

# Cocchi Gram-negativi

Neisserie

# Genere *Neisseria*

- **Gram-**
- **Cocchi (diplococchi a chicco di caffè)**
- **Aerobi facoltativi**
- **Immobili**
- **Asporigeni**

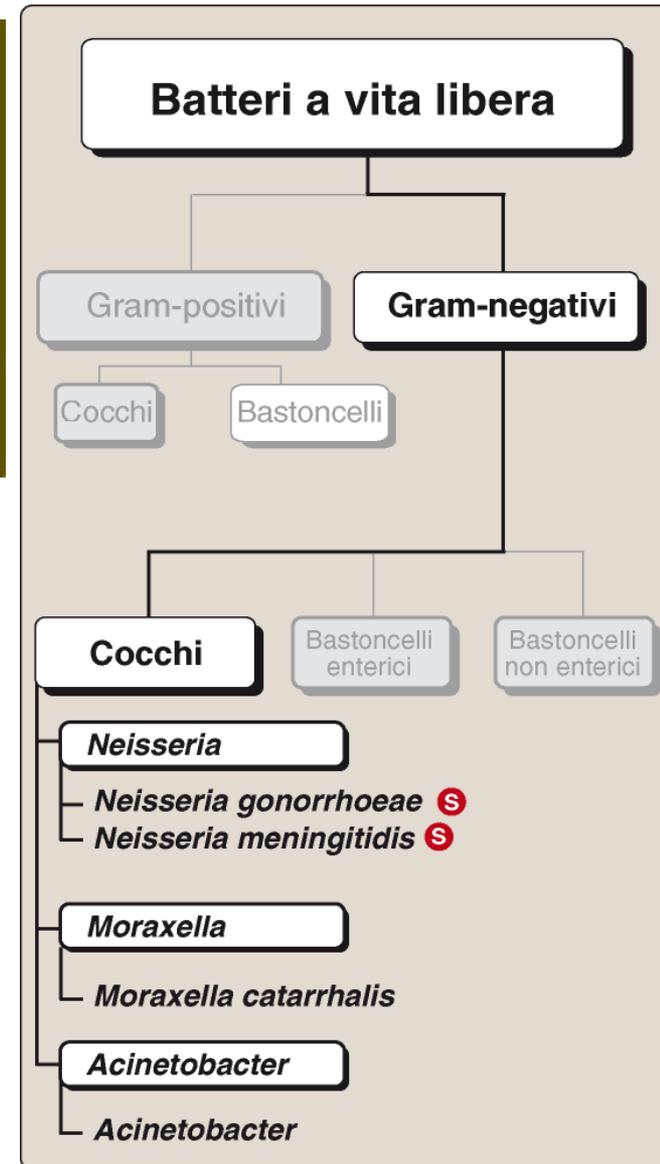


Le specie patogene per l'uomo sono 2:

*N. gonorrhoeae* (gonococco)

*N. meningitidis* (meningococco)

Ambedue classificati come **cocchi piogeni** (produzione di materiale purulento simile a pus)



- **NB** – Molte specie commensali non patogene si trovano a livello del **cavo orale**:

*N. Cinerea*

*N. Elongata*

*N. Flavescens*

*N. Lactamica*

*N. Mucosa*

*N. Polysaccharea*

*N. Sicca*

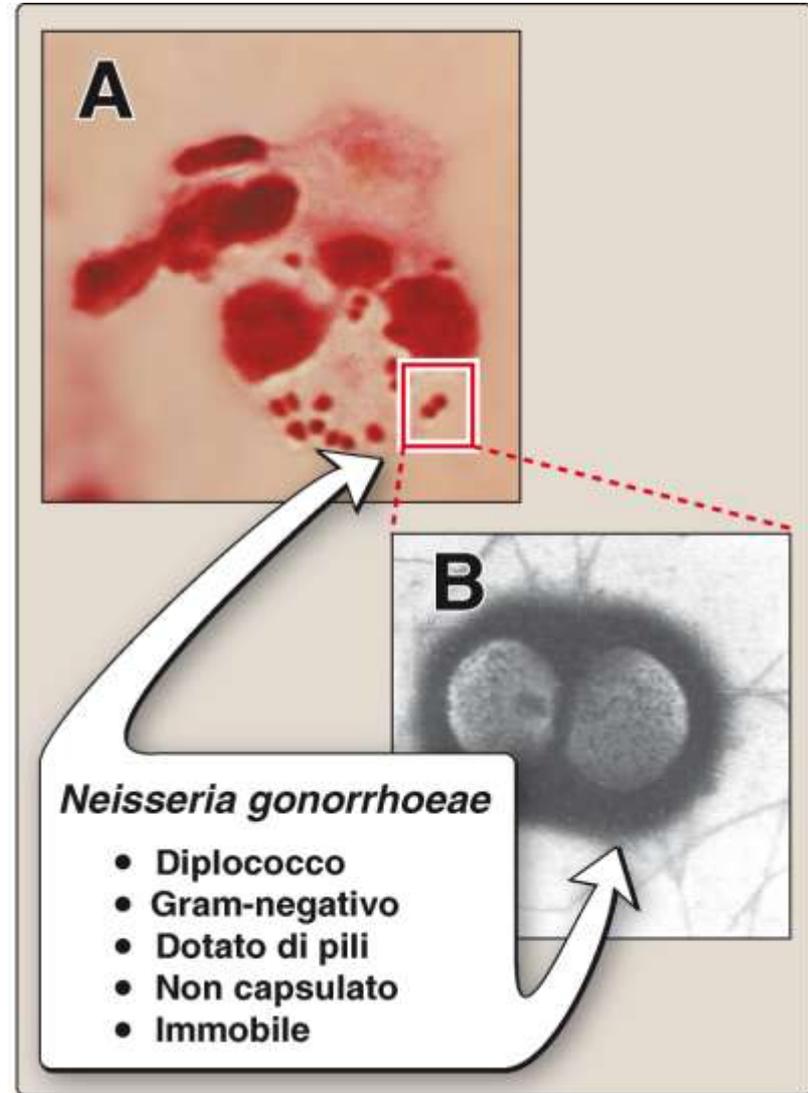
*N. Subflava*

# *Neisseria gonorrhoeae*

- **GONOCOCCO**
- **Diplococco Gram(-), appaiati a chicco di caffè**
- **NON CAPSULATI** (≠ meningococchi)
- **Pili**

Causa la **gonorrea**, una delle malattie infettive più frequentemente notificate negli USA.

*N. gonorrhoeae* è spesso osservato all'interno dei **PMN** dei campioni clinici da pazienti infetti.



# Fattori di virulenza

1. Pili

2. Lipooligosaccaride (LOS)

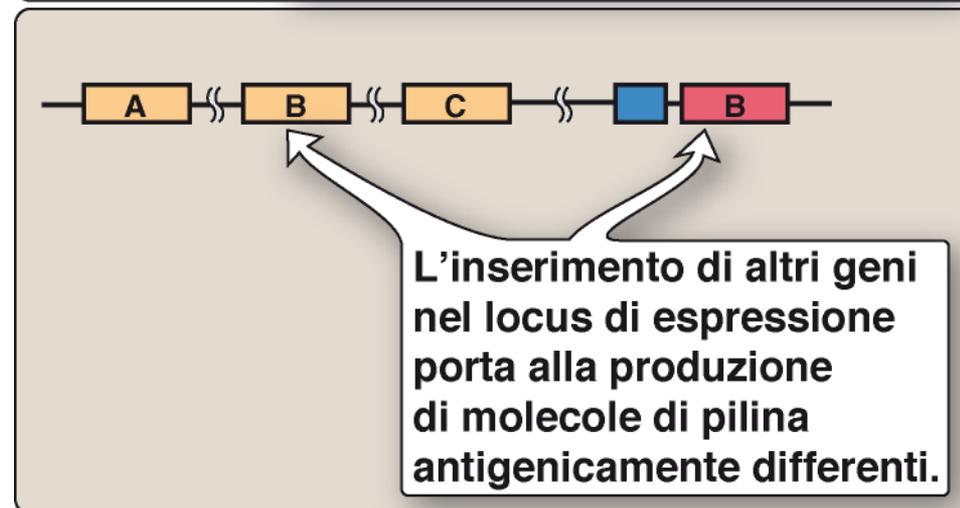
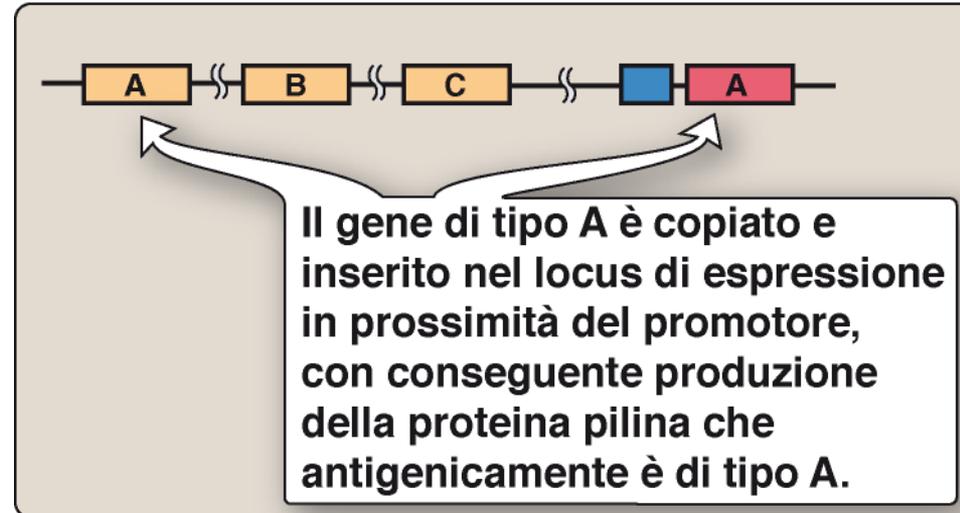
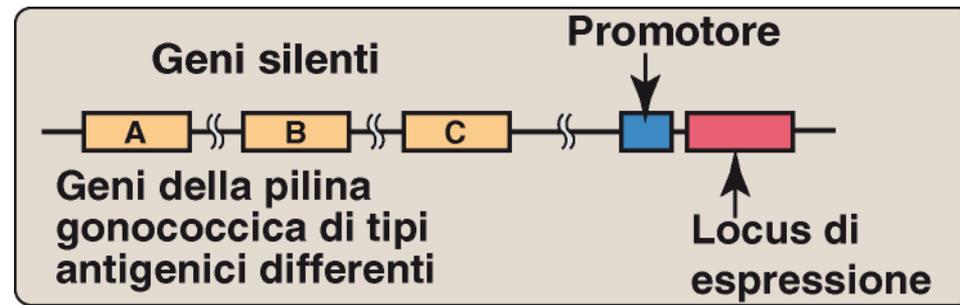
3. Proteine della membrana esterna  
(OMP)

## Pili:

sono i fattori di virulenza più importanti, solo i gonococchi dotati di pili sono virulenti:

**ADESIONE** alla superficie delle cellule epiteliali e **RESISTENZA ALLA FAGOCITOSI**.

Almeno **20 geni** del batterio codificano per la pilina: inserendo diverse regioni cromosomiche un singolo ceppo può produrre **molteplici piline antigenicamente differenti** (IMMUNO ESCAPING).



## **Lipooligosaccaride (LOS):**

come LPS ma più corto e ramificato.

Gli Ab battericidi del siero umano sono IgM anti-LOS.

**Proteine della membrana esterna (OMP, outer membrane protein), sono 3:**

**OMP I** associata in un complesso con **OMP III** funziona come porina.

**OMP II** (“proteina dell’opacità”), insieme ai pili media l’attacco alla cellula ospite, e contribuisce a eludere la risposta dell’ospite e causare infezioni ripetute.

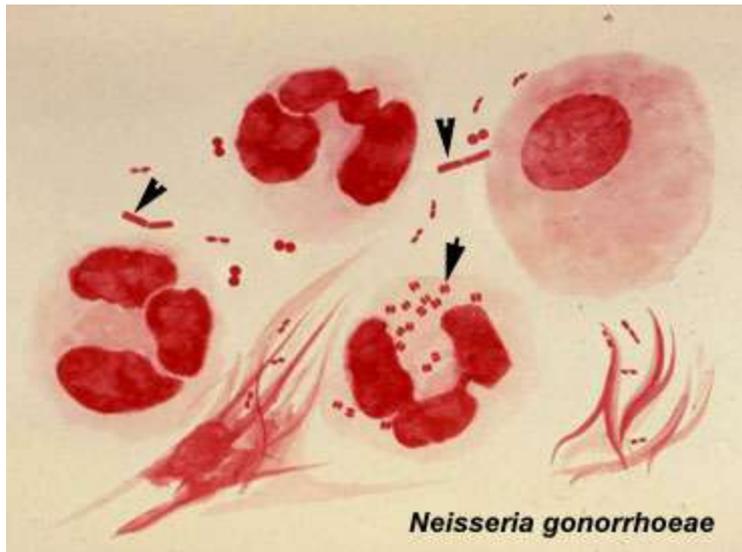
**EPIDEMIOLOGIA.** Molto **fragile** al di fuori dell'organismo umano. Parassita esclusivo dell'uomo, causa prevalentemente **infezioni genitali** con **TRASMISSIONE per contatto SESSUALE**. La probabilità di infezione è circa 20-50% dopo singolo contatto sessuale con soggetto infettato, anche se asintomatico.

**PATOGENESI.** I **pili** e la proteina **OMP II** mediano l'ADESIONE del gonococco alle cellule epiteliali di uretra, retto, faringe o congiuntiva, e consentono al batterio di resistere alla fagocitosi. Dopo l'adesione, il gonococco penetra nelle mucose e si moltiplica. Raggiunge il connettivo, dove il rilascio di **LOS** stimola la risposta infiammatoria.

**IMPORTANZA CLINICA.** A seconda della **localizzazione** dell'infezione si possono avere:

1. **Infezioni tratto urogenitale.** Nel ♂ **uretrite gonococcica.** Dopo incubazione di 2-7 gg si ha arrossamento del meato uretrale associato a scarico nell'uretra della tipica secrezione purulenta. Nella ♀ infezione a uretra, vagina e ghiandole della cervice uterina.
2. **Infezioni rettali.** Infezione purulenta prevalentemente osservate in ♂ omosessuali
3. **Faringite.** Infezione purulenta dopo contatto oro-genitale
4. **Oftalmia neonatale.** Infezione purulenta contratta dal neonato nel passaggio nel canale del parto; se non trattata può portare alla cecità.
5. **Infezione disseminata.** L'infezione può raramente diffondere nel connettivo, raggiungere i vasi linfatici e passare nel sangue, provocando complicazioni frequenti in caso di mancato trattamento della fase acuta: febbre, dolore, artrite purulenta (artrite settica), rash cutaneo, orchiti con successiva possibile impotenza, endocarditi, meningiti.

**DIAGNOSI DI LABORATORIO.** Individuazione di PMN contenenti **diplococchi Gram-** in secrezioni uretrali purulente.  
Conferma colturale: si effettua seminando su terreni arricchiti (**agar cioccolato**) o selettivo di **Thayer-Martin** per inibire la crescita di neisserie non patogene.



## TRATTAMENTO E PREVENZIONE

Oltre il 20% degli isolati attuali è **resistente alla penicillina** ( $\beta$ -lattamasi da plasmidi con trasposoni) → detti **PPNG** = penicillase-producing *N. Gonorrhoeae*.

La frequenza di questi ceppi negli USA è talmente elevata che la penicillina non si usa più: le **cefalosporine** sono i farmaci di scelta.

Non è disponibile un vaccino, per cui la prevenzione va effettuata come per tutte le altre infezioni a trasmissione sessuale.

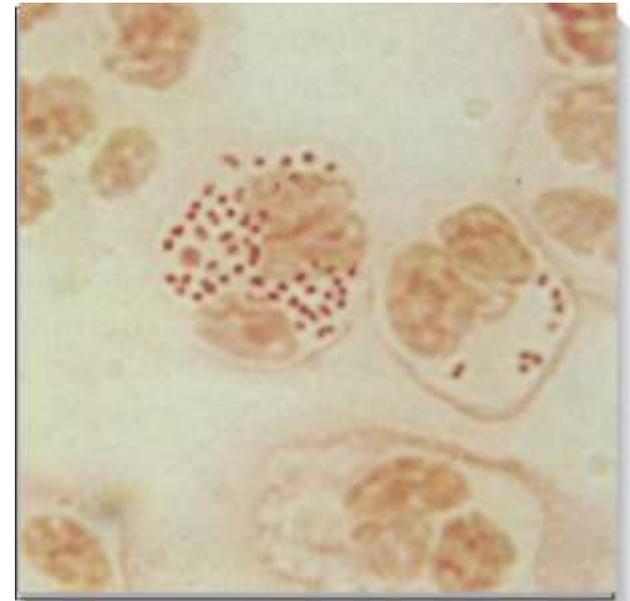
# *Neisseria meningitidis*

- **MENINGOCOCCO**
- **Diplococchi appaiati a chicco di caffè**
- **CAPSULATI** ( $\neq$  gonococchi)
- **Pili**

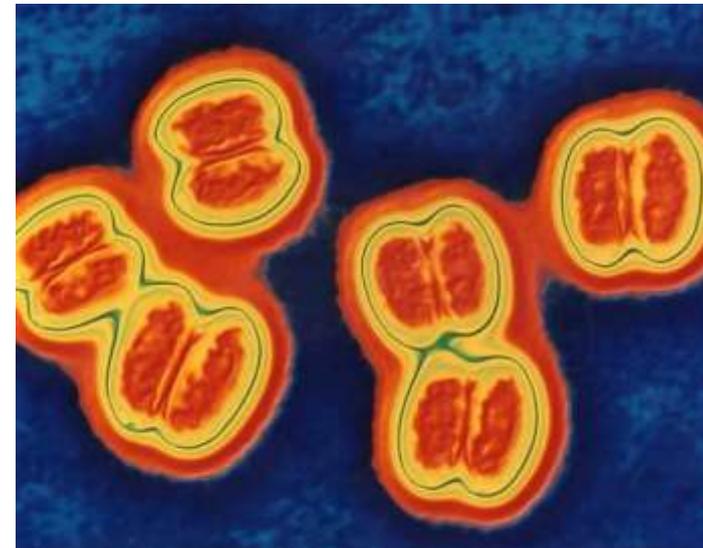
Una delle cause più frequenti di **meningite**.

L'infezione può essere fulminante, con coagulazione intravascolare, collasso e shock.

Colpisce individui giovani sani e può essere letale a poche ore di distanza dalla comparsa dei sintomi.



Striscio di liquido cerebrospinale che mostra PMN con *N. meningitidis*



# Fattori di virulenza

1. CAPSULA

2. Pili

3. Lipooligosaccaride (LOS)

4. OMP

5. IgA proteasi

Quando è isolato dal sangue o da liquido spinale è sempre provvisto di **CAPSULA** polisaccaridica, ad azione antifagocitaria. Tipi antigenici diversi: classificazione in **SIEROGRUPPI**, almeno 14 sierogruppi, il 90% delle infezioni causato da A, B e C.

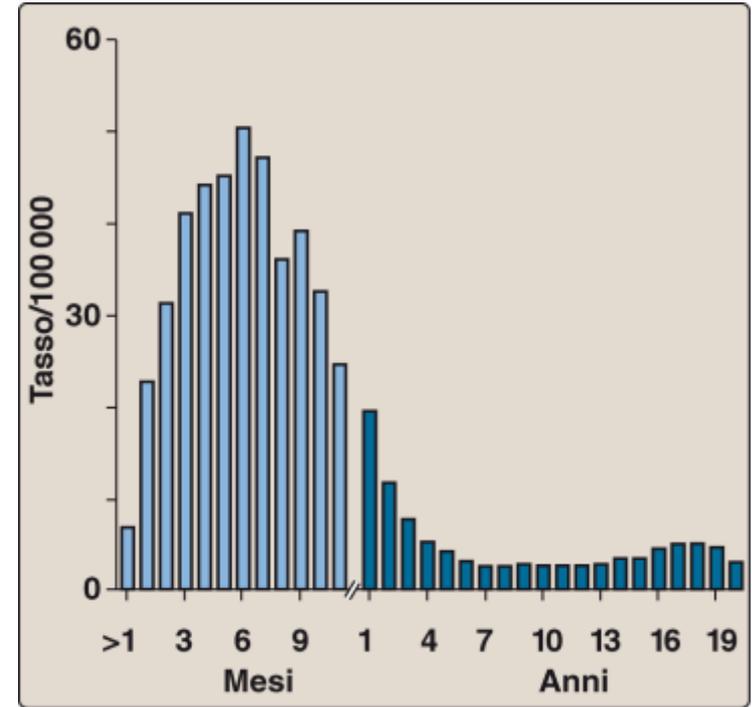
<b>CLASSIFICAZIONE EPIDEMIOLOGICA</b>	<b>DETERMINANTE ANTIGENICO</b>
<b>Sierogruppi (&gt;13)</b>	<b>Capsula polisaccaridica</b>
<b>Sierotipi (&gt;20)</b>	<b>Proteine e lipo-oligosaccaridi della membrana esterna</b>

Un'altra classificazione è basata sui **SIEROTIPI**, basati sulle proprietà antigeniche delle **OMP** e dei **LOS** (>20 diversi sierotipi). Non c'è correlazione tra sierogruppi e sierotipi.

**EPIDEMIOLOGIA.** Trasmissione **RESPIRATORIA** fra persone a stretto contatto (famiglie, caserme, comunità chiuse). Infetta **esclusivamente l'uomo** ed è frequente la condizione (transitoria) di portatore asintomatico.

**Fattori di rischio** predisponenti sono il fumo, deficit del complemento e altre infezioni da micoplasmi o da virus.

Incidenza variabile con l'**età** (0-4 anni; 16-19 anni).



**PATOGENESI.** La **capsula** previene la fagocitosi. Il potere patogeno è dovuto all'endotossina (**LOS**) che viene liberata durante la lisi o la divisione delle cellule batteriche (induce infiammazione e conseguente danno vascolare). Producono **IgA proteasi**.

**IMPORTANZA CLINICA.** Inizialmente colonizza il nasofaringe, con **faringite**, spesso asintomatica. L'epitelio costituisce una buona barriera alla diffusione, per cui spesso il soggetto rimane sano.

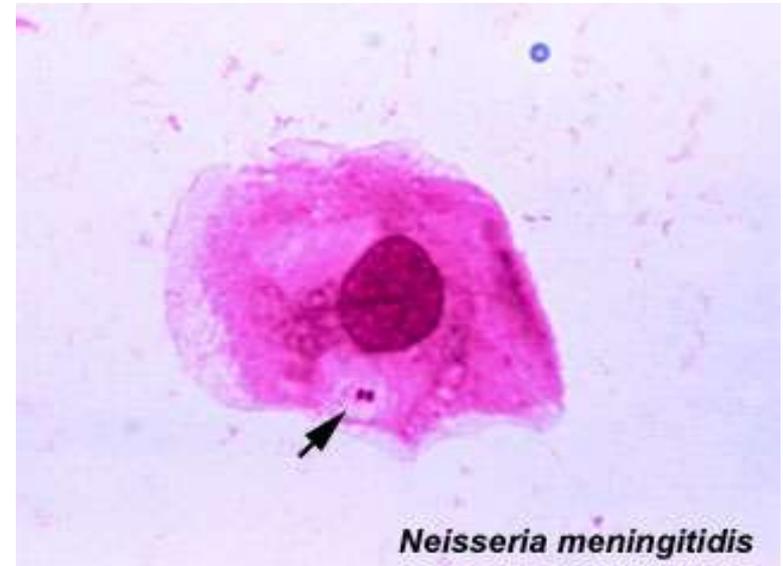
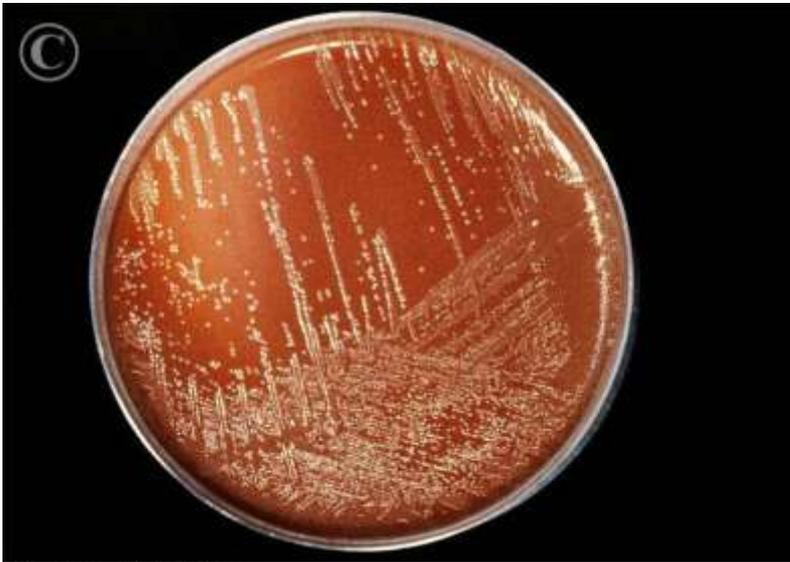
Nei bambini piccoli o nei soggetti suscettibili riesce a penetrare ed entrare in circolo, dando **meningite fulminante** e/o **setticemia**.

1. **Meningite**: se raggiunge le meningi, replica e causa una infiammazione purulenta con lesioni infiammatorie a carico di encefalo e midollo spinale: rigidità nucale, cefalea, febbre, disturbi mentali, nausea, vomito. Entro poche ore può sopraggiungere il coma.
2. **Setticemia**: il 30% delle meningiti possono evolvere in setticemia, che in meno di 12 ore può causare la morte. Danno diffuso e trombosi dei piccoli vasi e coinvolgimento multiorganico (produce molto LOS che viene liberato nello spazio extracellulare).



## DIAGNOSI DI LABORATORIO

Presenza di **diplococchi Gram-** nei PMN del fluido cerebrospinale. Comunque sempre necessario l'isolamento colturale mediante semina su **agar cioccolato**: colonie piccole, traslucide, mucose.



	FERMENTAZIONE DEL GLUCOSIO	FERMENTAZIONE DEL MALTOSIO	PLASMIDI	VACCINO DISPONIBILE	CAPSULA POLISACCARIDICA	PRODUZIONE DI $\beta$ -LATTAMASI	OSSIDASI
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	-	Comuni	-	-	Comune	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	Rari	Sierogruppi A, C, W-135, Y	+	Nessuna	+

## TRATTAMENTO E PREVENZIONE

Nel trattamento è importante la **rapidità**: in passato trattamento endovena con **penicillina** o **ampicillina** (entrambi in grado di passare la barriera ematoencefalica), attualmente si preferiscono le **cefalosporine**. Viene anche usata la **rifampicina** per la profilassi dei familiari di un paziente.

Dal 2005 è stato approvato un **VACCINO** coniugato (MVC4) da utilizzare negli adolescenti e adulti, allestito con **antigeni capsulari** batterici purificati e coniugati a proteine immunogene (tipi A, C, W-135 e Y), che però non protegge dal sierogruppo B.



CLASSIFICAZIONE DEI SIEROGRUPPI	COMMENTO
A	In genere responsabile di massive epidemie nei paesi in via di sviluppo.
B	Non evoca una risposta immunitaria efficace.
B, C	Responsabile di gran parte delle meningiti endemiche negli Stati Uniti.
A, C, W-135, Y	Disponibile un vaccino capsulare efficace.