

ASPETTI MICROBIOLOGICI DELLE INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

29-10-08

La prof dice di studiare bene

-le encefaliti virali

-encefaliti post vacciniche. I vaccini hanno debellato molte malattie infettive storiche (tbc ad es.) ma l'uso del vaccino può portare delle alterazioni tra cui encefaliti con complicazioni simili a quelle che si hanno nelle meningiti (soprattutto batteriche)

- malattie da prioni: l'encefalite è particolare perché l'agente infettante non lo vediamo perché è la cosiddetta proteina prionica che è una proteina infettante. Possono essere dovute sia a mutazione genica che a passaggio della proteina anomala da un soggetto a un altro.

Nella microbiologia clinica si porta avanti un discorso per apparato, per cui un determinato apparato può essere sede di infezioni dovute ad agenti diversi tra loro, non c'è quindi un filo conduttore tassonomico. Troviamo una serie di batteri e tutti esprimono la loro azione nei confronti del tessuto in cui si sono impiantati.

L'apparato respiratorio è il prototipo di questo perché troviamo elementi più disparati. Lo studio dell'eziologia di queste infezioni respiratorie ha subito modificazioni dovute soprattutto alla modificazione degli ecosistemi microbici. Qualsiasi apparato che comunica con l'esterno ha in dotazione un proprio ecosistema microbico che se modificato può modificare le condizioni per l'ingresso di altri organismi dall'esterno. Un ecosistema può essere modificato per:

-uso antibiotici

-immunodeficit nell'ospite

-a causa di immunosoppressori (chemio ad es.) o terapie con sostanze ad attività immunosoppr.

E' importante identificare il germe per identificare la terapia.

Nel rapporto che i batteri presentano con l'ospite, ci sono dei sistemi che si oppongono al passaggio di agenti microbici;

nell'apparato respiratorio le barriere che si oppongono all'ingresso di microrganismi sono:

-*turbinati nasali*

-*laringe*

-*angolazione vie aeree*

-*epitelio vie respir.*

-*secrezioni tracheo-bronchiali*: la presenza di muco infatti aiuta a bloccare l'ingresso dall'esterno anche perché questo muco si trova in tutti gli apparati che comunicano con l'esterno e presenta sostanze con una capacità antibatterica per la presenza

1) del lisozima che agisce a livello della parete; il lisozima rompe i legami tra i 2 peptidoglicani , il germe diventa debole per la rottura della parete cellulare e può facilmente essere eliminato;

È presente nella saliva, nella congiuntiva cioè in tutti gli apparati che comunicano con l'esterno.

2) Ig, soprattutto IgA secretorie che reagiscono con il determinante genico della cellula bersaglio e la eliminano.

Se questi sistemi sono alterati, è alterata anche la capacità antimicrobica

-*clearance* : a livello respiratorio è rappresentata dalla tosse e dai movimenti ciliari, per il trasporto dei batteri all'esterno.

A questa protezione passiva si aggiungono risposte attive che sono delle risposte immunologiche che possiamo dividere in specifiche e aspecifiche.

Nelle aspecifiche le cellule coinvolte sono i macrofagi alveolari, i PMN, il complemento. E' aspecifica perché l'ospite risponde verso qualsiasi tipo di germe, è rivolta nei confronti di qualsiasi aggressore esterno, non c'è bisogno di prepararsi (cioè se nel mio apparato resp. penetra l'E.coli io rispondo con macrofagi, PMN, complemento; se entra lo streptococco io rispondo allo stesso identico modo, perciò è aspecifica). In seguito l'ospite si attrezza con la risposta specifica umorale o cellulare; nella specifica risponde sempre verso lo stesso aggressore, è una risposta immediata. Ad esempio, incontro l'E.coli una prima volta e ho una risp aspecifica, la seconda volta si ha una risposta specifica, immediata anche perchè si forma memoria e su questo concetto vengono sfruttati i vaccini perchè si cerca di sviluppare una risposta specifica e immediata a un certo organismo, sia a un microrganismo che si può incontrare subito che dopo molti anni; quelli più efficaci sono in grado di dare una risposta duratura per la presenza di cellule della memoria. Ad esempio, i vaccini antimeningococcici danno un'immunità di breve durata così come quelli antipneumococcici, essendo nei confronti di antigeni capsulari che sono scarsamente immunogeni.

Quindi queste sono le cose fondamentali che l'ospite deve avere per mantenere la propria integrità. È chiaro che se questi meccanismi sono alterati o non esistono allora si creano dei fattori predisponenti alle infezioni dell'apparato respiratorio.

FATTORI PREDISPONENTI

1) Compromissione e superamento dei meccanismi di difesa locali

- alterazione stato di coscienza
- difetti congeniti della clearance muco ciliare
- edema polmonare
- età avanzata
- etilismo
- fibrosi cistica
- intubazione endo tracheale
- respir. Meccanica

-tabagismo

Pensiamo alla fibrosi cistica o all'intubazione endotracheale, sono situazioni che favoriscono il passaggio di organismi dall'esterno.

2) *compromissione generale di difese antinfettive*

-asplenia, deficit immunologici

-diabete

-età avanzata

-HIV

-neoplasie

Ci possono essere situazioni che compromettono le difese immunologiche: es. il soggetto asplenic; per la verità si vive bene senza milza però nei momenti di difficoltà si ha l'assenza di un organo che potrebbe essere utile; così come i soggetti tonsillectomizzati: prima venivano tolte spesso nei bambini, ma le tonsille sono tessuto linfoide che può essere stazione di arrivo per i batteri che vengono in questo modo eliminati senza farli passare in circolo. Il soggetto senza tonsille vive bene ma manca di una risorsa che invece potrebbe essergli utile quando subisce un'aggressione esterna.

3) *patologie infettive locali predisponenti a sovrapposizioni batteriche*

-influenza :prepara il tessuto respiratorio che può essere facilmente aggredito da agenti esterni. Es. polmoniti da pneumococco ; questo normalmente si trova nell'ospite in forma acapsulata ma è in grado, in condizioni opportune, come un'alterazione dell'attività del muco o delle Ig, di costruire la capsula e dare polmonite.

-morbillo

Cosa fare quando si ha un'alterazione? I germi dall'esterno devono disporsi sul tessuto e colonizzarlo in modo da creare la massa microbica: possiamo intervenire su questo momento con antibatterici per ridurre la carica batterica. Se questa colonizzazione continua si determina infiammazione, che è la risposta del tessuto su cui la massa si impianta e la risposta con cui il tessuto cerca di arginare la massa microbica e i danni. Si ha produzione di citochine e linfocine: all'inizio si ha un effetto benefico, man mano che la massa microbica aumenta queste sono prodotte in concentrazione elevata e determinano danno.

Possiamo intervenire sulla risposta infiammatoria con farmaci antinfiammatori in particolare su quella amplificata, perché la prima risposta è benefica e bisogna lasciarla esprimere.

I batteri coinvolti nell'apparato respiratorio sono tanti e con diverse caratteristiche. Ognuno esprime l'aggressione con rilascio di diverse sostanze; per es. abbiamo

-la *Pseudomonas aeruginosa* che elabora piocianina

-*S. pneumoniae* elabora pneumolisina; piocianina e pneumolisina sono solubili e vanno in circolo perché di natura proteica.

-H. influenza aggredisce con strutture presenti, i lipopolisaccaridi .

Queste sostanze agiscono a vari livelli, vanno a

- disorganizzare l'epitelio ciliare
- alterare la presenza di muco
- alterare i movimenti ciliari
- distruggere gli epitelii che rispondono con formazione di sostanze
- alterare il citoscheletro

-citotossicità: ad es la b. pertossis produce citotossine; la pertosse è caratterizzata da una tosse convulsiva ed è tipica della prima infanzia; si caratterizza per un'inspiratio violenta per distruzione delle cellule dell'epitelio e produzione di citotossine. Questa malattia prima era di natura pediatrica, oggi coinvolge varie fasce d'età non pediatrica. Questo perché prima la malattia era lasciata libera di esprimersi: un soggetto sano incontrava un bambino con pertosse con una carica ridotta e quindi poteva "vaccinarsi" da soli. Oggi questo non accade più, un po' per la presenza del vaccino e allora si è ridotto il potere immunologico di una volta per cui la popolazione adulta non si presenta più immunizzata.

Principali localizzazioni delle infezioni respiratorie:

- Apparato respiratorio superiore
- apparato respiratorio medio
- apparato respiratorio inferiore

APPARATO SUPERIORE

-seni paranasali: possono essere attaccati da germi esterni e provocano le sinusiti. Da questo punto il germe per contiguità va all'orecchio medio e provoca otiti. Le infezioni dell'orecchio devono essere controllate subito perché per contiguità e continuità a volte, possono portarsi al SN e dare meningiti.

Una delle cose fondamentali è la diagnosi precoce in modo da intervenire subito e in modo mirato sull'infezione.

Potrebbe sembrare in contrasto con quanto detto ma c'è da dire che la malattia ha bisogno di sfogarsi, sempre in maniera contenuta, l'eccessiva igiene non va mai bene perché impedisce di crearsi un patrimonio immunologico. La madre passa al feto un corredo immunologico, se questo corredo non c'è il bambino alla nascita si presenta esposto poiché il suo sistema immunitario è ancora in formazione e l'organismo diventa preda di processi infettivi che non dovrebbero esserci.

Queste sono le sedi che i batteri prediligono nell'apparato respiratorio:

- faringe
- laringotracheite
- polmoniti

-bronchiti

Perché dividiamo l'apparato respiratorio? perché alcuni microrganismi hanno tropismo per il distretto superiore, altri per quello inferiore, altri per entrambi. È chiaro che sono dei microrganismi che possono comunque passare da un distretto all'altro.

Quando parliamo di malattie infettive le dividiamo in acute e croniche

SINUSITE ACUTA

Acute: momento di risposta dell'ospite; nel caso di una sinusite i patogeni in percentuale maggiore a livello dei seni paranasali sono:

-S. pneumoniae

-H. influenzae

-M. catarrhalis

-S. aureus

-S. pyogenes

-B. anaerobi

-altri batteri

Dai seni paranasali possono andare in circolo o creano la strada per localizzarsi alle meningi, per esempio la Neisseria meningitidis va dal nasofaringe ai seni al cervello.

Si ha infiammazione, dolore, cefalea- ostruzione nasale, febbre. Questi sono i caratteristici segni che troviamo sempre in un'infezione dell'apparato respiratorio superiore.

OTITI

Da notare che la maggior parte dell'aggressione dei seni è dovuta a batteri. L'orecchio invece sia da virus che batteri in concentrazioni equivalenti. I batteri sono gli stessi dei seni perché passano per contiguità.

I Virus sono:

-adenovirus

.virus respiratorio sinciziale

-virus influenzale

E' un'infezione purulenta dell'orecchio interno. I segni sono quelli precedentemente descritti in più si può avere rottura della membrana.

FARINGITE

Il rapporto batteri virus comincia a variare; sono coinvolti soprattutto i virus.

Virale (70%)	batteri (30%)
Rinovirus	streptococco piogenes in particolare
Coronavirus	corynebacterium
Adenovirus	chlamydie
Herpes simplex I	mycolpasma
Virus parainfluenzali	
Coxsackie	
Epstein barr	

Citomegalovirus: è un germe quasi sempre presente e approfitta delle basse difese dell'ospite per scatenare la malattia.

La faringite si manifesta con infiammazione, febbre, faringodinia, tosse che può esserci o meno, cefale.

LARINGO TRACHEITE ACUTA

Virus(85-90%)	batteri(10-15%)
Virus influenzali	s. pyogenes
Virus parainfluenzali	
Rinovirus	
Adenovirus	
RSV	
Coxsackie virus	
Enterovirus	

Si manifesta con infiammazione della laringe e dell'epiglottide spesso con perdita della voce per edema del tessuto. Se coinvolge l'epiglottide può dare afonia.

Gli adenovirus sono coinvolti nell'apparato respiratorio superiore e danno con i cambiamenti di stagione delle infezioni parainfluenzali: oggi si è visto che i virus che una volta avevano tropismo per l'apparato resp. Sup. sono chiamati in causa per la formazione della placca aterosclerotica.

APPARATO MEDIO

BRONCHITE ACUTA

La maggior parte ha eziologia virale. Non viene risolta, ma tende a cronicizzare con sofferenza del tessuto e questo determina l'ingresso di altri microrganismi.

Virus:

Influenzale

Parainfluenzali

Adenovirus

Rinovirus

Coronavirus

RSV

Batteri

Mycoplasma pneumoniae

b. pertossi

L'influenza virale si risolve da sola, si agisce solo sui sintomi. Discorso diverso se la bronchite è sostenuta da batteri.

Il micoplasma *p.* può coinvolgere l'apparato respiratorio profondo. È privo di parete e gli antibiotici devono agire sul metabolismo interno del microrganismo, quindi difficilmente viene eradicato perché riesce a sfuggire all'azione dell'antibiotico e si trasforma come quasi residente vivendo in stretta relazione con l'ospite.

La bronchite può sembrare risolta ma in realtà c'è sempre uno stato di sofferenza del tessuto e pertanto può diventare cronica: questo è uno stato di equilibrio con l'ospite ma si creano delle condizioni per lo stabilirsi di altri microrganismi che provengono dall'esterno che esercitano una loro azione e determinano riacutizzazione della bronchite.

Nella bronchite cronica il rapporto virus batteri si inverte:

Il 70% di tutte le riacutizzazioni è dovuto a batteri

-*h. influenzae*

-*s. pneumoniae*

-*m. catarrhalis*

-*p. aeruginosa*

-batteri opportunisti gram negativi

-mycoplasma pneumoniae

Il 30% delle riacutizzazioni è dovuto a virus

-Influenzali e parainfluenzali

-Sinciziale respiratorio

-Rinovirus

-Coronavirus

Clinicamente la bronchite determina un'inflammatione dei bronchi e dei bronchioli con febbre, tosse muco-purulenta; nei cronici: difficoltà respiratoria con respiro corto.

Prima si eseguiva uno studio sull'espettorato: si osservava, perché a seconda di come esso si presentava, consentiva di differenziare tra virus e batteri. Se muco-purulento era di natura batterica per la presenza di neutrofili, granulociti. Se ci sono virus sicuramente non ci sono granulociti che sono andati a fagocitare i batteri ma ci saranno linfociti e quindi sicuramente non ci sarà questa struttura purulenta dell'espettorato.

Importante era anche il colore: se giallino indicava una reazione purulenta, se verdastro la presenza di particolari batteri per es. pseudomonas che elabora le pio cianine che sono dei pigmenti che colorano l'espettorato.

Le infezioni delle vie respiratorie possono essere dovute anche a miceti:

-blastomicosi

-aspergillosi

-criptococcosi

-coccidiomicosi

Quelle da miceti sono le patologie peggiori perché più refrattarie alla terapia medica. Si realizzano soprattutto in ospiti immunocompromessi. Per la terapia bisogna somministrare sostanze che possono essere tossiche quindi non si possono usare a concentrazioni eccessive altrimenti intossichiamo il paziente, per cui i tempi per la terapia sono lunghi.

DIAGNOSI di un'infezione respiratoria

Mandiamo il prodotto (soprattutto per le vie respiratorie profonde che elaborano espettorato, secrezione mucosa) al laboratorio di microbiologia. L'espettorato deve essere tale che si può osservare se è mucoso o sieroso perché se sieroso non è espettorato ma è un prodotto delle vie respiratorie superiori con aggiunta di saliva; per sapere se è o meno espettorato si possono studiare le cellule epiteliali e le cellule leucocitarie, nell'espettorato per gran parte devono essere presenti cellule leucocitarie. In base al numero di leucociti e cell.epiteliali distinguiamo 6 gruppi di espettorato: nel campione 6 i leucociti sono maggiore uguale a 25

quindi è espettorato; nei 2 e 3 ci sono pochissimi leucociti e molte cellule squamose quindi non è espettorato.

BACILLO TBC

La TBC è una malattia che, si credeva eradicata, in realtà è presente ancora oggi in una popolazione piuttosto ampia. La poliomelite e il vaiolo sono stati debellati in Occidente ad esempio, la TBC non è stata debellata in nessun Paese.

Oggi si presenta in forma massiva perché si sono selezionati i germi resistenti agli antibiotici, quindi dobbiamo usare più antibiotici associati per non creare resistenze batteriche.

Morfologia

È un germe acido alcol resistente: questo è importante per ricordare la composizione chimica della tubercolosi.

La capsula è polisaccaridica o proteica, all'esterno della parete c'è uno strato ricco di lipidi tale da mimare la capsula; sono acidi micolici cioè acidi grassi a lunga catena (70-80 atomi di carbonio) disposti in modo simile a una capsula e determinano un rallentamento del metabolismo del germe, i metaboliti difficilmente entrano per questo bisogna aspettare circa 24 ore per avere la replicazione. Questa capsula lipidica fa in modo che non entrino coloranti semplici ma solo coloranti forti.

Questi lipidi determinano gran parte del meccanismo patogenetico dei bacilli della TBC una volta nell'ospite.

La tubercolina è la frazione endoproteica, è responsabile degli stimoli immunologici nel soggetto.

Perché fare vaccini? Il vaccino è un mezzo per la profilassi da alcuni microrganismi e determina immunità attiva che è duratura.