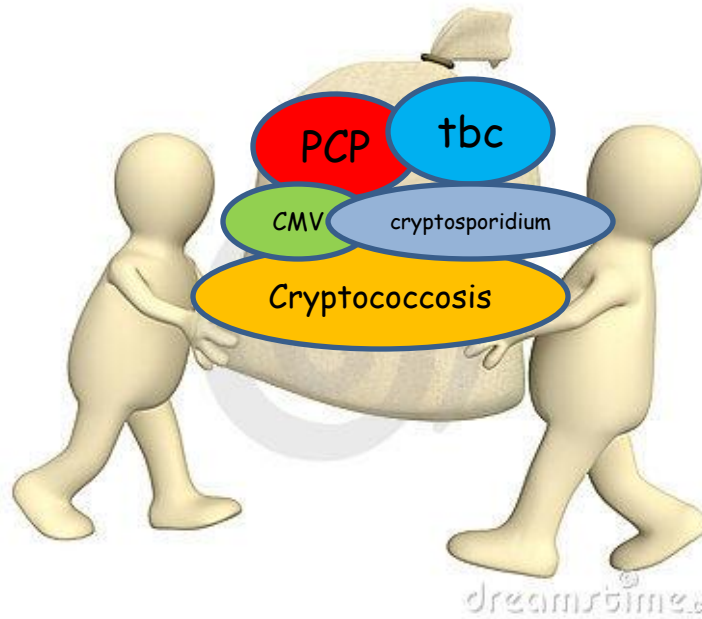


A mikrobák által okozott AIDS indikátor betegségek mikrobiológiai diagnosztikája



AIDS is not a disease entity, AIDS
is a **whole bag of old diseases**
under a new name

Adams, AIDS: The HIV Myth

CDC definíciója

- Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is a **specific group of diseases** which are indicative of severe immunosuppression related to infection with the human immunodeficiency virus (HIV)

Indikátor betegségek- a lista soha sem csökkent

- Első lista (CDC): 1982 - 14 betegség
- Második lista: 1985 - 21 betegség
- 1987 - 24 betegség
- 1993-as lista: **28 betegség** - európai definíció (Európa, Kanada, Ausztrália, Japán)
 - egy a felsorolt opportunisták betegségek között
 - pozitív HIV teszt

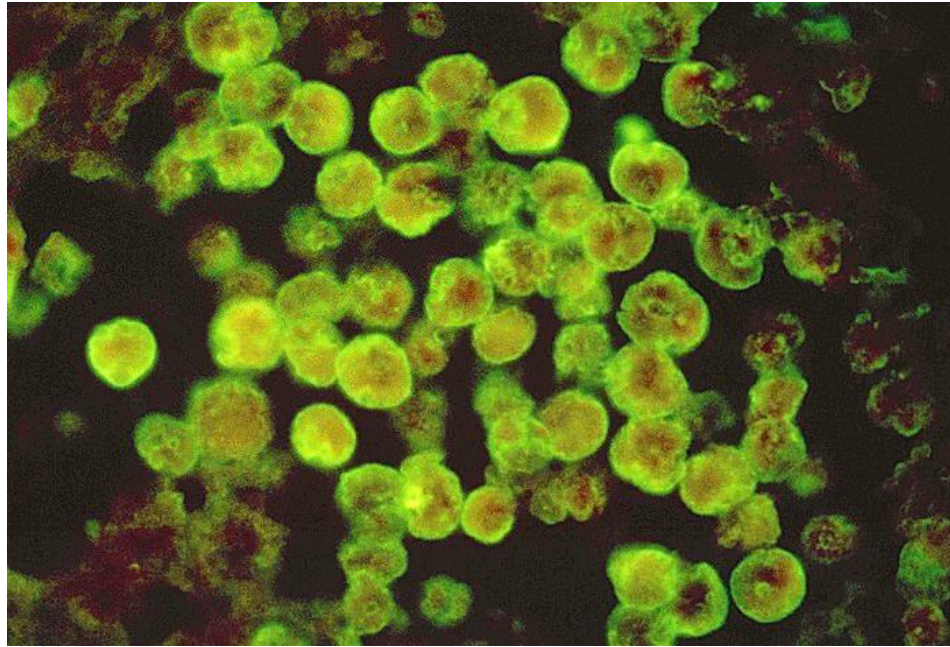
- **Candidiasis** oesophageális
- **Candidiasis** tüdő, bronchusok, trachea
- Carcinoma cervicális invazív
- **Coccidiomycosis**- disseminált v. extrapulmonális
- **Cryptococcosis**
- **Cryptosporidiosis**, krónikus >1 hónap
- **CMV** betegség
- **CMV** retinitis
- HIV encephalopathia
- **Herpes simplex**; krónikus laesiok >1 hónap vagy HSV bronchitis, pneumonitis, oesophagitis
- **Histoplasmosis**, disszeminált v. extrapulmonális
- **Isosporiasis** krónikus >1 hónap
- Kaposi sarcoma
- Burkitt lymphoma

Cryptococcosis

- Lymphoma immunoblasztos
- Lymphoma primer cerebralis
- **M. avium complex** vagy **M. kansasii**, disszeminált v. extrapulmonális
- **M. tuberculosis** pulmonális
- **M. tuberculosis** disszeminált v. extrapulmonális
- **Mycobacterium** spp. disszeminált v. extrapulmonális
- **Pneumocystis** pneumonia
- Visszatérő pneumonia 1 éven belül
- Progresszív multifokális leukoencephalopathia
- **Salmonella** septicemia, visszatérő
- **Toxoplasmosis** cerebrális
- HIV wasting syndrome
- Lymphoid interstitialis pneumonia (gyerek <13 év)
- Visszatérő **bakteriális infekciók**

Pneumocystis pneumonia

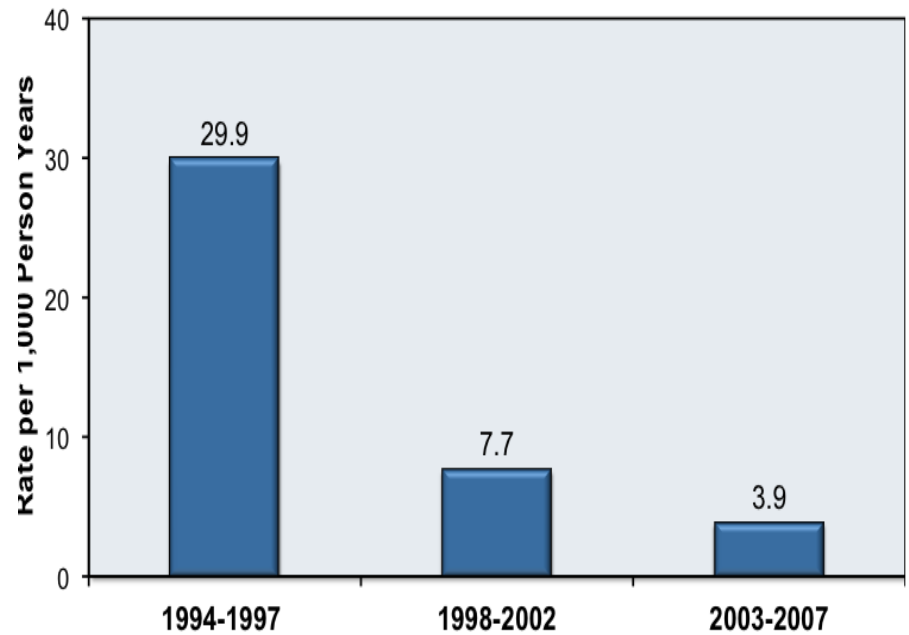
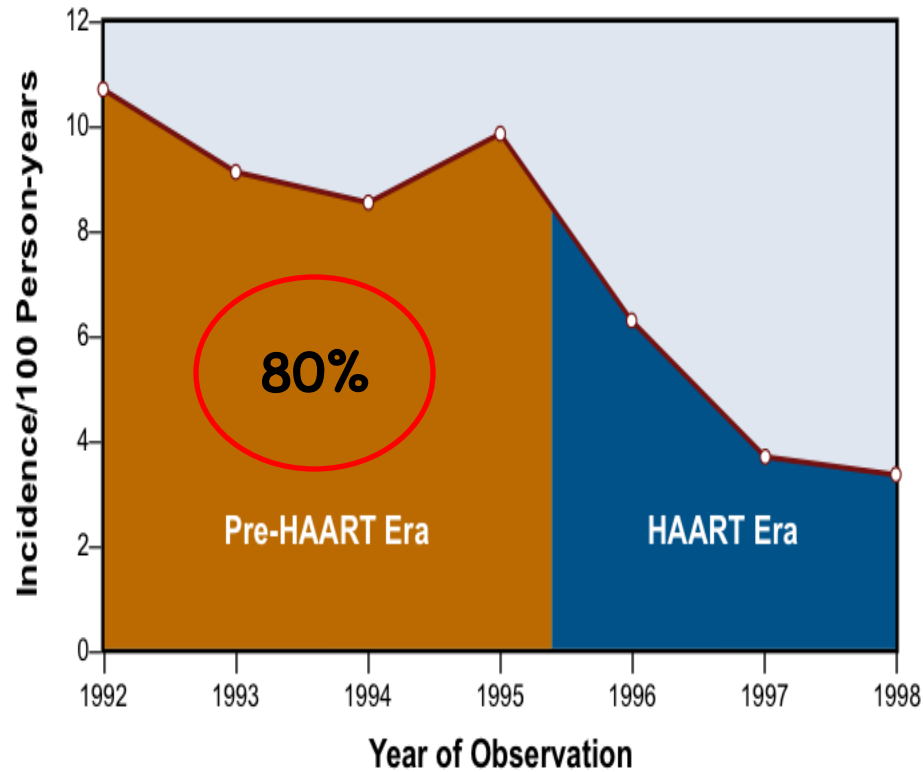
Pneumocystis



Pneumocystis pneumonia should no longer be regarded as esoteric, but rather as an infection whose initial diagnosis should be within the scope of all microbiology laboratories.

Chatterton, JMM vol.42 (1995), 231-232

Pneumocystis pneumonia előfordulása AIDS-es betegekben



Pneumocystis carinii

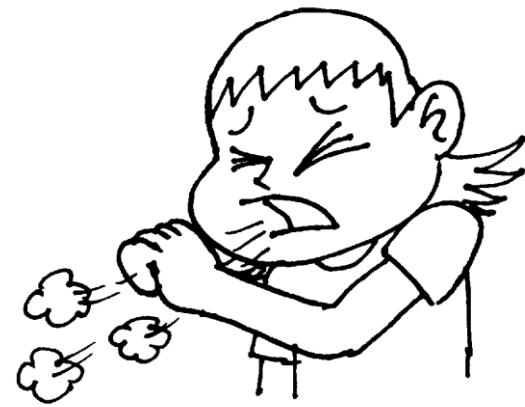
- 1909 Carlos Chagas felfedezi trypanosomával fertőzött tengerimalacok tüdejében. Trypanosoma schizontáknak gondolja.
- 1910 Antonio Carini talál hasonló mikroorganizmust fertőzött patkányok tüdejében
- 1912 Delanoë és Delanoë Trypanosomával nem fertőzött állatokban találják és megnevezik a különálló speciest *Pneumocystis carinii*-nek
- 1953 Otto Jirovec - patológus - interstitiális pneumonia járvány koraszülöttekben
- 1988 Áthelyezés a gomba királyságba - riboszomális sequenálás

Pneumocystis jirovecii

Pneumocystis carinii

- Mindegyik emlős rendelkezik gazdaspecifikus *Pneumocystis*-szal
 - *Pneumocystis carinii* : patkány; *P. murina*: egér;
P. oryctolagi: nyúl
- Különböznek egymástól és nem történik keresztfertőződés
- *Pneumocystis jirovecii* - emberben kórokozó

Légúti fertőzés



- Gyerekkorban 2-4 éves korban szerokonverzió (hirtelen halál esetek ??)
- Gigliotti *et al.* (2003) - egészséges emberek a *P. jirovecii* rezervoárjai
- latens fertőzés aktiválása?
- újonnan szerzett fertőzés?

Életciklus

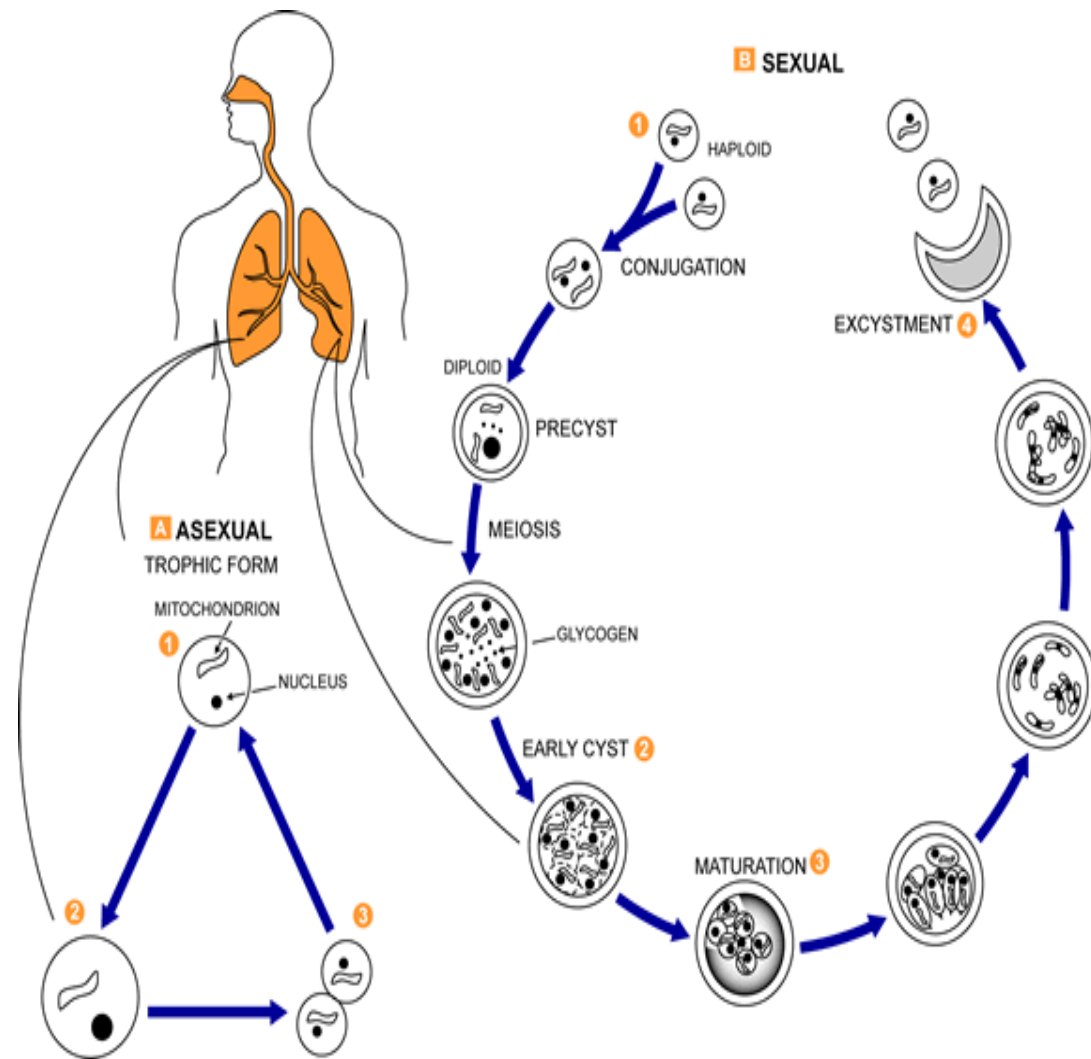
☉ Kétféle szaporodás a tüdőben !!!

- Asexuális
- Sexuális

☉ Két érett alakja van:

- **Trophozoita** :
dominál valódi fertőzésben
(90-95%)

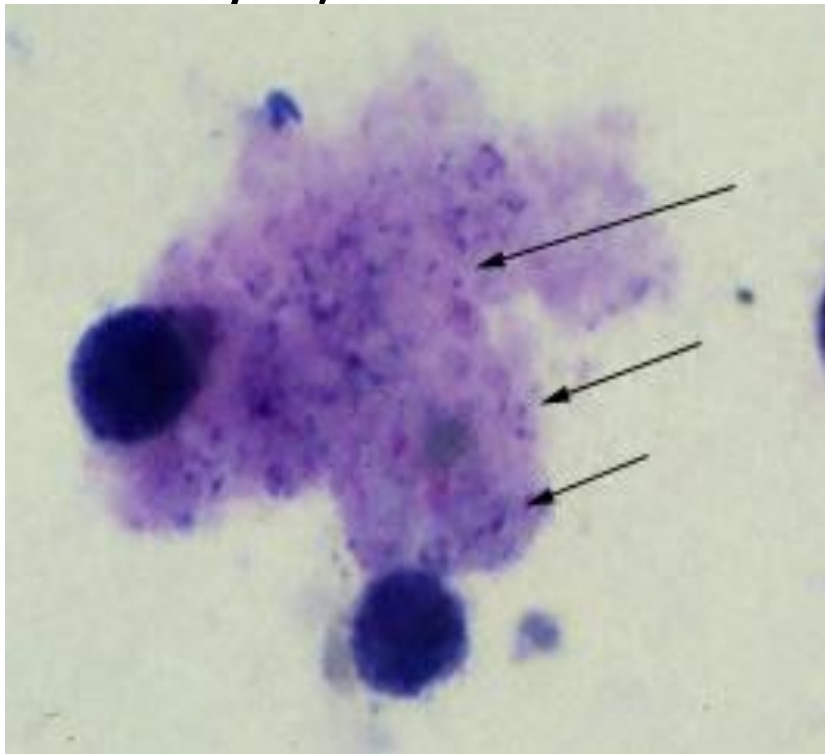
- **Cysta**



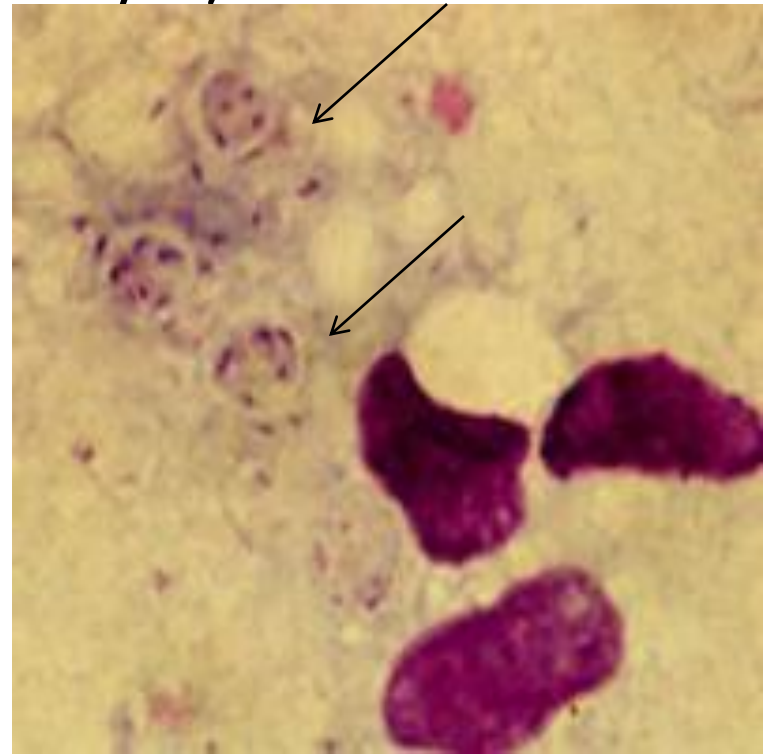
Diagnosztikai módszerek

BAL > köpet (indukált)

- Trophozoiták, BAL
- Giemsa-festés
- 1-5 μm , 1 nucleus

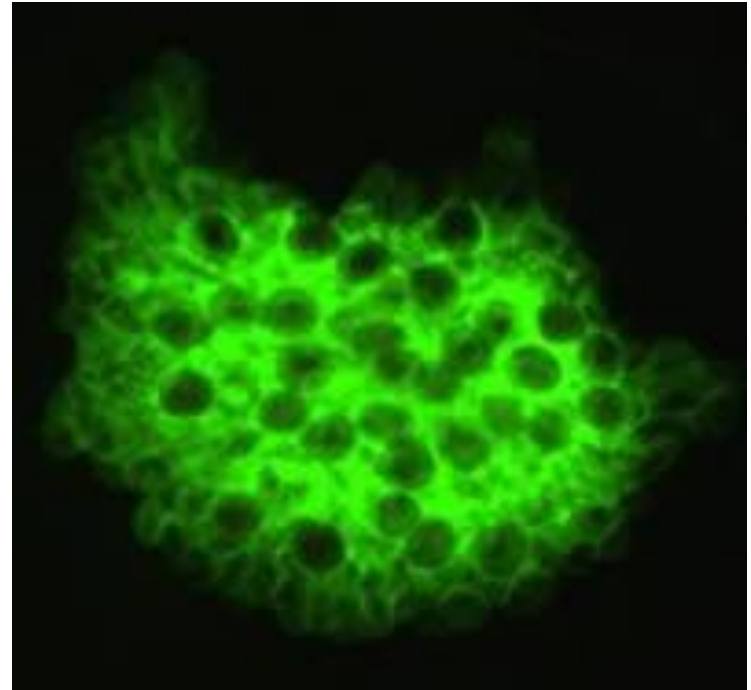
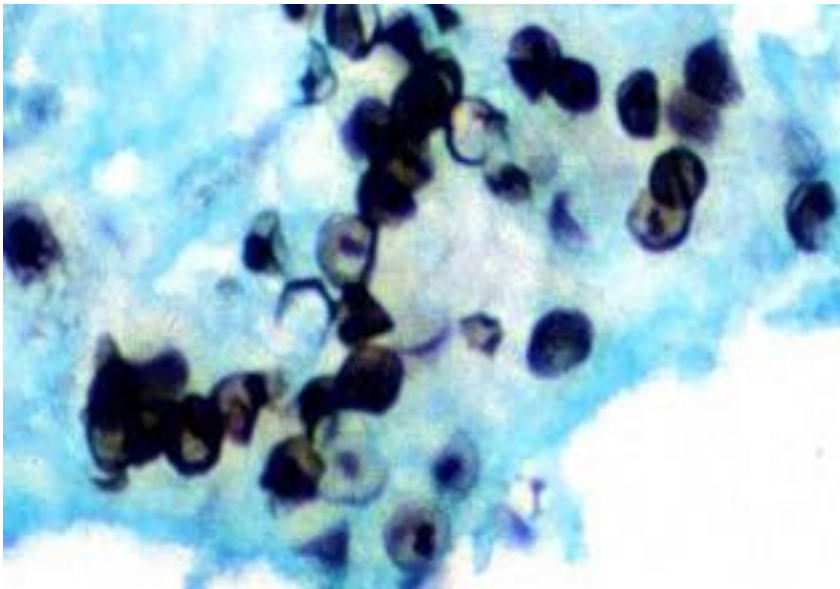


- Cysták, BAL
- Giemsa-festés
- 5-7 μm , 6-8 nucleus



Diagnosztikai módszerek

ezüst impregnációs és immunofluoreszcens módszer



**Trophozoiták dominálnak
a valódi fertőzésben (9:1)**

Diagnosztikai módszerek

1 → 3-β-D-Glucan

Releváns vizsgálat pneumocystis pneumoniában

HIV/AIDS betegek esetében:

Érzékenység 92%

Specifitás 65%

NPV 80%

PPV 85%

Diagnosztikai módszerek real time PCR

Quantifikálni !!!

6-590 kopia szám -cut off vagy >10 kopia szám/reakció

Szenzitivitás 98%

Specifitás 96% ??

Jó korreláció a mikroszkópos vizsgálat és a real time PCR között

Egymagában nem használható - tünetmentes hordozás

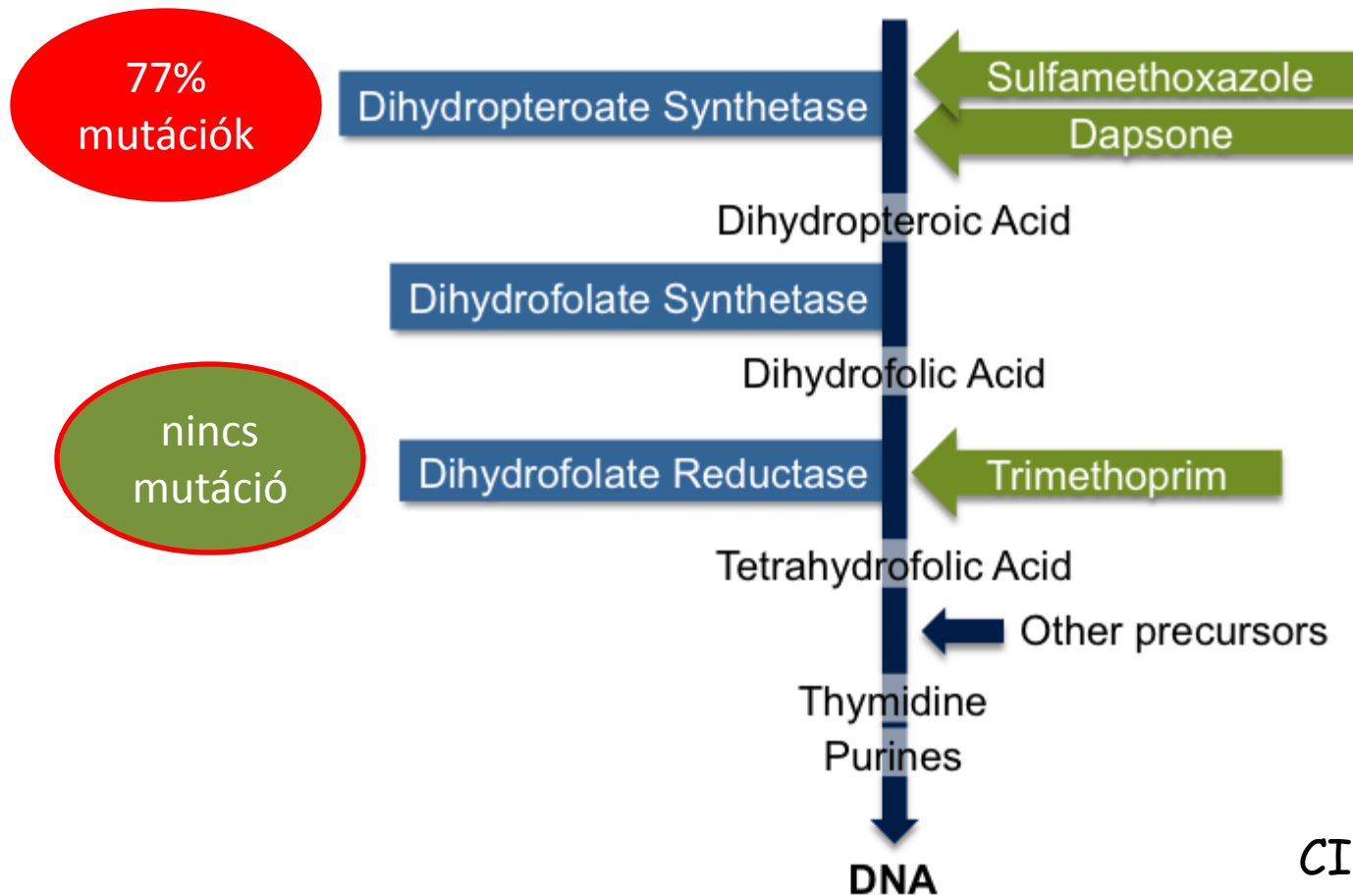
JMM 2006,55,1229-1235

JCM dec.2011,p.4361-4363

Rezisztencia vizsgálat

A Pneumocystis nem tenyésztethető,
rezisztencia gén kimutatás

Para-Aminobenzoic Acid + Pteridine



CID;2010;51:e28-33



Cryptococcus

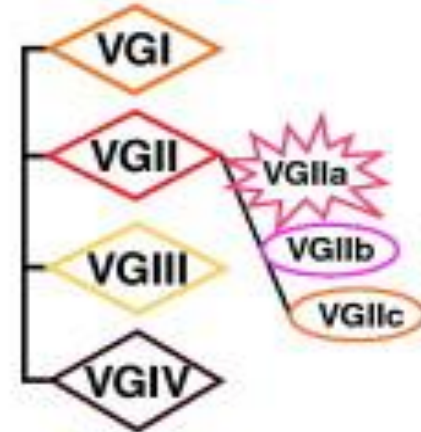


Fungal pathogen

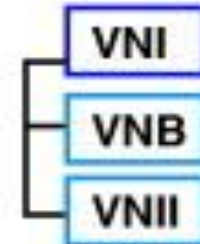
Serotype

Genotype

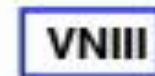
Cryptococcus gattii



Cryptococcus neoformans
variety *grubii*



Cryptococcus neoformans
variety *neoformans*



TRENDS in Microbiology



Hibrid Cryptococcusok !!!

Cryptococcosis előfordulása

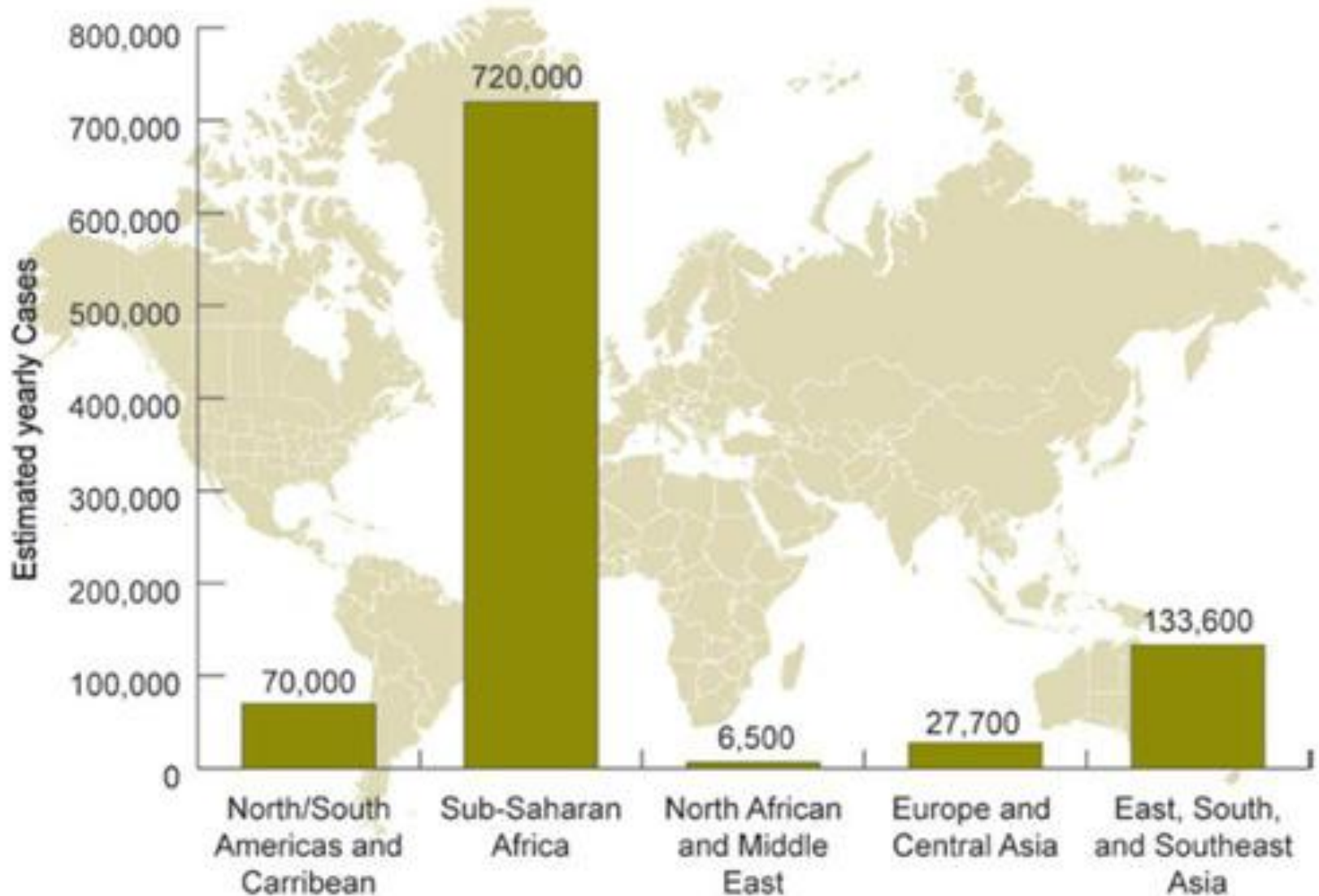


Világszerte - 1 000 000 eset/év

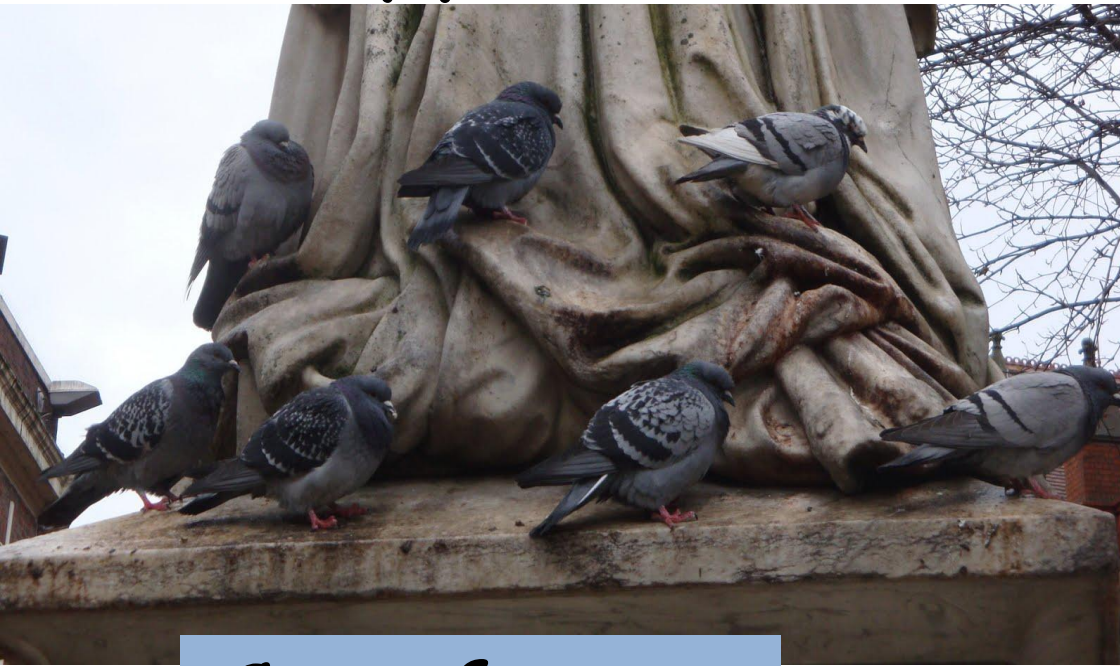
2012. CDC adat: 0,4-1,3/100000 HIVneg
2-7/1000 HIV/AIDS

Letalitás 12% vs.50-70% Afrikában

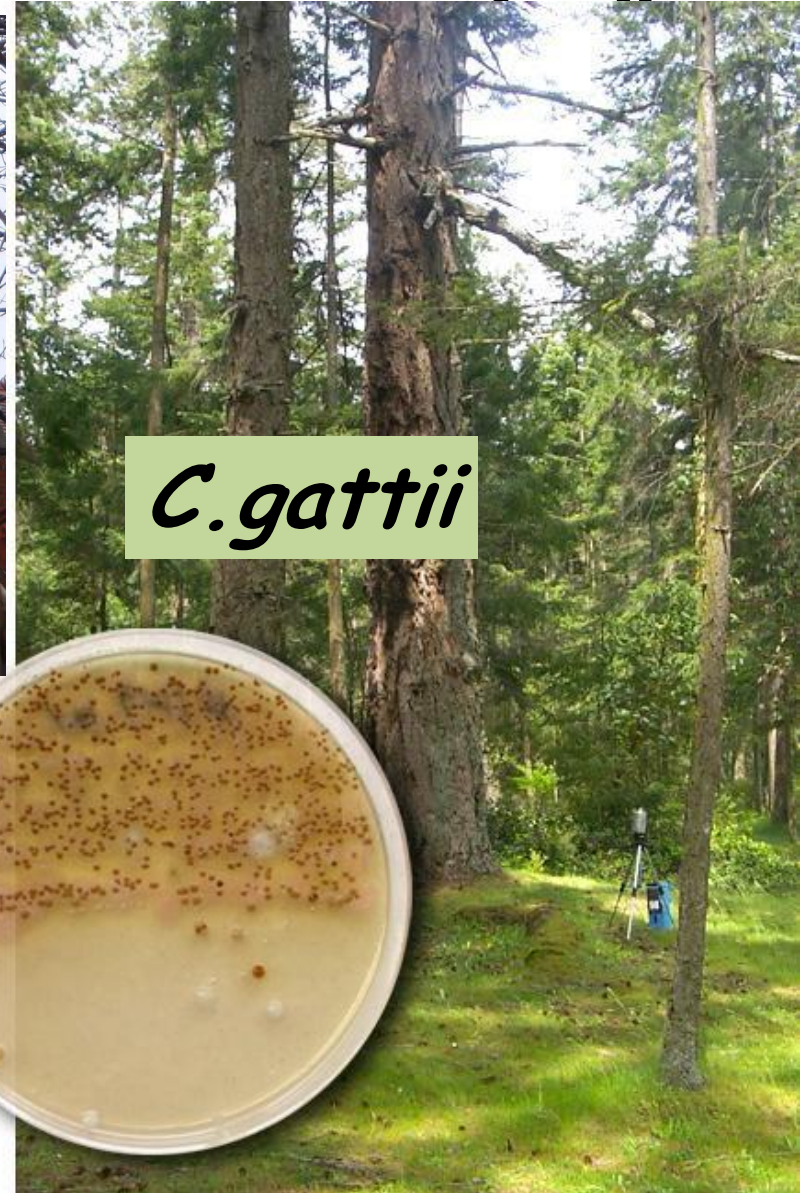
Cryptococcosis 2009



A *Cryptococcus* epidemiológiája



C. neoformans

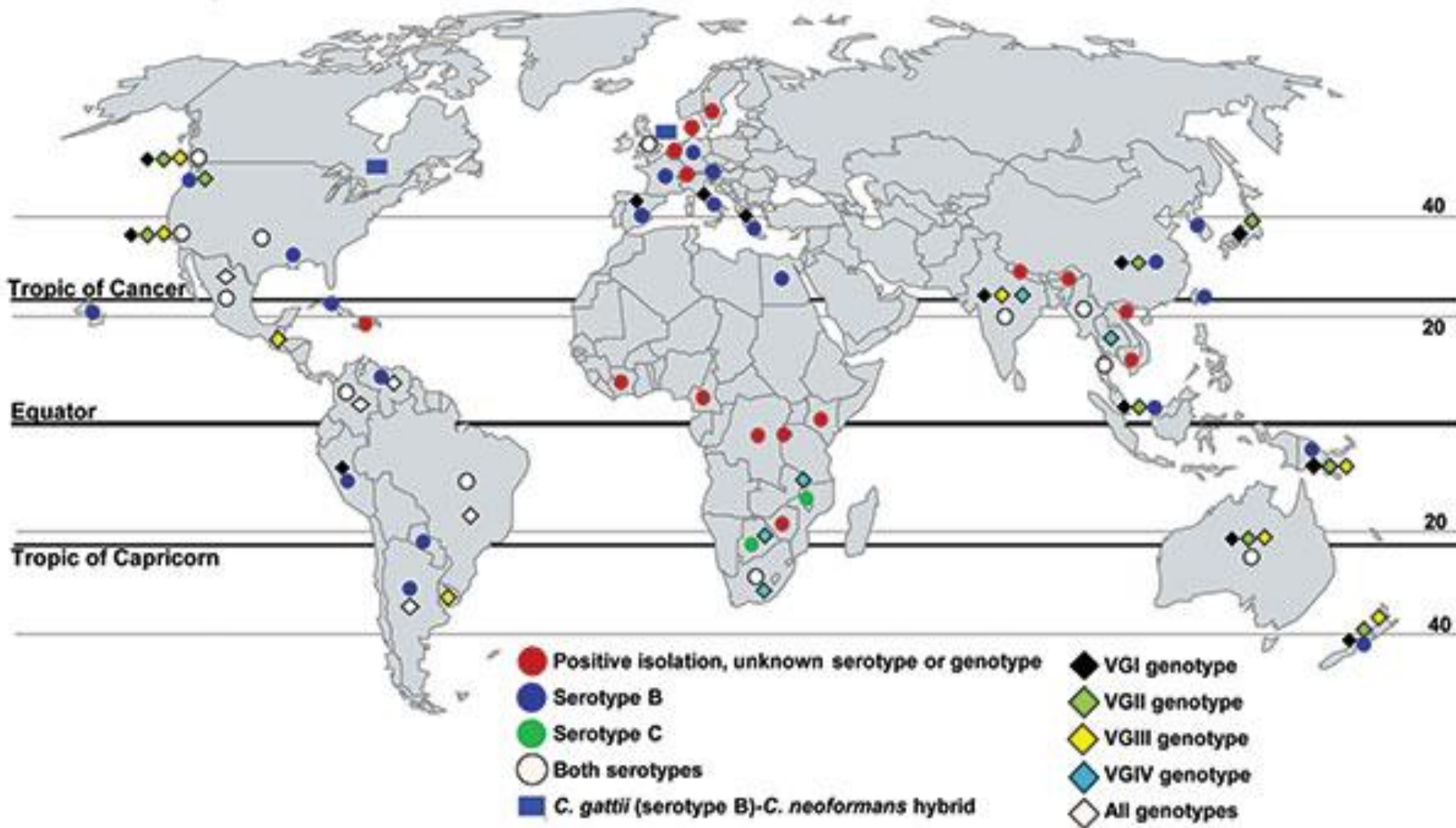


C. gattii

A *Cryptococcus* epidemiológiája

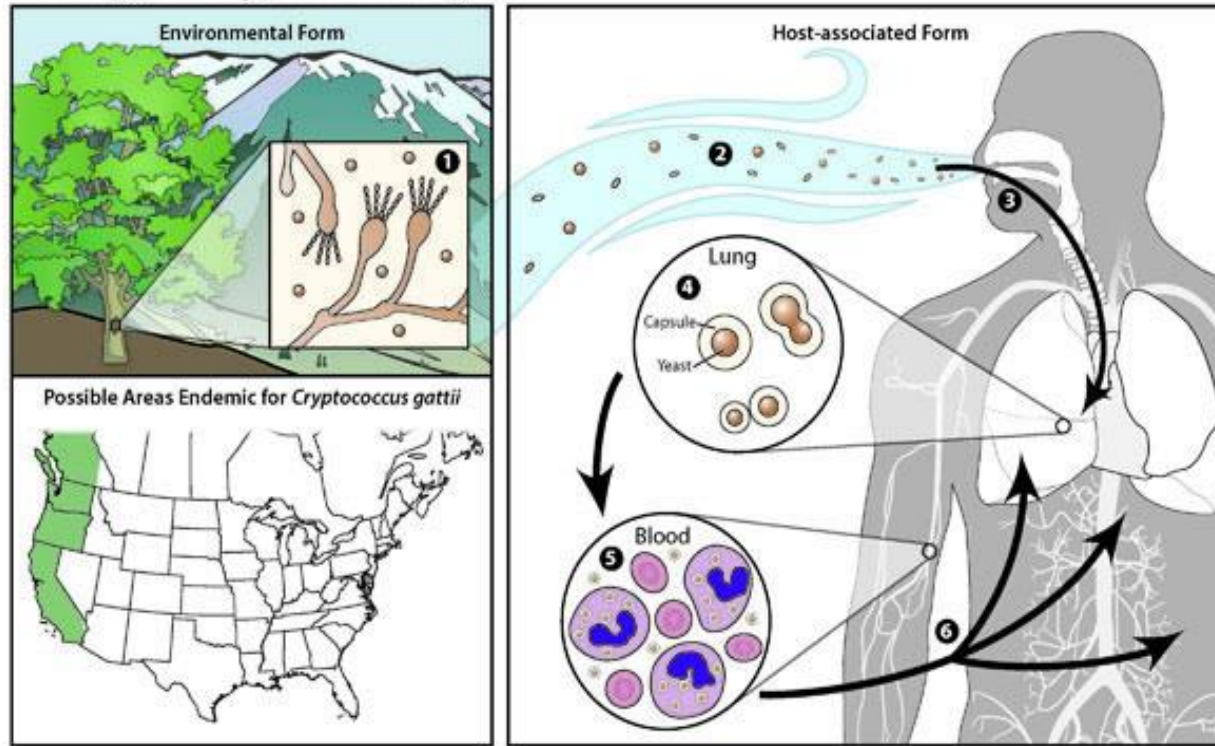
C. neoformans -világszerte

C. gattii - világszerte?

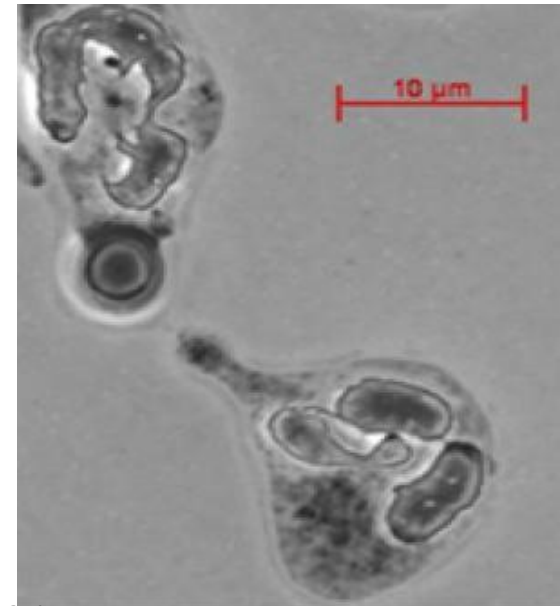
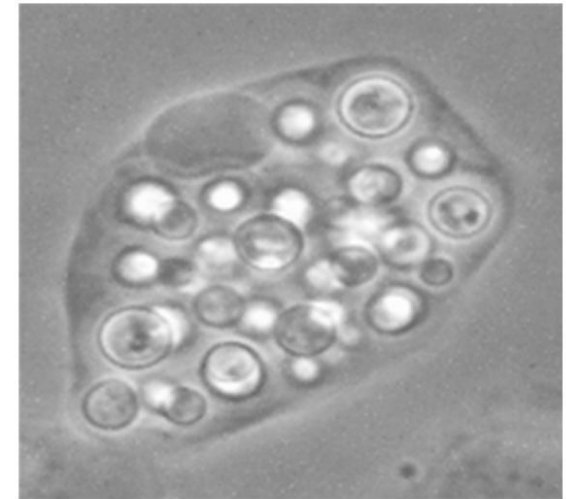


A *Cryptococcus* fertőzés

Biology of *Cryptococcus gattii*



Cryptococcus gattii lives in the environment (1), usually in association with certain trees or soil around trees. Humans and animals can become infected with *C. gattii* after inhaling airborne, dehydrated yeast cells or spores (2), which travel through the respiratory tract and enter the lungs of the host (3). The small size of the yeast and/or spores allows them to become lodged deep in the lung tissue. The environment inside the host body signals *C. gattii* to transform into its yeast form, and the cells grow thick capsules to protect themselves (4). The yeasts then divide and multiply by budding. After infecting the lungs, *C. gattii* cells can travel through the bloodstream (5)—either on their own or within macrophage cells—to infect other areas of the body, typically the central nervous system (6).



Neutrofil sejt cryptococcusokkal

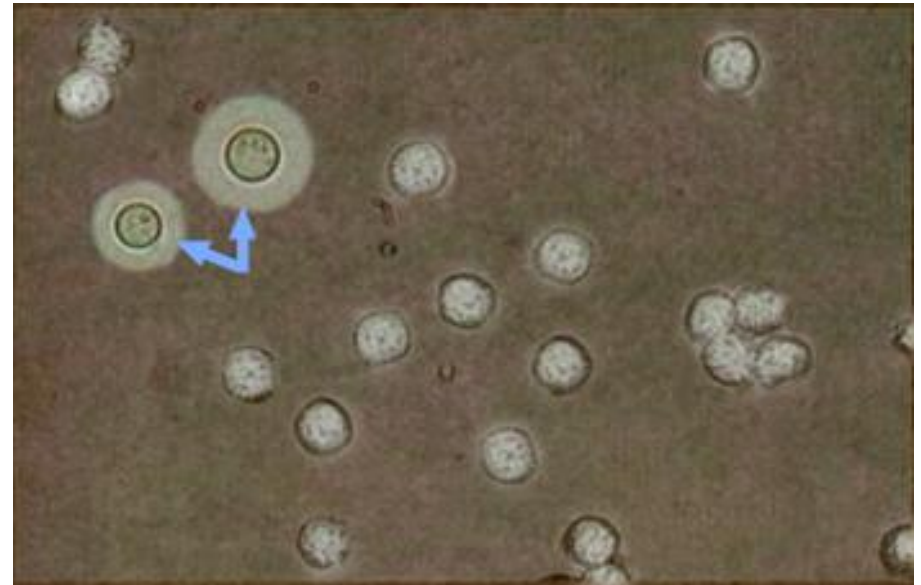
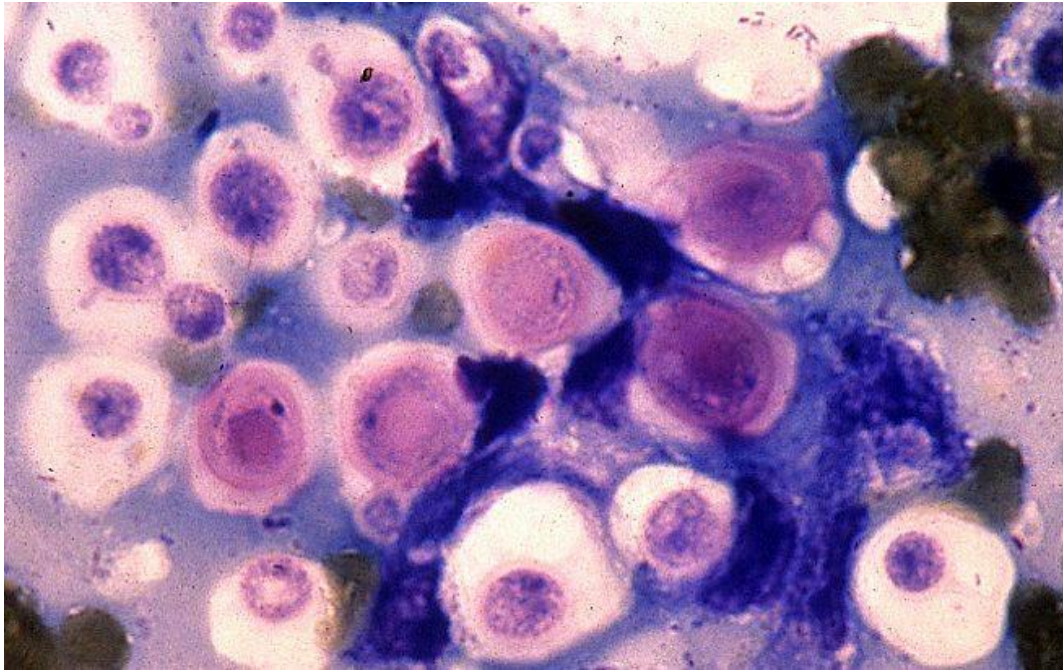
Tüdő cryptococcosis



Primer cutan cryptococcosis



Diagnosztikai módszerek- mikroszkópos vizsgálat



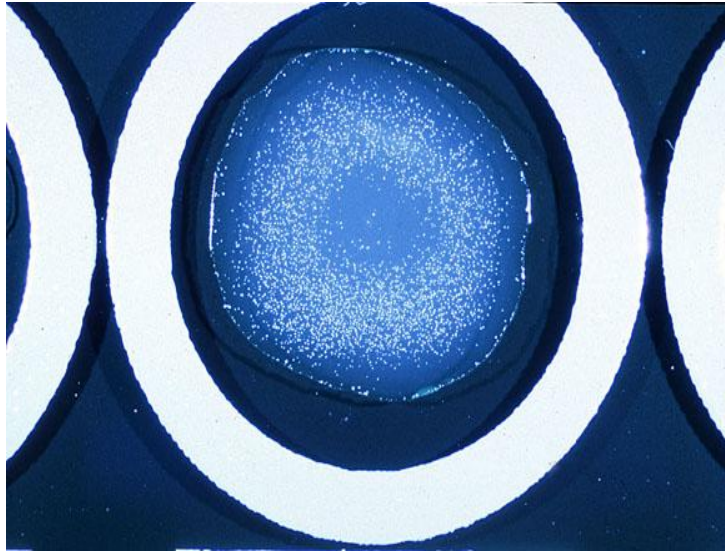
Gibson Laboratories, Inc.
1040 Manchester Street
Lexington, Kentucky 40508
1-800-477-4763

Gibson Laboratories, Inc.
LEXINGTON, KY 40508
**INDIA INK
CONTROL KIT**
PATENT PENDING

CONTAINS:
POSITIVE CONTROL
NEGATIVE CONTROL
INDIA INK

STORAGE:
ROOM TEMP
OR REFRIG #1
XXXXXX

INDIA INK CONTROL KIT



Diagnosztikai módszerek antigén detektálás

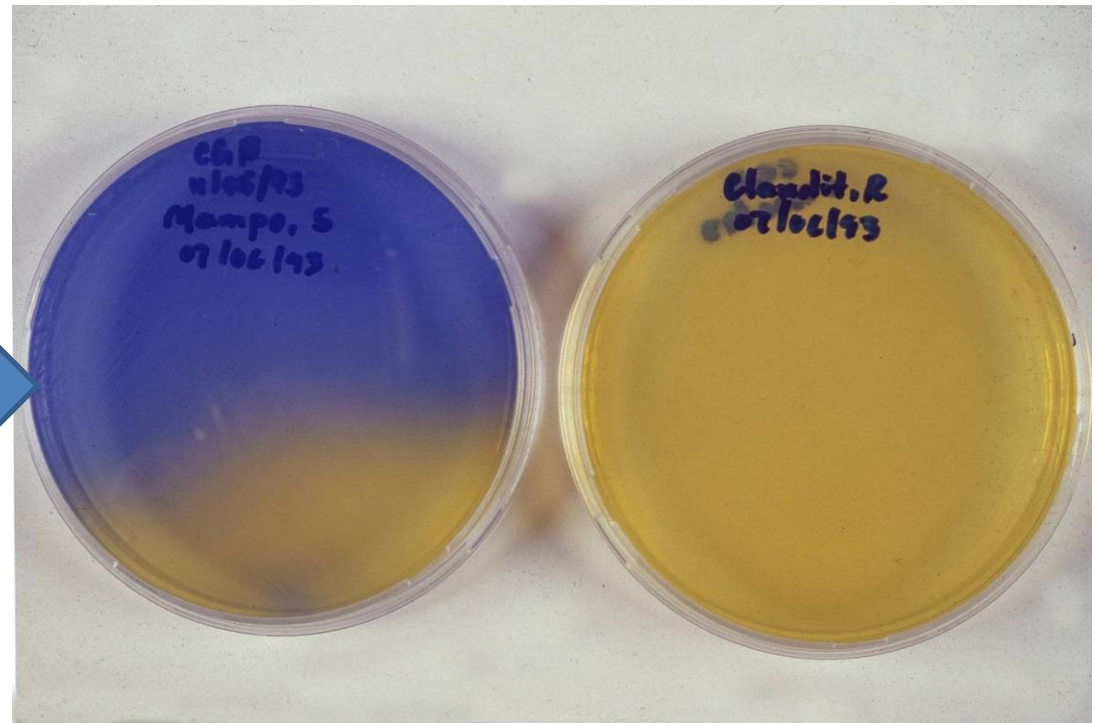
liquor - **alapvizsgálat- titer**

Fals negatív - "prozóna" jelenség, tok deficiens törzs

Savó - AIDS - 95-100% érzékenység

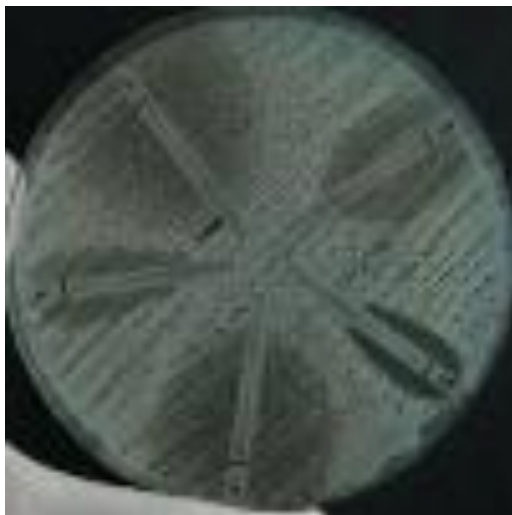
HIV neg - 60%

Diagnosztikai módszerek Tenyésztés



Cryptococcus gattii-
glycin asszimiláció

L-canavanin glycin bromthymol kék



Diagnosztikai módszerek rezisztencia vizsgálat

8 μ g fluconazol/ml - az elérhető liquor koncentráció

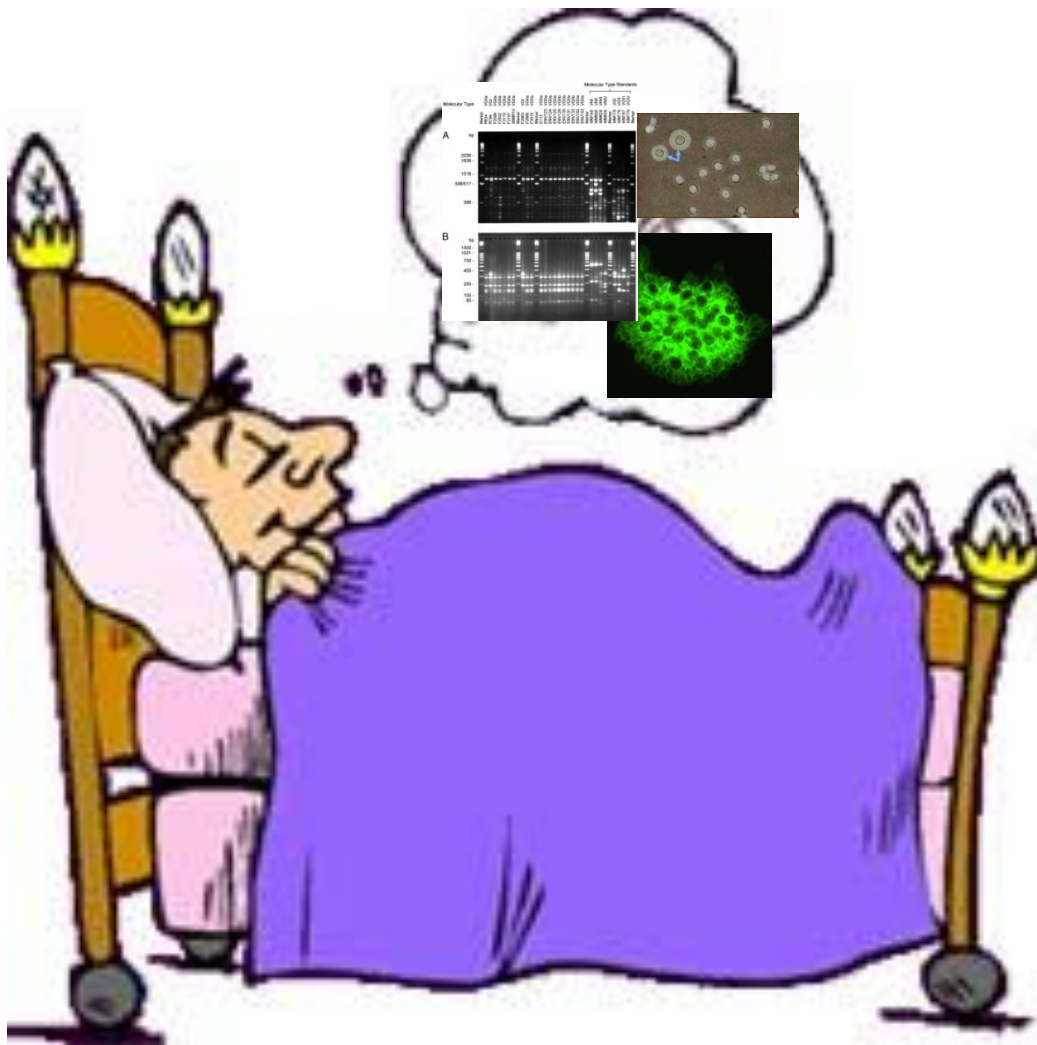
Fluconazol rezisztens törzsek száma növekszik

Spanyol tanulmány :317 izolátum - 46,6%-a fluconazol rezisztens*

ESZSZK: 2011-2012 - 5 cryptococcosis HIV/AIDS betegekben

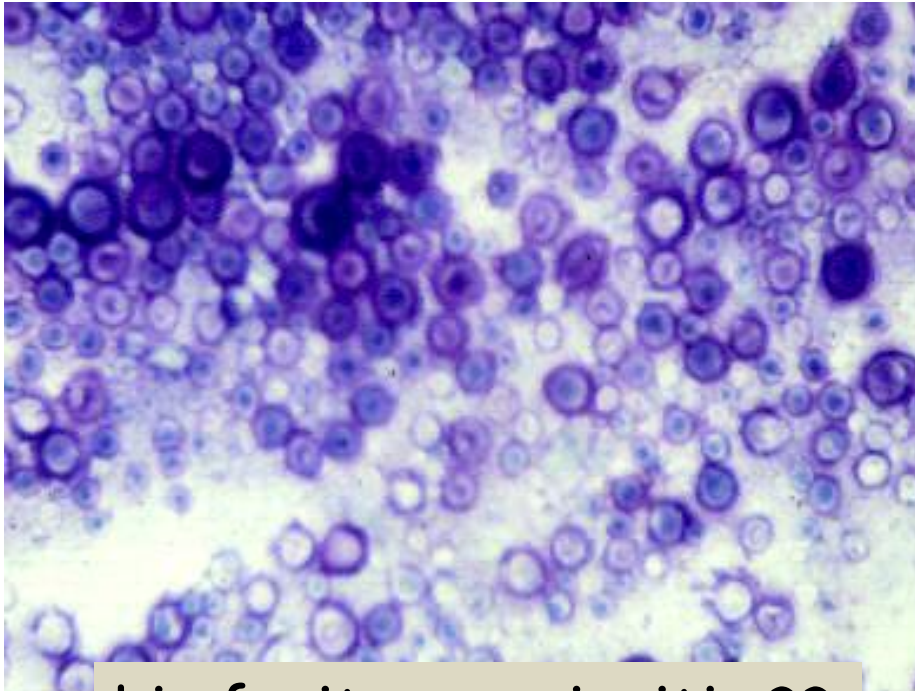
2 izolátum - fluconazol MIC 8 μ g/ml és MIC 32 μ g/ml

*JAC,(2005) 56,1144-1147.



A valóságban

Ritka betegségek +csökkenő incidencia - tapasztalat hiánya



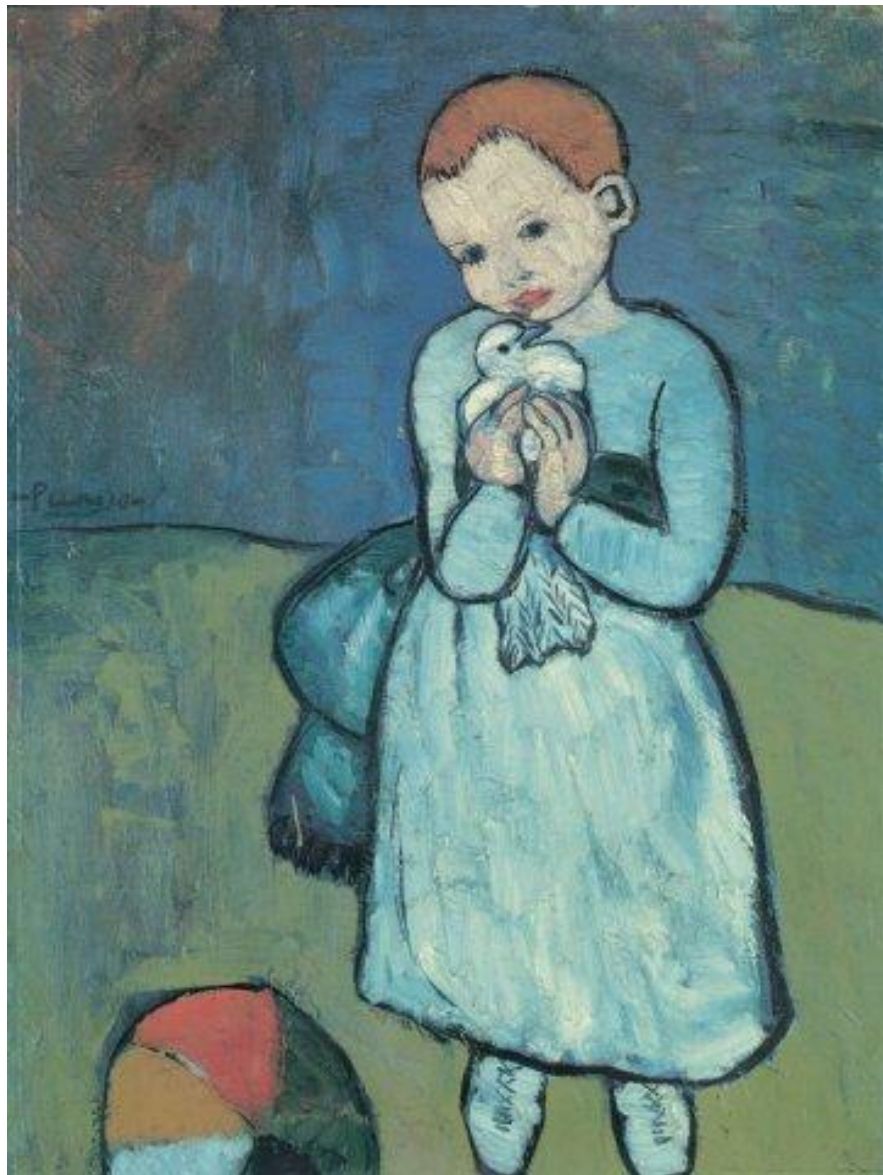
Limfociter meningitis ??



11/27 laboratóriumból:
korrekt identifikálás

Gazdasági nehézségek - eszközök hiánya

A hiányzó referencia laboratórium feladata lenne:
Az izolált törzsek szerotípezése, genotípezése,
az országos statisztikai adatok elkészítése, a
trendek megfigyelése



Köszönöm a figyelmet