Enterobakterie

Řád Enterobacterales

- Gram negativní tyčinky
- Klinicky nejvýznamnější řád gram negativních tyčinek (řecky *entero*, střevo)
  - Vyskytují se ve střevech lidí a jiných obratlovců
- Zahrnuje 3 čeledi: **Enterobacteriaceae, Morganellaceae, Yersiniaceae**
- Fakultativně anaerobní
- Nesporulující
- Většina rodů pohyblivá
- Kataláza pozitivní
- Oxidasa negativní
- Biochemicky velmi aktivní
  - Převažuje fermentativní metabolismus
    - odlišení od nefermentujících gram negativních bakterií
- Tři základní typy antigenů – O, H, K

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Antigenní struktura

- O antigen (německy *ohne Hauch*, bez dechu)
  - Tělové termostabilní antigeny
  - Specifické části polysacharidového řetězce
    - Součástí lipopolysacharidu vnější membrány
  - Antigenní typy se označují čísly – O157, O111, atd.
- H antigen (německy *der Hauch*, dech)
  - Bičíkové antigeny tvořeny flagelinem
  - Pohyb proteů na agaru připomínal zadýchané sklo
  - Nepohyblivé bakterie tyto antigeny nemají
  - Antigenní typy se označují malými písmeny – m, atd.
    - U definované tzv. druhé fáze se označují čísly – 1-12
- K antigen
  - Kapsulární antigeny
  - Málo významné pro diagnostiku
  - Mohou se uplatnit jako faktor virulence

Čeleď *Enterobacteriaceae*

- Více než 30 rodů , cca 100 druhů
  - Klinicky významné rody
    - Primární patogeny:
    - *Salmonella spp.*
    - *Shigella spp.*
    - Patogenní sérotypy *Escherichia coli*

    - Oportunní patogeny:
    - Komenzální *E. coli*
    - *Klebsiella spp.*
    - *Enterobacter spp.*
    - *Citrobacter spp.*

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Společné faktory virulence

- Lipopolisacharid vnější membrány
  - Lipidová část zanořená v membráně – lipid A
    - Označován jako endotoxin
    - Uplatní se po rozpadu buněk
  - Core (sacharidové zbytky) spojující lipid A a antigen O
  - Polysacharidová část vyčnívá z membrány – antigen O
    - Má antigenní vlastnosti
    - Chrání před účinkem komplementu
- Fimbrie
- Vynucená fagocytóza
- Tvorba exolátek

Čeleď *Yersiniaceae*

- 21 druhů – klinicky významné
  - *Yersinia pestis*
  - *Yersinia enterocolitica*
  - *Yersinia pseudotuberulosis*
  - *Serratia spp.*

Čeleď *Yersiniaceae*

Yersinia pestis

- Původce moru
- Barví se výrazně polárně
- Nepohyblivá
- Tři formy infekce
  - Dýmějový (bubonický) mor
    - Vektorem je blecha
    - Hlavní příznak jsou zvětšené kolikvované regionální uzliny (bubony)
      - Některé velké jako slepičí vejce
  - Plicní forma
    - Komplikace bubonické formy nebo vzniká vdechnutím yersinií
    - Projevuje se krvavým sputem
  - Septická forma
    - Hematogenním šířením
    - Horečka, purpurově zbarvená kůže

Čeleď *Yersiniaceae*

Yersinia pestis

- Diagnostika
  - Mikroskopie – bipolární barvení
  - Kultivace – krev, sputum, aspirát z bubonů
  - Biochemická identifikace vyrostlých kolonií
- Zdroj infekce
  - Krysy, potkani a divoce žijící hlodavci (USA, čipmank)
- Výskyt
  - Afrika, jižní Asie, západ USA
- Terapie
  - streptomycin

Čeleď *Yersiniaceae*

Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis

- Obligátně patogenní bakterie
- Pohyblivé jen při nižších teplotách
- Původci střevních infekcí
  - Napadají tkáně kolem červovitého výběžku slepého střeva – imitují apendicitidu
  - Průjem nemusí být vždy přítomen
- Diagnostika
  - Kultivace → biochemická identifikace
- Terapie
  - Symptomatická, popř. fluorochinolony

Čeleď *Yersiniaceae*

- *Serratia* spp. – *Ser. marcescens*
  - Výskyt - střevo, vnější prostředí
  - Původce nozokomiálních infekcí
  - Terapie - dle vyšetření citlivosti
    - primárně rezistentní – ampicilin, cefalosporiny I. a II. generace, kolistin

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Salmonella spp.

- Rozdělení rodu na dva druhy, devět poddruhů, několik sérovarů
- Klinicky významný poddruh
  - *Salmonella enterica* subsp. *enterica*
    - Obsahuje několik sérovarů – označují se zkráceně
      - *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Typhi - zkráceně *Salmonella* Typhi
- Rozdělení klinicky významných sérovarů podle patogenity
  - Primárně antropopatogenní salmonely
  - Primárně zoopatogenní salmonely

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Primárně antropopatogenní salmonely

- Sérovary *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, B, C
  - Původci břišního tyfu, resp. paratyfu
- Antigenní struktura
  - O-antigeny 9 a 12, H-antigeny typu d, povrchový Vi
- Patogeneze
  - Průnik salmonel do organismus střevem → mezenterické mízní uzliny → ductus thoracicus → krevní řečiště → žlučník, játra, slezina, ledviny, kostní dřeň
  - Inkubační doba 10-14 dní
  - Vysoké septické horečky, bolesti hlavy, střevní příznaky nejsou časté (častější u paratyfu)
  - V době bakteriémie se vylučují močí
  - Přetrvávají ve 2-5 % ve žlučníku

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Primárně antropopatogenní salmonely

- Diagnostika
  - Přímý průkaz – kultivace
    - Při bakteriémii z krve a moči
  - Nepřímý průkaz- Widalova reakce
    - Aglutinace pomocí tělových a bičíkových antigenů
- Epidemiologie
  - Infekce zemí se zhoršenou hygienou
  - Kontaminace vodních zdrojů
- Terapie
  - Fluorochinolony, kotrimoxazol, ampicilin

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Primárně zoopatogenní salmonely

- V ČR sérovary *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Thyphimurium
- Původci střevních infekcí obvykle bez komplikací
- Patogeneze
  - Vazba salmonel na mikroklky sliznice střeva → degenerace mikroklků → průnik do buněk → pomnožení v buňkách
  - Průjmy s velkou frekvencí stolic, horečka, zvracení
  - Infekční dávka 10^5 až 10^8
  - Komplikace u imunokompromitovaných pacientů, malých dětí a starších lidí
    - Salmonelová sepse, infekce kloubních protéz, osteomyelitida, hnisavá artritida

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Primárně zoopatogenní salmonely

- Diagnostika
  - Přímý průkaz – kultivace výtěrů z recta
- Epidemiologie
  - Typická fekálně-orální infekce
  - Přenos infikovanou potravou
    - Vejce, majonézy, zmrzlina, krémové zákusky
    - Sekundárně kontaminovaná potrava
- Terapie
  - Většinou pouze symptomatická
  - ATB terapie indikována jen při vzniku komplikací
- Prevence
  - Dodržování hygienických pravidel při přípravě potravin
    - Dostatečné teploty při přípravě či uchování potravin
    - Oddělená příprava syrového masa a zeleniny, atd.

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Salmonella spp.

- Biochemická aktivita
  - ***Produkce sirovodíku***
  - Štěpení mannitolu
  - Utilizace citrátu
  - Nezkvašuje laktózu
- Kultivace a identifikace
  1. Selektivní pomnožení v selenitovém bujónu
     - Využití rezistence k selenu
  2. Selektivní kultivační médium (DC, XLD,aj.)
     - Salmonely rostou v bezbarvých kolonií s černým středem
  3. Aglutinace
     - Důležitá pro určení sérovaru

Salmonela na DC agaru

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Shigella spp.

- Původce bacilární úplavice, resp. shigelózy
  - Čistě lidský patogen
- Nepohyblivé
- Biochemicky málo aktivní
  - Těžko odlišitelné od málo aktivních kmenů *Escherichia coli*
- Nutná typizace kmenů pro odlišení jednotlivých druhů
  - Založené na aglutinaci pomocí O-antigenů
  - 4 druhy
    - *Shigella flexneri*
    - *Shigella sonnei*
    - *Shigella dysenteriae*
    - *Shigella boydii*

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Shigella spp.

- Patogeneze
  - Průnik shigel do buněk tlustého střeva → intracelulární pomnožení → poškození buňky → vznik nekrózy a vředu
  - Vodnaté průjmy provázené tenesmy s horečkou a slabostí
  - Stolice obsahuje hlen, hnis a krev
  - Velmi nízká infekční dávka 10^2
  - Shiga toxin
    - Produkován některými kmeny *Shigella dysenteriae*
    - Má enterotoxické, neurotoxické a cytotoxické účinky

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Shigella spp.

- Diagnostika
  - Kultivace → biochemická identifikace → aglutinace
  - Pomocí MALDI-TOF nelze rozlišit od *E. coli*
- Epidemiologie
  - Přenos kontaktem (špinavé ruce)
  - Dříve z kontaminovaných vodovodních zdrojů
- Terapie
  - Endiaron, kotrimoxazol, fluorochinolony
  - Symptomatická léčba průjmu

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Escherichia spp.

- 8 druhů – klinicky nejvýznamnější
  - ***Escherichia coli***
  - *Escherichia vulneris*
  - *Escherichia hermanii*
  - *Escherichia albertii*
- Běžnou součástí střevní flóry
  - Částečně působí jako saprofyt či symbiont
  - Oportunní patogen – komenzální *E. coli* – infekce močových cest, infekce ran, nitrobřišní infekce, sepse
  - Primárně patogenní *E. coli*
    - Původce extraintestinálních onemocnění
    - Původce průjmových onemocnění (vybrané sérotypy)
- Snadno kultivovatelná
  - Krátká generační doba
- Antigenní struktura odpovídá OHK systému
- Důležitý modelový organismus
  - Použití v genovém inženýrství (tvorba inzulinu)

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Escherichia coli – průjmová onemocnění

- Patogeneze ve střevech
  - EPEC – **e**ntero**p**atogenní ***E. coli***
    - Původce novorozeneckých průjmů
    - V patogenezi se uplatňuje adheze na střevní sliznici
    - Antigenní typy – O55, O111, O126, O86
  - ETEC – **e**nterot**o**xigenní ***E. coli***
    - Nejčastějšími původci průjmů v rozvojových zemí a původci cestovatelských průjmů
    - Produkují dva enterotoxiny ST a LT
      - LT aktivuje membránou adenylátcyklázu → sekrece cAMP → hypersekrece vody a elektrolytů do lumen střev → vonatý průjem
      - ST aktivuje guanylátcyklázu → sekrece cGMP

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Escherichia coli – průjmová onemocnění

- Patogeneze ve střevech
  - EIEC – **e**ntero**i**nvazivní ***E. c****oli*
    - Disponují faktory invazivity
    - Způsobují krvavé průjmy
    - Nejběžnější antigenní typ O124
  - STEC (VTEC, EHEC) – **s**higa-like **t**oxigenní ***E. c****oli*
    - Nejzávažnější působící kmeny
    - Struktura toxinu i průběh podobný situaci u shigel
    - Těžké průjmy s krvácením na začátku infekce
    - Rozvoj hemolyticko-uremického syndromu
    - Nejběžnější antigenní typ O157:H7
    - Zdroj hovězí maso tepelně málo opracované
  - EAggEC – **e**ntero**ag**reg**a**tivní ***E. c****oli*
    - Cestovatelské průjmy (Asie)

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Escherichia coli – extraintestinálně patogenní ExPEC

- Uropatogenní *E. coli*
  - Infekce močových cest (IMC)
    - Nejčastější původce komunitních IMC
    - Významným faktorem virulence fimbrie
      - Usnadňují adherenci v močových cestách
      - Původci jsou uropatogenní kmeny (UPEC)
- (MNEC) *E. coli*
  - novorozenecké meningitidy/sepse,
  - Kmeny mají pouzderný obal K1
    - Tvoří fimbrie, pouzdro a invazin – vstup do CNS

Čeleď *Enterobacteriaceae*
Escherichia coli – oportunní infekce

- Infekce močových cest
  - Zejména v souvislosti s používáním močového katetru
- Infekce ran
- Nitrobřišní infekce (cholecystitida)

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Escherichia spp.

- Diagnostika
  - Kultivace → biochemická identifikace/MALDI-TOF
- Epidemiologie
  - Fekálně-orální přenos
  - Možný přenos kontaktem
  - Mimostřevní infekce endogenního/exogenního původu
  - Výskyt v potravinách – cestovatelské průjmy
- Terapie
  - Podle typu infekce a citlivosti kmene
    - Obecně aminopeniciliny, cefalosporiny
    - U nekomplikovaných IMC nitrofurantoin

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Klebsiella spp.

- Běžnou součástí střevní flóry
- Podmíněně patogenní
  - Nejčastěji jako původce nozokomiálních nákaz
    - Sepse, pneumonie
  - Původce uroinfekcí
- Tvorba pouzdra u některých kmenů
- Nepohyblivé
- Biochemicky aktivní
- 24 druhů – klinicky nejvýznamnější
  - *Klebsiella pneumonie*
  - *Klebsiella oxytoca*

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Klebsiella spp.

- Faktory virulence
  - O-antigeny – vazba plicního surfaktantu
  - Pouzdro – potlačení imunitního systému
  - Fimbrie – adheze
- Diagnostika
  - Kultivace (hlenovité kolonie – pouzdro) → biochemická identifikace/MALDI-TOF
- Epidemiologie
  - Endogenního původu kontaktem
- Terapie
  - Dle dle typu infekce a dle vyšetření citlivosti k ATB
  - Přirozeně rezistentní k ampicilinu
  - Častým producentem ESBL

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Enterobacter spp.

- Běžnou součástí střevní flóry
- Podmíněně patogenní
  - Původce endogenních infekcí mimo střevo (nozokomiální nákazy)
- Biochemicky aktivní
  - Podobná jako u klebsiel
- 47 druhů – klinicky nejvýznamnější
  - *Eneterobacter cloacae*
  - *Enterobacter aerogenes*
  - *Enterobacter sakazakii*
  - *Enterobacter kobei*
  - *Enterobacter ludwigii*

Čeleď *Enterobacteriaceae*

Enterobacter spp.

- Diagnostika
  - Kultivace → biochemická identifikace/MALDI-TOF
- Epidemiologie
  - Zpravidla endogenního původu
- Terapie
  - Dle typu infekce a dle vyšetření citlivosti k ATB
  - Přirozeně rezistentní k ampicilinu, cefalosporinům I. a II. generace
  - Častým producentem betalaktamáz ESBL a AmpC

Čeleď *Enterobacteriaceae* Ostatní enterobakterie

- *Citrobacter* spp. – *Cit. freundii, Cit. koseri*
  - Původce IMC a nozokomiálních infekcí
  - Výskyt – střevo
  - Endogenní zdroj infekce
  - Terapie – dle vyšetření citlivosti, primárně rezistentní cefalosporiny I. a II. generace

Čeleď *Morganellaceae*

- *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp.
  - Blízce příbuzné proteolytické rody, vysoce biochemicky aktivní
  - Výskyt – střevo
  - Původce IMC, kolonizace dekubitů a ran
  - Plazivý růst na KA u kmenů *Pr. mirabilis, Pr. vulgaris*
  - Tvorba amoniaku z močoviny dráždí sliznici a alkalizuje moč
    - Může přispívat k tvorbě žlučových kamenů