



<u>Bolezen</u>	<u>Bakterija</u>	<u>Vektor - Gostitelj</u>	
RMSF (mrzlica Skalnega gorovja)	<i>R. rickettsii</i>	Klop	Klop, glodalci
Erlizioza - HME	<i>E. chaffeensis</i>	Klop	Srnjad
Anaplazmoza - HGE	<i>A. phagocytophilum</i>	Klop	???
Rikecijske koze	<i>R. akari</i>	Pršica	Glodalci, pršice
Cucugamuši	<i>O. tsutsugamushi</i>	Pršica	Pršica, glodalci
Epidemična Pegavica (tifus)	<i>R. prowazekii</i>	Uš	Človek
Endemična pegavica (podganja pegavica)	<i>R. typhi</i>	Bolha	Glodalci
Mrzlica Q	<i>C. burnetti</i>	Klop?	Govedo, divjad drobnica

## Rikecije

### Razmnoževanje

- Okužijo endotelij malih krvnih žil – inducirajo fagocitozo
- Liza fagosoma in vstop v citoplazmo - fosfolipaze
- Razmnoževanje
- Sproščanje

The diagram illustrates the following steps: 1. Rickettsia (Rikecija) approaches the Endoteljska celica (endothelial cell). 2. Indukcija fagocitoze (induction of phagocytosis) occurs. 3. Izhod iz fagosoma (exit from the phagosome) into the cytoplasm. 4. Brstenje (budding) of the rickettsia from the cell membrane, with *R. prowazekii* and *O. tsutsugamushi* specifically noted.

### Skupine rikecij glede na antigensko zgradbo

<b>SKUPINA MRZLIC:</b>		
<i>R. rickettsii</i>	Mrzlica Skalnega pogorja (RMSF)	ZDA
<i>R. akari</i>	Rikecijske koze	ZDA, SZ
<i>R. conorii</i>	Sredozemska mrzlica	Sredozemlje, Afrika, Indija, JZ Azija
<i>R. sibirica</i>	Sibirski klopna mrzlica	Sibirija, Mongolija, Severna Kitajska
<i>R. australis</i>	Avstralska klopna mrzlica	Avstralija
<i>R. japonica</i>	Orientalna mrzlica	Japonska
<b>SKUPINA PEGAVIC:</b>		
<i>R. prowazekii</i>	Epidemična pegavica	Južna Amerika in Azija
	Brill-Zinsserjeva bolezen	svet
	Sporadični tifus	ZDA
<i>R. typhi</i>	Endemična pegavica	svet
	Podganja pegavica	
<b>SKUPINA CUCUGAMUŠI:</b>		
<i>O. tsutsugamushi</i>	Cucugamuši	Azija, Avstralija, Pacifik

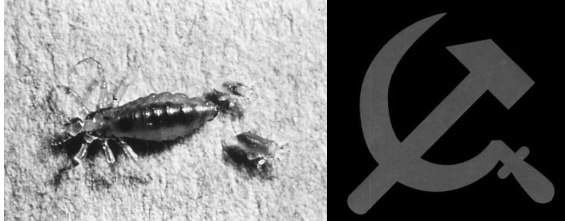
### Patogeneza in imunost

- Poškodba gostiteljskih celic
  - Poškodba kapilar-propustnost žil (izpuščaj)
  - Poškodba organov in tkiv
- Humoralno in celično posredovana imunost pomembna pri okrevanju
  - Opsonizacija s protitelesi-uniči bakterije
  - Razvoj celično posredovane imunosti

## SKUPINA PEGAVIC

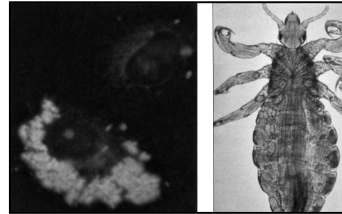
*If communism does not destroy the louse, the louse will destroy communism.*

Vladimir Iljič Lenin



### *Rickettsia prowazekii*

- Epidemična pegavica (epidemični tifus)
- Brill-Zinsserjeva bolezen

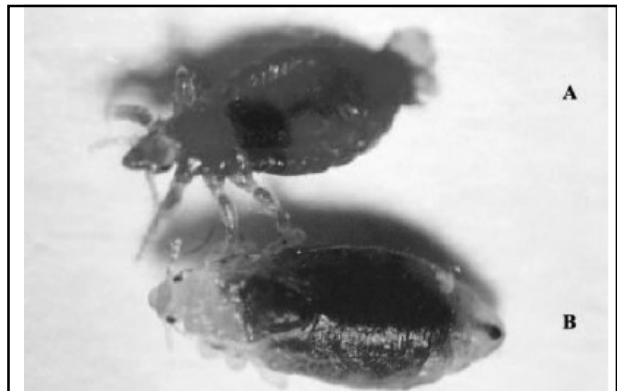


Fluorescentno barvanje s Pt

Vektor - uš

### Epidemiologija - Epidemična pegavica

- Združena s slabimi higienskimi pogoji
  - Vojna, lakota, beda, prenaseljenost
- Vektor – človeška uš
  - Rikecije so **v iztrebkih uši**, patogene tudi za uši
- Rezervoar
  - Primarno ljudje (epidemična oblika)
  - Ni transovarialnega prenosa
- **Sporadična bolezen** na SV ZDA
  - Rezervoar leteče veverice (samo ZDA)
    - Vektor – bolhe veveric



### Bergen-Belsen koncentracijsko taborišče aprila 1945



### Klinični sindrom - Epidemična pegavica

- Inkubacija približno 1 teden
- Nenaden izbruh temperature, mrzlica, glavobol in mialgija
- Čez 1 teden izpuščaj
  - Makulopapularen, ki se razvije v petehialen ali hemoragičen
  - Najprej na trupu in se širi na okončine (centrifugalno širjenje)
- Zapleti
  - Miokarditis, otrplost, delirij
- Okrevanje je dolgotrajno (več mesecev)
- Visoka smrtnost (60-70%)

## Brill-Zinsserjeva bolezen

- Reaktivacija epidemične pegavice
  - Pogosta pri bolnikih iz II. svetovne vojne
- Bolezen podobna epidemični pegavici, vendar blažja
- Izpuščaj je redek
- Nujno potrebna lab. potrditev suma diagnoze

## Laboratorijska diagnoza - *R. prowazekii*

- Izolacija mikroba mogoča, vendar **nevarna!**
- Serološka diagnostika
  - Dokaz Pt s posredno imunofluorescenco (IFA)
  - Epidemična pegavica - IgM sledijo IgG Pt
  - Brill-Zinsser – visok nivo IgG anamnestični odgovor

## Zdravljenje, preprečevanje in nadzor *R. prowazekii*

- Tetraciklin in kloramfenikol
- Nadzor nad pojavom uši (insekticidi)
- Cepivo – za visoko ogrožene populacije

## *Rickettsia typhi*

Endemična pegavica ali podganja pegavica

## Epidemiologija endemične pegavice

- Razširjena po celem svetu
- Vektor – podganja bolha
  - Bakterija v iztrebkih bolh
- Rezervoar - podgane
  - Ni transovarialnega prenosa
  - Naravni krog – podgana-bolha-podgana
- Okužba človeka naključna

## Klinični sindrom – Endemična pegavica

- Inkubacijska doba 1 - 2 tedna
- Nenaden izbruh temperature, mrzlica, glavobol in mialgija
- Izpuščaj pri večini bolnikov
  - Začne na trupu in se širi na okončine
- Blaga bolezen – izzveni brez zdravljenja

## Laboratorijska diagnoza - *R. typhi*

- Serološka diagnostika
  - Dokaz spec. protiteles z IFA

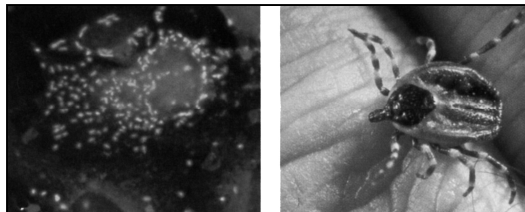
## Zdravljenje, preprečevanje in nadzor *R. typhi*

- Tetraciklin in kloramfenikol
- Nadzor nad rezervoarji – glodalci (podgane)

## SKUPINA MRZLIC

## *Rickettsia rickettsii*

- RMSF – Mrzlica Skalnega gorovja

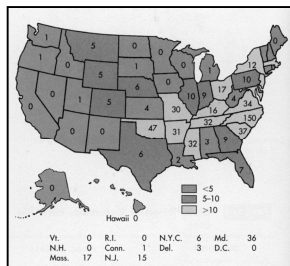


Fluorescentno barvanje s Pt

Vektor – *Dermacentor andersoni* in *D. variabilis*

## Epidemiologija RMSF

- Najpogostejša riketioza v ZDA
- ZDA
  - 400 -700 primerov letno
  - Centralna ZDA



## Klinični sindrom - RMSF

- Inkubacijska doba - 2 do 12 dni
- Nenaden izbruh vročine, mrzlica, glavobol in mialgija
- Pojav izpuščaja 2 -3 dni kasneje pri večini (90%) bolnikov
  - Izpuščaj začne na dlaneh in stopalih in se širi na trup (centripetalno širjenje)
  - Makulopapularen izpuščaj s petehijami ali hemoragijami

## Izpuščaj pri RMSF



## Klinični sindrom - RMSF

- Inkubacijska doba - 2 do 12 dni
- Nenaden izbruh vročine, mrzlica, glavobol in mialgija
- Pojav izpuščaja 2-3 dni kasneje pri večini (90%) bolnikov
  - Izpuščaj začne na dlaneh in stopalih in se širi na trup (centripetalno širjenje)
  - Makulopapularen izpuščaj s petehijami ali hemoragijami
- Zapleti zaradi vseobsežnega vaskulitisa
  - Gastrointestinalni, respiratorni, koma, ledvična odpoved
  - Pogostejši kadar ni izpuščaja
- Smrtnost pri nezdravljenih bolnikih - 20%

## Laboratorijska diagnoza - *R. rickettsii*

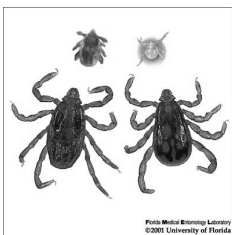
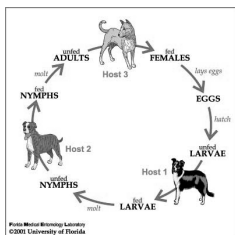
- Klinični podatki - sum
- IFA test s spec. Pt v bioptičnih vzorcih
- PCR testi - referenčni laboratoriji
- Serološki testi (posredno dokazovanje Pt)
  - Test posredne imunofluorescence (IFA)
  - Metoda lateksne aglutinacije

## Zdravljenje, preprečevanje in nadzor RMSF

- Tetraciklin in kloramfenikol
  - Takojšnje zdravljenje zmanjša obolenost in smrtnost
- Ni cepiva
- Preprečevanje vbodov klopov (zaščitna obleka, repelenti)
- Takojšnje odstranjevanje prisesnih klopov
- Ni mogoče nadzirati naravnih gostiteljev

## *Rickettsia conorii*

- Sredozemska mrzlica (MSF)



## Epidemiologija MSF

- Bolezen prvič opisana leta 1910 v Tunisu
- Razširjena ob Mediteranu (tudi na Hrvaškem), Črnem morju, v Indiji in pod-Saharskem delu Afrike
- Povzročitelja prenaša *Rhipicephalus sanguineus* (pasji klop)
- Večina primerov v poletnih mesecih
- Najpogosteje zbolevalo moški nad 60 in do 10 leta starosti

## Klinični sindrom mediteranske mrzlice

- Inkubacijska doba - 6 dni
- Nenaden izbruh vročine, mrzlica, glavobol in mialgija
- **Eshar** – 50 do 70 % primerov – odraz lokalnega razmnoževanja rikacij (vnetna reakcija, ishemija)
- Pojav izpuščaja 4 dni po pojavu simptomov (97%)
  - Generaliziran makulopapulozni izpuščaj ne zajame obraza

- Zapleti – maligna oblika MSF (6% primerov)
  - Ogroženi predvsem starejši od 60 let, alkoholiki, diabetiki
  - purpurni izpuščaj, pogosta večorganska prizadetost
- Smrtnost pri nezdravljenih bolnikih – 2,5%

## *Rickettsia conorii* - eshar



## *Rickettsia conorii* - izpuščaj



## Laboratorijska diagnoza - *R. conorii*

- Dokaz rikacij v biopsiji (tache noir)
- **Izolacija** v celični kulturi – **nevarna!**
- **PCR** diagnostika:
  - v biopsijskih vzorcih
  - odličen vzorec je **biopsija** tache noir
  - Iz vzorca **krvi** v akutni fazi
  - Iz vzorcev klopov
- **Serološki testi** (posredno dokazovanje Pt)
  - Test posredne imunofluorescence (**IFA**)
  - Nužen odvzem parnega vzorca (več kot 15 dni po začetku kliničnih znakov)

## Zdravljenje, preprečevanje mediteranske mrzlice

- Tetraciklin
  - Takojšnje zdravljenje zmanjša obolevnost in smrtnost
- Ni cepiva
- Preprečevanje vbodov klopov (zaščitna obleka, repelenti)
- Takojšnje odstranjevanje prisesanih klopov
- Ni mogoče nadzirati naravnih gostiteljev

## *Rickettsia africae*

- Bolezen: Afriška klopna mrzlica
- Geografsko razširjena v podsaharski Afriki – Zimbabve, Južna Afrika
- Simptomi zelo podobni Sredozemski vročici
- Obolijo **popotniki**
- Značilnosti: več ugrizov klopov (*Amblyomma*), več esharjev
- Diagnostika: serološka – odvzem vsaj 3 tedne po okužbi
- Zdravljenje: tetraciklini

### *Rickettsia akari*

- Rikecijske koze

### Epidemiologija – Rikecijske koze

- Sporadične okužbe v ZDA
- Vektor – hišna pršica
- Rezervoar – pršica (transovarialen prenos) in hišne miši
- Okužba človeka naključna

### Klinični sindrom –Rikecijske koze

- Faza I (1 teden inkubacijska doba)
  - papule na mestu vboda
  - Oblikovanje “eshar-ja”
- Faza II (1 -3 tedne kasneje)
  - Nenaden izbruh vročine, glavobol in mialgija
  - Generaliziran izpuščaj - papulovezikularen, kraste
- Blaga bolezen; redko smrtna

### Laboratorijska diagnoza - *R. akari*

- Izključno v referenčnih laboratorijih

### Zdravljenje, preprečevanje in nadzor *R. akari*

- Tetraciklin in kloramfenikol
- Nadzor nad populacijo miši

### SKUPINA CUCUGAMUŠI



## *Orientia tsutsugamushi*

- Cucugamuši ali grmičevska mrzlica
- Japonsko “*tsutsuga*” = majhni in nevarni in “*mushi*” = stvar, bitje
- “*Scrub*” - grmičevje

## Epidemiologija - Cucugamuši

- Vektor – pršice (larve pršic)
- Rezervoar - pršice in podgane
  - Transovarialen prenos
  - Naravni krog – podgana-pršica-podgana
- Okužba človeka naključna

## Klinični sindrom - Cucugamuši

- Inkubacijska doba - 1 to 3 tedne
- Nenaden izbruh temperature, mrzlica, glavobol in mialgija
- Makulopapularen izpuščaj
  - Začne na trupu in se širi na okončine
- Smrtnost je nizka

## Laboratorijska diagnoza – *O. tsutsugamushi*

- Serološka

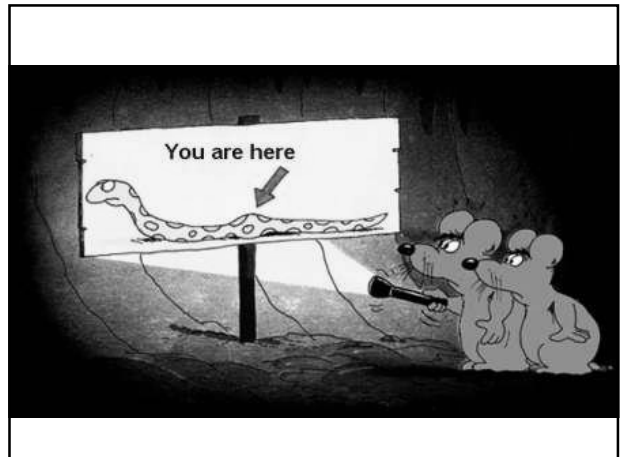
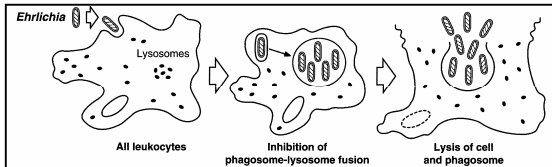
## Zdravljenje, preprečevanje in nadzor *O. tsutsugamushi*

- Tetraciklin in kloramfenikol
- Preprečevanje izpostavljanja pršicam

## Erlhije in Anaplazme

## Razmnoževanje erlihij

- Okužba levkocitov - fagocitoza
- Inhibicija fagosoma – fuzija lizosoma
- Rast v fagosomu - Morula
- Liza celice



## Epidemiologija erlihioze in anaplazmoze

Vrsta	Bolezen	Vektor -klop	Gostitelj	Geografska razširjenost
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Humana anaplazmoza	<i>Ixodes ricinus</i>	Srnjad, jelenjad, glodalci, prežvekovalci	Evropa, ZDA, J. Amerika, Azija, Afrika
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Humana monocitna erlihioza	<i>Amblyomma americanum</i>	Ljudje, psi, glodalci	ZDA, Azija
<i>Ehrlichia ewingii</i>	Granulocitna erlihioza psov	<i>Amblyomma americanum</i>	Psi, ljudje	ZDA

## *Ehrlichia chaffeensis*

- Humana monocitna erlihioza



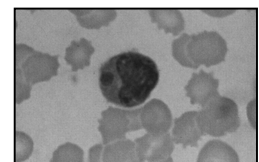
Vektor - Klop

## Klinični sindrom - Humana Monocitna Erlihioza

- Nenaden izbruh temperature, mrzlica, glavobol in mialgija
- Ni izpuščaja pri večini (80%) bolnikov
- Levkopenija
- Nizka smrtnost (10 %)

## Laboratorijska diagnoza - *E. chaffeensis*

- Mikroskopsko opazovanje krvnih razmazov - morule (redko, nespecifično)
- Kultivacija iz krvi v akutni fazi
- Najprimernejša je serološka diagnostika (IFA)
- Detekcija DNA - PCR



### *Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum*

- Humana granulocitna erlihoza (HGE)  
– pravilno **humana granulocitna anaplazmoza**

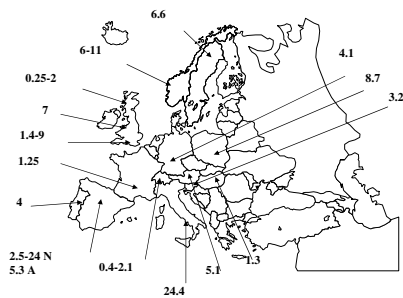


Vektor - Klop

### Klinični sindrom - HGE

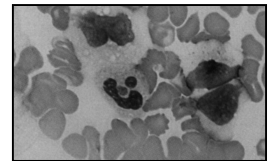
- Nenaden izbruh temperature, mrzlica, glavobol, artralgiya
- Izpuščaja ni pri večini (80%) bolnikov
- Levkopenija, trombocitopenija in rahlo povišanje jeternih encimov
- Smrtnost nizka (< 5 %)

### Prevalenca *A. phagocytophilum* v klopih vrste *I. ricinus*



### Laboratorijska diagnoza – *A. phagocytophilum*

- Mikroskopsko opazovanje krvnih razmazov – redko vidne morule
- Kultivacija iz krvi v akutni fazi
- Serološka diagnostika – najprimernejša (IFA)
- Detekcija DNA - PCR



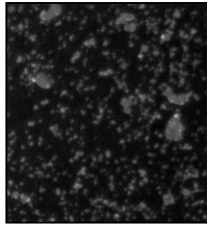
### Zdravljenje, preprečevanje in nadzor HGE

- Doksiciklin
- Izogibanje vbodom klopov

### Koksiela

## *Coxiella burnetti*

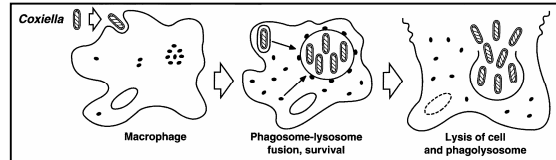
- Mrzlica Q



Fluorescentno  
barvanje s Pt

## Razmnoževanje *Coxiella burnetti*

- Okužba makrofagov
- Preživetje v fagolizozomu
- Razmnoževanje
- Liza celice



## Patogeneza in imunost – Mrzlica Q

- Inhalacija okuženih aerosolov
- Razmnoževanje v pljučih in širjenje v druge organe
- Pljučnica in granulomatozni hepatitis pri hujših bolnikih
- Kronične oblike bolezni - pomembna vloga imunskih kompleksov v imunopatogenezi
- Celična imunost pomembna pri okrevanju

## Patogeneza in imunost

- Fazne variante - LPS
  - Akutna oblika bolezni – Protitelesa proti antigenu faze II
  - Kronična oblika bolezni – Protitelesa proti antigenom obeh faz; vendar je nivo (titer) protiteles proti Atg faze I višji kot proti Atg faze II

## Epidemiologija – Mrzlica Q

- Mikroorganizem stabilen v okolju - “spore like”
- Inficira številne živali: ovce, koze, govedo, mačke
- Visoka koncentracija mikroorganizma v **placenti** okuženih živali (placenta abortiranih živali vir okužbe za človeka)
- **Perzistira v okolju** (zemlja, prašni delci)
- Najdemo jih v mleku okuženih živali
- Ni artropodnega vektorja – klopi?!
- Bolezen najpogostejša pri veterinarjih, kmetih in delavcih v klančnicah

## Klinični sindrom – Mrzlica Q

- **Akutna mrzlica Q**
  - Blaga ali asimptomatska
  - vročina, mrzlica, glavobol in mialgija
  - Respiratorni simptomi so običajno blagi (atipična pljučnica)
  - Hepatomegalija in splenomegalija
  - Histološko - granulomatoza v jetrih
- **Kronična mrzlica Q**
  - Značilno se kaže kot endokarditis na prizadetih srčnih zaklopkah
  - Slaba prognoza

### Laboratorijska diagnoza - *C. burnetti*

- Serološka diagnostika
  - **Akutna** bolezen – Pt proti antigenu faze II
  - **Kronična** bolezen - Pt proti antigenoma faze I in II, vendar je titer Pt proti antigenu faze I višji
- Dokaz DNA – PCR (endokarditis – zaklopke)

### Zdravljenje, preprečevanje in nadzor mrzlice Q

- **Akutna** mrzlica Q - tetraciklin 7 do 10 dni po prenehanju vročine
- **Kronična** mrzlica Q - kombinacija tetraciklina in kinolona – zdravljenje mora trajati **18 mesecev**
- Cepivo za visoko rizične skupine – samo v Avstraliji in ZDA