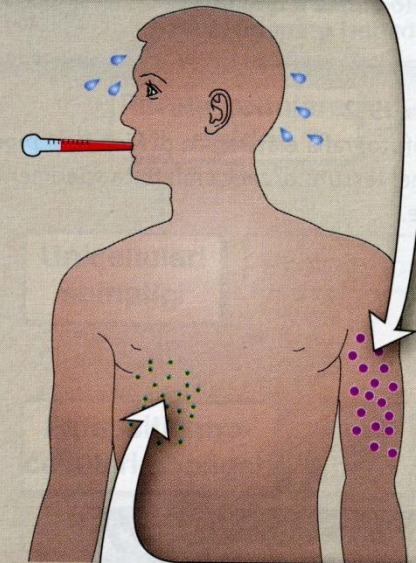
La doxiciclina è il farmaco di scelta

Il controllo della malattia avviene col miglioramento delle condizioni di vita e la riduzione dei pidocchi attraverso l'uso di insetticidi

Vaccini inattivati sono disponibili per le popolazioni ad alto rischio

FEBBRE MACULOSA DELLE MONTAGNE ROCCIOSE

- *R. rickettsii*
- Ospite naturale le popolazioni di zecche dei boschi e del cane
- Causa febbre elevata, malessere generale, ed esantema maculopapuloso
- Complicanze (se non trattata):
Disturbi vascolari
Insufficienza miocardica
Insufficienza renale



RICKETTSIOSI VESCICOLARE (RICKETTSIALPOX)

- *R. akari*
- Causata dal morso di un acaro, il cui serbatoio sono i piccoli roditori
- Escara (crosta spessa, e rash papulovesicolare)

Figura 19.4

Febbri maculose causate da *Rickettsia*.

Clamidio

Le Clamidio una volta erano considerate dei virus, perché in grado di passare attraverso filtri da $0.45 \mu\text{m}$ e parassiti intracellulari. Però:

- hanno membrane esterne simili ai G-, con LPS
- contengono sia DNA che RNA,
- possiedono ribosomi procariotici,
- sintetizzano le proprie proteine,
- sono sensibili agli antibiotici

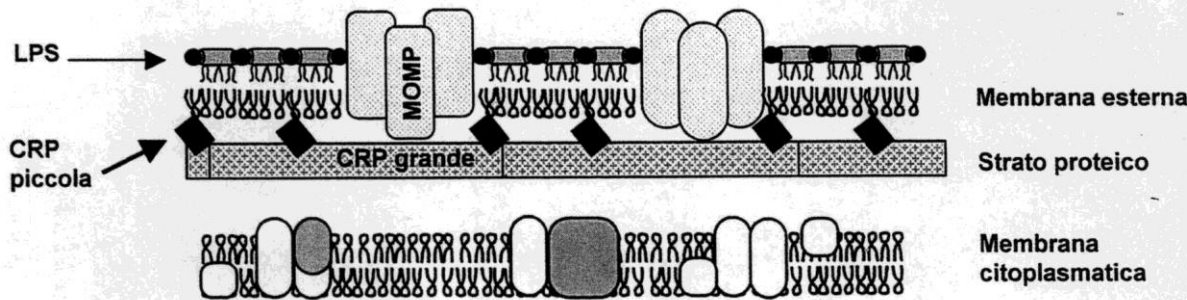


Figura 38.1.

Schema della probabile organizzazione degli involucri esterni di *Chlamydia*.

LPS = Lipopolisaccaride (endotossina); MOMP = major outer membrane protein; CRP = cysteine-rich protein.

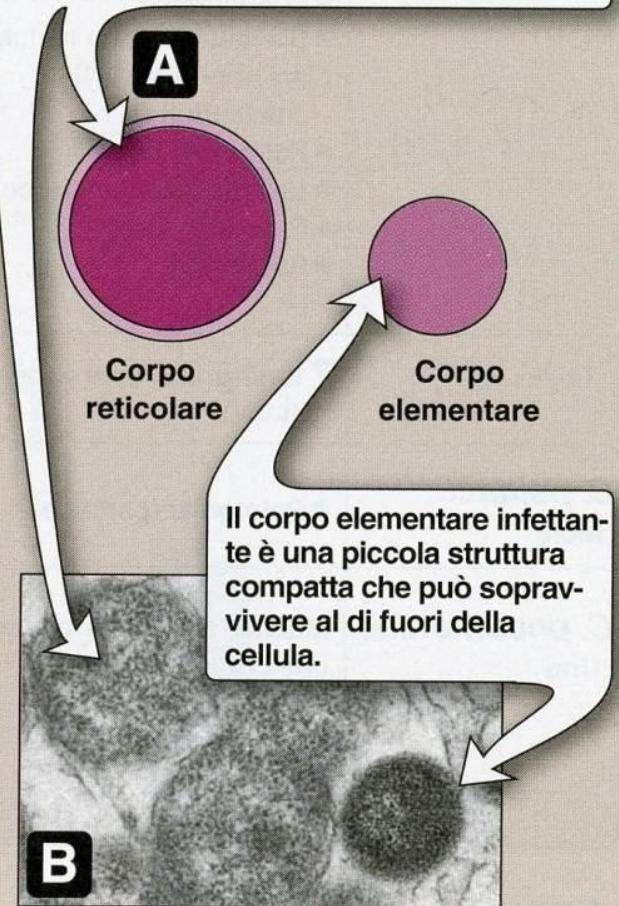
Gram-, con il tipico rivestimento esterno, ma non hanno peptidoglicano, sostituito da uno strato di proteine ricche in cisteina (CRP)

Le clamidio sono “parassiti energetici”, non sono in grado di produrre ATP, per cui devono utilizzare l’ATP della cellula parassitata

Le clamidie hanno un ciclo vitale caratteristico, con forme riproduttive ed infettante distinte morfologicamente. La forma extracellulare infettante è il corpo elementare. La forma intracellulare, metabolicamente attiva è il corpo reticolato, che è più grande e non è in grado di infettare altre cellule. Il CE viene fagocitato, ed impedisce la fusione fra fagosoma e lisosoma (solo se la membrana esterna rimane intatta).

In circa 8 ore si riorganizza ed origina il CR, che metabolizza e si divide ripetutamente per scissione binaria. Si formano inclusioni che contengono i CR. Dopo 48h, cessa di moltiplicare, si condensa a formare nuovi CE.

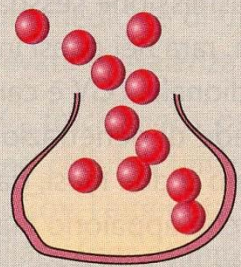
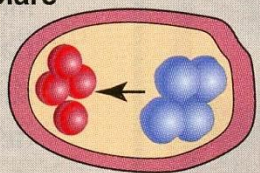
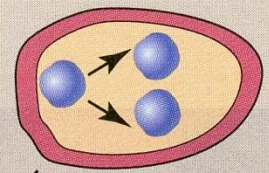
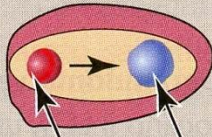
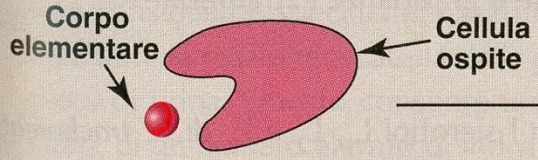
Il corpo reticolare non infettante è metabolicamente attivo e si divide ripetutamente per scissione binaria, formando i corpi inclusi. Il rivestimento cellulare è composto da due doppi strati lipidici associati a materiale proprio della parete cellulare (simili a cellule gram-negative), in assenza di peptidoglicano o acido muramico.



1 Il corpo elementare viene assunto per fagocitosi nelle cellule ospiti suscettibili.

2 La particella elementare si riorganizza in un corpo reticolare più grande, non infettante.

3 Il corpo reticolare si divide ripetutamente per scissione binaria, formando corpi inclusi



5 I corpi elementari sono poi rilasciati dalla cellula per citolisi, con conseguente morte della cellula ospite.

4 Dopo 48 ore, la moltiplicazione cessa e i corpi reticolari si concentrano, diventando nuovi corpi elementari infettanti.

Tabella 38.1.Caratteri differenziali delle *Chlamydie* di interesse medico.

Caratteristica	<i>C. trachomatis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>
Ospite naturale	Uomo (topo, suino)	Uomo (equini)	Varî uccelli e mammiferi
Morfologia del corpo elementare	Rotondeggiante	Piriforme	Rotondeggiante
Aspetto delle inclusioni	Reticolare	Compatto	Compatto
Glicogeno nelle inclusioni	SI	NO	NO
Sensibilità ai sulfamidici	SI	NO	NO
N° di serovar	15	1	Indeterminato
Sedi prevalenti e caratteristiche dell'infezione nella specie umana	Mucosa genitale e oculare. Frequenti le infezioni a livello subclinico. Raro il coinvolgimento sistemico	Infezioni croniche dell'apparato respiratorio (ipotizzato un possibile ruolo in affezioni cardiovascolari)	Polmonite

Chlamidya trachomatis

Infetta cellule epiteliali di uretra, cervice, endometrio, ano, retto, tratto respiratorio, congiuntiva.

Le manifestazioni cliniche sono dovute a diretta distruzione cellulare, ed alla risposta infiammatoria dell'ospite.

E' diffusa in tutto il mondo, e provoca cheratocongiuntivite cronica (tracoma), polmonite, linfogranuloma venereo.

Tracoma. Malattia cronica. Comincia con una congiuntivite ed infiammazione diffusa a tutta la congiuntiva, che successivamente sclerotizza. C'è retrazione delle palpebre, ed abrasione corneale da parte delle ciglia, con ulcerazione, cicatrizzazione e perdita della vista.

Chlamydia trachomatis

Nell'uomo la patologia più frequente è una uretrite scarsamente purulenta, a volte in coinfezione con *N. gonorreae* (purulenta). Nella donna di solito l'uretrite è asintomatica, e la patologia più frequente è una cervicite con possibile endometrite (e possibili problemi di infertilità). L'infezione può propagare al peritoneo e dare pelvic inflammatory disease (PID), con dolori diffusa, febbre e leucorrea. Nel neonato, con acquisizione durante il parto, si può verificare congiuntivite e polmonite.

Linfogranuloma venereo = rara malattia a trasmissione sessuale, esclusiva delle aree tropicali.

BOX 43.1

Riassunto: *Chlamydia trachomatis*

Biologia, virulenza e sindromi cliniche

Piccoli bastoncelli gram-negativi privi dello strato di peptidoglicano nella parete cellulare.

Parassita intracellulare obbligato dell'uomo.

Due forme distinte: corpi elementari infettanti e corpi reticolari non infettanti.

Antigene lipopolisaccaridico condiviso dalle specie di *Chlamydia* e di *Chlamydophila*.

Le proteine maggiori della membrana esterna sono specie-specifiche.

Due biotipi associati alla malattia umana: tracome e LGV

Infetta le cellule epiteliali non ciliate colonnari, cuboidali e di transizione.

Impedisce la fusione del fagosoma con i lisosomi cellulari

Gli effetti patologici del tracoma sono causati dalle infezioni ripetute.

Sindromi cliniche: si veda Box 43.2.

Epidemiologia

I batteri più frequentemente trasmessi per via sessuale negli Stati Uniti.

Il tracoma oculare principalmente in Africa Settentrionale e Subsahariana, Medio Oriente, Asia Meridionale, Sud America.

LGV altamente diffuso in Africa, Asia e Sud America.

Diagnosi

La coltivazione su cellule è altamente specifica ma è relativamente non sensibile.

I test per la ricerca degli antigeni (DFA, ELISA) sono relativamente non sensibili.

Gli esami di amplificazione molecolare rappresentano gli esami più sensibili e più specifici attualmente disponibili.

Trattamento, prevenzione e controllo

Trattare LGV con doxiciclina o eritromicina.

Trattare le infezioni oculari o genitali con azitromicina o doxiciclina.

Trattare la congiuntivite o la polmonite del neonato con eritromicina.

Pratiche sessuali sicure e il trattamento antimicrobico immediato del paziente e dei partner sessuali sono importanti per il controllo delle infezioni.

C. pneumoniae

Patogeno respiratorio, di solito causa infezioni asintomatiche, o di modesta gravità. La polmonite può essere grave in soggetti anziani e debilitati. L'infezione asintomatica è diffusa e la maggior parte della popolazione presenta anticorpi. E' dibattuta una potenziale associazione con la malattia ischemica del miocardio.

C. psittaci

Causa una polmonite con grave andamento clinico, spesso con complicazioni sistemiche (epatite, endocardite, stato confusionale, ecc.) L'infezione umana è chiamata anche ornitosi o psittacosi (uccelli, soprattutto pappagalli sono la sorgente più comune dell'infezione).

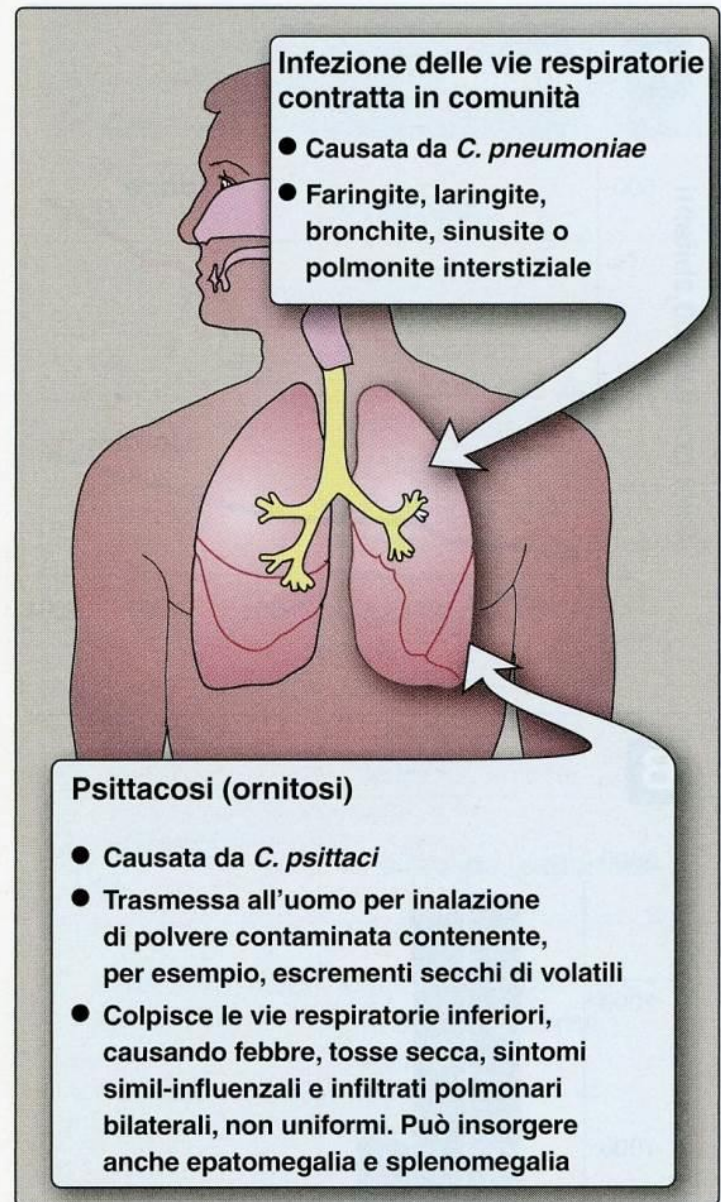


Figura 17.7

Malattie causate da *C. psittaci* e *C. pneumoniae*.

BOX 43.2

Chlamydiaceae: riassunto delle caratteristiche cliniche

Chlamydia trachomatis

Tracoma: processo granulomatoso infiammatorio cronico della superficie dell'occhio, che conduce a ulcera corneale, formazione di cicatrici, formazione del "panno" e cecità.

Congiuntivite da inclusioni nell'adulto: processo acuto con secrezione mucopurulenta, dermatite, infiltrati corneali e vascolarizzazione della cornea nelle malattie croniche.

Congiuntivite neonatale: processo acuto caratterizzato da una secrezione mucopurulenta.

Polmonite neonatale: dopo un periodo di incubazione di 2-3 settimane, nel neonato si ha una rinite, seguita da bronchite con una caratteristica tosse secca.

Infezioni urogenitali: processo acuto che coinvolge il tratto genitourinario, con secrezione mucopurulenta caratteristica; infezioni asintomatiche comuni nelle donne.

Linfogranuloma venereo: si sviluppa nel sito di infezione un'ulcera indolore che guarisce spontaneamente; è seguita da infiammazione e tumefazione dei linfonodi che drenano la zona, quindi la malattia progredisce con sintomi sistemici.

Chlamydophila pneumoniae

Infezioni respiratorie: possono spaziare da patologie lievi o asintomatiche a gravi polmoniti atipiche che necessitano di ospedalizzazione.

Aterosclerosi: *C. pneumoniae* è stata associata a placche infiammatorie nei vasi sanguigni; il ruolo eziologico in questa malattia è controverso.

Chlamydophila psittaci

Infezioni respiratorie: possono variare da infezioni asintomatiche alla broncopolmonite grave con infiltrati localizzati di cellule infiammatorie, necrosi ed emorragia.

Micoplasmi

Piccoli batteri pleiomorfi (diametro 0.1-0.3 μm). Non hanno parete cellulare (quindi insensibili a antibiotici che agiscono sulla parete). La membrana plasmatica contiene steroli. Sono anaerobi facoltativi, crescono su terreni abiotici artificiali contenenti steroli (che non riescono a sintetizzare), formando colonie a forma di “uovo fritto”

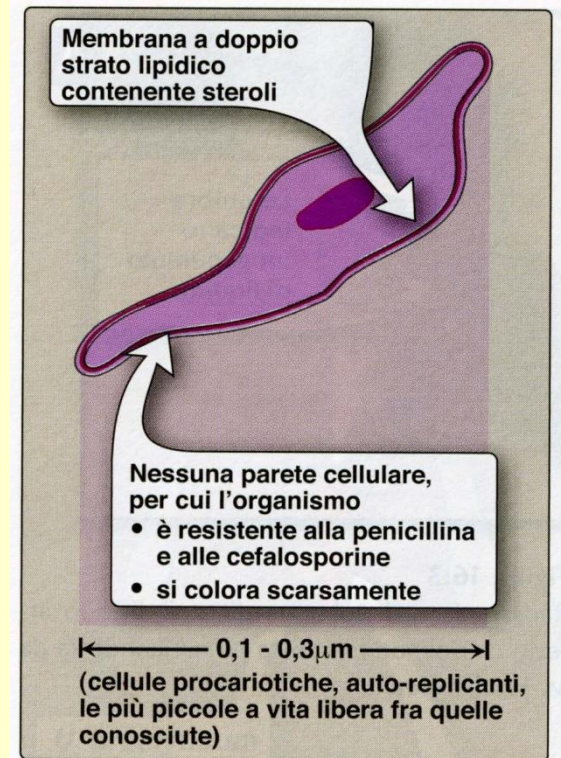


Figura 16.2

Caratteristiche strutturali di *Mycoplasma*.

Mycoplasma pneumoniae

Patogeno extracellulare, aerobio obbligato trasmesso tramite aerosol respiratorio. Causa lievi quadri patologici a carico delle vie aeree superiori (bronchiti, faringiti, anche otite non purulenta), e a volte può svilupparsi una polmonite atipica. Produce una adesina con attività tossica, con la quale danneggia gli epiteli respiratori.

RIQUADRO 42-1. Schema riassuntivo delle infezioni da *Mycoplasma pneumoniae*

Fisiologia e struttura

Il più piccolo batterio non parassita; capace di attraversare i pori di filtri di diametro 0,45 µm.

Assenza di parete cellulare e membrana cellulare contenente steroli sono caratteristiche uniche di questi batteri.

Lenta crescita (tempo di generazione, 1-6 ore); aerobi obbligati.

Virulenza

Adesina P1 si lega alla base delle ciglia sulle cellule epiteliali causando la eventuale perdita di cellule epiteliali ciliate.

Agisce da superantigene, stimolando la migrazione di cellule infiammatorie ed il rilascio di citochine.

Epidemiologia

Malattia a diffusione mondiale senza incidenza stagionale (al contrario di malattie causate dalla maggior parte dei patogeni per le vie respiratorie).

Infetta principalmente i ragazzi dai 5 ai 15 anni, ma tutta la popolazione è sensibile alla malattia.

Si trasmette per inalazione di aerosol.

Patogeno umano obbligato.

Malattie

Infezioni delle alte vie respiratorie.

Infezioni delle basse vie respiratorie, incluse tracheobronchiti e broncopolmoniti.

Diagnosi

(Vedi Tabella 42-3).

Terapia, controllo e profilassi

Il farmaco di elezione è l'eritromicina o la tetraciclina (non utilizzata per i bambini)

Immunità alla reinfezione non è duratura e i vaccini sono risultati inefficaci.

TABELLA 44-3. Test diagnostici per infezioni da *Mycoplasma pneumoniae*

Test	Valutazione
Microscopia	Il metodo non può essere utilizzato perché il microorganismo non possiede la parete e non si colora con i reagenti convenzionali
Coltura	Il metodo è lento (2-6 settimane prima della positività) e poco sensibile; non è disponibile nella maggior parte dei laboratori
Diagnosi molecolare	L'amplificazione in PCR mostra una eccellente sensibilità, la specificità non è ben definita; ci si aspetta che siano i test di scelta quando inizieranno ad essere maggiormente diffusi
Sierologia	
Fissazione del complemento	Il titolo di anticorpi verso antigeni glicolipidici raggiunge il massimo in 4 settimane e persiste per 6-12 mesi; poco sensibile e specifico
Immuno enzimatica	Numerose metodiche sono disponibili con diversa sensibilità e specificità; il test nei riguardi della proteina di adesione P1 sembra essere il più specifico
Agglutinine a freddo	Sensibilità approssimativamente del 65%; specificità bassa, con reazioni crociate con altri patogeni respiratori (es. virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus); test comunemente usati ma non raccomandati

Micoplasmi genitali sono comuni abitanti del tratto genito-urinario. Data la loro diffusione, è difficile stabilire associazioni certe con malattie.

Ureaplasma urealyticum è agente di uretriti.
Utilizza l'urea per produrre energia

M. Hominis causa febbri puerperali ed infiammazioni pelviche. A differenza degli altri M., è resistente alla eritromicina

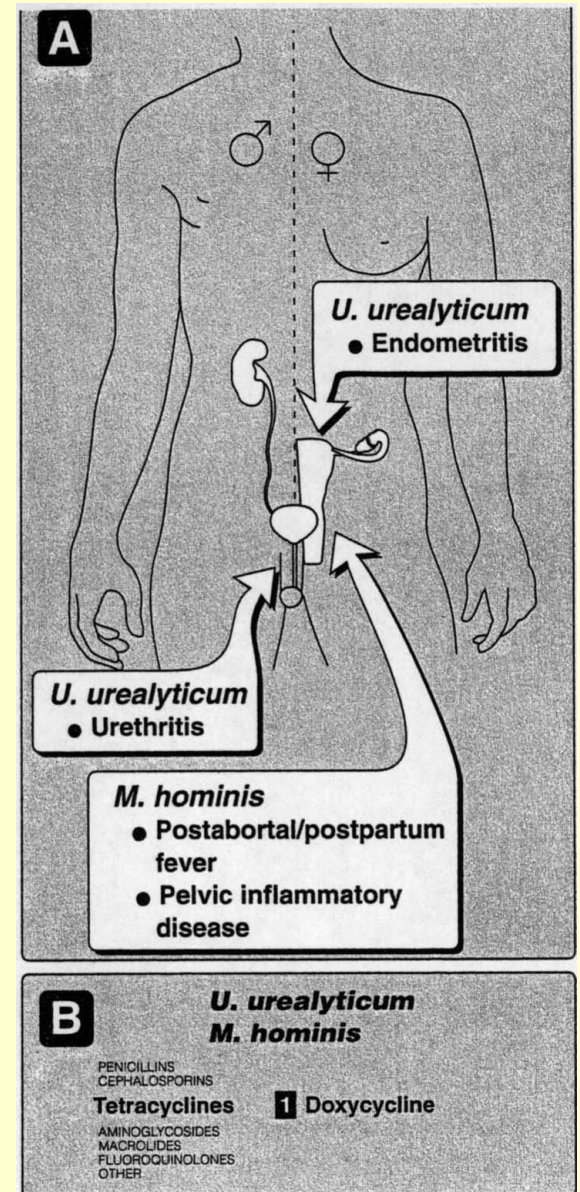


Figure 19.6

A. Diseases caused by *M. hominis* and *U. urealyticum*. B. The antibiotic used to treat these infections.