

2

ΚΟΚΚΟΙ αρνητικοί ΚΑΤΑ GRAM

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει: 1) Το γένος **Ναϊσσερίαι** (Neisseriae) 2) Το γένος **Moraxella** και 3) Το γένος **Veillonella**, στο οποίο περιλαμβάνονται Gram αρνητικοί κόκκοι, οι οποίοι αναπτύσσονται σε κοινά θρεπτικά υλικά αλλά μόνον υπό συνθήκες αναερόβιες. Ανευρίσκονται στη φυσιολογική χλωρίδα του στόματος, των αναπνευστικών οδών, του εντερικού σωλήνα και του κόλπου της γυναίκας. Είναι αμφίβολο αν οι Veillonelae έχουν παθογόνο δράση.

ΝΑΪΣΣΕΡΙΕΣ (NEISSERIAE)

Ονομάστηκαν έτσι από τον μικροβιολόγο Neisser ο οποίος περιέγραψε τον γονόκοκκο.

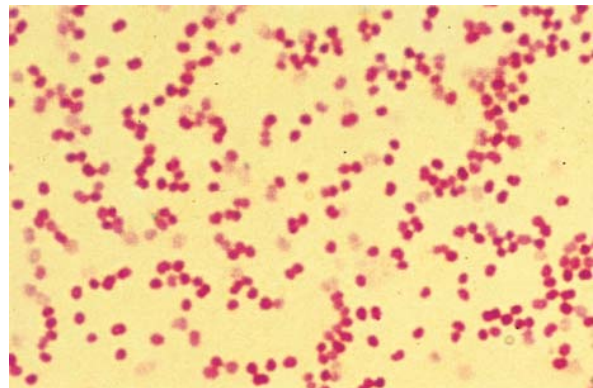
Οι Ναϊσσερίες είναι Gram αρνητικοί κόκκοι, ακίνητοι. Ευρίσκονται κατά ζεύγη, ως διπλόκοκκοι. Οι διπλόκοκκοι αποτελούνται από δύο νεφροειδείς ή καφεοειδείς κόκκους, οι οποίοι έχουν την κυρτή επιφάνεια προς τα έξω. Οι εσωτερικές τους επιφάνειες είναι επίπεδες ή ελαφρώς καμπύλες. Δίδουν δηλαδή την όψη κόκκων καφέ. Δεν έχουν βλεφαρίδες, ούτε σπόρους. Είναι υποχρεωτικά αερόβια μικρόβια. Τα παθογόνα όμως είδη κατά την πρώτη απομόνωση αναπτύσσονται καλύτερα σε ατμόσφαιρα η οποία περιέχει 10% CO₂. Στο γένος των Ναϊσσεριών περιλαμβάνονται είδη τα οποία ευρίσκονται στη φυσιολογική χλωρίδα του αναπνευστικού συστήματος, δύο όμως είδη, ο γονόκοκκος και ο μηνιγγιτιδόκοκκος, είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Τα δύο αυτά είδη αναπτύσσονται ενδοκυτταρίως.

Γονόκοκκος – Ναϊσσερία γονορροϊκή (Neisseria gonorrhoeae)

Η μορφολογία του γονοκόκκου είναι χαρακτηριστική. Περιγράφεται ως καφεοειδής διπλό-

κόκκος από την ομοιότητα προς τους κόκκους του καφέ. Η χαρακτηριστική αυτή μορφολογία ευρίσκεται στο πύο της βλεννόρροιας και των άλλων παθολογικών εκδηλώσεων τις οποίες προκαλεί ο γονόκοκκος. Στο πύο της βλεννόρροιας οι γονόκοκκοι ευρίσκονται συνήθως ενδοκυτταρίως στα πολυμορφοπύρρηνα λευκά αιμοσφαίρια. Σε παρασκευάσματα από καλλιέργεια του μικροβίου, η μορφολογία τους δεν είναι τυπική, ανευρίσκονται σε ζεύγη, μικρές ομάδες ή και ως μεμονωμένοι κόκκοι (Εικ. 2-1).

Καλλιέργεια. Αναπτύσσεται μόνο αερόβιος σε θρεπτικά υλικά εμπλουτισμένα με αίμα, ορό ή ασπιτικό υγρό. Για την καλλιέργεια χρησιμοποιείται το σοκολατόχρουν άγαρ (αιματούχο άγαρ το οποίο έχει θερμοανθεί) ή το υλικό Thayer-Martin. Για την ανάπτυξη του έχει ανάγκη υγρασίας και ατμόσφαιρας η οποία περιέχει CO₂ 5-10%. Η ατμόσφαιρα αυτή εύκολα επιτυγχάνεται με τοποθέτηση του τρυβλίου της καλλιέργειας σε δοχείο όπου τοποθετείται ένα αναμμένο κεριά και στη συνέχεια πωματίζεται καλά. Η καύση του κεριού δημιουργεί ατμόσφαιρα CO₂ (2,5% v/v περίπου). Σήμερα υπάρχουν ειδικοί επωαστικοί κλίβανοι που εξασφαλίζουν



Εικόνα 2-1. Γονόκοκκος (χρώση Gram -).

την απαιτούμενη περιεκτικότητα σε CO₂.

Οι αποικίες του γονοκόκκου σε εκλεκτικά θρεπτικά υλικά είναι μικρές και ημιδιαφανείς αποτελούμενες από μικρόβια που έχουν φίμπριες.

Μετά ανακαλλιέργεια σε μη εκλεκτικά θρεπτικά υλικά οι αποικίες είναι μεγαλύτερες και αποτελούνται από μικρόβια που δεν έχουν φίμπριες.

Διαφανείς και αδιαφανείς αποικίες ανευρίσκονται και στους δύο τύπους των αποικιών, μικρές και μεγάλες.

Βιοχημικές αντιδράσεις. Οι αποικίες του γονοκόκκου δίνουν θετική την αντίδραση της οξειδάσης, κατά την οποία όταν καλυφθούν με υδατικό διάλυμα 1% tetramethyl-para-phenylene diamine hydrochloride λαμβάνουν ιώδη χροιά. Τούτο οφείλεται στην οξείδωση της ουσίας. Η δοκιμασία γίνεται και με τη μεταφορά μέρους αποικίας σε τεμάχιο χάρτου εμποτισμένου με το αντιδραστήριο. Την αντίδραση της οξειδάσης που οφείλεται εις το ένζυμο κυττόχρωμα C δίνουν όλες οι Ναιϊσσέριες (σαπροφυτικές και παθογόνες). Είναι αντίδραση χρήσιμη για τη διάκριση των αποικιών Ναιϊσσεριών σε μικτές καλλιέργειες όταν υπάρχουν αποικίες και άλλων μικροβίων. Την αντίδραση οξειδάσης δίνουν επίσης θετική Gram αρνητικά βακτηρίδια τα οποία ανήκουν εις τα γένη Ψευδομονάς, Δονάκια και Αερομονάς.

Ο γονοκόκκος προκαλεί διάσπαση της γλυκόζης με παραγωγή οξέος. Δεν διασπά την μαλτόζη και την σακχαρόζη. Οι δοκιμασίες διασπάσεως των σακχάρων είναι χρήσιμες για τη διάκριση από τα άλλα είδη των Ναιϊσσεριών (Πίν. 2-1). Γίνονται επί θρεπτικού υλικού το οποίο είναι εμπλουτισμένο με ορό κονίγκλου και περιέχει το σάκχαρο σε πυκνότητα 1% καθώς και δέικτη.

Ανθεκτικότητα. Ο γονοκόκκος είναι ευαίσθητο μικρόβιο. Καταστρέφεται εύκολα με την αποξήρανση και τη θέρμανση σε 55°C επί 5'. Τα παθολογικά υλικά για την απομόνωση του γονοκόκκου πρέπει να καλλιεργούνται αμέσως μετά τη συλλογή τους στο θρεπτικό υλικό το οποίο έχει προθερμανθεί σε 37°C.

Αντιγονική κατασκευή

Οι γονοκόκκοι διαθέτουν τις παρακάτω ουσίες στις επιφανειακές στιβάδες του μικροβιακού σώματος.

1. **Φίμπριες.** Οι φίμπριες, τριχοειδείς σχηματισμοί, επί της επιφανείας του μικροβιακού σώματος σχετίζονται με την παθογόνο δράση του γονοκόκκου. Με τη βοήθεια των φίμπριών το μικρόβιο προσκολλάται στα κύτταρα του ασθενούς και προστατεύεται από τη φαγοκυττάρωση. Οι φίμπριες αποτελούνται από πρωτεΐνη M.B. 17000-21000, η οποία παρουσιάζει αντιγονικές ιδιότητες, οι οποίες διαφέρουν τόσο από στέλεχος σε στέλεχος όσο και στο ίδιο το στέλεχος.
2. **Πρωτεΐνη I (Por).** Η πρωτεΐνη αυτή εκτείνεται δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης του γονοκόκκου και σχηματίζει πόρους στην επιφάνεια των μικροβίων δια των οποίων μερικές θρεπτικές ουσίες εισέρχονται στο μικρόβιο. Έχει MB 34.000-37.000. Κάθε μικροβιακό στέλεχος διαθέτει έναν μόνο τύπο της πρωτεΐνης Por, αλλά αυτή διαφέρει από στέλεχος σε στέλεχος. Ορολογική τυποποίηση του γονοκόκκου με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι επιτόπων της πρωτεΐνης I^{Por}, χρησιμοποιείται για τη μελέτη της επιδημιολογίας και της διασποράς της ανθεκτικότητάς του στα αντιβιοτικά.
3. **Πρωτεΐνη II (Opa).** Η πρωτεΐνη II, MB 24000-32000, αποτελεί μόριο του οποίου ένα τμήμα ευρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη του γονοκόκκου και το υπόλοιπο εκτείνεται εκτός αυτής. Η πρωτεΐνη αυτή διευκολύνει την προσκόλληση του γονοκόκκου εντός των αποικιών και στα κύτταρα του βλεννογόνου του ασθενούς. Ευρίσκεται σε γονοκόκκους από αδιαφανείς αποικίες αλλά δεν ευρίσκεται πάντοτε σε γονοκόκκους με αποικίες διαφανείς.
4. **Πρωτεΐνη III (Rmp).** MB περίπου 33000. Συμμετέχει στο σχηματισμό των πόρων με την πρωτεΐνη Por.
5. **Λιποολιγοσακχαρίτης (LOS).** Έχει M.B. 3000-7000 και ιδιότητες ενδοτοξίνης. Στον LOS οφείλεται η τοξικότητα των γονοκόκκων. Οι λιποολιγοσακχαρίτες του γονοκόκ-

κου έχουν χημική κατασκευή παρόμοια με τα γλυκοσφιγγολιπίδια της μεμβράνης των κυττάρων του ανθρώπου. Η ομοιότητα αυτή διευκολύνει τους γονοκόκκους να παρακάμπτουν την ανοσολογική αναγνώριση και αντίδραση.

6. Εκτός των ανωτέρω στους γονοκόκκους έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη και άλλων πρωτεϊνών όπως η **Lip (H8)**, η **Fbp** (πρωτεΐνη συνδέουσα το σίδηρο), η συμμετοχή των οποίων στην παθογόνο δράση του μικροβίου δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Ο γονοκόκκος διαθέτει επίσης μία πρωτεάση, την IgA1- η οποία έχει την ικανότητα να διασπά την ανοσοσφαιρίνη IgA1, που εκκρίνεται στους βλεννογόνους των ανθρώπων.

Παθογόνος δράση. Ο γονοκόκκος είναι παθογόνος μόνο για τον άνθρωπο, και μεταδίδεται κυρίως με σεξουαλική επαφή. Προκαλεί στους άνδρες και τις γυναίκες τη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα (βλεννόρροια), η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή της ουρήθρας με παραγωγή πυκνόρρευστου πύου. Από την ουρήθρα η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί στον προστάτη, την επιδιδυμίδα και τους όρχεις του ανδρός. Στη γυναίκα μπορεί να επεκταθεί στους Βαρθολινείους αδένες, τον τράχηλο της μήτρας, τις σάλπιγγες και τις ωοθήκες. Η σαλπγγίτιδα και η φλεγμονή των γύρω ιστών έχει ως επακόλουθο τη στειρώση της γυναίκας. Ο γονοκόκκος είναι δυνατόν να εισέλθει εις την κυκλοφορία του αίματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων, (αιμορραγικών κηλίδων και φλυκταινών), και την προσβολή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα και τενοντοθηκίτιδα). Από την εγκατάσταση στο ενδοκάρδιο μπορεί να αναπτυχθεί ενδοκαρδίτιδα. Στα μικρά κορίτσια προκαλεί αιδοιοκολπίτιδα. Στα νεογνά προκαλεί γονοκοκκική οφθαλμία. Τα νεογνά μολύνονται κατά τον τοκετό από τα γεννητικά όργανα της μητέρας. Η γονοκοκκική οφθαλμία προσβάλλει και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Χαρακτηρίζεται από πυώδες έκκριμα των οφθαλμών και μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση. Για την πρόληψη της οφθαλμίας συνιστάται η ενστάλλαξη στους οφθαλμούς του νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση διαλύματος νιτρικού αργύρου (AgNO_3) 1% ή αλοιφής τετρακυκλίνης 1% ή ερυθρομυκίνης 0,5%.

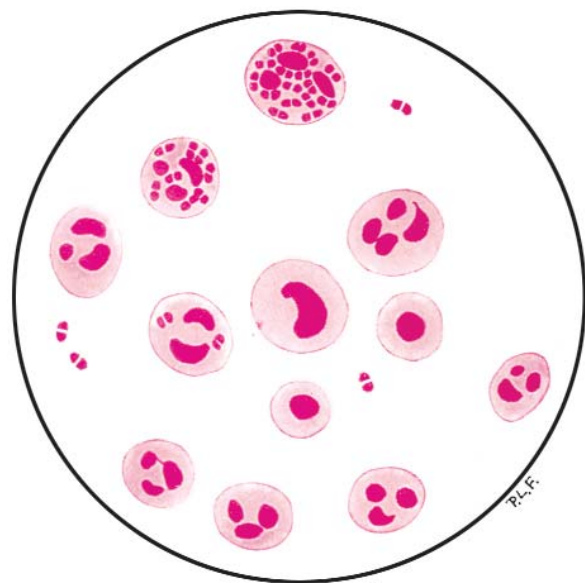
Γονοκοκκική πρωκτίτιδα συμβαίνει στις γυναίκες αλλά και τους ομοφυλοφίλους άνδρες. Χαρακτηρίζεται από αιμορραγική διάρροια με αποβολή βλενοπυώδους υγρού. Η πρωκτίτιδα αυτή είναι δυνατόν να εμφανίζεται με ήπια συμπτώματα ή και να είναι ασυμπτωματική. Ο γονοκόκκος απομονώνεται επίσης και από τον φάρυγγα, ιδίως των ομοφυλοφίλων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν πολλές περιπτώσεις ασυμπτωματικής τραχηλίτιδας, πρωκτίτιδας και φαρυγγίτιδας και 3-10% των γονοκοκκικών ουρηθριτίδων των ανδρών είναι ασυμπτωματικές.

Ανοσία δεν εγκαταλείπει η γονοκοκκική λοίμωξη και είναι συνήθης η εμφάνιση επανειλημμένων γονοκοκκικών λοιμώξεων, λόγω της αντιγονικής ποικιλίας του γονοκόκκου.

Κατά τη γονοκοκκική λοίμωξη έχουν ανιχνευθεί διάφορα αντισώματα αλλά δεν φαίνεται ότι έχουν προστατευτική σημασία.

Διάγνωση. Η διάγνωση της γονοκοκκικής λοίμωξης γίνεται με την εξέταση μικροσκοπικών παρασκευασμάτων πύου τα οποία λαμβάνονται από την ουρήθρα και χρωματίζονται με κυανούν του μεθυλενίου και κατά Gram. Οι γονοκόκκοι διακρίνονται εύκολα ως ενδοκυττάριοι, κυρίως, ή και εξωκυττάριοι καφεοειδείς διπλόκοκκοι αρνητικοί κατά Gram (Εικ. 2-2). Στις οξείες περιπτώσεις της νόσου η διάγνωση



Εικόνα 2-2. Σχηματική παράσταση γονοκόκκων σε οξεία βλεννόρροια (ενδοκυττάριοι - εξωκυττάριοι).

γίνεται εύκολα με τον τρόπο αυτό. Σε χρόνιες όμως λοιμώξεις και μάλιστα στις γυναίκες, όπου το πύον είναι λεπτόρρευστο και οι γονόκοκκοι σπάνιοι, είναι δύσκολη η διάγνωση με τη μικροσκοπική εξέταση και έτσι είναι απαραίτητο να γίνει καλλιέργεια. Η λήψη του εκκρίματος για την καλλιέργεια πρέπει να γίνεται στο εργαστήριο διότι ο γονόκοκκος είναι πολύ ευαίσθητο μικρόβιο. Αν αυτό δεν είναι δυνατό το προς καλλιέργεια υλικό μεταφέρεται στο εργαστήριο με κατάλληλο θρεπτικό υλικό μεταφοράς, όπως το υλικό Stuart, όπου ο γονόκοκκος διατηρείται επί 24 τουλάχιστον ώρες.

Η καλλιέργεια γίνεται σε σοκολατόχρουν άγαρ ή στο υλικό Thayer-Martin. Το υλικό αυτό είναι σοκολατόχρουν άγαρ στο οποίο έχουν προστεθεί τα αντιβιοτικά βανκομυκίνη, κολιστίνη, αμφοτερικίνη Β και τριμεθοπρίμη. Η προσθήκη των αντιβιοτικών γίνεται για την αναστολή αναπτύξεως άλλων μικροβίων σαπροφυτικών τα οποία είναι δυνατόν να υπάρχουν στο καλλιεργούμενο παθολογικό υλικό. Τούτο συμβαίνει όταν τα προς καλλιέργεια υλικά έχουν ληφθεί από τον τράχηλο της μήτρας, τον πρωκτό ή τον φάρυγγα. Επειδή 3-10% των γονόκοκκων είναι ευαίσθητοι στη βανκομυκίνη συνιστάται να χρησιμοποιείται πάντοτε παράλληλα και ένα υλικό κατάλληλο για το γονόκοκκο χωρίς αντιβιοτικά.

Η επώαση της καλλιέργειας γίνεται σε υγρή ατμόσφαιρα με 5-10% CO₂ σε 37°C. Η αναγνώριση των αποικιών του γονόκοκκου στην καλλιέργεια γίνεται με την αντίδραση οξειδάσης, τη χρώση κατά Gram και τη δοκιμασία διάσπασης των σακχάρων. Ο γονόκοκκος διασπά τη γλυκόζη, αλλά δεν διασπά τη μαλτόζη και τη

σακχαρόζη. Η τυποποίηση του γονόκοκκου και η διάκριση από άλλες Ναισσερίες είναι απαραίτητο να γίνεται σε στελέχη τα οποία απομονώνονται ιδίως από θέσεις του σώματος, όπως ο φάρυγγας και ο πρωκτός. Για την ταχεία μικροσκοπική διάγνωση της βλεννόρροιας εφαρμόζεται και η τεχνική του ανοσοφθορισμού.

Θεραπεία. Η πενικιλίνη ήταν το αντιβιοτικό εκλογής για τη θεραπεία της γονοκοκκικής λοίμωξης. Παρατηρήθηκε, όμως, βαθμιαία ελάττωση της ευαισθησίας του γονόκοκκου έναντι της πενικιλίνης λόγω επιλογής χρωματοσωματικών μεταλλακτικών στελεχών. Το αυτό παρατηρήθηκε και για την τετρακυκλίνη, η οποία είχε χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της γονοκοκκικής λοίμωξης, όπως και για τη σπεκτινομυκίνη.

Στελέχη γονόκοκκου ανθεκτικά στην πενικιλίνη έχουν διαπιστωθεί από ετών σε διάφορες χώρες. Η ανθεκτικότητα αυτή οφείλεται στην παραγωγή από τον γονόκοκκο β-λακταμάσης (πενικιλινάσης). Η παραγωγή πενικιλινάσης ρυθμίζεται από πλασμίδια. Τα πλασμίδια αυτά είναι δυνατόν να μεταδοθούν μεταξύ των γονόκοκκων δια συζεύξεως και είναι όμοια με πλασμίδια τα οποία ευρίσκονται σε στελέχη Αιμοφίλου. Τα πλασμίδια αυτά είναι δυνατόν να έχουν μεταδοθεί στους γονόκοκκους από Αιμοφίλους και άλλα Gram-αρνητικά βακτηρίδια. Η σύζευξη διευκολύνεται από την παρουσία άλλου πλασμιδίου που έχει γονίδια συζεύξεως.

Ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στελέχη γονόκοκκου έχουν επίσης δημιουργηθεί δια της μεταφοράς δια συζεύξεως στρεπτοκοκκικών γονιδίων που κωδικοποιούν ανθεκτικότητα στην τετρακυκλίνη.

Πίνακας 2-1. Ιδιότητες των ειδών του γένους Ναισσερίαι

Είδος αποικιών	Γλυκόζη	Παραγωγή οξέος Μαλτόζη	Σακχαρόζη	Ανάπτυξη σε κοινό άγαρ	Χρώμα αποικιών
Γονόκοκκος	+	-	-	-	-
Μηνιγγιτιδόκοκκος	+	+	-	-	-
N. ξηρά	+	+	+	+	±
N. ξανθή	+	+	±	+	+
N. ξανθίζουσα	-	-	-	+	+
N. βλενώδης	+	+	+	+	-
Moraxella καταρροϊκή	-	-	-	+	-

Υπό τις σημερινές συνθήκες για τη θεραπεία συνιστάται η χορήγηση κεφτριαξόνης (σε μία ενδομυϊκή δόση). Συνιστάται επίσης, η χορήγηση κεφιξιμής, σιπροφλοξασίνης ή οφλοξασίνης. Σε περιοχές όπου δεν παρατηρούνται στελέχη γονοκόκκου ανθεκτικά στην πενικιλίνη, για τη θεραπεία είναι δυνατόν να χορηγηθεί αμοξικιλίνη (3 γρ.) ή αμπικιλίνη (3,5 γρ.) σε μία δόση από το στόμα.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται συγχρόνως και τετρακυκλίνη (δοξυκυκλίνη) για τη θεραπεία πιθανής λοίμωξης από χλαμύδια.

Μετά τη θεραπεία πρέπει να γίνεται καλλιέργεια του εκκρίματος της ουρήθρας για γονόκοκκο και ορολογική εξέταση του ασθενούς για σύφιλη. Η εμφάνιση στελεχών γονοκόκκου ανθεκτικών στα συνήθη για τη θεραπεία χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά έχει ανησυχήσει τις υγειονομικές υπηρεσίες διεθνώς και γι' αυτό επιβάλλεται η συνεχής παρακολούθηση του προβλήματος σε διεθνή κλίμακα και η έγκαιρος θεραπεία όλων των περιπτώσεων βλεννόρροιας με τη χορήγηση των καταλλήλων σε κάθε περίπτωση αντιβιοτικών. Στην Ελλάδα (περιοχή Αθηνών) έχουν απομονωθεί στελέχη γονοκόκκου τα οποία παράγουν β-λακταμάση.

Η **καταπολέμηση** της γονοκοκκικής λοίμωξης εξαρτάται κυρίως από τη διάγνωση της νόσου, τη θεραπεία των ασθενών, και την προσπάθεια εντοπισμού και θεραπείας των ατόμων τα οποία μετέδωσαν τη νόσο.

Μηνιγγιτιδόκοκκος – Ναϊσσέρια της μηνιγγίτιδας (*Neisseria meningitidis*)

Η μορφολογία του μηνιγγιτιδοκόκκου είναι όμοια με αυτή του γονοκόκκου. Καλλιεργείται σε θρεπτικά υλικά εμπλουτισμένα με αίμα, ορό αίματος ή ασκιτικό υγρό και σε ατμόσφαιρα CO₂ 5-10% και θερμοκρασία 37°C. Δεν αναπτύσσεται στους 22°C. Οι αποικίες του είναι μικρές, διαφανείς, έχουν διάμετρο περίπου 1 χιλ. Δίδουν θετική την αντίδραση της οξειδάσης. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος διασπά τη γλυκόζη και τη μαλτόζη με παραγωγή οξέος, αλλά δεν διασπά τη σακχαρόζη (Βλ. Πίν. 2-1). Είναι μικρόβιο πολύ ευαίσθητο, καταστρέφεται εύκολα από μικροβιοκτόνες ουσίες και με τη θέρμανση σε 55°C επί 5'. Οι περισσότεροι μηνιγγιτιδόκοκκοι έ-

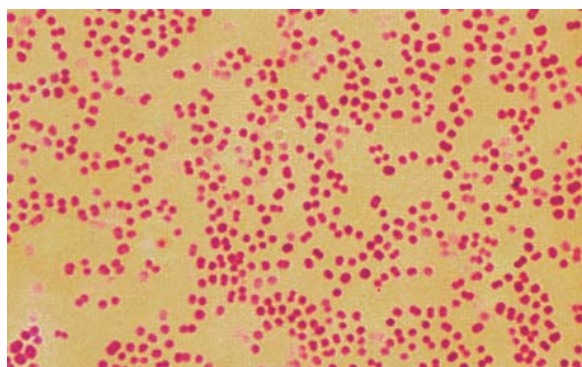
χουν έλυτρο από πολυσακχαρίτη (Εικ. 2-3).

Αντιγονική σύσταση. Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι ταξινομούνται ορολογικώς με αντιδράσεις συγκολλήσεως σε 13 ομάδες: A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W 135 και 29E. Για το σκοπό αυτό φέρονται στο εμπόριο κατάλληλοι συγκολλητικοί οροί. Οι σπουδαιότερες ορολογικές ομάδες που συνδέονται με νόσο στον άνθρωπο είναι οι A, B, C, Y και W-135.

Το ειδικό αντιγόνο με το οποίο διακρίνονται οι ομάδες αυτές είναι πολυσακχαρίτης του ελύτρου του μικροβίου. Ο ειδικός πολυσακχαρίτης της ομάδας A είναι πολυμερής ένωση φωσφορικής N-ακετυλο-O-ακετυλομαννοζαμίνης, ενώ της ομάδας C αποτελείται από N-ακετυλο-O-ακετυλονουραμινικό οξύ. Τα μηνιγγιτιδοκοκκικά αντιγόνα ανευρίσκονται στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε βαριές μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις. Η ανίχνευση των αντιγόνων αυτών εις το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι δυνατή με την τεχνική της αντίθετης ανοσοηλεκτροφορήσεως (με ορούς αντιμηνιγγιτιδοκοκκικούς), με ανοσοενζυμικές μεθόδους, με συγκόλληση σωματιδίων latex και με συ-συγκόλληση εναιωρήματος Σταφυλοκόκκου που έχει πρωτεΐνη A.

Οι μηνιγγιτιδόκοκκοι έχουν φίμπριες, όπως ο γονόκοκκος. Λιποπολυσακχαρίτης του μηνιγγιτιδοκόκκου είναι υπεύθυνος για τα τοξικά φαινόμενα που παρατηρούνται κατά τη λοίμωξη.

Υπάρχουν πρωτεΐνες οι οποίες διαιρούνται σε διάφορες τάξεις ανάλογα με το μοριακό τους βάρος στην εξωτερική μεμβράνη του μηνιγγιτιδοκόκκου. Όλα τα στελέχη έχουν πρωτεΐνες τάξεως 1, 2 ή 3. Με τη βοήθεια των πρωτεϊνών αυτών οι μηνιγγιτιδόκοκκοι όλων των ορολογικών ομάδων (που χαρακτηρίζονται από τον πολυσακ-



Εικόνα 2-3. Μηνιγγιτιδόκοκκος (χρώση Gram -).

χαρίτη του ελύτρου) διαιρούνται σε ορολογικούς τύπους και υποτύπους. Η τυποποίηση αυτή γίνεται με τη μέθοδο ELISA με τη βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων. Οι ορότυποι προσδιορίζονται με βάση τις πρωτεΐνες 2 και 3, και οι υπότυποι από την πρωτεΐνη 1 της εξωτερικής μεμβράνης.

Παθογόνος δράση. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος υπάρχει στον ρινοφάρυγγα υγιών ανθρώπων σε αναλογία 5-10% στους ενήλικες και μέχρι 20% σε νεαρά άτομα. Η μικροβιοφορία αυτή σε κλειστές κοινότητες είναι δυνατόν να ανέλθει μέχρι και 50% πριν από την εμφάνιση κρούσματος μηνιγγίτιδας.

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος είναι παθογόνος μόνο για τον άνθρωπο. Θύρα εισόδου των μικροβίων είναι ο ρινοφάρυγγας όπου μπορεί να εγκατασταθεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος χωρίς να προκαλεί συμπτώματα. Από τον ρινοφάρυγγα ο μηνιγγιτιδόκοκκος μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος και να προκαλέσει μηνιγγιτιδοκοκκαιμία με υψηλό πυρετό και αιμορραγικό εξάνθημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο μηνιγγιτιδόκοκκος εγκαθίσταται στις μήνιγγες. Η προκαλούμενη μηνιγγίτιδα εμφανίζεται αιφνιδίως με έντονη κεφαλαλγία, εμετούς και οπισθότονο. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι θολό και περιέχει μεγάλο αριθμό πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων και μηνιγγιτιδοκόκκους.

Η μηνιγγίτιδα αυτή, γνωστή ως επιδημική μηνιγγίτιδα, εμφανίζεται υπό μικροεπιδημική μορφή στους στρατιώτες και άλλα άτομα τα οποία διαβιούν συλλογικώς. Σποραδικές μορφές της νόσου αλλά και επιδημικές εξάρσεις, παρατηρούνται ιδιαίτερος στα παιδιά.

Σε περιπτώσεις οξείας λοιμώξεως με μηνιγγιτιδοκόκκο (μηνιγγιτιδοκοκκαιμία) παρατηρείται εκτός του πυρετού και του πετεχειώδους εξανθήματος, και θρόμβωση πολλών μικρών αγγείων σε διάφορα όργανα. Αιμορραγίες στα επινεφρίδια, είναι δυνατόν να προκαλέσουν οξεία ανεπάρκειά τους (σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen). Για τη διάσωση των ασθενών στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται ταχεία και επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση.

Δεν είναι γνωστό ποιοί είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη μιας απλής μικροβιοφορίας σε μικροβιαμία και μηνιγγίτιδα.

Ειδικά μικροβιοκτόνα αντισώματα είναι δυνατόν να αναστέλλουν την εξέλιξη αυτή. Η μικροβιαμία ενισχύεται από την έλλειψη μικροβιακού αντισώματος (IgM και IgG) ή έλλειψη ορισμένων κλασμάτων του συμπληρώματος (C5, C6, C7 ή C8).

Ανοσία στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη. Η ανοσία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ειδικών μικροβιοκτόνων αντισωμάτων στον ορό του αίματος. Τα αντισώματα αυτά αναπτύσσονται μετά από νόσηση κλινική, υποκλινική ή και μετά από εμβολιασμό και είναι ανοσία ειδική για τη συγκεκριμένη οροομάδα.

Διάγνωση. Για τη διάγνωση της μηνιγγίτιδας εξετάζεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Μετά την αρίθμηση των κυττάρων, τον προσδιορισμό του λευκώματος, του σακχάρου και των χλωριούχων, εξετάζονται μικροσκοπικά παρασκευάσματα από το ίζημα το οποίο λαμβάνεται μετά φυγοκέντρηση του ENY. Τα παρασκευάσματα χρωματίζονται με κυανό του μεθυλενίου και κατά Gram. Ανευρίσκονται καφεοειδείς Gram αρνητικοί διπλόκοκκοι, ενδοκυττάριοι και εξωκυττάριοι. Όταν έχει αρχίσει η θεραπεία με αντιβιοτικά δύσκολα ανευρίσκονται διπλόκοκκοι στο ENY. Σε όλες τις περιπτώσεις συνιστάται καλλιέργεια του υγρού σε σοκολατόχρουν άγαρ ή υλικό Thayer-Martin (με αντιβιοτικά) και επώαση σε 37°C εις ατμόσφαιρα 5-10% CO₂. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες δεν υπάρχουν τα κατάλληλα θρεπτικά υλικά, η καλλιέργεια μπορεί να γίνει σε υλικό Löffler ή με προσθήκη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε ζωμό με γλυκόζη. Η καλλιέργεια πρέπει να γίνεται αμέσως μετά τη λήψη του υγρού δια παρακέντησεως ή προτιμότερο κατά την παρακέντηση. Αποικίες μηνιγγιτιδοκόκκου αναγνωρίζονται στην καλλιέργεια με την αντίδραση οξειδάσης (την οποία δίδουν θετική όλες οι Ναϊσέριες). Η τυποποίηση γίνεται με τη ζύμωση σακχάρων (ο μηνιγγιτιδόκοκκος διασπά τη γλυκόζη και μαλτόζη με παραγωγή οξέος) και ορολογικώς με συγκολλητικές αντιδράσεις έναντι πολυδυνάμων και μονοδυνάμων ορών. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν στελέχη μηνιγγιτιδοκόκκου τα οποία δεν συγκολλώνται με τους υπάρχοντες αντιορούς (Πίν. 2-1).

Σε όλες τις περιπτώσεις μηνιγγίτιδας πρέπει

να γίνεται και αιματοκαλλιέργεια για διαπίστωση μικροβιαμίας. Για τη διαπίστωση μικροβιοφορίας γίνεται καλλιέργεια του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος το οποίο λαμβάνεται με βαμβακοφόρο στυλεό. Στις καλλιέργειες αυτές πρέπει να γίνεται διάκριση των μηνιγγιτιδοκόκκων από άλλες Ναϊστέριες σαπροφυτικές οι οποίες υπάρχουν στον ρινοφάρυγγα (Βλέπε Πίν. 2-1). Ιδιαίτερος πρέπει να γίνεται διάκριση από τη *Neisseria lactamica* η οποία διασπά τα ίδια σάκχαρα όπως και ο μηνιγγιτιδοκόκκος, αλλά επί πλέον διασπά τη λακτόζη.

Θεραπεία. Για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας χορηγείται ενδοφλεβίως πενικιλίνη G. Σε άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη μπορεί να χορηγηθεί χλωραμφενικόλη ή κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς. Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά τη διαπίστωση της νόσου. Η θεραπεία με αντιβιοτικά πρέπει να συνοδεύεται και από άλλα θεραπευτικά μέσα ιδίως στις βαριές περιπτώσεις της νόσου (χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, κορτικοστεροειδών κ.λπ.).

Μετά την αποθεραπεία χορηγείται και ριφαμπικίνη επί δύο ημέρες, για εξάλειψη της μικροβιοφορίας (όπως αναφέρεται παρακάτω).

Επιδημιολογία - Προφύλαξη. Η επιδημική μηνιγγίτιδα εμφανίζεται συνήθως κατά επιδημικά κύματα ή και σποραδικά στο μεσοδιάστημα μεταξύ των επιδημιών. Προσβάλλονται κυρίως τα παιδιά, και η νόσος εμφανίζεται κατά το χειμώνα και την αρχή της άνοιξης. Αύξηση σποραδικών κρουσμάτων παρατηρείται κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης και πιθανώς οφείλεται σε ελάττωση της τοπικής αντίστασης στο ρινοφάρυγγα από τις βλάβες που προκαλεί ο ιός της Γρίπης. Κατά τις μη επιδημικές περιόδους, η αναλογία των ρινοφαρυγγικών φορέων μηνιγγιτιδοκόκκων κυμαίνεται από 5-30%. Κατά τη διάρκεια επιδημιών η αναλογία είναι δυνατόν να υπερβαίνει το 50% και να ανέρχεται σε 70-80%. Η αύξηση αυτή παρατηρείται πριν από την εμφάνιση των κρουσμάτων της νόσου.

Προς αποφυγή επεκτάσεως των επιδημιών και εμφανίσεως δευτερογενών κρουσμάτων εφαρμόζονται διάφορα προφυλακτικά μέτρα. Στο παρελθόν χορηγούντο με επιτυχία σουλφοναμίδες. Λόγω όμως της εμφάνισης στελεχών μηνιγγιτιδοκόκκου ανθεκτικών στις σουλφοναμί-

δες συνιστάται, σήμερα, η χορήγηση ριφαμπικίνης 600 χιλ. δύο φορές την ημέρα για τους ενήλικες, 10 χιλ./Kg δύο φορές την ημέρα για παιδιά ηλικίας 1 έτους-12 ετών και 5 χιλ./Kg δύο φορές την ημέρα επί 2 ημέρες για παιδιά μικρότερα του 1 έτους. Η χημειοπροφύλαξη αυτή πρέπει να δοθεί σε όλα τα άτομα τα οποία είχαν επαφή με τον ασθενή μέχρι και 7 ημέρες πριν από τη διάγνωση της νόσου.

Άτομα του περιβάλλοντος των ασθενών κινδυνεύουν ιδιαίτερα να μολυνθούν και να ασθενήσουν. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι 100 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το 1/3 των δευτερογενών περιπτώσεων της νόσου συμβαίνει τις πρώτες 4 ημέρες από την εισαγωγή του αρχικού κρούσματος στο νοσοκομείο. Ιδιαίτερος κινδυνεύουν τα πρόσωπα της οικογενείας, οι συμμαθητές του ασθενούς ή το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό το επιφορτισμένο με τη θεραπεία των ασθενών και το οποίο ασχολήθηκε με τη διασωλήνωση και την ανάνηψη των ασθενών, είχε στενή επαφή και μολύνθηκε με τις αναπνευστικές εκκρίσεις του ασθενούς. Όλα αυτά τα άτομα πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη. Άλλα μέτρα τα οποία λαμβάνονται για την πρόληψη επεκτάσεως της νόσου είναι η αποφυγή στενής επαφής μεταξύ ατόμων σε πληθυσμό με υψηλή μικροβιοφορία. Γι' αυτό χρειάζεται καλός αερισμός των χώρων διαβίωσης και εργασίας και αραίωση των ατόμων τα οποία διαβιούν σε κοινούς θαλάμους.

Στη χώρα μας λοιμώξεις προκαλεί συνήθως ο μηνιγγιτιδοκόκκος ομάδας B. Επιδημίες εκτεταμένες μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας παρατηρούνται στην Αφρική, νοτίως της Σαχάρας.

Εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου. Έχουν παρασκευασθεί και χρησιμοποιούνται εμβόλια κατά των οροομάδων A και C του μηνιγγιτιδοκόκκου. Τα εμβόλια αυτά παρασκευάζονται από κεκαθαρωμένο πολυσακχαρίτη του μικροβιακού ελύτρου και προκαλούν ειδική ανοσία έναντι των αντιστοίχων ομάδων του μηνιγγιτιδοκόκκου. Η διάρκεια της ανοσίας την οποία προκαλούν τα εμβόλια αυτά είναι 3 χρόνια.

Προστατεύουν καλύτερα παιδιά μεγαλύτερα των 18 μηνών και νέους ενήλικες.

Ο πολυσακχαρίτης της ομάδας Β έχει μικρή αντιγονική ειδικότητα και δεν είναι κατάλληλος για παρασκευή εμβολίου.

Τα πολυσακχαριτικά αντιμηνιγγιτιδοκοκκικά εμβόλια δεν συνιστώνται να συμπεριληφθούν μεταξύ των υποχρεωτικών εμβολίων, όταν ο κίνδυνος της λοίμωξης σε μία χώρα είναι μικρός. Επιβάλλεται όμως η χρήση των εμβολίων Α και C για την καταπολέμηση επιδημιών από μηνιγγιτιδόκοκκο της αντίστοιχης ομάδας. Ο εμβολιασμός είναι δυνατόν να γίνεται παράλληλα με τη χημειοπροφύλαξη με αντιβιοτικό στα μέλη των οικογενειών των ασθενών. Τούτο δικαιολογείται διότι το ήμισυ των δευτερογενών κρουσμάτων μέσα στην οικογένεια εμφανίζεται 5 ημέρες μετά από το αρχικό κρούσμα της νόσου. Το διάστημα αυτό είναι αρκετό για την ανάπτυξη ανοσίας με το εμβόλιο εάν η χημειοπροφύλαξη δεν ήταν επιτυχής. Το εμβόλιο χορηγείται με ένεση σε μία μόνο δόση. Ο εμβολιασμός εγκύων γυναικών αποφεύγεται.

Άλλα είδη ναϊσσεριών

Ναϊσσερία η ξηρά (*Neisseria sicca*). Βρίσκεται στη φυσιολογική χλωρίδα των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, ιδιαίτερα στο ρινοφάρυγγα.

Ναϊσσερία η ξανθή (*N. flava*) και **Ναϊσσερία η ξανθίζουσα** (*N. flavescens*). Ευρίσκονται επίσης στην αναπνευστική οδό. Σχηματίζουν κίτρινες ή υποκίτρινες αποικίες στο άγαρ.

Ναϊσσερία η βλενωδής (*N. mucosa*). Ευρίσκεται στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, αλλά οι αποικίες της είναι άχρωμες.

Τα είδη των Ναϊσσεριών αυτών γενικώς δεν

είναι παθογόνα, σε σπάνιες όμως περιπτώσεις προκαλούν μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα. Μερικές ιδιότητες δια των οποίων διακρίνονται από τις παθογόνες Ναϊσσερίες φαίνονται στον πίνακα 2-1.

Moraxella (branhamella)

Το γένος αυτό περιλαμβάνει τη Μοραξέλλα την καταρροϊκή. Παλαιότερα ονομαζόταν *Branhamella catarrhalis* ή Ναϊσσερία καταρροϊκή. Βρίσκεται ως σαπρόφυτο στο ρινοφάρυγγα. Είναι Gram αρνητικός διπλόκοκκος με τη μορφολογία Ναϊσσεριών. Αναπτύσσεται σε αιματούχο ή σοκολατόχρουν άγαρ σε ατμόσφαιρα 5-10% CO₂. Δεν διασπά τη γλυκόζη, τη μαλτόζη και τη σακχαρόζη και παράγει δεσοξυριβονουκλεάση (DNAάση). Δίνει θετική την αντίδραση της οξειδάσης και παράγει βουτυρική εστεράση.

Αν και ανευρίσκεται στα ανώτερα τμήματα των αναπνευστικών οδών υγιών ανθρώπων είναι δυνατόν να προκαλέσει διάφορες λοιμώξεις, όπως οξεία μέση πυώδη ωτίτιδα, οξεία παραρρινοκολπίτιδα και βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις, ιδιαιτέρως σε πάσχοντες από χρόνια πνευμονικά νοσήματα.

Έχει περιγραφεί επίσης ως αίτιο μηνιγγίτιδας, ενδοκαρδίτιδας, ουρηθρίτιδας, επιπεφυκίτιδας και μικροβιαμίας σε πάσχοντες από νοσήματα του αίματος ή ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Για τη θεραπεία συνιστάται η χορήγηση κεφαλοσπορινών (Cefaclor, cefuroxime, cefotaxime), ερυθρομυκίνης, τετρακυκλίνης, χλωραμφενικόλης ή αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος.

Βιβλιογραφία

- Gray L.D. and Fedorko D.P. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:130-145.
- Καβαλιώτης Ι. και συν. Επιζήτηση των οροομάδων της *Neisseria meningitidis* στη Β. Ελλάδα και συσχετίσ τους με διάφορους παραμέτρους του νοσήματος. *Ελλ Ιατρ* 1992, 58:236-241.
- Κόχειλας Λ, Παπαδάκης Ε, Χουρμούζης Χ και συν. Μηνιγγιτιδοκοκκική σηπτική καταπληξία με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (σύνδρομο Waterhouse - Friderichsen). *Ιατρική* 1995, 67:72-76.
- Moyes H. and Young H. Epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae*: A comparative analysis of three monoclonal antibody serotyping panels. *Eur J Epidemiol* 1991, 7:311-319.
- Raffel C., Ellis-Pegler R.B. Short course treatment of meningococcal disease *Infect Dis Clin Pract* 1998, 7: No 8.
- Scholten Rob J.P.M., Bijlmer HA, Poolman J.T. et al. Meningococcal disease in the Netherlands 1958-1990: A Steady increase in the incidence since 1982. Partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1992, 16:237-246.
- Tenover F.C. Antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria meningitidis*. *Clin Microbiol Newsletter* 1993, 15: 37-38.
- Tzanakaki G., Blackwell C.C., Kremastinou J. et al. Sero-

groups, serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis* isolated from patients and carriers in Greece. *J Med Microbiol* 1993, 38.

Wong J.D. Pathogenic “Non pathogenic” *Neisseria* spp. *Clin Microbiol Newsletter* 1994, 16:41-44.