



**Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Cátedra I**

Chlamydia, Chlamydophila Mycoplasma, Ureaplasma

Objetivos

- Conocer la estructura de las bacterias de estos Géneros.
- Conocer como causan las diferentes patología.

PARTE 2

Diapositivas, Texto: https://www.fmed.uba.ar/departamentos_y_catedras/departamento-de-microbiologia/materia-microbiologia-1

Dra. Mariana Catalano

***Chlamydia trachomatis* A, B, Ba, C**

A diferencia de *C. trachomatis* D-K y L1-L3, las cepas de las A-C carecen de los genes para la síntesis de triptófano a partir de indol por lo tanto dan infecciones crónicas a pesar de la presencia de flora normal acompañante.



Chlamydia trachomatis A, B, Ba, C

Tracoma

La enfermedad puede dividirse en 2 etapas:

tracoma activo: una conjuntivitis folicular de la conjuntiva tarsal (párpado superior), acompañada de una descarga mucoide o acuosa. Puede resolverse espontáneamente. Con frecuencia existe sobre-infecciones por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella* spp, adenovirus o *Molluscum contagiosum*.

Si no se trata la enfermedad evoluciona hacia la fase crónica: cicatrices en la conjuntiva. Las cicatrices pueden deformar el párpado y las pestañas entran en contacto con el globo ocular (entropión), dando como resultado una abrasión en la conjuntiva y córnea (triquiasis). El daño continuo de la córnea genera disminución de visión y ceguera en último término.



Chlamydia trachomatis A, B, Ba, C



conjuntivitis folicular de la conjuntiva tarsal

A



B



C



D



**A) Tracoma activo en niños (B) Cicatrizaciones de la conjuntiva tarsal
(C) Entropión y triquiasis (D) Ceguera con entropión y triquiasis.**



Chlamydophila pneumoniae

Único Reservorio: el hombre
Neumonía y bronquitis
Implicada en sinusitis, faringitis y en
Enfermedades crónicas: asma intrínseca, arteriosclerosis, la
sarcoidosis y la enfermedad de Alzheimer.



Chlamydophila pneumoniae

La mayoría de las neumonías causadas por *C. pneumoniae* son leves, pueden ser autolomitadas y difíciles de diferenciar clínicamente de *Mycoplasma pneumoniae*.

RX de tórax muestra infiltrados intersticiales

Pero la consolidación lobular y derrame pleural también pueden ocurrir

***C. pneumoniae* ha sido aislada de empiemas pulmonares y puede ocasionar falla respiratoria.**



Chlamydophila pneumoniae

Enfermedades crónicas

Resistente al insulto inmune, hasta que la respuesta inmune se agote. Cuando los niveles de triptófano vuelven a la normalidad en la vacuola de inclusión se retoma la replicación activa.

La inducción de iNOS y obviamente la depleción de hierro conducen a la persistencia pero la morfología de las aberraciones en los CR son diferentes.

El óxido nítrico (NO) que se produce por acción de iNOS es a partir de la arginina de la célula huésped. *Chlamydophila pneumoniae* es sensible a la arginina, inhiben su desarrollo, por lo tanto naturalmente codifica distintos sistemas para eliminar la arginina de la célula huésped hecho que conlleva a una menor producción de NO.



Chlamydophila psittaci

El hombre generalmente adquiere la infección de pájaros sintomáticos o asintomáticos (loros, palomas, cotorras). Se adquiere por inhalación de polvo de la jaula contaminado con heces y orina, o del polvo que se despidie del plumaje. También puede producirse por picaduras por los pájaros infectados.

Infección zoonótica



El contagio inter-humano es posible aunque muy poco frecuente.

De acuerdo al Ministerio de Salud: Los contactos de la persona enferma (familiares o compañeros de trabajo) deben ser controlados para identificar la aparición de síntomas en forma precoz. - <http://www.msal.gob.ar/index.php/component/content/article/48/190-psitacosis#sthash.Jo1MrhC7.dpuf>



Chlamydophila psittaci

Ingreso por vía aérea, pasa a sangre



Infecta células del sistema mononuclear



Vía hematogena se disemina a pulmón y otros órganos

Tropismo por alveolos pulmonares:

✓ proliferación y descamación de los neumocitos alveolares

Forma asintomática o leve, cuadro seudo-gripal

Forma de neumonía grave : comienzo insidioso o súbito, fiebre alta y escalofríos. Tos seca tardía.

SNC : meningitis a líquido claro



Mollicutes

Clasificación	N ° de Especies conocidas	Tamaño del genoma en Kb	Requieren colesterol	Propiedades	Habitat
Orden I					
<i>Mycoplasmatales</i>					
Familia I:					
<i>Mycoplasmataceae</i>					
Género I: <i>Mycoplasma</i>	102	580-1,350	Si	Crecimiento óptimo 37°C	Humanos Animales
Género II: <i>Ureaplasma</i>	6	760-1,170	Si	Hidrolizan la urea	Humanos Animales

Entomoplasmas, Mesoplasmas, Spiroplasmas, Acholeplasmas, Asteroleplasmas, y Anaeroplasmas



Mycoplasma y Ureaplasma

La clase Mollicutes está formada por las bacterias más pequeñas de vida libre.

La familia *Mycoplasmataceae* incluye los géneros *Mycoplasma* y *Ureaplasma* que poseen especies que colonizan y/o causan patologías en el hombre).

El género *Mycoplasma* cuenta con más de 190 especies, de las cuales 12 son las más frecuentemente encontradas dentro de la flora normal del hombre.

2 causan patologías: *M. pneumoniae* y *M. genitalium*.

Mycoplasma hominis se comporta como patógeno oportunista.

En el género *Ureaplasma*, 2 de sus 6 especies forman parte de la flora genitourinaria y también se comportan como patógenos oportunistas: *U. urealyticum* y *U. parvum*.



Mycoplasma *Ureaplasma*

Bacterias extra-celulares

El genoma más pequeño de las bacterias de vida libre.

Carecen de pared celular.

Membrana celular característica que contiene esteroles (colesterol) esenciales para las funciones de la misma.

Son capaces de pasar por filtros que retienen la mayoría de las otras especies bacterianas.

- Ausencia de pared celular

Resistentes a antibióticos
beta-lactámicos

- Genoma pequeño:

Carecen de la capacidad de sintetizar
precursores para la biosíntesis de proteínas
y ácidos nucleicos



Genero/especie	Sitio de Colonización		Patogenicidad
	Orofaringe	Tracto Genitourinario	
<i>Mycoplasma salivarium</i>	+	-	-
<i>M. amphoriforme</i>	+	-	-
<i>M. orale</i>	+	-	-
<i>M. buccale</i>	+	-	-
<i>M. faucim</i>	+	-	-
<i>M. lipophilum</i>	+	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	+	-	+
<i>M. hominis</i>	+	+	-/+
<i>M. genitalium</i>	?	+	+
<i>M. fermentans</i>	+	+	+*
<i>M. primatum</i>	-	+	-
<i>M. spermatophilum</i>	-	+	-
<i>M. pirum</i>	?	?	?
<i>M. penetrans</i>	-	+	?
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-	+	-/+
<i>U. parvum</i>	-	+	-/+

Mycoplasma fermentans ha sido asociado a infecciones, respiratorias, genitourinaria y reumátil pero su rol como patógeno es controvertido.



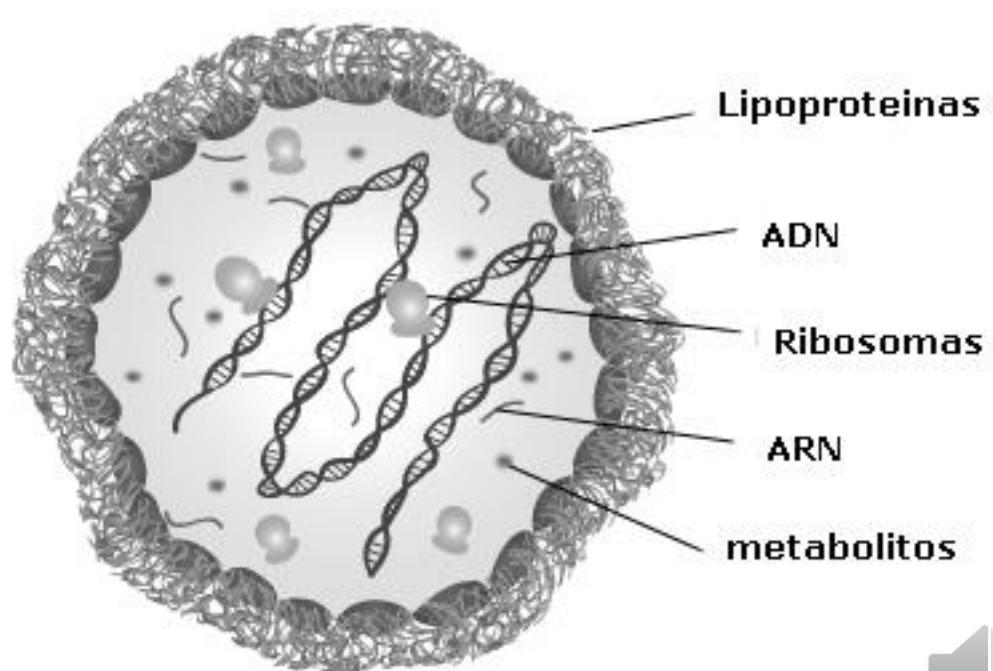
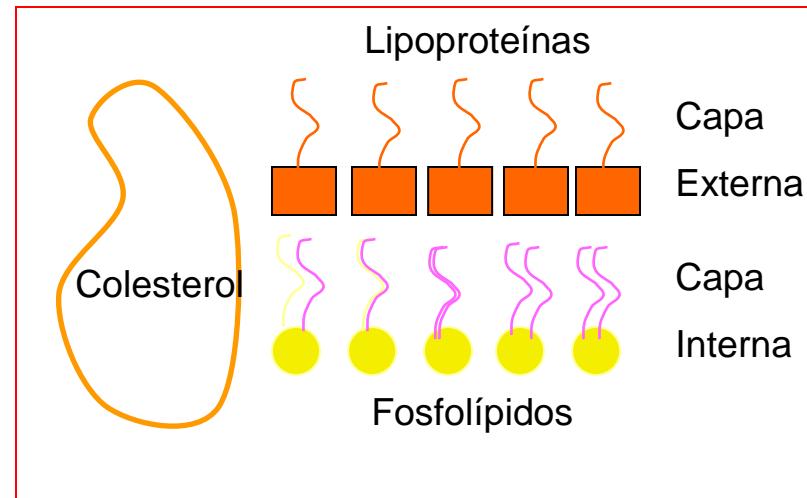
Mycoplasma *Ureaplasma*

Pleomórficos

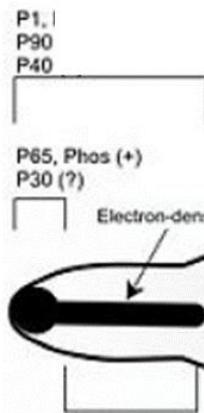
Requieren esteroles para su desarrollo



Membrana citoplasmática



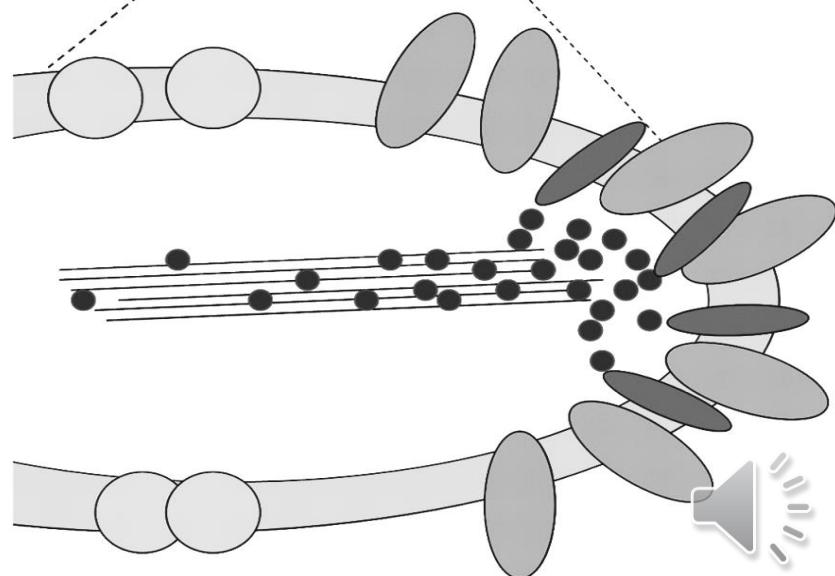
Citoesqueleto



Citoesqueleto Fibroso

M. pneumoniae

● P1, P30
● P40, P90
● HMW1
● HMW3



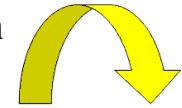
Estructura de huso

Mycoplasma pneumoniae

Cola

Cuerpo

Está formada por una
Red de proteínas que interaccionan
entre si y se pueden clasificar en la
Adhesina propiamente dicha, y
proteínas accesorias



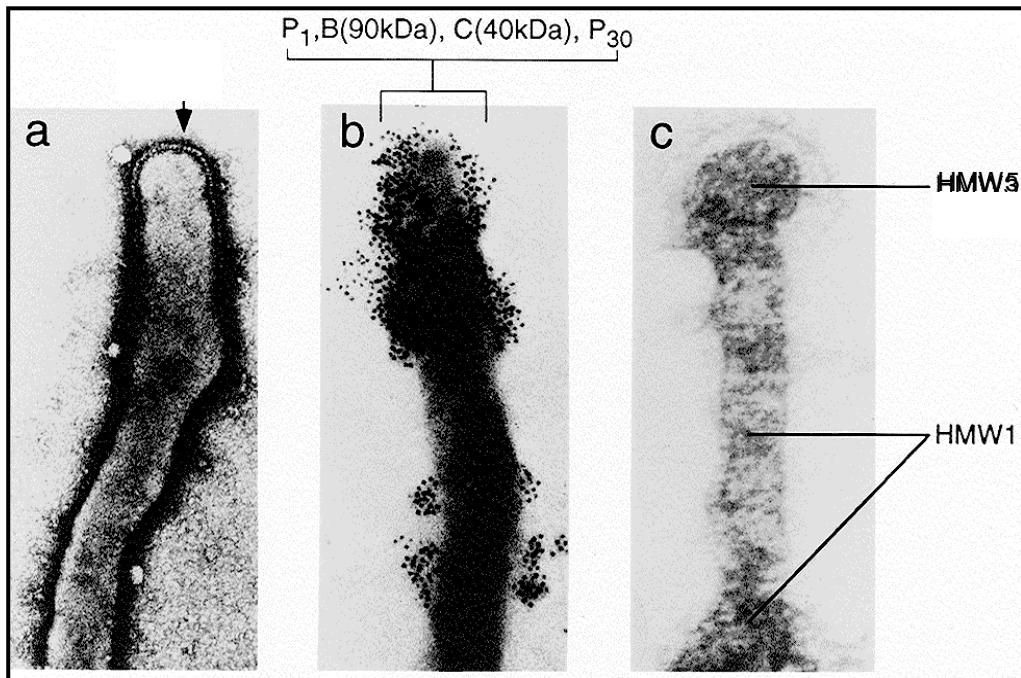
Organela
de Adherencia
o Tip

Adhesina

Tip structure

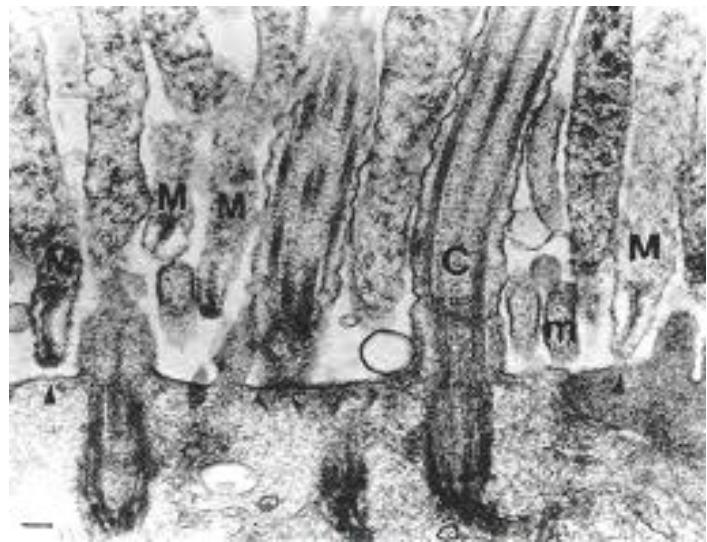
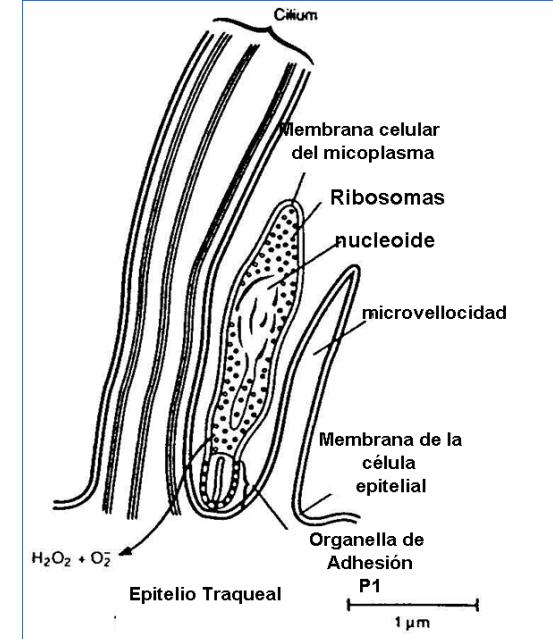
Mycoplasma genitalium





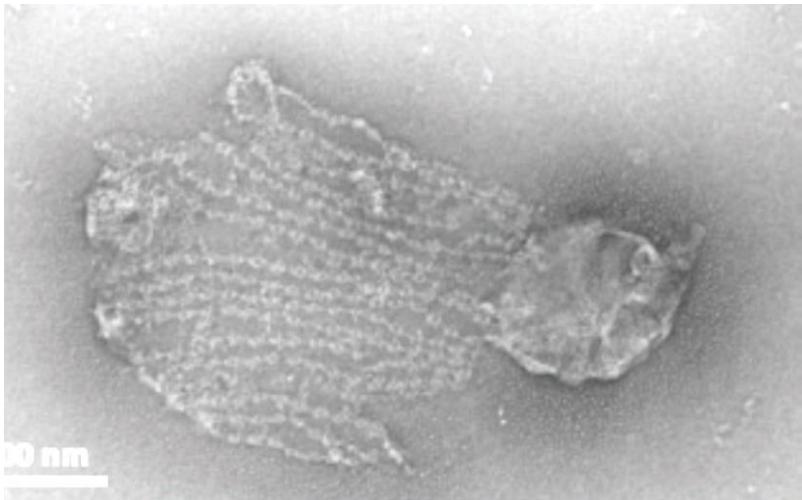
1-proteínas P1, P116 y P30 adhesinas (P140 *M. genitalium*) muy inmunogénicas, reacción cruzada).

2. proteínas accesorias como HMW1, HMW2, HMW5, P30, P56, y P90, colectivamente mantienen la adecuada ubicación de la adhesina en la punta y permitir la colonización en las **superficies mucosas del huésped**.



M: Mycoplasma
m: microvellocidades
C: cilias





En la foto, se removió la membrana citoplasmática y el citosol y se observa el andamiaje o red del citoesqueleto.

Determinadas proteínas que conforman el citoesqueleto o aquellas accesorias de la adhesina muestran homología con miosina, queratina y fibrinógeno de mamíferos.

Pacientes con infección respiratoria por *M. pneumoniae*

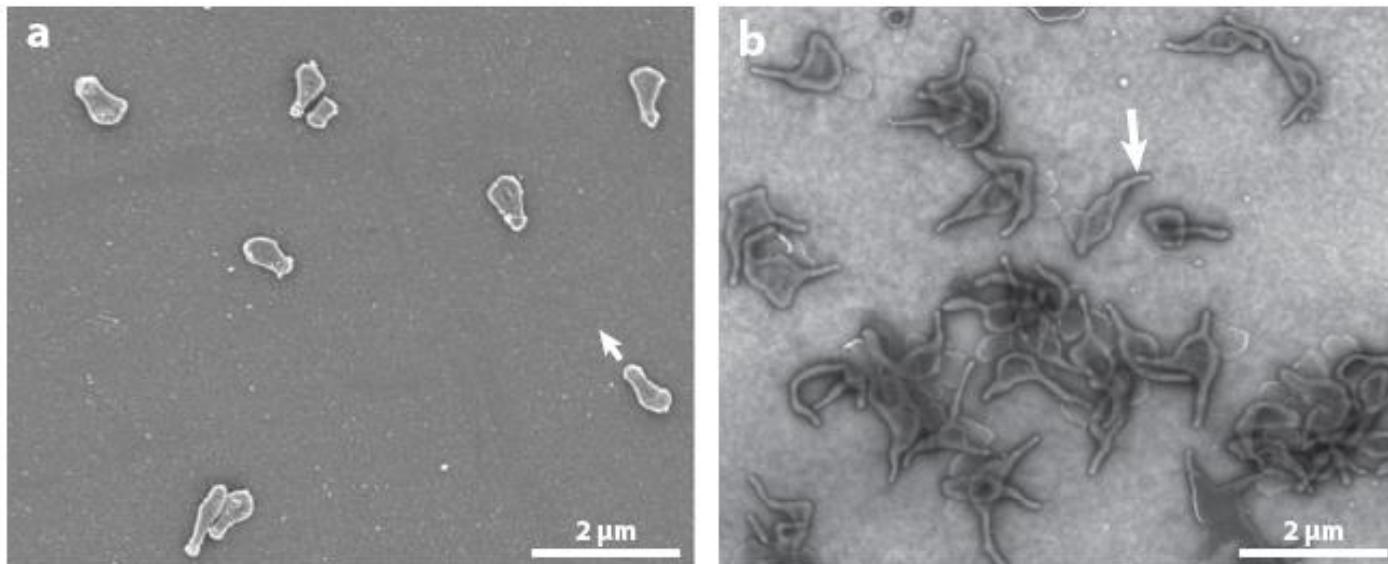
M. pneumoniae → seroconversión contra proteínas del huésped → manifestaciones extrapulmonares: exantema, y anomalías cardíacas

Desordenes autoinmunes

(semejantes a la fiebre reumática aguda post infecciones estreptocócicas)



Mycoplasma, Ureaplasma



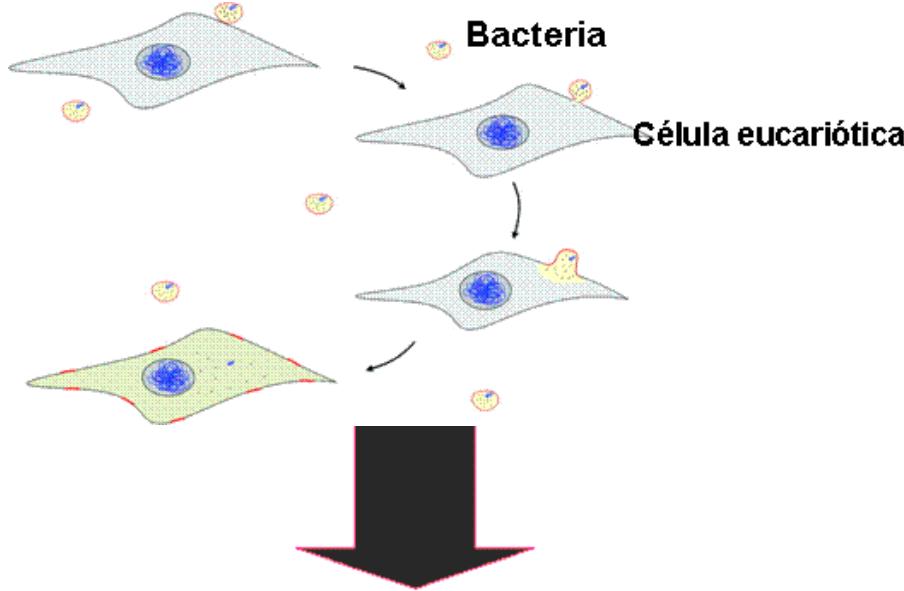
Varias especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* realizan motilidad tipo “gliding”. Motilidad que no depende de estructuras anexas (flagelos, fimbrias). Mutantes sin la habilidad de “gliding” pierden también su habilidad de interactuar productivamente con las células epiteliales bronquiales (para *M. pneumoniae*) y la colonización es reducida, Lo mismo ocurre en otros epitelios para otros micoplasmas (deslizamiento por la capa de moco?)

Las flechas indican la dirección de la motilidad



Daño producido por *Mycoplasma, Ureaplasma*

Fusión de membranas bacteria-célula del huésped.

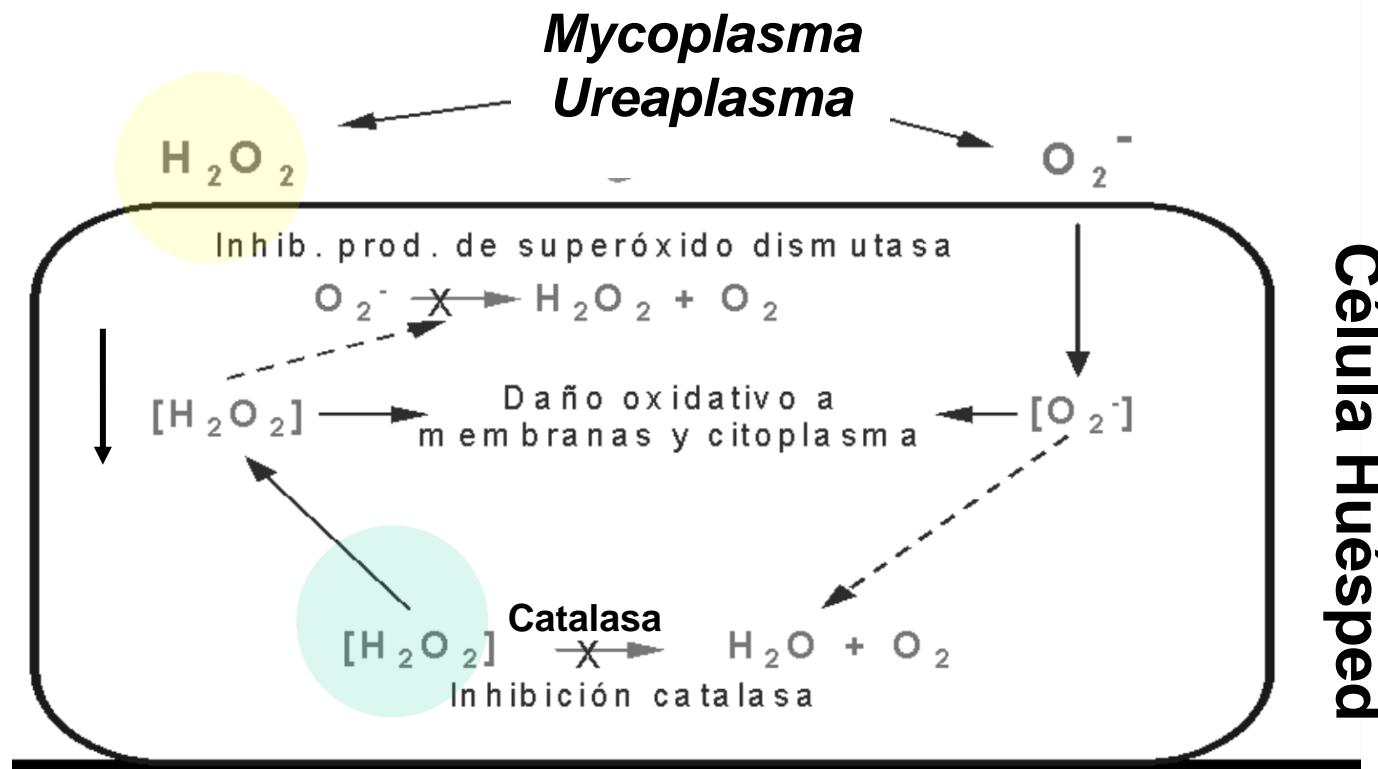


produce competición o deprivación de nutrientes o
precursores biosentéticos interrumpe el
mantenimiento y función de la célula del huésped.

Liberación de nucleasas, fosfatasa, etc. bacterianas a la
célula del huésped,



Daño Oxidativo



El anión superóxido producido por *Mycoplasma* o *Ureaplasma* inhibe la catalasa de la célula huésped reduciendo así la acción de ésta sobre el H_2O_2 endógeno y el producido por la bacteria. La bacteria produce H_2O_2 a partir de glicerol que obtiene de la membrana de la célula huésped después de su fusión. La concentración de H_2O_2 inhibe a la superóxido dismutasa celular.

La célula se vuelve más sensible al daño oxidativo



Síndrome de Distrés Respiratorio Adquirido en la Comunidad

Exotoxina de *M. pneumoniae* !!!

Algunos aislamientos de *M. pneumoniae* codifican la toxina MPN 372, homóloga a la subunidad S1 de *B. pertussis* con acción de ADP-ribosilación (vacuolización y cilioestacis).

Los pacientes infectados con estas cepas muestran una patología respiratoria más severa. Se la denomina toxina del Síndrome de Distrés Respiratorio Adquirido en la Comunidad (CARDS: Community Acquired Respiratory Distress Syndrome).

Se une a la proteína surfactante A de los alveolos, contribuyendo a una mayor colonización.

ADP-ribosila distintas proteínas celulares conduciendo a una cascada de eventos como desorganización tisular, inflamación y disfunción de las vías aéreas, además de vacuolización.

Distrés Respiratorio: insuficiencia respiratoria grave debida al edema pulmonar no hemodinámico causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar



Interacción con el sistema inmune

Las proteínas de la membrana citoplasmática, los glicolípidos y lipoproteínas expuestos en la superficie celular son los principales determinantes antigenicos de los micoplasmas.

Variación Antigénica.

Amplio rango de efectos inmunomoduladores induciendo:
Estimulación policlonal de linfocitos B y T actuando sus antígenos de superficie como superantígenos.

- *M. pneumoniae* induce anérgia durante la fase aguda de la infección (tuberculina negativa) por un mecanismo no clarificado. *M. pneumoniae* aumenta el nivel de IL10 mRNA y esto conduce a una supresión de la proliferación de las células T e inhibición de la excesiva producción de citoquinas proinflamatorias por fagocitos mononucleares)



En General: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Factores Bacterianos	Consecuencias
Organela de adherencia	Adherencia íntima a la célula del huésped como paso previo a la fusión de membranas
Generación de peróxido de hidrógeno y radicales superóxido	Stress oxidativo y daño de la membrana celular
Competencia y depleción de nutrientes o de precursores biosintéticos	Interrumpe la estabilidad y las funciones celulares
Secreción de enzimas: fosfolipasas, ATPasas, hemolisinas, proteasas, nucleasas al interior de la célula huésped	Ruptura de tejido y aberraciones cromosomales
Alta frecuencia de variación antigénica	Possible evasión de los mecanismos de defensa
Residencia intracelular	Posibilidad de estados latentes o crónicos Evitaría mecanismos inmunes bactericidas y los antibióticos



Mycoplasma pneumoniae

Infecciones respiratorias agudas y crónicas

Traqueobronquitis.

Neumonía Adquirida en la comunidad.

Relacionado al Asma.

Otros desordenes extra-pulmonares y autoinmunes.



Mycoplasma pneumoniae

- reservorio el hombre
- se disemina por aerosoles
- la neumonía se desarrolla en 3-10% de las personas expuestas en entornos abiertos pero en más del 50% en familias o grupos hacinados (barracas)
- Los niños con alteraciones inmunológicas como la **anemia de células falciformes, anesplenia funcional o con síndrome de Down**, pueden desarrollar una infección respiratoria grave y de evolución fulminante. La hipogammaglobulinemia es también un factor de riesgo para las infecciones del tracto respiratorio y de sus complicaciones a nivel articular.

- Causa neumonías ≈ 15-20% de las neumonías adquiridas en la comunidad
- grupo más afectado : 5-19 años. Con mayor frecuencia se reporta en niños de 3-4 años o menores y en personas de edad avanzada.
-



Mycoplasma hominis y Ureaplasma urealyticum

M. hominis está presente en ~ 15% de los hombres y mujeres sexualmente activos. Generalmente se comporta como comensal.

U. Urealyticum (U. parvum) coloniza ~ 60% de las mujeres sexualmente activas asintomáticas (muestras cervicovaginal) y la uretra de los hombres sexualmente activos asintomáticos.

***Mycoplasma genitalium:* No se ha descripto estado endógeno**



Mycoplasma genitalium

Es uno de los agentes etiológicos de uretritis no gonocócicas. En hombres sintomáticos causa el 15-35% de las uretritis no gonocócicas no causadas por *Chlamydia trachomatis* D-K. Presenta una asociación significativa con la balanitis y/o postitis (inflamación del prepucio).

Generalmente la cervicitis es asintomática así como la infección anal.

En mujeres con signos y síntomas de cervicitis el 70% de las no causada por *N. gonorrhoeae* o por *Chlamydia trachomatis* D-K se deben a *M. genitalium*.

Aparentemente, las mujeres infectadas con *M. genitalium* poseen dos veces mayor riesgo de sufrir enfermedad inflamatoria pélvica con la consecuencia de infertilidad.

Puede ocasionar también uretritis en la mujer.

También la infección *M. genitalium* ha sido relacionada a nacimientos pre término y abortos.



Mycoplasma hominis

Como potencial patógeno forma parte del complejo bacteriano que ocasiona vaginosis bacteriana (VB), también conocida como complejo GAM (*Gardnerella*, Anaerobios, *Mycoplasma*).



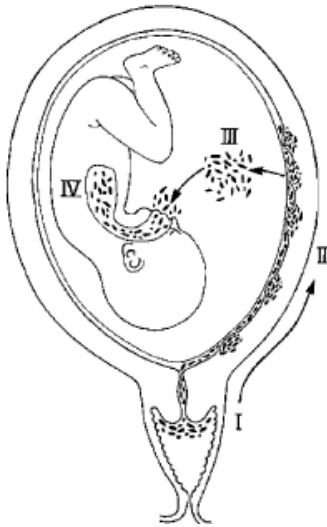
Ureaplasma urealyticum* y *U. parvum

- Pueden causar uretritis no gonocócica. ?????
- Causan uretritis y prostatitis crónicas.
- La asociación con la cervicitis no es clara.
- Pueden estar presente en la VB, aunque en un número de casos significativamente menores que *M. hominis*.
- **Son agentes etiológicos de infecciones urinarias.**
- La actividad de la ureasa que ambas especies codifican ha relacionado con la producción de cálculos urinarios.

***Ureaplasma* spp se asocian con una serie de condiciones que pueden afectar a la mujer embarazada, al feto en desarrollo y al neonato.**



Transmisión vertical de *U urealyticum* y *M. hominis*



Vía ascendente.

- **Acceso a la cavidad uterina.**
- ***Ureaplasma* spp se asocian con una serie de condiciones que pueden afectar a la mujer embarazada, al feto en desarrollo y al neonato.**
- **La corioamnionitis (CA) o infección intrauterina es una infección de las membranas y el corion de la placenta que se adquiere generalmente por vía ascendente en el marco de la rotura prematura de membranas. Sin embargo, puede desarrollarse con las membranas intactas, siendo este hecho más frecuente en el caso de infección por los Mollicutes genitales.**
- **La CA subclínica es el eje de la patología materno-fetal. Se asocia a aborto y a complicaciones fetales y neonatales como parto pre término, neumonía congénita y displasia broncopulmonar.**

Principalmente *Ureaplasma* spp. El rol de *M. hominis* es controvertido



Ureaplasma spp induce lesiones en el pulmón y el cerebro pretérmino mediadas por la respuesta inflamatoria que induce en la placenta.

El momento, la duración y la intensidad de la misma son los principales determinantes del tipo de desenlace.

La exposición prolongada del feto a las citoquinas inflamatorias inhibe el desarrollo alveolar, contribuyendo a la septación anormal del pulmón pre témino. **Displasia broncopulmonar**
Es controvertida la asociación de *Ureaplasma* spp y la meningitis neonatal.



Muchas Gracias!!!!!!

catalano@fmed.uba.ar

