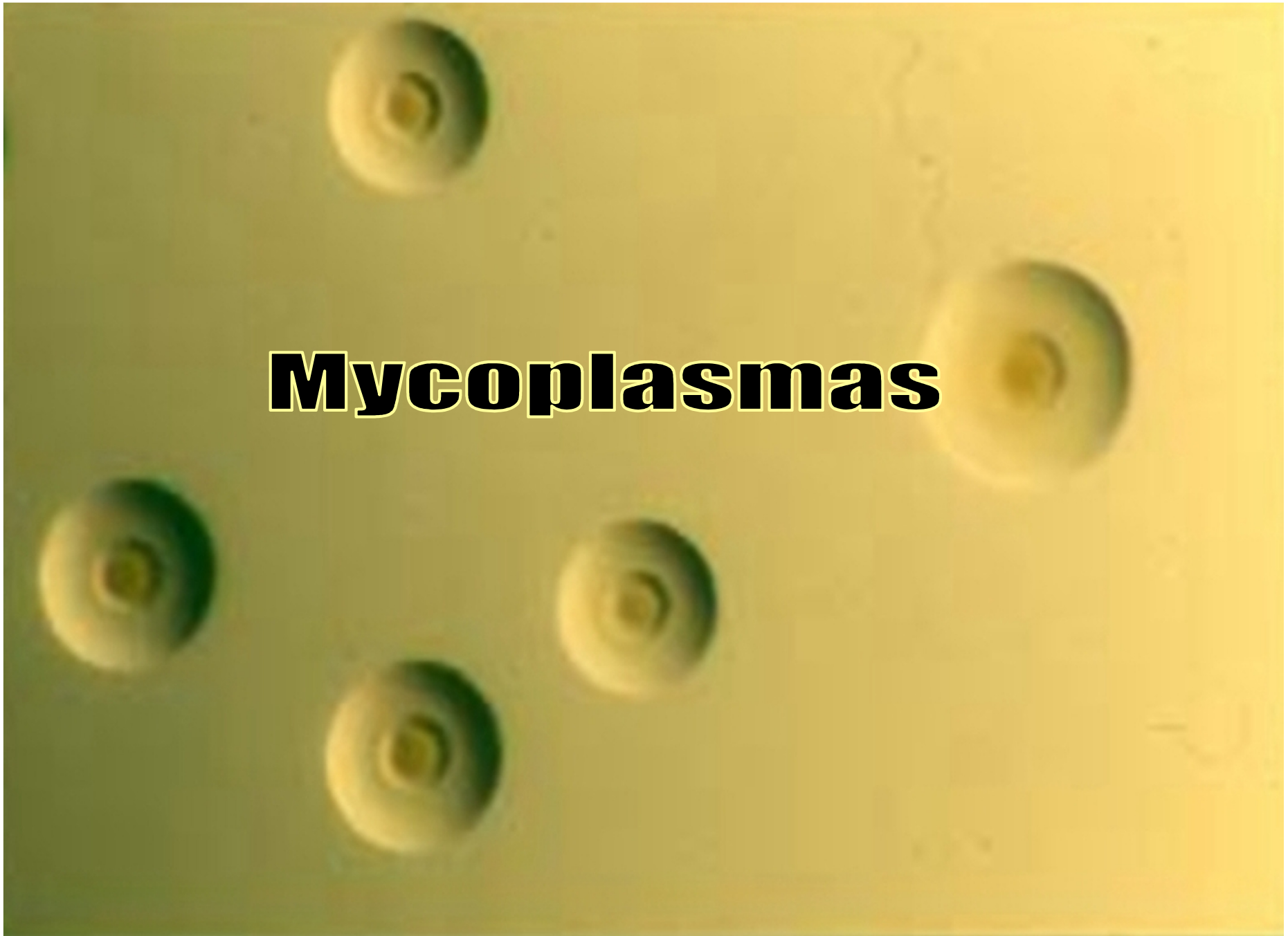
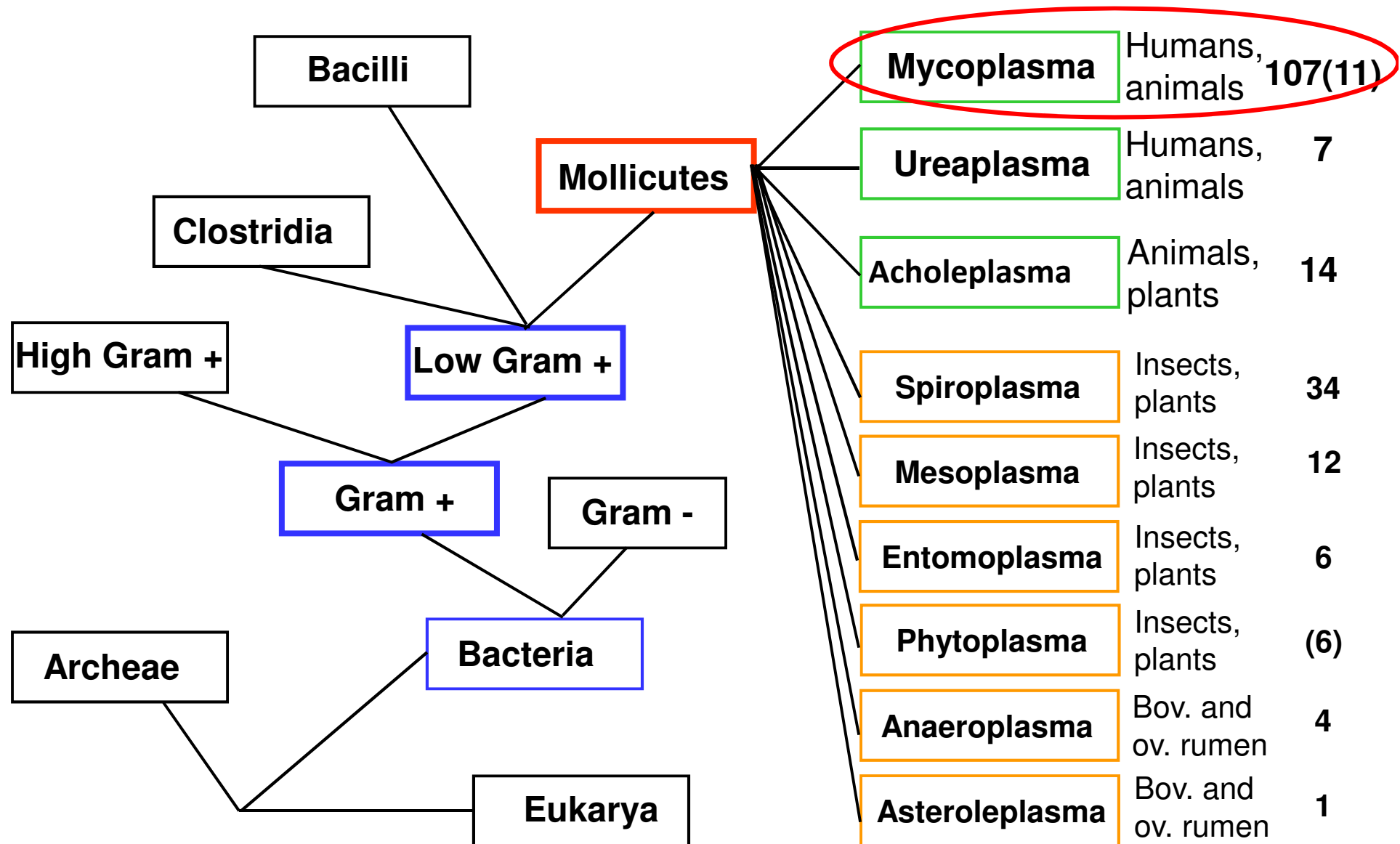


Mycoplasmas



עץ פילוגנטי וטקסונומיה של המיקופלסמות



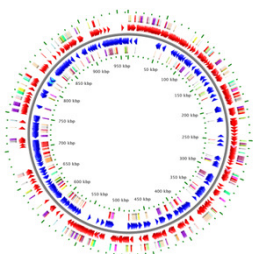
תכונות :

- חיידקים קטנים ($0.2-1 \mu m$)
- תא חסר דופן ופפטידוגליקאן ← מוקף בממברנה אחת יחידה שמורכבת מחלבונים, גליקוחלבון, גליקוליפידים ופוספוליפידים
- צורכים כולסטרול פרט לאכוליפלסמה
- רובם מיקרוארופילים או אנארובים פקולטיביים
- צורה אופיינית של מושבה בגדילה על מצע מוצק - "ביצת העין"

M. mycoides subsp.
mycoides SC

M. agalactiae

M. bovis



תכונות (המשך):

חומר גנטי – דנ"א

גודל הגנום קטן – 0.6-1.7 Mbp ← הפחתה גנומית ומטבולית



מספר חלבונים קטן
מספר אופרונים ריבוזומליים קטן
חסרים מסלולים רבים של ביוסינתיזה



"טיפילים"



שימוש במצעי מזון מורכבים

תוכן של G+C נמוך – 23-41%

קוד גנטי שונה ← שימוש ב-UGA כקודון לטריפטופן

גורמי אלימות:

ליפופרוטאינים ➤

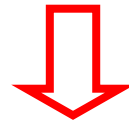
✓ בערך שני שליש מהמסה הממברנלית

✓ טווח נרחב של תפקידים

שמירה על המבנה של החיידק

הובלה של חומרי מזון

היצמדות לתאי המאכסן ואינטראקציה עם מערכות ההגנה של המאכסן



וריאביליות אנטיגנית והתחמקות חיסונית

גורמי אלימות (המשך)

ליפופרוטאינים

הצמדות לתאי המאכסן ואינטראקציה עם מערכות ההגנה של המאכסן



אימונומודולציה

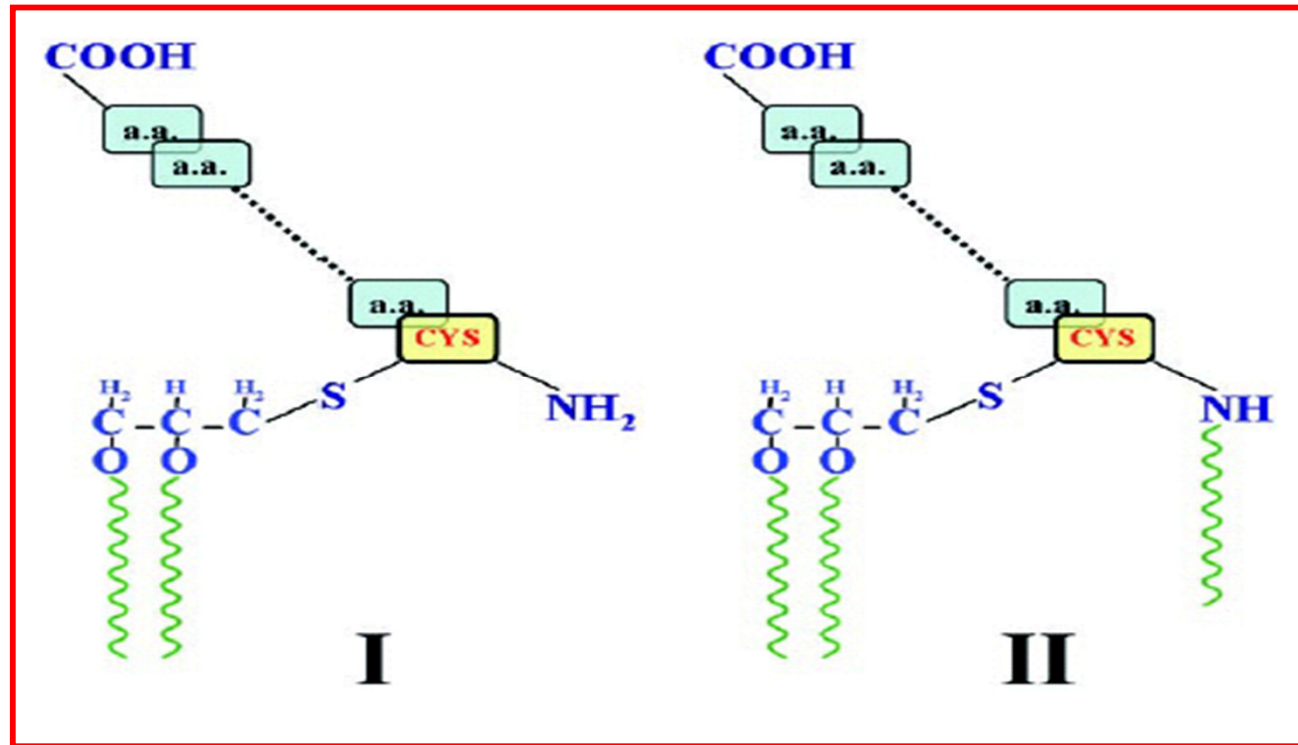
- ☐ הפעלה של המערכת החיסונית
- ☐ דיכוי של המערכת החיסונית
- ☐ סופראנטיגניות



מחלה כרונית, מתמדת

לפעמים תגובה חיסונית יתרה של המאכסן (יצירת פצעים
והחמרת המחלה)

Schematic Structure of the Lipoylated Amino Terminus of Bacterial Lipoproteins



Mycoplasma lipoproteins

- Diacylated : with the fatty acids in ester linkage only (*Rhodopseudomonas viridis*);

Lack the N-acyl modification

- Triacylated

Bacterial lipoproteins

Two ester-linked and a third amide-bound fatty acid at the lipid-modified N-terminus

גורמי אלימות (המשך)

➤ חלק מהמיקופלסמות מייצרות פראוקסיד או סופר-אוקסיד

✓ פוגעים בממבראנה של תא המאכסן

✓ עיכוב של פעילות הרירית

✓ פגיעה בכדוריות דם אדומות - ליזיס

➤ מיצרים המוליזינים, פרוטאזות, נוקליאזות, arginine deaminase

➤ יצירת ה-biofilm

➤ לחלק קטן מהמיקופלסמות יש קפסולה חיצונית. ב- *M. dispar*

התכונות האנטי-פאגוציטיות נובעות מהקפסולה אשר מדכאת

הפרשה של IL-1 ו-TNF

➤ חדירה והישרדות בתוך התאים האפיתליאליים

(intracellular invasion)

סביבת החיים:

➤ המיקופלסמות יכולות להימצא כ- commensals
בבע"ח על פני הרירות של מע' הנשימה העליונה,
המעיים, מע' המין

➤ זנים ספרופיטיים נמצאים חופשי בטבע

➤ יכולים לשרוד מחוץ למאכסן

הישרדות של מיקופלסמה גליספטיקום:

בתנאים שונים	על חומרים שונים
אור השמש 120-15 < דקות UV 30-90 דקות מים 4-5 ימים מים עם 7 ימים 1% של נסיוב אדמה 3-1 ימים 61 ימים 10-14 ימים 1:1 עם מים) ב-4°C ב-20°C	כותנה 4 ימים גומי יומיים קש יומיים קצף 8 שעות עץ 1 יום אוכל 4 שעות נוצה 4 ימים שער 3 ימים אוזניים 4 שעות אף 1 יום עור >1 יום

חיידקי מיקופלסמה רגישים:



לטמפרטורה גבוהה (מעל 60°C) ול-UV

לחומרי חיטוי

פורמלין ☐

סודיום היפוכלוריט ☐

סודיום הידרוקסיד ☐

סודיום קרבונט ☐

כלורהקסידין ☐



סביבת החיים:

➤ המיקופלסמות יכולות להימצא כ- commensals
בבע"ח על פני הריריות של מע' הנשימה העליונה,
המעיים, מע' המין

➤ זנים ספרופיטיים נמצאים חופשי בטבע

➤ יכולים לשרוד מחוץ למאכסן



➤ מזהמים של תרביות תאים

עקה, הדבקה בפתוגנים בקטריאליים או נגיפיים,
שינויים במזג האוויר ולחות גבוהה מעודדים הדבקה
במיקופלסמה

ייחודיות של מיקופלסמות

□ מרבית המיקופלסמות הן מאד ספציפיות למאכסן מסוים

□ חלקם מדביקים גם בע"ח אחרים בהם הפתוגניות לעיתים
אינה באה לידי ביטוי מלא

העברה:

אופקית ואנכית

□ מע' הנשימה – אירוסולים, שיעולים, הפרשות, הזנה
בקולוסטרום וחלב נגועים

□ עטין – ציוד חליבה מזוהם, דרך מחזור הדם

□ מע' המין

□ בזמן המלטה / או דרך ביצים בעופות

נקודות חשובות נוספות :

נשאות:

✓ **טרומ קלינית**, לפני הופעת המחלה. מצב זה יכול להימשך זמן רב בהעדר עקה שתביא להתפרצות והתבטאות קלינית. במצב זה בדרך כלל לא צפויה הפרשת ואין יצירת נוגדנים.

✓ **כרונית**, לאחר מחלה. בע"ח חיובי בבדיקות סרולוגיות ועלול להפריש את החיידק, לפחות באופן ספוראדי.



מיקופלסמות של בקר

מיקופלסמות של בקר:

Mycoplasma/ Ureaplasma	Disease	Distribution
<i>M. mycoides</i> subsp. <i>mycoides</i> SC	Contagious bovine pleuropneumonia, CBPP	Africa
✓ <i>M. bovis</i>	Mastitis, pneumonia, arthritis, otitis, abortion	Worldwide
✓ <i>M. canis</i>	Pneumonia	Europe, N. America
✓ <i>M. dispar</i>	Pneumonia (calf)	Europe, N. America
✓ <i>M. alkalescens</i>	Unknown, possibly pneumonia	Europe, N. America
✓ <i>M. canadense</i>	Mastitis	Europe, N. America
✓ <i>M. bovis genitalium</i>	Mastitis, endometritis, infertility,	Europe, N. Africa, USA
✓ <i>U. diversum</i>	Granular vulvitis, endometritis, semen abnormalities, pneumonia	Worldwide
<i>M. lichi</i>	Mastitis, arthritis	Australia, Switzerland
✓ <i>M. bovoculi</i>	Conjunctivitis	Europe, N. America
<i>M. californicum</i>	Mastitis, pneumonia	Europe, USA
<i>M. alvi</i>	Unknown	Europe, N. America
<i>M. verecundum</i>	Unknown	Europe, N. America
✓ <i>M. bovirhinis</i>	Probably harmless	Worldwide

מיקופלסמות שונות שאובחנו בבקר בישראל במהלך 2005-2011

-  *M. bovis*
-  *M. bovirhinis*
-  *M. alkalescens*
-  *M. bovioculi*
-  *M. canis*
-  *M. bovigenitalium*
-  *M. canadense*
-  *M. dispar*

מיקופלסמות של בקר:

Mycoplasma/ Ureaplasma	Disease	Distribution
<i>M. mycoides</i> subsp. <i>mycoides</i> SC	Contagious bovine pleuropneumonia, CBPP	Africa
✓ <i>M. bovis</i>	Mastitis, pneumonia, arthritis, otitis, abortion	Worldwide
✓ <i>M. canis</i>	Pneumonia	Europe, N. America
✓ <i>M. dispar</i>	Pneumonia (calf)	Europe, N. America
✓ <i>M. alkalescens</i>	Unknown, possibly pneumonia	Europe, N. America
✓ <i>M. canadense</i>	Mastitis	Europe, N. America
✓ <i>M. bovis genitalium</i>	Mastitis, endometritis, infertility,	Europe, N. Africa, USA
✓ <i>U. diversum</i>	Granular vulvitis, endometritis, semen abnormalities, pneumonia	Worldwide
✓ <i>M. lichi</i>	Mastitis, arthritis	Australia, Switzerland
✓ <i>M. bovoculi</i>	Conjunctivitis	Europe, N. America
<i>M. californicum</i>	Mastitis, pneumonia	Europe, USA
<i>M. alvi</i>	Unknown	Europe, N. America
<i>M. verecundum</i>	Unknown	Europe, N. America
✓ <i>M. bovirhinis</i>	Probably harmless	Worldwide

Contagious Bovine Pleuropneumonia (CBPP)

המחלה נמצאת ברשימת A של ה-OIE World Organization for Animal Health

גורם: *M. mycoides* subsp. *mycoides* SC (Mmm SC)

מאכסנים: במצב טבעי – בקר, בופלו, ביזון, יק

MmmSC בודדה מעזים וכבשים; לא ידוע על יכולת של מעלי גירה קטנים להעביר את החיידק

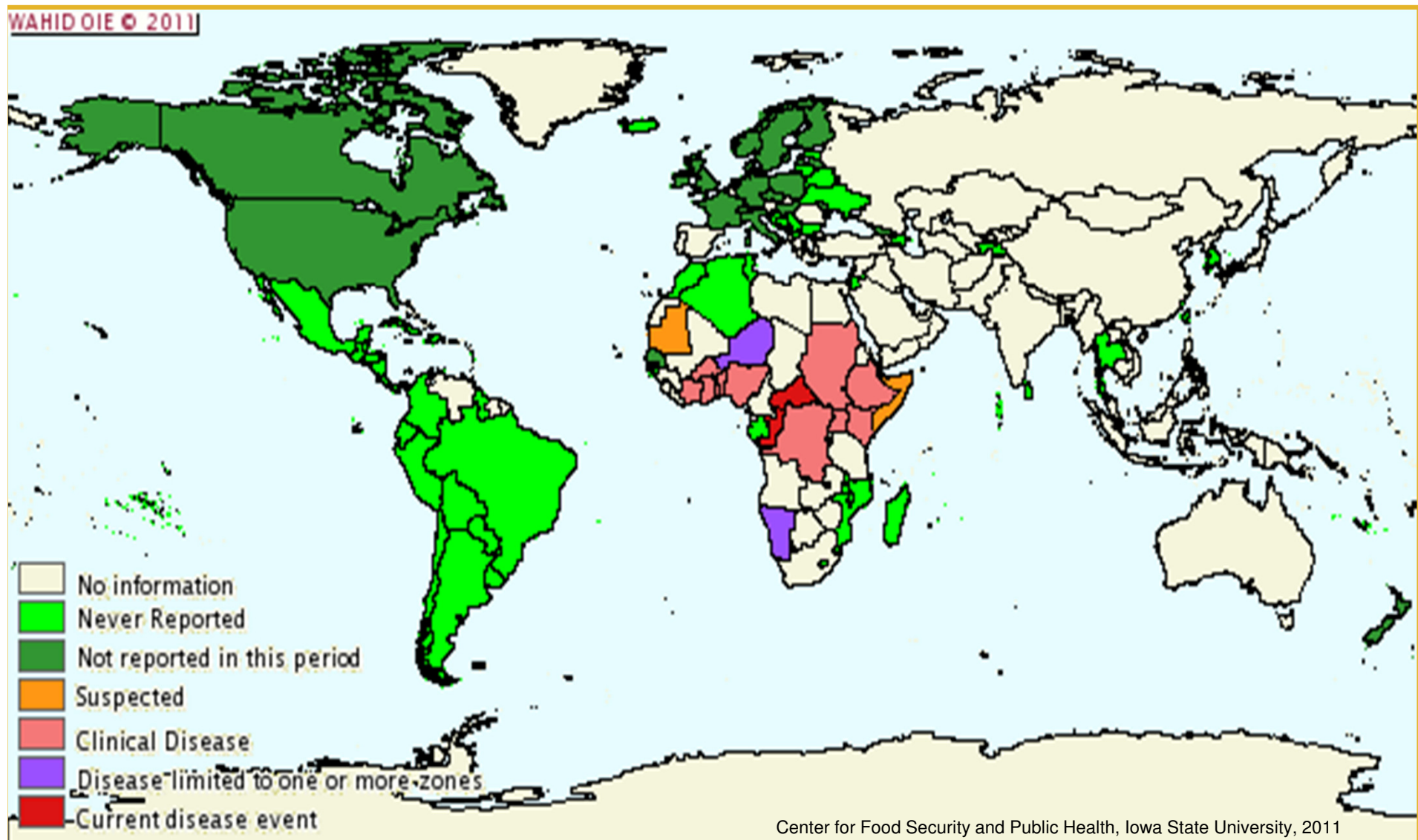
החיידק לא שורד מחוץ למאכסן

החיידק לא שורד במוצרי בשר



Contagious Bovine Pleuropneumonia (CBPP)

תפוצה גיאוגרפית: אנדמית באפריקה, אסיה (כווית – 1991, ערב הסעודית – 1995),
אירופה (איטליה – 1990-1993, ספרד 1994, פורטוגל – 1983-1999)



Contagious Bovine Pleuropneumonia (CBPP)

- ❑ מחלה מדבקת מאוד שיכולה להיות בצורה אקוטית, תת-אקוטיות, וכרונית
- ❑ העברה – אירוסול
- ❑ זמן האינקובציה – 1-4 חודשים
- ❑ בשלב האקוטי, הבקר הנגוע מראה סימנים של מחלה נשימתית (חוסר תאבון, חום $40-42^{\circ}\text{C}$, ירידה בחלב, שעול יבש, דיספניאה)
- ❑ עם התפתחות המחלה, הסימנים מתחילים להיות קשים יותר (הגברה בשיעול, בע"ח מותש, עומד עם גף מקומר, ראש מאורך, דיספניאה קשה, נפיחות וכאב בפרקים)

תחלואה / תמותה

- **תחלואה**

– יכולה להגיע עד 100%

- **תמותה**

– נעה בין 30-80%

– מושפעת על ידי גורמים משניים

- **כ-25% מבע"ח הופכים לנשאים**

פתולוגיה של CBPP

נוזלים בכמויות גדולות בבית החזה

הידבקות של הריאה לבית חזה

"marbled lung "

From R. Nicholas et al.,
2008

"marbled lung "

פתולוגיה של CBPP

השלב הכרוני מאופיין בהופעה של «sequestrum»

יצירת רקמת החיבור מסביב לרקמת הריאה שמתה

From R. Nicholas et al.,
2008

מניעה וטיפול

❑ חיסון

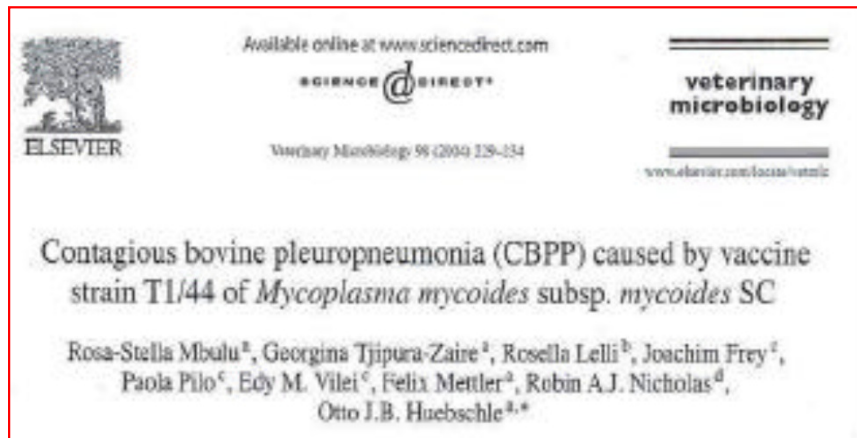
שימוש בתרכיב חי מוחלש T1/44

הוחלש על ידי העברה בביצים
חיסון תת עורי (בזנב או באף)
נמצא בשימוש רק באפריקה

Adverse reaction of T1/44 vaccine

ישנן תופעות לוואי (נשירת הזנב, יצירת פצעים במקום החיסון)

זיכרון אימוני קצר
חזרה לאלימות



לבע"ח שהבריא מה-CBPP זיכרון אימוני ארוך
(רמה גבוהה של IgA ושל CD4+)

❑ שחיטה של בקר חולה

❑ טיפול אנטיביוטי

Mycoplasma bovis



החשיבות הווטרינרית של *Mycoplasma bovis*

דלקת עטיון

דלקת פרקים

דלקת ריאה **Bovine Respiratory
Disease Complex**

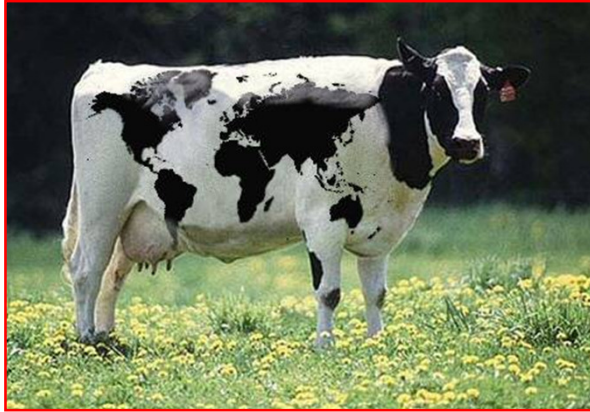
השפעה של החיידק מ. בוביס

□ זיהום במ. בוביס הינו כלל עולמי

□ פתוגן זה מוכר היום כאחד הגורמים העיקריים לדלקות ריאה

□ גורם לפגיעה כלכלית בתחום משקי הבקר. אומדנים הצביעו על נזק של כ-150 מיליון אירו (ביבשת אירופה) וכ-32 מיליון דולרים בארה"ב, בכל שנה (Nicholas 2002).

מיקופלסמה בוביס - נפוצות:



❑ הולנד – החיידק בודד מ-20% של דלקות ריאה

❑ צרפת – החיידק בודד מ-30% של עגלים צעירים
עם דלקות ריאה

❑ צרפת (2006/2007) - החיידק בודד מ-25%
(378/1557; מתוכם 15% מהדוגמאות הכילו רק MB) של מקרי BRD
בבקר

❑ אנגליה –20-25% של הדורים עם דלקות ריאה הכילו נוגדנים כנגד MB

❑ אירלנד צפונית – החיידק בודד מ-13-23% של דלקות ריאה

מספר זני *M. bovis* שבודדו מדגימות שונות בישראל במהלך 2004-2011

■ אחרים ■ מפרקים ■ חלב ■ מערכת נשימה

מעורבות של החיידק *M. bovis* בדלקות ריאה של הבקר הישראלי (2005-2008)

מספר דלקות ריאה



מספר בידודי MB מדלקות ריאה ותוצאות חיוביות באימונוהיסטוכימיה (ללא בידוד החיידק)



סימנים קליניים של דלקות ריאה עם מעורבות של מ. בוביס

שיעול יבש (Harsh hacking cough)

חום גבוה במקצת

דיכאון קל

אבדן תאבון

הפרשות מהאף

הדמעה (runny eyes)

אוזניים נופלות (ear droop)

דלקות מפרקים

Bovine mycoplasma mastitis

□ מדבקת

□ פוגעת בפרות בכל הגילים ובכול שלבי
הלקטציה

□ יכולה לפגוע בכל הרבעים

□ ירידה בחלב (לעתים מאד משמעותית)

□ פגיעה באיכות החלב

□ עליה ב-somatic cell counts

□ לעתים בעדרים עם דלקת עטין מיקופלסמתי
ניתן לראות דלקות ריאה או/ו דלקות מפרקים

מניעה וטיפול:

- ✓ אין חיסון מסחרי יעיל
 - ✓ לא מגיבה לטיפול אנטיביוטי (במקרה של דלקת עטין)
-

✓ מניעת הכנסה של בע"ח נגועים, בדיקת כל מקנה חדש הנכנס לעדר

✓ אוורור / הורדת הצפיפות

✓ טיפול אנטיביוטי

✓ ביעור ע"י שחיטה של פרות חולות ונשאים

✓ הקפדה על שגרת חליבה היגיינית

✓ ניטור בריאות העטין

✓ הפרדה בין רפת החלב למפטמה

✓ בדיקת כל מקנה חדש הנכנס לעדר

מחלות הרבייה

- מיקופלסמות רבות מבודדות ממערכת המין של בקר בריא (לא תמיד ברור מה הוא התפקיד שלהן במחלה)

- הדבקות ניסיוניות הראו כי ל- *M. bovis*, *M. bovis genitalium* ו- *Ureaplasma diversum* קיימת יכולת לגרום לטווח רחב של מחלות

Ureaplasma diversum

- היפרפלזיה לימפטית (גרנולות) על פני רירית הבושת, המלווה בהפרשה וגינלית.
- אם בזמן הזרעה החיידק מוחדר לרחם, תתכן התפתחות של דלקת רחם קלה העלולה למנוע התעברות.
- אוריאפלסמה ידועה גם כגורם ספוראדי לדלקת שליה או לדלקת ריאות עוברית המתגלה בנפלים או בפגים.

מחלות הרבייה

Mycoplasma bovis

- נמצא במערכת המין לעתים ללא סימנים קליניים.
- עלולה לגרום לדלקת עטין ודלקת ריאה.
- גורמת לגרגור או פאפולות בנרתיק, הפרשה עכורה או מוגלתית.
- חיידק מבודד גם מזרמת פרים.
- החיידק מוכר כגורם להפלות בבקר.

Complicated lacerated
vulvitis

Vulvovaginitis

מיקופלסמות של כלבים וחתולים



chow chow



poodle



schnauzer



bulldog



collie



German shepherd



American shorthair



Manx



Maine coon



Siamese



Abyssinian



Persian

מיקופלסמות בכלבים:

- ❑ ידועים כ-15 מינים שונים של מיקופלסמות שבודדו מכלבים.
- ❑ מיקופלסמות הן חלק מהפלורה הנורמאלית של מערכת הנשימה העליונה, מערכת המין או דרכי השתן (זכרים: 30-50%; נקבות: 23-75%).
- ❑ אין הרבה מידע על מעורבותן של מיקופלסמות במחלות כלבים.
- ❑ לא ידוע הרבה על פקטורי האלימות.

מיקופלסמות שונות שבודדו מכלבים בישראל 2008-2011 במהלך

■ *M. canis* ■ *M. edwardii* ■ *M. cynos* ■ *M. canimucosale* ■ *M. molare*
■ *M. spumans*

Mycoplasma cynos

❑ החיידק גורם לדלקת ריאה

❑ מעורב ב- Canine Infectious Respiratory Diseases (CIRD)

❑ כלבים צעירים רגישים יותר להדבקה ב- *M. cynos* מאשר כלבים בוגרים

❑ כלבים שנמצאים זמן ממושך במלונה רגישים יותר להדבקה ב- *M. cynos*

Mycoplasma canis

50% מבידודים בודדו מה-BAL



דלקת רחם

אורטריטיס

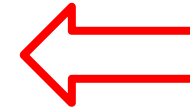
דלקת בבלוטת הערמונית

דלקת אשכים

בעיות פוריות

פקטור אלימות ???

פעילות מוגברת של אנזים



M. cynos

M. canis

M. molare

Sialidase (Neuraminidase)

מבצע הידרוליזה של חומצה סיאלית

May M and Brown DR. Vet Microbiol. 2009 137(3-4):380-3.

Berčič RL, et al., Vet Microbiol. 2012. 155(2-4):425-9.

מיקופלסמות בחתולים:

□ מיקופלסמות הן חלק מהפלורה הנורמאלית של מערכת הנשימה העליונה (69%), מערכת המין או דרכי השתן (35%) ועיניים (80%).

□ בדרך כלל מיקופלסמות לא מבודדות ממערכת הנשימה התחתונה של חתולים בריאים, שם הן יכולות לגרום לדלקת מוגלתית של קרום הריאה, דלקת ריאה, אבצסים.

□ מיקופלסמה נמצאה כגורם ל-conjunctivitis, לקרטיטיס חריפה עם כיב בקרנית העין, לאנמיה.

M. felis

M. gateae

M. felifaucium

M. feliminutum

M. leocaptivus

M. leopharyngis

An outbreak of respiratory disease in horses associated with
Mycoplasma felis infection

J. L. N. Wood, N. Chanter, J. R. Newton, M. H. Burrell, D. Dugdale, H. M. Windsor, G. D. Windsor,
S. Rosendal, H. G. G. Townsend

Haemotropic mycoplasmas

מיקופלסמות שמדבקות תאי דם אדומים
חלקן סווגו בעבר כ- *Haemobartonella* או *Eperythrozoon* genus
(Rickettsiaceae family)



Haemobartonella felis = Mycoplasma haemofelis

Candidatus M. haemomonutum

Candidatus M. turicensis

From S. Tasker, 2010

Haemobartonella canis = Mycoplasma haemocanis

Candidatus M. haematoparvum



גורמות לאנמיה, במיוחד בחיות
אימונוסופרסיביות, ללא טחול

Haemotropic mycoplasmas

דרכי העברה:

באמצעות קרצית, פרעושים
דרך דם או שליה בזמן הריון

סימנים קליניים:

בצורה אקוטית: חיוורון, תרדמה, ירידה במשקל,
חוסר תאבון, דיכאון, התייבשות, קדחת

בצורה כרונית: לא תמיד ישנם סימנים קליניים,
לעיתים החיידק נמצא בכמויות קטנות בדם

Pale mucous membranes of an anaemic
cat with acute *M haemofelis* infection.

From S. Tasker, 2010

נפיצות: Canine Haemotropic mycoplasmas

USA

M. haemocanis– 0.6% (3/506); Candidatus *M. haematoparvum* 0.8% (4/506)

Italy, Spain, and Portugal

M. haemocanis 5% (43/850); 'Candidatus *M. haematoparvum* 4% (34/850); 0.6% (5/850) – co-infected

The hemoplasma sample prevalence was significantly higher in Portugal (40%) than in Italy (9.5%) and Spain (2.5%)

Risk factors for infection included: living in kennels, young age, crossbreeding

No association was found with anemia

The Barcelona area of Spain

M. haemocanis 14.3% (26/182); Candidatus *M. haematoparvum* 0.6% (1/182)

Risk factors for infection included: vector-borne infections ($P < 0.001$).

No association was found with sex, age, health status, presence of anemia, and breed

נפיצות: Feline Haemotropic mycoplasmas

The Barcelona area of Spain

M. haemofelis 3.7% (7/191); Candidatus *M. haemominutum* 9.9% (19/191); Candidatus *M. turicensis* 0.5% (1/191)

Bangkok, Thailand – client-owned cats

Hemoplasma (*M. haemofelis* and Candidatus *M. haemominutum*) – 23% and 34% of blood samples and flea pools, respectively

Johannesburg, South Africa

M. haemofelis 3.9% (4/102); Candidatus *M. haemominutum* 21.6% (22/102)

Prince Edward Island, Canada – feral cats

M. haemofelis 3.1% (3/96); Candidatus *M. haemominutum* 8.4% (8/96)

Dublin, Ireland

M. haemofelis 2.5% (3/116); Candidatus *M. haemominutum* 12.9% (15/116)



מיקופלסמות של צאן



מיקופלסמות של צאן:

Mycoplasma	Host(s)	Disease/s
✓ <i>M. agalactiae</i>	Sheep, goat	Mastitis, pneumonia, arthritis, keratoconjunc.
✓ <i>M. capricolum subsp. capricolum</i>	Goat, sheep	Mastitis, pneumonia, arthritis
<i>M. capricolum subsp. capripneumoniae</i>	Goat (sheep)	Pleuropneumonia (CPPP)
✓ <i>M. mycoides subsp. mycoides</i> LC	Goat, sheep	Mastitis, pneumonia, arthritis, conjunctivitis
✓ <i>M. mycoides subsp. mycoides capri</i>	Goat, sheep	Mastitis, pneumonia, arthritis, conjunctivitis
✓ <i>M. ovipneumoniae</i>	Sheep, goat	Pneumonia
✓ <i>M. conjunctivae</i>	Sheep, goat	Keratoconjunctivitis
<i>M. putrefaciens</i>	Goat, sheep	Mastitis, arthritis

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA) OIE (list B)

מחלת ה-CA או תסמונת "MAKePS" מאופיינות על ידי:

Mastitis (M)

Arthritis (A)

Keratoconjunctivitis (Ke)

Right udder affected by CA is
swollen, warm and tender

Pneumonia (P)

Septicaemia (S)

Necrosis and loss of lobular structure
goat infected with *M. mycoides* subsp. *capri*

From R. Nicholas et al.,
2008

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

M. agalactiae (MA)

גורמים:

- M. mycoides* subsp. *mycoides* LC (MmLC)
 - M. mycoides* subsp. *mycoides capri* (Mmc)
 - M. capricolum* subsp. *capricolum* (Mcc)
 - M. putrefaciens* (Mp)
- M. agalactiae*
- מאכסנים: כבשים, עזים

מחלת ה-CA בעזים נגרמת על ידי מספר מינים של מיקופלסמה
(MA, Mcc, Mmc, *M. putrefaciens*)
ואילו בכבשים הגורם ל-CA הוא חיידק MA

- ישנם דיווחים על CA עם בידוד של Mcc בכבשים באפריקה
- נוגדנים כנגד MmLC ו-Mcc נמצאו ב- camelids, ללא בידוד של החיידקים
- יעלים, אלפקות, למות סובלים מדלקות פרקים, דלקות ריאה – מיקופלסמות
- בניו זילנד, בידוד של MmLC מדלקת פרקים חריפה של עגלים שהוזנו בחלב עזים נגוע

תכונות של *Mycoplasma agalactiae*:

➤ חיידק קטן ($0.2-0.3 \mu\text{m}$)

➤ תא חסר דופן ופפטידוגליקאן ← עמיד לפניצילינים

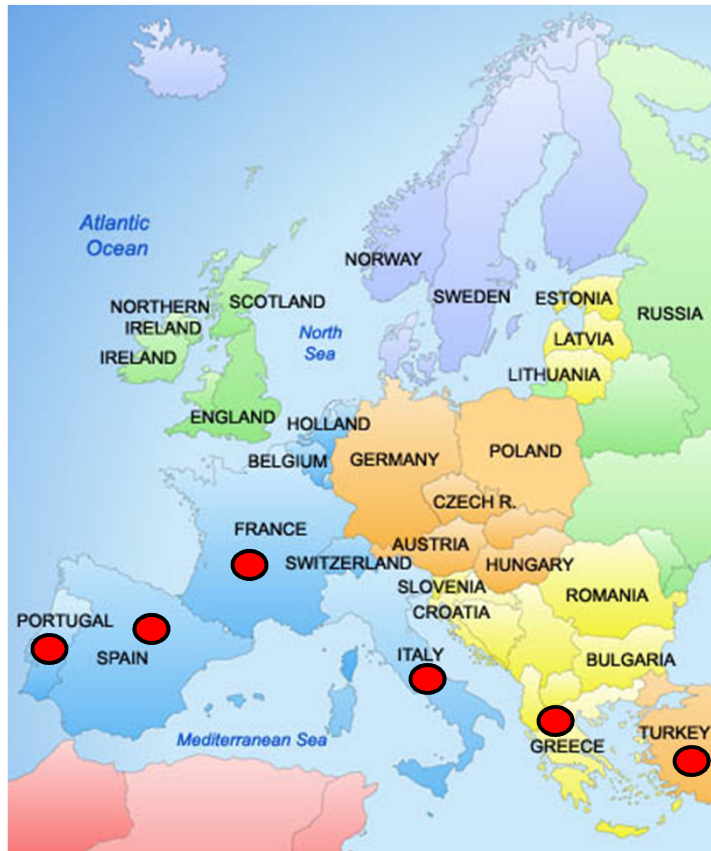
➤ צומח בתנאים אירוביים

➤ החיידק אינו מפרק גלוקוזה

➤ רגיש לטמפרטורה גבוהה ול-UV

➤ רגיש לחומרי חיטוי

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)



תפוצה גיאוגרפית של MA:

אפריקה, ארצות הים התיכון, איטליה, ספרד, פורטוגל, צרפת, איראן, הודו

נפישות של מיקופלסמות שגורמות למחלת ה-CA:

□ איים קנריים – סקר סרולוגי הראה ש-66% מעדרי העזים (נבדקו 34 עדרים) היו חיוביים ל-MA ו-95% מהעדרים היו חיוביים ל-MmLC

□ צפון ירדן – מיקופלסמה בודדה ב-39% מדוגמאות חלב (נבדקו 124 דוגמאות)

□ באיראן – דווח על 1300 מקרים של CA ב-2006

□ צרפת (2006/2007) – נבדקו 611 דגימות שונות. חיידקים שבודדו: MA - 4%, Mp - 15%, Mcc - 26%, Mmc - 42%

□ ספרד – 339/922 (36.8%) עדר צאן היו חיוביים ל-MA ב-RT-PCR ו-85/922 (9.2%) היו חיוביים ל-MA בבידוד

מספר מינים של מיקופלסמה שיכולים לגרום למחלת ה-CA אשר בודדו בישראל במהלך 2005-2011

■ *M. agalactiae* ■ *M. capricolum* ■ *M. myc. capri*

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

העברה :

- על ידי מגע בין חיות בריאות לחיות נגועות (אירוסול, הפרשות)
- שימוש בצידוד חליבה מזוהם, חליבה לא נכונה, שימוש בצידוד חליבה פגום
- בהזנת הטלאים והגדיים בקולוסטרום ובחלב נגועים
- בהמלטה - מהאם לצאצא

אחד המאפיינים של הדבקה ב- MA הינו המצאות החיידק בבע"ח נגוע
לאורך זמן ללא סימנים קליניים - **נשאות**

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

צורות קליניות של המחלה:

אקוטית, תת אקוטית וכרונית

המחלה חריפה יותר בעזים מקווים משובחים בהשוואה לעזים מסוג באלדי או כבשים

MA גורמת לעתים למחלה כרונית, ואילו Mmc, Mcc ו-MP למחלה אקוטית לעתים עם סיבוך נשימתי

סימנים קליניים של ה-CA:

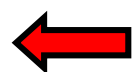
זמן אינקובציה נע בין שבוע לחודשיים

בשלבים הראשונים של הפאזה האקוטית של ה-CA, בע"ח מדוכאים, מותשים, קיימת ירידה בתאבון, חום $> 41^{\circ}\text{C}$ (כנראה כתוצאה **מספטיסמיה**)



לעתים אינה מלווה בחום MP שנגרמה ע"י CA

מתפתח דלקת עטין, פוליארטריטיס, דלקת ריאות, דלקת עיניים, מסתמים



(אינפרקטים) בכליות, טרומבו-אמבוליזם באברים שונים



(**multisystem disease**) הפלות, תמותה

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

סימנים קליניים של המחלה:

דלקת עטין:

ירידה קשה בתנובת החלב
ירידה באיכות החלב
עטין חם, נפוח, רגיש
בשלב מאוחר של ה-CA עטין עובר אטרופיה
תמותה, בעיקר בוולדות

From R. Nicholas et al.,
2008

Right udder affected by CA is
swollen, warm and tender

Right udder affected by CA has
atrophied and is no longer
secreting milk

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

סימנים קליניים של המחלה:

דלקת פרקים:

פרקים נוקשים, נפוחים, כואבים
יש הצטברות של הנוזל הסינוביאלי
במקרים כרוניים עוות וצליעה

בזכרים, דלקת פרקים יכולה להיות ההתבטאות הקלינית המרכזית

נקודות נוספות:

M. mycoides subsp. mycoides capri

ביטוי קליני:

דלקת עטין, דלקת פרקים, דלקת ריאה, דלקת קרום הריאה,
Keratoconjunctivitis

נפוצות: בכל היבשות

בדרך כלל גורמת להתפרצויות ספרדיות, אבל
persistent infection בעדר- "מתיישבת"

Fibrin deposition and consolidation
of lung of goat

ישנם מקרים בודדים של בידוד ה- *MmLC* בכבשים

נקודות נוספות:

M. capricolum subsp. capricolum

נפוצות: אפריקה, אירופה, אוסטרליה, אסיה ואמריקה

■ החיידק פוגע בדרך כלל בעזים (פחות בכבשים)

■ חיידק אלים מאד, במיוחד בצפון אפריקה

■ שכיחות נמוכה

M. putrefaciens

לעתים רואים תמונה של דלקת ריאה

אגלקטיה מדבקת (Contagious Agalactia, CA)

סימנים קליניים של המחלה:

דלקת עיניים (Keratoconjunctivitis):

□ הדבקה מתמדת יוצרת בצקת, אדמומיות, הפרשה סרוטית מרובה, קרטיטיס, התפתחות כלי דם בקרנית ועיוורון (בשלב כרוני)

□ נוצרת תשתית לזיהומים משניים ע"י חיידקים פתוגניים אחרים

דלקת עיניים (Keratoconjunctivitis, IKC)

יכולה לגרום ל-conjunctivitis חד או דו-צדדי עם היפרמיה



קרטיטיס חריפה, כיב בקרנית העין ועיוורון

Mycoplasma conjunctivae

IKC 64% – 320/500
190 עזים נשארו עוורות

Mycoplasma conjunctivae

Mycoplasma conjunctivae

נפוצות:

- שוויץ – 90% מ-123 עדרים צאן הכילו נוגדנים כנגד MC
- ניו זילנד – 70% מ-90 עדרים צאן הכילו נוגדנים כנגד MC
- הרי האלפים (איטליה) 81% בכבשים (1056) וכ-17% ביעלים

התפרצויות של ה-IKC בחיות בר ← עיוורון ← מוות

בידוד של MC ממקרה של דלקת עניים בילדים

From R. Nicholas et al.,
2008

Right udder affected by CA has
atrophied and is no longer
secreting milk

Lamb born to ewe affected by CA,
showing lack of coordination

Cheese made from mastitic
milk of ewe subclinically
affected by CA

הנזק מ-CA במדינות האירופאיות הנמצאות סביב הים התיכון מעורך בכ-30 מיליון \$ בשנה

Contagious Caprine Pleuropneumonia (CCPP)

גורם: *M. capricolum* subsp. *capripneumoniae*

מאכסנים: עזים, כבשים, עזי וכבשי בר, מופלון, צבי, איל



□ ה- CCPP תוארה לראשונה ב-1873 באלג'יריה (אנדמית)

□ הגורם למחלה בודד לראשונה רק ב-1976

□ במקרים רבים מיקופלסמות אחרות נחשבות לגורמי המחלה

השפעה כללית:

□ תמותה באחוזים גבוהים

□ ירידה ביצור חלב ובשר

□ עלות הטיפול

□ הגבלת המסחר

Contagious Caprine Pleuropneumonia (CCPP)

תפוצה גיאוגרפית:

Confirmed by isolation		Clinical disease reported or suspected
Africa	Chad, Eritrea, Ethiopia, Kenya Niger, Sudan, Tunisia, Uganda	Algeria, Benin, Burkina Faso, Zaire Cameroon, Central African Republic, Egypt, Libya, Mali, Nigeria, Somalia
Asia	Nepal, Oman, Turkey, United Arab Emirates, Yemen	Afghanistan, Bangladesh, India, Iran, Iraq, Jordan, Kuwait, Lebanon, Syria, Saudi Arabia, Pakistan
Europe	Turkey	

➤ מחלה קלינית דווחה ב-40 מדינות באפריקה (החידק בודד רק ב-13 מדינות)

➤ בירדן, 500 התפרצויות ב-2006 עם 10% תמותה (מ-15.000 מקרים)

➤ באיראן, 300 התפרצויות ב-2006 (נפגעו 13.000 עזים)

Contagious Caprine Pleuropneumonia (CCPP)

□ מחלה מדבקת מאוד עם % של תחלואה ותמותה גבוהה

□ אקוטית, תת-אקוטיות, או כרונית

□ העברה – אירוסול

□ זמן האינקובציה – 2-28 ימים (בממוצע 10 ימים)
Goat with acute CCPP showing head lowered and limbs abducted

□ בשלב האקוטי, בע"ח נגוע מראה קושי בהליכה, חום $41-42^{\circ}\text{C}$
בהמשך נשימה כבדה, הגברת שיעול, צוואר מאורך, בע"ח מותש, לא מסוגל לזוז.

□ בשלב כרוני, הסימנים יותר מתונים, עם שיעול שמופיע בדרך כלל אחרי פעילות פיזית. תחלואה או/ותמותה יכולות להופיע בצעירים, בדרך כלל כתוצאה מספטיסמיה.

Kid with severe CCPP probably as a result of septicemia

From R. Nicholas et al.,
2008

מחלת ה-CCPP נקבעת כאשר :

בודד החיידק או ישנה תגובה סרולוגית

תמונה של pleuropneumonia

אין הרחבה של המחיצה האנתרלובולרית בריאה

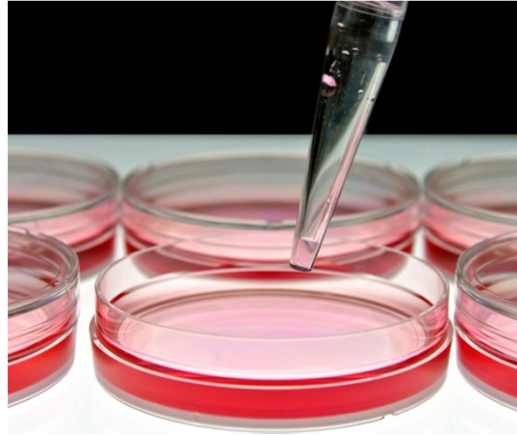
לפעמים ניתן לראות הופעת ה-sequestrum

From R. Nicholas et al.,
2008

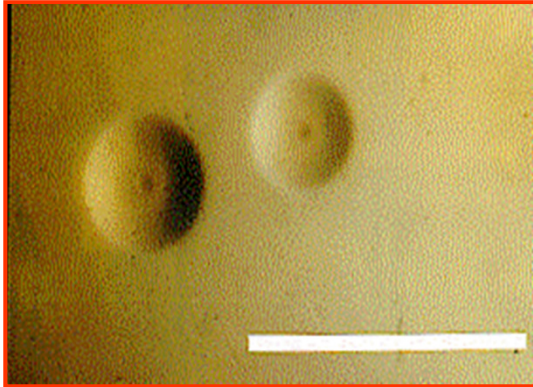
Lung of goat with CCPP showing
“port-wine” staining and fibrin

Sequestrum in lung of goat with
CCPP treated with antibiotics

דרכי אבחון, פיקוח וטיפול במחלות מיקופלסמטיות



אבחון מעבדתי



■ בידוד ואפיון של החיידק באמצעות:
מורפולוגיה ◀

M. capricolum subsp. capripneumoniae

Goat (sheep)

Pleuropneumonia (CPPP)

M. dispar

Cattle (Calves)

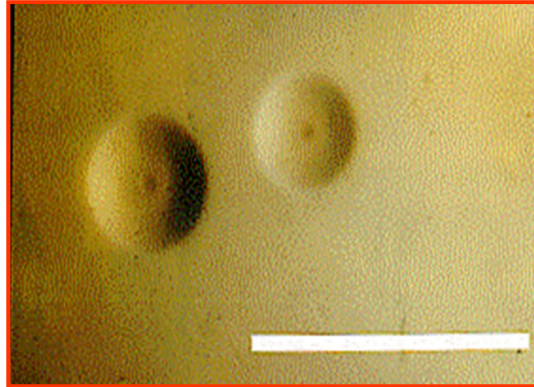
Respiratory diseases

M. hyopneumoniae

Swine

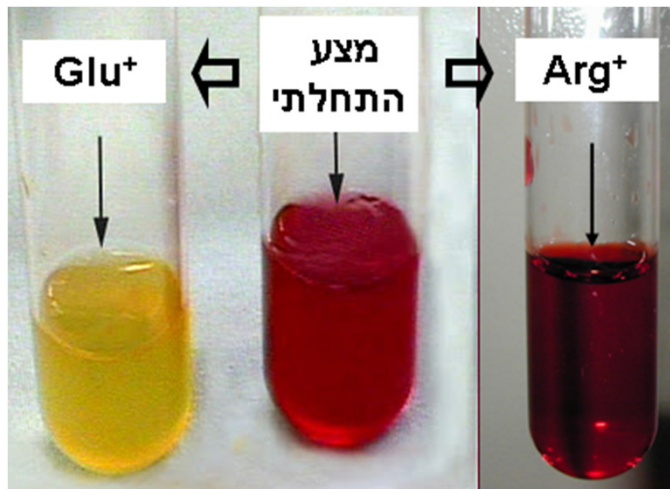
Enzootic pneumonia

אבחון מעבדתי



■ בידוד ואפיון של החיידק באמצעות:
➤ מורפולוגיה

➤ מאפיינים ביוכימיים:

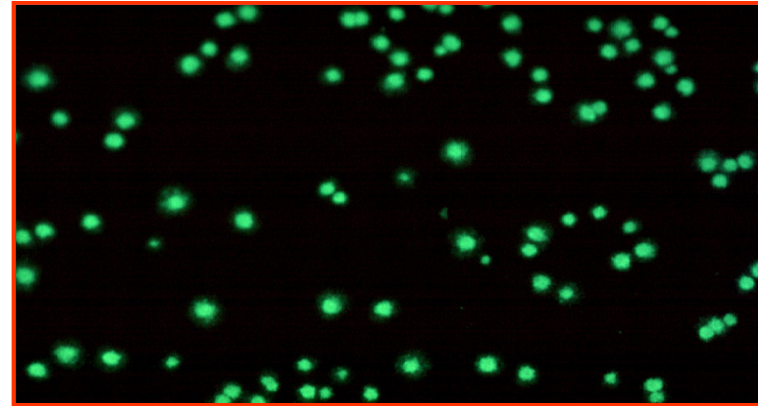


- ☐ תסיסה של urea
- ☐ תסיסה של גלוקוזה
- ☐ פירוק של ארגנין
- ☐ בדיקת פעילות האנזים פוספטאז
- ☐ בדיקת יצירת ה-filmspots

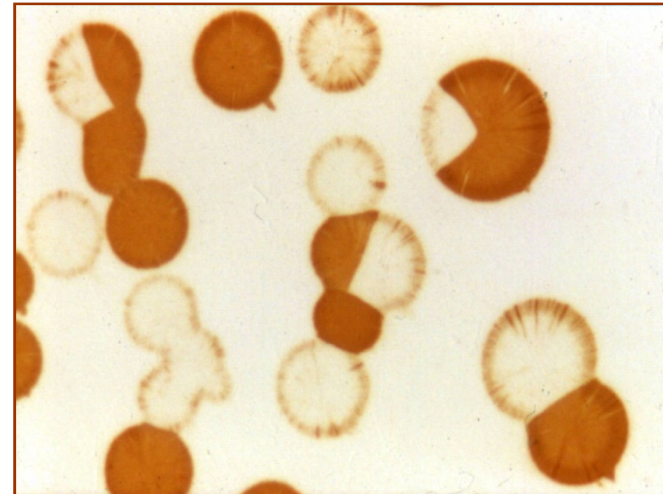
■ בידוד ואפיון של החיידק באמצעות:

זיהוי אנטיגנים: 

□ Direct / Indirect Immunofluorescence (IF)



□ Dot-blot/Colony-Immunoblot Analysis

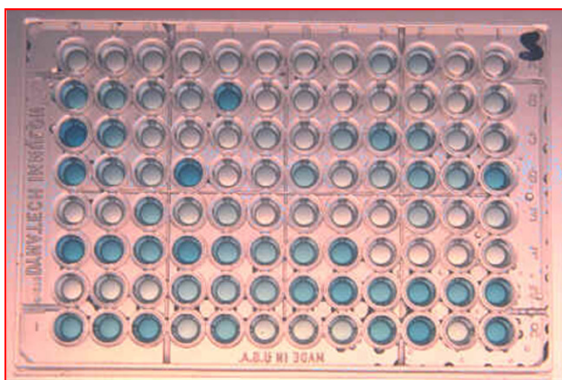


□ Growth Inhibition Test

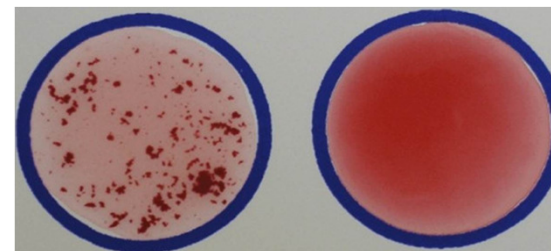
אבחון מעבדתי

■ סרולוגיה

➤ ELISA



➤ Rapid slide agglutination (RSA; chicken)



■ מבחנים מולקולאריים:

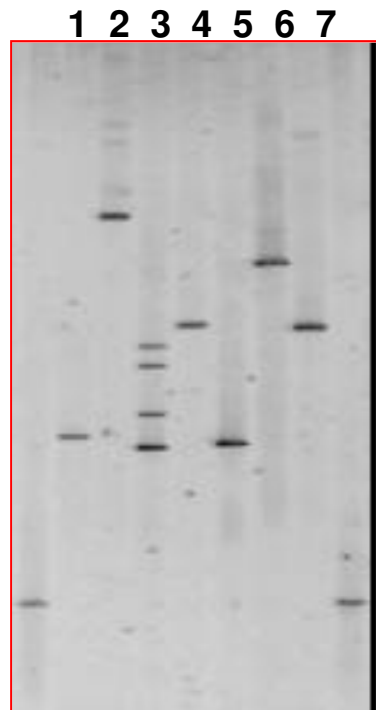
➤ PCRs (species-specific, universal)

➤ Real-time PCR (for example, *M. bovis*, *M. agalactiae*)

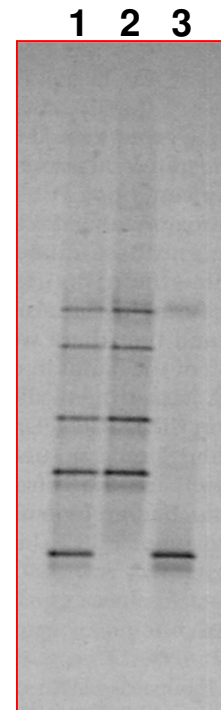
➤ **PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis**

הגברת איזור V3 של הגן 16S-rRNA -

הרצת תוצרי ה-PCR בג'ל אקרילימיד עם גרדיינט -

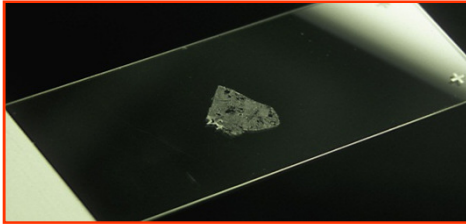


1. *M. bovis*
2. *M. bovoculi*
3. *M. bovirhinis*
4. *M. californicum*
5. *M. canis*
6. *M. bovigentialium*
7. *M. dispar*



1. *M. bovirhinis* +
M. alkalescens
2. *M. bovirhinis*
3. *M. alkalescens*

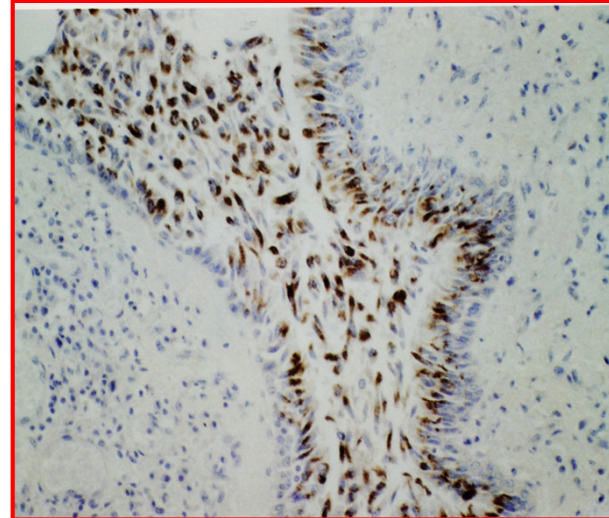
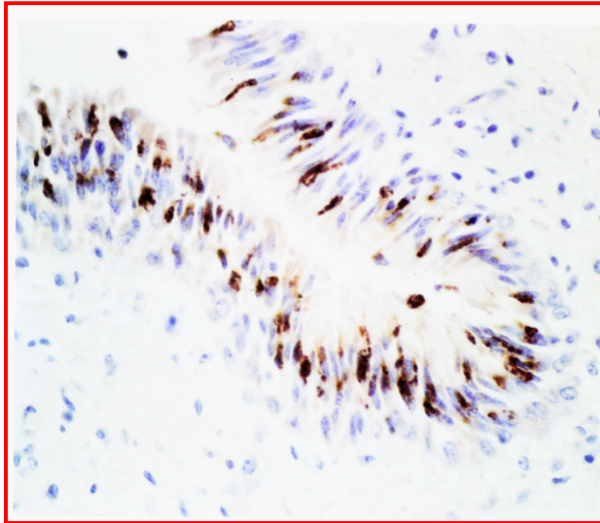
אבחון מעבדתי (המשך)



■ זיהוי אנטיגנים באמצעות אימונוהיסטוכימיה

הגבה של רקמה שקובעה בפורמלין ועובדה לבלוקי פרפין עם נוגדנים ספציפיים למיקופלסמה

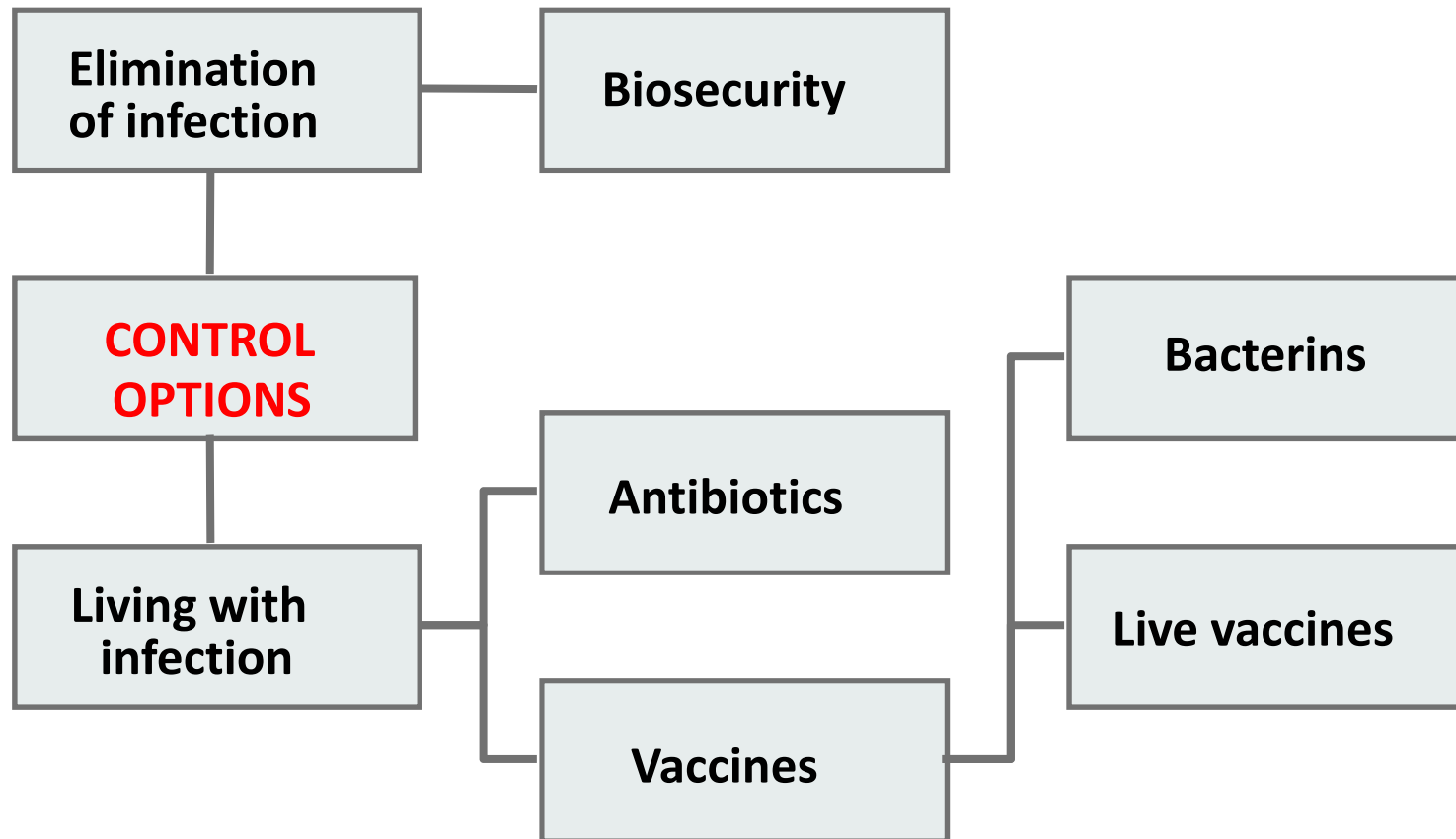
**זיהוי של החידק *M. bovis* בריאה דלקתית
בשיטת אימונוהיסטוכימיה**



From Adegboye et al., 1995

■ **FISH** ([fluorescence in situ hybridization](#))

דרכים לפיקוח של מחלות מיקופלסמטיות: מה הן האופציות?



פיקוח על מיקופלסמה גליספטיקום בלהקות רבייה:

□ יבוא אפרוחי רבייה חופשיים ממיקופלסמה

□ בטיחות ביולוגית (biosecurity)

□ ניטור:

• בדיקות סרולוגיות חודשיות

• בדיקות PCR

• השמדת להקות הנגועות ב-MG

• פרסום חודשי של סטאטוס ה-MG בלהקות הנמצאות תחת פיקוח



טיפול אנטיביוטי

❑ טיפול או מניעת תסמיני מחלה קלינית ו/או הקטנת העברה לעובר

❑ בדרך כלל יותר יעיל כטיפול פרופילקטי

❑ בדרך כלל לא מוביל להעלמת הזיהום בעדר

❑ עלות, עמידות ושאריות

טיפול אנטיביוטי



Mycoplasmastatic

Macrolides
Lincosamides
Tetracyclines
Chloramphenicols
Pleuromutilins

Mycoplasmacidal

Aminoglycosides
Fluoroquinolones

Beta-lactams

מיקופלסמות רבות מפתחות עמידות לסוגים שונים של אנטיביוטיקה

רגישות של זני שדה *M. bovis* שבודדו במהלך 2005-2007 מבקר מקומי ומיובא

47% של זני MB היו עמידים ל-Tilmicosin (נבדקו 35 בידודים) ☐



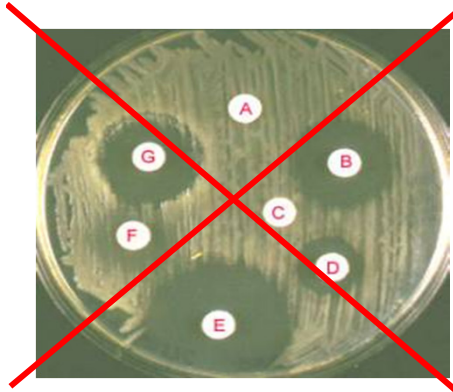
15% של זני MB היו עמידים ל-Tylosin ☐

59% של זני MB היו עמידים ל-Spectinomycin ☐

קרוב ל-11% של זני MB נמצאו עמידים ל-Fluoroquinolones ☐

נקודות תורפה בביצוע מבחני רגישות למיקופלסמה:

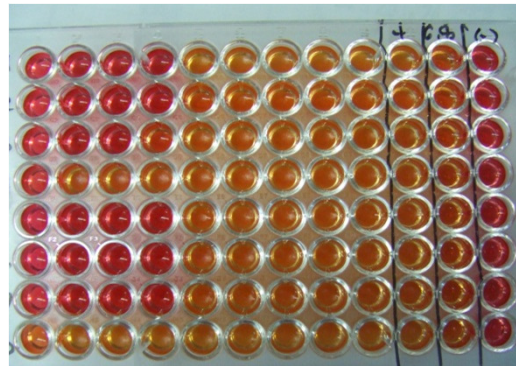
❑ בדיקת רגישות למיקופלסמה אינה מתבצעת באופן שיגרתי ברוב המעבדות הוטרिनריות



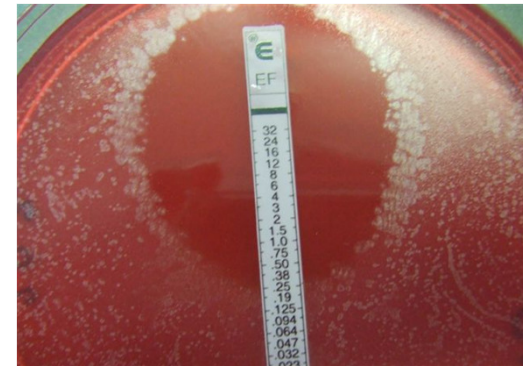
❑ בידוד מיקופלסמה בתרבית נקייה (1-2 שבועות)

❑ שיטת הדסקיות אינה מתאימה לבדיקת הרגישות של מיקופלסמות

❑ המורכבות של שיטות הבדיקה (1-1.5 שבועות)



Microbroth dilution



Etest

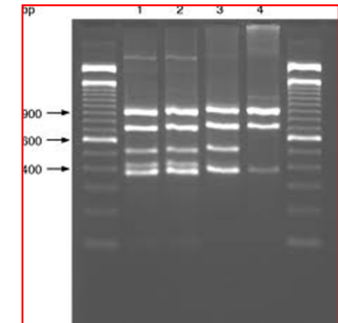
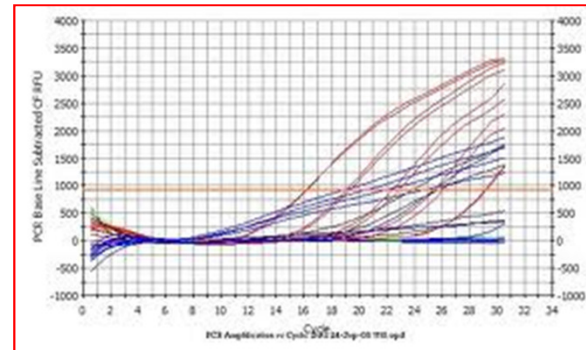
לא ניתן לקבל תשובה בנוגע לרגישות המיקופלסמה בזמן אמת

Genetic Methods for Detection of Antimicrobial Resistance

❑ PCR

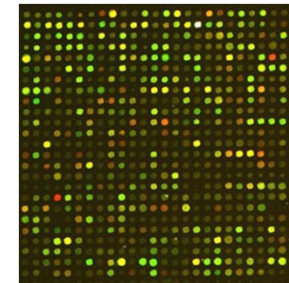
❑ PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) assay

❑ Real-Time PCR assays



❑ Pyrosequencing

❑ DNA microarray technologies



PHENOTYPIC VERSUS GENOTYPIC METHODS: ADVANTAGES AND LIMITATIONS

Advantages:

- ☐ Genetic assays can be performed directly with clinical specimens and bypass phenotypic expression, reducing the detection time
- ☐ Easy and early interpretation allows early therapeutic predictions

Limitations and pitfalls:

- ☐ You can only screen for what you already know
- ☐ Mutations in primer or probe binding sites may preclude PCR amplification, generating false-negative results

חיסונים:

☐ חיסון מומת אינו מונע הדבקה או התרבות ועלול לגרום לנשאות

☐ חיסונים חיים שקיימים היום בשוק כנגד מיקופלסמות אינם מונעים

☐ הדבקה בזן שדה אלים

☐ חלק מהחיסונים נותנים הטבה בסימנים הקליניים

והפתולוגיים בזמן ההדבקה בזן אלים





חיסונים (חלק):

Disease	Causative Mycoplasma	Main Host	Vaccine type
CBPP	<i>M. m. mycoides</i> SC	Cattle	T1/144: live attenuated (Africa)
CCPP	<i>M. c. capripneumoniae</i>	Goats	Whole cell inactivated by saponin (Kenya, Ethiopia)
CA	<i>M. agalactiae</i>	Sheep/goats	Formalin-inactivated (EU) Live attenuated (Turkey)
CA	<i>M. agalactiae</i> , <i>M. capricolum</i>	Sheep/goats	Whole cell inactivated by alum. hydrox. adj. (EU)
Calf pneumonia	<i>M. bovis</i>	Cattle	Killed autogenous vac. (USA, UK)
Enzootic pneum.	<i>M. hyopneumoniae</i>	Pigs	Inactivated vac. (<u>worldwide</u>)