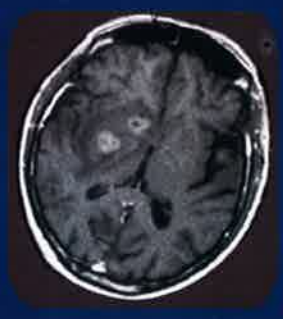
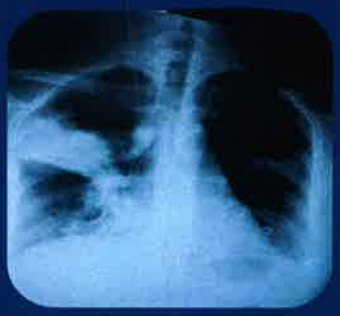
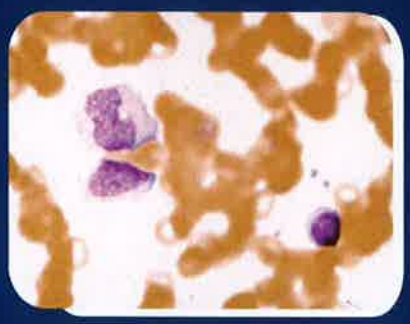
Sub redacția

Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel
Prof. Dr. Victoria Aramă
Prof. Dr. Petre Iacob Calistru

BOLI INFECȚIOASE

Curs pentru studenți și medici rezidenți

Volumul 1

Editura Universitară
"Carol Davila,,
București 2019

ISBN: 978-606-011-063-7
978-606-011-081-1

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Boli infecţioase : curs pentru studenţi şi medici rezidenţi / sub red.: prof. dr. Adrian Streinu-Cercel, prof. dr. Victoria Aramă, prof. dr. Petre Iacob Calistru. - Bucureşti : Editura Universitară "Carol Davila", 2019-
2 vol.
ISBN 978-606-011-063-7
Vol. 1. - 2019. - Conţine bibliografie. - ISBN 978-606-011-081-1

I. Streinu-Cercel, Adrian (ed.)
II. Aramă, Victoria (ed.)
III. Calistru, Petre Iacob (ed.)
616.9

Editura Universitară „Carol Davila" Bucureşti a U.M.F. „Carol Davila" Bucureşti este acreditată de Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice din Învăţământul Superior (CNCSIS), cu avizul nr. 11/23.06.2004.

În conformitate cu prevederile Deciziei Nr. 2/2009 a Consiliului Naţional din România – privind stabilirea sistemului de credite de educaţie medicală continuă, pe baza căruia se evaluează activitatea de perfecţionare profesională a medicilor, a criteriilor şi normelor de acreditare a educaţiei medicale continue, precum şi a criteriilor şi normelor de acreditare a furnizorilor de educaţie medicală continuă – Colegiul medicilor din România acreditează (recunoaşte)

EDITURA UNIVERSITARĂ CAROL DAVILA, BUCUREŞTI
CA FURNIZOR EMC

LISTA DE AUTORI

(în ordine alfabetică)

ARAMĂ Ştefan Sorin
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară; Disciplina Fiziopatologie şi Imunologie

ARAMĂ Victoria
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

CALISTRU Petre Iacob
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş"

FLORESCU Simin-Aysel
Conferenţiar Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş"

GHERLAN George
Şef de lucrări
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş"

HRISTEA Adriana
Conferenţiar Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

JIPA Raluca
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

JUGULETE Gheorghiţă
Conferenţiar Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară; Disciplina Boli Infecţioase

LEUŞTEAN Anca
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

LUMINOS Monica Luminiţa
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară; Disciplina Boli Infecţioase

MANEA Eliza
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

NEGRU Anca Ruxandra
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

OPREA Cristiana
Conferenţiar Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş"

ORFANU Alina
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

POPESCU Cristina
Conferenţiar Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

POPESCU Gabriel Adrian
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

STREINU-CERCEL Adrian
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase I – Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. Dr. Matei Balş"

TILIŞCAN Cătălin
Şef de lucrări
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară; Disciplina Fiziopatologie şi Imunologie

VANCEA Geta
Şef de lucrări
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş"

VIŞAN Angelica
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară; Disciplina Boli Infecţioase

ZAHARIA Mihaela Florentina
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină; Disciplina Boli Infecţioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş"

DOBRE (BUCŞA) Simona
Medic Primar
Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş"

CUPRINS

Capitolul 1. Etiologia bolilor infecţioase 7
Clasificarea agenţilor patogeni. Flora comensală umană
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă

Capitolul 2. Patogenia bolilor infecţioase 21
Puterea patogenă a agenţilor infecţioşi
Mecanisme de apărare imună antiinfecţioasă
Deficitele imune înnăscute şi dobândite
Prof. Univ. Dr. Ştefan Sorin Aramă, Şef de lucrări Dr. Cătălin Tilişcan

Capitolul 3. Diagnosticul pozitiv în bolile infecţioase 39
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă

Capitolul 4. Diagnosticul sindromului febril prelungit 50
Prof. Univ. Dr. Gabriel Adrian Popescu

Capitolul 5. Endocardita infecţioasă 53
Prof. Univ. Dr. Gabriel Adrian Popescu

Capitolul 6. Anginele şi faringitele acute 61
Prof. Univ. Dr. Monica Luminiţa Luminos,
Conf. Univ. Dr. Gheorghiţă Jugulete, As. Univ. Dr. Angelica Vişan

Capitolul 7. Difteria 71
Conf. Univ. Dr. Cristiana Oprea

Capitolul 8. Mononucleoza infecţioasă 81
Conf. Univ. Dr. Cristiana Oprea

Capitolul 9. Tusea convulsivă 93
Şef de lucrări Dr. Geta Vancea

Capitolul 10. Laringitele acute 98
Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu, Dr. Simona Dobre (Bucşa)

Capitolul 11. Bronşita acută 103
Exacerbările bronşitei cronice
şi bronhopneumopatiei cronice obstructive
Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu, Dr. Simona Dobre (Bucşa)

Capitolul 12. Bronşiolita acută 113
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Drd. Anca Ruxandra Negru

Capitolul 13. Gripa sezonieră 118
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Drd. Anca Ruxandra Negru

Capitolul 14. Pneumoniile acute 134
Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Raluca Jipa, As. Univ. Dr. Eliza Manea

Capitolul 15. Febra Q 162
Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Eliza Manea

Capitolul 16. Scarlatina 168
Prof. Univ. Dr. Monica Luminița Luminos, Conf. Univ. Dr. Gheorghiță Jugulete

Capitolul 17. Rujeola 175
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, As. Univ. Dr. Alina Orfanu

Capitolul 18. Rubeola 182
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, As. Univ. Dr. Anca Leuştean

Capitolul 19. Varicela 190
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

Capitolul 20. Herpesul Zoster (Zona) 197
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

Capitolul 21. Oreionul 202
Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

Capitolul 22. Meningitele acute virale 207
Șef de lucrări Dr. George Gherlan

Capitolul 23. Meningitele acute bacteriene 232
Șef de lucrări Dr. Geta Vancea

Capitolul 24. Meningita tuberculoasă 257
Șef de lucrări Dr. George Gherlan

Capitolul 25. Meningitele fungice 264
As. Univ. Dr. Mihaela Florentina Zaharia

Capitolul 26. Abcesele cerebrale 271
Șef de lucrări Dr. George Gherlan

Capitolul 27. Encefalitele acute infecţioase 277
Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu

Capitolul 28. Neuropatiile infecţioase 283
Șef de lucrări Dr. George Gherlan

Capitolul 29. Poliomielita 289
Prof. Univ. Dr. Monica Luminița Luminos

Capitolul 1. ETIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE

CLASIFICAREA AGENȚILOR PATOGENI. FLORA COMENSALĂ UMANĂ

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu,
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă

În mod fiziologic, organismul uman găzduieşte un număr foarte mare de bacterii, virusuri, fungi şi paraziţi, acestea fiind prezente mai ales la nivelul pielii şi mucoaselor. De altfel, se consideră că organismul uman se află în contact permanent cu flora microbiană, colonizarea cu diferite specii bacteriene fiind semnalată încă din viaţa intrauterină.

Se apreciază că 95% din bacteriile găzduite în organismul uman se află în intestin, unde formează microbiota intestinală, care numără peste 100 trilioane de bacterii şi cântăreşte aproximativ 2 kg.

În funcţie de relaţia care se stabileşte între organismul uman şi microorganisme, acestea din urmă pot fi clasificate [19] în:

- *Microorganisme patogene*, care afectează organismul uman, producând bolile infecţioase.
- *Microorganisme comensale*, care nu afectează organismul uman prin prezenţa lor, dar nu aduc nici beneficii acestuia.
- *Microorganisme condiţionat patogene sau oportuniste*, care pot deveni patogene (din comensale) în condiţiile apariţiei unui deficit imunologic al organismului gazdă.
- *Microorganisme simbiotice,* care se dezvoltă pe seama organismului uman, dar prin prezenţa lor aduc unele beneficii organismului gazdă (sinteza de vitamine din grupul B etc).

O categorie aparte este cea a microorganismelor *saprofite* care se dezvoltă pe diverse structuri organice aflate în putrefacţie, fermentaţie sau descompunere (cadavre de animale, materii fecale etc). Ele sunt în general nepatogene pentru organismul uman, dar pot deveni patogene prin unele toxine pe care le secretă.

Sunt descrise mai multe situaţii clinice în funcţie de relaţia care se stabileşte între microorganismul patogen şi organismul uman [19]:

- *Infecţia sau boala infecţioasă umană*, apare atunci când agentul patogen sau toxinele acestuia au pătruns în organsimul uman şi au produs leziuni la nivelul ţesuturilor şi organelor ţintă din organismul gazdă.
- *Infecţia*, apare atunci când agentul patogen este prezent şi se multiplică în organismul uman, inducând sinteza de anticorpi specifici, dar fără a produce leziuni tisulare sau organice.
- *Colonizarea*, apare atunci când agentul patogen este prezent şi se multiplică în organismul uman, dar fără a induce un răspuns imun din partea organsimului gazdă şi fără a produce leziuni tisulare.
- *Contaminarea*, apare atunci când agentul patogen este prezent la nivelul "porţilor de intrare" în organismul uman, fără a se multiplica şi fără a produce vreo reacţie din partea organismului gazdă.

I. FLORA PATOGENĂ

În funcţie de dimensiunile agentului infecţios, flora patogenă poate fi clasificată în: prioni, virusuri, bacterii, fungi şi paraziţi.

1. PRIONII SAU AGENȚII TRANSMISIBILI NONCONVENȚIONALI [1, 2, 3, 4]

Prionii sunt particule proteice mici (15-40 nm), transmisibile, cu potenţial infecţios, care nu conţin acizi nucleici, capabile să infecteze sistemul nervos central şi sistemul limfatic. Prionii pot determina infecţii ale sistemului nervos central, caracterizate prin evoluţie lentă şi prin degenerarea progresivă şi importantă a ţesutului nervos.

Neuronii infectaţi produc în exces proteina PrP (*Protease Resistant Protein sau proteina prionică*) care este codificată pe cromozomul 20. O posibilă mutaţie la nivelul acestei gene este incriminată în formele familiale de boală.

Prionii se caracterizează printr-o rezistență mare la căldură, agenți chimici și enzimatici.

Principalele căi de transmitere a prionilor la om sunt reprezentate de:

- *Calea digestivă* – ingestia de țesut nervos animal infectat.
- *Utilizarea în scop terapeutic a unor țesuturi umane infectate*: extract hipofizar (hormon de creștere), grefe de cornee sau grefe de dura mater.
- *Contact cu material neurochirurgical contaminat*

OMS a clasificat organele și țesuturile în funcție de riscul de contagiozitate pentru prioni astfel:

- Organe și țesuturi cu infecțiozitate înaltă: creier, cerebel, măduva spinării, ochi.
- Organe și țesuturi cu infecțiozitate medie: splină, ganglioni limfatici, amigdale, ileon, colon proximal, LCR, hipofiză, glanda suprarenală, duramater, placentă.
- Organe și țesuturi cu infecțiozitate redusă: nervi periferici, mucoasa nazală, timus, măduvă osoasă, ficat, plămân, pancreas, sânge.

Prionii sunt considerați agenții etiologici ai encefalopatiilor spongiforme atât la om (boala *Kuru*, boala *Creutzfeldt–Yacob*, boala *Gerstmann-Straussler-Scheinker,* insomnia fatală familială), cât și la animale (encefalopatia spongiformă bovină sau boala vacii nebune și scrapia la ovine și caprine).

La om, acestea sunt niște encefalopatii subacute, spongiforme, transmisibile, cu o perioadă lungă de incubație și cu o lungă perioadă asimptomatică, caracterizate prin degenerescența SNC cu evoluție rapidă și fatală. La nivel mondial, incidența acestor afecțiuni este redusă (1-2 cazuri/1.000.000 locuitori), fiind foarte probabil subestimată din cauza absenței metodelor standardizate de diagnostic.

Până în prezent nu s-a decelat un răspuns imun specific în infecția prionică, motiv pentru care nu există teste serologice de diagnostic în practica clinică curentă. Bolile produse de prioni pot fi evocate în cazul în care se constată degenerescență spongiformă pe piesa de biopsie cerebrală. Din păcate nu există un tratament etiologic activ asupra prionilor.

2. VIRUSURILE [5]

Virusurile sunt microorganismele cu structura cea mai simplă, cu dimensiuni foarte mici, vizibile doar la microscopul electronic, fără metabolism aerob, care nu se pot replica în mediul extracelular, ele fiind capabile să se replice numai în interiorul celulei pe care o infectează.

2.1. Principalele caracteristici care diferențiază virusurile de celelalte microorganisme sunt [6,7]:

- Dimensiune redusă (20-300 nm), care le permite să traverseze filtrele
- Sunt total dependente de celula vie pe care o infectează, atât pentru supraviețuire, cât și pentru replicare, motiv pentru care virusurile se cultivă numai pe culturi celulare.
- Nu posedă ribozomi sau aparat propriu de sinteză a proteinelor
- Nu posedă mitocondrii sau sursă proprie de energie
- Genomul posedă un singur tip de acid nucleic, fie ARN, fie ADN

2.2. Structura virusurilor

Virusurile cu importanță în patologia umană au dimensiuni cuprinse între 20 nm (Ex. Picornaviridae - virusul hepatitic A) și 300 nm (Ex. Poxviridae - virusul variolic). La microscopul electronic se poate observa că virusurile au forme diferite:

- Sferă – virusuri gripale, paragripale, adenovirusurile
- Paralelipiped – poxvirusurile
- Formă de "cartuș" – virusul rabic
- Formă de "bastonaș" – virusul mozaicului tutunului

Din punct de vedere structural, părțile componente ale unui virus sunt:

- Anvelopa virală – un înveliș de natură proteică cu rol de protecție
- Nucleocapsida – situată central, alcătuită din capsidă virală cu structură proteică și genomul viral (alcătuit fie din ARN, fie din ADN)

Anvelopa virală poate să lipsească, existând virusuri numite "nude".

2.3. Replicarea virală

Replicarea virală are loc în citoplasma celulelor infectate pentru virusurile cu ARN (cu excepția virusului gripal) sau în nucleul celulelor infectate pentru virusurile cu ADN (cu excepția poxvirusurilor care se replică în citoplasmă).

Replicarea virusurilor parcurge următoarele **etape**:

- Recunoașterea celulei gazdă

- Adsorbția (atașarea) virusului la receptorii de pe suprafața celulei gazdă
- Penetrarea virusului în celula gazdă: virusurile "nude" pătrund prin pinocitoză iar virusurile cu anvelopă pătrund în urma fuziunii cu membrana celulară, urmată de eliberarea nucleocapsidei direct în citoplasmă
- Decapsidarea virusului
- Sinteza proteinelor structurale virale și a acidului nucleic viral
- Eliberarea noilor virioni din celula gazdă: prin liza celulelor gazdă pentru virusurile "nude" și prin înmugurire pentru virusurile cu anvelopă

Clasificarea *Baltimore* împarte virusurile în 7 clase, în funcție de materialul genetic și de tipul de replicare. În tabelul 1 este prezentată clasificarea *Baltimore* a virusurilor.

Tabelul 1. Clasificarea Baltimore a virusurilor [6, 8, 9]

Clasa	Material genetic	Tip de replicare	Virusuri
I	ADN dublu catenar	Decapsidare în nucleu	Adenovirusuri Herpesvirusuri Poxvirusuri
II	ADN monocatenar cu polaritate pozitivă	Se formează o catenă de ADN complementară cu polaritate negativă	Parvovirusuri
III	ARN dublu catenar	Se transcrie catena negativă	Reovirusuri
IV	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Se formează o catenă negativă care va servi drept matriță pentru catenele pozitive	Picornavirusuri Togavirusuri
V	ARN monocatenar cu polaritate negativă	Se formează o catenă complementară pozitivă	Ortomixovirusuri Paramixovirusuri Rabdovirusuri
VI	ARN monocatenar	Se obține ADN proviral cu ajutorul reverstranscriptazei	Retrovirusuri
VII	ADN dublu catenar	Cu ajutorul unei transcriptase se sintetizează o moleculă intermediară de ARN	Hepadnaviridae

2.4. Virusurile cu ADN

Virusurile cu ADN reușesc să-și integreze genomul propriu în genomul celulei gazdă, ramânând de obicei în formă latentă în acest genom. Principalele virusuri cu ADN, implicate în patologia umană sunt prezentate în tabelul 2.

Familia herpesvirusurilor umane (HHV) [11] este alcătuită la ora actuală din 8 herpesvirusuri patogene pentru om, ultimele 3 fiind descoperite relativ recent (HHV6 în 1986, HHV7 în 1990 și HHV8 în 1995), motiv pentru care nu se cunoaște cu precizie care sunt celulele țintă pe care le infectează și nici care sunt celulele în care își pot stabili latența virală.

Herpesvirusurile se diferențiază de alte familii virale printr-o particularitate comună, numită *"latența virală"*, care poate fi descrisă astfel:

- după primul contact cu virusul, care are loc de obicei în copilărie, apare primoinfecția care este în majoritatea cazurilor autolimitantă cu vindecarea clinică.
- în timpul primoinfecției, unele virusuri rămân în stare latentă, non-replicativă în interiorul unor celule umane, unde se află la adăpost față de răspunsul imun al gazdei.
- la vârstnici sau în cazul apariției unui deficit imunologic, virusul se poate reactiva, cu reluarea replicării virale și apariția unui tablou clinic diferit de cel al primoinfecției, care poate îmbrăca forme severe.

Tabelul 2. Virusuri cu ADN [6, 10]

Familie / Gen / Tip	Tablouri clinice / Boli produse la om	Sediul latenței
FAM. HERPESVIRIDAE [11]: **Herpes simplex virus 1 (HSV1)**	Herpes perioronazal sau facial cu recurențe multiple prin reactivare virală; Keratita herpetică. Encefalită herpetică.	Ganglionii nervoși senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni
Herpes simplex virus 2 (HSV2)	Herpes genital sau perigenital (fese, coapse) cu recurențe multiple prin reactivare virală; Herpes neonatal. Meningita recurentă.	Ganglionii nervoși senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni
Varicelo-zosterian virus (VZV)	Varicela – este primoinfecția cu VZV și apare în copilărie Herpesul zoster – apare prin reactivarea VZV latent la vârstnic sau la imunodeprimați	Ganglionii nervoși senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni

Epstein Barr virus (EBV)	Mononucleoza infecţioasă – este primoinfecţia cu EBV şi apare în copilărie EBV este un virus oncogen, fiind implicat în patogenia limfomului Burkitt şi a carcinomul nazofaringian Unele limfoproliferări maligne apar prin reactivarea EBV la imunodeprimaţi (LMNH post-transplant, limfoame pacienţii cu infecţie HIV/SIDA)	Limfocite B circulante şi ganglionare
Virus cytomegalic (CMV)	Sindromul mononucleozic like – apare în timpul primoinfecţiei CMV, în copilărie Infecţie congenitală CMV - apare atunci când primoinfecţia CMV survine în timpul sarcinii. CMV are un potenţial teratogen important, producând malformaţii multiple la făt. Retinita, pneumonia, encefalita, esofagita, hepatita – apar prin reactivarea CMV la imunodeprimaţi (SIDA, post-transplant).	Limfocite, monocite Celule epiteliale Celule endoteliale Glande salivare Rinchi Pulmon Retina SNC
Herpes virus uman 6 (HHV6)	Exantemul subit al sugarului (roseola infantum) este primoinfecţia cu HHV6, care apare în copilărie. Meningoencefalita poate apărea uneori ca primoinfecţie HHV6 la copil. Pneumonii şi encefalite – pot apărea prin reactivarea HHV 6 la imunodeprimaţi.	Limfocite. Glande salivare
Herpes virus uman 7 (HHV7)	Examtemul subit-like apărea în timpul primoinfecţiei cu HHV7 la copil. Pneumonii, encefalite pot apărea prin reactivarea HHV 7 la imunodeprimaţi.	Limfocite. Glande salivare
Herpes virus uman 8 (HHV8)	Nu se cunoaşte tabloul clinic produs de primoinfecţia cu HHV8 HHV8 este un virus oncogen: reactivările HHV8 la imunodeprimaţi (SIDA, post-transplant) pot produce: Sarcomul Kaposi Limfomul cavităţilor Boala Castelman (hamartom limfovascular) Cancere anogenitale	Nu se cunoaşte sediul latenţei
FAM. ADENOVIRIDAE Gen. Adenovirus: 47 tipuri	"Febra adeno-faringo-conjunctivală": faringită, conjunctivită, febră şi adenopatie Infecţii ORL Pneumonii virale Infecţii sistemice la imunodeprimaţi (post-transplant)	
FAM. PAPILOMAVIRIDAE Gen. Papilomavirus	**HPV înalt oncogene:** implicate în etiopatogenia cancerelor de col uterin; cancerelor vaginale şi de vulvă; cancerelor anogenitale şi peniene la bărbat; cancerelor din sfera ORL (limbă, papilomatoza laringiană) la ambele sexe: - **HPV 16,18**: responsabile de 80% din cazurile de cancer de col uterin - **HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82:** responsabile de restul cazurilor de cancer de col uterin. **HPV cu risc oncogen redus:** implicate în condilomatoza genitală: - **HPV 6 şi 11**	

FAM. POLYOMAVIRIDAE - virus JC - virus BK	Virusul JC: leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP) Virusul BK: infecţii post-transplant renal sau medular	
FAM. PARVOVIRIDAE - Parvovirus B19	Megaleritem epidemic (Parvovirus B19) Eritroblastopenie	
FAM. CHORDOPOXVIRIDAE - Virus variolic - Virus vaccinal - Virus ORF - Virus moluscum contagiosum	Variola - boală eradicată ca urmare a vaccinării antivariolice Vaccina Nodulii mulgătorilor Moluscum contagiosum	
HEPADNAVIRUS -VHB	Hepatita acută şi cronică cu VHB Ciroza hepatică cu VHB VHB este un virus oncogen: implicat în patogenia carcinomului hepatocelular şi a unor limfoproliferări maligne.	Hepatocit, Limfocite periferice

2.5. Virusuri cu ARN

Cu excepţia retroviridelor care reuşesc integrarea genomului propriu în genomul celulei gazdă prin intermediul ADN-ului proviral sintetizat prin acţiunea reverstranscriptazei virale, celelalte virusuri cu ARN ramân în citoplasma celulei, aşa încât cel puţin teoretic, organismul uman se poate debarasa de virusurile ARN [7].
În tabelul 3 sunt prezentate principalele virusuri cu ARN.

Tabelul 3. Virusurile cu ARN [1, 6, 10]

Familia	Genul	Virusul	Tablouri clinice / Boli produse la om
PICORNAVIRIDAE	**Enterovirusuri** - afectează mai ales copiii, sub forma de focare epidemice în colectivităţi, predominant în sezonul cald; tablou clinic polimorf (febră, exantem, mialgii, semne respiratorii şi digestive)	Virusuri poliomielitice (1,2,3)	Poliomielita – boală gravă aflată actualmente în curs de eradicare graţie vaccinării antipoliomielitice
		Coxsackie A (24 de tipuri)	Febră+ mialgii / exantem Herpangina, Boala mână- picior-gură (Cox A16)
		Coxsackie B (6 tipuri)	Febră + mialgii Boala Bornholm sau pleurodinia infecţioasă sau mialgia infecţioasă
		ECHO (34 tipuri)	Febra + exantem, Meningite, alte infecţii SNC
	Heparnavirus	Virusul hepatitei A (VHA)	Hepatita acută cu VHA, care nu cronicizează
	Rhinovirusuri	100 tipuri	Rinită acută (coriză acută, răceală banală)
ORTOMYXOVIRIDAE	**Influenza**	Virusuri gripale tip A (H1-14, N1-9)* Virusuri gripale tip B (linia Victoria şi linia Yamagata)	Epidemii sezoniere şi pandemiile de gripă Epidemii sezoniere de gripă
		Virusuri gripale C	Cazuri sporadice
PARAMYXOVIRIDAE	**Paramyxovirus**	Virusul urlian	Oreion (parotidită epidemică)
		Virus parainfluenzae (tip 1-4)	Infecţii acute de căi respiratorii superioare şi inferioare
	Morbilivirus	Virus rujeolic	Rujeola (pojarul)
	Pneumovirus	Virus sinciţial respirator (VSR)	Bronşiolita acută a sugarului (catarul sufocant) Infecţii de tract respirator la adult Pneumonii la adult
TOGAVIRIDAE	**Rubivirus**	Virus rubeolic (virus teratogen)	Rubeola (pojărel) Rubeola congenitală (malformaţii mutiple)

ALPHAVIRIDAE	**Alphavirus** (foste arbovirusuri, care se transmit la om prin înţepătură de artropode)	Virusul encefalitei ecvine	Encefalita ecvină
		Virusul Chinkungunya	Chinkungunya (rash şi artrită)
FLAVIVIRIDAE	**Flavivirus** (foste arbovirusuri, care se transmit la om prin înţepătură de artropode)	Virusul amaril	Febra galbenă
		Virusul Denga	Denga
		Virusul encefalitei japoneze	Encefalita japoneză
		Virusul West Nile	Meningo-encefalita West Nile
		Virusul Zika	Febra Zika
	Hepacavirus	Virusul hepatitei C (VHC)	Hepatita acută şi cronică cu VHC Ciroza hepatică cu VHC VHC este un virus oncogen, fiind implicat în patogenia carcinomului hepatocelular şi a unor limfoproliferări maligne.
REOVIRIDAE	**Rotavirus**	Rotavirus	Gastroenterită acută la sugar şi copilul mic
BUNYAVIRIDAE	**Hantavirus**	Hantavirus	Febre hemoragice virale cu afectare renală
RHABDOVIRIDAE	**Rabdovirus**	Virusul rabic	Rabia (Turbarea)
CORONAVIRIDAE	**Coronavirus**	Coronavirus	Infecţii ORL Infecţii respiratorii uşoare SARS *(Sindrom Respirator Acut Sever)* MERS-COV *(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)*
ARENAVIRIDAE		Virusul coriomeningitic (virusul Armstrong)	Meningita acută virală (coriomeningita acută limfocitară)
		Virusul febrei de Lassa	Febra de Lassa (febră hemoragică)
RETROVIRIDAE	**Oncoviridae**	HTLV1 (Human T Leukemia Virus 1): Japonia, Caraibe, Africa HTLV2 (Human T Leukemia Virus 2): America de Sud, Europa de sud	Leucemii, limfoame cu celule T, paralizie spastică tropicală
	Lentiviridae	HIV1 HIV2	Infecţia HIV/SIDA
FILOVIRIDAE		Virus Ebola	Febre hemoragice (Ebola şi Marburg)
		Virus Marburg	
CALICIVIRIDAE		Norovirus Sapovirus	Gastroenterite Gastroenterite
HEPEVIRIDAE		Virusul hepatitei E (VHE)	Hepatita acută cu virus E, care rareori poate croniciza
Deltaviridae		Virusul hepatitei D (VHD) VHD este un virus "defectiv", care se multiplică numai în prezenţa VHB	Hepatita acută şi cronică cu VHD Ciroză hepatică cu VHD VHD poate infecta numai pacienţii infectaţi cu VHB

Legendă: H-hemaglutinină; N- Neuraminidază

3. BACTERIILE [6, 12]

Bacteriile sunt microorganisme unicelulare cu dimensiuni mari, fiind vizibile la microscopul optic.

Bacteriile posedă ambii acizi nucleici precum şi un aparat enzimatic propriu, care le permite supravieţuirea şi multiplicarea în mediul extracelular, precum şi cultivarea pe medii artificiale.

3.1. Structura bacteriilor

Bacteriile au o structură complexă comparativ cu a virusurilor, fiind alcătuite din:

- Perete celular
- Membrana citoplasmatică
- Citoplasmă
- Nucleoid

Peretele celular are o grosime de 15-35 nm, este alcătuit din peptidoglicani şi are mai multe funcţii:

- Asigură forma celulei bacteriene
- Asigură protecţia celulei bacteriene
- Participă activ la procesul de creştere şi diviziune celulară
- Conţine antigene de suprafaţă implicate în declanşarea răspunsului imun

Nu toate bacteriile au perete celular.

Mycoplasmele, Chlamydiile şi Rickettsiile (denumite şi bacterii atipice) sunt bacterii cu perete celular incomplet sau fără perete.

Membrana citoplasmatică este o formaţiune fină şi elastică, cu o grosime de 5-10 nm, alcătuită din 3 straturi, care vine în contact cu peretele celular. Funcţiile membranei citoplasmatice sunt:

- Participă la schimburile care au loc între bacterie şi mediul exterior
- Participă la diviziunea celulei

Citoplasma este o masă coloidală formată predominent din apă (80%) dar şi din molecule organice şi anorganice. În interiorul citoplasmei se găsesc organitele celulare: mezozomi, ribozomi, incluziuni de glicogen şi amidon. În citoplasmă există un material genetic sub formă de plasmide, cu rol esenţial în apariţia rezistenţei la antibiotice.

Nucleoidul este alcătuit dintr-un lanţ unic de ADN bacterian situat în centrul celulei bacteriene, care stochează informaţia genetică responsabilă de funcţiile bacteriei.

În funcţie de tipul de bacterie, pot fi descrise şi unele formaţiuni structurale facultative:

- *Capsula bacteriană* – cu rol de anti-fagocitar (Ex. capsula pneumococului)
- *Cilii şi flagelii* – cu rol în locomoţie
- *Pilii şi fimbriile* – cu rol în aderare dar şi în transferul materialului genetic
- *Glicocalixul* – masă de filamente polizaharidice cu rol în fixarea de celule

3.2. Creşterea şi reproducerea bacteriană

Bacteriile au un ritm de reproducere foarte mare, dintr-o unitate formatoare de colonii apărând în 60 de minute circa 8 unităţi formatoare de colonii. Multiplicarea bacteriană este considerată logaritmică. Sunt descrise mai multe modalităţi de reproducere bacteriană şi anume:

- Multiplicarea prin diviziune
- Multiplicarea prin înmugurire
- Multiplicarea prin fragmentare

3.3. Clasificarea bacteriilor în funcţie de morfologie (formă):

La microscopul optic, sunt descrise următoarele tipuri de bacterii în funcţie de morfologia (forma) lor:

- Bacterii cu formă sferică, numite "**COCI**"
- Bacterii cu formă cilindrică sau de bastonaş, numite "**BACILI**", care pot fi:
  - Bacili scurţi – Enterobacterii
  - Bacili lungi şi groşi – Bacillus
  - Bacili scurţi şi subţiri – Mycobacterium tuberculosis
  - Bacili cu capetele îngroşate "măciucate" – Corynebacterium spp
- Bacterii spiralate, numite "**SPIROCHETE**":
  - jumătate de spiră – genul Vibrio
  - spire nedeformabile – genul Treponema şi Leptospira
  - spire deformabile – genul Borrelia
- Bacterii fără perete sau cu perete incomplet:
  - Genul Mycoplasma
  - Genul Chlamydia
  - Genul Rickettsia

3.4. Clasificarea bacteriilor în funcţie de forma şi colorarea lor în coloraţia Gram este prezentată în tabelul 4 [1, 13]

Tabelul 4. Clasificarea bacteriilor în funcţie de formă şi colorarea lor în coloraţia Gram

Formă Coloraţie Gram	Specia	Tipul	Tabloul clinic / Boala produsă
Coci Gram pozitivi (coloraţi în violet)	**Streptococcus spp** (coci aşezaţi în lanţuri)	*S. pyogenes* (Streptococul beta-hemolitic de grup A)	Angină Scarlatină Erizipel
		S. agalactiae (grup B)	Prezent în flora vaginală normală Poate produce sepsis şi meningite la nou-născut
		S. dysgalactiae (Streptococul beta-hemolitic de grup C)	Endocardite, Infecţii cutanate
		S. gallolyticus cunoscut înainte ca *S. bovis* (Streptococul de grup D)	Prezent în flora intestinală normală La pacienţii cu cancer colorectal şi la pacienţii imunodeprimaţi devine oportunist şi produce: endocardite, bacteriemii
		S. pneumoniae (pneumococul) La MO: coci gram pozitivi (violet), aşezaţi în perechi ("in diplo") sau în lanţuri scurte, lanceolaţi, încapsulaţi	Pneumonii Meningite Sinuzite Artrite
		S. non-grupabili (Streptococii alfa-hemolitici sau viridans: oralis, salivarius, sanguis, mutans etc.	Endocardite
		Streptococi anaerobi (*Peptococcus, Peptostreptococcus*)	Infecţii buco-dentare
	Enterococcus spp	*E. faecalis,* *E. faecium*	Infecţii intra-abdominale Infecţii urinare Sepsis Endocardite
	Staphylococcus spp La MO: coci gram pozitivi (violet) aşezaţi în ciorchine sau grămezi.	S coagulazo-pozitiv *(S. aureus)*	Sepsis Infecţii cutanate şi de părţi moi Endocardite Infecţii osteoarticulare Infecţii SNC Bronhopneumonii
		S. coagulazo-negativ: *(S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus)*	Infecţii grefate pe material străin (protetic) Infecţii la imunodeprimaţi Endocardite
Cocii Gram negativi (coloraţi în roşu)	**Neisseria spp**	*N. meningitidis* (meningococ) La MO: coci gram negativi (roşu), aşezaţi în perechi ("in diplo"), reniformi ("ca 2 boabe de cafea cu partea concavă faţă în faţă), fără capsulă	Meningita meningococică Sepsisul meningococic
		N. gonorrhoeae (gonococ)	Uretrita gonococică Oftalmia gonococică la nou-născut

	Moraxella catarrhalis		Infecţii respiratorii
	Veillonella spp (coc Gram negativ **anaerob**)		Prezent în flora normală bucală şi intestinală Produce deseori infecţii bucodentare Produce mult mai rar: Endocardită Infecţii osoase Infecţii cutanate Sinuzite Infecţii respiratorii
Bacili Gram pozitivi aerobi (colorați în violet)	**Corynebacterium spp**	*C. diphteriae*	Difteria
		C. non-diphteriae	Prezent în flora cutanată normală. Pot produce: Infecţii cutanate Endocardite
	Bacillus spp	*B. antracis*	Antrax (cărbunele)
		B. cereus	Toxiinfecţie alimentară
		B. subtilis	
	Listeria monocytogenes		Afectează cu precădere gravidele, nou-născuţii şi pacienţii imunodeprimaţi, la care poate produce meningoencefalite cu LCR clar şi sepsis.
	Erysipelothrix rhusiopathie		Rujetul porcului (boala rujetului sau erizipeloid Rosenbach)
	Nocardia spp		Nocardioza: infecţie sistemică cu diferite localizări
Bacili Gram pozitivi anaerobi (colorați în violet)	**Clostridium spp**	*C. tetani*	Tetanos
		C. perfringens	Gangrena gazoasă
		C. botulinum	Botulism
		C. difficile	Colita pseudomembranoasă
	Propionibacterium acnes		Infecţii pe proteze osoase Acnee
	Actynomices spp	***Actynomices israelli***	Actinomicoza
Bacili Gram negativi aerobi (colorați în roşu)	**Enterobacteriacee**	*E. coli,* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter spp* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Serratia spp* *Citrobacter spp*	Infecţii intraabdominale Infecţii urinare Infecţii respiratorii Sepsis etc
		Yersinia enterocolitica	Enterocolită cu limfadenită mezenterică
		Salmonella typhi *Salmonella non-typhi*	Febra tifoidă Toxiinfecţii alimentare
		Shigella spp *(Sh. Shiga, Sh. Boydii, Sh. Flexneri, Sh Sonnei)*	Dizenteria bacteriană
BGN aerobi Non-enterici	**Pseudomonas spp**	*P. aeruginosa*	Infecţii nozocomiale: urinare, pulmonare (pe ventilator), intraabdominale, cutanate, spepsis.
	Acinetobacter spp	*Acinetobacter baumanii*	Infecţii nozocomiale: pulmonare (pe ventilator), urinare, cutanate
	Haemophilus spp	*H. influenzae*	Infecţii de tract respirator Meningite
	Legionella spp	*L. pneumophilla*	Pneumonii atipice

	Bordetella spp	*B. pertusis*	Tuse convulsivă
		B. parapertusis	Infecţii respiratorii cu tuse intensă şi persistentă.
	Pasteurella spp	*P. multocida*	Infecţii cutanate după plăgi prin muşcătură de animal
	Brucella spp	*B. melitensis*	Bruceloză
	Vibrio spp	*V. cholerae*	Holera
	Helicobacter	*H. pylori*	Gastrită Ulcer gastric Limfom gastric (Malt)
	Bartonella	*Bartonella henselae*	Boala ghearelor de pisică
Bacili Gram negativi anaerobi (colorați în roşu)	**Bacteroides spp**	*B. fragilis*	Infecţii intraabdominale
	Fusobacterium spp	*F. necrophorum*	Angina Plaut-Vincent
	Prevotella spp	*P. melaninogenica,* *P. intermedia,* *P. copri*	Infecţii respiratorii Empiem pleural Parodontoză Abcese cerebrale
Spirochetacee	**Treponema spp**	*Treponema pallidum*	Sifilis
	Leptospira spp	*L. icterohaemorrhagiae* *L. pomona* *L. canicola* *L. hebdomadis* *L. grippotyphosa*	Leptospiroză
	Borrelia spp	*B. burgdorferi* *B. afzelii* *B. garinii*	Boala Lyme
Bacili acid-alcoolo-rezistenti	**Mycobacterium**	*M. tuberculosis* *M. bovis* *M. leprae* *M. atipice (M. Avium, M. Kansassi)*	Tuberculoză Lepră Infecţii cu diferite localizări la pacienţii cu infecţie HIV/SIDA
Chlamydiaceae	**Chlamydia spp**	*C. trachomatis*	Trahom, Infecţii urogenitale: uretrita non-gonococică, Limfogranulomatoza veneriană benignă (boala Nicolas Favre)
		C. psittaci	Psitacoză (pneumonie atipică transmisă de la păsări la om)
		C. pneumoniae (TWAR)	Infecţii de tract respirator superior Pneumonie atipică (transmisă de la om la om)
Mycoplasmataceae	**Mycoplasma spp**	*M. pneumoniae*	Infecţii de tract respirator superior Pneumonie atipică
	Ureaplasma spp	*U. urealyticum*	Infecţii urogenitale
Rickettsiae	**Rickettsiae**	*R. prowazeki* *R. conori*	Tifos exantematic Febra butonoasă
	Coxiella	*C. burnetti*	Febra Q (pneumonie atipică transmisă de la animale la om)

Clasificarea clasică a streptococilor în funcţie de tipul de hemoliză produsă în jurul coloniilor de streptococ crescute pe mediul de cultură geloză sânge (clasificare care mai este încă uneori utilizată) împarte streptococii în 3 mari categorii:

- **Streptococi Beta-hemolitici** - care produc hemoliză completă în jurul coloniilor, cu clarificarea completă a mediului de cultură cu geloză sânge. Aici se includ majoritatea streptococilor patogeni pentru om, respectiv streptococii de grup A,C şi G.
- **Streptococi Alfa-hemolitici sau streptococi viridans** – care produc hemoliză incompletă în jurul coloniilor, cu colorarea în verde a mediului de cultură. Aici se încadrează streptococii non-grupabili, care aparţin florei comensale buco-nazo-faringiene.

- **Streptococii Gama-hemolitici sau streptococii non-hemolitici** – care nu produc hemoliză în jurul coloniilor. Aici se încadrează streptococii de grup D, care fac parte din flora comensală intestinală şi genito-urinară.

Clasificarea actuală a streptococilor cuprinde:

- **Clasificarea Lancefield** se face în funcţie de antigenul de perete polizaharidic, numit polizaharidul C, care este un antigen specific de grup. În funcţie de polizaharidul C se cunosc **18 serogrupuri diferite de streptococi**, numerotate de la **A-H** şi de la **K-T.** Streptococii patogeni pentru om aparţin grupurilor **A, B, C, D şi G.** Streptococii care nu posedă polizaharid C se numesc **streptococi non-grupabili**, aici încadrându-se streptococii viridans şi *streptococcus pneumoniae* (pneumococul).
  Clasificarea Griffith împarte **grupul A** de streptococi în **peste 80 serotipuri diferite**, în funcţie de proteina M, care este antigenul specific de tip şi reprezintă principalul factor de virulenţă al streptococului. Imunitatea este specifică de tip, motiv pentru care un individ poate face infecţii streptococice repetitive.

4. FUNGI [1, 6, 14]

Infecţiile fungice invazive au înregistrat în ultimele decenii o creştere a prevalenţei ca urmare a creşterii numărului de pacienţi imunodeprimaţi prin infecţie HIV, prin transplante de organe, prin boli neoplazice sau ca urmare a terapiilor imunosupresoare din ce în ce mai des utilizate în practica clinică. Infecţiile fungice invazive sunt infecţii severe, prognosticul lor fiind condiţionat de precocitatea diagnosticului şi de viteza iniţierii unei terapii antifungice eficiente.

Infecţiile fungice se pot clasifica în:

a. Infecţii sistemice (invazive), care survin în special la pacientul neutropenic şi pot fi produse de:

- Candida albicans şi non-albicans
- Aspergillus spp
- Cryptococcus neoformans
- Histoplasma capsulatum

b. Infecţii superficiale, cutaneo-mucoase, care pot fi produse de:

- Candida spp
- Trichopyton spp
- Microsporum

Principalii fungi implicaţi în patologia umană sunt prezentaţi în tabelul 5 [1, 6, 14].

Tabelul 5. Fungii implicaţi în patologia umană

Familia	Gen	Infecţii
CANDIDA	**C. albicans** **C. nonalbicans:** • *C.glabrata,* • *C. tropicalis,* • *C. krusei,* • *C. parapsilosis*	Infecţii cutaneomucoase Infecţii invazive Meningite la imunodeprimaţi Pneumonii la imunodeprimaţi Peritonite
CRYPTOCOCCUS	*C.neoformans*	Infecţii SNC: Meningită acută la pacienţii cu infecţie HIV Infecţii pulmonare Infecţii cutanate Infecţii invazive
ASPERGILUS	*A. fumigatus* *A. nigrans* *A. flavus* *A. terreus*	Infecţii invazive Aspergiloză pulmonară Infecţii sinusuri Infecţii otice Infecţii osoase Infecţii SNC
HISTOPLASMA	*H. capsulatum*	Histoplasmoză
ZYGOMYCETES – MUCORALES	Mucor spp Rhizopus spp	Mucormicoza sinusurilor şi orbitelor Mucormicoza cerebrală

5. PARAZIŢI [1, 6, 15]

Principalii paraziţi implicaţi în infecţii la om sunt prezentaţi în tabelul 6.

Tabelul 6. Principalii paraziţi implicaţi în patologia umană

Clasa	Familie	Gen	Boala produsă
PROTOZOARE	**Amoebe**	*Entamoeba hystolitica*	Dizenteria amoebiană
	Flagelate	*Leishmania*	Leishmanioză
		Trichomonas vaginalis	Tricomoniază
		Giardia intestinalis	Giardioză
		Trypanosoma	Trypanosomiază
	Ciliate	*Balantidium coli*	Infecţii gastrointestinale, uneori soldate cu perforaţii intestinale
	Sporozoare	**Plasmodium:** *P. falciparum* *P. vivax* *P. ovale* *P. malariae*	Malarie
		Toxoplasma gondi	Toxoplasmoză
		Cryptosporidium parvum	Boală diareică (la pacienţii imunodeprimaţi)
		Osospora belli	Boală diareică (la pacienţii imunodeprimaţi)
METAZOARE	**Nematode intestinale**	*Enterobius vermiculares*	Oxiuroză
		Ascaris lumbricoides	Ascaridioză
		Trichiuris trichiura	Tricocefaloză
		Ankylostoma duodenalis	Ankilostomiază
		Schistosoma haematobium	Bilharioză
		Strongyloides stercoralis	Strongiloidoză
		Trichinella spiralis	Trichineloză
		Toxocara canis *Toxocara cati*	Toxocaroză (larva migrans)
	Platelminţi segmentaţi (cestode)	*Taenia saginata, solium*	Teniază
		Echinococcus granulosus	Chistul hidatic
		Hymenolepsis nana	Himenolepiază
		Diphyllobotrium latum	Botriocefaloză
		Wuchereria bancrofti	Filarioză
	Platelminţi nesegmentaţi (trematode)	*Fasciola hepatica*	Fascioloză
		Fasciolopsis buski	Infecţie intestinală cu manifestări sistemice multiple
		Paragonimus westermani	Infecţie pulmonară (Japanese lung fluke)

II. FLORA COMENSALĂ UMANĂ [1, 16, 17, 18]

Organismul uman este considerat o "imensă colonie" de germeni, acesta fiind alcătuit în proporţie de 30-40% din celule umane şi în proporţie de 60-70% din celule microbiene [16]. Organismul uman şi microorganismele conviețuiesc, iar distrugerea florei comensale poate avea consecinţe foarte grave asupra organismului uman.

De aceea, trebuie subliniat că un microorganism izolat de la un pacient nu este în mod obligatoriu agentul etiologic al infecţiei de care suferă pacientul. Este descrisă situaţia denumită COLONIZARE, definită prin prezenţa microorganismului într-un anumit situs anatomic, fără semne de boală.

Unul dintre exemplele frecvent întâlnite în practica zilnică este reprezentat de prezenţa stafilococului auriu în fosele nazale sau prezenţa streptococului de grup B în tractul genital feminin. Aceştia sunt consideraţi colonizatori în absenţa simptomelor şi semnelor de boală şi nu necesită tratament antibiotic. De altfel, s-a descris recolonizarea rapidă cu aceste bacterii după decontaminare şi nu s-a demonstrat faptul că infecţiile invazive stafilococice sunt mai frecvente la cei colonizaţi cu stafilococ [17].

Uneori, aceşti colonizatori pot profita de scăderea capacităţii de apărare a organismului, generând infecţii "oportuniste".

Deoarece coexistăm pentru un timp nedefinit cu atâtea specii microbiene ar trebui să evităm ca germenii care ne colonizează să îşi selecteze tulpini rezistente la antibiotice.

În tabelul 7 este prezentată flora comensală a organismului uman.

Tabelul 7. Flora comensală a organismului uman [1, 17, 18]

	Microorganism	Cantitate
Orofaringe	Streptococi viridans	++++
	Streptococcus pneumoniae	++
	Streptococcus pyogenes (grup A)	+
	Staphylococcus epidermidis	+++
	Staphylococcus aureus	+
	Moraxella catarrhalis	++
	Neisserii saprofite	++
	Lactobacilus	++
	Corynebacterii saprofite	++
	Haemophilus spp	+
	Veillonella	++++
	Bacteroides	++
	Fusobacterium	++++
	Peptococ/peptostreptococ	+
	Enterobacteriaceae	+
	Candida albicans	++
Nazofaringe	*Staphylococcus epidermidis*	++++
	Staphylococcus aureus	+
	Neisserii saprofite	++
	Streptococcus pneumoniae	+
	Streptococcus pyogenes	+
	Haemophilus spp	+
Conjunctivă	*Staphylococcus epidermidis*	+++
	Staphylococcus aureus	+
	Haemophilus spp	+
Piele	*Staphylococcus epidermidis*	++++
	Corynebacterii saprofite	++++
	Propionibacterium acnes	++++
	Staphylococcus aureus	++
	Streptococcus pyogenes	+
	Malassezia furfur	++++
	Candida	+
Colon	**Bacterii anaerobe (95%)**	
	Bacteroides	++++
	Fusobacterium	++++
	Peptococi/Peptostreptococi	++++
	Clostridium difficile	++++
	Bacterii aerobe - Enterobacteriaceae	
	E coli	++++
	Klebsiella spp	+++
	Proteus	+++
	Alte microorganisme	
	Enterococcus	++
	Lactobacillus	+++
	Streptococ grup B	++
	Pseudomonas	+
	Stafilococi	+
	Candida albicans	+/-
	Lamblia	+/-
Vagin	*Lactobacillus*	++++
	Bacilul Doderlain	++++
	Peptococi/peptostreptococi	+++

	Clostridium	++
	Veillonella	+
	Staphylococcus epidermidis	+
	Streptococ grup B	+
	Corynebacterii saprofite	++
	Enterococcus spp	+
	Gardnerella vaginalis	+
	Neisserii saprofite	+
	Candida albicans	++
	Trichomonas vaginalis	+/-
Organe genitale externe/uretră	Flora comensală a pielii	++++
	Ureaplasma urealyticum	+
	Enterococ	+
	Bacterii anaerobe	+/-
	Trichomonas vaginalis	+/-

Bibliografie

[1]. Aramă Victoria - Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI ai Facultăţii de Medicină, UMF Carol Davila Bucureşti (nepublicat)
[2]. Priola SA, Chesebro B, Caughey B - Biomedicine. A view from the top – prion diseases from 10,000 feet, Science. 2003, 300 (5621): 917–19. doi:10.1126/science.1085920
[3]. Caiati MD, Safiulina VF, Fattorini G et al - PrPC controls via protein kinase A the direction of synaptic plasticity in the immature hippocampus, The Journal of Neuroscience, 2013, 33 (7): 2973–83. doi:10.1523
[4]. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO et al - Synthetic mammalian prions, Science, 2004 305 (5684): 673–76. doi:10.1126
[5]. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ et al. - Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2017 Arch Virol. 2017;162:2505–2538.
[6]. Popescu Cristina – Curs Boli Infecţioase pentru Facultatea de Inginerie Medicală, UPB Bucureşti (nepublicat)
[7]. Cernescu Costin - Virusologie medicală. Editura Medicală. 2012
[8]. https://microbeonline.com/baltimore-system-classifications-viruses
[9]. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. Bacteriol Rev. 1971;35:235–241.
[10]. Pilly – Maladies Infectieuses et tropicales 2016, cap 89 – Tableau des principaux virus, pp 369
[11]. Aramă V, Streinu Cercel A - Infectii cu Herpesvirusuri, Ed Infomedica, 2001
[12]. Caplan-Tacu Magdalena, Israil Anca Michaela - Bacteriologie Clinica - Ghid Practic de Diagnostic, Ed Total Publishing, 2010
[13]. Pilly - Maladies Infectieuses et tropicales 2016, cap 52 – Tableau des principals bacteries, pp 264
[14]. Pilly – Maladies Infectieuses et tropicales 2016, cap 119– Tableau des champignons, pp 490
[15]. Pilly – Maladies Infectieuses et tropicales 2016, cap 105 – Tableau des parasites , pp 448
[16]. Sender R, Fuchs S, Milo R – Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria
[17]. Cells in the Body. PLoS Biol 2016, 14(8): e1002533.doi:10.1371/journal.pbio.1002533
[18]. Popescu Cristina- Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI ai Facultăţii de Medicină, UMF Carol Davila Bucureşti (nepublicat)
[19]. Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases, Eight Edition, 2015, pp 11-18.
[20]. Emanoil Ceauşu. Tratat de Boli Infecţioase. Editura Medicală. 2018, pp 1-12.

Capitolul 2. PATOGENIA BOLILOR INFECȚIOASE

PUTEREA PATOGENĂ A AGENȚILOR INFECȚIOȘI MECANISME DE APĂRARE IMUNĂ ANTIINFECȚIOASĂ DEFICITELE IMUNE ÎNNĂSCUTE ȘI DOBÂNDITE

Prof. Dr. Ștefan Sorin Aramă, Șef de lucrări Dr. Cătălin Tilișcan

1. INTRODUCERE

Interacțiunile organismului uman cu mediul microbian înconjurător sunt extrem de complexe și încep la naștere, odată cu trecerea prin filiera genitală. Tegumentele și mucoasele sunt rapid colonizate cu un număr de bacterii care depășește numărul total de celule din organism. Această floră este alcătuită din peste 1000 de specii bacteriene, majoritatea aparținând câtorva încrengături: *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria* și *Fusobacteria*.

Prezența, compoziția și distribuția acestor bacterii sunt absolut esențiale pentru supraviețuirea și pentru starea de sănătate a organismului uman: ele stimulează în permanență sistemul imunitar atât la nivel local (mucoase și tegumente) dar și sistemic; ocupă receptorii celulari de la nivelul porților de intrare, împiedicând astfel aderarea și proliferarea bacteriilor cu potențial patogen înalt; intervin în sinteza vitaminei K și a unor vitamine din grupul B (biotina, riboflavina și piridoxina); pot influența semnificativ metabolismele lipidic și glucidic prin diverse mecanisme (sinteza de acizi grași liberi cu lanț scurt și creșterea densității vililor intestinali). Aceste interacțiuni între microbiom și organismul uman au început să fie studiate și recunoscute în ultimii zece ani și prezintă încă numeroase necunoscute. În afară de relațiile reciproc favorabile între organismul uman și microbiom, există din păcate și interacțiuni care determină fenomene patologice.

Astfel, putem descrie următoarele tipuri de interacțiuni conflictuale sau non-conflictuale între bacterii și organismul uman:

- *Patogenitatea* – este capacitatea unui microorganism de a produce de regulă fenomene patologice unui organism uman cu sistem imunitar normal (imunocompetent). Trebuie însă subliniat faptul că un anumit agent patogen nu produce în aceeași măsură boală la toți indivizii, deoarece apariția acesteia este influențată de mărimea inoculului infectant, de calea de pătrundere și de particularitățile răspunsului imun al organismului gazdă. Există diferențe semnificative în ceea ce privește eficiența sistemelor de apărare imună de la un individ la altul. La nivelul populației umane fiecare individ prezintă trăsături imunitare unice, care țin de moștenirea genetică și de expunerea anterioară la diverși agenți infecțioși, care induce memoria imunologică. Putem înțelege astfel de ce același agent patogen poate produce în unele cazuri infecții severe cu evoluție fulminantă, iar la alte persoane forme medii sau ușoare de boală, uneori chiar forme asimptomatice. Folosim termenul de **virulență** pentru a descrie capacitatea patogenă a agenților infecțioși. Pe măsura creșterii virulenței microbiene va crește riscul ca agentul infecțios să determine boala și/sau forme severe de boală.
- *Oportunismul* – este un tip de relație conflictuală între organismul uman și speciile microbiene mai puțin virulente, care devin patogene numai atunci când răspunsul imun al organismului gazdă este deficitar (gazdă imunodeprimată). Sunt bine cunoscute numeroasele infecții oportuniste asociate infecției HIV/SIDA, datorate faptului că infecția HIV determină o imunodeficiență celulară progresivă prin distrugerea limfocitelor T CD4. Pe măsura agravării deficitului imun celular, persoanele afectate vor face infecții cu germenii întâlniți ubicuitar (*Pneumocystis*, *Cryptococcus)*, care nu afectează persoanele imunocompetente.
- *Comensalimul* – acest termen provine din limba latină, având următoarea semnificație: *"cei care stau la aceeași masă și au o relație non-conflictuală,,* situație în care nu apar fenomene patologice. Mai mult, unul dintre partenerii implicați (fie organismul uman, fie microorganismul) profită de pe urma relației.
- *Mutualismul* – descrie o interacțiune favorabilă pentru ambele părți: atât organismul uman cît și microorganismele au beneficii importante în urma interacțiunii lor. Este vorba aici despre majoritatea bacteriilor care fac parte în mod normal din microbiomul uman, care ne influențează în mod profund și permanent arhitectura imunitară și riscul de infecție cu agenți patogeni cu virulență înaltă. De exemplu, alterarea florei intestinale microbiene după administrarea unui antibiotic cu spectru larg poate conduce la forme severe de infecție cu *Clostridium difficile*, care are capacitatea de a se ataşa și multiplica rapid pe suprafețele epiteliului intestinal unde nu mai există populație bacteriană normală. Colita cu *Clostridium difficile* este o afecțiune greu de tratat, grevată de apariția a numeroase recurențe. Ea poate avea forme severe, cu evoluție spre megacolon toxic și deces.

Infecţia este expresia fenomenelor patologice care apar la nivelul organismului uman în timpul replicării unui agent patogen (bacterie, virus, fung, parazit), ca urmare a dezechilibrului dintre virulenţa agentului infecţios şi capacitatea de răspuns imun a gazdei.

Ciclul replicativ al agentului infecţios cuprinde următoarele etape:

- Aderarea agentului infecţios la nivelul unei porţi de intrare în organismul gazdă, urmată de invazia organismului prin penetrarea tegumentelor sau mucoaselor. Sursa de infecţie este reprezentată de diverse rezervoare naturale de infecţie: apa, solul, aerul, alimentele, animalele sau omul bolnav.
- Obţinerea accesului la substanţe nutritive esenţiale supravieţuirii – ceea ce înseamnă deseori intrarea în competiţie cu alte specii microbiene deja existente, cum ar fi flora bacteriană prezentă în permanenţă la nivelul porţilor de intrare (tegumente şi mucoase), floră care este foarte bine adaptată la acest nivel.
- Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei – în prima etapă sunt evitate mecanismele care aparţin sistemului imun nespecific şi ulterior sunt evitate mecanismele răspunsului imun specific.
- Replicarea agentului patogen în focarul infecţios primar şi eventuala diseminare sistemică a acestuia, cu formarea de focare infecţioase secundare sau cu migrarea către un organ ţintă preferat.
- Posibila infectare a unui alt organism.

Este important de subliniat că, de cele mai multe ori, fenomenele patologice şi semnele clinice care apar la nivelul organismului gazdă infectat sunt rezultatul conflictului dintre agentul infecţios şi sistemul imunitar al gazdei. De exemplu, în infecţiile virale sistemul imunitar are strategia de a distruge propriile celule infectate, pentru a elimina sursele de infecţie virală. De asemenea, în unele infecţii bacteriene atacul realizat de către polimorfonuclearele neutrofile poate avea consecinţe grave asupra ţesutului unde se desfăşoară agresiunea bacteriană. Neutrofilele sunt celule cu potenţial distructiv major pentru că au în interiorul lizozomilor peste 50 de tipuri de substanţe cu efect litic, folosite în mod normal pentru distrugerea bacteriilor fagocitate. Eliberarea din neutrofile a enzimelor lizozomale a fost observată în timpul infecţiilor cu bacterii foarte virulente, care nu pot fi fagocitate cu uşurinţă. Prezenţa acestor enzime lizozomale în ţesuturi are drept consecinţă secundară lichefierea şi distrugerea ţesutului infectat. Astfel, o activare prea intensă a sistemului imunitar poate produce un proces inflamator distructiv marcat, care depăşeşte cu mult efectul direct produs de agentul infecţios. În unele patologii infecţioase, cum ar fi meningoencefalita acută, este necesară instituirea rapidă a unui tratament antiinflamator puternic, care să limiteze leziunile la nivelul ţesutului nervos.

Evoluţia clinică a unei infecţii depinde de mai mulţi factori, dintre care foarte importanţi sunt reacţia inflamatorie declanşată de agentul patogen şi capacitatea sistemului imun de a eradica infecţia.

Majoritatea agenţilor infecţioşi induc o reacţie inflamatorie, a cărei intensitate, durată şi răsunet general asupra organismului diferă de la un pacient la altul. În situaţia în care agentul infecţios nu a putut fi identificat, analiza histopatologică a ţesutului afectat de reacţia inflamatorie poate sugera clinicianului o anumită categorie de agenţi infecţioşi. Astfel, prezenţa unui infiltrat inflamator bogat în neutrofile sugerează o infecţie bacteriană, în timp ce un infiltrat inflamator bogat în limfocite sugerează o etiologie virală sau TBC, iar un inflitrat cu eozinofile sugerează o infecţie parazitară cu helminţi. În funcţie de intensitatea reacţiei inflamatorii, eradicarea microbiologică se poate însoţi de alterări tisulare importante, ce pot lăsa sechele după vindecarea infecţiei, aşa cum se întâmplă în meningoencefalite, după care pot rămâne sechele neurologice pe termen lung.

Capacitatea răspunsului imun de a eradica infecţia depinde de o serie de mecanisme genetice complexe:

- Fiecare etapă a răspunsului imun poate fi afectată de unele anomalii genetice, ceea ce se poate solda cu apariţia recăderilor şi recidivelor infecţiilor respective.
- Variabilitatea între indivizi a răspunsului imun pentru acelaşi agent infecţios poate fi explicată prin polimorfismul moleculelor HLA, care conduce la prezentarea de epitopi diferiţi, ceea ce condiţionează intensitatea şi eficienţa răspunsului imun.
- Atunci când agentul patogen este eradicat, sistemul imun trebuie să fie dezactivat prin nişte mecanisme complexe, în care apoptoza (moartea celulară programată) joacă un rol important. Uneori sistemul imunitar păstrează memoria de agresiune, ceea ce poate face ca recidiva să fie imposibilă sau mai puţin severă.

În situaţiile în care sistemul imun nu poate eradica infecţia, aceasta devine persistentă sau este fatală. Persistenţa infecţiei se însoţeşte de modificări ale interacţiunii dintre agentul patogen şi răspunsul imun. În această situaţie evoluţia este extrem de variabilă în funcţie de capacitatea agentului infecţios de a scăpa din calea răspunsului imun al gazdei (mycobacteriile fagocitate de macrofage împiedică acidifierea fagolizozomilor), de a exprima noi antigene (*Trypanosoma*), de a distruge progresiv celulele imunocompetente (HIV) sau de a activa un răspuns citotoxic celular CD8+ în absenţa unui efect citopatogen direct asupra celulei ţintă (virusul hepatitic B).

După originea agentului patogen, infecţiile pot fi:

- *Infecţii endogene* – în care agentul etiologic aparţine florei comensale a gazdei (microbiotei umane), fiind vorba de obicei despre agenţi infecţioşi puţin patogeni. Infecţia este de obicei favorizată de o anomalie anatomică, fiziologică sau imunitară a organismului gazdă, cum ar fi: prezenţa unor dispozitive medicale în organismul gazdă (catetere venoase, catetere vezicale, materiale protetice vasculare, valvulare, articulare etc), statusul postchirurgical, tratamente imunosupresoare (chimioterapie, terapii biologice). Agenţii infecţioşi care afectează gazdele imunodeprimate poartă numele de agenţi oportunişti.
- *Infecţii exogene sau dobândite:* dobândirea şi dezvoltarea unei infecţii cu agenţi infecţioşi exogeni depinde de memoria imunologică a organismului gazdă şi de virulenţa agentului infecţios cauzal. Astfel, un agent infecţios exogen cu contagiozitate înaltă poate induce o infecţie severă în absenţa unui răspuns imun prealabil.

Puterea patogenă a agenţilor infecţioşi variază în funcţie de:

- *Specia organismului gazdă* – unii agenţi infecţioşi sunt patogeni pentru toate speciile, alţii numai pentru unele specii animale şi alţii numai pentru om.
- *Agentul infecţios* – majoritatea agenţilor infecţioşi sunt patogeni sau pot deveni patogeni în funcţie de modul şi locul contaminării, dimensiunea inoculului infectant şi de răspunsul imun al gazdei.

Există mari diferenţe între puterea patogenă a virusurilor, bacteriilor, fungilor şi paraziţilor, ceea ce face ca răspunsul imun să aibă particularităţi bine definite în funcţie de familia de agenţi patogeni.

2. PUTEREA PATOGENĂ A VIRUSURILOR ŞI MECANISMELE DE APĂRARE IMUNĂ ÎMPOTRIVA VIRUSURILOR

2.1. Puterea patogenă a virusurilor

Virusurile sunt agenţi infecţioşi cu structură simplă şi dimensiuni mici, motiv pentru care sunt vizibile numai la microscopul electronic. Ele nu au perete celular, nu deţin aparat enzimatic propriu şi conţin un singur acid nucleic (ADN sau ARN), fapt care explică de ce virusurile se multiplică exclusiv intracelular, în interiorul celulelor umane, pe seama sistemului enzimatic al celulei gazdei. Din aceleaşi motive, virusurile pot fi cultivate *in vitro* numai pe medii celulare.

Fiecare virus are tropism pentru anumite ţesuturi, specificitate tisulară care este condiţionată de afinitatea receptorilor de suprafaţă.

Celulele infectate viral pot fi distruse prin efectul direct citopatogen al virusului, aşa cum se întâmplă cu celulele epiteliului bronşic sub acţiunea virusurilor gripale sau cu neuronii sub acţiunea virusului rabic. Deseori distrucţia celulară este mediată imunologic ca urmare a răspunsului imun al gazdei împotriva virusului, aşa cum se întâmplă cu hepatocitele în cursul unei hepatite acute cu virusul hepatitic B. Alteori efectul citopatogen al virusului constă în inactivarea unor funcţii celulare.

Unele virusuri au capacitatea ca după primoinfecţie să rămână pe termen lung în stare latentă în interiorul unor celule ale organismului, unde se află la adăpost de răspunsul imun al gazdei. Aşa se întâmplă cu HSV1, HSV2 şi VZV, care îşi stabilesc latenţa în neuronii senzitivi din ganglionii senzitivi cranieni, sau omologi ai nervilor cranieni sau cu EBV care poate rămâne latent în limfomononuclearele periferice. În condiţii de imunodepresie, aceste virusuri latente îşi pot relua replicarea, putând produce reactivări ale infecţiei virale, cu tablou clinic diferit faţă de cel al primoinfecţiei virale. Astfel, dacă VZV produce în copilărie varicela ca expresie clinică a primoinfecţiei cu VZV, reactivarea infecţiei VZV latente la un pacient imunodeprimat se traduce clinic prin apariţia herpesului zoster (zona). Alte virusuri au capacitatea de a rămâne în stare latentă prin integrarea genomului lor în genomul celulei gazdă, aşa cum se întâmplă cu HIV.

Replicarea exclusiv intracelulară oferă virusurilor câteva avantaje majore: acces la substanţe nutritive utile; acces la un sistem performant de producere a proteinelor; acces la materialul genetic necesar formării de noi virioni; evitarea câtorva mecanisme majore de supraveghere şi distrugere imună. Virusurile aflate intracelular nu pot fi recunoscute şi eliminate de către sistemul complement sau de către anticorpi. Din punct de vedere imunologic, celulele infectate cu virusuri reprezintă surse de noi agenţi infecţioşi, iar sistemul imunitar le tratează ca fiind nonself. De aceea, un răspuns eficient într-o infecţie virală presupune identificarea rapidă, distrugerea şi eliminarea tuturor celulelor infectate. În afara acestui mecanism, o infecţie virală poate avea efecte tisulare distructive şi prin alte mecanisme: antigenele virale pot forma împreună cu anticorpii specifici complexe imune care se pot depune în ţesuturi, unde produc leziuni; unele virusuri pot altera structurile tisulare ale gazdei, cu apariţia de autoanticorpi; alte virusuri afectează componentele şi mecanismele de control ale sistemul imunitar (ex. infecţia HIV).

În apărarea antivirală sunt implicate mecanisme umorale şi celulare care aparţin atât sistemului imun înnăscut (nespecific), cât şi celui adaptativ (specific).

2.2. Mecanismele imune nespecifice de apărare antivirală

Mecanismele nespecifice ("înnăscute") de apărare sunt primele care intervin în cursul unei infecții virale. Ele se bazează pe componente moleculare și celulare preexistente infecției, care au marele avantaj că intervin imediat și pot opri replicarea virală sau cel puțin pot întârzia extinderea infecției până la activarea răspunsului imunitar specific.

Atunci când se află în spațiul extracelular, particulele virale pot fi neutralizate de sistemul complement, în principal prin componenta C3b, care este o proteină ce are capacitatea de a se atașa nespecific de suprafața structurilor non-self. Acoperirea virusului cu proteina C3b are trei consecințe majore:

- *Neutralizarea activității infecțioase* a virusului prin blocarea de către C3b a receptorilor utilizați de virus pentru a pătrunde în celulele țintă.
- *Opsonizarea virală*: virusurile marcate cu C3b vor fi îndepărtate cu ușurință din circulație prin fagocitoză de către alte celule care au receptori pentru complement (CR).
- *Declanșarea cascadei complementului pe calea alternă* conduce la formarea complexului de atac membranar (MAC), care poate perfora membrana virusurilor anvelopate.

Virusurile aflate intracelular nu pot fi eliminate de către sistemul complement, deoarece componentele acestuia nu pot traversa membranele celulare. Prima provocare a sistemului imunitar este recunoașterea antigenelor virale ajunse la nivel intracelular. Această recunoaștere este realizată la nivelul citoplasmei de către receptorii RIG-like (Retinoic acid-Inducible Gene-like receptors), care se găsesc în majoritatea celulelor nucleate din organism, precum și de receptorii din familia Toll-like, care se află la nivelul endozomilor celulelor cu funcție de apărare (TLR1, TLR3, TLR7/8 și TLR9). Stimularea acestor receptori duce la declanșarea unor mecanisme de răspuns antiviral nespecifice și specifice.

Răspunsul imun înnăscut antiviral se bazează pe două componente principale:

- *Sinteza de interferoni (IF)* – glicoproteine fabricate de către celulele infectate viral, care au rol de molecule "semnal". Interferonii sunt eliberați de către celulele infectate cu virusuri și de către celulele cu rol imunitar care se află în țesutul agresat (celule dendritice, macrofage, monocite). Ei sunt specifici unei specii animale, dar nu sunt specifici unei anumite familii de virusuri. Există 3 tipuri diferite: IF-α – produs de leucocite, IF-β produs de fibroblaste și IF-γ produs de limfocitele T. Interferonii acționează pe niște receptori care au fost identificați pe suprafața majorității celulelor nucleate din organism, determinând declanșarea unei cascade intracelulare ce conduce în final la degradarea materialului genetic viral. În același timp, interferonii activează niște enzime celulare (proteinkinază și 2-5" oligonucleotid-sintetază) care vor inactiva temporar sinteza proteică celulară, fapt ce va împiedica replicarea virală în interiorul celulelor infectate. În plus, IF stimulează celulele NK, care devin capabile să lizeze celulele infectate viral.
- *Activitatea limfocitelor natural killer (NK)*. Aceste celule aparțin sistemului imun înnăscut și sunt esențiale în primele zile ale unei infecții virale, pentru că au capacitatea de a recunoaște nespecific și de a elimina prin apoptoză celulele infectate cu virusuri, eliminând astfel sursele de generare a unor noi virioni. Activitatea lor este amplificată prin stimularea cu IFα și β și prin acțiunea interleukinei 12 (IL-12), o citokină care este produsă în etapele inițiale ale unei infecții virale.

Factorii de necroză tumorală (TNF-α și TNF-β) exercită o acțiune antivirală similară cu a IF-γ, având efecte inhibitorii sinergice asupra virusurilor ARN și ADN și putând exercita efecte citotoxice *in vitro* asupra celulelor infectate viral.

2.3. Mecanismele imune specifice de apărare antivirală

Cele două componente majore ale sistemului imun specific (răspunsul imun umoral și răspunsul imun citotoxic) au roluri complementare foarte importante în ansamblul mecanismelor de răspuns imun contra unei infecții virale.

2.3.1. Răspunsul imun umoral antiviral presupune generarea de anticorpi specifici îndreptați împotriva diverselor antigene virale, după stimularea limfocitelor B și a transformării acestora în plasmocite. Plasmocitele sunt celulele efectoare ale răspunsului imun umoral, având o capacitate mare de sinteză de anticorpi. Fiecare plasmocit poate elibera câteva mii de molecule de anticorpi în fiecare minut, ceea ce contribuie în majoritatea cazurilor la un clearence viral rapid din sânge și din alte umori.

Imunoglobulinele sunt structuri proteice care conțin 2 lanțuri grele și 2 lanțuri ușoare. Fiecare lanț proteic are o buclă variabilă și una sau mai multe bucle constante, identice pentru aceeași clasă de anticorpi. Porțiunea de lanț greu legată de lanțul ușor formează fragmentul *antigen-binding* (Fab), numit astfel pentru că el conține situsul de legare specific pentru antigen, alcătuit din buclele variabile de pe cele două lanțuri. Restul porțiunilor de lanț greu, formate numai din bucle constante, sunt unite prin punți disulfurice și alcătuiesc fragmentul cristalizabil (Fc). Acest fragment conține situsul de fixare la nivelul celulelor imunitare și regiunea responsabilă de activarea complementului pe calea clasică.

Sunt descrise 5 tipuri diferite de imunoglobuline (G,A,M,D.E), ale căror proprietăți sunt sintetizate în tabelul 1.

Există 4 subclase diferite de IgG, care diferă mai ales prin capacitatea de activare a complementului. Imunoglobulinele G pot traversa placenta și pot conferi protecție fătului pentru infecțiile față de care mama a fost imunizată înaintea sarcinii, ele urmând să dispară din sângele copilului după circa 3 luni post-partum. Astfel, prezența în sângele nou-născutului la naștere a anticorpilor anti-HIV este secundară pasajului transplacentar al anticorpilor materni. Pentru confirmarea unei infecții HIV transmise vertical de la mamă la făt este necesară identificarea ARN-HIV în sângele copilului. Fătul nu poate sintetiza IgG *in utero*. Sinteza IgG începe după naștere și atinge nivelul de la adult la vârsta de 10-14 luni.

IgA din secreții sunt alcătuite din 2 monomeri de IgA reunite printr-o piesă J și sunt înconjurate de o componentă secretorie produsă de celulele epiteliale ale mucoasei. Sinteza de IgA începe după naștere, ele putând fi decelate în saliva copilului după 3 săptămâni de la naștere.

IgM au o structură pentamerică (5 monomeri de IgM reuniți), având dimensiuni mari, ceea ce le împiedică să traverseze placenta. În cazul unei infecții intrauterine, fătul poate sintetiza IgM specifice, astfel încât prezența IgM specifice împotriva unei infecții cu potențial teratogen în sângele fetal, extras prin puncție de cordon fetal, certifică faptul că fătul a fost infectat *in utero* și că riscul de afectare fetală este mare.

Tabelul 1. Caracteristicile celor 5 clase de imunoglobuline *(modificat după Pilly, 2018)*

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentrație serică	8-16 mg/l	1,5-4 mg/l	0,5-2 mg/l	< 0,5 mg/l	< 3 micrograme/l
T ½ (zile)	23	6	5	2,5	2,5
Fixare de complement pe calea clasică	IgG1, IgG3	-	+	-	-
Rol în apărarea anti-infecțioasă	Opsonizare	Protecție la nivelul mucoaselor	Apar în răspunsul imun primar Semnifică primoinfecția Uneori pot reapărea și în timpul reactivărilor	Imunoglobuline membranare	Rol în răspunsul imun antiparazitar
Pasaj trasplacentar	Da		Nu		
Sinteză în viața intrauterină	Nu	Nu	Da		

În cadrul răspunsului imun umoral, în funcție de calea de pătrundere și de stadiul evolutiv al infecției, mecanismele de control imunitar coordonează plasmocitele pentru sinteza celei mai potrivite familii de imunoglobuline:

- *IgA secretorii (IgAs)* sunt eliberate la nivelul mucoaselor și pot împiedica aderarea și penetrarea virusurilor în interiorul celulelor gazdă (virusuri cu tropism respirator și enterovirusuri). Apariția acestor anticorpi este stimulată de administrarea pe cale intranazală sau *per os* a vaccinurilor cu virusuri vii atenuate (vaccin anti-poliomielitic *per os*, vaccin antigripal cu virus viu atenuat de adminsitrare nazală).
- *IgM* este familia de imunoglobuline sintetizată la primul contact cu antigenul; această clasă are o foarte bună capacitate de aglutinare și de neutralizare a virusurilor.
- *IgG* este familia de imunoglobuline eliberată la contactele secundare cu antigenul, având capacitatea de a-și crește progresiv afinitatea pentru antigenele virale.

În cursul răspunsului imun umoral specific, primii care apar sunt anticorpii specifici de tip IgM, după care la scurt timp apar și cei de tip IgG. Prezența anticorpilor de tip IgM semnifică o infecție recentă, confirmând practic o primoinfecție. Titrul anticorpilor de tip IgM scade rapid, ei dispărând după câteva luni de la primoinfecție, în timp ce titrul anticorpilor specifici de tip IgG va rămîne crescut pe termen lung, ei fiind cei care vor asigura protecția în cazul unui nou contact cu același agent patogen. În momentul în care organismul vine din nou în contact cu același agent patogen, grație memoriei imunologice, va surveni o creștere importantă a titrului de anticorpi specifici de tip IgG, care va depăși nivelul atins în cursul primoinfecției. Uneori este posibil ca, la următoarele contacte cu agentul etiologic respectiv, să reapară pentru scurt timp și anticorpii de tip IgM.

Pentru diagnosticul serologic al unei boli infecțioase se recomandă efectuarea a două prelevări de sânge la interval de două săptămâni, pentru studierea în dinamică a titrului de anticorpi specifici de tip IgM și IgG.

Pentru a estima intervalul de timp scurs de la o primoinfecție, se poate efectua suplimentar testul de aviditate al anticorpilor de tip IgG la antigenele agentului etiologic respectiv. Se știe că, pe măsură ce ne îndepărtăm de momentul primoinfecției, anticorpii de tip IgG se maturizează și își cresc progresiv afinitatea, astfel încât o afinitate înaltă a anticorpilor de tip IgG exclude o primoinfecție în ultimele 3-4 luni, în timp ce o afinitate redusă confirmă o primoinfecție în ultimele 3-4 luni.

Acest tip de interpretare poate fi extrem de utilă în cazul unei gravide la care se decelează anticorpii de tip IgM pentru o infecție cu potențial teratogen asupra fătului (rubeolă, infecție CMV, toxoplasmoză etc). În această situație este important de estimat timpul scurs de la momentul primoinfecției, deoarece primoinfecția presupune riscul teratogen maxim.

Anticorpii sunt molecule proteice care nu pot trece prin membranele celulare, astfel că activitatea lor antiinfecțioasă este exercitată numai asupra virusurilor aflate în timpul pasajului lor prin spațiul extracelular, înainte de a pătrunde în interiorul celulelor, fapt care permite suprimarea viremiilor. În pofida acestei limitări a acțiunii anticorpilor la spațiul extracelular, ei au multiple roluri în cursul unei infecții virale de:

- *Aglutinarea* este realizată de către moleculele IgM eliberate în răspunsul imun primar. IgM sunt cele mai mari molecule de anticorpi, fiind pentameri, alcătuiți din 5 monomeri de imunoglobulină, care oferă un total de 10 situsuri de legare pentru antigene, ceea ce le facilitează legarea și aglutinarea mai multor particule infecțioase. Particulele virale aglutinate își pierd capacitatea infectantă, pentru că nu mai pot ajunge la celulele țintă, fiind blocate în complexele imune cu IgM.
- *Neutralizarea* reprezintă blocarea procesului de pătrundere a virusurilor în celulele umane și poate fi realizată de IgAs, IgG și IgM. Neutralizarea presupune acoperirea virionilor aflați extracelular cu molecule de anticorpi, care blochează astfel receptorii utilizați de virus pentru accesul în interiorul celulelor țintă. Acest rol poate fi exercitat de anticorpii apăruți după o primă infecție cu virusul respectiv sau după vaccinare (rujeolă, rubeolă, varicelă).
- *Opsonizarea* este realizată de IgM și IgG. Opsonizarea este un proces care favorizează îndepărtarea din mediul extracelular a particulelor virale marcate cu anticorpi sau cu molecule ale sistemului complement, de către celulele imune (ex. macrofage) care au pe suprafață receptori pentru imunoglobuline (FcR) sau pentru complement (CR).
- *Activarea cascadei complementului pe calea clasică* este declanșată de legarea anticorpilor din clasele IgG și IgM la nivelul epitopilor specifici de pe suprafața virusurilor, fenomen care are două efecte principale: accelerarea procesului de opsonizare prin generarea de C3b și liza particulelor virale anvelopate prin intermediul MAC.
- *Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC)* este un mecanism auxiliar important de distrugere și eliminare a celulelor infectate cu agenți infecțioși intracelulari. Aceste celule pot prezenta pe suprafața membranei lor o serie de antigene ale patogenilor aflați intracelular. Prin intermediul răspunsului imun umoral, sistemul imun poate genera anticorpi specifici, care se atașează de membranele acestor celule, realizând o marcare a celulelor infectate. În final, celulele astfel marcate vor fi distruse de către celulele imune cu potențial citotoxic, în principal de limfocitele NK.

Măsurarea titrului de anticorpi specifici contra unei infecții virale ajută la stabilirea statusului imun al unui individ față de acea infecție virală. Astfel, dacă se decelează un titru protector de anticorpi specifici de tip IgG, se poate spune că organismul respectiv a venit în contact cu virusul respectiv și este imunizat (protejat), chiar dacă infecția a fost inaparentă clinic. Așa se poate stabili daca o gravidă este sau nu imunizată contra unor infecții virale cu potențial teratogen asupra fătului (rubeola, varicela, infecția CMV). Spre exemplu:

- Prezența IgG anti-rubeolă în titru înalt la o gravidă (în absența IgM anti-rubeolă) arată că ea este imunizată anterior și protejată anti-rubeolă, neexistând riscul unei infecții cu virus rubeolic în timpul sarcinii.
- Absența anticorpilor IgG anti-CMV la o gravidă arată că ea nu a venit anterior în contact cu CMV, că nu este imunizată (protejată) și că există riscul de a face infecția cu CMV în timpul sarcinii, fapt care ar genera un risc teratogen important pentru făt.

Anticorpii antivirali joacă un rol important în răspunsul imun împotriva unor infecții virale, cum ar fi gripa, poliomielita și rabia.

2.3.2. Răspunsul imun mediat celular antiviral este foarte important în etapa de multiplicare intracelulară a virusului. Așa cum am spus, după intrarea particulelor virale în interiorul celulelor gazdă răspunsul imun umoral nu mai este eficient. În etapa de multiplicare virală intracelulară, apărarea specifică se bazează pe declanșarea unui răspuns imun citotoxic, care are dezavantajul unui timp de latență de 3-4 zile. Răspunsul imun citotoxic se bazează pe generarea unor clone specifice efectoare de limfocite citotoxice CD8+ (LTC). Aceste celule identifică în mod specific celulele infectate, care sunt surse de virioni și le elimină prin mecanisme similare cu cele ale celulelor NK, ce vor avea drept rezultat apoptoza celulei țintă.

Este important de subliniat că distrugerea celulelor țintă infectate se face prin moarte celulară programată (apoptoză) și nu prin necroză. Aceasta din urmă ar avea consecințe devastatoare asupra țesutului infectat, pentru că necroza presupune un proces de moarte celulară dezorganizată, cu ruperea membranei și eliberarea conținutului celular în exterior, cu două consecințe negative:

- În țesutul infectat ar ajunge enzimele proteolitice din citoplasma celulară (ex. colagenaza, elastaza) care pot determina fenomene distructive secundare, cu declanșarea unui proces inflamator acut major.

- Agenţii infecţioşi virali din interiorul celulelor infectate ar putea ajunge în spaţiul extracelular, având posibilitatea să infecteze noi celule.

Apoptoza realizată de limfocitele citotoxice şi de celulele NK presupune în schimb declanşarea unei cascade intracelulare de autodistrugere care are ca rezultat activarea unor endonucleaze care fragmentează materialul genetic celular în porţiuni mici de aproximativ 200 baze, fenomen care include şi distrugerea acizilor nucleici virali, care îşi pierd astfel capacitatea infecţioasă. Celula se descompune în fragmente mici, numite corpi apoptotici care ulterior sunt fagocitaţi de macrofage.

Răspunsul imun antiviral celular se bazează deci pe fenomenul de citotoxicitate, care conduce la distrugerea celulelor infectate viral. Citotoxicitatea mediată celular se poate exercita în 3 moduri diferite:

- *Citotoxicitatea antivirală specifică* este restricţionată de către moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasa I, exprimat la suprafaţa tuturor celulelor organismului. Ea este mediată de LT citotoxice CD8+, care cu ajutorul receptorului membranar CD8 recunosc moleculele MHC I. Celulele infectate viral prezintă peptide virale cu ajutorul moleculelor MCH I. Clonele de LTC recunosc în mod specific peptidele virale cu ajutorul receptorilor specifici pentru antigen – TCR. Dezvoltarea acestui tip de citotoxicitate a fost demonstrată la om după numeroase infecţii virale: infecţia cu CMV, HSV, EBV, virusuri gripale. În timpul infecţiei HIV ea apare la debutul infecţiei, după care dispare progresiv.
- *Citotoxicitatea naturală* a fost prezentată mai sus în cadrul mecanismelor de apărare antivirală nespecifice. Ea este exercitată de celulele NK şi apare mult mai precoce decât cea mediată de LTC şi reprezintă un răspuns imun nespecific imediat la o infecţie virală.
- *Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi* implică apropierea dintre o celulă care prezintă pe membrană receptori pentru Fc al imunoglobulinelor (celule NK, macrofage) şi celulele ţintă, cu ajutorul unor anticorpi care recunosc o structură antigenică virală de pe celula ţintă prin intermediul Fab. Celulele NK vor elibera perforine şi granzime, care vor induce apoptoza celulei ţintă.

Răspunsul imun mediat celular joacă un rol important şi cvasiexclusiv în protecţia contra herpesvirusurilor, spre deosebire de alte infecţii virale în care el are un rol modest (gripa, enteroviroze)

În rezumat, apărarea specifică antivirală se bazează pe anticorpi şi pe limfocitele T citotoxice: anticorpii pot neutraliza, elimina sau distruge virusurile când acestea trec de la o celulă la alta prin spaţiul extracelular, iar LTC distrug celulele infectate viral.

2.4. Mecanismele virale de adaptare împotriva răspunsului imun al gazdei

Infecţiile virale au însoţit permanent evoluţia speciei umane, iar sistemul nostru imunitar a dezvoltat treptat mecanisme complexe de apărare antivirală, ale căror principii au fost prezentate pe scurt în subcapitolele anterioare. În acelaşi timp, cele mai "de succes" specii virale au dezvoltat strategii complexe pentru a face faţă "atacului" imunitar, în pofida faptului că virusurile posedă un genom relativ redus.

O strategie virală eficientă este cea a *variabilităţii antigenice*, o trăsătură majoră a virusurilor gripale şi HIV, strategie care antrenează o morbiditate şi o mortalitate înaltă la om.

- Virusurile gripale determină anual infecţii acute în sezonul rece, care pot afecta un procent ridicat din populaţia unei zone geografice, determinând epidemii sau uneori pandemii. Virulenţa crescută a virusurilor gripale, are la bază două mecanisme de variabilitate genetică, ce conduc la apariţia unor noi configuraţii antigenice de virusuri gripale sau tulpini virale noi (*antigenic drift* şi *antigenic shift*), faţă de care organismul nu posedă anticorpi specifici, care să asigure un răspuns imun eficient. Prin *antigenic drift* înţelegem apariţia unor mutaţii spontane punctiforme la nivelul genomului viral, care nu modifică radical configuraţia antigenică a virusului gripal, în timp ce *antigenic shift* presupune formarea de noi tulpini de virusuri gripale, cu configuraţie antigenică complet nouă, prin rearanjarea segmentelor materialului genetic viral, fapt care va conduce de obicei la apariţia unei pandemii.
- HIV determină infecţii cronice cu distrugerea lentă şi progresivă a limfocitelor T helper (CD4). Răspunsul imun în cursul infecţiei HIV este ineficient din cauza variaţiilor antigenice continue ce rezultă din erorile de transcriere apărute în cursul replicării virale, fiecare eroare corespunzând unei mutaţii. S-a demonstrat că există o rată foarte mare de erori de transcriere ale reverstranscriptazei virale a HIV, estimată la 1 mutaţie/1000 de nucleotide copiate. Persistenţa infecţiei cu HIV duce la epuizarea capitalului de limfocite T helper (CD4), cu instalarea sindromului de imunosupresie dobândită (SIDA), ce conduce la creşterea riscului de infecţii oportuniste, cu microorganisme care nu sunt în mod normal patogene.

Există şi alte virusuri care pot produce *imunosupresie activă*, de obicei pasageră:

- Virusul rujeolic poate cauza imunosupresie tranzitorie prin inhibarea funcţiilor celulelor dendritice şi ale limfocitelor T şi B. Imunosupresia determinată de virusul rujeolic poate dura câteva luni, fapt care creşte riscul infecţiilor oportuniste, în special riscul de pneumonie bacteriană.
- Virusul varicelozosterian poate avea un efect similar virusului rujeolic.

Alte virusuri *pot influența în mod direct sistemul imun nespecific*:

- Virusul herpes simplex (HSV) poate codifica o proteină care se leagă de componenta cheie (C3b) a sistemului complement, inhibând atât calea clasică cât şi calea alternă de activare a acestuia.
- Virusul vaccinei sintetizează o proteină care se leagă de componenta C4b a complementului, împiedicând astfel activarea acestuia pe calea clasică.
- Virusul hepatitic C (VHC) inhibă acţiunea antivirală a interferonului prin blocarea căilor de semnalizare intracelulară ale acestuia.

O altă strategie folosită cu succes de unele virusuri este evitarea conflictului imun prin *intrarea în stare de latență*. Pentru a se replica în interiorul celulei gazdă, un virus are nevoie să utilizeze mecanismele interne celulare de sinteză proteică, de care se foloseşte pentru a fabrica proteinele virale ce vor fi recunoscute ca non-self de către sistemul imun uman. Virusurile cu o rată înaltă de replicare produc o cantitate mare de antigene, care sunt de obicei rapid detectate de către mecanismele interne de recunoaştere, cu apariția unui răspuns imun puternic, ce conduce la eliminarea promptă a infecției. Unele virusuri, cum ar fi herpesvirusurile, aleg să intre într-o stare de latență, în care rata replicării virale scade foarte mult, iar formarea de noi antigene virale este practic sistată. În acest fel, virusul devine invizibil pentru sistemul imunitar al gazdei şi poate persista timp îndelungat în interiorul celulelor cu durată mare de supraviețuire. Aceste infecţii latente se pot însă reactiva după o perioadă variabilă de timp, mai ales dacă apare o stare de imunosupresie, care scade eficiența mecanismelor de control antiviral imun.

- În cazul virusului varicelozosterian (VZV), primoinfecția cu VZV conduce la apariția varicelei (boală eruptivă veziculoasă generalizată), caracterizată printr-o replicare virală intensă şi un răspuns imun puternic. După vindecarea clinică a varicelei, VZV poate însă să persiste în stare latentă o perioadă îndelungată de timp în celulele nervoase din unii ganglionii nervoşi senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni. Infecţia poate fi însă reactivată în condiții de imunosupresie, cu reluarea replicării virale, iar virusul va migra în lungul neuronilor senzitivi aferenți ganglionului spinal către dermatoamele aferente, unde va determina o erupție veziculoasă unilaterală, strict localizată la dermatoamele respective, cunoscută sub numele de *Herpes zoster* sau zona.
- Virusul Epstein Barr (EBV) este un herpesvirus care infectează limfocitele B, unde poate rămâne în stare de latenţă timp îndelungat. El este considerat un virus oncogen, care inducând "imortalizarea" unor linii lomfocitare este implicat în etiopatogenia unor limfoproliferări maligne, cum ar fi limfomul Burkitt şi limfoamele maligne non-hodgkiniene la pacienții imunodeprimați cu infecție HIV sau post-transplant, la care imunosupresia va determina reactivarea infecției EBV latente din limfocite.

3. PUTEREA PATOGENĂ ŞI MECANISMELE DE APĂRARE IMUNĂ ÎMPOTRIVA BACTERIILOR

3.1. Puterea patogenă a bacteriilor

Bacteriile sunt agenți patogeni cu structură mult mai complexă decât a virusurilor. Ele sunt microorganisme unicelulare, cu structură celulară completă (perete celular, citoplasmă, nucleu şi uneori capsulă), care conțin ambii acizi nucleici, aparat enzimatic şi aparat de sinteză proteică propriu, fapt care le permite să se multiplice extracelular şi pe medii acelulare.

Puterea patogenă a bacteriilor este asigurată de mai mulți factori, care pot acționa concomitent: adeziunea, capacitatea invazivă, toxigeneza, sinteza de enzime şi capacitatea de multiplicare.

3.1.1. Adeziunea reprezintă capacitatea bacteriilor de a adera la nivelul structurilor biologice de la porțile de intrare ale organismului gazdă şi este o proprietate esențială pentru bacteriile patogene care pătrund în organism prin traversarea barierelor cutaneomucoase. Adeziunea presupune sinteza de către bacterii a unor adezine, care se fixează la nivelul receptorilor specifici pentru adezine de la suprafața celulelor mucoasei. Deseori o bacterie cu putere patogenă produce mai multe tipuri de adezine. În cazul bacteriilor Gram-pozitive adezinele au structură proteică sau polizaharidică, iar în cazul bacteriilor Gram-negative adezinele au structură proteică şi se numesc fimbrii.

3.1.2. Invazia. Bacteriile patogene invazive (Ex. *Shigella* şi *Listeria*), după aderare pot pătrunde prin endocitoză în interiorul celulelor gazdă, unde pot fi mobile în citoplasmă şi pot trece dintr-o celulă în alta, fără a veni în contact cu mediul extracelular, fiind astfel invizibile pentru componentele umorale ale răspunsului imun. Invazivitatea este un proces complex, cu determinism genetic (cromozomic sau plasmidic), care diferă de la o specie bacteriană la alta.

3.1.3. Toxigeneza reprezintă sinteza de către bacterii, la poarta de intrare, a unor substanțe numite toxine, care vor difuza în organism şi vor determina la distanță de poarta de intrare acele efecte nocive responsabile de patogenia şi de tabloul clinic al bolii. Bacteriile toxigene aderă, colonizează şi se multiplică la poarta de intrare, fără a pătrunde în organism, dar produc la nivelul porții de intrare toxinele responsabile de apariția bolii. Dintre bacteriile toxigene sunt de menționat următoarele: *Vibrio cholerae, E. Coli enterotoxigen, Corynebacterium diphteriae, Clostridium tetani, Clostridium botulinum, S. aureus* producător de toxină capabilă să producă şoc toxic (toxic shock syndrome toxin – TSST). Au fost descrise două tipuri de toxine, exotoxinele şi endotoxinele.

Exotoxinele se caracterizează prin următoarele elemente:

- Au structură proteică
- Sunt secretate de obicei la nivelul porții de intrare:
  - *Clostridium tetani* secretă toxina tetanigenă la nivelul plăgii cutanate tetanigene.
  - *Corynebacterium difteriae* sintetizează toxina difterică la nivelul faringelui.
  - *Clostridium botulinicum* sintetizează toxinele care produc botulismul în interiorul unui aliment, după care toxinele sunt ingerate odată cu alimentul, ele fiind cele responsabile de patogenia și de tabloul clinic al bolii, astfel încât procesul patologic nu necesită implicarea directă a bacteriei.
- Toxinele care acționează la nivel intestinal se numesc enterotoxine; printre cele mai cunoscute sunt cele produse de *Vibrio cholerae*, de *Stafilococcus aureus* enterotoxigen și de *E. coli* enterotoxigen.
- Exotoxinele având structură proteică, pot fi inactivate prin căldură, care determină denaturarea structurii lor terțiare și pierderea puterii patogene, cu păstrarea puterii lor imunogene. Se produc astfel anatoxinele, utilizate în compoziția unor vaccinuri (anatoxina tetanică, anatoxina difterică).
- Datorită structurii proteice, exotoxinele au o bună imunogenitate, iar sistemul imun are capacitatea de a genera anticorpi anti-toxici cu activitate neutralizantă. Antibioticele nu sunt active asupra toxinelor bacteriene și nici asupra efectelor toxinelor în organism.
- Unele exotoxine au putere letală înaltă, având efecte grave la concentrații foarte mici (toxina tetanică, toxina botulinică).
- Unele exotoxine (enterotoxina stafilococică și toxina-1 din sindromul de șoc toxic) pot acționa ca superantigene, activând rapid un număr mare de limfocite T, cu sinteza unor cantități importante de citokine care determină o supresie imună marcată.
- Exotoxinele sunt neutralizate de anticorpii anti-toxici specifici și nu de antibiotice, motiv pentru care principala componentă a tratamentului în bolile produse de bacterii secretoare de exotoxine (tetanos, botulism, difterie) constă în administrarea de seruri hiperimune sau de imunoglobuline specifice, care să neutralizeze toxina aflată în circulație. Antibioticele au rol secundar.

Endotoxinele se caracterizează prin următoarele elemente:

- Fac parte din structura peretelui bacteriilor Gram-negative, menținând integritatea peretelui celular bacterian.
- Au structură lipopolizaharidică (LPS), având în componența lor atât structuri lipidice cât și carbohidrați.
- Eliberarea endotoxinelor în țesuturi sau în sânge presupune distrugerea bacteriilor Gram-negative. O distrugere masivă și rapidă a unui număr mare de bacterii Gram-negative poate conduce la eliberarea unor cantități mari de LPS.
- Receptorii nespecifici TLR-4 ai sistemului imun recunosc LPS, iar activarea lor în cursul unei infecții cu bacterii Gram-negative conduce la declanșarea unui proces inflamator puternic.
- LPS are o acțiune patogenă complexă, acționând asupra centrilor termoreglării (producând febră), asupra granulopoiezei, a celulelor fagocitare, a sistemului vascular, a sistemului complement și a coagulării. LPS reprezintă elementul declanșator al cascadei patogenice care conduce la apariția șocului septic.

3.1.4. Sinteza de enzime: unele bacterii au capacitatea de a elibera enzime care interferă cu procesele biologice ale gazdei. Exemple:

- Coagulaza produsă de *Staphylococcus aureus* interacționează cu protrombina și formează un compus chimic numit stafilotrombină, care are capacitatea de a polimeriza monomerii de fibrinogen în fibrină. Astfel, *Staphylococcus aureus* are capacitatea de a se izola de țesutul înconjurator prin plasa de fibrină pe care o formează și nu poate fi distrus prin mecanismele celulare sau umorale ale sistemului imun.
- Streptokinaza produsă de *Streptococcus pyogenes* are în schimb o strategie inversă. Streptokinaza este o substanță cu proprietăți fibrinolitice, care permite bacteriei să lizeze plasa de fibrină pe care organismul o face în mod normal în cadrul procesului inflamator, fapt care îi permite diseminarea și multiplicarea rapidă în alte zone tisulare, aflate la distanță. Identificarea streptokinazei streptococice a însemnat un moment crucial în medicină, aceasta fiind primul medicament trombolitic folosit în tratamentul infarctului miocardic.
- Enzime care inactivează unele antibiotice – unele bacterii secretă astfel de enzime (Ex. betalactamaze).

3.1.5. Multiplicarea bacteriană este recunoscută ca fiind principalul mecanism al virulenței bacteriilor, deoarece acestea au capacitatea de a se divide mult mai rapid decât celulele eucariote ale organismului, printr-un proces numit fisiune binară. Acest proces de diviziune durează aproximativ 20 de minute, iar replicarea este exponențială. Astfel, o singură bacterie pătrunsă în organism poate genera alte aproximativ 100000 miliarde de bacterii, în numai 24 de ore de multiplicare.

În funcție de locul de multiplicare există trei categorii de bacterii: bacterii cu multiplicare strict extracelulară, numite și bacterii piogene; bacterii cu multiplicare facultativ intracelulară; bacterii cu multiplicare strict intracelulară, ceea ce complică și mai mult sarcina sistemului imunitar.

Bacteriile cu multiplicare strict extracelulară (piogene) au următoarele caracteristici:

- Se multiplică rapid în mediul extracelular, unde sunt expuse acțiunii celulelor fagocitare umane (neutrofile, macrofage).
- Sunt rapid distruse de mecanismele de bactericidie intracelulară, fiind incapabile să se multiplice în interiorul celulelor fagocitare.
- Au capacitate imunogenă bună.
- Principalul lor factor de virulență este reprezentat de puterea antifagocitară, care se opune fagocitozei prin unii constituenți de suprafață, cum ar fi polizaharidul capsular al pneumococului și proteina M a streptococului.
- Neutrofilele sunt esențiale pentru distrugerea bacteriilor piogene, ceea ce înseamnă că infecțiile tisulare se caracterizează prin formare de puroi, cu apariția de flegmoane sau abcese. Aceste bacterii pot produce bacteriemii și sepsis.
- Răspunsul imun al gazdei încearcă să anihileze puterea antifagocitară a bacteriilor prin sinteza de anticorpi opsonizanți specifici de serotip, care neutralizează puterea antifagocitară a unor bacterii.
- Infecțiile produse de bacteriile piogene răspund favorabil la o antibioticoterapie adecvată.

Bacteriile cu multiplicare facultativ intracelulară au următoarele caracteristici:

- Se pot multiplica atât în mediul extracelular cât și în interiorul fagocitelor mononucleate (macrofage).
- Soarta intracelulară a acestor bacterii depinde de virulența lor și de starea imunitară a gazdei, putându-se solda cu multiplicare activă, latență sau liză bacteriană.
- *In vitro* au multiplicare lentă.
- *In vivo* produc infecții caracterizate prin:
  - evoluție lentă
  - recăderi tardive frecvente
  - dezvoltarea unei hipersensibilități de tip întârziat, care implică macrofage și limfocite T.
  - imunitatea celulară are rol primordial, în special limfocitul T
  - vaccinul trebuie să conțină microorganismul viu (ex. BCG)
  - pentru vindecare, antibioticele utilizate trebuie să penetreze și să se concentreze bine intracelular.
- Exemple de bacterii cu multiplicare facultativ intracelulară: Mycobacterii, *Brucella* sp, *Listeria* sp.

Bacteriile cu multiplicare strict intracelulară au următoarele caracteristici:

- Se multiplică strict intracelular, pe seama metabolismului celulei gazdă.

Nu pot fi fagocitate, ele putându-se chiar multiplica în interiorul celulelor fagocitare, ceea ce înseamnă că neutrofilele nu au un rol major în cursul acestor infecții, deci nu se formează puroi.

- Exemple de bacterii cu multiplicare strict intracelulară:
  - *Chlamydia* sp. care se multiplică în celulele epiteliale
  - *Ricketssia* sp. care se multiplică în celulele endoteliale
- Sunt mai puțin imunogene, iar imunitatea citotoxică are un rol primordial prin intermediul limfocitelor NK și LTC.
- Antibioticele folosite pentru tratamentul infecțiilor cu acest tip de bacterii trebuie să fie capabile să pătrundă și să se concentreze intracelular.

3.2. Mecanismele imune de apărare antibacteriană

Mecanismele de apărare antibacteriană sunt multiple și implică o strânsă colaborare între sistemul imun înnăscut și cel specific. Răspunsul imun generat de o infecție bacteriană se adaptează în mod gradual, în funcție de mai mulți factori: calea de pătrundere a bacteriei, mărimea inoculului bacterian și puterea patogenă a bacteriei respective.

3.2.1. Răspunsul imun antibacterian nespecific ("înnăscut")

Mecanismele de apărare antibacteriană ale sistemului imun înnăscut au avantajul că sunt preexistente infecției, se amorsează rapid și controlează deseori infecția bacteriană, nemaifiind necesară intrarea în acțiune a răspunsului imun specific sau adaptativ.

Celulele imunității înnăscute recunosc structuri antigenice ale agenților patogeni numite PAMPs (pathogen associated molecular patterns) prin niște receptori numiți PRP (pattern recognition receptors). Printre aceștia, TLR (Toll-Like Receptors) sunt din ce în ce mai mult identificați ca fiind elemente majore în reglarea răspunsului imun față de agenții infecțioși. Ei sunt prezenți mai ales la suprafața celulelor dentritice și a limfocitelor B.

În cazul infecțiilor cu un inocul bacterian mare sau un inocul cu bacterii foarte virulente, mecanismele apărării nespecifice vor fi depășite, motiv pentru care este activat răspunsul imun specific.

Răspunsul imun antibacterian nespecific se bazează pe o serie de elemente, pe care le prezentăm în continuare.

Integritatea structurală a barierelor anatomice (tegumente și mucoase) și prezența unei *flore bacteriene normale* la nivelul porților de intrare reprezintă niște mecanisme foarte eficiente de apărare, care previn marea majoritate a potențialelor infecții cu bacterii patogene. Odată ajunse într-un țesut, bacteriile vor fi recunoscute de către celulele cu rol de santinelă, care supraveghează aria respectivă (macrofage și celule dendritice). Soluțiile de continuitate la nivelul porților de intrare cutanate reprezintă principala poartă de intrare pentru stafilococ și streptococ.

Alți factori de apărare anatomici sau fiziologici:

- Excreția fiziologică a lichidelor biologice (Ex. bilă, urină, salivă, clearance muco-ciliar bronșic) asigură un drenaj permanent al agenților infecțioși (în special bacterieni) din situsurile anatomice respective. O obstrucție biliară va antrena o retenție a bilei în amonte de obstacol și va reprezenta un factor favorizant important pentru o infecție biliară. Afectarea clearance-lui muco-ciliar bronșic, la un mare fumător, va reprezenta un factor favorizant important pentru infecțiile respiratorii, ca urmare a dificultăților de eliminare a secrețiilor respiratorii și a stagnării acestora în arborele bronșic.
- Prezența la nivelul mucoaselor a unor substanțe chimice (lizozimul salivar, pH acid din stomac) limitează multiplicarea bacteriană. O aclorhidrie gastrică va favoriza creșterea populării bacteriene digestive.
- Aponevrozele și seroasele intacte sunt bariere anatomice care limitează extinderea focarului infecțios.
- Splina are un rol important în eliminarea bacteriilor ajunse în torentul circulator. Splenectomia crește foarte mult riscul de infecții bacteriene sistemice, în special cu pneumococ, meningococ și *H. influenzae*.

Reacția inflamatorie locală și sistemică. Vasodilatația, aportul de factori umorali și afluxul de celule imunocompetente la nivelul focarului infecțios stau la baza reacției inflamatorii. Aceasta vizează distrugerea agentului infecțios prin intervenția inițială a elementelor imunității înnăscute, urmată de intervenția imunității adaptative (specifice). Tratamentele antiinflamatoare (AINS, corticoterapia, terapia anti-TNF-α), prin diminuarea reacției inflamatorii vor crește considerabil riscul de infecții severe sau oportuniste. Creșterea permeabilității capilare în zona afectată de invazia bacteriană favorizează trecerea în țesutul respectiv a unor componente umorale foarte importante, care pot avea efect antibacterian direct sau indirect.

Fagocitoza constă în ingestia și distrucția intracelulară a agenților infecțioși de către celulele fagocitare, care sunt de două tipuri: polimorfonucleare neutrofile și macrofage. Fagocitoza are mai multe etape, care sunt bine definite pentru neutrofile:

- *Chimiotaxia sau chemotactismul* constă în mobilizarea neutrofilelor către focarul infecțios și către agenții infecțioși sub acțiunea mai multor substanțe: C3a, C5a, complexul C5-C6-C7 al complementului și IL8.
- *Opsonizarea bacteriilor* prin atașarea la suprafața lor de anticorpi opsonizanți și de fracțiuni de complement, fapt care va favoriza fagocitarea bacteriilor.
- *Fagocitarea*: înglobarea bacteriilor în interiorul neutrofilelor prin formarea unor vacuole numit fagozomi.
- *Fuziunea dintre membranele fagozomilor și granulațiilor intracitoplasmatice*, cu eliberarea în interiorul fagozomului a enzimelor conținute de granulații, fapt ce va genera distrucția bacteriilor și degranularea neutrofilelor.
- *Inactivarea și distrucția intracelulară a bacteriilor* este posibilă și prin stimularea metabolismului oxidativ al neutrofilelor indus de fagocitoză, soldat cu creșterea consumului de oxigen, creșterea producției de H_2O_2 și de derivați activi de O_2 (radicali liberi) cum ar fi superoxidul. Activitatea bactericidă a neutrofilelor este asigurată de H_2O_2 și de derivații activi de O_2 care acționează sinergic cu mieloperoxidaza (MPO) și derivații de halogen, iod și clor. Mecanismele bactericide independente de oxigen sunt mai puțin importante: scăderea pH intracelular, proteinele cationice, lizozimul.

Fagocitoza asigurată de macrofage este mult mai complexă. Macrofagele nu conțin MPO, motiv pentru care mecanismul bactericid dependent de oxigen este cel mai important. Activarea macrofagelor la contactul cu antigenele bacteriene determină creșterea puterii lor fagocitare. Dacă numărul bacteriilor este redus iar virulența acestora scăzută, amenințarea bacteriană poate fi oprită la acest nivel. În caz contrar, citokinele eliberate de macrofagele locale recrutează în decurs de câteva ore la locul infecției un număr mare de polimorfonucleare neutrofile, care provin din sângele periferic.

Componentele umorale ale sistemului imun nespecific sunt următoarele:

- *Componentele sistemului complement* ajunse la locul infecției, care au efecte multiple:
  - Moleculele C3a și C5a au efect chemotactic pozitiv asupra polimorfonuclearelor neutrofile, pe care le atrag la locul infecției.
  - Moleculele de C3b opsonizează în mod nespecific bacteriile, ceea ce crește de aproximativ 4000 de ori eficiența fagocitozei realizată de macrofage și neutrofile.
  - Moleculele de C3b pot determina activarea cascadei complementului pe calea alternă, cu trei efecte importante: generarea unei cantități și mai mari de C3b; eliberarea de C3a și C5a cu rol proinflamator major; formarea MAC (membrane attack complex), care antrenează apariția unor pori în peretele bacterian, pori care favorizează liza osmotică și distrugerea bacteriilor (Ex. meningococ).

- *Producerea de citokine* de către celulele imunitare activate: TNF-α, IL-1, IL-6, Il-8.
- *Activarea sistemului coagulării* în țesutul infectat poate limita, cel puțin temporar, extinderea infecției prin formarea unei bariere de fibrină în jurul focarului inflamator.

În cazul infecțiilor produse de un inocul bacterian mare sau de bacterii cu virulență înaltă, răspunsul imun nespecific este depășit, fiind necesară declanșarea răspunsului imun adaptativ, care este realizată tot de către sistemul imun nespecific, în principal prin intermediul celulelor dendritice.

3.2.2. Răspunsul imun antibacterian specific ("adaptativ")

Declanșarea răspunsului imun antibacterian specific se face atunci când răspunsul imun nespecific a fost depășit.

Celulele dendritice se găsesc alături de macrofage în țesuturi și au rol de supraveghere imunitară, având capacitatea să recunoască prezența agenților patogeni prin receptorii de recunoaștere a tiparelor antigenice moleculare bacteriene aflați pe membrana lor, cum ar fi receptorii din clasa Toll-like. Pătrunderea unei bacterii la nivel tisular este rapid sesizată de către celulele dendritice locale, care încep să preia antigene bacteriene. Celulele dendritice sunt programate să aștepte aproximativ 6 ore, timp necesar pentru desfășurarea atacului sistemului imun nespecific, care în majoritatea cazurilor controlează și oprește amenințarea bacteriană.

În cazul în care bacteriile continuă să prolifereze după acest interval de 6 ore, celulele dendritice părăsesc țesutul infectat și migrează în cele mai apropiate stații ganglionare, transportând împreună cu ele antigenele bacteriene preluate din zona invadată. În organele limfoide periferice (ganglioni limfatici, splină, țesutul limfoid asociat mucoaselor și pielii) celulele dendritice acționează ca celule prezentatoare de antigen și inițiază declanșarea unui răspuns imun umoral specific. Pentru infecțiile produse de bacterii cu replicare intracelulară, celulele dendritice inițiază activarea unui răspuns imun celular citotoxic.

Bacteriile posedă numeroase molecule antigenice capabile să activeze subpopulații de limfocite T, mai ales subpopulația de LT helper 17.

Bacteriile cu dezvoltare extracelulară sunt distruse prin fixarea de anticorpi la suprafața agentului patogen, care favorizează opsonizarea și fagocitoza. Bacteriile cu dezvoltare intracelulară sunt distruse de macrofage, care interacționează cu limfocitele T sau cu celulele NK, direct sau prin intermediul citokinelor (TNF-α sau IF-γ).

- *Răspunsul imun specific antibacterian de tip umoral*

Anticorpii specifici generați în urma declanșării răspunsului imun umoral acționează împotriva bacteriilor aflate în mediul extracelular prin mai multe mecanisme:

- *Neutralizarea toxinelor bacteriene*, în special a exotoxinelor, prin legarea anticorpilor specifici de toxina bacteriană, fapt care împiedică atașarea toxinei la nivelul receptorilor celulei gazdă, blocând astfel mecanismul de acțiune al toxinelor la nivel celular. Acest mecanism este esențial pentru bolile infecțioase determinate exclusiv de exotoxine (difteria, tetanosul). Măsurarea titrului de anticorpi serici antitoxină ne permite să știm dacă un individ este sau nu protejat contra acelei boli. Acest tip de anticorpi pot fi dobândiți prin imunizare pasivă ca urmare a administrării de imunoglobuline specifice anti-toxină sau prin imunizare activă ca urmare a vaccinării cu anatoxina respectivă.
- *Opsonizarea* este realizată de anticorpii opsonizanți împreună cu componenta C3b a complementului și se adresează bacteriilor cu multiplicare exclusiv extracelulară. Anticorpii opsonizanți se fixează prin Fab la nivelul constituenților bacterieni de suprafață care asigură virulența bacteriilor, iar prin Fc acești anticorpi se fixează la nivelul receptorilor specifici ai neutrofilelor sau macrofagelor, realizându-se astfel o legătură între bacterie și fagocit, care facilitează fagocitoza. Procesul de opsonizare bacteriană crește foarte mult eficiența fagocitozei, fiind un mecanism esențial de apărare. Altfel, multiplicarea bacteriană este principalul mijloc de virulență bacteriană.
- *Activarea cascadei complementului pe calea clasică*, cu mai multe efecte:
  - Liza bacteriei respective prin formarea de MAC (membrane attack complex);
  - Formarea de anafilatoxine (C3a, C5a) care amplifică fenomenele inflamatorii. Acestea pot activa mastocitele și bazofilele, care eliberează mediatori ai inflamației, cum ar fi histamina, cu creșterea permeabilității capilare și vasodilatație;
  - Alte componente ale complementului acționează ca factori chemotactici pentru macrofage și neutrofile, care fagocitează bacterii, complexe imune și toxine.
- *Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC)* este un mecanism prezentat anterior prin care anticorpii realizează o marcare a celulelor infectate cu agenți patogeni cu replicare intracelulară, urmând ca aceste celule să fie ulterior eliminate prin apoptoza indusă de limfocitele NK. Anticorpii fixați prin Fab la nivelul unor antigene exprimate la suprafața celulei infectate se vor fixa prin Fc la nivelul celulelor citotoxice NK, fapt ce va declanșa semnalul de liză.

- *Anticorpii bactericizi* pot avea un efect litic asupra unor bacterii Gram-negative. Acest mecanism este important pentru infecţia cu bacterii din genul *Neisseria.*

- *Anticorpii din clasa IgA* inhibă aderenţa bacteriană la mucoase, dar nu au efect opsonizant sau bactericid. La nivelul mucoaselor, anticorpii de tip IgA formează un complex imun voluminos care limitează penetrarea bacteriilor, favorizând eliminarea lor şi facilitând răspunsul imun specific la nivelul plăcilor Payer.

▪ *Răspunsul imun specific antibacterian de tip celular*

Apărarea împotriva bacteriilor cu multiplicare intracelulară se bazează pe mecanisme similare apărării antivirale:

- Celulele NK fac parte din sistemul imun înnăscut şi pot elimina celulele infectate cu bacterii intracelulare, după recunoaşterea lor prin mecanisme nespecifice.
- Răspunsul imun celular specific presupune apariţia limfocitele T citotoxice, care realizează liza celulelor infectate cu bacterii intracelulare.

3.3. Mecanismele bacteriene de adaptare împotriva răspunsului imun al gazdei

Interacţiunile bacteriilor cu specia umană au însoţit evoluţia acesteia din urmă şi au condus la apariţia unor sisteme foarte performante de apărare. Pentru a supravieţui, omul se bazează pe mecanismele de apărare moştenite (sistemul imun înnăscut sau nespecific), care nu se mai modifică pe parcursul vieţii şi pe un sistem adaptativ (specific), care are avantajul că poate recunoaşte şi elimina practic orice specie patogenă, având însă dezavantajul unui timp de latenţă. În confruntarea lor cu aceste mecanisme de apărare, speciile bacteriene par a avea un avantaj competitiv important, oferit de rata mare de multiplicare bacteriană, care poate permite evitarea distrugerii lor de către sistemul imunitar. Mecanismele de adaptare bacteriană au fost studiate în toate fazele de desfăşurare a infecţiei: adeziune, invazie şi multiplicare.

Unele bacterii (*Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae*) prezintă o variabilitate antigenică marcată a receptorilor de suprafaţă, care limitează beneficiile conferite de mecanismele memoriei imunologice, o proprietate fundamentală a sistemului imun specific. Pentru *Streptococcus pneumoniae* au fost identificate 91 de variaţii antigenice ale structurii capsulei polizaharidice, care pot fi identificate prin teste serologice şi sunt numite serotipuri. Infecţia cu un anumit serotip determină apariţia unor anticorpi specifici protectori doar pentru serotipul respectiv şi care nu vor fi eficienţi în cazul unei noi infecţii cu un pneumococ de alt serotip.

Unele bacterii cu rol patogen important pentru specia umană (*Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae*) sintetizează proteaze care descompun IgAs aflate la nivelul mucoaselor, anulând astfel efectul benefic antibacterian al anticorpilor de tip IgA de la nivelul porţilor de intrare.

Proliferarea bacteriană poate fi oprită sau limitată prin acţiunea macrofagelor sau neutrofilelor, care fagocitează bacteriile. Din păcate, bacteriile patogene importante au dezvoltat structuri de suprafaţă care inhibă procesul de fagocitoză. Spre exemplu, *Streptococcus pneumoniae* prezintă o capsulă polizaharidică de suprafaţă care are putere antifagocitară. În aceste cazuri, infecţiile severe pneumococice pot fi prevenite prin vaccinarea antipneumococică care conferă protecţie prin inducerea sintezei de anticorpi anti-capsulă bacteriană, care vor opsoniza rapid bacteriile în caz de infecţie, cu eliminarea lor promptă prin fagocitoză.

Unele specii bacteriene s-au adaptat să supravieţuiască în interiorul celulelor fagocitare, prin interferarea cu etapele procesului de fagocitoză. *Mycobaterium tuberculosis* determină blocarea fuziunii lizozomului cu fagozomul, iar unele specii de mycobacterii sunt rezistente la atacul cu radicali liberi care are loc în interiorul fagolizomului. *Listeria monocitogenes* are capacitatea să evadeze din fagolizozom în citoplasmă, unde are acces la substanţe nutritive şi capătă mobilitate prin polimerizarea filamentelor de actină în citoplasma celulei gazdă. În plus, *Listeria* poate infecta alte celule prin intermediul unor vacuole formate din membrana celulei gazdă, ceea ce înseamnă că ea are capacitatea să evite traversarea mediului extracelular şi atacul componentelor imunitare umorale nespecifice sau specifice.

Pseudomonas aeruginosa poate elibera o enzimă numită elastază, care inactivează componentele C3a şi C5a ale complementului, cu diminuarea răspunsului inflamator local.

Alte specii bacteriene sintetizează diferite enzime care împiedică acţiunea mecanismelor de apărare. Spre exemplu, coagulaza secretată de către stafilococi determină formarea unei membrane de fibrină în jurul focarului de multiplicare bacteriană, care împiedică acţiunea celulelor imunocompetente şi a mecanismelor umorale bactericide.

4. MECANISMELE IMUNE DE APĂRARE ÎMPOTRIVA FUNGILOR

Cercetătorii estimează că există aproximativ 5 milioane de specii de fungi care s-au adaptat să trăiască în cele mai variate condiţii: pe sol, în mediul acvatic sau în simbioză cu plantele şi animalele. Doar o mică parte dintre fungi sunt patogeni pentru om. În marea majoritate a cazurilor fungii sunt oportunişti, determinând infecţii invazive numai la pacienţii cu imunosupresie.

Există fungi filamentoşi *(Aspergillus, Mucorales)* care pot penetra în ţesuturi, unde produc leziuni distructive, în special în caz de deficit imun cantitativ sau calitativ al neutrofilelor. Principalul factor de risc pentru aspergiloza invazivă este reprezentat de neutropenie sau agranulocitoză.

Există fungi cu dezvoltare intracelulară (*Cryptococcus* sp), care produc de obicei infecţii severe la pacienţii cu imunodepresie celulară importantă, cum ar fi pacienţii cu SIDA.

Interacţiunea dintre fungi şi organismul gazdă este complexă, mecanismele de apărare ale organismului bazându-se pe integritatea barierelor anatomice, pe o serie de receptori ai sistemului imun înnăscut, pe fagocitoză şi pe răspunsul imun mediat celular.

Barierele anatomice integre (tegumentele şi mucoasele) reprezintă o barieră mecanică şi fizico-chimică importantă împotriva infecţiilor fungice. Dacă aceste bariere sunt depăşite, apărarea antifungică se bazează în special pe un răspuns imun de tip celular în care a fost observată o strânsă colaborare între elementele sistemului înnăscut şi cele ale sistemului imun specific.

Receptorii sistemului imun înnăscut reprezintă prima şi cea mai importantă interfaţă de recunoaştere a infecţiilor fungice invazive. Dintre receptorii de recunoaştere a tiparelor antigenice moleculare fungice cei mai importanţi sunt cei de tip CLR (C-type lectin-like receptors), în timp ce receptorii de tip Toll-like joacă un rol auxiliar. CLR se găsesc pe membranele celulelor santinelă (macrofage şi celule dendritice) şi pe suprafaţa neutrofilelor, limfocitelor şi celulelor epiteliale. Dintre receptorii de tip CLR menţionăm Dectina-1, care poate recunoaşte moleculele de beta-1,3-glucan din peretele celular al speciilor de *Candida*, *Aspergillus* şi al multor altor specii de fungi cu potenţial patogen pentru om.

Recunoaşterea prezenţei într-un anumit ţesut a unui fung patogen determină declanşarea unui mecanism de *fagocitoză* realizat de macrofagele locale concomitent cu activarea unui subset de limfocite care aparţin sistemului imun specific, cunoscute sub numele de limfocite T helper 17 (LTH-17). Activarea şi transformarea LT helper specifice naive în LTH-17 este realizată de către celulele dendritice locale, ca răspuns la prezenţa unui patogen fungic, prin sinteza interleukinelor 1 beta (IL-1β), IL-6 şi IL-23. Celulele dendritrice joacă un rol esenţial în ceea ce priveşte apărarea împotriva fungilor, în principal prin producerea interleukinei 17. Aceasta joacă un rol major în ceea ce priveşte producţia (prin stimularea sintezei de GM-CSF de către celulele epiteliale) şi recrutarea de neutrofile la nivelul porţilor de intrare. Astfel, celulele dendritice locale activate de prezenţa fungilor determină polarizarea limfocitelor T helper într-un subset care determină proliferarea şi recrutarea de neutrofile ce vor elimina infecţia fungică. Acest tip de răspuns imunitar este foarte eficient, astfel că infecţiile fungice invazive se întâlnesc foarte rar la persoanele imunocompetente. În schimb, pacienţii neutropenici sau cei cu depleţie a limfocitelor T helper au un risc semnificativ mai mare de infecţii fungice invazive.

Fagocitoza efectuată de neutrofile sau macrofage joacă un rol foarte important în apărarea contra infecţiilor cu *Candida* sp şi *Aspergillus* sp. S-a demonstrat *in vitro* că neutrofilele sunt capabile să distrugă celulele fungice, iar macrofagele activate sunt capabile să reducă multiplicarea intracelulară a fungilor. Din acest motiv, la pacienţii cu deficit cantitativ sau calitativ al celulelor fagocitare (granulomatoza cronică familială) se observă infecţii grave sistemice cu *Candida* sp şi *Aspergillus* sp.

Imunitatea celulară locală la nivel cutaneo-mucos reprezintă un element important în apărarea contra infecţiilor cu *Candida* sp. Deficitul imunităţii celulare locale favorizează infecţiile cronice cutaneomucoase (bucale, esofagiene) cu *Candida* sp, aşa cum se întâmplă la pacienţii cu infecţie HIV.

Imunitatea celulară T-dependentă intervine în apărarea sistemică contra infecţiei cu *Cryptococcus neoformans* şi *Histoplasma capsulatum*, pentru care rolul imunităţii celulare dependente de limfocite pare primordial.

5. MECANISMELE IMUNE DE APĂRARE ÎMPOTRIVA PARAZIŢILOR

Puterea patogenă a paraziţilor se datorează multiplicării intracelulare a acestora. Protozoarele au tropism diferit, astfel *Leishmania* sp se multiplică în macrofage, *Plasmodium* sp se multiplică în hematii.

Puterea patogenă a metazoarelor (helminţi) este legată de ciclul de migrare în organism al parazitului şi de sediul de fixare a formei adulte, care condiţionează sediul leziunilor tisulare. Majoritatea parazitozelor umane au evoluţie cronică.

Răspunsul imun anti-parazitar este complex şi deseori nu este sterilizant, nefiind capabil nici să prevină reinfecţia. El are însă rolul de a limita multiplicarea parazitară.

În infecțiile parazitare răspunsul imun este similar cu cel împotriva infecțiilor cu bacterii intracelulare, dar este mai puțin eficient din cauza unor particularități ale paraziților:

- Există o mare variabilitate antigenică în interiorul aceleiași specii (Ex. *Plasmodium*, *Trypanosoma*).
- Antigenele variază în cursul ciclului parazitar, fiind necesară o continuă adaptare a sistemului imun, fapt care întârzie răspunsul imun.
- Unele proteine parazitare pot perturba funcția unor celule imunitare, scăzând eficiența răspunsului imun.

Răspunsul imun împotriva helminților se bazează în primul rând pe polimorfonuclearele eozinofile, dar și pe mastocite și macrofage. Citotoxicitatea celulară dependentă de IgE permite un control al infecției prin intermediul mastocitelor. Aceasta presupune sinteza de IL-5 (pentru stimularea eozinofilelor) și comutarea sintezei de imunoglobuline către IgE prin intermediul LT helper 2.

6. SINDROAMELE DE IMUNODEFICIENȚĂ CONGENITALĂ ȘI DOBÂNDITĂ (CU EXCEPȚIA INFECȚIEI HIV/SIDA)

Sindroamele de imunodeficiență, care pot fi primare (congenitale) sau secundare (dobândite), reprezintă situațiile clinice asociate cu un răspuns imunologic deficitar sau inadecvat. Ele cresc semnificativ riscul apariției unor forme severe de infecție cu agenți patogeni recunoscuți dar și cu germeni oportuniști, care la persoanele imunocompetente nu determină infecții. Imunodeficiențele primare sunt de obicei cauzate de mutații genetice care determină afectarea directă a diverselor componente ale sistemului imunitar. Imunodeficiențele secundare apar consecutiv altor patologii sau situații clinice subiacente, care determină afectarea sistemului imun.

Orice infecție recidivantă sau cu agenți infecțioși neobișnuiți impune efectuarea de investigații în vederea decelării unei cauze de imunodepresie congenitală sau dobândită. Tipul de imunodeficiență suspectat depinde de vârsta pacientului, de tipul de infecție, de agenții patogeni implicați și de antecedentele familiale.

6.1. Imunodeficiențele primare

Începând cu anul 1937, când medicul german Alfred Wiskott a raportat o serie de cazuri de infecții recurente cu agregare familială, au fost raportate numeroase defecte genetice asociate cu deficite imunitare. Robert Aldrich a demonstrat transmiterea X-linkată a bolii raportate de Alfred Wiskott, cunoscută în prezent sub denumirea de sindromul Wiskott-Aldrich.

Au fost descrise până în prezent peste 350 de sindroame de imunodeficiență primară, a căror incidență este foarte variabilă. Unele imunodeficiențe primare sunt întâlnite cu o frecvență relativ mare, de exemplu deficitul selectiv de IgA are o incidență în populația generală de aproximativ 0,5%, în timp ce imunodeficiența severă combinată are o incidență foarte redusă, estimată la 0,0017%. Durata de supraviețuire a pacienților cu aceste imunodeficiențe primare este de asemenea foarte variabilă, fiind dependentă de gravitatea afectării imunitare. Afectarea severă a sistemului imun conduce de obicei la o scurtare semnificativă a duratei de supraviețuire, copiii afectați neajungând la vârsta adultă.

Cea mai recentă clasificare a imunodeficiențelor primare, propusă în anul 2014 de către IUIS (International Union of Immunodeficiency Society), descrie următoarele categorii principale de imunodeficiențe primare:

- Afectarea primară a răspunsului imun umoral
- Imunodeficiențe combinate
- Deficite de complement
- Imunodeficiențe sindromice
- Tulburări de fagocitoză
- Alte deficite ale sistemului imun nespecific
- Tulburări de reglare imunologică
- Tulburări autoinflamatorii
- Fenocopii de imunodeficiențe primare

Prezentăm mai jos principalele caracteristici ale celor mai întâlnite imunodeficiențe primare în practica clinică.

6.1.1. Afectarea primară a răspunsului imun umoral

Afectarea primară a răspunsului imun umoral determină deficite variabile cantitativ, selective sau combinate ale claselor de anticorpi, mergând în cazurile severe până la absența totală a uneia sau a tuturor claselor de anticorpi, cunoscută sub numele de agamaglobulinemie. Principalele tipuri de imunodeficiențe primare asociate cu sinteză scăzută de imunoglobuline sunt:

a. Agamaglobulinemia – apare frecvent după o mutație la nivelul genei BTK (Bruton Tyrosine Kinase), genă care codează o enzimă cheie pentru maturarea limfocitelor B. Agamaglobulinemia mai poate apare și în monosomia 7, trisomia 8 și în diskeratoza congenitală. Aceste mutații se asociază cu defecte severe în timpul diferențierii precoce a limfocitelor B, având drept rezultat absența sau reducerea marcată a numărului de limfocite B mature din sânge, limfă și organele limfoide periferice, însoțită de scăderea marcată a nivelului imunoglobulinelor serice. Această deficiență imună primară crește semnificativ riscul de infecții recurente bacteriene, fiind de obicei diagnosticată în prima copilărie, când copiii prezintă sinuzite, pneumonii sau otite multirecidivante.

b. Imunodeficiența comună variabilă – se caracterizează printr-un număr de limfocite B normal sau redus, cu scăderea concentrației serice a cel puțin două clase de imunoglobuline. Ea se traduce clinic prin infecții recurente bacteriene de tract respirator, în special sinuzite și pneumonii.

c. Sindromul de hiper-IgM – se caracterizează prin prezența unor niveluri mult crescute de IgM, la care se asociază o reducere marcată a concentrațiilor serice de IgA și IgG. Numărul limfocitelor B este de obicei în limite normale. Acest sindrom se traduce clinic prin infecții oportuniste cu *Cryptosporidium parvum, Histoplasma, Bartonella, Candida* sau *Cryptococcus* sp.

6.1.2. Imunodeficiențele combinate

Această categorie de sindroame de imunodeficiență primară asociază deficite de limfocite T cu o afectare variabilă a limfocitelor B. Cea mai importantă afecțiune din această categorie este *imunodeficiența severă combinată*, care este diagnosticată de obicei în perioada de sugar și care în absența tratamentului are un prognostic nefavorabil, cu exitus în primii 2 ani de viață. Numărul limfocitelor T, B și uneori al celulelor NK este mult redus, ceea ce conduce la un deficit imunitar sever, ce favorizează apariția infecțiilor recurente severe. Supresia imunitară poate fi corectată doar prin transplant medular, care normalizează populația de celule stem.

6.1.3. Deficitele de complement

Au fost descrise deficite primare de complement pe toate cele 3 căi de activare: calea intrinsecă, alternă și calea lectinei. Indiferent de calea afectată, pacienții prezintă un risc sporit de infecții cu bacterii încapsulate (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*).

Este important ca această categorie de pacienți să fie vaccinată anti-pneumococic, anti-meningococic și anti-*Haemophilus influenzae*.

În plus, persoanele cu deficite ale factorilor implicați în prima parte de activare a căii clasice (C1q, C1r, C1s, C4, C2) pot prezenta și boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic.

Deficitele de factori C3, H sau I cresc atât riscul de infecții bacteriene cât și de glomerulonefrită și de sindrom hemolitic uremic atipic.

6.1.4. Tulburările de fagocitoză

Tulburările de fagocitoză sunt cauzate fie de un număr redus de celule fagocitare în focarul infecțios, fie de reducerea funcției acestor celule extrem de importante pentru apărarea antibacteriană nespecifică. Trăsătura caracteristică acestor tulburări este vindecarea cu dificultate și tardivă a plăgilor, cu formarea de granuloame infecțioase.

Deficitul de adeziune leucocitară este un defect primar de motilitate caracterizat prin imposibilitatea trecerii leucocitelor din sânge în țesuturi, deoarece nu pot adera la endoteliile capilarelor. În lipsa distrugerii bacteriene rapide prin fagocitoză, asigurată în mod normal de neutrofile, infecțiile bacteriene se extind rapid și evoluează mai sever comparativ cu persoanele sănătoase. O particularitate clinică importantă este aceea că nu apare puroi la nivelul țesuturilor infectate, pentru că formarea acestui material patologic presupune implicarea obligatorie a neutrofilelor.

Boala granulomatoasă cronică este o imunodeficiență primară cauzată de defecte la nivelul subunităților NADPH-oxidazei, o enzimă cheie implicată în procesul de „explozie" respiratorie intracelulară a celulelor fagocitare (neutrofile și macrofage), prin care sunt generați radicali liberi de oxigen, care contribuie la distrugerea bacteriilor patogene fagocitate. Consecința este persistența agenților patogeni (bacterii și fungi) în interiorul fagocitelor, aceștia fiind fagocitați, dar nu distruși. Această situație patologică determină infecții severe și recurente, cu activarea unor mecanisme suplimentare de apărare, prin care celulele infectate și focarul inflamator persistent sunt izolate de restul țesutului, având drept rezultat formarea de granuloame, observate mai frecvent în țesuturile moi, ganglionii limfatici, plămân, ficat, splină și la nivel gastrointestinal. Următorii agenți patogeni au fost cel mai frecvent întâlniți în această patologie imună primară: *Staphylococcus aureus, Nocardia, Pseudomonas, Serratia, Burkholderia cepacia*, precum și *Candida* și *Aspergillus*.

6.1.5. Alte deficite ale sistemului imun nespecific

Această categorie de imunodeficienţe include mai ales problemele de recunoaştere la nivelul receptorilor Toll-like, precum şi anomaliile limfocitelor NK. Receptorii TLR se găsesc pe suprafaţa sau în interiorul celulelor integrate în sistemul de apărare nespecific şi reprezintă calea principală prin care aceste celule pot recunoaşte tiparele moleculare antigenice specifice agenţilor patogeni infecţioşi.

Până în prezent au fost identificate peste 10 tipuri de TLR, fiecare având capacitatea de a recunoaşte structuri chimice care sunt comune mai multor specii de agenţi patogeni. De exemplu TLR-4 se găseşte pe membrana macrofagelor, neutrofile şi celulelor epiteliale intestinale, având proprietatea de a se lega chimic cu o afinitate mare de lipopolizaharid – structură moleculară care se regăseşte în peretele majorităţii speciilor de bacterii Gram-negative. În consecinţă, mutaţiile care apar la nivelul genei care codează acest receptor îi determină modificarea structurii şi afinităţii chimice pentru lipopolizaharid, ceea ce înseamnă că bacteriile Gram-negative pot deveni invizibile pentru sistemul imun nespecific. Astfel, creşte mult agresivitatea infecţiei cu acest tip de bacterii, iar persoanele afectate pot dezvolta sepsis sever.

6.2. Imunodeficienţele secundare

Cercetătorii au identificat numeroase situaţii patologice sau chiar fiziologice care asociază în mod secundar grade variabile de imunodeficienţă:

- vârstele extreme: vârstnicii, nou-născuţii prematur, sugarii în primele 6 luni de viaţă.
- malnutriţia sau deficitul selectiv al anumitor substanţe (zinc, vitamina D)
- medicaţia cu efect imunosupresor: citostaticele, corticosteroizii, terapiile biologice
- splenectomia
- afecţiunile metabolice (diabetul zaharat, insuficienţa renală cronică)
- infecţiile virale (HIV, CMV, rujeolă, varicelă) sau parazitare (*Toxoplasma gondii*)
- patologiile care determină deficit proteic: sindromul nefrotic, enteropatiile exudative, ciroza hepatică, arsurile
- unele boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic
- neoplaziile

Numeroase studii au constatat diferenţe semnificative calitative şi cantitative în ceea ce priveşte răspunsul imun îndreptat împotriva agenţilor patogeni în diverse perioade ale vieţii.

În perioada de nou-născut şi sugar multe dintre componentele sistemului imun nespecific şi specific sunt imature morfologic şi funcţional, situaţie care este accentuată şi agravată de prematuritate. Numărul de neutrofile creşte în primele zile după naştere şi se stabilizează rapid în intervalul considerat fiziologic, dar capacitatea funcţională a acestora este redusă comparativ cu perioada de adult. Neutrofilele generate în primele săptămâni de viaţă au activitate bactericidă mai slabă, iar răspunsul la stimulii inflamatori, capacitatea de adeziune şi chemotactismul sunt reduse. Aceste deficienţe sunt accentuate de prematuritate, aceasta din urmă fiind responsabilă concomitent şi de nivelurile mai scăzute de complement şi de imunoglobuline G. Răspunsul antiviral nespecific este mai redus la nou născuţi, deoarece limfocitele lor NK răspund mai slab la stimularea cu IL-2 şi au o capacitate de sinteză a IF-γ mai redusă comparativ cu persoanele adulte.

În ceea ce priveşte sistemul imun specific, limfocitele T neonatale diferă semnificativ faţă de cele adulte, fapt explicat de lipsa expunerii lor la antigenele din mediu în perioada de dezvoltare fetală. Nu există limfocite cu memorie, ceea ce înseamnă că răspunsul imun specific în perioada neonatală va avea un timp de latenţă mai mare şi o intensitate mai redusă.

La vârstnici are loc o remodelare a sistemului imun, care are drept principală consecinţă apariţia unui sindrom de imunodeficienţă (imunosenescenţă), cu un impact major asupra răspunsului la infecţii. Se estimează că riscul de deces după o boală infecţioasă este de aproximativ trei ori mai mare la vârstnici, comparativ cu adulţii. Este de subliniat faptul că vârstnicii prezintă mai frecvent comorbidităţi (diabet, boli cardiovasculare, cancere, accidente vasculare cerebrale, demenţă, boala Alzheimer etc.) care agravează prognosticul unei infecţii printr-o relaţie bidirecţională: infecţia poate agrava boala subiacentă, dar evoluţia procesului infecţios poate fi afectată în mod negativ de prezenţa unei boli cronice subiacente.

Senescenţa imunitară afectează şi procesul de imunizare postvaccinare, răspunsul imun postvaccinal fiind mai redus la vârstnici, iar durata protecţiei obţinută fiind semnificativ mai mică comparativ cu persoanele adulte imunocompetente. Acest fapt poate fi explicat prin involuţia timusului, care începe după vârsta 40 de ani, conducând treptat la scăderea capacităţii de a forma noi limfocite T naive. În plus, producţia de citokine de către limfocitele T helper CD4+ şi T citotoxice CD8+ senescente este mai scăzută, iar raportul limfocitar T helper CD4+/T citotoxice CD8+ este inversat în favoarea celor din urmă.

Imunosenescenţa afectează şi răspunsul imun nespecific prin scăderea activităţii fagocitare a neutrofilelor şi macrofagelor, ca urmare a scăderii numărului de receptori de tip FcγR (ceea ce scade eficienţa opsonizării) şi a scăderii cantităţii de anion superoxid produs în lizozomi (cu diminuarea eficienţei distrugerii bacteriilor în timpul procesului de fagocitoză).

Neoplaziile, leucemiile și limfoamele pot determina în mod secundar imunodeficiență prin scăderea producției medulare de celule imunitare normale ce apare în urma invaziei măduvei hematogene cu celule neoplazice. Chimioterapia și radioterapia pot afecta proliferarea normală hematopoetică, cu scăderea sintezei de celule cu rol imunitar, în special a neutrofilelor și limfocitelor, fapt soldat cu creșterea marcată a riscului de infecții virale și bacteriene oportuniste.

Malnutriția și deficitul de vitamină D pot avea efecte importante asupra bunei funcționări a sistemului imunitar, alcătuit dintr-un număr foarte mare de celule și molecule. Acest sistem trebuie menținut în parametri fiziologici, ceea ce presupune din partea organismului eforturi constante de proliferare celulară și de sinteze moleculare, în special proteice. De exemplu, fiecare litru de sânge conține aproximativ 5 miliarde de neutrofile, celule care au o durată de viață foarte scurtă, de aproximativ 24 de ore. Pentru a menține constant numărul acestor celule extrem de importante pentru funcția de apărare nespecifică, măduva hematogenă are nevoie în permanență de resurse considerabile de hrană și de energie, ceea ce înseamnă că situațiile carențiale au un impact major și rapid asupra funcției sistemului imunitar.

Studii recente au relevat importanța vitaminei D pentru funcționarea optimă a sistemului imunitar, în special a celui nespecific. Vitamina D este implicată în sinteza a două peptide importante cu rol antimicrobian: beta-defensina 4 și catelicidina. Beta-defensina are capacitatea de a forma pori în membranele bacteriilor Gram-pozitive, Gram-negative, fungilor și anumitor virusuri anvelopate, ceea ce duce la distrugerea acestora prin mecanismul de liză osmotică. Această substanță are un rol foarte important în împiedicarea pătrunderii microorganismelor la nivelul porților de intrare, întrucât este eliberată în fazele inițiale ale unei infecții chiar de către celulele epiteliale care se află la interfața cu mediul extern. Catelicidinele sunt peptide antibacteriene care se găsesc în interiorul lizozomilor din citoplasma celulelor fagocitare: neutrofile și macrofage. Sinteza lor în limitele fiziologice asigură o funcție bună fagocitară și o apărare optimă în primele faze ale unei infecții bacteriene invazive.

Splina, deși mut timp considerată pe nedrept un organ fără nicio funcție, s-a dovedit a fi un organ limfoid cu un rol crucial în apărarea antiinfecțioasă.

La nivelul centrilor germinativi din pulpa albă splenică, plasmocitele sintetizează o cantitate importantă de imunoglobuline, în special din familia IgM, în cadrul răspunsului imun umoral primar. Acești anticorpi apar ca răspuns la primul contact cu un anumit antigen specific, au capacitate de opsonizare foarte bună, pregătind și facilitând procesul de fagocitoză. Ei pot activa sistemul complement, care distruge în mod direct bacteriile și unele virusuri anvelopate.

În plus, pulpa roșie din splină funcționează ca un sistem de filtrare foarte eficient pentru sînge și poate reține și distruge la acest nivel pe lângă elementele figurate îmbătrânite și bacterii opsonizate, ajunse în torentul sanguin, fapt care permite splinei să controleze și să sisteze bacteriemiile.

Asplenia – definită ca absența splinei și/ sau a funcțiilor sale – poate fi congenitală sau dobândită și se asociază cu un risc mare de infecții sistemice cu bacterii încapsulate, cu bacteriemii cu evoluție fulminantă. La splenectomizați bacteriile cele mai frecvent implicate în infecții sunt: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tip b și *Neisseria meningitidis*, dar au fost raportate și infecții cu *Staphilococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* și specii de *Salmonella*. Având în vedere evoluția foarte severă a infecțiilor cu bacterii încapsulate, la persoanele splenectomizate sau cu funcție splenică afectată este obligatorie vaccinarea anti-pneumococică, anti-meningococică și anti-*Haemophilus*.

Bibliografie

[1]. E. Pilly. Maladies Infectieuses et tropicales. 26-eme Edition, 2018. Ouvrage du College des universitaires de Maladies Infectiueses et Tropicales.

[2]. Matthew J. Bull et al. The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Integr Med (Encinitas). 2014 Dec; 13(6): 17–22.

[3]. Relman AD, Falkow S. A Molecular Perspective of Microbial Pathogenicity. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014, Eighth Edition ISBN: 978-1-4557-4801-3 Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

[4]. Encarnacion MR et al. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. J Clin Invest. 2013 Mar 1; 123(3): 958–965. Published online 2013 Mar 1. doi: 10.1172/JCI64096

[5]. Meneghin A, Hogaboam C. Infectious disease, the innate immune response, and fibrosis. J Clin Invest. 2007 Mar 1; 117(3): 530–538. Published online 2007 Mar 1. doi: 10.1172/JCI30595

[6]. Kyung YL. A Common Immunopathogenesis Mechanism for Infectious Diseases: The Protein-Homeostasis-System Hypothesis. Infect Chemother. 2015 Mar; 47(1): 12–26. Published online 2015 Mar 30. doi: 10.3947/ic.2015.47.1.12

[7]. Waleed Al-Herz et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. Front Immunol. 2014; 5: 162. Published online 2014 Apr 22. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162

Capitolul 3. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu,
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă

Dezideratul major în bolile infecțioase este reprezentat de inițierea cât mai rapidă a unui tratament etiologic adecvat și eficient, care se bazează pe stabilirea cât mai precoce a unui diagnostic corect.

Diagnosticul în bolile infecțioase este complex și trebuie să abordeze mai multe aspecte:

- Să fie complet și să cuprindă: diagnosticul etiologic, diagnosticarea formei clinice, aprecierea severității prin evaluarea eventualelor insuficiențe de organ, evaluarea posibilelor complicații, depistarea terenului pe care evoluează infecția.
- Să fie cât mai rapid, în special diagnosticul etiologic în baza căruia se stabilește antibioticoterapia de primă intenție, dar și diagnosticul de severitate pentru a evita pe cât posibil evoluția nefavorabilă sau apariția complicațiilor

În bolile infecțioase, diagnosticul se bazează pe trei piloni principali:

- Diagnostic epidemiologic
- Diagnostic clinic
- Diagnostic de laborator / paraclinic:
  - Diagnosticul de laborator nespecific
  - Diagnosticul imagistic
  - Diagnosticul etiologic

1. DIAGNOSTIC EPIDEMIOLOGIC [1]

Datele epidemiologice pot fi esențiale în orientarea diagnosticului într-o infecție. Aceste date sunt obținute în baza unei anamneze cât mai complete, numită anchetă epidemiologică, care se referă la identificarea și descrierea sursei de infecție, a căii de transmitere posibile, la evaluarea receptivității și a contagiozității, precum și la stabilirea listei imunizărilor anterioare.

1.1. Sursa de infecție

Sursa de infecție poate fi reprezentată de omul bolnav cu forme clinice simptomatice sau asimptomatice, de purtătorul sănătos (portaj nazal sau faringian de streptococ beta-hemolitic de grup A, meningococ sau pneumococ) sau de animalele bolnave.

Este foarte important de aflat prin anamneză:

- dacă au existat cazuri similare în familie sau anturajul apropiat
- dacă lucrează sau dacă trăiește în colectivități închise
- dacă vine în contact cu multe persoane (lucrătorii comerciali)
- dacă a venit în contact cu animale sau păsări bolnave
- dacă este crescător de animale sau păsări și dacă acestea au prezentat semne de boală
- dacă vine în contact cu organele animalelor
- dacă a călătorit recent în țări endemice pentru anumite boli infecțioase
- dacă are obiceiuri alimentare particulare (consum de carne nepreparată termic, consum de lapte nepasteurizat sau brânză preparată din lapte nepasteurizat).

1.2. Calea de transmitere

Calea de transmitere este definită ca fiind modalitatea prin care agentul infecțios a ajuns de la sursa de infecție la pacientul nostru, iar depistarea acesteia poate orienta diagnosticul etiologic al unei infecții.

Sunt descrise următoarele căi de transmitere posibile:

- **Calea digestivă** este o cale de transmitere frecventă în special pentru bacteriile implicate în bolile diareice, pentru enterovirusuri sau alte virusuri care produc gastroenterocolite (rotavirus, norovirus), pentru virusurile hepatitice A și E sau pentru paraziții intestinali. Este foarte important de aflat din anamneză care

este sursa de apă utilizată de subiect, modul în care alimentele sunt preparate termic şi care au fost alimentele consumate anterior debutului bolii.

- **Calea respiratorie** (picături Flluge eliminate prin tuse, strănut, vorbit) – este cea mai frecventă cale de transmitere a virusurilor, mai ales a acelor implicate în bolile respiratorii dar şi a virusurilor implicate în bolile eruptive ale copilăriei. Prin picături Flluge pot fi de asemenea transmise bacteriile implicate în infecţiile respiratorii: pneumococ, *H. influenzae*, streptococ beta-hemolitic.
- **Calea de transmitere cutaneo-mucoasă** poate fi implicată în transmiterea unor infecţii, mai ales în cazul existenţei unor soluţii de continuitate cutaneomucoase pentru cocii Gram pozitivi (stafilococi, streptococi) şi bacteriile anaerobe (*Clostridium perfringens, Clostridium tetani*). Unele bacterii pot pătrunde şi prin tegumente integre *(Leptospirele).* Calea cutaneo-mucoasă trebuie luată în considerare şi pentru bolile transmise prin înţepături de insecte, muşcături de animale sau la consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă.
- **Calea de transmitere sexuală**

O anamneză corectă poate identifica un comportament sexual la risc şi eventuale boli cu transmitere sexuală (sifilis, infecţie HIV, hepatită cu virus B, infecţie cu gonococ etc).

- **Prin transfuzii de sânge sau derivate de sânge** se pot transmite: infectia HIV, infecţia cu virusurile hepatitice B, C şi D. Pacientii diagnosticaţi cu astfel de infecţii trebuie întrebaţi dacă au primit transfuzii de sânge şi care este data la care a fost efectuată transfuzia. De exemplu, subiecţii care au fost transfuzaţi înainte de 1990 sunt la risc pentru infecţia cu virusul hepatitic C, deoarece înainte de 1990 sângele de la donatori nu era testat pentru acest virus.
- **Transmiterea materno-fetală** poate fi incriminată pentru anumite micro-organisme, atât pe cale verticală (transplacentară) cât şi orizontală (în timpul travaliului sau după naştere).

1.3. Receptivitatea şi imunitatea

Este foarte important de ştiut dacă subiectul suspectat de a avea o anumită infecţie este sau nu receptiv la acea infecţie.

Pentru a stabili dacă un individ este sau nu receptiv la o infecţie trebuie să solicităm în anamneză date referitoare la:

- existenţa vaccinărilor faţă de respectiva infecţie, în cazul în care aceasta este prevenibilă prin vaccinare.
- existenţa imunizărilor naturale anterioare ca urmare a contactului anterior cu infecţia respectivă.
- existenţa contactelor anterioare cu persoane diagnosticate cu infecţia suspectată.

Este bine cunoscut faptul că anumite boli infecţioase survin o singură dată în viaţă, dupa care lasă o imunitate durabilă şi definitivă (rujeola, rubeola, varicela, oreionul etc). Alte infecţii nu lasă imunitate durabilă, motiv pentru care reinfecţiile sau recăderile sunt posibile (infecţia HPV), aşa încât prevenirea acestei infecţii oncogene se bazează pe vaccinarea sistematică anti-HPV a adolescenţilor.

2. DIAGNOSTIC CLINIC [1, 2]

Un alt element important în diagnosticul unei infecţii este reprezentat de diagnosticul clinic, care se bazează pe:

- Anamneză
- Examen fizic general

2.1. Anamneza trebuie să fie cât mai completă. Ea este condusă de medic şi cuprinde întrebări ţintite, la care răspunde pacientul sau familia acestuia, fiind luate în discuţie următoarele aspecte:

- Motivele prezentării la medic.
- Istoricul bolii, insistând asupra cronologiei simptomelor şi semnelor clinice.
- Consulturi medicale anterioare, tratamente administrate pentru suferinţa actuală şi modul în care acestea au influenţat evoluţia bolii actuale.
- Antecedente personale patologice (APP) în vederea depistării unui eventual teren predispozant pentru o anumită boală infecţioasă (ex. splenectomia este factor de risc pentru infecţiile pneumococice invazive); tratamente antibiotice anterioare şi contacte anterioare cu serviciile de sănătate în vederea aprecierii riscului unei posibile infecţii cu bacterii multi-rezistente
- Antecedente heredo-colaterale (AHC)

2.2. Examenul fizic trebuie să fie complet, cu urmărirea atentă a unor elemente sugestive pentru o boală infecţioasă (ex. febră, elemente eruptive, poliadenopatie, hepatosplenomegalie etc).

În urma examenului fizic pot fi descrise unele sindroame importante în patologia infecțioasă:

a. Sindromul febril reprezintă reacția organismului la agresiunea infecțioasă. Temperatura are niște variații fiziologice:

- în funcție de ritmul circadian, temperatura are un minim matinal și un maxim vesperal;
- în funcție de locul de măsurare: temeperatura periferică este mai mică decât cea centrală.

Temperatura are însă și niște variații patologice, determinate de diferiți factori pirogeni exogeni (microorganisme, toxine bacteriene, corpi străini) sau endogeni (interleukine, TNF, interferon etc).

Efectele favorabile ale febrei sunt:

- Induce un sindrom hiperkinetic.
- Deschiderea de noi teritorii vasculare prin hiperpermeabilitate vasculară.
- Stimularea activității macrofagelor.

Efectele nefavorabile ale febrei sunt:

- Convulsii la copil
- Deshidratare la copil și vârstnic
- Deteriorarea statusului cerebral până la comă, mai ales la vârstnici
- Acidoză metabolică.

Sunt descrise mai multe tipuri de febră:

- Febră în platou (în febra tifoidă).
- Febră septică, neregulată, cu oscilații mari „în dinți de fierastrău", mai ales seara (în sepsis).
- Febră ondulantă – cu perioade de afebrilitate
- Febră inversă (predominent matinală)
- Febra cu caracter difazic, în „dublă cocoașă" sau „dromader" (în gripă).

Combaterea febrei se face fie prin medicație antitermică, fie prin împachetări reci.

b. Exantemul reprezintă un element clinic frecvent întâlnit în patologia infecțioasă, care poate sugera:

- O boală eruptivă care se manifestă printr-un exantem caracteristic: rujeola, rubeola, scarlatina, varicela, roseola infantum, megaleritem epidemic etc.
- O complicație a unei boli infecțioase survenită printr-un mecanism imunologic (depunere de complexe antigen anticorp în vasele din piele).
- Determinări secundare într-o boală infecțioasă sistemică: metastaze septice cutanate în endocardită; purpura necrotica la extremități în meningococcemia fulminantă.
- O manifestare rară a unei boli infecțioase.
- O alergie medicamentoasă.

c. Poliadenopatiile generalizate pot să însoțească adesea o infecție virală, așa cum se întâmplă în mononucleoza infecțioasă. Într-o infecție bacteriană, adenopatiile sunt de obicei localizate, fiind satelite focarului infecțios existent (ex. adenopatia submandibulară din angina streptococică). Este important ca în cadrul examenului clinic să se stabilească:

- dacă adenopatiile sunt localizate sau generalizate.
- dacă se însoțesc de elemente inflamatorii locale.
- dacă sunt sau nu aderente la planurile superficiale sau profunde.
- dacă sunt dureroase.
- dacă au apărut de la debutul bolii infecțioase sau dacă au survenit în cursul evoluției acesteia.
- dacă se asociază sau nu cu hepatosplenomegalie.
- dacă se asociază sau nu cu febră.
- dacă se asociază sau nu cu adenopatii profunde (mediastinale, intraabdominale).

d. Sindroame localizatoare, în funcție de principalul organ afectat de procesul infecțios:

- sindrom de iritație meningiană.
- angină (faringo-amigdalită).
- sindrom de condensare pulmonară.
- sindrom de revărsat pleural.
- sindrom de revărsat pericardic.
- sufluri cardiace.
- sindrom dureros abdominal.
- sindrom dispeptic: greață, varsături.
- sindrom diareic.
- sindrom icteric.
- sindrom micțional.

3. DIAGNOSTIC DE LABORATOR / PARACLINIC [3]

Diagnosticul de laborator în bolile infecţioase a înregistrat progrese importante în ultimii ani, în principal în direcţia identificării agentului etiologic al unei infecţii.

Există boli infecţioase în care diagnosticul poate fi stabilit numai pe baza datelor epidemiologice şi clinice (erizipel, herpes zoster, varicelă), nefiind necesară pentru diagnosticul pozitiv o confirmare de laborator.

Datele de laborator devin însă esenţiale şi indispensabile în diagnosticul unor boli infecţioase severe precum meningitele, endocarditele şi infecţiile bacteriene sistemice.

În infecţiile virale, laboratorul are un rol esenţial în stabilirea diagnosticului, în stadializarea infecţiei şi în monitorizarea evoluţiei infecţiei sub terapia etiologică, aşa cum se întâmplă în hepatitele cronice cu VHB şi VHC şi în infecţia HIV, unde eficienţa terapiei antivirale este monitorizată prin urmărirea în dinamică a încărcăturilor virale (viremiilor).

Datele de laborator au un rol esenţial în bolile infecţioase, deoarece ele:

- diferenţiază o boală infecţioasă de o boală neinfecţioasă.
- stabilesc severitatea bolii infecţioase.
- depistează o patologie subiacentă ce poate influenţa negativ evoluţia infecţiei.
- identifică agentul etiologic al bolii infecţioase, precum şi sensibilitatea la antibiotice a acestuia, fapt ce va permite instituirea unui tratament etiologic adecvat.

3.1. Diagnostic de laborator nespecific [4]

3.1.1. Hemoleucograma (HL)

HL este extrem de importantă în patologia infecţioasă, uneori fiind foarte sugestivă pentru o anumită boală infecţioasă, aşa cum se întâmplă în mononucleoza infecţioasă, unde pacientul prezintă leucocitoză importantă cu limfomonocitoză şi prezenţa de limfocite atipice (cu caracter limfoblastoid).

a. Numărul de leucocite şi formula leucocitară pot ajuta atât la diferenţierea dintre o boală infecţioasă şi o boală neinfecţioasă, cât şi la diferenţierea unei infecţii bacteriene (unde apare leucocitoză cu neutrofilie) de o infecţie virală (unde numărul de leucocite este normal sau scăzut, cu predominanţa limfomonocitelor). În tabelul 1 sunt prezentate principalele modificări ale numărului de leucocite în bolile infecţioase.

Tabelul 1. Modificările leucogramei în bolile infecţioase

Modificarea	Definiţie	Boala infecţioasă în care apare
Neutrofilia	Număr de neutrofile: > 7.000/mmc	- Infecţie bacteriană acută cu bacterii cu dezvoltare extracelulară (piogene). Nu este prezentă în infecţiile bacteriene cu bacterii cu dezvoltare intracelulară (bacterii atipice, tuberculoză). - Poate fi prezentă şi în boli non-infecţioase, în cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic.
Neutropenia	Număr de neutrofile: < 1.500/mmc	- Infecţii virale - Infecţii bacteriene severe (mai ales cu bacili Gram negativi) - Infecţiile cu bacterii intracelulare (bruceloză, tuberculoză, febră tifoidă, rickettsioze) - Infecţii parazitare - Toxicitate medicamentoasă
Limfocitoza	Număr de limfocite: > 4.000/mmc la adult > 7.000/mmc la copil > 9.000/mmc la nou născut	- Infecţii virale - Tuse convulsivă - Tripanosomiază - Boli hematologice
Limfopenia	Număr de limfocite: < 1.000/mmc	- Infecţie HIV - Tuberculoză - Legioneloză
Eozinofilia	Număr de eozinofile: > 500/mmc	- Infecţii parazitare - Alergii - Toxicitate medicamentoasă
Monocitoza	Număr de monocite >1.000/mmc	- Infecţii virale (sindrom mononucleozic) - Infecţii bacteriene - în infecţiile cu evoluţie subacută sau cronică (tuberculoză, endocardită, listerioză) - Infecţii parazitare - Boli hematologice

b. Hemoglobina şi numărul de hematii

Anemia este definită prin scăderea valorii hemoglobinei sub 12g/dl şi poate fi întâlnită şi în bolile infecţioase.

Clasificarea anemiilor întâlnite în bolile infecţioase este prezentată în tabelul 2:

Tabelul 2. Tipuri de anemie în bolile infecţioase

Tip de anemie	Mecanism	Boala infecţioasă în care apare
Periferică - regenerativă	Hemolitică - mediată imunologic	- Infecţie cu *M. pneumoniae* - Infecţie cu *Bartonella spp* - Infecţie cu EBV - Infecţie cu CMV
	Hemolitică – nemediată imun	- Septicemii cu *C. perfringens* - Paludism (malarie) - Sindrom hemolitic-uremic cu *E coli* O157:H7 - Tripanosomiază
Centrală - aregenerativă	Inflamatorie	- Infecţii acute - Infecţii cronice
	Carenţă de fier	- Ankylostomiază
	Carenţă de vitamina B12	- Botriocefaloză
	Invadare medulară	- Parvovirus B19 - HIV - TBC - Leishmania

c. Numărul de trombocite

Uneori numărul de trombocite se poate modifica în cadrul unei infecţii, fie în sensul creşterii, fie în sensul scăderii acestuia.

Trombocitoza este definită prin creşterea numărului de trombocite peste 450.000/mmc. În cadrul unei infecţii, trombocitoza semnifică existenţa unui sindrom inflamator biologic.

Trombocitopenia este definită prin scăderea numărului de trombocite sub 150.000/mmc şi în bolile infecţioase ea poate apărea prin mai multe mecanisme:

- **Mecanism central** - prin hipoproducţie medulară ca urmare a invadării măduvei hematogene de către infecţii virale, tuberculoză sau leishmanioză.
- **Mecanism periferic** – distrugerea trombocitelor în periferie prin diverse mecanisme:
  - Apariţia de anticorpi antiplachetari (infecţia EBV, HIV, febrele hemoragice)
  - Coagulare intravasculară diseminată (CIVD), care apare în infecţiile severe:
    - sepsis cu bacili Gram negativi
    - infecţii pneumococice sau meningococice fulminante (purpura fulminans)
    - paludism
    - febră tifoidă

O toxicitate post-medicamentoasă (rifampicină).

3.1.2. Sindromul inflamator biologic

Principalii markeri serici care atestă sindromul inflamator biologic sunt prezentaţi în tabelul 3.

Tabelul 3. Markerii serici ai sindromului inflamator biologic

Marker seric de inflamatie	Valoare normală	Semnificaţia diagnostică
VSH (Viteza de sedimentare a hematiilor)	La bărbat: vârsta (ani) / 2 La femeie: vârsta (ani) / 2 + 10	Este un marker nespecific, foarte sensibil, care poate creşte atât în bolile infecţioase bacteriene, cât şi în boli neinfecţioase. Este normală în infecţiile virale. Rămâne crescută câteva săptămâni după infecţie şi scade lent, fiind markerul inflamator cu cea mai lentă dinamică.
Fibrinogen	200-400 mg/dl	Este un marker nespecific, care creşte atât în boli infecţioase bacteriene, cât şi în boli neinfecţioase. Este normal în infecţiile virale. Este un marker inflamator cu dinamică mai rapidă decât VSH.

Proteina C reactivă (PCR)	0-3 mg/l	Este un marker nespecific, care creşte atât în boli infecţioase bacteriene cât şi în boli neinfecţioase Este normal în infecţii virale. Este mai sensibil decat VSH şi are o dinamică mai rapidă decât VSH şi fibrinogen. Este utilizat în evaluarea eficacităţii antibioticoterapiei în infecţiile bacteriene.
Procalcitonina	< 0,5ng/ml	Marker de inflamaţie precoce Marker de infectie bacteriană (sepsis, endocardite) Sensibilitate < PCR Specificitate > PCR Valoarea peste 2 ng/ml este înalt sugestivă pentru sepsisul bacterian.

3.1.3. Probe biochimice

Probele biochimice pot avea uneori valoare diagnostică importantă în bolile infecţioase:

- *Sindromul hepatocitolitic:*
  - Citoliza hepatică cu valori ale ALT de peste 10 ori mai mari decât limita superioară normalului sugerează o hepatită acută virală.
  - Citoliza hepatică moderată este întâlnită în hepatitele produse de EBV, CMV, *Leptospira spp, Coxiella burnetti*, precum şi în angiocolite şi în hepatitele cronice virale.
- *Sindromul colestatic* poate fi întâlnit în hepatitele acute sau cronice virale, în angiocolită, în leptospiroză, în Febra Q
- *Sindromul de retenţie azotată* poate fi întâlnit în leptospiroză, în angiocolita ictero-uremigenă, în sindromul hemolitic-uremic, în sepsis.

3.1.4. Analizarea lichidelor biologice

a. Urina

- *Examenul sumar de urină*: în infecţiile urinare se observă creşterea numărului de leucocite şi de bacterii, iar nitriţii sunt de obicei pozitivi în infecţiile cu bacili gram negativi. În infecţiile urinare înalte creşte cantitatea de albumină din urină ca semn al alterării filtrului renal. Prezenţa cilindrilor leucocitari sugerează infecţie urinară înaltă, iar prezenţa cilindrilor hematici sugerează glomerulonefrită acută.
- *Examenul Stansfeld* (numărarea leucocitelor şi hematiilor): în infecţiile urinare creşte numărul de leucocite (leucociturie). Leucocituria importantă, în absenţa bacteriuriei ridică suspiciunea unei TBC de tract urogenital.

b. Lichidul pleural

Lichidul pleural de cauză infecţioasă are caractere de *exsudat*:

- reacţia Rivalta pozitivă.
- albumină crescută > 3g/dl.
- raportul albumină lichid pleural / albumină serică > 0,5.
- raportul LDH lichid pleural / LDH seric > 0,6.

În pleurezia cu bacterii piogene:

- Lichidul pleural este purulent, tulbure.
- Număr de celule nucleate > 5.000/mmc, cu predominanţa neutrofilelor.
- Glucoza scăzută.

În pleurezia tuberculoasă:

- Lichid pleural serocitrin.
- Număr de celule sub 4.000/mmc, cu predominanţa limfocitelor
- Glucoza scazută.

c. Lichidul de ascită

Lichidul de ascită de cauză infecţioasă are caractere de *exsudat*:

- reacţia Rivalta pozitivă
- albumină crescută > 3g/dl
- raportul albumină lichid de ascită / albumină serică > 0,5.
- raportul LDH lichid de ascită / LDH seric > 0,6.

În peritonita bacteriană: lichid de ascită purulent, cu număr de celule nucleate > 500 PMN/mmc

În peritonita TBC: lichid serocitrin sau hemoragic, cu număr de celule nucleate > 500 limfocite/mmc

d. Lichidul articular

În artritele septice:

- lichidul articular este tulbure, purulent
- albumină crescută (> 2,5g/dL)
- număr de celule nucleate între 5.000-50.000/mmc, cu predominanța PMN.

În artrita tuberculoasă, lichidul articular este tulbure, cu > 500 limfocite/mmc și cu glucoza scăzută.

e. Lichidul cefalo-rahidian (LCR) este descris pe larg la capitolul Meningite.

Singura modalitate prin care putem confirma o suspiciune clinică de meningită constă în efectuarea unei puncții lombare cu prelevarea de LCR, urmată de examinarea LCR din punct de vedere citologic, biochimic și bacteriologic.

Examenul LCR este esențial pentru a diferenția meningitele virale de cele tuberculoase sau bacteriene (a se vedea capitolul Meningite). Un diagnostic etiologic rapid în meningite permite instituirea precoce a unei antibioticoterapii adecvate și eficiente, care salvează viața pacientului și / sau previne sechelele neurologice.

3.2. Diagnosticul imagistic

Sunt examene paraclinice care orientează diagnosticul, putând semnala existența unor focare septice profunde și totodată pot ajuta la drenarea acestora prin puncții ghidate imagistic.

3.2.1. Radiografia pulmonară este un examen paraclinic obligatoriu, care poate evidenția:

- Existența unei pneumonii precum și diferențierea tipurilor de pneumonii între ele: pneumonie interstițială, pneumonie alveolară, pneumonie alveolo-interstițială, bronhopneumonie.
- Prezența unor complicații pleuropulmonare sau cardiace: abces pulmonar, pleurezie, pericardită, pneumotorax, cavernă TBC.
- Prezența unor imagini sugestive pentru o anume etiologie: „pneumatocelul" este sugestiv pentru etiologia stafilococică.
- Lărgirea mediastinului în bolile infecțioase traduce de obicei o adenomegalie mediastinală.

3.2.2. Electrocardiograma (EKG) este de asemenea un examen obligatoriu la internare. EKG poate fi modificat în bolile infecțioase care presupun și implicarea cordului: tulburări de ritm sau de conducere în cadrul unei miocardite infecțioase.

3.2.3. Ecografia abdominală poate da informații foarte utile privind existența unor focare septice intraabdominale. Ea poate evidenția și eventuale afecțiuni concomitente hepatice, renale sau pancreatice.

3.2.4. Examenele imagistice performante de tipul **computer-tomografiei (CT), rezonanței magnetice nucleare (RMN), angiografiei** pot fi foarte utile în evidențierea unor leziuni sugestive pentru unele boli infecțioase, cum ar fi: hipodensitate pseudotumorală la nivelul lobilor temporali în meningo-encefalita herpetică; abcese toxoplasmozice cerebrale în infecția HIV; imagine în „croissant" sau „semilună aerică" la CT-ul pulmonar în aspergilloza pulmonară.

3.3. Diagnosticul etiologic [4, 5, 6, 7]

Diagnosticul etiologic precoce și corect are un impact major asupra prognosticului în bolile infecțioase, pentru că permite alegerea rapidă a unei terapii etiologice țintite și eficiente.

Se pot utiliza:

- Tehnici de diagnostic direct (bacteriologic, virusologic, parazitologic), prin care se decelează fie microorganismul implicat în infecție, fie elemente din structura acestuia (antigene specifice, material genetic).
- Tehnici de diagnostic indirect (serologic), care decelează anticorpi specifici în serul pacientului.

3.3.1. Tehnici de diagnostic direct

a. Examenul microscopic direct evidențiază agentul infecțios pe frotiuri efectuate din produsul biologic prelevat de la pacient. Este un examen facil și rapid, care poate permite orientarea asupra etiologiei și implicit inițierea precoce a unei antibioticoterapii corecte, înaintea sosirii rezultatului culturii și antibiogramei.

Examenul microscopic direct se poate efectua:

- fără colorare, din preparat proaspăt examinat la microscop între lamă și lamelă: pentru Treponema, Trichomonas, Entamoeba.
- după colorarea frotiurilor cu:
  - coloratia *Gram* - pentru evidențierea cocilor și bacililor Gram negativi și pozitivi
  - coloratia albastru de metilen – pentru evidențierea bacteriilor.
  - coloratia Ziehl Nielsen – pentru bacilii acido-alcoolo rezistenți (BK).

- coloraţia Giemsa – pentru Plasmodium, Trypanosoma, Leishmania.
- coloraţia Gomori-Grocott (impregnare argentică): pentru Pneumocystis.

– prin imunofluorescenţă directă – metodă rapidă şi sensibilă, utilizată rar pentru:
- *Chlamydia trachomatis* (din prelevate urogenitale)
- *Pneumocistis carinii* (din lavaj bronhioloalveolar)
- *Legionella pneumophila* (din spută, lichid pleural)
- *Bordetella pertussis* (din spută)
- Virusuri respiratorii (din secreţii rinofarigiene): virusuri gripale / paragripale, adenovirusuri, virus sinciţial respirator.

b. Culturile

Bacteriile şi fungii pot creşte pe medii acelulare, dar virusurile pot fi cultivate numai pe medii celulare.

Mediile de cultură acelulare pentru bacterii pot fi:
- medii uzuale - pe care pot fi izolate mai multe tipuri de bacterii
- medii specifice pentru anumite bacterii (mediul *Lowenstein* pentru BK)
- medii îmbogăţite – mediu îmbogăţit cu sare (mediul *Chapman* pentru stafilococ)
- medii speciale pentru anaerobi etc

Fungii cresc de obicei pe mediul *Sabouraud*.

Tehnicile culturale au înregistrat importante progrese în ultimii ani, fiind utilizate pe lângă tehnicile clasice şi tehnici computerizate (BacTec, BactAlert, MB-Bact), în care creşterea bacteriei este observată mult mai repede, prin sesizarea creşterii presiunii de dioxid de carbon din mediul de cultură.

După izolarea unui microorganism pe un mediu de cultură şi identificarea acestuia, este necesară efectuarea **antibiogramei** prin una din următoarele metode:
- Metoda difuzimetrică
- Metoda semiautomată care determină *breakpoints*-uri pentru fiecare antibiotic
- Determinarea Concentraţiei Minime Inhibitorii (CMI):
  - fie prin utilizarea E-testelor: metodă rapidă, uşor de utilizat, cu bandelete impregnate cu concentraţii crescătoare de antibiotic.
  - fie prin metoda diluţiilor succesive: metodă laborioasă, utilizată numai atunci când trebuie confirmată o situaţie deosebită de rezistenţă bacteriană, cum ar fi rezistenţa la vancomicină a stafilococului auriu.

Hemocultura reprezintă cea mai importantă metodă de diagnostic bacteriologic într-o infecţie sistemică, fiind obligatorie la orice pacient care prezintă febră sau/şi frison.

Recomandările referitoare la recoltarea hemoculturilor sunt:
- trebuie prelevate înaintea iniţierii terapiei cu antibiotice.
- trebuie recoltate în timpul febrei, frisonului sau hipotermiei.
- în infecţiile severe, când antibioticoterapia trebuie iniţiată urgent, hemoculturile se pot recolta şi în afebrilitate.
- se recomandă recoltarea a minim 2 hemoculturi din două vene diferite.
- ideal este să se recolteze 3 hemoculturi la interval mai mare de o oră între ele, atunci când febra este continuă sau 3 hemoculturi în timpul puseelor de febră, dacă aceasta este discontinuă. Studiile au arătat că recoltarea a mai mult de 5 hemoculturi nu îmbunătăţeste rata de rezultate pozitive.
- recoltarea se va efectua prin puncţie venoasă, fiind interzisă recoltarea de pe cateterele venoase.
- pentru a evita contaminarea probelor cu bacterii de pe piele, înaintea recoltării se efectuează o dezinfecţie a tegumentelor cu betadină (timp de 1 minut) şi se utilizează mănuşi sterile. Trebuie evitată recoltarea hemoculturilor din vasele femurale sau din vecinătatea unor focare septice cutanate.
- la adult se recoltează minim 10 ml sange / flacon de hemocultură.
- vor fi însămânţate atât medii pentru bacterii aerobe, cât şi medii pentru bacterii anaerobe. La pacienţii la care s-a iniţiat deja terapia cu antibiotice se utilizează nişte medii speciale.

Interpretarea rezultatelor hemoculturilor:

Situaţiile în care rezultatele hemoculturilor certifică etiologia unei infecţii sunt:
- mai multe hemoculturi pozitive cu aceeaşi bacterie, într-un context clinic sugestiv.
- o hemocultură pozitivă cu o bacterie în mod cert patogenă.

Situaţiile în care rezultatele hemoculturilor pot crea probleme de interpretare sunt:
- hemoculturi pozitive cu bacterii diferite.
- o hemocultură pozitivă cu o bacterie comensală sau cu o bacterie colonizatoare trebuie interpretată în funcţie de contextul clinic. Astfel o hemocultură pozitivă cu stafilococul coagulazo-negativ la un pacient imunocompetent poate fi o contaminare cu bacterii de pe pielea pacientului sau a

asistentei medicale. În cazul unui pacient imunodeprimat sau la un pacient cu o proteză ortopedică, hemocultura pozitivă cu un stafilococ coagulazo-negativ trebuie luată în considerare pentru diagnosticul etiologic, deoarece infecțiile pe materiale protetice sunt cauzate deseori de acest tip de stafilococ.

Hemoculturile negative nu exclud o infecție bacteriană.

Se apreciază că hemoculturile sunt pozitive numai în jumătate din infecțiile bacteriene sistemice. În șocul septic, șansa de identificare a agentului etiologic prin hemocultură crește la 70%.

În funcție de simptomatologie și de elementele decelate la examenul fizic, se efectuează **culturi din orice focar septic** abordabil:

- Cultură din exsudatul faringian.
- Cultură din spută.
- Cultură din lavajul bronho-alveolar.
- Cultură din LCR.
- Urocultură.
- Bilicultură.
- Coprocultură.
- Cultură din focare cutanate.
- Cultură din secreția otică etc

Atunci când o cultură se efectuează dintr-un prelevat sau lichid biologic recoltat dintr-un situs anatomic steril în mod fiziologic, orice cultură pozitivă trebuie luată în calcul pentru diagnosticul etiologic.

Spre exemplu o cultură din LCR pozitivă pentru pneumococ stabilește fără dubiu diagnosticul de meningită acută pneumococică.

Pentru alte focare septice, cultura este interpretată drept pozitivă în funcție de numărul de unități formatoare de colonii. De exemplu, în cazul uroculturii, aceasta se consideră pozitivă la peste 10^5 bacterii/ml.

3.3.2. Depistarea antigenelor solubile ale bacteriilor implicate în infecție

Se poate efectua din orice lichid biologic sau patologic prin utilizarea de seruri care conțin anticorpi specifici. Aceste tehnici sunt foarte utile la pacienții la care terapia cu antibiotice a fost inițiată și la care se presupune că microorganismul implicat este deja distrus de antibiotic și nu va mai crește în culturi (infecții „decapitate" cu antibiotice), situație în care antigenele bacteriene rămân prezente la locul infecției și pot fi evidențiate prin punerea lor în contact cu anticorpi specifici.

Există mai multe tehnici de identificare a antigenelor bacteriene sau virale solubile:

- Latex-aglutinare
- Contraimun-electroforeză
- ELISA cu evidențierea antigenelor virale

Aceste tehnici sunt utilizate cu succes în practica clinică în următoarele situații:

- Latex aglutinare din LCR pentru identificarea antigenelor meningococice, pneumococice sau de H. *influenzae* în meningitele bacteriene "decapitate cu antibiotice".
- Determinarea de antigene urinare pentru pneumococ și Legionella în diagnosticul etiologic al pneumoniilor.
- Determinarea antigenului de criptococ din ser și / sau LCR la pacientul imunodeprimat prin infecție HIV, în diagnosticul criptococozei invazive și a meningitei criptococozice.
- Determinarea antigenului manan în infecțiile sistemice cu Candida spp.
- Determinarea antigenului galacto-manan în infecțiile invazive cu Aspergillus spp
- Determinarea Ag HBs în infecția cu VHB

3.3.3. Depistarea materialul genetic

Sunt tehnici de biologie moleculară rapide și foarte sensibile, prin care se identifică materialul genetic al agentului etiologic prin tehnici cu amplificare genică (PCR, real time PCR, hibridizare etc). Din păcate aceste tehnici sunt încă greu accesibile din cauza costului ridicat, ele fiind disponibile numai în laboratoarele performante și bine dotate.

Testele de biologie moleculară sunt utile în diagnosticul unor:

- Infecții virale: HIV, VHB, VHC, EBV, CMV, parvovirus.
- Infecții bacteriene: Micobacterii (BK), Chlamydia
- Infecții parazitare: Toxoplasma, Pneumocystis, Leishmania

Testele PCR pot fi efectuate atât din ser cât și din lichide biologice și patologice, precum și din țesuturi (PCR în situ). Ele sunt extrem de utile în diagnosticul etiologic al meningoencefalitelor, putând fi efectuate din LCR.

Pe lângă rolul diagnostic, testele PCR sunt utilizate și în monitorizarea evoluției unor infecții virale cronice sub terapia antivirală specifică, situație în care se efectuează determinări cantitative, cunoscute sub numele de încărcături virale sau viremii. O terapie antiretrovirală în infecția HIV este eficientă atunci când viremia HIV devine și se menține nedetectabilă sub tratamentul antiviral.

3.3.4. Diagnosticul indirect sau serologic (depistarea anticorpilor specifici) [8]

Testele serologice sunt tehnici foarte utile în special pentru diagnosticul etiologic al infecțiilor cu microorganisme care nu pot fi cultivate și izolate sau care cresc greu în culturi (infecții virale, infecții cu bacterii atipice, infecții parazitare).

Principala limită a acestei metode de diagnostic este reprezentată de apariția tardivă a anticorpilor (după 7-14 zile de la debutul clinic), motiv pentru care diagnosticul bolilor infecțioase prin această metodă este tardiv, necesitând de multe ori repetarea în dinamică a testelor serologice după 2-4 săptămâni.

O altă problemă legată de această metodă de diagnostic este reprezentată de faptul că anticorpii sunt specifici agentului etiologic implicat. De exemplu, într-o infecție virală de tract respirator, teoretic ar trebui efectuate teste serologice pentru fiecare din cele peste 200 de virusuri cu tropism respirator posibil implicate. În practica clinică, nu se efectuează teste serologice pentru a identifica virusul implicat intr-o infecție de tract respirator cu aspect viral, deoarece costurile aferente acestor teste serologice ar fi foarte mari. În plus, având în vedere că există antivirale active numai asupra virusurilor gripale, nu se justifică identificarea virusului implicat, în măsura în care nu avem o terapie antivirală activă asupra lui.

Într-o infecție există mai multe **tipuri de anticorpi** care pot fi evidențiați:

- **Anticorpii de tip IgM:**
  - apar după 7-14 zile de la debut.
  - prezența lor certifică o infecție acută, recentă.
  - dispar după câteva luni.
  - nu traversează placenta către fat, motiv pentru care prezența lor la nou-născut semnifică o infecție in utero și că fătul a sintetizat proprii anticorpi de tip IgM.
- **Anticorpii de tip IgG**
  - apar la 1-2 săptămâni după anticorpii IgM
  - persistă apoi toată viața, ei fiind cei care asigură protecția împotriva reinfecției cu același agent etiologic.
  - prezența anticorpilor IgG semnifică un contact anterior cu microorganismul respectiv și reprezintă dovada unei imunizări naturale pentru toată viața, așa cum se intamplă în rujeolă, rubeolă, varicelă etc.
  - traversează placenta către făt, fiind prezenți și persistând în primele 6 luni de viață ale copilului, astfel încât prezența lor la nou născut nu semnifică infectarea acestuia.
- **Anticorpii de tip IgA** pot fi pozitivi în infecția acută cu anumite microorganisme (anticorpi IgA anti-Yersinia sau IgA anti-adenovirus).

Există mai multe **tehnici** pentru evidențierea anticorpilor specifici:

- Tehnica ELISA – este tehnica cea mai utilizată în practica clinică
- Tehnica Western Blot – este o tehnică de identificare concomitentă a anticorpilor împotriva fiecărei structuri antigenice. Ea este utilizată pentru confirmarea unor teste ELISA cu rezultat echivoc pentru unele infecții (infecția HIV, VHC, Borrelia).
- Tehnici din ce în ce mai puțin utilizate: sero-aglutinare, reacția de fixare de complement (RFC), sero-neutralizare. Aceste tehnici identifică anticorpi totali (IgM + IgG), asa încât pentru a diagnostica etiologic o infecție este necesară determinarea în dinamică a titrului acestor anticorpi la interval de 2 săptămâni. O creștere de 4 ori a titrului de anticorpi specifici între 2 determinări succesive certifică diagnosticul etiologic.

Interpretarea testelor serologice:

Diagnosticul serologic de infecție acută poate fi stabilit atunci când:

- sunt pozitivi anticorpii specifici de tip IgM.
- se surprinde seroconversia, care constă în decelarea unui test serologic pozitiv pentru o infecție, după ce în prealabil a existat un prim test negativ.
- se surprinde creșterea în dinamică de 4 ori a titrului de anticorpi specifici la interval de 2 săptămâni.

Diagnosticul serologic este util în:

- Infecţiile virale
- Infecţiile cu bacterii atipice (Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella etc)
- Infecţiile cu Leptospira, Treponema, Borrelia
- Infecţiile cu Yersinia, Campylobacter
- Infecţiile parazitare

Rezultatele testelor serologice trebuie interpretate în raport cu sensibilitatea lor (riscul de teste fals negative) şi specificitatea lor (risc de teste fals pozitive), care sunt menţionate în prospectul truselor utilizate.

La pacienţii cu boli autoimune şi la gravide există riscul apariţiei unor rezultate fals pozitive ale testelor serologice pentru unele infecţii.

Din cauza similitudinilor antigenice între unii agenţi etiologici există riscul unor reacţii serologice pozitive încrucişate.

Bibliografie

[1]. Popescu Cristina –Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI ai Facultăţii de Medicină, UMF Carol Davila Bucureşti (nepublicat)

[2]. Chiotan Mircea – Boli infecţioase – editura National 2011, cap 2, pg 17-22

[3]. Aramă Victoria - Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI ai Facultăţii de Medicină, UMF Carol Davila Bucureşti (nepublicat)

[4]. Hristea Adriana, Popescu Cristina, Popescu Gabriel – Interpretarea examenelor de laborator – Ghid practic, editura Diasfera, 2001

[5]. Pilly – Maladies Infectieuses et tropicales 20[1]6, cap 4 – Examens microbiologiques en pathologie infectieuse, pp 22-27

[6]. Caplan-Tacu Magdalena, Israil Anca Michaela - Bacteriologie Clinica - Ghid Practic de Diagnostic, Ed Total Publishing, 2010

[7]. Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases, Eight Edition, 2015

[8]. Popescu Cristina – Curs Boli Infecţioase pentru Facultatea de Inginerie Medicală, UPB Bucureşti (nepublicat)

Capitolul 4. DIAGNOSTICUL SINDROMULUI FEBRIL PRELUNGIT

Prof. Univ. Dr. Gabriel Adrian Popescu

Temperatura corpului este menținută în parametrii optimi prin acțiunea hipotalamusului astfel încât în cursul unei zile există variații de temperatură care de regulă nu depășesc 0,5°C [1]. Febra reprezintă depășirea valorii normale a temperaturii corpului. Valoarea-prag de la care este definită febra diferă în funcție de locul măsurării (axilar, oral, rectal, la nivelul timpanului) și de momentul zilei în care se măsoară temperatura, fiind situată între 37°C și 37,8°C. În mod clasic se consideră subfebră o depășire a valorilor normale ale temperaturii cu cel mult 1°C [2].

Febra este foarte probabil manifestarea clinică pentru care se solicită cel mai frecvent evaluare de Boli Infecțioase. Dacă bolile acute cu febră sunt cel mai adesea infecțioase, în cazul febrelor prelungite (peste 21 de zile) infecțiile explică doar o minoritate de cazuri, iar identificarea etiologiei constituie problema majoră de rezolvat în cadrul îngrijirilor medicale.

1. FEBRA PRELUNGITĂ–DEFINIȚIE

Definiția febrei prelungite conține două elemente:

- durata febrei care depășește 21 de zile
- demers diagnostic adecvat pentru identificarea etiologiei, care nu a evidențiat o cauză.

În cele mai multe situații febra prelungită face parte din tabloul clinic atipic al unei boli des întâlnite în patologia umană și rareori este o manifestare a unei boli rare [3].

2. ETIOLOGIILE SINDROMULUI FEBRIL PRELUNGIT

a. Boli infecțioase care pot cauza sindrom febril prelungit sunt primele care trebuie evaluate:

- endocardita infecțioasă, mai ales formele "subacute" și cele torpidizate prin administrarea de antibiotice în doze insuficiente și pentru durate scurte de timp.
- alte focare septice profunde, mai dificil de evidențiat: de ex. retroperitoneal, osos
- tuberculoza, cu atât mai mult cu cât este vorba despre o formă extrapulmonară
- febra Q
- bruceloza (în zonele în care există asemenea cazuri)
- infecții virale: HIV, CMV, EBV

b. Cauze inflamatorii neinfecțioase de febră prelungită

- lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă
- granulomatoze
- panarterita nodoasă
- sarcoidoză [3-5]

c. Cauze neoplazice de febră prelungită: febra poate fi o manifestare paraneoplazică în numeroase malignități. Există o predominanță netă a cazurilor de febră prelungită asociate cu:

- bolile hematologice maligne: leucemii, limfoame
- cancerul colorectal [3-5]

d. Alte cauze de febră prelungită: sunt imposibil de ierarhizat din cauza rarității lor și a impactului prezenței/absenței lor în statisticile metaanalizelor publicate: hipertiroidie, trombembolii, reacții postmedicamentoase (după anticonvulsivante, neuroleptice, inclusiv după unele antibiotice "febra de antibiotic").

e. Febre neelucidate: În pofida eforturilor diagnostice, cauza rămâne neidentificată într-o proporție însemnată din cazurile de febră prelungită, care a fost estimată la 10-50% [3-5].

Cel mai adesea aceste cazuri evoluează favorabil, febra remiţându-se spontan după câteva luni, frecvent în primul an de evoluţie. Totuşi, această evoluţie favorabilă nu ar trebui să reprezinte un motiv pentru abandonarea unui demers diagnostic complet.

Statisticile existente arată diferenţe majore între ponderile relative ale acestor categorii [3-5], cu variaţii care depind de:

- zona geografică/nivelul socioeconomic al zonei respective: infecţiile fiind mai frecvente în zone subdezvoltate, iar inflamaţiile cronice neinfecţioase în regiunile dezvoltate.
- capacitatea de investigare a cazurilor, care este mai bună în zonele dezvoltate.

3. PATOGENIA FEBREI

Febra este declanşată prin acţiunea substanţelor pirogene de origine endogenă sau exogenă.

Pirogenii exogeni pot fi microorganisme sau toxine produse de acestea (de exemplu, endotoxinele produse de bacilii gram negativi). Substanţele pirogene endogene sunt sintetizate de organism în cadrul inflamaţiei sistemice de diverse cauze (infecţii, traume, necroze etc.) şi sunt reprezentate de citokine precum IL-1, IL-6 sau alfa-TNF [6].

4. DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Modalitatea de manifestare a febrei prelungite este de regulă necaracteristică, excepţii fiind:

- febra terţă din malarie (din 3 în 3 zile)
- febra vesperală, ondulantă din bruceloză
- febra recurentă cu săptămâni de febră şi săptămâni de afebrilitate în boala Hodgkin
- febra matinală în tuberculoză miliară, poliarterita nodoasă
- febră cu două episoade zilnice în boala Still a adultului. [7]

a. Principala problemă în aceste cazuri este a descoperi boala care generează febra, astfel încât să nu fie neglijat un diagnostic care necesită un tratament specific, în absenţa căruia evoluţia bolii poate fi nefavorabilă.

- Evaluare iniţială
  - Anamneză completă şi examen fizic
  - Evaluare biologică: hemogramă, teste de inflamaţie (inclusiv procalcitonină), electroliţi, ALT, AST, sumar urină/urocultură, test HIV, hemoculturi; Quantiferon TBGold
  - Imagistică: radiografie de torace
- Ulterior: LDH, acid uric, CK; CT abdomen şi torace; serologii EBV, CMV
- Eventual: biopsii – de preferat orientat; PET-CT (colecţii profunde, tumori)

b. Administrarea unui tratament specific bolii identificate.

c. Problema "probelor terapeutice"

- administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (clasic fenilbutazonă) ar permite diferenţierea bolilor hematologice maligne - în care febra dispare pe perioada administrării AINS de alte cauze de febră prelungită - în care febra nu se remite
- administrarea de glucocorticoizi de probă – poate fi eficientă pe perioada administrării, dar implică riscul evoluţiei nefavorabile a unei boli infecţioase (prin imunodepresia generată) şi riscul de a modifica tabloul clinic şi biologic al altor afecţiuni (ceea ce face dificilă diagnosticarea lor), motiv pentru care este contraindicată. Excepţie de la această regulă face suspiciunea de arterită temporală cu afectarea vederii [8]
- administrarea de antibiotice de probă: nu se justifică pentru etiologiile în care există posibilitatea de a efectua teste specifice. Totuşi, ele pot fi utile în:
  - endocardita cu etiologie neprecizată
  - suspiciunea de tuberculoză pentru care nu există suficiente posibilităţi de investigare
  - situaţii cu risc vital pentru pacient, pe perioada demersului diagnostic

Notă

Materialul reprezintă o sinteză a datelor din literatura medicală asociată cu experienţa clinică a autorilor. Având în vedere influenţa experienţei personale (centrată pe patologia infecţioasă) şi destinaţia acestui text, aceea de suport pentru cursurile de Boli Infecţioase, este de înţeles că s-a acordat o atenţie suplimentară cauzelor infecţioase de febră prelungită.

La elaborarea acestui material a contribuit Dr. Alice Andreea Atomoaie.

Bibliografie

[1]. Longo, DL,; Fauci A, Kasper D et al. Harrison's principles of internal medicine 2011, (18 ed.). New York: McGraw-Hill. p. 4012

[2]. Affronti M, Mansueto P, Soresi M et al. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms. Int J Clin Pract. 2010; 64: 316-21.

[3]. Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile ilness and fever of unknown origin in adults. Am Fam Physician. 2014; 90: 91-6.

[4]. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. Am J Med 2015; 128: e1-e15

[5]. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86: 26.

[6]. Dinarello CA. Infection, fever and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. J Endotoxin Res. 2004;10: 201-22.

[7]. Gompf SG. Fever of Unknown origin. Clinical presentation. Accesat la 05.12.2017, https://emedicine.medscape.com/article/217675

[8]. Eiko LM, Bryan CS. Empiric therapy in fever of unknown origin: a cautionary note. In: Cunha BA, ed. Fever of Unknown Origin. New York: Informa Healthcare; 2007: 229-36.

Capitolul 5. ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Prof. Univ. Dr. Gabriel Adrian Popescu

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Endocardita infecțioasă (EI) reprezintă inflamația de natură infecțioasă a structurilor endocardice, cu precădere a aparatului valvular, dar poate afecta și endocardul parietal.

Importanța problemei este determinată de doi factori:

- letalitatea ridicată [1]
- incidența sa în creștere prin emergența endocarditei pe implant (proteză valvulară, stimulator cardiac etc.), respectiv prin utilizarea tot mai frecventă a procedurilor invazive (ce pot determina bacteriemii).

Managementul EI o problemă cu complexitate ridicată deoarece:

- diagnosticul EI este uneori dificil din cauza manifestărilor atipice și polimorfe
- durata tratamentului antibiotic este mai mare față de majoritatea infecțiilor bacteriene (focar greu sterilizabil),
- există un risc de complicații tardive
- pentru optimizarea prognosticului necesită cooperare interdisciplinară: cardiolog, infecționist, chirurg cardiac etc.

2. ETIOLOGIE

Etiologia EI este dominată de germeni care au afinitate importantă pentru structurile endocardice – stafilococi și streptococi; bacilii gram-negativi și fungii sunt mult mai rar implicați (tabelul 1).

Există o proporție de endocardite cu etiologie neprecizată (clasic "cu hemoculturi negative"); această proporție este de sub 10% în condițiile existenței unui laborator de microbiologie performant, dar poate depăși 50% în spitalele de dotări deficitare [2].

3. PATOGENIE

Leziunea caracteristică în EI este vegetația infectată. Formarea acestei leziuni tipice, presupune două evenimente majore:

- **lezarea structurii endocardice** cu formarea unei vegetații sterile și
- **bacteriemia** ce permite grefarea bacteriană la nivelul vegetației.

În evoluție, vegetația poate crește în dimensiune (cu perforarea/ruperea foițelor valvulare) sau se poate fragmenta, producând embolii septice la distanță [2, 3].

Afectarea preexistentă a structurilor valvulare (afecțiuni valvulare degenerative, cardiopatii congenitale) predispune la apariția unui flux de sânge turbulent ceea ce favorizează apariția de leziuni endocardice. Bacteriile cu patogenicitate ridicată, precum *Staphylococcus aureus*, au în structura peretelui bacterian adezine care permit atașarea acestora chiar și pe structuri endocardice indemne [3].

În condițiile existenței unor leziuni în mucoasele colonizate bacterian (extracții dentare, intervenții pe tractul gastro-intestinal etc.), se poate produce o bacteriemie endogenă. O altă sursă de bacteriemie endogenă poate fi un focar infecțios (ex. plăgi tegumentare suprainfectate bacterian). Bacteriemiile pot avea și origine exogenă (de ex. prin manopere nesterile).

Tabelul 1. Etiologiile frecvente ale EI

Agent patogen	Particularităţi
Staphylococcus spp.	Stafilococi coagulazo-pozitivi: *S.aureus* - etiologia dominantă în endocardita infecţioasă, provenienţa acestuia poate fi comunitară sau asociată îngrijirilor de sănătate - în condiţiile bacteriemiei stafilococice este necesară efectuarea ecografiei cardiace pentru a afirma/exclude prezenţa vegetaţiilor - produce abcese miocardice şi de inel valvular, pericardite purulente, embolii septice (pulmonare, cerebrale, splenice, renale) într-o proporţie mai ridicată comparativ cu alte etiologii - se asociază cu mortalitate mai ridicată faţă de alte etiologii [4] Stafilococi coagulazo-negativi: *S.epidermidis, S.saprophyticus, S.capitis* sunt implicaţi cel mai adesea în EI pe material implantat (infecţie postoperatorie)
Streptococcus spp.	Cel mai frecvent sunt implicaţi: *S.sanguinis, S.bovis, S.gallolyticus, S.mutans, S.bovis* - fac parte din flora colonizatoare a tractului digestiv/cavităţii bucale - s-a constatat o asociere între bacteriemiile cu *S.bovis* şi carcinomul de colon; din acest motiv se recomandă efectuarea colonoscopiei atunci când această bacterie este izolată din hemoculturi [5]
Enterococcus spp.	Fac parte din flora tractului digestiv Reprezintă a treia cauză de EI şi sunt implicaţi frecvent în producerea EI secundare intervenţiilor invazive pe tract digestiv sau urinar
Alte etiologii	Bacili Gram negativi, fungi, *Coxiella burnetii, Brucella spp., Legionella spp.*

Forme etiopatogenice particulare de EI

EI pe proteză valvulară (EPV) sau pe alt dispozitiv medical implantabil

Este o formă mai rară, dar mai severă de EI. Din punct de vedere al criteriului temporal, EI pe proteză valvulară se clasifică în precoce şi tardivă, cu diferenţe etiologice între cele două forme (tabelul 2).

Tabelul 2. Două categorii de EI pe proteză valvulară

Forma	Definiţie	Etiologie
PRECOCE	Apare în primul an de la intervenţia chirurgicală	*S.aureus*, bacili Gram-negativi, fungi
TARDIVĂ	Apare la peste un an de la intervenţia chirurgicală	Stafilococi, streptococi, enterococi

EI la toxicomani

Una dintre infecţiile frecvente ale consumatorilor de droguri intravenoase este EI [6]. Această patologie afectează cu precădere cordul drept. Cel mai frecvent este cauzată de infecţia cu *S.aureus* şi mai rar de fungi (*C.albicans, Aspergillus spp.*); au fost citate şi cazuri cu etiologie plurimicrobiană. [7]

Endocardita infecţioasă cu hemoculturi negative (EIHN) apare în următoarele situaţii:
- Hemoculturi recoltate la pacient cu evoluţie prelungită a bolii (peste 3 luni de la debut);
- Endocardita parietală;
- Etiologie cu germeni care se izolează cu dificultate;
- Antibioticoterapie anterior recoltării de hemoculturi [1-3]

4. MANIFESTĂRI CLINICE

Întrucât fenomenele embolice şi cele imune pot afecta practic orice organ, tabloul clinic în EI este extrem de variat. Din punct de vedere al frecvenţei cu care se întâlnesc aceste manifestări clinice se descriu [1-3]:

Manifestări clasice, întâlnite frecvent în istoria naturală a bolii:

1. *Manifestări nespecifice*
   - *Febra:*
     - poate lipsi la pacienţii care au primit deja antibiotice şi la vârstnici;
     - febra prelungită (febra cu durată mai mare de 3 săptămâni) poate fi expresia lipsei de diagnostic şi tratament etiologic eficient, a emboliilor vaselor mari sau infarctizărilor.
   - *Anemie, anorexie, scădere ponderală, astenie fizică, frison, transpiraţii nocturne, manifestări gastro-intestinale;*
2. *Manifestări cardiace*: apariţia unui suflu nou sau modificarea caracteristicilor unui suflu cardiac preexistent; apariţia unor tulburări de conducere/ritm

3. *Manifestări cutanate*: peteşii subunghiale, leziuni Janeway (leziuni dureroase localizate la nivelul palmelor şi plantelor); noduli Osler (leziuni nodulare localizate la nivelul falangelor distale ale degetelor)
4. *Pete retiniene*
5. *Manifestări renale*, în principal insuficienţa renală acută, care apare ca o consecinţă a emboliilor septice (abcese renale, infarct renal) sau a depunerii de complexe imune circulante la nivel glomerular (glomerulonefrita focală/difuză).

Manifestări "atipice":

1. Manifestări musculo-scheletale: se manifestă sub formă de mono/oligo artrite, lombalgii, dorsalgii şi miozite;

2. Manifestări neurologice produse de embolii septice cerebrale, cu producerea accidentelor vasculare ischemice (care se pot transforma hemoragic) şi a microabceselor cerebrale sau chiar a meningitelor purulente. Deseori EI debutează cu un tablou de accident vascular cerebral febril, iar persistenţa febrei va conduce ulterior la diagnosticul de EI.

3. Manifestări abdominale, cel mai frecvent splenomegalie.

În ultimii ani incidenţa formelor "atipice" a crescut, în primul rând printr-o mai bună capacitate de diagnostic a acestor forme de EI.

5. DIAGNOSTIC POZITIV

La baza diagnosticului EI stă cel mai adesea evidenţierea la un pacient a asocierii dintre febră, demonstrarea unei etiologii sugestive şi/sau a leziunii endocardice sugestive.

Din punct de vedere **clinic şi epidemiologic** următoarele situaţii pot fi sugestive pentru EI:

- Pacient cu manifestări clinice cardiace şi extracardiace compatibile cu EI;
- Pacient cu cardiopatie cunoscută/proteză valvulară şi febră de peste 7 zile;
- Pacient cu infecţie sistemică/bacteriemie cu un agent patogen cu afinitate endocardică (streptococi viridans sau de grup D, stafilococi, enterococi, *Coxiella burnetii*);
- Toxicoman cu febră de peste 7 zile şi/sau suspiciune de trombembolism pulmonar [2].

Modificările testelor de laborator uzuale nu sunt specifice EI, dar pot orienta diagnosticul [1-3]:

1. *Hemograma*:
   - Numărul de leucocite este adesea normal (rareori leucocitoză)
   - Anemie normocromă normocitară
2. *Markerii sindromului inflamator biologic*:
   - Proteina C reactivă: valorile crescute sunt utile pentru obiectivarea sindromului inflamator în EI, iar scăderea este un indicator al eficienţei antibioticoterapiei în EI
   - Procalcitonina: este mai rar crescută, de regulă în infecţiile cu tablou clinic de infecţie cu evoluţie rapidă (mai frecvent în EI stafilococice)
3. *Teste biochimice:*
   - Afectarea renală: retenţie azotată, proteinurie, hematurie.
   - CK-MB: indică o eventuală afectare miocardică. Un test pozitiv va determina efectuarea unui examen EKG şi recoltarea de troponină;
4. *Imunograma*: hipergammaglobulinemie, factor reumatoid crescut, nivel crescut de complexe imune circulante.

Diagnosticul etiologic în endocardita infecţioasă se poate confirma utilizând următoarele teste:

1. Hemoculturile reprezintă metoda standard de diagnostic a bacteriemiilor/fungemiilor: se recomandă recoltarea a minim 3 seturi de hemoculturi înaintea iniţierii tratamentului antibiotic; odată cultivat agentul patogen, se poate determina sensibilitatea sa la antibiotice.

2. În cazul extragerii unui implant potenţial infectat se efectuează culturi din acesta (proteză vulvară, stimulator cardiac).

3. Tehnici de diagnostic molecular (amplificare genică – PCR): determină prezenţa acizilor nucleici ai unor bacterii/fungi.

4. Tehnici serologice – evidenţierea unora dintre etiologiile mai rare ale EI, în special al celor produse de bacterii greu cultivabile (*Coxiella burnetii, Brucella spp., Bartonella spp)*, care pot fi diagnosticate numai prin astfel de tehnici.

Diagnosticul imagistic presupune:

1. Evaluarea cardiacă:

- ecografia cardiacă transtoracică poate obiectiva vegetația endocardică
- o ecografie cardiacă transtoracică fără modificări sugestive în prezența unei suspiciuni ridicate de EI, impune efectuarea ecografiei cardiace transesofagiene, o metodă cu sensibilitate mai ridicată, în special în ceea ce privește evidențierea vegetațiilor pe proteză/implant și a extensiei perivalvulare a infecției.

2. Alte explorări imagistice (ecografii, tomografii computerizate, RMN) pot fi necesare pentru evidențierea de focare septice secundare (de ex: splenice, cerebrale) sau a altor afectări organice: infarctizări, tromboze vasculare.

Caracteristicile clinice și paraclinice prezentate anterior au stat la baza elaborării Criteriilor Duke de diagnostic al EI (tabelul 3). În funcție de prezența/absența acestor criterii, diagnosticul de EI poate să fie cert, probabil sau exclus (tabelul 4).

Tabelul 3. Criteriile Duke de diagnosticare a EI [8]

Majore	Minore
• **Microbiologic**: bacteriemie cu germeni care cauzează frecvent EI* (sau enterococi în absența altor focare septice) • **Ecografic**: formațiune mobilă sau abces perivalvular sau dehiscență de proteză valvulară nou apărută	1. **Febra** 2. **Factori de risc predispozanți:** patologie cardiacă, consum de droguri iv etc. 3. **Fenomene vasculare** (embolice) 4. **Fenomene imunologice:** noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid 5. **Microbiologice**: hemoculturi pozitive, dar care nu întrunesc caracteristicile enunțate de criteriile majore 6. **Ecografice**: modificări sugestive pentru endocardită, dar care nu întrunesc criteriile majore ecografice

* *S viridans, S bovis, S aureus, HACEK, Coxiella burnetti*

Tabelul 4. Interpretarea diagnosticului EI în funcție de criteriile Duke *(prelucrat după 8)*

EI certă	EI probabilă	EI exclusă
Oricare dintre: - diagnostic morfopatologic - 2 criterii majore - 1 criteriu major + 3 criterii minore - 5 criterii minore	Oricare dintre: - 1 criteriu major + 1 criteriu minor - 3 criterii minore	Oricare dintre: - remisie tablou clinic în ≤ 4 zile de tratament - alt diagnostic cert

6. COMPLICAȚII

1. Insuficiența cardiacă este cea mai frecventă complicație a EI și poate necesita intervenție chirurgicală de urgență; poate fi cauzată de: perforația foițelor valvulare, ruptura de cordaje tendinoase sau disociație atrio-ventriculară.

2. Controlul insuficient al procesului septic: EI cu germeni multirezistenți sau prezența de colecții septice (abcese) care nu au fost evacuate, mai frecvent miocardic sau splenic.

3. Accidente embolice majore produse prin migrarea unor fragmente din vegetații:

- în *EI pe cord stâng* emboliile afectează cel mai frecvent creierul și splina
- în *EI pe cord drept* localizarea predilectă este cea pulmonară (trombembolismul pulmonar).

7. TRATAMENT

Întrucât EI este o afectare valvulară severă, asociată cu un grad de mortalitate ridicat, managementul său presupune o strânsă colaborare între mai multe specialități medicale între care ar trebui să se regăsească cardiologia, chirurgia cardiovasculară și boli infecțioase.

Principii terapeutice în EI

- succesul terapeutic presupune eradicarea procesului infecțios
- prelevarea de probe microbiologice ar trebui să aibă loc anterior inițierii tratamentului cu antibiotice, chiar și în afebrilitate.

- inițierea precoce a terapiei antimicrobiene crește șansele evoluției favorabile, în primul rând prin scăderea riscului embolic.
- alegerea antibioticoterapiei inițiale se face pe criterii de probabilitate a etiologiilor și se înlocuiește cu terapie antimicrobiană țintită ori de câte ori se identifică etiologia EI
- terapia antibiotică inițială trebuie să țină cont de istoricul pacientului în ceea ce privește administrările recente de antibiotice, existența unor spitalizări în ultimele 3 luni, tipul valvei afectate (naturală sau proteză valvulară) și tipul infecției (comunitară sau asociată îngrijirilor medicale).
- tratamentul antibiotic se administrează pentru o durată mult mai lungă de timp față de alte infecții, durată care este de ordinul săptămânilor: minim 2-4 săptămâni pentru EI pe valva naturală și 6 săptămâni pentru EI pe valva metalică. Antibioticoterapia se asociază cu asanarea chirurgicală a situsului infecțios, dacă există material protetic infectat. **Tratamentul antibiotic nu poate înlocui intervenția chirurgicală, indiferent de durata acestuia.**
- tratamentul antibiotic se efectuează aproape exclusiv parenteral (i.v.).

Recomandări recente în tratamentul EI

- se preferă administrarea aminoglicozidelor în doză unică pe 24 de ore (s-ar reduce riscul nefrotoxic) [9]
- se indică utilizarea rifampicinei în EI pe implant (material protetic), cu prima administrare la 2-5 zile de la inițierea unui tratament antibiotic activ [10]
- dozele de vancomicină se ajustează în funcție de nivelul concentrației serice reziduale; se urmărește menținerea unor valori de 15-20 mg/L [1]

Tratament antibiotic inițial

- pentru endocardita pe valvă naturală se preferă asocierea: aminopenicilină-IBL + aminoglicozid. Alternativa este reprezentată de: aminopenicilină + penicilină antistafilococică + aminoglicozid.

Astfel se poate alege: *Ampicilină-sulbactam + Gentamicină; Ampicilină + Oxacilină + Gentamicină*

- pentru endocardită pe proteză valvulară se preferă asocierea: vancomicină + rifampicină ± gentamicină

Tratamentul antibiotic "țintit" (orientat etiologic) este prezentat mai jos [1].

1. EI streptococică
   a. Streptococi sensibili la penicilină
   - pacient fără alergie la betalactamine: penicilina G 12-18 MU/zi (fracționat la 4-6 ore sau în perfuzie endovenoasă continuă) + gentamicină 3 mg/kg/zi, în priză unică zilnică
   - pacient cu alergie la betalactamine: vancomicină 2g/zi (1g la 12 ore în perfuzie venoasă lentă) + gentamicina 3mg/kg/zi în priză unică zilnică.

   b. Streptococi cu sensibilitate redusă sau rezistenți la penicilină:
   - pacient fără alergie la betalactamine: ceftriaxona 2 g/zi + gentamicină 3mg/kg/zi
   - pacient cu alergie la beta-lactamine: vancomicină 2g/zi + gentamicină 3 mg/kg/zi

2. EI stafilococică (*Staphylococcus aureus* și stafilococi coagulazo-negativi)
   a. Stafilococi sensibili la meticilină
   - pacient fără alergie la peniciline: oxacilină 12 g/zi (fracționat la 4-6 ore) sau cotrimoxazol (sulfametoxazol 4800 mg/zi și trimetroprim 960 mg zi în 4-6 prize) + clindamicină 1,8g/zi, fracționat la 8 ore (doar pentru *Staphylococcus aureus*)
   - pacient alergic la peniciline: vancomicină 2 g/zi sau daptomicină 10 mg/kg/zi în priză unică

   În cazul alergiei la peniciline, dacă pacientul este stabil clinic, se preferă desensibilizarea la peniciline și tratamentul cu oxacilină în locul celui cu vancomicină, **din cauza eficienței superioare a oxacilinei asupra stafilococilor meticilino-sensibili** [11].

   b. Stafilococi rezistenți la meticilină
   - vancomicină 2 g/zi sau daptomicină 10 mg/kg/zi doză unică zilnică;
   - în cazul EI pe proteză valvulară se adaugă rifampicină 900 mg-1200 mg/zi (la 8-12h) și gentamicină 3 mg/kg/zi.

3. EI enterococică
   a. Enterococi sensibili la peniciline și cu rezistență joasă la gentamicină
   - Pacient fără alergie la peniciline: ampicilină 12 g/zi (200 mg/kg/zi) fracționat la 4-6 ore + gentamicină 3 mg/kg/zi
   - Pacient alergic la peniciline: vancomicină 2g/zi + gentamicină 3 mg/kg/zi

   b. Enterococcus faecalis cu rezistență înaltă la aminoglicozide
   - ampicilină 12 g/zi + ceftriaxonă 4g/zi, în 2 prize

   c. Enterococi rezistenți la aminopeniciline
   - vancomicină 2g/zi + gentamicină 3 mg/kg/zi

Indicatorii ai eficacităţii tratamentului antiinfecţios în EI sunt:

- Dispariţia febrei
- Negativarea hemoculturilor
- Normalizarea numărului de leucocite şi a proteinei C reactive iniţial crescute

Tratamentul chirurgical are următoarele indicaţii [1, 2]:

a. Chirurgie cardiacă - indicaţii de urgenţă:

- decompensarea hemodinamică (regurgitare mitrală sau aortică acută severă)
- imposibilitatea de a controla procesul infecţios: extensia perivalvulară a infecţiei, etiologie fungică sau bacterii multirezistente la antibiotice.
- endocardită pe proteză valvulară/stimulator cardiac

b. Chirurgie cardiacă - indicaţii la distanţă

- reconstrucţia aparatului valvular afectat

c. Chirurgie extracardiacă

- splenectomii în caz de ruptură de splină, abcese splenice mari
- intervenţii impuse de complicaţii vasculare

8. PROFILAXIA ENDOCARDITELOR INFECŢIOASE

În prezent există date contradictorii privind utilitatea profilaxiei antibiotice a EI pe scară largă [1]. În schimb, având în vedere riscul mult mai mare de evoluţie nefavorabilă a EI la pacienţii cu anumite afecţiuni, pentru aceştia este considerată utilă profilaxia antibiotică în cazul unor situaţii în care se anticipează că va apărea o bacteriemie semnificativă [1].

Aceste considerente au determinat în ultimul deceniu o limitare a aplicării profilaxiei antibiotice pentru EI, bazată pe identificarea:

- manoperelor care determină bacteriemii semnificative
- pacienţiilor cu risc major de apariţie a EI [1, 12]

a. Manopere care pot genera EI

Un factor de risc important în apariţia EI este reprezentat de manoperele care determină bacteriemii de la nivelul mucoaselor sau tegumentelor colonizate. Bacteriemii repetate cu germeni din cavitatea bucală (în primul rând cu streptococi viridans) apar frecvent în timpul activităţilor efectuate de rutină pe parcursul unei zile, precum periajul dentar, folosirea aţei dentare sau mestecatul, mai frecvent în cazul pacienţilor cu igienă dentară precară [13]. De aceea, majoritatea endocarditelor cu streptococi viridans nu se corelează cu tratament stomatologic recent [12, 13].

b. Categorii de pacienţi cu risc sporit de EI

Pentru a defini o atitudine de profilaxie eficientă o altă etapă importantă este identificarea categoriilor de pacienţi cu risc major de dezvoltare a infecţiilor valvulare şi a celor la care o astfel de patologie atrage după sine un grad crescut de mortalitate; pentru aceştia sunt definite scheme antibiotice de profilaxie. Deşi există unele diferenţe între ghidurile de practică medicală existente, de regulă aceste categorii de pacienţi includ:

- pacienţii protezaţi valvular sau la care s-a folosit un implant pentru repararea diverselor structuri cardiace [14]
- pacienţii care au avut un episod anterior de EI [15]
- pacienţii cu boli cardiace congenitale cianogene (atât cei la care nu s-a realizat corecţia chirurgicală, cât şi cei la care s-au efectuat şunturi paleative) [16]
- pacienţii la care s-a efectuat corecţia completă a patologiilor cardiace congenitale, în primele 6 luni după intervenţie [1]
- pacienţii cu transplant cardiac [17]

NU se recomandă profilaxie antibiotică pacienţilor cu risc redus de EI cum sunt cei cu bicuspidie aortică sau cu prolaps de valvă mitrală.

În schimb, atât în cazul pacienţilor cu risc major de EI cât şi în populaţia generală este necesară instruirea pacienţilor privind:

- igiena dentară şi cea tegumentară,
- tratamentul eficient al infecţiilor bacteriene,
- evitarea efectuării de manopere care pot disemina germeni tegumentari (tatuaje, piercing), limitarea tratamentului intravenos şi îngrijirea atentă a cateterelor venoase [18]

Scheme de antibioticoprofilaxie a EI

Regimul optim este reprezentat de administarea unei singure doze antibiotice preoperator.

1. Profilaxia EI în intervenţiile stomatologice

Profilaxia antibiotică este recomandată doar în cazul intervenţiilor care determină sângerare, cum ar fi cele care implică regiunea gingivală sau cea apicală a dinţilor sau în cazul lezării mucoasei [1, 12].

Cele mai importante opțiuni de regim profilactic sunt:

- *Pentru pacienții fără alergie la betalactamine*
  a. Amoxicilină sau ampicilină, 2g oral sau i.v. pentru adulți și 50 mg/kg pentru copii
  b. Alternative: cefalexin 2g sau cefazolin 1g [1]
- *Pacienții cu alergie la betalactamine*
  a. Clindamicină 600 mg oral sau i.v pentru adulți și 20 mg/kg pentru copii [1]

2. Profilaxia EI în alte intervenții

Profilaxia EI se efectuează pacienților cu risc major de a dezvolta EI la care se practică o manoperă invazivă în cadrul îngrijirii unei infecții existente; ea constă în administrarea unei doze de antibiotic eficient împotriva bacteriilor cu tropism endocardic ce pot fi diseminate cu prilejul acelei intervenții, dacă tratamentul în derulare nu este activ împotriva acestora.

a. Intervenții la nivelul tractului respirator (de exemplu drenajul unui abces): se recomandă administrarea unui antibiotic activ împotriva stafilococilor (anti-MRSA dacă pacientul este colonizat cu MRSA) [1]

b. Intervenții gastrointestinale sau genitourinare: se recomandă administrarea unui antibiotic activ împotriva enterococilor (ampicilină sau vancomicină în cazul pacienților alergici la betalactamine) [1]

c. Intervenții pentru drenarea unei colecții de părți moi: se recomandă administrarea unui antibiotic activ împotriva stafilococilor și a streptococilor betahemolitici.

3. Profilaxia EI în intervențiile cardiovasculare

Profilaxia antibiotică efectuată are scopul de a limita riscul diseminării bacteriilor care colonizează tegumentele și au tropism endocardic (stafilococi, streptococi); principala decizie privind antibioticul administrat este dacă se poate folosi o betalactamină (de preferat cefazolină) sau este necesară înlocuirea/asocierea de vancomicină care:

- se utilizează în cazul alergiei la betalactamine
- este adăugată lângă betalactamină în cazul portajului de MRSA; se menține și betalactamina pentru că este mai activă împotriva stafilococilor meticilinosensibili, posibili colonizatori asociați unui MRSA.

Înaintea intervențiilor cardiovasculare (fie programate, fie de urgență) care presupun implantarea unui dispozitiv medical (proteze valvulare, stimulator cardiac) este obligatorie testarea portajului de stafilococi nazal, faringian și tegumentar, acesta fiind principalul agent etiologic implicat în infecțiile postoperatorii. În cazul intervențiilor programate, evidențierea portajului stafilococic impune decontaminare nazală cu mupirocin și tegumentară cu clorhexidină, urmate de retestare pentru confirmarea decolonizării [19, 20]

Profilaxia antibiotică trebuie inițiată imediat preoperator (sau cu 1-2 ore înainte în cazul vancomicinei care se administrează în perfuzie endovenoasă lentă) și se va repeta pe parcursul intervenției doar în cazul prelungirii duratei intervenției sau dacă o sângerare masivă a impus un volum mare de sânge transfuzat [19, 20]

Potențiale surse septice (infecții de țesuturi moi, infecții dentare) ar trebui soluționate cu minim două săptămâni anterior intervenției cardiace programate [21].

La elaborarea acestui material au contribuit Dr. Florentina Paraschiv și Dr. Alina Ioana Andrei, medici rezidenți Boli Infecțioase, UMF Carol Davila.

Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de către Gabriel Adrian Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în domeniul diagnosticării și îngrijirii endocarditelor, cât și al utilizării ghidurilor de conduită (în special ediția 2015 a ghidului pentru managementul endocarditei infecțioase elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie- referința 1) și al sintezelor recent publicate.

Bibliografie

[1]. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015 21; 36: 3075-128

[2]. Popescu GA, Popescu C. Endocardite infecţioase, Ed.Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1999.

[3]. Kasper DL, Fauci AS. Harrison's Infectious Diseases, Third Edition. McGraw Hill Education, 2017, pp. 235-247.

[4]. Miro JM, Anguera I, Cabell CH et al. *Staphylococcus aureus* Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database, Clin Infect Dis, 2005; 41: 507–14

[5]. Klein RS, Reuco RA, Catalano MT, et al. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. N Engl J Med. 1977; 297: 800.

[6]. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center, II. Rev Infect Dis. 1986; 8: 374.

[7]. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. Infectious Disease Clinics of North America. 2002: 273-95

[8]. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633–8.

[9]. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H et al. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. Circulation 2013; 127: 1810–7.

[10]. Gould FK, Denning DW, Elliott TS et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–89

[11]. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis. 2015; 61: 361–7.

[12]. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. Circulation. 2007; 116: 1736-54.

[13]. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008; 117: 3118–25

[14]. Lalani T, Chu VH, Park LP et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med 2013; 173: 1495–504.

[15]. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis 2005; 41: 406–9.

[16]. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010; 31: 2915–57.

[17]. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2438–88.

[18]. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. Lancet Infect Dis 2008; 8: 225–32

[19]. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. American Journal of Health-System Pharmacy; 2013; 70 : 195 -28

[20]. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. Stockholm, June 2013

[21]. Recommendations on the management of oral dental foci of infection. French Society of Oral Surgery. http://www.societechirorale.com/documents/ Recommandations/foyers_infectieux_argument-EN.pdf

Capitolul 6. ANGINELE ŞI FARINGITELE ACUTE

Prof. Univ. Dr. Monica Luminița Luminos, Conf. Univ. Dr. Gheorghiță Jugulete,
As. Univ. Dr. Angelica Vișan

1. DEFINIŢIE

Anginele acute sunt inflamaţii produse de virusuri, bacterii sau fungi, localizate la nivelul orofaringelui, amigdalelor palatine, vălului palatin, stâlpilor amigdalieni şi a inelului limfatic Waldeyer, determinând astfel diverse forme clinice de boală: amigdalite, rinofaringite, faringo-amigdalite etc.

Faringita este o inflamaţie a orofaringelui, care se întinde de la pilierii anteriori până la peretele posterior faringian.

Stomatita este o afectare a mucoasei bucale situate în faţa pilierilor anteriori.

Angina acută constă în inflamaţia de etiologie infecţioasă a orofaringelui care afectează şi amigdalele (amigdalită sau tonsilită).

Anginele şi faringitele, având o etiologie şi un algoritm de diagnostic şi tratament similare sunt de obicei tratate în acelaşi capitol.

2. ETIOLOGIE

2.1. Anginele de etiologie virală sunt cele mai frecvent întâlnite, reprezentând 60–75 % din totalitatea cazurilor de angine acute. Virusurile cele mai frecvent implicate sunt:

- Rinovirusurile
- Coronavirusurile
- Adenovirusurile
- Virusurile paragripale
- Virusurile gripale tip A şi B
- Virusul sincițial respirator (VSR)
- Virusul Epstein-Barr (EBV), în timpul mononucleozei infecțioase
- Enterovirusurile (ECHO, Coxsackie)
- Virusurile Herpes simplex tip 1 şi 2 (HSV1 şi 2)
- Virusul citomegalic (CMV)
- HIV (în timpul primoinfecției HIV)

2.2. Anginele de etiologie bacteriană sunt mai rar întâlnite decât cele virale, reprezentând 25 – 30 % din totalitatea cazurilor de angine acute. Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt:

- Streptococul beta-hemolitic de grup A (90% din cazuri)
- Streptococi din grupul B, C
- Arcanobacterium (*Corynebacterium spp*)
- Stafilococul auriu
- Pneumococul
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Asocierea fuzo-spirilară (*Fusobacterium necrophorum si Borrelia vincentii*)
- Bacterii rar întâlnite: *Yersinia enterocolitica, Treponema pallidum, Corynebacterium diphteriae*, Leptotrix sp.

2.3. Anginele de etiologie micotică (fungică) sunt foarte rar întâlnite, fungii mai des implicaţi fiind:

- Candida spp.
- Aspergillus spp.
- Cryptococcus spp.

3. EPIDEMIOLOGIE

Morbiditatea prin anginele acute înregistrează valori crescute în sezonul rece al anului, când se produc mici epidemii de angine, mai ales în colectivităţile de copii (grădiniţe, şcoli, cămine etc.). Aglomeraţia şi igiena deficitară (inclusiv igiena bucodentară) favorizează creşterea incidenţei anginelor.

Sursa de infecţie este reprezentată de pacienţii bolnavi, mai ales copiii, care elimină agenţii patogeni prin secreţiile nasofaringiene în timpul tusei, strănutului sau vorbirii, atât în timpul perioadei de incubaţie cât şi în timpul perioadei de stare.

Calea de transmitere este predominant aerogenă şi mult mai rar prin obiecte contaminate.

Receptivitatea este universală, putând fi afectate toate persoanele care nu au trecut încă prin infecţia cu agentul etiologic respectiv.

Riscul de angină streptococică este maxim la copiii cu vârste cuprinse între 5-15 ani, este redus la copiii sub vârsta de 3 ani şi foarte redus după vârsta de 45 de ani.

Streptococul beta-hemolitic de tip A este responsabil de 10-25 % din anginele adultului şi de 25-40% din anginele copiilor.

Riscul de angină difterică este mare la persoanele nevaccinate sau incomplet vaccinate antidifteric, care provin din zone endemice (Africa de Nord, Asia, Europa de Est). Acest risc este important în populaţiile de emigranţi.

4. PATOGENIE

Mecanismul patogenic este diferit în funcţie de agentul etiologic implicat.

În **anginele acute virale**, majoritatea virusurilor acţionează direct asupra celulelor mucoasei nasofaringiene, determinând leziuni la acest nivel. Excepţie fac enterovirusurile şi anumite serotipuri de adenovirus, care acţionează prin intermediul mediatorilor (bradikinină, serotonină, interleukine etc.).

Virusurile se multiplică la nivelul ţesuturilor limfoide locoregionale (amigdale, inel Waldeyer, ganglioni limfatici, plăci Payer), de unde determină ulterior viremie şi diseminare la distanţă, fapt care poate conduce uneori la apariţia unor manifestări clinice la distanţă de faringe, cum ar fi exantemul, poliadenopatiile, meningita, encefalita, hepatita, enterocolita, pancreatita etc.

Infecţiile virale produc de obicei o afectare difuză a mucoasei sferei ORL şi a tractului respirator, în cadrul căreia sunt afectate amigdalele si faringele. Astfel, pacientul cu angină virală prezintă de obicei o simptomatologie polimorfă, în care pe lângă disfagie şi odinofagie sunt prezente şi rinoreea, strănutul, disfonia şi tusea.

În **anginele acute bacteriene** mecanismul patogenic este diferit, fiind uneori mediat prin intermediul unor toxine bacteriene, care pot determina apariţia de false membrane cu fibrină şi infiltrate inflamatorii la nivelul amigdalelor (streptococul beta-hemolitic de grup A, Corynebacterium diphteriae).

La capitolul *"Scarlatina"* va fi detaliat mecanismul patogenic prin care acţionează *Streptococul beta-hemolitic*.

Infecţia streptococică afectează de obicei cu predilecţie faringele şi amigdalele, fără a afecta şi restul tractului respirator, motiv pentru care pacientul prezintă de obicei febră, disfagie şi odinofagie, în absenţa rinoreei, strănutului, disfoniei sau tusei.

5. TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale anginelor sunt variabile în funcţie de agentul etiologic. Anginele acute se clasifică din punct de vedere clinic în următoarele categorii:

5.1. Anginele acute eritematoase sunt determinate atât de virusuri cât şi de bacterii. Cel mai frecvent implicate în anginele eritematoase sunt virusurile, iar dintre acestea mai des întâlnite sunt rinovirusurile, coronavirusurile, virusurile gripale, virusurile paragripale, virusul sincitial respirator şi adenovirusurile. Este de menţionat că marea majoritate a anginelor virale sunt angine eritematoase.

Bacteriile care pot produce angine eritematoase sunt: streptococul beta-hemolitic de grup A, streptococi de grup B, C, *Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae*.

Tabloul clinic al anginelor eritematoase se caracterizează prin:

- Febră, frisoane
- Durere locală (odinofagie)
- Durere la deglutiţie (disfagie)

- Iritaţie locală (senzaţie de usturime, disconfort)
- În anginele virale pot fi prezente concomitent: conjunctivită, rinoree, strănut, tuse iritativă, exantem.

Examenul clinic obiectiv evidenţiază:

- Faringe hiperemic, uneori granulos. Deseori, în anginele virale se observă microvezicule sau peteşii pe palat.
- Amigdale hipertrofice, congestionate, fără depozite albicioase.
- Secreţii nasofaringiene în cavum
- Limbă saburală. Ciclu lingual caracteristic este întâlnit numai în scarlatină (a se vedea capitolul *Scarlatina*)
- Adenopatii satelite, predominant laterocervicale în anginele virale şi subangulomandibulare în anginele bacteriene.

5.2. Anginele acute "albe", în care pe fondul eritematos al amigdalelor se observă nişte depozite albe. Ele se pot clasifica în:

5.2.1. Anginele acute eritemato-pultacee sau pultacee sunt determinate de obicei de bacterii (streptococi, stafilococi, fusospirili). Singurul virus care poate produce o angină albă este virusul Epstein Barr, care determină mononucleoza infecţioasă, din tabloul clinic al căreia face parte de obicei şi o angină albă.
Aspectul clinic este asemănător anginelor eritematoase, având în plus la examenul clinic local nişte depozite purulente ("pultacee"). Adenopatiile sunt evidente, fiind localizate în special submandibular, iar în absenţa tratamentului adecvat cu antibiotice ele pot evolua către adenită şi adenoflegmon.

În funcţie de particularităţile depozitelor albe, acest tip de angine se poate subclasifica în:

- *Anginele foliculare* – în care foliculii limfatici amigdalieni sunt inflamaţi şi prezintă în submucoasă nişte depozite albicioase, care nu pot fi detaşate cu spatula. Acest subtip de angine este de obicei produs de virusurile Epstein Barr (în cursul mononucleozei infecţioase) şi foarte rar de virusul citomegalic (CMV).
- *Anginele criptice* – în care depozitele albe sunt situate în interiorul criptelor amigdaliene, fiind alcătuite din secreţii purulente, detaşabile cu spatula. Amigdalele sunt mult mărite de volum, criptice şi intens eritematoase. Acest tip de angină este de obicei produs de streptococul beta hemolitic de tip A.

  În cadrul anginelor criptice există un tip aparte de angină, rar întâlnită, produsă de *Leptothrix buccalis,* care se carcaterizează prin apariţia unor depozite abe, dure ("calcare"), punctiforme, bine inclavate în profuzimea criptelor amigdaliene, greu detaşabile, care pot fi extrase numai cu penseta. *Leptothrix buccalis,* mult timp încadrat taxonomic la fungi, este azi considerat o bacterie gram negativă, anaerobă, nesporulată, filamentoasă, prezentă în cavitatea bucală.
- *Anginele candidozice* sunt de obicei asociate cu stomatitele candidozice şi sunt produse de *Candida albicans*. Pe un fond intens eritematos al mucoasei buco-faringo-amigdaliene se observă depozite albe dispersate pe întreaga mucoasă bucală (limbă, mucoasă jugală, pilieri şi amigdale).

5.2.2. Anginele pseudomembranoase sunt întâlnite în difterie, mononucleoza infecţioasă şi mult mai rar în infecţia cu streptococul beta-hemolitic de grup A.

- *Angina pseudomembranoasă din difterie* se caracterizează prin apariţia de depozite groase de fibrină ("pseudomembrane"), ce acoperă suprafeţe întinse din amigdale şi pilieri, de culoare alb-cenuşie, foarte aderente la o mucoasă amigdaliană intens eritematoasă, greu detaşabile, care lasă mucoasa sângerândă după detaşare, după care se refac şi se extind rapid, acoperind inclusiv lueta. În difterie, angina se însoţeşte de febră, stare toxică şi adenopatii importante (a se vedea capitolul *Difteria*).
- *Angina pseudomembranoasă din mononucleoza infecţioasă*, în care falsele membrane sunt mai puţin extinse, mai puţin aderente, mai subţiri, respectă lueta şi se însoţesc de febră, poliadenopatii, hepatosplenomegalie şi uneori exantem rubeoliform. Pseudo-membranele apar prin suprainfecţie bacteriană cu stafilococ sau streptococ pe fondul infecţiei virale (EBV), ca urmare a scăderii apărării locale.

5.3. Anginele acute veziculoase sunt în marea majoritate a cazurilor virale, mai frecvent implicate fiind virusurile herpetice (HSV 1, 2) şi enterovirusurile (Coxsackie A10, A16, Enterovirusul 71).

La examenul clinic local se evidenţiază un enantem însoţit de leziuni veziculoase izolate sau „în buchete" la nivelul faringelui, palatului, mucoasei bucale şi mai rar la nivelul limbii. Leziunile au o evoluţie autolimitantă pe parcursul a 5-7 zile, lasă mici eroziuni superficiale, foarte dureroase, cu lizereu eritematos, acoperit cu exudat cenuşiu – gălbui.

- ***Herpangina*** este determinată de virusul Coxsackie A, afectează copiii şi apare sub forma unor epidemii estivale. Ea se carcaterizează prin febră, hiperemie faringiană, pe fondul căreia se observă microvezicule pe palat, înconjurate de un lizereu eritematos. Termenul de *"herpanginâ"* pretează la confuzii cu cel de angină herpetică (primoinfecţia cu HSV1), aceasta din urmă având însă predominant aspectul unei gingivostomatite herpetice, care poate afecta în mod secundar şi faringele. Deseori, diferenţierea clinică între cele 2 entităţi este dificilă.
- ***Boala mâinilor, piciorelor şi gurii*** asociază febră, angină, stomatită veziculoasă şi elemente eruptive papuloveziculoase la nivelul palmelor şi plantelor. Ea este produsă de virusul Coxsackie A16, afectează în special copiii mici şi are o evoluţie autolimitantă în 7 zile.

5.4. Anginele acute ulcerative sunt caracterizate prin prezenţa unor ulceraţii superficiale la nivelul vălului palatin, faringelui şi amigdalelor pe fondul unei hiperemii a mucoasei buco-faringiene. Sunt descrise trei forme clinice de angină ulcerativă:

- ***Angina ulcerativă asociată primoinfecţiei HIV***, care se asociază cu febră, astenie fizică, poliadenopatie, diaree.
- ***Angina Duguet*** din febră tifoidă, care constă în apariţia de mici ulceraţii pe pilierii anteriori în contextul existenţei unor criterii epidemiologice, clinice şi de laborator sugestive pentru febra tifoidă (a se vedea capitolul *Febra Tifoidă*).
- ***Angina din febra aftoasă***
- ***Şancru de inoculare amigdalian din sifilis*** constă într-o ulceraţie superficială, nedureroasă, cu baza îndurată, însoţită de o adenopatie satelită homolaterală nedureroasă.

5.5. Angine ulcero-necrotice şi ulcero-gangrenoase unde se încadrează următoarele forme clinice:

5.5.1. Angina Plaut – Vincent este produsă de o asociere bacteriană fuzo – spirilară compusă din bacili gram negativi fuziformi care aparţin genului *Fusobacterium necrophorum* şi nişte spirili din genul *Borrelia Vincentii*. Ea se caracterizează printr-o ulceraţie amigdaliană unilaterală profundă, acoperită cu false membrane purulente cenuşii, cu miros fetid, însoţită de o adenopatie homolaterală sensibilă şi de febră moderată. Apare mai frecvent la adulţii şi tinerii cu igienă dentară precară şi se complică uneori cu abces periamigdalian sau cu mediastinită.

Una din complicaţiile de temut ale anginei produse de *F. Necrophorum* este sindromul *Lemierre*, care este consecinţa unei tromboflebite septice a venei jugulare, apărute prin contiguitate de la o angină cu *F. necrophorum*, care se poate complica cu embolii septice pulmonare (infarct pulmonar) şi care uneori poate evolua către sepsis.

Din păcate, *F. necrophorum* nu creşte pe medii uzuale, ci numai pe nişte medii speciale pentru bacterii anaerobe, motiv pentru care cu siguranţă implicarea lui în angine este subestimată. În sindromul *Lemierre*, hemoculturile se pot pozitiva cu *F. necrophorum*.

Uneori, *F. necrophorum* poate pătrunde şi persista intracelular, în interiorul celulelor mucoasei, la adăpost de acţiunea beta-lactaminelor, fapt care favorizează recidivele şi impune asocierea unor antibiotice care se pot concentra intracelular (macrolide, clindamicina sau metronidazol).

5.5.2. Angina din infecţia cu bacilul cărbunos (cărbune sau antrax) apare după contactul cu animale bolnave sau produse provenite de la animale bolnave. Evoluţia este deseori letală. Clinic se manifestă prin ulceraţii amigdaliene unilaterale întinse şi leziuni necrotice acoperite de false membrane, aşezate pe o zonă de edem important, ce se extinde şi la peretele faringian, fapt ce poate antrena o insuficienţă respiratorie obstructivă. Acest tip de angină se însoţeşte de hipersalivaţie, halenă fetidă, stare generală foarte alterată, febră peste 40°C în platou, adenopatie satelită voluminoasă, unilaterală, edem supraiacent păstos, moale, indolor, acoperit de tegumente palide.

5.5.3. Angina Henoch este cauzată de streptococul beta-hemolitic de grup A în asociere cu bacterii anaerobe. Debutul clinic este brusc, cu febră înaltă, stare toxico – septică, iar la examenul clinic local se evidenţiază ulceraţii profunde şi neregulate la nivelul amigdalelor, ce progresează rapid şi se acoperă de depozite cenuşii şi false membrane.

5.5.4. Angina gangrenoasă este de obicei polimicrobiană, fiind determinată de asocieri de bacterii aerobe şi anaerobe: *Clostridium sp, Bacteroides funduliformis, Bacilul ramosus*. Evoluţia severă a acestei forme clinice

este determinată atât de agresivitatea agenţilor etiologici care secretă toxine, cât şi de apărarea locală deficitară a gazdei, fiind afectate în special persoanele imunodeprimate (imunodepresie congenitală sau dobândită, leucemii acute, boli hematologice şi oncologice aflate sub chimioterapie).
Deseori, o angină ulceronecrotică sau gangrenoasă bilaterală severă poate fi manifestarea clinică iniţială care va conduce la diagnosticul de leucemie acută limfoblastică sau de agranulocitoză.
Tabloul clinic cuprinde febră înaltă, frisoane, vărsături, diaree, colaps, puls filiform, stare de prostraţie, semne funcţionale faringiene (disfagie atroce, pareză de văl palatin cu voce nazonată, jetaj lichidian pe nas), halenă fetidă, salivaţie fetidă, prezenţa de secreţii muco-purulente şi fragmente de ţesuturi necrozate), adenopatii satelite gigante, cu periadenită ("gât proconsular").
La examenul clinic local se observă un placard necrotic ce acoperă amigdala şi vălul palatin, hiperemie intensă, leziuni de periarterită şi endoarterită obliterantă, necroză, hemoragii în zona ulcerată, cu menţinerea desenului lumenului vascular (care este rigidizat de inflamaţia periarterială). La locul leziunii există resturi de ţesut conjunctiv şi fibre musculare elastice. Leziunile au caracter necrozant, cu pierderi importante de substanţă la nivelul structurilor faringiene.

6. DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

6.1. Diagnosticul pozitiv în angine se bazează pe date: **epidemiologice, clinice şi de laborator.**

6.1.1. Diagnosticul epidemiologic se bazează pe identificarea sursei de infecţie şi a contactului cu pacientul sursă.

6.1.2. Diagnosticul clinic se bazează pe identificarea particularităţilor clinice specifice fiecărei forme clinice de angină (vezi subcapitolul 5 *"Tablou clinic"*).

6.1.3. Diagnosticul de laborator se bazează pe:

- ***Hemograma*** ajută la diferenţierea anginelor virale (unde întâlnim un număr normal de leucocite cu limfomonocitoză) de cele bacteriane (unde apare leucocitoză cu neutrofilie). Hemograma poate arăta modificări caracteristice mononucleozei infecţioase (leucocitoză cu limfomonocitoză si prezenţa de limfocite atipice cu aspect limfoblastoid). Alteori hemograma poate arăta modificări sugestive pentru o hemopatie malignă, aflată uneori în spatele unei angine ulceronecrotice.
- ***Examenul bacteriologic*** constă în evidenţierea agentului etiologic în exudatul faringian prin:
  - cultivarea şi izolarea agentului etiologic pe medii de cultură uzuale (pentru bacterii) sau pe culturi celulare (pentru virusuri);
  - evidenţierea unor antigene bacteriene prin teste rapide, cu ajutorul anticorpilor specifici. Evidenţierea antigenelor *Streptococului beta hemolitic grup A* prin teste rapide are specificitate de 90% şi sensibilitate de 95%, spre deosebire de cultură, care are specificitate şi sensibilitate de 50-60%. Testul rapid pentru streptococ se poate efectua în timpul consultaţiei, un test rapid pozitiv, confirmând etiologia streptococică şi impunând instituirea antibioticoterapiei.
- ***Teste serologice*:**
  - Pentru *Streptococul beta hemolitic grup A*, se poate măsura *titrul ASLO* (anticorpi antistreptolizină O), care are valoare diagnostică orientativă atunci când este mai mare de 250 UI/ml. Importanţa diagnostică a titrului ASLO a scăzut foarte mult în ultimele decenii, deoarece el poate rămâne crescut mult timp după o angină streptococică, neputând fi considerat deci un test diagnostic util pentru o angină acută. Titrul crescut ASLO poate fi util în diagnosticul complicaţiilor tardive poststreptococice, atunci când concomitent pacientul prezintă şi un sindrom inflamator biologic restant după un episod de angină streptococică avută în urmă cu câteva săptămâni. Este de menţionat că un titru ASLO crescut izolat (în absenţa unui sindrom inflamator biologic) nu este suficient pentru a diagnostica o complicaţie tardivă poststreptococică şi nu impune instituirea unei antibioticoterapii.
  - Pentru *confirmarea unei etiologii virale* se pot utiliza teste serologice specifice, pentru identificarea anticorpilor specifici IgM şi IgG împotriva virusurilor frecvent implicate în angine, prin reacţii serologice de tip ELISA şi mai rar prin reacţii serologice de tip HAI (Hem-Aglutinino-Inhibare), RFC (Reacţie de Fixare a Complementului) etc. Prezenţa anticorpilor IgM certifică o infecţie acută, recentă. Dacă testele serologice utilizate nu pot diferenţia anticorpii IgM de cei IgG, atunci sunt necesare seruri pereche, recoltate la interval de 2 săptămâni, cu

măsurarea în dinamică a titrului de anticorpi între cele 2 determinări. O creştere de 4 ori a titrului de anticorpi între cele 2 determinări sugerează o infecţie recentă cu virusul respectiv.

- Diagnosticul de *anginâ în cadrul unei mononucleoze infecţioase* este confirmat prin prezenţa anticorpilor IgM anti VCA-EBV (viral capsid antigen).

6.2. Diagnosticul diferenţial în angine ar trebui efectuat şi cu diverse cauze non-infecţioase de leziuni faringo-amigdaliene.

- o leziune buloasă amigdaliană sau de cavitate bucală poate sugera un pemfigus bulos, o boală Behcet, un lupus eritematos diseminat (LES) sau o boală Kawasaki.
- o ulceraţie amigdaliană cronică poate ascunde un cancer amigdalian.
- o angină ulceronecrotică sau gangrenoasă poate sugera debutul unei hemopatii maligne (leucemie acută limfoblastică) sau a unei agranulocitoze, motiv pentru care este necesară o evaluare hematologică.

Criteriile de diagnostic diferenţial între o angină virală şi una bacteriană sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Criteriile de diagnostic diferenţial între o angina virală şi una bacteriană

	Angine virale	Angine bacteriene (streptococice)
Semne generale	Subfebrilitate Stare generală bună	Febră înaltă, cefalee Stare generală alterată
Semne locale	Odino-disfagie discretă Rinoree, strănut, tuse, disfonie Angină eritematoasă (cu excepţia anginei din mononucleoza infecţioasă, produsă de EBV) Eritem discret faringo-amigdalian. Prin transparenţa mucoasei se văd vasele din submucoasă Amigdale uşor hipetrofiate Microvezicule, peteşii pe palat Fără sialoree Adenopatie predominent laterocervicală	Odino-disfagie intensă Fără rinoree, strănut, tuse, disfonie Angină eritematoasă, pultacee, pseudo-membranoasă sau ulceronecrotică Eritem intens faringo-amigdalian "roşu ca flacăra". Nu se văd vasele din submucoasă Amigdale mult hipetrofiate, cu eritem intens şi deseori cu depozite pultacee Absenţa microveziculelor, peteşiilor pe palat Sialoree Adenopatie predominent submandibulară
Paraclinic	Număr normal de leucocite Absenţa sindromului Inflamator biologic Dg etiologic dificil (serologic)	Leucocitoză cu neutrofilie Sindrom Inflamator biologic important Exudat faringian –streptococ beta-hemolitic grup A Test rapid pozitiv pentru streptococ Titru ASLO crescut
Evoluţie	Autolimitantă	Severă, cu complicaţii în absenţa tratamentului antibiotic
Tratament	Simptomatic	Antibiotic

7. PROGNOSTIC. COMPLICAŢII

Prognosticul anginelor depinde de agentul etiologic, de forma clinică de boală şi de statusul imun al pacientului, fiind în general favorabil, cu excepţia anginelor ulceronecrotice, gangrenoase şi flegmonoase.

Complicaţiile anginelor bacteriene se pot clasifica în:

a. Complicaţii precoce sau toxice datorate eliberării unor cantităţi mari de toxine bacteriene. Ele pot surveni în primele zile de evoluţie ale unei infecţii cu streptococ beta-hemolitic de grup A secretor de toxina eritrogenă (în scarlatină) sau cu *Corynebacterium diphteriae* (în difterie). Dintre complicaţiile toxice, mai frecvent raportate sunt:

- hepatită toxică;
- erupţie severă, hemoragică;
- artrită toxică;
- miocardită toxică;

- glomerulonefrită toxică;
- meningită, encefalită toxică
- sindromul şocului toxic streptococic

b. Complicaţii medii sau septice, care survin în timpul perioadei de stare a anginei şi se datorează extinderii locoregionale a infecţiei:

- ***Flegmonul amigdalian şi periamigdalian***, care apare mai frecvent la copiii de vârstă şcolară şi este unilateral. Amigdala inflamată bombează în cavitatea bucală, fiind împinsă către linia mediană şi către amigdala opusă, antrenând odată cu ea şi lueta. Examenul local arată îngustarea şi asimetria istmului faringian. Clinic se manifestă prin debut brusc cu: febră înaltă, dureri vii la deglutiţie, masticaţie imposibilă, voce nazonată şi stinsă, trismus, hipersalivaţie, dificultăţi respiratorii prin propagarea edemului la laringe (edem glotic) până la insuficienţă respiratorie obstructivă cu asfixie, adenopatie satelită importantă şi sensibilă la palpare.
- ***Flegmonul difuz al planşeului bucal*** (angina Ludwig) este produs de *Streptococul beta-hemolitic de grup A*, apare mai frecvent la imunodeprimaţi şi are o evoluţie severă. Deseori, etiologia este plurimicrobiană, la streptococ asociindu-se unele bacterii anaerobe (*Bacteroides fragilis* etc). Clinic, se caracterizează prin debut brusc, cu stare generală alterată, febră înaltă în platou, paloare, stare toxică, tahicardie, puls filiform, polipnee, delir. La examenul clinic obiectiv se evidenţiază un flegmon dur, difuz, nefluctuent, cu aspect de celulită flegmonoasă, care invadează spaţiile perilaringian, supraclavicular, carotidian, fapt ce poate conduce la asfixie. La incizia flegmonului se drenează o secreţie putridă şi fetidă. Angina *Ludwig* se poate complica cu condrita cartilajului laringian, disecarea planurilor musculare, tromboze ale vaselor cervicale mari, extindere către mediastin şi plămân, cu evoluţie către sepsis şi exitus.
- ***Flegmon retrofaringian*** manifestat prin febră, odinodisfagie extremă, dispnee, asfixie.
- ***Adenoflegmon submandibular*** manifestat deseori printr-un torticolis febril apărut după un episod de angină, care constă într-o adenopatie voluminoasă, foarte sensibilă la palpare, cu fenomene inflamatorii locale importante şi cu tendinţă la abcedare şi fistulizare în absenţa antibioticoterapiei.
- ***Tromboflebitele regionale***
- ***Sindrom Lemierre*** (sindromul angină - tromboflebită de vene jugulare - infarct pulmonar) constă în: febră, durere laterocervicală, durere toracică, dispnee şi tuse. Confirmarea suspiciunii clinice se face prin CT toracic şi ecografie doppler de vene jugulare.
- ***Celulite cervicale***
- ***Mediastinite***
- ***Otite supurate***
- ***Sinuzite supurate***
- ***Mastoidite***
- ***Pneumonii, bronhopneumonii***
- ***Sepsis***

c. Complicaţii tardive (imunologice sau alergice) generate de apariţia de complexe imune antigen-anticorp, care apar la 3-5 săptămâni după o angină acută. Aici se încadrează reumatismul articular acut, glomerulonefrita difuză acută, eritemul nodos, purpura Henoch Schonlein (a se vedea capitolul *Scarlatina*, subcapitolul sindroame poststreptococice).

d. Complicaţiile anginelor virale sunt mai rar întâlnite şi se pot clasifica în:

- Suprainfecţii bacteriene;
- Diseminarea infecţiei virale la distanţă: pneumonii, sinuzite, otite, meningită, encefalită;
- Complicaţii hematologice: anemie, trombocitopenie;
- Complicaţii neurologice: poliradiculonevrită, nevrită optică, mielite etc;
- Complicaţii digestive: hepatită, pancreatită, adenită mezenterică.

Deseori, anginele streptococice sunt recidivante, cauzele fiind reprezentate de: tratamentul antibiotic insuficient (subdozat, durata prea scurtă); internalizarea streptococilor în celulele mucoase faringiene, situaţie în care beta-lactaminele devin inactive; reinfecţia de la contacţii purtători de streptococ netrataţi; selectarea de tulpini rezistente la antibiotice.

8. TRATAMENT

8.1. Tratamentul simptomatic constă în:

- Antitermice (Paracetamol, Ibuprofen)
- Antialgice (Metamizol, Paracetamol)
- Dezinfectante orale

8.2. Tratamentul patogenic este indicat în anginele cu fenomene inflamatorii locale importante şi constă într-un tratament antiinflamator nesteroidian sau o corticoterapie de scurtă durată (Hemisuccinat de hidrocortizon sau Dexametazonă, intravenos, timp de 2-3 zile).

8.3. Tratamentul etiologic

Antibioticoterapia trebuie adaptată etiologiei şi formei clinice de boală.

Actualmente, antibioticoterapia este recomandată în special pentru anginele produse de streptococ beta-hemolitic de tip A, ea având următoarele obiective: scăderea duratei medii a simptomelor cu 3-4 zile; eradicarea infecţiei streptococice şi scăderea contagiozităţii pacientului pentru anturajul său; scăderea riscului de complicaţii postreptococice (în special a reumatismului articular acut).

Tratamentul etiologic trebuie adaptat etiologiei suspectate sau confirmate a anginei, astfel:

- **Angina streptococică**:
  - *Betalactaminele* rămân de primă intenţie:
    - Penicilină G (injectabil - im sau iv) sau Penicilina V (per os): 50.000 U/Kgcorp/zi la copil sau 3-6 milioane de UI/zi la adult, în 3-4 prize zilnice, timp de 10 zile.
    - Amoxicilina+acid clavulanic (injectabil sau per os, în funcţie de forma clinică): 50 mg amoxicilina / kgcorp/zi la copil sau 2 g amoxicilină / zi la adult, timp de 10 zile.
    - Cefalosporine de generaţia I sau a II-a, (injectabil sau per os, în funcţie de forma clinică), timp de 10 zile.

    Nu s-a descris rezistenţă a Steptococului beta-hemolitic grup A la penicilină.
    În formele clinice medii şi severe se poate începe tratamentul cu Penicilina G (injectabil) şi după ameliorarea clinică se poate continua cu Penicilina V (per os). Trebuie subliniat că penicilina V trebuie administrată obligatoriu înainte de masă (a jeune).
  - *Macrolidele* (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina) sunt utile în tratamentul anginelor în următoarele situaţii:
    - la pacienţii alergici la beta-lactamine (penicilină, amoxicilină).
    - atunci când se suspectează că pe lângă streptococ este implicat şi un stafilococ
    - în tratamentul anginelor refractare la tratamentul cu beta-lactamine din cauza fenomenului de internalizare a streptococului. Odată pătruns intracelular, în interiorul celulelor mucoasei faringiene, streptococul va fi la adăpost de acţiunea antibacteriană a betalactaminelor (care acţionează exclusiv în mediul extracelular).

  Claritromicina per os (1000 mg/zi la adult şi 15 mg/kg corp/zi la copil, în 2 prize pe zi, 10 zile) are avantajul că se concentrează bine intracelular şi acţionează şi asupra streptococilor "internalizaţi".
  Din păcate, rezistenţa la macrolide a streptococului beta-hemolitic de grup A este actualmente estimată a fi între 5 - 9%, motiv pentru care este necesară antibiograma.
- **Angina streptococică multirecidivantă** se tratează cu amoxicilină+acid clavulanic sau clindamicină. Vor trebui trataţi şi contacţii, pentru a evita reinfecţia.
- **Angina stafilococică** se tratează cu Eritromicină, Claritromicină sau Amoxicilină /Acid clavulanic sau Cotrimoxazol + Rifampicină. Trebuie subliniat că nu se recomandă antibioticoterapie sistemică pentru portajul faringian sau nazal (asimptomatic) de stafilococ.
- **Anginele fusospirilare** se tratează cu Penicilina G (3-6 milioane UI/zi la adult şi 100.000 UI/kg/zi la copil, în 3-4 prize zilnice, timp de 10 zile), asociată eventual cu metronidazol sau clindamicină. După tratamentul cu betalactamine există riscul de recădere din cauza persistenţei intracelulare a *F.necrophorum,* motiv pentru care poate fi utilă asocierea Penicilinei cu Metronidazol sau Clindamicină.
- **Anginele din hemopatiile maligne** vor fi tratate cu Amoxicilină+Acid clavulanic, Cefalosporine sau macrolide. Nu se vor utiliza sulfamidele sau cotrimoxazolul din cauza efectelor hematotoxice.
- În infecţiile cu **Bacteroides melaninogenicus** sunt indicate: Amoxicilină+Acid clavulanic, Clindamicina, sau Imipenemul.

- **Angina diferică** se tratează de primă intenție cu macrolide: eritromicină 30-50 mg/kg/zi sau claritromicină 15 mg/kg/zi, po, 7-10 zile.
- **Angina pseudomembranoasă din mononucleoza infecțioasă** (care apare prin suprainfecție bacteriană) se tratează cu macrolide: eritromicină 30-50 mg/kg/zi sau claritromicină 15 mg/kg/zi, po, 7 zile.
- **Angina cu virusul gripal** poate fi tratată cu Oseltamivir, per os 75 mg x 2/zi, timp de 5 zile.
- **Gingivostomatita și faringita herpetică** la imunodeprimați trebuie tratată cu Acyclovir per os, 400 mg x 5/zi, timp de 5 zile.
- **Candidoza bucofaringiană** poate fi tratată cu Fluconazol per os.

Sunt contraindicate administrările de antibiotice în infecțiile virale pure sau în cele micotice.

8.4. Tratament local: aplicații locale cu soluții antiseptice, cicatrizante (glicerină, gargară cu ceai de mușețel, apă bicarbonatată, tablete cu acțiune antiseptică etc.). Sunt contraindicate în tratamentul local: substanțele antiseptice iritante; penicilina G sau sulfamidele (sunt alergizante); badijonările cu petrol sau cu albastru de metilen sau cu violet de gențiană.

9. PROFILAXIE

9.1. Profilaxia nespecifică constă în niște măsuri generale:

- igienă personală și colectivă
- evitarea aglomerațiilor și contactului cu persoane bolnave
- educația medicală a populației.

Amigdalectomia este indicată la copiii cu episoade repetate de angină (mai mult de 5 episoade de angină pultacee/an) asociate cu valori persistent crescute ale ASLO.
În cazul sindroamelor post streptococice, profilaxia secundară cu Penicilina V sau Moldamin pe termen lung este actualmente discutabilă și interpretabilă, ea nemaifiind în prezent recomandată în multe din țările UE.

9.2. Profilaxia specifică se poate face prin imunizare activă (vaccinare) pentru etiologiile pentru care există un vaccin disponibil (vaccinarea antidifterică, vaccinarea antigripală).
La pacienții cu imunodepresii severe se poate face profilaxia anginelor herpetice cu Acyclovir.

Bibliografie

[1]. Alcaide AL, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. Infect Dis Clin North Am. 2006. 21:449-469.
[2]. Twefik TL, Al Garni M. Tonsillopharyngitis: Clinical highlights. J of Otolaryngology. 2005. 34:
[3]. Mostov PD. Treating the immunocompetent patient who presents with an upper respiratory infection: pharyngitis, sinusitis, and bronchitis. Prim Care. 2007 Mar. 34(1):39-58.
[4]. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure în Streptococcus pyogenes pharyngitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Dec. 137(6):851-857
[5]. [Guideline] Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease în the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2009 Mar 24. 119(11):1541-51.
[6]. Kalra MG, Higgins KE, Perez ED. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. Am Fam Physician. 2016 Jul 1. 94 (1):24-31.
[7]. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis în children: a systematic review. J Pediatr. 2012 Măr. 160(3):487-493.e3.
[8]. Centor RM, Allison JJ, Cohen SJ. Pharyngitis management: defining the controversy. J Gen Intern Med. 2007 Jan. 22(1):127-30.
[9]. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15. 55(10):1279-82.
[10]. Gerber MA. Diagnosis and treatment of pharyngitis în children. Pediatr Clin North Am. 2005 Jun. 52(3):729-47, vi.
[11]. Lemierre's syndrome, reemergence of a forgotten disease: a case report. Cases J. 2009 Mar 10. 2:6397.
[12]. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture în community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics. 2009 Feb. 123(2):437-44.

[13]. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012 Apr. 18 Suppl 1:1-28.
[14]. Patel NN, Patel DN. Acute exudative tonsillitis. Am J Med. 2009 Jan. 122(1):18-20.
[15]. Cohen JF, Cohen R, Levy C, et al. Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection în children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. CMAJ. 2015 Jan 6. 187(1):23-32.
[16]. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Glasziou PP, Del Măr CB, Heneghan CJ. Corticosteroids aş standalone or add-on treatment for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17. 10:CD008268.
[17]. Tasar A, Yanturali S, Topacoglu H, Ersoy G, Unverir P, Sarikaya S. Clinical efficacy of dexamethasone for acute exudative pharyngitis. J Emerg Med. 2008 Nov. 35(4):363-7.
[18]. Shephard A, Smith G, Aspley S, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges în patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. Int J Clin Pract. 2015 Jan. 69(1):59-71.
[19]. Pichichero M, Casey J. Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jun. 25(6):354-64.
[20]. Brook I. Overcoming penicillin failures în the treatment of Group A streptococcal pharyngo-tonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Oct. 71(10):1501-8.
[21]. Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure în streptococcal pharyngitis resulting în acute rheumatic fever. Pediatrics. 2012 Măr. 129(3):e798-802.
[22]. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MĂ. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis în children. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21. CD004872.
[23]. Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del Măr C, Glasziou P. Corticosteroids for pain relief în sore throat: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009 Aug 6. 339:b2976.
[24]. Wing A, Villa-Roel C, Yeh B, Eskin B, Buckingham J, Rowe BH. Effectiveness of Corticosteroid Treatment în Acute Pharyngitis: A Systematic Review of the Literature. Acad Emerg Med. 2010. 17(5):476-483.
[25]. Neville BW, Damm DD, Allen CA, Bouquot JE (2002). Oral & maxillofacial pathology (2nd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 141, 142. ISBN 0721690033.
[26]. Zaoutis, [edited by] Jeffrey M. Bergelson, Samir S. Shah, Theoklis E. (2008). Pediatric infectious diseases. Philadelphia: Mosby/Elsevier. ISBN 9780323076333
[27]. Yamada T, Alpers DH, et al. (2009). Textbook of gastroenterology (5th ed.). Chichester, West Sussex: Blackwell Pub. ISBN 978-1-4051-6911-0.
[28]. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE (2002). Oral & maxillofacial pathology (2nd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. pp. 253–284. ISBN 0721690033.
[29]. Treister NS, Bruch JM (2010). Clinical oral medicine and pathology. New York: Humana Press. pp. 20, 21. ISBN 978-1-60327-519-4

Capitolul 7. DIFTERIA

Conf. Univ. Dr. Cristiana Oprea

1. INTRODUCERE. DEFINIȚII

Difteria (D) este o boală infecțioasă acută transmisibilă, prevenibilă prin vaccinare, produsă de *Corynebacterium diphtheriae,* care determină fenomene inflamatorii severe la poarta de intrare (edem şi false membrane la nivelul faringelui, amigdalelor, mucoasei nazale) iar prin difuzarea în organism a exotoxinei difterice apar fenomene toxice generale severe (cardiace, nervoase şi renale) [1].

2. SCURT ISTORIC

Denumirea bolii provine din limba greacă, din cuvântul *"diphtheria"*, care înseamnă *"membrane"*.

Boala a fost descrisă prima dată de Hippocrate în secolul 4 î.e.n ca o angină cu membrane, ce determină sufocare şi deces.

În anul 1883, Klebbs a descris pentru prima oară agentul etiologic al D, iar în 1884 Loeffler a reuşit să cultive bacilul difteric pe un mediu de cultură special, care îi poartă numele.

În anul 1924, Ramon descoperă că încălzirea şi tratarea cu formaldehidă a toxinei difterice determină pierderea capacității toxice a acesteia, dar cu păstrarea puterii imunogene (de a induce producția de anticorpi). Această toxină inactivată se numeşte anatoxină [1].

Astfel, în 1930 apar primele imunizări în masă, iar țările din Europa de vest au demarat un program intensiv de vaccinare antidifterică a copiilor, care a condus rapid la scăderea incidenței şi mortalității prin difterie până aproape de zero.

Ultima epidemie de D (datorată unei acoperiri vaccinale insuficiente) a fost descrisă în fostele state ale Uniunii Sovietice, cu extindere în Europa de Est şi în unele zone ale Asiei [1]. Epidemii mai recente de D s-au înregistrat în anul 2003 în Haiti şi în taberele de refugiați din Afganistan.

3. ETIOLOGIE

C.diphtheriae este un bacil gram pozitiv, aerob, nesporulat, necapsulat, imobil, în formă de bastonaş cu capete îngroşate sau de halteră (figura 1). Dispunerea bacililor sub formă de palisadă, comparată cu literele chinezeşti, precum şi granulațiile metacromatice sunt mai bine observate pe frotiul realizat din culturi, decât din preparatul proaspăt [1] (figura 2).

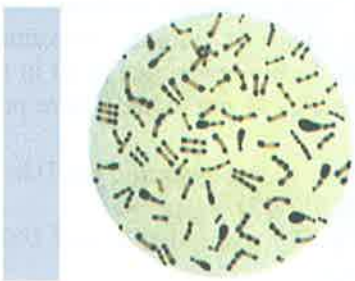


Figura 1

Figura 2

Bacil gram pozitivi, imobili, necapsulați, cu granulații metacromatice, dispus sub formă de litere chinezeşti
(https://www.cdc.gov/diphtheria/laboratory.html)

Bacilul difteric se cultivă pe medii de cultură speciale:

- Mediul *Loeffler* (cu telurit de K şi ser coagulat de bou), pe care formează colonii cenuşii
- Mediul O.C.S.T (Ou, Cistină, Ser coagulat de bou, Telurit de K)
- Mediul *Gundel -Tietz*

Pe mediul de cultură cu telurit de K se pot dezvolta 3 tipuri de colonii de *C. diphtheriae* (*gravis, intermedius şi mitis*), cu caracteristici biochimice diferite (rată de creştere diferită, capacitate diferită de a produce toxină) (figura 3).

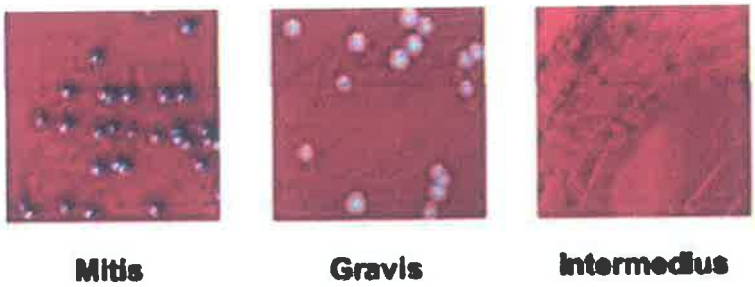


Figura 3. Tipuri de colonii de *C diphtheriae* *(după Todar's online textbook of bacteriology)*
***Mitis* - colonii negre cu periferie gri**
***Gravis* - colonii mari, gri**
***Intermedius* - colonii mici, cu tentă de la gri la negru**

Factorii de virulenţă pentru *C.diphtheriae* sunt exotoxina şi bacteriofagul beta lisogenic. Producţia de exotoxină depinde de existenţa acestui bacteriofag, ce conţine gena necesară codificării toxinei (tox^+). O tulpină netoxigenă poate fi convertită într-una toxigenă prin infectarea în laborator a bacteriei cu acest corinebacteriofag tox^+, dar procesul a fost observat şi în natură, fiind denumit lisogenizare [1, 4,6]. Capacitatea toxigenă a bacilului difteric poate fi evidenţiată în laborator prin testul *Elek*.

Tulpinile toxigene de *C.diphtheriae* provoacă mai frecvent angina difterică, iar tulpinile netoxigene produc mai des D cutanată. Ca urmare a generalizării vaccinării antidifterice, în Europa a scăzut masiv circulaţia tulpinilor de *C.diphtheriae* tox^+, acestea fiind înlocuite de tulpini tox^-, care sunt responsabile de infecţii ORL şi infecţii cutanate fără false membrane şi fără fenomene toxice sistemice. Tulpinile tox^- pot produce uneori bacteriemie, endocardite şi artrite.

Corynebacterium ulcerans a fost izolat de la animale (feline şi câini) şi poate produce o toxină similară cu cea produsă de *C. diphtheriae*. *C. ulcerans* este implicat în zoonoze, care se pot transmite accidental şi la om. Transmiterea interumană nu a fost demonstrată.

Corynebacterium pseudotuberculosis tox^- are tot rezervor animal, produce zoonoze ce se pot transmite accidental şi la om, plecând de la leziunile cutanate cronice ale animalelor.

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1. Incidenţă

Difteria este o boală foarte gravă, prevenibilă prin vaccinare, care la copiii sub 5 ani are o rată de mortalitate de peste 20%.

La ora actuală, incidenţa difterici în lume este strâns legată de nivelul acoperirii vaccinale antidifterice în populaţia ţării respective. În ţările dezvoltate, care au o foarte bună acoperire vaccinală, nu se mai raportează cazuri de D decât cu totul excepţional, acestea fiind de obicei cazuri de "import", survenite după călătorii în zone la risc. În centrele de imigranţi din ţările UE pot izbucni focare epidemice de D în rândul imigranţilor (care sunt de obicei nevaccinaţi sau incomplet vaccinaţi), focare ce se pot extinde către populaţia autohtonă, dacă aceasta are o acoperire vaccinală insuficientă.

Din cauza unui program de vaccinare deficitar, mai sunt raportate focare epidemice de D în unele ţări din Asia de Sud-Est, Africa, America Latină, insulele Caraibe şi fosta URSS [3].

În România, programul de eliminare a difteriei prin vaccinare DTP a fost iniţiat în anul 1961 şi nu au mai fost înregistrate cazuri de D în ultimele două decenii.

4.2. Rezervorul de bacili difterici este exclusiv uman (bolnavul de D sau purtătorul sănătos), prin urmare D este o boală exclusiv umană.

4.3. Calea de transmitere a bacilului difteric poate fi directă, aerogenă (secreţii respiratorii eliminate sub formă de picături Flugge prin tuse, vorbit, strănut) sau indirectă, prin contact cu suprafeţe sau alimente contaminate cu secreţii respiratorii sau prin contact cu exudate de la nivelul plăgilor cutanate infectate.

4.4. Poarta de intrare pentru bacilul difteric poate fi respiratorie sau cutanată.

4.5. Indicele de contagiozitate este crescut (70-90%) şi depinde de coexistenţa bacilului difteric cu bacteriofagul β lizogenic, care deţine genele ce codifică toxina difterică.
Pacienţii netrataţi pot fi contagioşi timp de 2-3 săptămâni. Purtătorii pot elimina bacilul difteric timp de peste 6 luni [7].

4.6. Imunitatea
Infecţia cu *C.diphtheriae* este slab imunizantă, boala nu conferă imunitate de lungă durată [1, 2, 3].
Imunizarea cu anatoxină difterică atenuează efectele locale şi sistemice ale toxinei, dar nu previne colonizarea locală cu *C. Diphtheriae.* Imunizarea poate conduce la scăderea ratei de portaj pentru tulpinile toxigene de *C. Diphtheriae*.

4.7. Receptivitatea este generală, boala putând afecta orice persoană nevaccinată antidifteric, care vine în contact cu un bolnav sau cu un purtător sănătos. Titrul protector de anticorpi anti-toxină difterică, capabil să prevină formele severe de D este de peste 0,1 UI/ml. Un titru aflat sub 0,01 UI/ml este neprotector.
Boala este mai frecventă în sezonul rece (iarna şi primăvara).
Evaluarea susceptibilităţii sau imunităţii la Difterie se face prin *testul Schick* şi constă în injectarea intradermică a unei cantităţi mici (0,1 ml) de toxină difterică purificată. Testul este negativ (pacient imun) dacă persoana are un titru minim protector de anticorpi antitoxici de peste 0,01 UI/ml. Rezultatul testului este pozitiv (pacient receptiv) dacă după 2-4 zile apare eritem şi indurație (> 10 mm) la locul injectării.

5. PATOGENIE

Poarta de intrare pentru *C. diphtheriae* este reprezentată de epiteliul ciliat al tractului respirator şi/sau de unele leziuni cutanate preexistente. Bacteria rămâne cantonată la nivelul porţii de intrare, unde se multiplică, având acţiune necrozantă. Apare şi un răspuns inflamator local, care împreună cu necroza tisulară favorizează formarea unui exudat, ce capătă treptat un aspect fibrinos, formând "pseudomembranele".

La nivelul leziunilor pseudo-membranoase se produce toxina (factorul primar de virulenţă al *C. diphtheriae*), care are capacitatea de a difuza în torentul sanguin, de unde va ajunge la ţesuturile ţintă (miocard, rinichi, SNC) [1].

Toxina difterică este formată din două fragmente: fragmentul A (partea activă) şi fragmentul B (partea de fixare la receptorii celulari specifici) - prin care aderă la suprafaţa celulei, favorizând astfel pătrunderea fragmentului activ A în celula gazdă (figura 4).

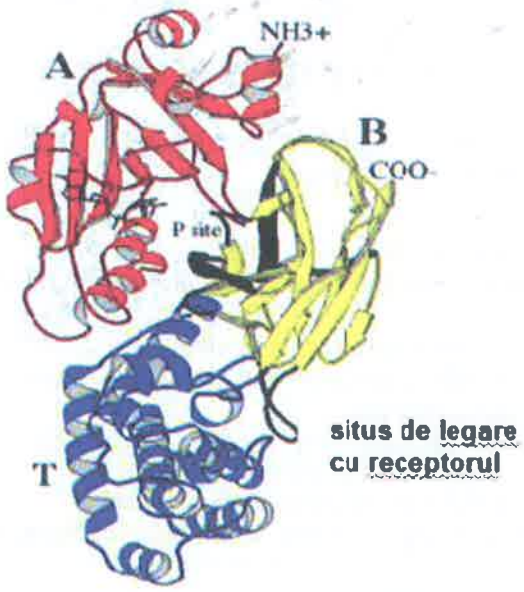


Figura 4. Exotoxina difterică *(după Todar's online textbook of bacteriology)*
A: domeniul catalitic, B: domeniul de legare, T: regiune hidrofobă

Prin intermediul fragmentului B se produce endocitoza toxinei în citoplasma celulară, cu ajutorul receptorului celular, iar segmentul A inhibă ireversibil sinteza proteică celulară prin inactivarea factorului de elongaţie 2 (EF-2). Astfel se pierde capacitatea de interacţiune dintre mRNA şi tRNA şi nu se mai pot adăuga noi aminoacizi la nivelul lanţurilor polipeptidice, fapt ce va provoca moartea celulară (figura 5). Acest fenomen apare exclusiv la celulele eucariote (care prezintă EF-2), el fiind absent la procariote [1, 2, 6].

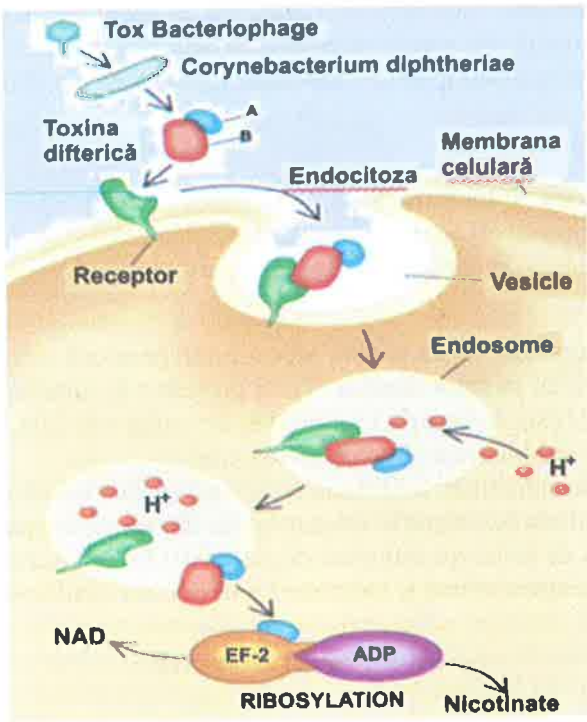


Figura 5. Mecanismul de acțiune a toxinei difterice
https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/diphtheria

Bacilii difterici care rămân cantonați la poarta de intrare vor produce exotoxină și în același timp vor favoriza formarea pseudomembranelor (membrane dense ce conțin fibrină, țesut necrotic, leucocite, eritrocite, celule epiteliale moarte, colonii bacteriene). Concomitent apare un edem important în țesutul subcutanat adiacent, cu risc adițional de obstrucție a căilor respiratorii superioare [1].

După difuzarea exotoxinei în interiorul organismului vor fi afectate în special țesuturile țintă: cordul (miocardită), sistemul nervos periferic (demielinizare) și rinichiul (necroză tubulară acută).

Toxina difterică este foarte puternică, doza letală fiind 0,1 μg/Kg. Se apreciază că o singură moleculă de toxină are capacitatea de a stopa sinteza proteică a unei celule în câteva ore [1].

6. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice în difterie depind de poarta de intrare a infecției. În zonele temperate cea mai frecventă manifestare clinică este angina difterică.

6.1. Angina difterică

Incubația este cuprinsă între 2-6 zile (extreme 1-10 zile)
Debutul este insidios, progresiv, cu episoade de subfebrilitate, astenie fizică extremă, cefalee, anorexie, greață și vărsături.
Pacientul acuză inițial disfagie și subfebră sau febră moderată.
În perioada de stare semnele generale de toxemie sunt importante: pacientul este palid, cu facies suferind, cu tahicardie, puls slab și hipotensiune arterială.
La examenul clinic se observă amigdale hipertrofice, hiperemice, iar după 24-48 ore se dezvoltă pseudomembranele, caracteristice pentru angina difterică (figura 6).

Falsele membrane din difterie au următoarele caracteristici:

- de culoare alb-cenușie sau brune (în funcție de stadiul necrozei locale și de conținutul hemoragic),
- consistente (ca un "*șorici*")
- foarte aderente
- sângerează la încercarea de detașare
- se refac rapid după detașare
- nu se dilacerează în apă
- au tendință la extensie, putând cuprinde pe lângă amigdale, faringele și lueta, palatul, fosele nazale și uneori întreg tractul respirator. Pseudomembranele cu extensie locală importantă reprezintă un factor de prognostic negativ, fiind asociate cu forme severe de boală.

- Pacientul prezintă un edem faringian intens, care se extinde în regiunea submaxilară şi cervicală şi se asociază cu adenopatie loco-regională importantă, predominant subangulomandibulară, conducând la aspectul de „*gât proconsular*" sau „*gât de taur*" (figura 7).

Figura 6. False membrane din Difterie
(Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Diseases)

Figura 7. Adenopatie loco-regională importantă-dureroasă, neaderentă (gât proconsular)
(CDC – Centers of Disease Control and Prevention)

Pacientul prezintă semne generale de toxemie, tegumente palide, tahicardie, puls slab şi hipotensiune arterială.

Evoluţia depinde de dinamica diseminării toxinei. În prima săptămână de boală apar fenomenele locale şi starea de toxemie, în săptămâna 2-3 apar complicaţiile cardiace, iar după a 4-a săptămână apar nevritele periferice.

Dacă tratamentul specific (serul antidifteric) se instituie precoce, angina regresează, temperatura se normalizează şi evoluţia este în majoritatea cazurilor favorabilă [3].

6.2. Difteria nazală

La pacienţii cu această formă de D se observă apariţia unor secreţii muco-purulente, sanghinolente şi pseudomembrane dispuse în special pe septul nazal. Simptomele sunt mai puţin zgomotoase, iar semnele de toxemie sunt minime [3].

6.3. Difteria laringiană (crupul difteric) şi difteria traheobronşică

Localizarea la acest nivel poate fi primară sau secundară unei infecţii faringiene extinse şi afectează mai frecvent copiii mici, care au un calibru redus al căilor respiratorii.

Iniţial apare disfonia, urmată de tuse, dispnee inspiratorie, cornaj şi stridor. Atunci când sunt afectate traheea şi bronhiile proximale, în urma efortului respirator important se produce cianoză, tiraj intercostal, supraclavicular şi substernal, cu utilizarea musculaturii accesorii în efortul respirator, fapt ce va conduce la epuizare. Iniţial vocea este răguşită, ulterior devine stinsă. În final, dacă nu se intervine de urgenţă prin intubarea pacientului sau traheostomie poate apărea asfixia şi exitusul [1].

6.4. Difteria cutanată

Localizarea cutanată este mai frecvent întâlnită în ţările în curs de dezvoltare şi la persoanele cu igienă precară. Leziunile cutanate din D apar mai frecvent la nivelul extremităţilor (la locul de inoculare) şi evoluează de la stadiul de veziculă spre pustulă, care apoi se ulcerează şi se acoperă de pseudomembrane. Iniţial leziunea este dureroasă, dar odată cu apariţia membranelor, durerea dispare. Dacă tulpina de *C. diphtheriae* este toxigenă, riscul de manifestări toxice sistemice este acelaşi cu cel din D cu poartă de intrare faringiană.

Deseori apar suprainfecții ale leziunii cutanate cu stafilococ sau streptococ. Pacienții se adresează medicului de obicei pentru o leziune veche, ce tinde să se extindă, fără a avea semne de vindecare [1, 3, 7] (figura 8).

Figura 8. Leziune ulcerată la nivelul membrelor superioare în Difteria cutanată
(CDC - Centers of Disease Control and Prevention)

6.5. Forme clinice mai rare de difterie: otică, conjunctivală, ano-genitală.

6.6. Purtătorii de bacili difterici sunt persoanele asimptomatice, care au culturi pozitive din exudatul faringian pentru *C. diphtheriae*

6.7. Formele clinice produse de tulpinile de *C diphtheriae tox* sunt de obicei cutanate, dar și la nivelul sferei ORL, unde produc rareori false membrane, dar ele pot determina uneori manifestări sistemice (bacteriemie, endocardite, artrite). Din punct de vedere al severității, formele clinice variază de la formele paucisimptomatice și simple angine eritematoase, până la formele maligne, cu evoluție rapid letală.

7. COMPLICAȚII

7.1. Obstrucția de căi respiratorii superioare reprezintă o complicație mecanică cauzată de pseudomembrane, edem și adenopatie. Ea poate apărea precoce în evoluția bolii.

7.2. Complicațiile cardiace sunt: miocardita diferică și tulburările de conducere sau de ritm cardiac (bloc atrio-ventricular sau disociere atrio-ventriculară).
Miocardita diferică se poate instala precoce, prin apariția unei insuficiențe cardiace la 1-2 săptămâni de la debutul bolii. Alteori, miocardita apare tardiv, atunci când leziunile de la poarta de intrare pot fi deja vindecate.
Afectarea cardiacă presupune un risc permanent de *deces subit*, motiv pentru care se impune o supraveghere clinică și EKG permanentă.

7.3. Complicații neurologice

- *Paralizia de văl palatin* este cea mai frecventă și mai precoce complicație neurologică, care apare în primele 15 zile de boală și se manifestă prin tulburări de deglutiție și fonație.

Ea se poate asocia cu alte *paralizii de nervi cranieni (III, VI, VII, IX, X)* și cu *paralizii ale musculaturii faringine, laringiene și ale musculaturii respiratorii*.

- *Paraliziile de membre* apar tardiv, după a 30-a zi de boală și pot fi difuze și extensive.
- *Paralizia ciliară* se manifestă prin vedere încețoșată din cauza paraliziei acomodării pupilare, dar cu păstrarea reflexului de acomodare la lumină.
- *Nevritele periferice* pot sa apară tardiv (în săptămâna 7-10 de boală), dar se remit complet după vindecarea bolii.

Examinarea LCR arată o disociație albuminocitologică, comparabilă cu cea din sindromul Guillain Barre.

7.4. Complicații renale
Nefrita toxică în focar se manifestă prin proteinurie, hematurie și insuficiență renală acută oligo-anurică.

7.5. Alte complicații: encefalita, infarctul cerebral, embolia pulmonară.

8. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii epidemiologice, clinice şi de laborator.

8.1. Datele epidemiologice sugestive pentru difterie sunt: absenţa vaccinării antidifterice sau vaccinare incompletă, contact cu un bolnav cu D, călătorie în zone endemice (Asia, Africa, fosta URSS).

8.2. Date clinice sugestive pentru difterie: angina cu false membrane, semne de toxemie (a se vedea subcapitolul *"Manifestări clinice"*).

8.3. Datele de laborator care ajută la confirmarea diagnosticului clinic de difterie sunt:

- *Leucocitoză cu neutrofilie* şi cu devierea la stânga a formulei leucocitare.
- *Izolarea şi identificarea bacilului difteric în exudatul faringian / nazal sau în leziunile cutanate* prin efectuarea de frotiuri colorate Gram şi de culturi pe medii speciale (*Loeffler*). Atunci când se suspicionează clinic o D, clinicianul trebuie să prevină laboratorul asupra acestei suspiciuni, în vederea utilizării de medii de cultură speciale. Antibiograma este necesară din cauza creşterii ratei de rezistenţă a bacilului difteric la beta-lactamine. În laboratoarele moderne şi specializate, bacilul difteric poate fi identificat şi prin *PCR-multiplex* sau prin spectrometrie de masă (*MALDI-TOF*).
- *Demonstrarea capacităţii de toxigeneză a bacilului difteric* se poate face prin inoculare la cobai, culturi de ţesuturi sau prin testul de imunoprecipitare în gel (testul *Elek*). Pentru identificarea genei care codifică toxina diftrică se pot efectua teste de biologie moleculară de tip PCR.
- *Determinarea titrului de anticorpi antitoxina diftrică din serul pacientului*, înainte de administrarea serului antidifteric. Un titru de anticorpi sub 0,01 UI/ml arată absenţa protecţiei.

Criteriile de diagnostic pozitiv în difterie conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) sunt prezentate în tabelul 1.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin prelevarea de secreţii faringiene/nazale/cutanate şi efectuarea de frotiuri şi culturi pe medii speciale. De menţionat că o cultură se pozitivează în 6-12 ore de la inoculare.

Tabelul 1. Criterii de diagnostic pozitiv în difterie, conform OMS

Caz suspect	Rinofaringită sau amigdalită sau laringită cu pseudomembrane
Caz probabil	Caz suspect plus unul sau mai multe din următoarele elemente: • contact recent cu un caz confirmat (< 2 săptămâni) • stridor • edem al regiunii cervicale • şoc toxinic • peteşii • insuficienţă renală • miocardită (până la 6 săptămâni de la debut) • paralizii de nervi cranieni
Caz confirmat	Caz probabil plus izolarea unei tulpini toxigene de *C diphtheriae* sau creşterea de cel puţin 4 ori a titrului de anticorpi antidifterici (în absenţa vaccinării).

9. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL AL ANGINEI DIFTERICE

Diagnosticul diferenţial al anginei difterice trebuie făcut cu:

- *Angina streptococică*, care are o faringită mai evidentă, are febră cu valori mai mari şi o disfagie intensă.
- *Angina din mononucleoza infecţioasă*, la care pseudomembranele nu au tendinţă la extensie, afectează doar amigdalele şi respectă lueta. Mucoasa nu sângerează la decolarea pseudomembranelor.
- *Angina fuzo-spirilară (Plaut - Vincent)*, care este de obicei unilaterală, se manifestă printr-o ulceraţie amigdaliană acoperită de un exudat alb-cenuşiu fetid, iar pe frotiul colorat gram se evidenţiază fuzospirili.

- *Angina luetică* se manifestă de obicei printr-o ulcerație amigdaliană unilaterală, cu baza indurată, indoloră și cu serologie de sifilis pozitivă.
- *Angina micotică*, care are depozite albe, detașabile.
- *Epiglotita / laringita supraglotică* (produsă de infecția cu *H. influenza)*, are un debut acut iar laringoscopia evidențiază o epiglotă eritematoasă, fără depozite albe sau pseudomembrane.
- *Angine neinfecțioase* - în leucemii, agranulocitoză, după ingestia de substanțe caustice [1, 3].

10. TRATAMENT

Orice pacient suspect de difterie necesită spitalizare obligatorie și de urgentă, de preferat într-un serviciu de ATI, cu izolare (timp de 6 săptămâni) și declarare nominală.

10.1. Administrarea de ser antidifteric

Pentru formele de difterie produse de tulpini toxigene de bacil difteric, administrarea de ser antidifteric este esențială și salvatoare pentru pacient.

Prin urmare, prima măsură terapeutică este administrarea de urgență, în primele 24-72 ore de la debut, a serului antidifteric heterolog (preparat pe cal), care conține anticorpi specifici antitoxină diftерică. Serul antidifteric va neutraliza toxina circulantă, dar nu va putea neutraliza toxina deja fixată de receptorii celulari.

Doza de ser variază în funcție de gravitatea formei clinice de la 15.000-25.000 UI până la 80.000 UI - 120.000 UI în formele severe și se poate administra pe cale intramusculară sau intravenoasă, după o testare prealabilă a sensibilizării la ser a pacientului și la nevoie, după efectuarea schemei de desensibilizare *Besredka* [5].

D este o boală puțin imunizantă și de aceea pacientii cu D trebuie să fie vaccinați, fiind necesară fie o imunizare completă antidifterică, fie o revaccinare în funcție de statusul vaccinal anterior.

10.2. Tratamentul etiologic

Antibioticele acționează asupra bacilului difteric aflat la poarta de intrare (faringiană sau cutanată), asigurând eradicarea infecției de la acest nivel, fapt care va opri formarea de false membrane și va elimina sursa de toxină diftерică. Macrolidele sunt considerate de primă intenție, deoarece prin inhibarea sintezei proteice bacteriene, vor reduce și producția de toxină diftерică [1, 5].

În D, antibioticele de elecție sunt macrolidele: eritromicină 40-50 mg/kc/zi (maxim 2g/zi) sau claritromicină 15 mg/kg/zi (1-1,5 g/zi), timp de 14 zile.

Se mai poate utiliza și Penicilina G 600.000 UI im sau iv la fiecare 12 ore. Inițial, se recomandă calea parenterală, ulterior, după ce pacientul poate înghiți, se poate continua antibioticoterapia per os, durata totală a tratamentului antibiotic fiind de 14 zile.

10.3. Tratamentul patogenic: corticoterapia

Corticoizii nu au efect asupra falselor membrane, motiv pentru care în cazul în care ele se extind și produc obstrucția căilor aeriene este indispensabilă intubarea sau traheotomia.

În crupul difteric, miocardită și formele hipertoxice se recomandă corticoterapie.

10.4. Vaccinarea antidifterică

Deoarece D nu lasă o imunitate naturală după boală, pacienții care se vindecă de D faringiană/cutanată trebuie sa primească în funcție de statutul vaccinal anterior, fie o vaccinare antidifterică completă, fie un rapel cu vaccinul DTP (diftero- tetano- pertussis) sau de vaccin DT (diftero-tetanic) la adulți și adolescenți [5]. Vaccinarea nu trebuie efectuată în același loc anatomic cu serul antidifteric.

11. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Prognosticul difteriei depinde de forma clinică, de localizare și mai ales de precocitatea instituirii seroterapiei.

Factorii de prognostic nefavorabil în D sunt: miocardita cu tahicardie paroxistică ventriculară, fibrilația atrială sau blocul atrio-ventricular, vârsta < 6 luni sau > 60 ani, angina pseudo-membranoasă extensivă, cu afectare laringiană și traheo-bronșică. [3].

Rata de mortalitate prin D la copiii sub vârsta de 5 ani este de peste 20%.

12. PROFILAXIE

12.1. Profilaxia colectivă

Măsura cea mai eficientă de prevenire a bolii este vaccinarea sistematică a populației infantile împotriva Difteriei – Tetanosului – Pertussis (DTP) și menținerea unei acoperiri vaccinale înalte în rândul copiilor.

Vaccinul antidifteric conține anatoxină diftерică (toxină diftерică care și-a pierdut capacitatea toxică, dar și-a păstrat capacitatea imunogenă).

Conform Calendarului național de vaccinări din România (actualizat în 2018), vaccinarea antidifterică cu anatoxină diftерică se face cu ajutorul unor vaccinuri polivalente, după următoarea schemă de vaccinare:

- **Primovaccinarea antidifterică** cuprinde 2 doze, administrate intramuscular la vârsta de 2 și de 4 luni a sugarului, sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)
- **O doză de rapel** la vârsta de 11 luni, tot sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)
- **O doză de rapel la vârsta de 6 ani** sub forma unui vaccin tetravalent: Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio inactivat.
- **O doză de rapel la vârsta de 14 ani**, sub forma unui vaccin Diftero-Tetanic (dT) sau Diftero-Tetano-Pertusis acelular (dTPa). De menționat că pentru adolescenți și adulți se utilizează vaccinuri care conțin o doză redusă de anatoxină diftерică (codificată cu "d" în loc de "D"), deoarece utilizarea dozei standard de anatoxină diftерică ("D") la adult se însoțește de reacții locale inflamatorii mai mari.

Ulterior, se recomandă efectuarea la adulți, la interval de 10 ani, a rapelurilor de vaccin Diftero-Tetanic (dT) cu doză redusă de anatoxină diftерică.

Este foarte importantă menținerea unei acoperiri vaccinale DTP înalte atât în populația infantilă, cât și la adulți.

12.2. Profilaxia individuală

12.2.1. Pacientul cu difterie trebuie internat obligatoriu în spital și izolat "respirator" până când vor exista 2 rezultate succesive negative la prelevatele faringiene recoltate după finalizarea antibioticoterapiei (în ziua 15 și 16). Se mai recomandă efectuarea unei determinări bacteriologice din exudatul faringian în ziua 30, pentru a putea diagnostica precoce o recădere. Pentru D cutanată se recomandă protecție mecanică prin acoperirea plăgii.

12.2.2. La contacții pacienților cu difterie:

- Se recoltează exudat faringian și nazal de la toți contacții apropiați ai pacientului din ultimele 7 zile și se efectuează frotiuri și culturi pe medii speciale pentru identificarea bacilului difteric. Dacă rezultatul exudatului faringian va fi pozitiv, atunci se va aplica aceeași conduită ca și pentru pacientul sursă.
- Antibioticoprofilaxia - se administrează "profilactic" la toți contacții cazurilor de D. Se recomandă eritromicină (30 mg/kg/zi) sau claritromicină (15 mg/kg/zi), timp de 7-10 zile.
- Se administrează un rapel vaccinal la toți contacții, cu adaptarea dozei de toxină diftерică în funcție de vârsta pacientului și a numărului de rapeluri în funcție de statusul vaccinal anterior.
- Cercetarea persoanelor din anturajul pacientului în vederea depistării unor persoane cu leziuni cutanate cronice, care pot reprezenta o sursă de infecție.
- În caz de infecție cu *C. ulcerans* se va căuta în anturajul apropiat un animal sursă (pisică, câine) și se vor efectua prelevări din leziunile cutanate ale animalului precum și un tratament adecvat animalului.

12.2.3. La purtătorii de bacili difterici se administrează eritromicină (30 mg/kg/zi) sau claritromicină (15 mg/kg/zi) sau penicilina G timp de 14 zile și se va efectua vaccinare antidifterică.

În caz de voiaj într-o zonă în care mai există încă focare epidemice de D (fosta URSS, Asia de Sud-Est) se recomandă efectuarea unui rapel Diftero-Tetano-Pertusis acelular, sub forma dTP (cu doza redusă de anatoxină diftерică) la adult sau DTP la copil (cu doză standard de anatoxină diftерică).

Bibliografie

[1]. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition, MacGregor RR, Corynebacterium diphtheria 205:2690-91

[2]. Levinson W, Review of Medical Microbiology and Immunology, Thirteenth Edition. McGraw-Hill Education, 2014.

[3]. Kasper D. L., Faucci A. S., Harrison's Infectious Diseases 18th Edition, Bishai WR, Murphy JR Diphteria and other infections caused by Corynebacteria and related species Chapter 42: 456-8

[4]. 4.Groman N.B. Conversion by corynephages and its role in the natural history of diphtheria. J Hyg (Lond). 1984 Dec; 93(3): 405–417.

[5]. 5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:13-15

[6]. 6. Todar's online textbook of bacteriology - http://textbookofbacteriology.net/diphtheria.html

[7]. 7. E Pilly. Maladies Infectieuses et tropicales. 26-e Edition, 2018. Cap 69. Diphterie, 347-349.

Capitolul 8. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Conf. Univ. Dr. Cristiana Oprea

1. INTRODUCERE

Mononucleoza infecțioasă (MI) denumită și „boala sărutului" sau „febra glandulară", este o boală infecțioasă transmisibilă, autolimitantă, produsă de virusul Epstein- Barr (EBV), care se caracterizează prin febră, angină, adenopatie și prezența de limfocite atipice în sângele periferic.

Boala a fost descrisă pentru prima dată sub denumirea de MI de către Sprunt și Evans în anul 1920. Ei au descris 6 cazuri ale unor adulți tineri, anterior sănătoși, care au dezvoltat febră, limfadenopatie și o stare de prostrație, asociate cu limfocitoză și prezența de limfocite atipice [1].

În anul 1964, Epstein a evidențiat niște particule asemănătoare cu herpesvirusurile la un pacient cu limfom Burkitt.

2. ETIOLOGIE

Virusul Epstein-Barr (EBV) numit și HHV4 (*Human Herpes Virus 4*) aparține familiei herpesvirusurilor umane, fiind încadrat în subfamilia *Gammaherpesviridae* alături de HHV8, acesta din urmă fiind cunoscut și sub numele de virusul asociat sarcomului Kaposi.

O caracteristică importantă a herpesvirusurilor este capacitatea lor de a determina infecții latente, care se pot reactiva la vârstnici sau în condiții de imunosupresie. Gama-herpesvirusurile determină infecții litice la nivelul celulelor epiteliale și fibroblastelor și pot rămâne în stare latentă în limfomononucleare [1]. În stadiul de latență, genomul viral al EBV se găsește în nucleul celulei infectate, dar nu este integrat în ADN-ul celulei gazdă [2].

Structura și particularitățile EBV

Structura EBV (figura 1) este similară herpesvirusurilor, fiind format dintr-un ADN dublu catenar, o nucleocapsidă icosaedrică, un înveliș proteic amorf și o anvelopă. Antigenele de suprafață ale EBV au stat la baza elaborării testelor serologice de diagnostic în infecția EBV. Cele mai importante antigene ale EBV sunt: VCA (*Viral Capsid Antigen*), EA (Early Antigen) și EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) [1, 2].

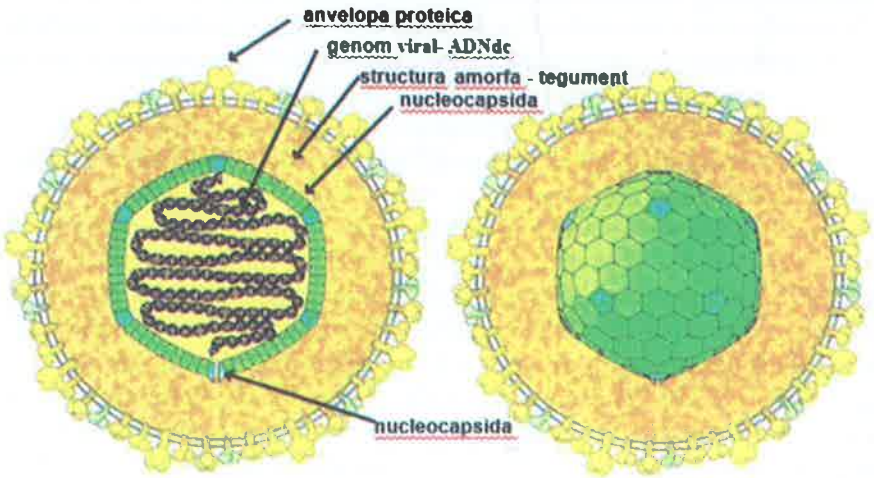


Figura 1. Reprezentarea schematică a structurii EBV

Principalele celule umane țintă pentru infecția EBV sunt limfocitele B.

Se cunosc două tulpini diferite ale EBV (A și B), care, deși nu pot fi distinse serologic, exprimă epitopi specifici, recunoscuți de limfocitele T citotoxice. O persoană poate fi infectată cu ambele tulpini virale.

EBV împreună cu HHV-8 sunt două virusuri capabile să inițieze fenomenul de oncogeneză virală în timpul fazei de latență a infecției, însă ele necesită o serie de adaptări pentru a nu fi detectate de către sistemul imun al gazdei.

EBV codifică o proteină care poate avea efect oncogen, stimulând în continuare prin mimetism molecular proliferarea celulară pe calea factorului activator nuclear NF-kB și a factorilor care semnalizează și activează transcripția genelor [1, 3].

EBV este un virus oncogen implicat în etiopatogenia limfomului Burkitt, a carcinomului nazofaringian și a unor limfoproliferări maligne survenite la pacienții imunodeprimați (post-transplant, infecție HIV etc).

3. EPIDEMIOLOGIE

EBV are răspândire universală, infecția simptomatică fiind întâlnită mai frecvent la adolescenți și adulții tineri (între 14 și 25 de ani).

Seroprevalența infecției EBV se corelează cu nivelul socio-economic al populației respective. În țările cu status economico-social precar și igienă deficitară, infecția cu EBV se produce în copilărie, fiind deseori asimptomatică. În țările cu standard economic înalt, infecția EBV afectează mai frecvent adulții, producând mononucleoza infecțioasă simptomatică.

Sursa de infecție este exclusiv umană și este reprezentată de persoanele cu infecții acute simptomatice sau asimptomatice. EBV se transmite în principal prin secrețiile oro-faringiene, de la o persoană cu infecție acută sau aflată în convalescență și mult mai rar în timpul reactivării virale. Alte căi mai rare de transmitere pot fi transfuziile de sânge și transplantul de măduvă sau de celule stem.

În copilărie, infecția EBV este de obicei asimptomatică și trece neobservată. Fiind o infecție ubicuitară, peste 90% dintre adulți prezintă anticorpi protectori IgG anti-VCA-EBV, ca urmare a unei infecții EBV subclinice, avute în copilărie sau adolescență [2].

Structura anvelopată a virusurilor herpetice nu le permite o supraviețuire îndelungată în mediul exterior [1].

EBV se transmite de obicei între adolescenți sau adulți tineri prin contact cu secrețiile salivare (contact intim, sărut), dar se poate transmite și de la un adult asimptomatic la copil.

Peste 90% din adulții cu infecție EBV asimptomatici pot excreta virusul prin secrețiile orofaringiene, dar excreția de EBV este mai prelungită la pacienții imunodeprimați [8].

4. PATOGENIE

Virusul EBV poate produce atât o infecție litică (replicativă), cât și una latentă.

După expunerea la saliva infectată, EBV va infecta și se va replica la nivelul epiteliului orofaringian (unde produce o infecție litică), după care infectează limfocitele B circulante, de unde se răspândește pe cale sanguină (figura 2). Proliferarea limfocitelor B și a limfocitelor T reactive duce la hipertrofia țesutului limfatic, exprimată clinic prin adeno-hepato-splenomegalie. Răspunsul imun al organismului este complex și presupune implicarea și coroborarea imunității umorale cu imunitatea celulară.

Activarea policlonală a limfocitelor B determină producerea de autoanticorpi. În timpul infecției acute, 1% din limfocitele B din sângele periferic sunt infectate cu EBV, iar raportul limfocitelor T CD4+/CD8+ este inversat. Procentul de limfocite T CD4+ descrește în timp ce se produce o proliferare clonală a limfocitelor T CD8+.

În timpul infecției acute 40% dintre limfocitele TCD8+ sunt îndreptate împotriva antigenelor EBV.

Limfocitele B cu memorie reprezintă rezervoarele de EBV din organism.

În infecția EBV, imunitatea celulară joacă un rol mai important decât cea umorală. În faza inițială a infecției, limfocitele T supresoare, celulele natural killer și limfocitele T citotoxice nespecifice au un rol important în controlul proliferării limfocitelor B infectate cu EBV. Mai târziu, pe parcursul infecției, antigenul nuclear al EBV (EBNA) și proteinele virale latente de membrană (LMP) vor fi recunoscute de către limfocitele T citotoxice, care vor distruge limfocitele B infectate cu EBV. Dacă imunitatea celulară este compromisă, celulele infectate cu EBV pot să reînceapă să prolifereze. În tumorile asociate EBV, LMP mimează un component al familiei receptorilor TNF (ex. CD40), transmițând semnale de creștere și proliferare [8].

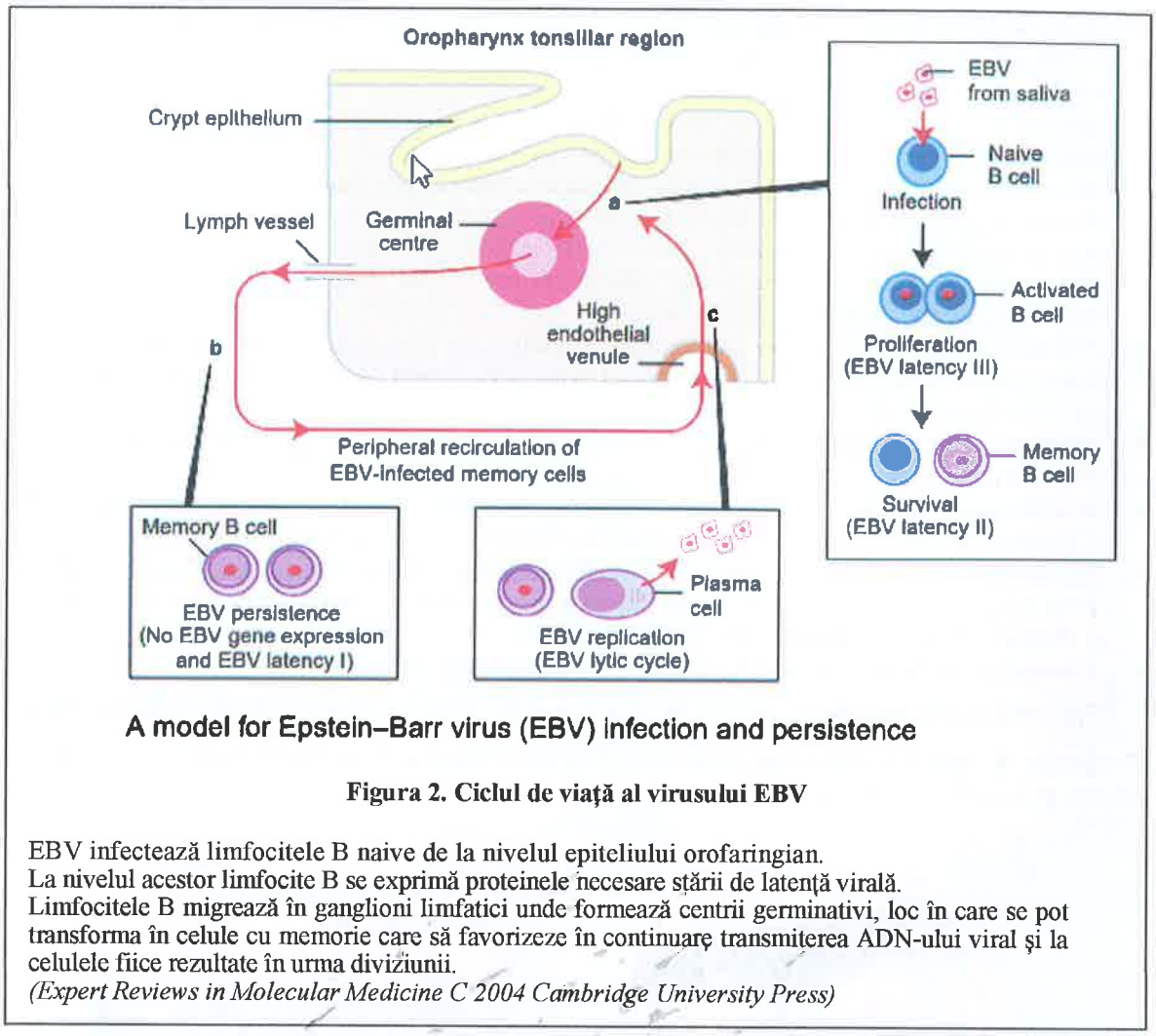


Figura 2. Ciclul de viaţă al virusului EBV

EBV infectează limfocitele B naive de la nivelul epiteliului orofaringian.
La nivelul acestor limfocite B se exprimă proteinele necesare stării de latenţă virală.
Limfocitele B migrează în ganglioni limfatici unde formează centrii germinativi, loc în care se pot transforma în celule cu memorie care să favorizeze în continuare transmiterea ADN-ului viral şi la celulele fiice rezultate în urma diviziunii.
(Expert Reviews in Molecular Medicine C 2004 Cambridge University Press)

În MI apare o limfocitoză masivă reactivă cu *limfocite atipice* - limfocite de dimensiuni mari, limfoblastoide, cu nucleu excentric şi citoplasmă abundentă şi intens bazofilă. *Limfocitele atipice* sunt constituite preponderent din limfocite T CD8+ citotoxice, sensibilizate împotriva limfocitelor B infectate cu EBV. S-a demonstrat că limfocitele atipice produc cantităţi importante de citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-1, IL-6) şi participă la conturarea tabloului clinic al MI, având un rol important în controlul proliferării celulare şi al replicării EBV [1, 4].

Răspunsul umoral a fost intens studiat, datorită utilităţii lui în diagnosticul serologic al MI. În faza iniţială a infecţiei EBV apare activarea policlonală a limfocitelor B, rezultând anticorpi împotriva antigenelor de suprafaţă (VCA, EA) de tip IgM, urmând ca în faza de convalescenţă să apară anticorpi anti EBNA.

În cazul infecţiei cronice, EBV reuşeşte să eludeze răspunsul imun agresiv din faza acută prin multiple mecanisme:

- Expresia unei proteine (BCRF1) care poate mima efectul inhibitor al IL-10 asupra secreţiei de IFN-γ din celulele mononucleare circulante [1].
- Expresia antigenului EBNA1 care conţine secvenţe repetitive de glicil-alanină, ce împiedică prelucrarea proteinei şi prezentarea ei ca epitop pe moleculele MCH I [1].

5. MANIFESTĂRI CLINICE

5.1. Perioada de incubaţie este variabilă, fiind cuprinsă între 30-50 de zile
Vârsta pacienţilor influenţează variabilitatea tabloului clinic. La copii, majoritatea infecţiilor EBV sunt asimptomatice sau îmbracă tabloul unei faringo-amigdalite acute. Copiii cu forme simptomatice sunt mai susceptibili la apariţia eruptiei, neutropeniei sau pneumoniei asociate infecţiei EBV [1]. La adolescenţi, în 75% din cazuri, infecţia EBV îmbracă tabloul unei mononucleoze infecţioase.

5.2. Debutul poate fi acut, dar deseori este precedat de o perioadă prodromală (3-5 zile) manifestată prin febră, cefalee, astenie fizică, mialgii, transpiraţii, inapetenţă şi stare de indispoziţie.

5.3. Perioada de stare durează 2-3 săptămâni şi se caracterizează prin următoarele semne şi simptome:

- *Febră* prelungită (1-2 săptămâni), cu valori care urcă până la 39-40° C. Ea este prezentă în peste 80% din cazuri.
- *Angină acută* care poate fi *pseudomembranoasă, foliculară* sau *eritematoasă*. Amigdalele sunt hipertrofice, hiperemice şi uneori se pot uni pe linia mediană. În 50 % din cazuri, la suprafaţa amigdalelor sunt prezente pseudomembrane, care respectă lueta (figura 3). Alteori angina are caracter de *angină albă foliculară*, cu depozite albe nedetaşabile, situate sub mucoasa amigdaliană. Uneori apar peteşii la limita dintre palatul dur şi moale şi un edem al luetei (figura 4). Odinofagia este unul dintre cele mai constante şi mai supărătoare simptome din MI. Angina are o evoluţie trenantă, nefiind influenţată de tratamentul cu antibiotice.
- *Poliadenopatia* este de obicei generalizată, simetrică, cu ganglioni mobili, uşor dureroşi la palpare. Sunt afectaţi în special ganglionii cervicali posteriori (figura 5). Ea este prezentă în peste 80% din cazuri şi persistă câteva săptămâni.
- *Splenomegalie* care atinge dimensiuni maxime în a 2-a săptămână de boală, fiind prezentă în peste 60% din cazuri.
- *Hepatomegalie* moderată şi sensibilă la palpare, însoţită de creşterea valorilor serice ale ALT şi AST („hepatită mononucleozică") este prezentă în peste 80% din cazuri. Icterul apare în 10-20% din cazuri.
- *Exantemul maculos sau maculo-papulos* predominant pe braţe şi trunchi, apare rareori spontan (în 5-10% din cazuri). De obicei rash-ul apare după administrare de ampicilină sau amoxicilină, fără a indica o viitoare intoleranţă la peniciline [1, 2] (figura 6).
- *Edemele palpebrale şi periorbitare* sunt observate în peste 30% din cazuri.

Pacientul acuză odinofagie, astenie, cefalee şi mai rar frisoane, dureri abdominale şi vărsături.

5.4. Perioada de convalescenţă este prelungită (2-4 săptămâni) şi constă în astenie fizică importantă şi persistentă, poliadenopatie, tulburări de concentrare.

Figura 3. Angina pseudo-membranoasă din MI
(colecţia Spital „Dr. Victor Babeş")

Figura 4. Enantem petesial la limita între palatul dur şi moale şi edem al luetei
(colecţia Spital „Dr. Victor Babeş")

Figura 5. Adenopatie laterocervicală, simetrică la adolescenţi cu MI
(colecţia Spital „Dr. Victor Babeş")

Figura 6. Erupţie maculo-eritematoasă dispusă pe toracele anterior şi posterior, apărută după administrarea de ampicilină, la un pacient tânăr cu MI
(colecţia Spital „Dr. Victor Babeş")

6. DIAGNOSTIC DE LABORATOR

6.1. Modificări hematologice

Pacientul cu MI prezintă **leucocitoză importantă** (12.000-18.000 leucocite/mm^3), uneori cu valori pseudo-leucemice (30.000-50.000/ mm^3), **cu limfo-monocitoză** (peste 50%), care atinge un vârf în săptămânile 2-3 de boală.

Un element definitoriu (dar nu patognomonic) este prezenţa de **limfocite atipice** (15-20% dintre limfocite) denumite şi virocite, „celule albastre", celule Downey sau mononucleare hiperbazofile (figura 7).

Ele sunt limfocite TCD8+ reactive la prezenţa limfocitelor B infectate cu EBV.

Limfocitele atipice au dimensiuni mari, citoplasma abundentă, hiperbazofilă, cu vacuole citoplasmatice şi cu nucleu polilobat. Ele au un aspect limfoblastoid, ceea ce creează deseori probleme de diagnostic diferenţial cu leucemiile limfatice acute.

Din cauza activării policlonale a limfocitelor B apare o sinteză excesivă de imunoglobuline, care va conduce la o uşoară **hipergamaglobulinemie serică**, asociată cu apariţia de **autoanticorpi** şi **complexe imune**.

În 60-90% din cazuri există o **neutropenie uşoară** (2000-3000/mm^3) şi o trombocitopenie uşoară.

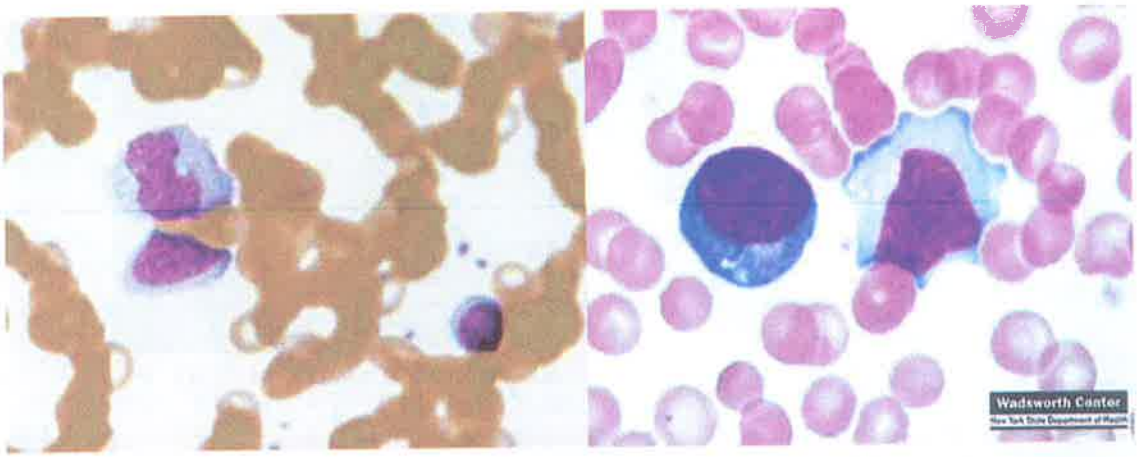


Figura 7. Limfocite atipice reactive la un pacient cu MI
(Harrison's infectious diseases, 2nd edition, pag 803)

6.2. Modificări biochimice:
- Citoliză hepatică moderată, cu creşterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (TGP, TGO, LDH) în peste 80% din cazuri (hepatita mononucleozică).
- Creşterea fosfatazei alcaline şi a bilirubinei serice sunt prezente în 40% cazuri.
- Uneori sunt decelate crioglobuline şi diverşi autoanticorpi.

6.3. Diagnosticul serologic

6.3.1. Teste nespecifice

Determinarea **anticorpilor heterofili (Testul Paul-Bunnell-Hăngănuţiu-Davidson)**

Este un test nespecific deoarece acest tip de anticorpi pot fi decelati şi în boala serului sau chiar la unele persoane sănătoase, la care în mod natural pot să apară anticorpii heterofili Forssman. Anticorpii heterofili sunt anticorpi detectabili faţă de antigene diferite de cele care au determinat apariţia lor. Aceşti anticorpi pot aglutina eritrocitele de oaie, vacă sau cal. Anticorpii heterofili din MI nu se adsorb pe extract de rinichi de cobai, dar sunt adsorbiţi pe hematiile de bou. Testul de adsorbţie *Paul-Bunnell-Hăngănuţiu-Davidson*, diferenţiază anticorpii din MI de cei din boala serului şi de cei de la persoanele sănătoase (tabelul 1).

Tabelul 1. Anticorpii heterofili - efectul adsorbţiei (testul Paul-Bunnell-Hăngănuţiu-Davidson)

	Aglutinare după absorbţie	**Aglutinare după adsorbţie**
Sursa serului	Rinichi de cobai	Hematii de bou
Mononucleoza infecţioasă	+++	-
Ser normal	-	+
Boala serului anticorpi Forssman	-	-

Un titru al anticorpilor heterofili crescut de ≥ 4 ori este sugestiv pentru o infecţie acută cu EBV la un pacient cu simptomatologie clinică sugestivă. Titrul de anticorpi heterofili este pozitiv în prima săptămană de boală la 40% dintre pacienţi, procent care creşte până la 80-90% în a 3-a săptămână de boală. Aceşti anticorpi de tip IgM pot să rămână detectabili între 3-12 luni după diagnosticarea MI. Anticorpii heterofili se detectează mai rar la copii sub 5 ani, la vârstnici şi la pacienţii cu MI asimptomatică.

Testul rapid *MONOSPOT* de aglutinare a hematiilor de cal după adsorbţia pe rinichi de cobai (figura 8) are o sensibilitate şi specificitate mai mare comparativ cu testul clasic de hemaglutinare *Paul-Bunnell-Hăngănuţiu-Davidson*, dar poate să dea reacţii fals pozitive la pacienţii cu boli de ţesut conjunctiv, limfoame maligne, hepatite virale şi malarie.

După apariţia testelor serologice specifice (IgM anti-VCA), utilizarea şi importanţa diagnostică a testelor care decelează anticorpii heterofili a scăzut semnificativ.

Figura 8. Test Monospot
pozitiv *negativ*

6.3.2. Teste specifice:

- **Anticorpii de tip IgM anti – VCA-EBV (Viral Capsid Antigen)** sunt prezenți la peste 90% dintre pacienți încă de la debutul MI şi pot fi decelați în primele 2-3 luni de boală, după care ei dispar. Prezența acestor anticorpi confirmă diagnosticul de MI.
- **Anticorpii de tip IgG anti – VCA-EBV** apar precoce şi persistă toată viața, fiind utili în a evalua expunerea anterioară la infecția cu EBV. Absența IgG anti-VCA arată că pacientul este susceptibil la infecția cu EBV.
- **Anticorpii de tip IgG împotriva antigenului nuclear al EBV (IgG anti-EBNA)** devin detectabili mai târziu în evoluția MI (după 3-10 săptămâni de la debutul simptomatologiei) şi persistă de-a lungul întregii vieți. Acești anticorpi pot lipsi la pacienții imunodeprimați sau la cei cu infecție cronică activă cu EBV (figura 9)
- **Anticorpii împotriva antigenelor precoce ale EBV (Early Antigen - EA) de tip difuz (IgG anti EA-D) şi de tip restrictiv (IgG anti-EA-R)** pot fi detectați precoce, după 3-4 săptămâni de la debutul MI şi dispar după câteva luni. Ei pot reapărea însă în timpul reactivărilor EBV sau în cazul apariției limfomului Burkitt sau a carcinomului nazofaringian.

Niveluri crescute de IgG anti-EA-D pot fi decelate la pacienții cu carcinom nazo-faringian şi la cei cu infecție cronică EBV activă. Prezența lor poate sugera şi o evoluție severă a bolii.
Pacienții cu limfom Burkitt african şi cei cu infecție EBV cronică activă pot avea niveluri ridicate ale anticorpilor IgG anti-EA-R. (tabelul 2)

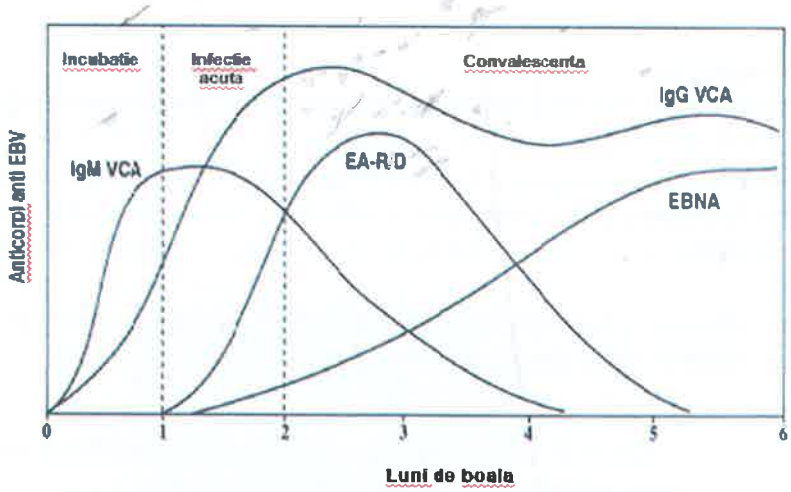


Figura 9. Imagine schematică a răspunsului în anticorpi specifici anti EBV:
IgM anti-VCA: anticorpi de faza acută.
IgG anti-VCA: anticorpi de tip IgG împotriva capsidei virale
EBNA – anticorpi împotriva antigenului nuclear al EBV
EA- R/D- anticorpi împotriva antigenului precoce (early) restrictiv (R) şi difuz (D)
http://virology-online.com/viruses/EBV.htm

Tabelul 2. Tabloul serologic în MI şi alte afecţiuni asociate EBV [8]

	Anticorpi heterofili	IgM anti VCA	IgG anti VCA	anti EA-D	anti EA-R	anti EBNA
Mononucleoza infectioasă	+	+	++	+	-	-
Convalescenţă	±	-	+	-	±	+
Infecţie EBV în antecedente	-	-	+	-	-	+
Reactivare EBV pe fond de imunosupresie	-	-	++	+	+	±
Limfom Burkitt	-	-	+++	±	++	+
Carcinom nazo-faringian	-	-	+++	++	±	+

6.4. Alte metode de diagnostic în infecţia EBV:
Detectarea ADN-EBV în lichidul cefalo-rahidian (LCR) prin metode de amplificare genică (PCR), la pacienţii cu infecţie HIV şi limfom cerebral.

7. COMPLICAŢII

În majoritatea cazurilor MI are o evoluţie benignă şi auto-limitantă, cu vindecare fără sechele.

Febra poate persista până la 10-14 zile de la debut. Evoluţia poate fi ondulantă, cu perioade de remisiune şi de recrudescenţă a simptomatologiei [1, 3].

Uneori pot apărea complicaţii hematologice, neurologice, obstrucţii de căi respiratorii superioare şi suprainfecţii bacteriene.

7.1. Complicaţii hematologice
Cea mai frecventă complicaţie hematologică este **anemia hemolitică autoimună** (AHA) cu aglutinine la rece (test Coombs pozitiv), care apare în 2-3% din cazuri în săptămâna 2-3 de boală şi evoluează rareori spre forme fulminante (anemie severă, hemoglobinurie, icter). Corticoterapia poate fi utilă pentru remiterea AHAI [1].
În MI mai pot apărea: trombocitopenie moderată (la 50% dintre pacienţi), posibil prin mecanism autoimun (anticorpi anti-trombocitari); neutropenie; pancitopenie; aplazie medulară şi sindrom hemofagocitic limfohistiocitar.
Uneori se produce şi un răspuns cu anticorpi nespecifici, cu apariţia de factor reumatoid, anticorpi antinucleari, anticorpi anti- fibră musculară netedă sau anti-trombocitari.

7.2. Complicaţii neurologice
Complicaţiile neurologice sunt rare (1% din cazuri) şi apar în primele 2 săptămâni de boală, putând reprezenta o modalitate de debut sau o formă unică de manifestare a infecţiei cu EBV.
Deşi reprezintă una dintre principalele cauze de deces în MI, afectarea SNC este în general benignă, îmbrăcând un tablou clinic de meningită, encefalită sau cerebelită cu ataxie cerebeloasă [1]. În LCR se decelează pleiocitoză limfocitară iar proteinorahia este normală sau uşor crescută. Uneori se detectează limfocite atipice în LCR. Infecţia cu EBV a mai fost asociată cu sindromul *Guillain-Barre*, paralizia facială *Bell*, mielita acută transversă, nevrite periferice şi psihoze.

7.3. Ruptura splenică
Este o complicaţie rară (0,2 % din cazuri), care se descrie în general la persoanele de sex masculin care fac eforturi fizice mari sau suferă traumatisme abdominale în convalescenţă şi se manifestă clinic prin durere abdominală intensă, iradiată în umărul stâng şi şoc hipovolemic. În aceste cazuri se recomandă splenectomia de urgenţă.

7.4. Obstrucţia de căi respiratorii superioare
Această complicaţie este rareori raportată şi se produce prin hipertrofia ţesutului limfoid de la nivelul amigdalelor, faringelui şi a întregului inel *Waldayer*.

7.5. Suprainfecţii bacteriene
După vindecarea anginei din mononucleoză, aproximativ 10% dintre pacienţi pot dezvolta o suprainfecţie faringiană bacteriană (de obicei streptococică). Mai pot apărea pneumonii, otite sau sinuzite prin suprainfecţie bacteriană.

7.6. Complicaţii rar întâlnite: miocardita, pericardita, insuficienţa hepatică acută, pneumonia cu revărsat pleural, nefrita interstiţială, vasculita, ulceraţiile genitale.

7.7. Alte afecţiuni asociate infecţiei cu EBV

7.7.1. Sindromul limfoproliferativ X-linkat (XLPD) este cunoscut şi sub numele de sindrom Purtilio sau *boala Duncan*. Este o boală recesivă, întâlnită la băieţii de vârstă mică (3-7 ani), la care infecţia acută cu EBV determină o evoluţie fatală prin hepatită fulminantă şi sindrom hemofagocitic. Există o mutaţie la nivelul unei gene din cromozomul X, care codifică o proteină necesară în activitatea limfocitelor T şi NK, fapt care se soldează cu incapacitatea LT de a dezvolta o citotoxicitate specifică anti-EBV. Boala se caracterizează printr-o proliferare limfohistiocitară importantă, care infiltrează ficatul şi organele limfoide. Evoluţia este prelungită, cu complicaţii severe (pneumonie severă, insuficienţă hepatică fulminantă, aplazie medulară) şi cu letalitate de peste 75%. Dacă decesul nu survine după infecţia acută, pacienţii dezvoltă rapid agamaglobulinemie, anemie aplastică, agranulocitoză sau după câţiva ani de la infecţia acută dezvoltă limfoame cu celulă B [1, 6]. Se poate încerca terapie cu anticorpi anti CD20.

7.7.2. Sindromul hemofagocitic asociat infecţiei cu EBV presupune infiltrarea organelor limfoide şi a măduvei hematogene cu limfocite B infectate cu EBV şi macrofage, cu producţia în exces de citokine proinflamatorii. Are un tablou clinic asemănător bolii Duncan, de care se deosebeşte prin absenţa mutaţiei de la nivelul cromozomului X. Acest sindrom răspunde favorabil la tratament cu imunosupresoare (corticoterapie, ciclosporină) [1, 6].

7.7.3. Leucoplazia păroasă a limbii este o manifestare a reactivării EBV la pacienţii cu imunodepresie, în special la cei cu infecţie HIV/SIDA. Se caracterizează prin apariţia de leziuni albe pe feţele laterale ale limbii şi pe mucoasa jugală, reliefate, neregulate, din care se izolează prin PCR ADN- EBV. Uneori, aceste leziuni se pot confunda cu leziunile de candidoză orală, acestea din urmă putându-se decola de pe limbă, spre deosebire de cele din leucoplazia păroasă a limbii [1] (figura 10).

7.7.4. Copiii seropozitivi HIV infectaţi cu EBV pot dezvolta o *pneumonie interstiţială limfoidă*, care se poate confunda uneori cu infecţia cu *Mycobacterium tuberculosis*. În ţesutul pulmonar se poate decela prin PCR ADN – EBV.

Figura 10. Leucoplazia păroasă a limbii la o tânăra cu infecţie HIV
(colecţia - Spital Dr. Victor Babes)

7.8. Limfoproliferări maligne şi cancere asociate infecţiei EBV

EBV este un virus oncogen, el fiind un promotor al proliferării celulare şi un factor etiopatogenic al unor forme de limfoproliferări maligne şi cancere survenite mai ales la pacienţii imunodeprimaţi [1].

7.8.1. Limfomul Burkitt este un subtip de limfom non-Hodgkinian cu limfocite B mici, foarte agresiv, care se asociază cu infecţia cu EBV în 15% din cazurile raportate în America şi în peste 90% din cazurile întâlnite în Africa. La aceşti pacienţi există niveluri înalte de anticorpi anti-EBV, iar tumorile tisulare conţin ADN-EBV. Clinic, limfomul *Burkitt* endemic (întâlnit în Africa) se caracterizează prin tumori maxilare la copiii mici şi uneori tumori abdominale la copiii mai mari. În zonele extraendemice, limfomul *Burkitt* se manifestă clinic prin adenopatii difuze şi hepatosplenomegalie.

7.8.2. Limfomul Hodgkin (forma cu celularitate mixtă şi cea cu depleţie limfocitară). Se apreciază că în 50% din cazuri se decelează ADN - EBV şi antigene EBV în celulele *Reed-Sternberg* din limfomul *Hodgkin*.

7.8.3. Carcinom nazo-faringian nediferenţiat (anaplastic) este mai frecvent întâlnit în sudul Chinei şi la eschimoşii din Alaska. Ţesuturile afectate conţin ADN-EBV şi antigene EBV. Factorii de mediu, factorii genetici şi infecţia EBV pot favoriza malignizarea. Carcinomul nazofaringian poate afecta orice zonă a mucoasei nazofaringiene, dar în majoritatea cazurilor afectează spaţiul postnazal.

7.8.4. Sindroamele limfoproliferative maligne post-transplant (PTLD)

Apariţia bolii limfoproliferative post-transplant medular sau de organe solide este de obicei asociată cu infecţia EBV (acută sau latentă). Implicarea EBV este favorizată de tratamentul imunosupresor necesar pentru prevenirea rejetului de grefă. Riscul de PTLD în transplantul de celule stem este mai mare în primele 5 luni; pentru transplantul de organe solide riscul se prelungeşte pe o durată mai lungă, proporţională cu durata tratamentului imunosupresor.

PTLD derivă din celulele primitorului în transplantul de organe solide şi din celulele donatorului în transplantul de celule stem [1, 7].

7.8.5. Sindroamele limfoproliferative maligne în cursul infecţiei HIV/SIDA

Se apreciază că riscul de limfoproliferări maligne la pacienţii cu infecţie HIV este de 40-225 ori mai mare decât la indivizii seronegativi HIV. Odată cu creşterea speranţei de viaţă a pacienţilor cu infecţie HIV ca urmare a utilizării unor terapii antiretrovirale eficiente, s-a remarcat o creştere semnificativă a procentului de pacienţi cu infecţie HIV care dezvoltă limfoproliferări maligne. Acestea sunt de obicei limfoproliferări monoclonale şi sunt asociate cu infecţia EBV în 40-60% din cazuri. Deseori ele sunt localizate la nivelul SNC.

7.8.6. Infecţia cronică activă cu EBV este o afecţiune cu evoluţie lungă (peste 6 luni), uneori letală, în care există titruri înalte de ADN-EBV în sânge şi titruri foarte înalte de anticorpi anti-EBV. De obicei se produce o afectare multiplă de organe, cu hepato-splenomegalie, limfadenopatie, pneumonie, pancitopenie. Transplantul alogenic de celule stem poate fi eficient dacă se efectuează precoce [1].

8. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Deşi în 90% din cazuri sindromul mononucleozic este cauzat de EBV, în 5-10% din cazuri el poate fi provocat de CMV.

Primoinfecţia CMV se poate manifesta printr-un sindrom mononucleozic, care apare la adulţi şi în care angina, splenomegalia şi limfadenopatia sunt mai rar întâlnite decât în MI.

Alte cauze mai rare de sindrom mononucleozic–like sunt: infecţia cu *Toxoplasma gondii*, primoinfecţia HIV, infecţia cu HHV6, infecţia cu virusuri hepatitice B şi C, reacţii de hipersensibilitate la unele medicamente [1, 9] (tabelul 3)

Tabelul 3. Criterii de diagnostic diferenţial în sindromul mononucleozic

Etiologie	febra	adenopatie	angina	limfocite atipice	Observaţii
EBV	+	+	+	+	
CMV	+	±	±	+	Febră cu durată mai lungă, vârsta înaintată, celule cu incluzii în "ochi de bufniţă" în biopsia din ţesut
HIV - sindromul retroviral acut	+	+	+	±	Rash difuz, ulcere orale şi genitale, meningită aseptică.

Toxoplasmoza	+	+	±	±	Contact cu pui de pisică, consum de carne crudă
HHV-6	+	+	+	+	
Angina streptococică	+	+	+	-	Fără splenomegalie
Hepatite virale	+	±	-	±	Transaminaze mult crescute
Rubeola	+	+	±	±	Rash maculo-papulos, fără splenomegalie
Limfom	+	+	+	+	Adenopatia este aderentă de planurile profunde şi dură la palpare
Medicamente: carbamazepina, sulfonamide, fenilbutazona, hidantoina	+	+	-	±	Poate să apară la orice vârstă

9. TRATAMENT

9.1. În MI nu există un tratament antiviral eficient asupra EBV.
Rolul terapiei antivirale este incert.
In *vitro*, EBV poate fi neutralizat de acyclovir, ganciclovir sau foscarnet, care inhibă ADN polimeraza virală, enzima ce se exprimă însă numai în faza litică a infecţiei EBV, care se desfăşoară la nivelul orofaringelui [1].
Utilizarea terapiei antivirale în MI nu a furnizat rezultatele aşteptate în controlul manifestărilor clinice, deoarece acestea se datorează în mică măsură replicării virale şi în mare măsură răspunsului imun împotriva limfocitelor B infectate.
Cu toate acestea, în formele severe de MI, ameninţătoare de viaţă, experţii recomandă terapie antivirală cu aciclovir (intravenos, 10 mg/kg/8h) în asociere cu corticoterapie şi cu gamaglobuline polivalente (intravenos, 0,5 mg/kg/zi, la fiecare 2 zile).

9.2. Tratamentul este simptomatic şi patogenic. Se administrează în general antitermice, analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene. Se indică de asemenea o terapie suportivă: repaus, hidratare, evitarea eforturilor fizice mari şi a traumatismelor abdominale.

9.3. Corticoterapia nu se recomandă în cazul MI necomplicate. Administrarea de preparate cortizonice nu s-a asociat cu rezoluţia mai rapidă a simptomelor şi nici cu reducerea dimensiunilor splinei sau a adenopatiilor. În schimb, corticoterapia poate creşte riscul de infecţii bacteriene şi poate reduce răspunsul imun al gazdei împotriva virusului EBV.

Indicaţiile corticoterapiei în MI sunt limitate:

- Hipertrofia amigdaliană masivă, pentru prevenirea obstrucţiei de căi aeriene superioare.
- Anemia hemolitică autoimună, trombocitopenie severă.
- Afectare severă SNC sau cardiacă.
- Sindromul hemofagocitic limfohistiocitar.

Se recomandă administrarea de prednison 1mg/kg/zi, cu descreşterea treptată a dozelor [1].

9.4. Alte terapii aflate în studii clinice: anticorpi anti-CD20, transfer de LT citotoxice specifice anti-EBV, interferon gama, vaccin anti EBV.

10. PROFILAXIE

10.1. Profilaxia nespecifică
Având în vedere că virusul se transmite prin contact intim (sărut), nu este necesară izolarea pacientului. Deoarece viremia – EBV poate fi încă crescută la câteva luni de la debut, se recomandă ca pacientul să evite donarea de sânge pentru cel puţin 6 luni de la momentul diagnosticului MI.

10.2. Profilaxia specifică
Nu există încă în uzul clinic un vaccin anti-EBV eficient.
Sunt în derulare studii privind dezvoltarea unui vaccin anti-EBV, însa riscul ca virusul să inducă malignităţi împiedică posibilitatea ca vaccinul să conţină virusul viu atenuat.

Bibliografie

[1]. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition.

[2]. Levinson W, Review of Medical Microbiology and Immunology, Thirteenth Edition. McGraw-Hill Education, 2014.

[3]. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis:from latent genes to tumours.*Oncogene*. 2003;22:5108-5121.

[4]. Foss HD, Herbst H, Hummel M, et al. Patterns of cytokine gene expression in infectious mononucleosis. *Blood.* 1994;83:707-712.

[5]. Balfour HH Jr, Hokanson KM, Schacherer RM,et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis. *J Clin Virol.* 2007 May;39(1):16-21.

[6]. Parvaneh N., Filipovich A.H., Borkhardt A. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases. *BJH.* 2013 June;162(5):573-586.

[7]. Shapiro RS, McClain K, Frizzera G, Gajl-Peczalska KL, et al. Epstein-Barr virus associated B cell lymphoproliferative disorders following bone marrow transplantation. *Blood.* 1988;71: 1234-1243.

[8]. Cohen JI. - Epstein- Barr virus infections, including infectious mononucleosis in 2nd Edition Harrison's Infectious Diseases, 86: 801-807

[9]. Pilly Edition 2016, Maladies infectieuses tropicales, Infections par le CMV et l'EBV, 91, 677-678

[10]. Victoria Aramă, Adrian Streinu Cercel. Infecţii cu Herpesvirusuri. Editura medicală 2002. Capitolul V. Infecţia cu EBV, pag 339-404.

Capitolul 9. TUSEA CONVULSIVĂ

Şef de lucrări Dr. Geta Vancea

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢIE

Tusea convulsivă (TC), cunoscută sub denumirea populară de "tuse măgărească" este o boală infecţioasă acută, contagioasă, specific umană cu evoluţie autolimitantă, determinată de cocobacili din genul *Bordetella*, caracterizată clinic prin accese paroxistice de tuse spastică, emetizantă, cianozantă, predominent nocturnă, uneori însoţite de convulsii.

Prima epidemie de TC a fost descrisă în anul 1578 de către *DeBaillou*, iar denumirea bolii a fost dată de Sydenham în anul 1679.

În 1906, *Bordet* şi *Gengou* au izolat agentul etiologic, *Bordetella pertussis* [1].

2. ETIOLOGIE

Agentul patogen al TC este *Bordetella pertussis*, cocobacil gram-negativ, aerob, încapsulat, ce se cultivă pe mediul *Bordet-Gengou*.

Infecţia cu *Bordetella parapertussis* determină un tablou clinic asemănător, dar este mult mai rar implicată (5-10% din cazuri).

3. EPIDEMIOLOGIE

TC este răspândită pe tot globul, evoluând endemoepidemic [2]. După introducerea vaccinării sistematice a copiilor, incidenţa TC a scăzut spectaculos, iar evoluţia acestei boli este actualmente sub forma de cazuri sporadice, cu numeroase forme atipice. De obicei TC apare în sezonul rece al anului (iarnă/primăvară), iar la sexul feminin formele clinice de boală sunt mai severe.

Sursa de infecţie este reprezentată de bolnavii cu formă tipică de TC, dar şi de cei cu forme atipice de boală, aceştia din urmă fiind de obicei adulţi.

Transmiterea este directă, aerogenă, prin picături Flügge şi mai rar indirectă, prin obiecte contaminate recent cu secreţii respiratorii.

Receptivitatea este generală şi începe încă din primele zile după naştere, deoarece anticorpii protectori materni nu traversează placenta şi nu ajung nici în laptele matern. Sexul feminin este mai afectat [2]. TC poate afecta toate vârstele, dar rămâne în general o boală a copilăriei, cele mai grave forme apărând în primul an de viaţă.

Contagiozitatea începe din ultimele zile de incubaţie, este maximă în perioada de invazie şi în primele 2-3 săptămâni ale fazei de stare. Administrarea de antibiotice scurtează perioada de contagiozitate la 10 zile. Contagiozitatea variază între 25-50% în colectivităţi, ajungând până la 70-100% intrafamilial, unde contactul interuman este foarte strâns [2].

Imunitatea după boală este durabilă, dar cea de după vaccinare este temporară (10 ani) fiind necesare rapeluri vaccinale la adulţi [2]. În populaţia vaccinată pot apărea forme de boală subclinică sau atipică. Deşi vaccinarea anti-pertussis a scăzut mult morbiditatea, este de menţionat că mortalitatea rămâne crescută la sugarii încă neimunizaţi prin vaccinare.

4. ETIOPATOGENIE

Poarta de intrare este mucoasa tractului respirator, unde bacteria se multiplică şi produce necroză şi infiltrat inflamator la nivelul epiteliului bronşic. *Bordetella pertusis* are tropism pentru celulele ciliate ale epiteliului respirator.

Etapele patogenice sunt: ataşarea la celulele mucoasei respiratorii, producere de leziuni tisulare locale şi manifestări sistemice şi eludarea mecanismelor de apărare ale gazdei [1].

În faza de *tuse bronhogenă* centrul tusei este într-o stare de hiperexcitabilitate, tusea fiind declanşată de stimuli periferici, traheobronşici.

În faza de *tuse neurogenă* centrul cortical al tusei devine dominant şi poate fi stimulat şi de alte tipuri de stimuli (auditivi, vizuali, tactili, emoţionali) [2].

Limfocitoza este cauzată de toxina pertussis care poate provoca, de asemenea, hiperinsulinemie cu hipoglicemie la sugarii mici.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Evoluţia bolii parcurge 4 stadii de boală: incubaţia, stadiul cataral, stadiul convulsiv şi convalescenţa [1, 3].

5.1. Incubaţia este cuprinsă între 7 - 10 zile (maxim 21 zile).

5.2. Perioada de debut (stadiul cataral) durează 1-2 săptămâni şi reprezintă perioada de maximă contagiozitate. Se manifestă prin rinoree, tuse uscată, frecventă, emetizantă, cu accentuare nocturnă, rezistentă la medicaţia antitusivă; febra poate lipsi sau este moderată. Starea generală este bună şi la examenul obiectiv stetacustic pulmonar se pot decela raluri bronşice.

5.3. Perioada de stare sau **stadiul convulsiv** durează 2-4 săptămâni şi este dominat de apariţia acceselor de tuse caracteristice bolii. Accesul de tuse paroxistică este precedat de o *"aură"*, manifestată prin senzaţie de nelinişte (presimţirea de către copil a declanşării accesului), anxietate, strănut [2].

Accesul de tuse începe cu o inspiraţie bruscă, adâncă, urmată de o serie de 5-10 secuse expiratorii, scurte, afone, spastice, urmate de o pauză prelungită în expir forţat, când faciesul copilului devine congestionat sau chiar cianotic. După aceasta, se produce o inspiraţie adâncă, prelungită, zgomotoasă, cunoscut ca *"repriză"*, care este comparată cu "zbierătul" măgarului, de unde şi numele de "tuse măgărească". Această inspiraţie este urmată din nou de secuse expiratorii, accesul putând fi compus din mai multe cicluri de inspiraţie prelungită şi secuse expiratorii sacadate.

Totalitatea sacadelor de tuse şi repriza formează o *chintă de tuse*, iar mai multe chinte formează un *acces de tuse* [2, 3].

La sugar poate lipsi inspiraţia caracteristică ("repriza"), aceasta fiind înlocuită de o apnee prelungită, în cursul căreia pot surveni convulsii [3].

La sfârşitul accesului de TC, după 5-15 chinte de tuse, bolnavul expectorează o cantitate redusă de spută mucoasă, vâscoasă, dificil de eliminat şi prezintă frecvent vărsături (tuse emotizantă) [1-3].

Numărul acceselor de tuse în 24 de ore variază de la 5-10 (în formele uşoare) până la 30-40 (în formele severe). Accesele se declanşează fie spontan, fie la excitaţii laringiene, bronşice sau la apăsarea bazei limbii. Ele sunt mai frecvente şi mai intense noaptea. Un acces de tuse poate avea 5-15 chinte de tuse.

Între accese, în formele medii de boală, febra este absentă şi examenul clinic este cvasinormal, starea generală a copilului este bună, copilul fiind vioi şi apetent.

Accesele repetate finalizate cu vărsături pot duce la deshidratarea şi denutriţia bolnavului.

În cursul accesului de tuse faciesul este tumefiat, congestionat, chiar cianotic în accesele prelungite, ochii lăcrimează şi au conjunctivele hiperemiate, uneori cu microhemoragii. Poziţia în timpul tusei este în "ortopnee", limba este proiectată în afară şi se pot produce ulceraţii ale frenului lingual prin compresia limbii pe dinţii incisivi [2]. Efortul repetat de tuse poate determina epistaxis, prolaps de mucoasă anală, hernii abdominale şi pneumotorax.

5.4. Convalescenţa poate dura între 2-8 săptămani şi se caracterizează prin scurtarea şi rărirea acceselor de tuse, dispariţia vărsăturilor, dar cu persistenţa unei tuse moderate. În convalescenţă orice intercurenţă respiratorie poate redeştepta tusea spastică, în chinte, asemănătoare cu cea din perioada de stare a TC.

TC este o boală anergizantă, ceea ce face posibilă redeşteptarea unei tuberculoze latent în convalescenţa TC.

Evoluţia severă cu complicaţii respiratorii severe (apnee sincopală, suprainfecţii) este descrisă mai ales la sugar.

Forme clinice de TC

În funcţie de numărul acceselor de tuse, există *forme uşoare, medii şi severe de TC.*

TC la sugar se caracterizează prin evoluţie mai severă, manifestările spastice pot lipsi, dar chintele de tuse sunt asfixiante, cu apnee prelungită şi cianoză, cu pierderea cunoştinţei şi convulsii [2, 3]. Riscul letal este major în absenţa stimulării respiratorii imediate. De aceea crizele de apnee sincopală cu oprire respiratorie bruscă impun internare obligatorie şi supraveghere riguroasă într-un serviciu de ATI.

TC la adult se prezintă rareori sub forma sa clasică (numai în 30% din cazuri). În majoritatea cazurilor, la adult, TC îmbracă forme atipice: faza catarală este puţin simptomatică şi de durată scurtă, iar faza de chinte se rezumă la o tuse nespecifică, seacă, neproductivă, care de cele mai multe ori sugerează o infecţie banală a căilor respiratorii superioare.

TC la persoanele imunizate în antecedente prezintă un aspect nespecific, asemănător infecţiilor de tract respirator superior şi bronşitelor.

6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de TC se stabileşte pe baza datelor epidemiologice, clinice şi de laborator.

6.1. Datele epidemiologice sugestive sunt: absenţa vaccinării în antecedente sau vaccinare incompletă şi prezenţa unui contact strâns cu o persoană care a prezentat TC în ultimele 21 zile.

6.2. Datele clinice sunt importante mai ales în stadiul cataral: prezenţa acceselor specifice de tuse, pe fondul lipsei afectării stării generale, în afebrilitate, cu evoluţie pe parcursul mai multor săptămâni. Diagnosticul este dificil în formele atipice sau subclinice, precum şi în perioada de invazie, atunci când nu există date epidemiologice sugestive [4].

6.3. Datele de laborator arată o modificare caracteristică a leucogramei: leucocitoză marcată pseudoleucemică (20.000-60.000/mm), cu limfocitoză marcată (pâna la 80-90%), cu limfocite mature, de dimensiuni mici [2]. Prin urmare, TC, deşi este o infecţie bacteriană nu se însoţeşte de neutrofilie, ci de limfocitoză. VSH-ul, Fibrinogenul, Proteina C reactivă sunt normale sau puţin modificate.

6.4. Diagnosticul bacteriologic constă în izolarea germenului pe mediul *Bordet-Gengou*, din spută, secreţii bronşice sau nazofaringiene. Posibilitatea de izolare a bacilului este mai crescută în perioada prodromală (catarală) şi scade în timpul perioadei de stare.

6.5. Diagnosticul serologic permite cercetarea în dinamică a anticorpilor specifici prin reacţia de fixare a complementului şi reacţia de aglutinare. Testele se pozitivează doar din săptămâna a treia de boală, corespunzător creşterii titrului de anticorpi specifici.
Alte metode de diagnostic, mai sensibile, sunt evidenţierea ADN-ului bacterian prin PCR sau a antigenelor B. pertussis prin imunofluorescenţa directă [1].

6.6. Radiologic se constată proces infiltrativ, de aspect triunghiular, începând de la hil spre unghiul cardiofrenic (triunghiul *Gotche*); imaginea hilurilor îngroşate generează un aspect de "*cord în flacără*" [2].

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

În perioada prodromală diagnosticul diferenţial al TC se face cu alte infecţii:

- infecţiile acute de căi respiratorii superioare,
- rujeola în invazie,
- sindromul de TC produs de *Bordetella parapertussis sau bronchiseptica*, adenovirusuri, virus sincitial respirator,
- infecţii cu Chlamydia trachomatis la sugari, manifestate prin tahipnee, hipoxemie, raluri pulmonare şi eozinofilie,
- crup şi bronşiolite [2, 3].

În diagnosticul diferenţial al TC intră şi cauze mecanice:

- inhalarea de corpi străini,
- inhalarea de substanţe iritante,
- compresiuni traheale (adenopatii, hipertrofie de timus, tumori) [2, 3].

Tusea spastică trebuie diferenţiată deasemenea de:

- spasmul glotic prin hipocalcemie,
- criza de astm bronşic alergic sau intricat,
- astmul cardiac nocturn la cardiaci cu hipertensiune pulmonară.

8. TRATAMENT

Cazurile uşoare şi medii se tratează şi se izolează la domiciliu timp de 10 zile. Copiii sub vârsta de 2 ani cu risc crescut de apariţie a formelor severe şi complicate trebuie spitalizaţi, cu monitorizarea semnelor vitale, până la diminuarea sau dispariţia acceselor de tuse cu apnee şi cianoză.

8.1. Tratamentul igieno-dietetic constă în asigurarea unor condiţii optime de izolare (camere bine aerisite, corect încălzite), alimentaţie bogată, repartizată în mai multe mese şi hidratare corespunzătoare, care să prevină deshidratarea şi denutriţia copiilor.

8.2. Tratamentul etiologic
Macrolidele sunt antibioticele de elecţie în tratamentul TC:

- Eritromicina 30-40 mg/kg/zi pentru copii şi 2 g/zi la adulţi, divizată în patru prize, timp de 14 zile;
- Azitromicina 10-20 mg/kg/zi, o singură doză în prima zi, apoi 5 mg/kg/zi în zilele 2-5, la copii, la adulţi 500 mg/zi, doză unică, prima zi, apoi câte 250 mg/zi, până la 5 zile.
- Claritromicina 15 mg/kg/zi la copii şi respectiv 1 g/zi la adult, divizată în două prize pe zi, timp de 7 zile.

Ca alternative terapeutice eficiente se pot utiliza şi: Ampicilina (50-100 mg/kg corp/zi) sau Amoxicilina sau Cotrimoxazolul, timp de 14 zile [1, 3].

8.3. Tratamentul patogenetic şi simptomatic: atenuarea tusei şi combaterea vărsăturilor cu Clorpromazină (2 mg/kg/zi), antihistaminice (Romergan, Peritol, Claritine).

8.4. Tratamentul suportiv: oxigenoterapie, menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii, evitarea stimulilor externi, menţinerea echilibrului hidroelectrolitic, acido-bazic şi nutriţional.

9. PROGNOSTIC ŞI EVOLUŢIE

Formele medii de TC evoluează pe parcursul a 3-4 săptămâni, uneori cu persistenţa reflexă a tusei o perioadă îndelungată. Formele severe (frecvente la sugari) au un risc de evoluţie letală de 2-3 %, prin convulsii, apnee sincopală sau complicaţii.

10. COMPLICAŢII

În funcţie de importanţă şi de mecanismul de producere se descriu: complicaţii mecanice, neurologice, infecţioase.

Complicaţiile mecanice, prin creşterea bruscă şi accentuată a presiunii intracraniene, intratoracice şi intraabdominale, în timpul acceselor de tuse sunt:

- ulceraţii ale frenului lingual,
- hemoragii conjunctivale (chemozis),
- epistaxis,
- peteşii faciale,
- hernii ombilicale, inghinale, diafragmatice,
- prolaps rectal,
- pneumotorax,
- emfizem mediastinal şi subcutanat,
- rupturi bronşice [3].

Complicaţii neurologice apar mai frecvent la sugar, prin mecanism toxic, anoxic şi imunoalergic. Acestea sunt:

- convulsii tonico-clonice, localizate sau generalizate (frecvent întâlnite),
- encefalita cu leziuni de focar (rar întâlnită),
- surditate, cecitate [2].

Complicaţiile infecţioase pot fi:

- pneumonia şi bronhopneumonia cu *Bordetella pertussis*,
- suprainfecţii bacteriene otice şi sinusale,
- pneumonii prin suprainfecţii bacteriene cu pneumococ, stafilococ, streptococ.

11. PROFILAXIE

11.1. Măsuri faţă de sursa de infecţie:

- depistarea cazurilor de TC pe baza criteriilor epidemiologice, clinice şi de laborator;
- declararea obligatorie, numerică, lunară a cazurilor de TC.
- izolarea la domiciliu sau în spital timp de 10 zile, cu instituirea tratamentului antibiotic adecvat.

11.2. Măsuri faţă de contacţi:
Contacţii sunt excluşi din colectivitate timp de 14 zile şi primesc tratament profilactic cu Eritromicină 40 mg/kg/zi sau Ampicilină 100mg/kg/zi, timp de 7 zile [2]. *Carantina* în colectivităţi durează 14 zile.

11.3. Măsuri faţă de *căile de transmitere*: aerisirea încăperilor, curăţenia, dezinfecţia corectă a suprafeţelor, obiectelor, instrumentarului medical.

11.4. Măsuri faţă de persoanele *receptive*:

Imunizarea activă (vaccinarea anti-pertussis) este de departe cea mai importantă metodă profilactică, care a permis la nivel global o reducere dramatică a morbidităţii şi mortalităţii prin TC. Orice scădere a acoperirii vaccinale anti-pertussis într-o populaţie va crea premisele apariţiei unor noi epidemii de TC.

Din punct de vedere istoric au existat 2 tipuri de vaccin anti-pertusis:

- *vaccinul anti-pertussis corpuscular (celular),* care conţinea bacterii întregi (*B. pertussis*) inactivate
- *vaccinul anti-pertusis acelular*, care conţine numai proteine bacteriene imunogene din *B. pertussis*, preparate prin recombinare genetică (toxina pertussis, hemaglutinina filamentoasă sau pertactina şi proteinele fimbriale).

Vaccinul anti-pertussis corpuscular este un vaccin reactogen, care poate antrena rareori unele efecte adverse neurologice: convulsii, agitaţie psihomotorie, somnolenţă, hipotonie, encefalopatie, aceasta din urmă fiind raportată extrem de rar (1 caz/1 000 000 vaccinaţi). Din aceste motive vaccinul corpuscular nu poate fi utilizat pentru rapeluri după vârsta de 2 ani a copilului şi nici la copiii cu probleme neurologice.

În majoritatea ţărilor dezvoltate s-a renunţat la acest tip de vaccin, el fiind înlocuit cu vaccinul acelular, care este lipisit de reacţii adverse, dar conferă un răspuns imun postvaccinal cu durată mai scurtă decât vaccinul corpuscular, fiind necesare rapeluri vaccinale.

Începând din 2008 a fost înlocuit şi în Romania vaccinul corpuscular cu vaccinul acelular. Administrarea vaccinului antipertusis în cadrul Programului naţional de vaccinarea din România (actualizat în 2018) se face sub forma unui vaccin polivalent (hexavalent): diftero-tetano-pertussis acelular, poliomielitic, haemophilus B şi hepatitic B.

Schema de vaccinare antipertusis în ţara noastră constă în:

- **Primovaccinarea anti-pertusis** care cuprinde 2 doze, administrate intramuscular la vârsta de 2 şi de 4 luni a sugarului, sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)
- **O doză de rapel** la vârsta de 11 luni, tot sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)
- **O doză de rapel la vârsta de 6 ani** sub forma unui vaccin tetravalent: Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio inactivat.
- **O doză de rapel la vârsta de 14 ani**, sub forma unui vaccin Diftero-Tetanic (dT) sau Diftero-Tetano-Pertusis acelular (dTPa). De menţionat că pentru adolescenţi şi adulţi se utilizează vaccinuri care conţin o doză redusă de anatoxină difterică (codificată cu "d" în loc de "D"), deoarece utilizarea dozei standard de anatoxină difterică ("D") la adult se însoţeşte de reacţii locale inflamatorii mai mari.

În toate ţările dezvoltate ale lumii, calendarele naţionale de vaccinare cuprind rapeluri cu vaccin antipertusis aceluar la adulţi şi vârstnici, primul rapel fiind recomandat la vârsta de 25 de ani.

De asemenea, OMS recomandă efectuarea la toate femeile gravide în trimestrul 3 de sarcină a unui rapel diftero-tetanic-pertusis acelular (dTPa).

Atunci când în familia sau în anturajul apropiat urmează să se nască un copil, toţi adulţii şi vârstnicii (părinţi, bunici, fraţi) care vor veni în contact cu nou-născutul vor trebui să primească înainte de naşterea copilului un rapel dTPa, asigurându-se în felul acesta protejarea indirectă a nou-născutului neimunizat împotriva contactării unei infecţii cu *B. pertussis* de la membrii familiei, care ar putea avea forme subclinice sau atipice de infecţie. Această strategie este cunoscută ca strategia *"Coconului"*.

În ţările dezvoltate, personalul medical primeşte la angajare un rapel de vaccin diftero-tetanic-pertusis acelular (dTPa).

Protecţia oferită de componenta pertussis a vaccinului este cuprinsă între 70-80%.

Vaccinarea nu protejează împotriva infecţiei cu Bordetella parapertussis.

Bibliografie

[1]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th Edition. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

[2]. Rebedea I. Boli Infecţioase. Bucureşti; Editura Medicală, 2000.

[3]. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th Edition. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier, 2012.

[4]. Chiotan M. Boli Infecţioase. Bucureşti; Editura Naţional, 2011.

[5]. Centrul Naţional de Supraveghere şi Control al Bolilor transmisibile. Calendarul de vaccinări, 2018.

Capitolul 10. LARINGITELE ACUTE

Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu, Dr. Simona Dobre (Bucşa)

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Laringitele acute (LA) sunt boli infecţioase acute ale segmentului superior al tractului respirator, determinate de variate virusuri şi bacterii, care provoacă o inflamaţie acută a mucoasei respiratorii de la acest nivel, ce poate avea caracter obstructiv.

În funcţie de segmentele anatomice ale tractului respirator afectate de procesul inflamator, se disting următoarele localizări şi tablouri clinice:

- **Laringita acută supraglotică (epiglotita acută)** în care procesul inflamator este deasupra inserţiei glotei.
- **Laringita obstructivă**, la nivelul glotei.
- **Laringotraheobronşita acută obstructivă** care debutează ca o laringită subglotică ce se extinde apoi în arborele traheobronşic.

Termenul de **crup** a fost atribuit în trecut numai laringitei difterice. Astăzi, se foloseşte termenul de crup pentru toate localizările (supraglotice, glotice şi subglotice), deoarece ele au drept manifestare comună şi dominantă obstrucţia respiratorie acută [1].

Deşi se obişnuieşte să se precizeze segmentul afectat, în realitate infecţia şi inflamaţia sunt mai difuze, depăşind ca întindere sectorul nominalizat.

De aceea, în ultimii ani s-a renunţat la aceste denumiri sectoriale neconforme cu realitatea clinică şi s-a impus termenul de infecţii acute de căi respiratorii superioare (IACRS) [2].

2. ETIOLOGIE

Spectrul etiologic al laringitelor acute cuprinde virusuri, bacterii şi mai rar fungi.

La copii şi adulţi, un număr mare de virusuri şi bacterii pot determina laringite, dar o dată cu dezvoltarea testelor de biologie moleculară, a fost mai clar definit spectrul virusurilor implicate în etiologia laringitelor acute (tabelul 1) [2].

Tabelul 1. Agenţii etiologici ai laringitei acute *(după Mandell)*

Microorganisme		Localizări
Virusuri	Virusuri gripale A,B (28-35%) Virusuri paragripale tip 1,2,3 (8,5%) Virus sinciţial respirator Adenovirusuri (22-35 %) Coronavirusuri (25%) Rinovirusuri (28-35 %) Enterovirusuri (CaxackieA-9, ECHO) Metapneumovirus uman (4 – 91%) Virusul rujeolic	Laringita Laringotraheobronşita
Bacterii	Streptococ B hemolitic grup A (2,3-19%) Haemophillus influenzae Pneumococ Stafilococ Corynebacterium diphtheriae Bordetella pertussis Bacilul Koch	Epiglotita, crup Laringita
Infrabacterii intracelulare	Mycoplasma. pneumoniae (3- 37%) Chlamidia. pneumoniae (30 %)	Laringita obstructivă

3. EPIDEMIOLOGIE

Incidența laringitelor acute variază în funcție de zona geografică, de anotimp și de vârsta pacienului. În zonele temperate, laringitele sunt mai frecvent întâlnite în lunile de iarnă-primăvară.

Rezervorul de infecție este strict uman, fiind reprezentat de bolnavii cu infecție respiratorie acută.

Calea de transmitere a infecției este de obicei directă, aerogenă - prin picături de salivă sau secreții respiratorii provenite de la bolnav. Mai rar este posibilă o transmitere indirectă, prin obiecte recent contaminate cu secreții.

LA pot apărea atât sporadic, cât și în focare familiale sau în colectivități. Mai rar, LA apar în epidemii, așa cum se întâmplă în timpul epidemiilor sezoniere de gripă.

Receptivitatea este generală, cei mai afectați sunt copiii și tinerii din colectivități, unde 30-50 % din laringite sunt de etiologie virală.

4. MANIFESTĂRI CLINICE

4.1. Epiglotita acută reprezintă inflamația acută a epiglotei și a mucoasei învecinate, care determină un tablou dramatic de insuficiență respiratorie, deseori letală. Ea survine de obicei în primele luni de viață.

Agentul etiologic cel mai frecvent izolat din exudat faringian, din hemoculturi sau din ambele este *H. influenzae tip b*. Acesta este decelat la majoritatea copiilor cu epiglotită și la 26% dintre adulții cu epiglotită. Mai rar implicați sunt stafilococii, streptococii (*S. pneumonie* și streptococii de grup A) etc.

În țările în care vaccinarea anti-*Haemophilus de tip b* nu este sistematică la copii, epiglotita este des întâlnită la copii cu vârste cuprinse între 2-4 ani. După introducerea pe scară largă a vaccinului anti *H. Influenzae de tip b*, epiglotita a devenit foarte rară la copii. La adulți incidența bolii este foarte redusă [1].

Infecția cu H influenzae a epiglotei are un debut acut cu edem inflamator important, debutat la nivelul fetei linguale a epiglotei, care progresează rapid către laringele supraglotic. Epiteliul care aderă strâns la corzile vocale împiedică extinderea inflamației la acest nivel [3].

Simptomatologia se instalează brutal și constă în stare generală alterată, febră înaltă, disfagie, dificultăți la înghițit cu scurgerea secrețiilor salivare din gură, dispnee progresivă cu apariția de stridor și tiraj suprasternal, cianoză și agitație extremă. Epiglotita poate simula prin disfagia pe care o provoacă prezența unui corp străin în faringe.

La examenul fizic pacientul adoptă poziția de tripod: stă sprijinit în mâini, ghemuit, cu capul înainte și limba protruzionată, cu secrețiile care se scurg din gură. La examenul laringoscopic se poate vedea epiglota intens congestionată, edematoasă, arătând ca o „cireașă rotundă", obstruând laringele la baza limbii. Tabloul clinic poate evolua rapid spre asfixie și exitus [2].

4.2. Laringo-traheo-bronșita acută obstructivă este frecventă la copii și adolescenți, dar în timpul epidemiilor de gripă afectează și adulții.

În 80 % din cazuri etiologia este virală. La copiii cu vârste între 6 luni și 3 ani au fost identificate prin RT-PCR unul sau mai multe virusuri: virusurile gripale, virusuri paragripale tip 1,2,3, virus sincițial respirator, adenovirusuri, rinovirusuri. O laringotraheobronșită inițial virală se poate ulterior suprainfecta bacterian cu steptococ, pneumococ, stafilococ sau H. influenzae [3].

Simptomatologia debutează cu răgușeală, febră moderată, tuse uscată, spastică, ineficientă pentru eliminarea unor secreții mucopurulente vâscoase, care se constituie ca false membrane, la care se adaugă dureri retrosternale chinuitoare, accentuate de tuse. Apoi, ca urmare a accentuării obstrucției, va apărea stridor inspirator și dispnee, cu tiraj suprasternal și intercostal, cianoză, agitație și semne de insuficiență circulatorie.

5. DIAGNOSTICUL POZITIV

Deoarece LA reprezintă urgențe medicale cu risc vital, diagnosticul pozitiv și tratamentul adecvat trebuie stabilite și instituite cât mai rapid posibil.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

5.1. Argumentele epidemiologice cu valoare pentru diagnostic sunt: contactul cu o boală respiratorie acută; frecventarea de către copil a unei colectivități de copii, existența unui focar de mai multe cazuri în colectivitate.

5.2. Argumentele clinice utile pentru diagnostic sunt:

- simptomele și semnele specifice segmentului afectat: odinofagie, disfonie, tuse, dispnee, iar în caz de obstrucție severă apare stridor inspirator, tiraj suprasternal și intercostal cu cianoză și semne de insuficiență circulatorie.

- semne generale de boală: afectarea stării generale, febră, astenie, inapetență.
- examenul obiectiv confirmă afectarea faringelui, prezența de adenopatii satellite și modificări caracteristice la examinarea laringelui.

5.3. Argumente paraclinice și de laborator:

- dacă laringoscopia nu poate fi efectuată, se indică o radiografie laterală a gâtului.
- radiografia pulmonară arată prezența unei pneumonii în până la 25 % cazuri [1].
- hemograma și markerii de inflamație pot sugera etiologia virală sau bacteriană. Astfel o leucopenie cu formulă leucocitară normală și fără sindrom inflamator biologic indică o etiologie virală, în timp ce o leucocitoză cu neutrofilie și un sindrom inflamator biologic sugerează o etiologie bacteriană.
- diagnosticul etiologic poate fi confirmat prin izolarea agentului patogen din exudatul faringian sau din hemocultură prin metode specifice de diagnostic virusologic sau bacteriologic (culturi, RT-PCR). Alteori diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea în dinamică a titrului de anticorpi specifici.

6. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni acute obstructive se va face cu: aspirarea de corpi străini în laringe, edemul alergic laringian (edem angioneurotic), spasmofilia, abcesul retrofaringian și peritonsilar, boala serului cu edem glotic, tumorile laringiene și extralaringiene.

Diagnosticul diferențial între epiglotită și laringotraheobronșita obstructivă trebuie stabilit corect, pentru că de el depinde indicația terapeutică adecvată. (tabelul 2) [4].

Tabelul 2. Diagnosticul diferențial între epiglotită și laringita obstructivă *(după Tollner U. și TrubenbachT.)*

	Epiglotită	*Laringo-traheo-bronsita acută obstructivă (crup)*
Definiția	Edem inflamator al epiglotei	Stenoza inflamatorie a corzilor vocale și traheei subglotice
Etiologie	H. influenzae tip b	Virusuri
Recidiva	Nu	Da
Debut	Acut	Gradual
Stare generală	Gravă: palid, epuizat, neliniștit	Agravare progresivă
Febra	Înaltă, peste 39°C	Moderată
Poziția	Aplecat cu corpul înainte, sprijinit pe mâini (poziția „câinelui care adulmecă")	Fără o poziție specială
Deglutiția	Afectată	Neafectată
Tuse	Nu	Tuse spastică, lătrătoare
Vocea	Ștearsă, înceată	Răgușită, afonă
Ganglioni	Adenopatii cervicale	Nu
Dispnee	Prezentă Stridor inspirator Tiraj suprasternal	Prezentă Stridor inspirator Dureri retrosternale

7. TRATAMENT

Tratamentul acestor sindroame respiratorii acute obstructive de etiologie infecțioasă trebuie efectuat de preferat în servicii ATI specializate. Pacienții necesită îngrijiri speciale, camere de izolare individuală, cu aer umidificat pentru fluidizarea secrețiilor și măsuri de prevenire a suprainfecțiilor bacteriene cu germeni de spital.

Obiectivul principal al tratamentului în LA constă în suprimarea dificultăților respiratorii, prin următoarele mijloace:

- Administrarea de oxigen umidifiat
- Tratament antiinflamator steroidian, cu corticoizi administrați inițial pe cale intravenoasă (HHC) și ulterior pe cale orală (Prednison), pentru o durată de 3-5 zile.
- Fluidizarea și evacuarea secrețiilor respiratorii se realizează prin drenaj postural, aspirații repetate, aerosoli cu agenți mucolitici, în paralel cu o hidratare adecvată.
- Antibioticele sunt necesare atunci când etiologia este bacteriană și în suprainfecțiile bacteriene ale laringitelor inițial virale. Având în vedere riscul de infecție cu *H. influenzae, S. pneumonie, S. pyogenes*, acoperirea empirică până la obținerea culturilor și antibiogramei se va face cu o

Cefalosporina de gen III (Ceftriaxona 80 - 100 mg / kg /zi, iv, în două prize pe zi) sau *Amoxicilina-Acid clavulanic* (200 - 300 mg de ampicilină / kg / zi, în patru prize pe zi). Deşi *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) este rar implicat în epiglotită, ar fi prudent să adăugăm la regimul iniţial şi *Vancomicină* (la copil 30-40 mg / kg / zi, în două prize pe zi şi la adult 2 g pe zi în 2 prize /zi). La pacienţii alergici la penicilină, se poate folosi trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 12 mg / kg / zi TMP, în două prize pe zi sau o fluorochinolonă [5].

Tratamentul antibiotic ar trebui să fie continuat timp de 7 -10 zile. Starea clinică a pacientului şi răspunsul la tratament ar trebui să dicteze calea de administrare a antibioticului după extubare.

- La pacienţii extrem de agitaţi se poate recurge şi la sedare, însă cu prudentă pentru a nu fi în exces. În afară de efectul liniştitor al compreselor calde pe regiunea laringiană, se poate recurge la tranchilizante, antihistaminice, hipnotice, barbiturice, dar numai sub stricta supraveghere a medicilor specilişti ATI.
- La pacienţii instabili, cu deteriorare rapidă în pofida tratamentului medical aplicat, în funcţie de persistenţa şi gravitatea insuficienţei respiratorii se impun de urgenţă măsuri extreme de intubaţie orotraheală sau cricotirotomie plus oxigenoterapie.

8. PROGNOSTIC ŞI EVOLUŢIE

Prognosticul depinde de forma clinică a bolii şi de vârsta copiilor afectaţi.

Astfel, la sugari şi copiii mici prognosticul este rezervat în lipsa iniţierii prompte a terapiei medicamentoase şi a eliberării căilor respiratorii. Din păcate, simptomele progresează rapid către obstrucţie respiratorie şi deces în câteva ore.

La copii mai mari, cu forme uşoare şi medii de boală, prognosticul este favorabil.

La adult prognosticul e rezervat numai în epiglotita acută.

9. COMPLICAŢII

Complicaţia de temut a laringitelor acute la copiii mici o reprezintă obstrucţia laringiană, care în absenţa unui tratament precoce şi adecvat poate conduce la insuficienţă respiratorie acută şi deces. La copiii cu vârsta între 6 luni şi 4 ani, s-a calculat că 1 mm de edem reduce orificiul glotic cu 35%, în timp ce la adult determină numai răguşeală [1].

De obicei laringita este iniţial virală, după care se suprainfectează bacterian, fapt care accentuează procesul inflamator şi favorizează obstrucţia glotei.

Extinderea procesului inflamator în căile respiratorii inferioare poate determina traheobronşite acute, bronşite şi bronşiolite acute sau chiar pneumonii acute.

10. PROFILAXIE

Având în vedere receptivitatea mare a sugarilor şi a copiilor mici pentru virusurile respiratorii, se vor lua măsuri de izolare a persoanelor cu viroze respiratorii acute, mai ales în timpul epidemiilor.

Pentru prevenirea epiglotitei acute cu *H. influenzae* la copii, se utilizează vaccinarea cu vaccin polizaharidic anti-H influenzae tip b.

Schema de vaccinare anti-Haemophilus de tip b în Calendarul naţional de vaccinare din ţara noastră (actualizat în 2018) constă în:

- *Primovaccinare* care cuprinde 2 doze, administrate intramuscular la vârsta de 2 şi de 4 luni a sugarului, sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)
- *O doză de rapel* la vârsta de 11 luni, tot sub forma unui vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Polio-Hemophilus-Hepatita B)

Utilizarea pe scară largă a vaccinului anti-H influenzae tip b a redus dramatic incidenţa bolii invazive (cu peste 99 %) şi a epiglotitei cu H influenţa de tip b la copii. Dacă pacientul cu epiglotită cu H. influenzae tip b a avut contacţi nevaccinaţi, este recomandată o chimioprofilaxie cu rifampicină (20 mg / kg / zi , maxim 600 mg / zi) administrată o dată pe zi timp de 4 zile, indiferent de statusul imun al gazdei [2].

Bibliografie

[1]. Voiculescu, M. G., Boli Infecţioase, vol. I, II, Editura Medicală, Bucureşti, 1990.
[2]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, ISBN: 978-1-4557-4801-3 Seventh edition, vol I
[3]. Anniko M, Bernal-Sprekelsen M., Bonkowsky V., Bradley P., Iurato S. European Manual of Medicine–Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Ed. Springer, 2010.
[4]. Tollner U, Trubenbach T, - Diagnostikder Acuten Epiglottitis und stenosierender Layingitis im Kindesalter, disch. Med. W schr, 1984, 109,303
[5]. Chiotan, M., Boli infecţioase, Editura naţional, Bucureşti, 2011
[6]. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Oto-Rhino-Laryngologie. 6 vol, Ed. Elsevier, 2014.
[7]. Ministerul Sănătăţii, Calendarul national de vaccinare 2017-2018
[8]. Ministerul Sănătăţii , Hotărârea Nr. 155/2017 din 30 martie 2017 privind aprobarea programelor naţionale de sănătate pentru anii 2017 şi 2018 şi Ordinul Nr. 377/2017

Capitolul 11. BRONȘITA ACUTĂ. EXACERBĂRILE BRONȘITEI CRONICE ȘI BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu, Dr. Simona Dobre (Bucșa)

I. BRONȘITA ACUTĂ

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Bronșita acută (BA) este o infecție de tract respirator inferior și reprezintă un proces inflamator acut, localizat la nivelul bronșiilor, care se exprimă clinic printr-un sindrom bronșitic acut cu debut recent și durată scurtă, în absența unor modificări radiologice pulmonare. De obicei bronșita evoluează concomitent cu o infecție a căilor respiratorii superioare, simptomatologia fiind complexă și intricată.

Această definiție nu include exacerbările acute ale bronșitei cronice (BC) și nici bronșiolita acută, aceasta din urmă fiind un sindrom care implică căile respiratorii mici și survine de obicei la sugari.

2. ETIOLOGIE

BA poate avea etiologie virală sau bacteriană.

Se estimează că la persoanele imunocompetente, 90% din BA au etiologie virală, cele mai frecvent implicate în anotimpul rece fiind virusurile gripale A și B și virusul sincițial respirator. Mult mai rar implicate sunt adenovirusurile, virusurile paragripale, rinovirusurile și enterovirusurile (Coxackie A și B, ECHO). Infecția simultană cu două sau mai multe virusuri apare în 10-30% din cazuri [1].

BA virale pot fi primare sau secundare. BA secundare reprezintă manifestări clinice în cadrul unor infecții virale sistemice (infecția cu virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusul rujeolic sau virusul varicelozosterian).

O BA virală produce leziuni la nivelul mucoasei respiratorii, care reprezintă porți de intrare pentru bacterii, motiv pentru care deseori o BA inițial virală se suprainfectează bacterian. În mod fiziologic numărul bacteriilor care colonizează traheea este foarte mic, iar sub carina traheală tractul respirator este practic steril. BA bacteriană este produsă de obicei de bacterii care colonizează nazofaringele: pneumococi, streptococi, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, corynebacterii saprofite, neiserii saprofite etc. În 10% din cazuri, BA bacteriene sunt produse de *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* și *Bordetella pertussis* [2].

La pacienții imunodeprimați, la nou-născuți, la pacienți traheostomizați sau ventilați mecanic bacteriile implicate în BA sunt: *Streptococul pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococus aureus, Moraxella catarrhalis* [2].

3. EPIDEMIOLOGIE

Sursa de infecție e reprezentată de bolnavul cu manifestări clinice de BA.

Calea de transmitere este aerogenă, prin picăturile Flűgee, eliminate de către pacient prin tuse, strănut, vorbit. Mult mai rar, transmiterea se produce prin contactul direct cu mâinile și obiectele contaminate cu virus sincițial respirator sau rinovirus [3].

Receptivitatea este generală, cei mai afectați fiind copii și tinerii din colectivități. BA poate apărea în orice lună a anului, dar este mai frecvent raportată în lunile de toamnă-iarnă. Cazurile de BA apar fie sporadic, fie în focare familiale sau în colectivități, existând vârfuri epidemice în funcție de virusul incriminat.

4. PATOGENIE

Agentul etiologic determină un proces inflamator la nivelul peretelui traheo-bronşic, caracterizat prin denudarea epiteliului, edem al mucoasei şi hipersecreţie de mucus. Din această cauză apar tulburări ale raportului ventilaţie-perfuzie şi hipoxemie secundară cu dispnee. Expunerea terminaţiilor nervoase din submucoasă ca urmare a denudării epiteliului ciliat va determina tuse, bronhoconstricţie şi durere retrosternală [2].

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Sindromul bronşitic acut constă în tuse seacă sau tuse cu expectoraţie mucoasă în bronşitele virale sau cu expectoraţie mucopurulentă în bronşitele bacteriene. La examenul obiectiv, în bronşita bronhiilor mari se decelează raluri bronşice difuze, atât ronflante cât şi sibilante. Atunci când sunt afectate căile aeriene mici, la examenul obiectiv se decelează în prima parte a inspirului raluri sibilante fine şi/sau subcrepitante sau crepitante fine.

La adulţi şi vârstnici, o tuse cu durată mai mare de 4 săptămâni, cu sau fără paroxisme terminate cu vărsături, ar trebui să sugereze o infecţie atipică sau subclinică cu *B. Pertussis*. Această suspiciune ar trebui păstrată şi la adolescenţii şi tinerii vaccinaţi, deoarece imunitatea postvaccinarea antipertussis nu este foarte durabilă.

Mai pot apărea subfebră şi durere retrosternală cu caracter de arsură, provocată de tuse şi de mişcările respiratorii ample, mai ales în infecţia cu *Chlamydia pneumoniae*.

La tabloul clinic comun se pot asocia sindroame care reflectă inflamaţia căilor respiratorii superioare: rinita acută (obstrucţie nazală şi rinoree), faringo-amigdalita acută (disfagie, hiperemie faringiană), laringită (disfonie, tuse seacă), sinuzita acută (dureri sinuzale, cefalee, secreţii nazale).

Examenul clinic trebuie să aibă ca obiectiv principal diagnosticul diferenţial dintre o BA şi o pneumonie.

Mai rar sindromul bronşitic acut se asociază cu sindrom obstructiv de căi respiratorii superioare, cauzat de obicei de un crup sau o epiglotită acută. Acestea apar mai frecvent la copii şi se manifestă prin dispnee cu stridor inspirator, cianoză, tuse lătrătoare şi răguşeală.

Un tablou clinic special este cel de bronşiolită acută, care va fi tratat într-un capitol separat.

6. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv de BA se bazează pe date epidemiologice, clinice şi paraclinice.

Datele epidemiologice sugestive pentru diagnosticul de BA sunt: contactul cu orice formă de infecţie respiratorie acută; lipsa vaccinarii antigripale; frecventarea de către copil a unei colectivităţi de copii.

Datele clinice sugestive pentru diagnosticul de BA sunt: prezenţa sindromului bronşitic acut cu sau fără asocierea de sindroame care reflectă inflamaţia unor segmente ale căilor respiratorii superioare (faringo-amigdalită, laringită, sinuzită).

Datele paraclinice sunt utile în special pentru diagnosticul diferenţial al BA sau pentru diagnosticul unei complicaţii şi mai puţin pentru diagnosticul pozitiv de BA. Trebuie întotdeauna căutată o posibilă pneumonie asociată. Mai multe studii au arătat că aproximativ 7% dintre pacienţii diagnosticaţi cu BA au dovezi radiografice de pneumonie concomitentă [2].

La un pacient cu BA sunt indicate:

- *Hemoleucograma* - care orientează asupra etiologiei virale sau bacteriene. Leucocitoza cu neutrofilie şi prezenţa sindromului inflamator biologic sugerează o etiologie bacteriană a BA.
- *Radiografia pulmonară* - care este utilă pentru excluderea unei pneumonii interstiţiale asociate, mai ales la un pacient febril.
- *Examenul bacteriologic al sputei* – care este util dacă BA apare în cursul unei spitalizări sau la un pacient cu o bronşită cronică sau dacă apare la un pacient tarat, cu boli cronice.

Etiologia bacteriană poate fi confirmată prin examenul bacteriologic al sputei eliminate spontan şi se bazează pe efectuarea de frotiuri colorate Gram şi culturi pe medii uzuale. Atunci când pe frotiuri şi în culturi se evidenţiază preponderenţa netă a unei bacterii cu potenţial patogen pentru tractul respirator inferior, aceasta poate fi considerată ca fiind agentul etiologic al BA.

Etiologia virală se suspicionează în primul rând pe date epidemiologice, cum ar fi apariţia BA în cursul epidemiilor cu un virus cunoscut (gripă, virus sincitial respirator). Diagnosticul de BA virală se poate stabili cu o probabilitate de 70% [3].

Confirmarea etiologiei virale se poate face prin:

- *metode virusologice*: evidenţierea ADN-ului viral prin RT-PCR sau prin izolarea virusului pe culturi de ţesuturi sau pe ou embrionat.
- metode serologice: detectarea rapidă a antigenului viral în secreţii respiratorii prin utilizarea anticorpilor specifici marcaţi fluorescent (pentru virusul gripal, virusul sincitial respirator) sau prin evidenţierea creşterii de 4 ori a titrului anticorpilor serici specifici între 2 prelevări separate, efectuate la interval de 2 săptămâni.

Este de menţionat că în practica clinică se ajunge rareori la identificarea virusului implicat în BA.

Confirmarea implicării *M. pneumoniae* se bazează pe demonstrarea prezenţei anticorpilor IgM anti-*M.pneumoniae* în ser sau prin evidenţierea ADN-ului de *M. Pneumoniae* prin PCR în secreţiile respiratorii.

Confirmarea implicării *Chlamydia pneumoniae* se face prin evidenţierea IgM anti - C. pneumoniae în ser sau prin evidenţierea ADN-ului de *C. pneumoniae* în secreţiile respiratorii.

Confirmarea implicării *B. pertussis* poate fi efectuată prin izolarea acestei bacterii în culturile efectuate din spută pe medii speciale sau prin identificarea ADN-ului de *B. Pertussis* în spută. Diagnosticul serologic are numai valoare orientativă în această infecţie [3,4].

Probele funcţionale respiratorii sunt indicate la bolnavii dispneici şi cianotici.

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al BA se face cu:

- Infecţiile de tract respirator superior, cu menţiunea că de multe ori BA evoluează concomitent cu o infecţie de tract respirator superior.
- Pneumoniile virale sau bacteriene, mai ales atunci când febra este înaltă, când se asociază junghi toracic şi starea generală este alterată. În aceste cazuri diagnosticul este stabilit prin prezenţa sindromului clinic de condensare pulmonară şi este confirmat prin radiografia pulmonară.
- Pneumonia interstiţială cu *Mycoplasma pneumoniae*, al cărei diagnostic poate fi întârziat datorită tabloului clinic iniţial de BA.
- Bronşitele acute din cadrul unor boli infecţioase sistemice: rujeola, varicela, mononucleoza infecţioasă. Acestea trebuie diagnosticate şi tratate în cadrul afecţiunilor cărora le aparţin.
- În BA recurente sau cu durată prelungită de evoluţie se impun investigaţii pentru diagnosticarea unei boli asociate care favorizează recurenţele de BA. La copii se pot identifica amigdale hipertrofice, vegetaţii adenoide, deviaţie de sept nazal, sinuzite, deficienţe imunitare. La adult şi vârstnic se pot decela bronhopneumopatie cronică obstructivă, sinuzită cronică sau bronşiectazii.

8. TRATAMENT

Tratamentul pacienţilor cu BA este în general simptomatic, vizând ameliorarea simptomelor respiratorii supărătoare, în special a tusei şi dispneei.

• Tratamentul simptomatic

În majoritatea cazurilor, tratamentul BA este numai simptomatic: cu antiinflamatoare, antihistaminice, agenţi decongestionanţi. În paroxismele de tuse uscată se pot administra antitusive. Pacienţii cu spute foarte vâscoase pot beneficia de mucolitice. În cazurile cu obstrucţie bronşică se administrează bronhodilatatoare şi corticosteroizi.

Aerul inspirat de bolnav va fi umidifiat şi se va insista pentru hidratarea adecvată a pacientului.

• Tratamentul etiologic

Având în vedere etiologia preponderent virală a BA, ghidurile terapeutice actuale, aprobate de majoritatea societăţilor internaţionale de experţi în domeniu (IDSA, BTS, ATS, ERS) nu recomandă utilizarea de rutină a antibioticelor în BA necomplicată, survenită la persoane imunocompetente [5, 6].

Pentru BA produsă de *M. pneumoniae* sau *C. pneumonie* nu se recomandă antibioticoterapia cu macrolide sau fluorochinolone, cu excepţia situaţiei în care BA se asociază cu o pneumonie [6].

La pacienții internați în spital, la cei tarați sau cu boli respiratorii cronice se ia în considerație terapia antibacteriană și se alege un antibiotic activ pe flora nazo-faringiană obișnuită (doxiciclina, macrolide, betalactamine, fluoroquinolone) timp de 5-7 zile [2].

Terapia antivirală se indică la bolnavii cu risc crescut pentru formele severe de BA. În timpul epidemiilor de gripă, tratamentul antiviral cu inhibitori de neuraminidază (Oseltamivir, Zanamivir) poate reduce intensitatea și durata simptomelor în BA (a se vedea capitolul Gripa) atunci când este administrat la începutul bolii [2, 3].

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

În majoritatea cazurilor, BA necomplicate au o durată scurtă de evoluție (5-10 zile), fiind autolimitante și având un prognostic bun.

BA poate avea o evoluție severă la pacienții vârstnici, tarați, cu BPOC sau la cei care asociază o bronșiolită acută sau un crup.

10. COMPLICAȚII

Complicațiile BA sunt rare, cele mai des raportate fiind pneumonia și bronhopneumonia.

Trebuie avut în vedere că după un episod bronșitic acut, deseori poate rămâne o hiperreactivitate bronșică difuză, care poate persista până la 4 săptămâni. Persistența acesteia mai mult de 2 - 3 luni de la vindecarea BA sugerează fie un teren astmatic subiacent, fie prezența unei bronhopneumopatii obstructive cronice [1]. BA cu recurențe multiple și cu afectarea aceluiași teritoriu poate sugera la un fumător existența unei obstrucții bronșice subiacente sau a unei bronșiectazii, situație în care se recomandă efectuarea unei bronhoscopii.

11. PROFILAXIE

Profilaxia BA se face în primul rând prin vaccinarea antigripală anuală, recomandată mai ales persoanelor cu risc crescut pentru formele severe de gripă: vârsta peste 65 ani, pacienții cu boli cronice (în special bolile cardiace și respiratorii cronice), pacienții imunodeprimați (infecția HIV, pacienți oncologici, pacienti aflați sub terapii imunosupresoare), splenectomizați, personalul medical. Pentru detalii referitoare la vaccinarea antigripală se poate consulta capitolul *Gripa*.

La bolnavii cu risc crescut pentru forme severe de gripă (BPOC, fibroză chistică) se poate efectua pe lângă vaccinarea antigripală și chimioprofilaxie antivirală cu Oseltamivir/Zanamivir pe toată durata epidemiei de gripă. Aceasta este indicată și la pacienții cu alergie la proteinele de ou (confirmată de către alergolog), la care vaccinarea antigripală este contraindicată.

Bibliografie

[1]. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition

[2]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, ISBN: 978-1-4557-4801-3 , 8 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:chap. 61

[3]. L. Gherasim, Medicină internă, Editura medicală, București, vol I, 2000

[4]. Chiotan, M., Boli infecțioase, Editura național, București, 2011

[5]. Voiculescu, M. G., Boli Infecțioase, vol. I, II, Editura Medicală, București, 1990.

[6]. Cristian Didilescu, Constantin Marica, Algoritm de diagnostic și tratament în infecțiile căilor respiratorii inferioare, Editura tehnică, București, 2001

II. EXACERBĂRILE BRONŞITEI CRONICE ŞI BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este definită conform declaraţiei comune a *Societăţii Toracice Americane (ATS)* şi a *Societăţii Respiratorii Europene (ERS)* ca o afecţiune pulmonară cronică, caracterizată prin limitarea fluxului aerian (măsurat spirometric), cu evoluţie progresivă şi incomplet reversibilă. BPOC se datorează expunerii prelungite la inhalarea de particule nocive sau gaze.

Aceeaşi definiţie este susţinută şi de *Global Initiative of Obstructive Lung Disease (GOLD),* care este o organizaţie mondială ce evaluează noi dovezi ştiinţifice în sprijinul diagnosticului, managementului şi prevenirii BPOC [1].

În prezent, BPOC reprezintă a patra cauză de mortalitate la nivel mondial, iar OMS estimează că BPOC va deveni a treia cauză de mortalitate până in 2030 [1].

Cel mai important factor de risc pentru apariţia bolii este fumatul, dar sunt şi alţi factori de risc precum expunerile la noxe inhalatorii ocupaţionale, poluarea interioară prin arderea combustibilului de biomasă. La persoanele tinere, factori de risc suplimentari pentru BPOC sunt: deficitul ereditar de α1-antitripsină, defectul genetic la nivelul canalului de clor în celulele epiteliale, deficitul genetic de IgA, un defect structural sau dobândit la nivelul cililor celulelor epiteliale, care afectează clearance-ul secreţiilor bronşice.

Exacerbările acute ale bronşitei cronice constau în agravarea simptomelor clinice cu accentuarea tusei, creşterea cantităţii de spută, accentuarea caracterului purulent al sputei şi accentuarea dispneei, fapt care impune ajustarea medicaţiei. Etiologia exacerbărilor acute ale bronşitei cronice este infecţioasă în peste 80% din cazuri [2].

2. ETIOLOGIE

Astăzi este bine cunoscut faptul că infecţiile virale şi bacteriene reprezintă principala cauză a exacerbărilor BPOC, contribuind la progresia şi agravarea bolii.

Căile aeriene inferioare ale persoanelor sănătoase nefumătoare sunt în mare parte "sterile" sau sunt colonizate cu un număr minim de bacterii, asta în pofida faptului că o varietate de bacterii comensale ocupă naso-orofaringele indivizilor sănătoşi şi în pofida inhalării zilnice a mai mult de 10^4 bacterii exogene viabile [3].

Agenţii etiologici cei mai des implicaţi în etiologia exacerbărilor infecţioase ale bronşitei cronice sunt: virusurile cu tropism respirator, *Haemophillus influenzae, S. pneumoniae* şi *Moraxella catarralis* [2, 3].

Colonizarea nazofaringelui sau a căilor respiratorii inferioare cu unele bacterii cu potenţial patogen poate genera inflamaţie locală şi poate declanşa o exacerbare a bronşitei cronice sau poate induce o alterare a răspunsului imun al gazdei, favorizând accesul altor microorganism. Virusurile produc leziuni de mucoasă respiratorie care creează porţi de intrare pentru bacterii [3].

Prin metode de biologie moleculară (RT-PCR) s-a confirmat rolul rinovirusurilor şi al altor virusuri respiratorii în exacerbările BPOC. Implicarea virusurilor în exacerbările bronşitei cronice variază între 7- 40 % din cazuri.Virusurile cel mai frecvent implicate sunt virusul gripal A sau B, virusurile paragripale, coronavirusurile şi rinovirusurile [4].

Un studiu recent a demonstrat că şansa de izolare a unui virus în timpul unei exacerbări este de 11 ori mai mare decât în absenţa exacerbării, confirmându-se astfel ipoteza că prezenţa unui virus în căile respiratorii superioare este puternic asociată cu dezvoltarea unei exacerbări de bronşită cronică. Acelaşi studiu a arătat că atunci când a fost detectat un agent infecţios patogen, în 32% din cazuri a fost un virus, în 45% din cazuri a fost o bacterie (*H. influenzae, Pseudomonas spp* şi *S. pneumoniae*), în 5% din cazuri a fost o bacterie atipică (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) şi în 18% din cazuri a fost o combinaţie de virus cu bacterie [4].

Rolul bacteriilor atipice (*Chlamydia pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae*) în etiologia exacerbărilor BPOC nu este foarte clar, existând studii în care autorii au concluzionat că aceşti agenţi patogeni nu ar fi implicaţi în exacerbările BPOC [4, 5].

3. EPIDEMIOLOGIE

Multiple studii au arătat că în culturile din spută la pacienții cu bronșită cronică există o mare varietate de agenți potențial patogeni, atât în perioadele de exacerbare, cât și în absența acestora.

Pacienții cu bronșită cronică au o rată înaltă de colonizare cu *S. pneumoniae, H. influenzae*, streptococi beta hemolitici și *H. parainfluenzae*. Așadar perioadele de exacerbare ale bronșitei cronice nu pot fi diferențiate prin culturi bacteriene de perioadele de stabilitate ale bolii [3].

Rolul infecțiilor bacteriene în exacerbările bronșitei cronice și progresia acesteia a fost evaluat prin culturi secvențiale din spută, prin monitorizarea răspunsului la antibiotice în studii clinice controlate și prin examenul citologic al sputei [2, 4].

4. PATOGENIE

BPOC reprezintă o asociere de inflamație cronică a căilor aeriene, emfizem pulmonar centrolobular și leziuni obstructive cronice și ireversibile ale căile aeriene mici.

Celulele inflamatorii prezente în mucoasă și submucoasă, edemul peretelui bronșic, hipersecreția de mucus, hipertrofia stratului muscular determină obstrucția permanentă și progresivă a căilor aeriene mici, precum și leziuni distructive la nivelul joncțiunilor dintre alveole și bronșiole, fapt care conduce la emfizem centrolobular.

Efectele fiziopatologice ale acestor modificări cronice constau în reducerea capacității de transfer al gazelor prin membrana alveolo-capilară.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Principalele simptome în exacerbările BPOC sunt agravarea dispneei, accentuarea tusei, creșterea cantității de spută și accentuarea caracterului purulent al sputei, în prezența sau absența febrei. În formele severe pot apărea respirație șuierătoare, tahicardie, tahipnee, stare generală alterată, insomnie, somnolență, oboseală, depresie și confuzie.

În 2010 a apărut conceptul de "fenotip clinic" în BPOC, care este definit drept o caracteristică unică sau o combinație de caracteristici pe baza cărora pot fi descrise diferențe între pacienții cu BPOC, diferențe care se pot corela cu evoluția clinică, cu răspuns la terapie, cu progresia bolii și cu riscul de deces [5].

Medicina personalizată oferă posibilitatea unei investigații moleculare detaliate, care să determine receptivitatea fiecărui pacient la un anumit tip de tratament, limitând astfel efectele adverse ale medicamentelor sau utilizarea unor terapii ineficiente. Astfel, obiectivul fenotipării în BPOC este clasificarea pacienților în grupuri distincte, clasificare care să furnizeze informații prognostice și să permită stabilirea celei mai adecvate abordări terapeutice în scopul obținerii celor mai bune rezultate din punct de vedere clinic [6].

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul în exacerbările bronșitei cronice se bazează pe o serie de argumente:

- Mare fumător, expunere la: noxe inhalatorii profesionale
- Istoric de bronșită cronică (care poate lipsi)
- Episoade asemănătoare în antecedente
- Istoric îndelungat (ani) de dispnee progresivă la efort
- Raluri sibilante și ronflante diseminate, expir prelungit, torace emfizematos
- Spirometria este obligatorie pentru diagnosticul BPOC

Radiografie pulmonară este necesară la pacienții care prezintă febră sau raluri bronșice:

- pentru a confirma sau infirma prezența unei pneumonii
- pentru a exclude alte afecțiuni asociate bronșitei
- pentru a exclude alte afecțiuni care se pot exprima clinic printr-un sindrom bronșitic: tuberculoza pulmonară, bronșiectaziile, cancerul bronhopulmonar, fibroza pulmonară.

Examenul radiologic este normal în 60-80% din cazurile de bronșită cronică, iar la 20-40% din cazuri se constată existența unor opacități liniare hilio-bazale, care exprimă creșterea opacității date de peretele bronșiilor, bronșiolelor și vaselor din câmpurile pulmonare inferioare [4-6].

Examenul bacteriologic al sputei are o utilitate discutabilă în exacerbările bronșitei cronice. El este indicat în următoarele situații:

- la pacienții la care episodul acut a apărut în cursul unei spitalizări
- la pacienții care au necesitat măsuri de terapie intensivă respiratorie
- la pacienții imunodeprimați
- la pacienții fără răspuns favorabil la antibioticele de primă intenție
- la pacienții cu recurențe multiple ale acutizării bronșitice
- la pacienții cu complicații pulmonare apărute în cursul bronșitei cronice.

Explorările funcționale respiratorii sunt utile pentru:
- diagnosticul precoce al obstrucției asimptomatice de căi aeriene mici,
- evidențierea asocierii emfizemului la bronșita cronică obstructivă
- aprecierea severității bolii.

7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu:
- *Boli care produc tuse cu expectorație:*
  - bronșiectazii
  - sinuzită cronică
  - fibroză chistică
  - boli pulmonare care se manifestă cu sindrom bronșitic: tuberculoza pulmonară, neoplasm pulmonar, staza pulmonară din insuficiența ventriculară stângă
  - reflux gastroesofagian cu aspirare în căile respiratorii.
- *Boli dispneizante:*
  - astm bronșic
  - insuficiența cardiacă stângă cu bronșita cronică suprapusă pe staza pulmonară
  - emfizem pulmonar panacinar sever

8. TRATAMENT

Tratamentul vizează următoarele obiective:

8.1. Reducerea iritației bronșice și a cantității de mucus care se realizează prin:
- întreruperea fumatului
- eliminarea din mediu a factorilor poluanți
- profilaxia infecțiilor virale și bacteriene: vaccinarea antigripală anuală și vaccinarea antipneumococică
- tratamentul refluxului gastroesofagian

8.2. Creșterea eliminării secrețiilor bronșice se obține prin:
- hidratare corectă per os
- drenaj postural și tapotaj toracic
- administrare de mucolitice: acetilcisteina în aerosoli sau per os
- administrarea de expectorante: glicerolguaiacolat sau guaiafenezina.

8.3. Tratamentul infecțiilor acute bronșice virale și bacteriene

În prezent, la pacienții cu exacerbări bacteriene acute ale BPOC, gama de antibiotice acceptabile este mare, utilizându-se de obicei antibiotice active pe germenii frecvent implicați în suprainfecțiile bacteriene (macrolide, amoxicilină-clavulanat, fluorochinolonă).

Tratamentul începe de la primele semne de infecție acută de căi respiratorii superioare și are o durată de 7-10 zile (tabelul 1) [2, 7, 8, 9].

Pacienții cu BPOC au un risc ridicat de infecție cu bacterii rezistente la antibiotice și alegerea antibioticului de primă intenție trebuie să țină seama de profilul rezistenței bacteriene la antibiotice în zona geografică respective [10, 11].

Tabelul 1. Tratamentul antibiotic în exacerbările BPOC *(după Mendel)*

	Agenti etiologici des implicați	Antibiotic de primă intenție, per os	Alternativa per os	Antibiotic parenteral
- Exacerbări ușoare - Fără comorbidități - Exacerbări < 3/an - GOLD I - II - Fără antibiotice în ultimele 3 luni	*H.influenzae* *S.pneumoniae* *M. catarrhalis* *C.pneumoniae*	Doxiciclina Macrolide Betalactamine: - ampicilina, - amoxicilina	Amoxicilin-clavulanat, Ampicilina-sulbactam, Cefalosporine Ketolide	Nerecomandat
- Exacerbări moderate - Cu comorbidități - GOLD III-IV - Exacerbări >3/an - Antibiotice în ultimele 3 luni	Cele de mai sus + Bacterii rezistente: - *S. Pneumoniae,* - *K. pneumoniae,* - *E. coli,* - *Enterobacter spp.*	Amoxicilin-clavulanat, Ampicilina-sulbactam Macrolide	Fluorochinolone respiratorii: Levofloxacina Moxifloxacina	Amoxicilin-clavulanat, Ampicilina-sulbactam Cefalosporine gen 2 și 3 Fluorochinolone respiratorii (Levofloxacina Moxifloxacina)
- Exacerbări severe - Cu comorbidități - GOLD III - IV - Exacerbări >3/an - Antibiotice în ultimele 3 luni. Risc de *P. aeruginosa*†	Cele de mai sus + *Pseudomonas aeruginosa*	Dacă există risc de *P. aeruginosa:* fluorochinolone		Fluorochinolone Betalactamine cu activitate pe *P. aeruginosa*

Prescrierea țintită a antibioticelor conform antibiogramei este rezervată de obicei unor situații particulare:

- pneumonie asociată unei suprainfecții bronșice
- ineficiența tratamentului antibiotic instituit empiric
- la pacienții imunodeprimați
- la pacienții cu fibroză chistică
- la pacienții recent spitalizați și tratați cu antibiotice
- la pacienții îngrijiți în secții de terapie intensivă.

Pentru exacerbările bronșitei cronice de etiologie virală dispunem de terapie antivirală eficientă numai pentru cele produse de virusurile gripale, la care se recomandă tratament cu Oseltamivir (per os) sau Zanamivir (inhalator). Acesta trebuie inițiat cât mai precoce după debutul clinic, iar durata terapiei este de 5 zile. Pentru detalii referitoare la tratamentul antiviral în gripă se poate consulta capitolul *Gripa*.

8.4. Tratamentul bronhodilatator se adresează sindromului obstructiv cronic din bronșita cronică obstructivă și se pot utiliza trei categorii de medicamente:

- beta2 agoniști cu acțiune de scurtă durată (Albuterol, Fenoterol, Terbutalina) sau de lungă durată (Formoterol)
- antagoniști muscarinici de scurtă/lungă durată (bromura de ipratropium/ tiotropium, bromura de aclidiniu)
- derivați de teofilină

8.5. Corticoterapia este indicată la pacienții cu răspuns nesatisfacator la tratamentul bronhodilatator, la cei cu VEMS sub 1l/sec și la cei cu insuficiență respiratorie severă.

9. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Prognosticul este variabil în funcție de forma clinică, gradul de scădere al VEMS și de existența complicațiilor.

Se cunoaște că cel mai important factor de prognostic este prezența exacerbărilor în antecedente, frecvența și severitatea acestora influențând semnificativ prognosticul pacientului cu BPOC.

Exacerbările frecvente în BPOC antrenează un declin rapid al funcţiei pulmonare, scăderea calităţii vieţii, spitalizări frecvente şi costuri substanţiale, precum şi creşterea riscului de deces [12, 13].

Fenotipul BPOC de "exacerbator" se referă la pacienţii cu două sau mai multe exacerbări pe an şi implică un prognostic mai rezervat, subliniind astfel importanţa istoricului de exacerbări ca factor de prognostic în evoluţia bolii[14]. Se estimează că după primul episod de insuficienţă respiratorie severă 60% din bolnavi vor muri în următorii 2 ani. Asocierea cordului pulmonar cronic conduce la o mortalitate de 50% în următorii 5 ani, în special la bolnavii cu repetate decompensări cardiace drepte [15].

10. COMPLICAŢII

Complicaţiile principale ale BPOC sunt insuficienţa respiratorie, hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar cronic. Acestea apar de obicei după vârsta de 55-60 ani şi se asociază cu dispnee de gradul III-IV şi VEMS sub 1 l/sec.

11. PROFILAXIE

Profilaxia infecţiilor virale şi bacteriene este o măsura esenţială, în special în bronşita obstructivă sau astmatiformă şi la persoanele cu complicaţii pulmonare sau cardiace.

Ea se realizează prin:

- Vaccinare anuală antigripală (toamna), asociată cu chimioprofilaxie antivirală cu oseltamivir
- Vaccinarea antigripală în timpul epidemiilor, asociată cu chimioprofilaxie antivirală cu oseltamivir.
- Vaccinare antipneumococică cu vaccin polizaharidic neconjugat (Pneumo 23 - care necesită rapel la fiecare 5 ani) sau cu vaccin polizaharidic conjugat (Prevenar 13 – doză unică).
- Tratamentul focarelor de infecţii de la nivelul cavităţii bucale şi căilor respiratorii extratoracice. Amigdalectomia este necesară numai dacă focarul amigdalian este supurat sau infecţia amigdaliană bacteriană este recurentă şi nu poate fi controlată cu antibiotice.
- Studii recente au demonstrat utilitatea antibioticoprofilaxiei la pacienţi selectaţi, care suferă de exacerbări frecvente (peste 4/an). *Seemungal* a arătat într-un studiu recent că utilizarea profilactică a eritromicinei (250 mg x 2/zi) a redus frecvenţa exacerbărilor cu 35% şi a crescut timpul mediu până la următoarea exacerbare cu 182 de zile [16].

Actualmente este în desfăşurare un studiu multicentric pe 1130 pacienţi cu BPOC cu risc crescut de exacerbări, care utilizează azitromicină 250 mg/zi timp de 1 an. Rezultatul acestui studiu va oferi un context mai larg privind evaluarea eficacităţii şi siguranţei utilizării macrolidelor în profilaxia exacerbărilor BPOC.

Au fost alese macrolidele pentru această indicaţie deoarece ele au pe lângă efectul antibacterian şi un efect antiinflamator, imunomodulator şi mucoreglator, acestea din urmă potenţând efectul antibacterian. Utilizarea antibioticelor în scop profilactic este încă o problemă controversată, din cauza riscului de amplificare a fenomenului de rezistenţă bacteriană la antibiotic [17, 18].

Bibliografie

[1]. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.) 2017 http://www.goldcopd.org

[2]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, ISBN: 978-1-4557-4801-3 , 8 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:chap .62

[3]. Chiotan, M., Boli infecţioase, Editura naţional, Bucureşti, 2011

[4]. Harrison's principles of internal medicine, McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005, 16th edition

[5]. Han MK et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010 (182); 598-604

[6]. GLOBO Ghid local de management al BPOC 2010, disponibil la http://www.srp.ro/GLOBO---Ghid-local-de-management-al-BPOC-143.htm

[7]. Kunisaki KM, Rice KL, Niewoehner DE. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: An appraisal of published evidence. *Drugs Aging*.2007;24:303-324

[8]. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.2008;3:31-44

[9]. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*.2007;4:554-564.

[10]. Perez-Trallero E, Marimon JM, Gonzalez A, et al. In vivo development of high-level fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2005;41:560-564.

[11]. Nseir S, Ader F. Prevalence and outcome of severe chronicobstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:95-100

[12]. P-R. Burgel, J-L. Paillasseur, D. Caillaud, I. Tillie-Leblond, P. Chanez, R.Escamilla, I. Court-Fortune, T. Perez, P. Carré, N. Roche on behalf of the Initiatives BPCO Scientific Committee, Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *ERJ* September 1, 2010 vol. 36 no. 3 531-539.Soler Catalun˜ a JJ, Martý´nez Garcý´a MA, Catala´n Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? Hot Topics Respir Med 2011; 19: 7–12

[13]. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À,Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E,Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group, Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011 May;66(5):430-7. pub 2010 Dec 21.

[14]. Soler-Catalun˜ a JJ, Martinez-Garcý´a MA, Roman Sa´nchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925–931

[15]. Cristian Didilescu, Constantin Marica , Algoritm de diagnostic şi tratament în infecţiile căilor respiratorii inferioare, Editura tehnică, Bucureşti, 2001

[16]. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit CareMed*. 2008;178:1139-1147

[17]. Dancer SJ. Attention prescribers: be careful with antibiotics.*Lancet*. 2007;369:442-443

[18]. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers:A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*.2007;369:482-490.

Capitolul 12. BRONȘIOLITA ACUTĂ

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Drd. Anca Ruxandra Negru

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚIE [1, 2, 3]

Bronșiolita acută (BA) sau bronșiolita capilară este o infecție respiratorie de etiologie virală, cu caracter epidemic și sezonier, ce afectează cu predilecție copiii sub vârsta de 2 ani.
Ea reprezintă principala cauză de spitalizare a copiilor sub vârsta de 1 an și prin frecvența și severitatea ei este considerată o problemă de sănătate publică pediatrică.

2. ETIOLOGIE [1, 2, 3]

Principalul agent cauzal al BA este virusul sincițial respirator (VSR), virus ARN din familia paramixovirusurilor. El este responsabil de 50-80% din cazurile de BA în perioadele epidemice. Alte virusuri care mai pot determina BA sunt: virusurile parainfluenza (mai ales tipul 3), virusurile gripale A și B, adenovirusurile, rinovirusurile și coronavirusurile.
Există 2 subtipuri distincte de VSR: tipul A și tipul B.

3. EPIDEMIOLOGIE [1, 2, 3]

Infecția cu VSR este ubicuitară și determină în țările temperate epidemii în lunile de **iarnă**. În cursul epidemiilor sezoniere sunt afectați până la 30% din copiii sub vârsta de 2 ani.
Boala apare mai ales în primul an de viață, cel mai adesea fiind afectați copiii cu vârste cuprinse între 2 și 10 luni. Un sugar se poare reinfecta și poate dezvolta mai multe episoade de BA.
Factorii favorizanți pentru BA sunt:

- Prematuritatea
- Fumatul pasiv
- Antecedentele familiare de astm bronșic
- Bronhiodisplazia
- Colectivitatea (creșe)
- Nivelul socioeconomic scăzut

Rezervorul de infecție pentru VSR este strict uman. Pacientul excretă virusul prin secrețiile respiratorii timp de 3-7 zile după debutul bolii. Nou-născuții și persoanele imunodeprimate pot excreta virusul o perioadă mai lungă. Reinfecțiile sunt frecvente în pofida prezenței anticorpilor specifici.
Căile de transmitere sunt:

- *Calea interumană directă, respiratorie*, prin picături Flugge eliminate prin tuse și strănut.
- *Calea indirectă*, prin obiecte contaminate sau prin intermediul mâinilor reprezintă calea de transmitere cea mai frecvent implicată în cazurile de infecție nozocomială. Virusul poate supraviețui 30 de minute pe mâini și 6 ore pe anumite suprafețe.

4. ETIOPATOGENIE [1, 2, 3]

VRS se multiplică intens la nivelul mucoasei respiratorii producând necroza epiteliului respirator ciliat, cu fenomene inflamatorii locale endoluminale importante (edem, hiperplazie mucoasă, hipersecreție de mucus vâscos), fapt ce antrenează obstrucția bronhiolelor terminale.
La această obstrucție endoluminală se adaugă și o componentă extraluminală, reprezentată de un infiltrat limfocitar peribronhiolar.

5. TABLOU CLINIC

5.1. Forma clinică comună de BA [1, 2, 3]

Incubaţia variază între 2-8 zile.

Debutul este de obicei nespecific, cu manifestări de infecţie acută virală de căi respiratorii superioare, cu predominenţa rinitei acute:

- obstrucţie nazală/coriză
- tuse iritativă
- cu sau fără febră

Perioada de stare: începe la 2-3 zile după debutul clinic şi constă în apariţia semnelor de bronşiolită:

- intensificarea tusei, care devine productivă
- dispnee expiratorie însoţită de polipnee
- semne de insuficienţă respiratorie acută:
  - tiraj intercostal
  - bătăi ale aripilor nazale
  - balans toracoabdominal

La examenul clinic se decelează:

- Iniţial: raluri bronşice cu wheezing
- Apoi: raluri crepitante sau subcrepitante
- Absenţa ralurilor în prezenţa unui torace hiperinflat reprezintă un semn de gravitate.

5.2 Formele severe de BA se manifestă prin [1, 2, 3]:

- Insuficienţă respiratorie severă:
  - Iniţial apar semne "de luptă" importante (tiraj intercostal, bătăi ale aripilor nasului) şi tahipnee > 60/min
  - Apoi se instalează treptat semne "de epuizare": polipnee superficială, transpiraţii, somnolenţă, hipoxie, stare toxică.
  - Deseori apar crize de apnee şi pauze respiratorii
- Convulsii
- Dificultăţi de alimentare, greaţă, vărsături

Factorii de risc pentru a dezvolta forme severe de BA sunt:

- Prematuritatea
- Vârsta < 3 luni
- Patologii respiratorii sau cardiace subiacente
- Imunodepresia

6. DIAGNOSTIC POZITIV [1, 2, 3]

În forma comună de BA care nu necesită spitalizare, diagnosticul pozitiv de BA este un diagnostic clinic, deoarece tabloul clinic este de obicei suficient de sugestiv, rareori fiind necesară o confirmare etiologică sau examene complementare.

Diagnosticul pozitiv de BA se bazează în principal pe criterii epidemiologice şi clinice.

6.1. Criterii epidemiologice:

- Sezon epidemic (iarnă).
- Noţiunea de contact cu un caz de BA sau existenţa unui focar de mai multe cazuri de BA.

6.2. Criterii clinice

- Prezenţa semnelor clinice sugestive de BA (vezi subcapitolul 5), care sunt deseori suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BA.

6.3. Criterii de laborator

6.3.1. Diagnostic de laborator nespecific (non-etiologic):

- În forma comună de BA hemograma este normală, iar sindromul inflamator biologic lipseşte.
- În caz de complicaţii prin suprainfecţie bacteriană va apărea leucocitoză cu neutrofilie şi sindrom inflamator biologic important.

- Se recomandă determinarea SaO2, în funcţie de care se apreciază necesitatea spitalizării, aceasta fiind recomandată atunci când SaO2 scade < 92% în somn şi < 94% în stare de veghe.
- Radiografia toracopulmonară este recomandată în formele moderate şi severe de BA, care necesită spitalizare.

De obicei, nu se evidenţiază modificări radiologice specifice, cu excepţia unei distensii toracice. Radiografia este utilă pentru diagnosticul diferenţial şi pentru decelarea unor complicaţii atunci când febra şi simptomatologia de BA persistă mai mult de 7 zile sau atunci când simptomatologia se agravează.

6.3.2. Diagnosticul de laborator specific (etiologic) în vederea identificării virusului implicat în etiologia BA:

- nu este recomandat de rutină în practica clinică curentă, dar el poate avea interes epidemiologic, în cazul unor focare epidemice sau în cazul infecţiilor nozocomiale.
- din secreţiile nazofaringiene se pot detecta antigene virale prin teste de imunofluorescenţă indirectă sau ELISA, precum şi ADN sau ARN viral prin PCR, toate cu rezultate rapide. Detecţia virusurilor pe culturi celulare nu se efectuează în practica clinică curentă.

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL [1, 2, 3]

Deoarece în sezonul rece nu toate detresele respiratorii acute la sugar sunt cauzate de BA, trebuie avute în vedere următoarele entităţi clinice care pot mima o BA:

- *Tuse convulsivă* – la sugarii nevaccinaţi sau incomplet vaccinaţi, la care tusea are însă un aspect caracteristic.
- *Malformaţii cardiace, insuficienţa cardiacă congestivă* - la care se decelează de obicei tahicardie, hepatomegalie, cianoză, sufluri cardiace.
- *Pneumonie* – se decelează clinic sindrom de condensare, iar radiologic se observă opacităţi pneumonice.
- *Corp străin aspirat* – situaţie în care predomină stridorul.
- *Mucoviscidoză*
- *Reflux gastroesofagian*

8. EVOLUŢIE. COMPLICAŢII [1, 2, 3]

Evoluţia BA este favorabilă în marea majoritate a cazurilor.

Durata bolii poate varia între 3 şi 7 zile, dar semnele de obstrucţie bronşică şi tusea pot persista până la 2 săptămâni.

Reinfecţiile sunt frecvente în primii 2 ani de viaţă şi afectează între 20-50% din copiii care au dezvoltat un prim episod de BA.

Complicaţiile BA sunt:

- Suprainfecţia bacteriană la nivel ORL (otită medie supurată) sau la nivel bronhopulmonar (pneumonie, bronhopneumonie bacteriană) este sugerată de: persistenţa febrei mai mult de 7 zile, de persistenţa sau agravarea simptomatologiei respiratorii, de apariţia secreţiilor purulente şi de instalarea unei leucocitoze cu neutrofilie şi a unui sindrom inflamator biologic.
- Emfizem pulmonar
- Atelectazie
- Apnee

9. TRATAMENT [1, 2, 3]

Formele uşoare de BA pot fi îngrijite ambulator.

Criteriile care impun spitalizarea în BA sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Criterii de spitalizare în BA [2]

1. **Semne de gravitate**
Stare toxică: alterarea stării generale, instabilitate hemodinamică
Frecvenţă respiratorie > 60/min
Saturaţia percutanată a O2 < 94% în stare de veghe şi < 92% în somn
Tulburări digestive cu imposibilitatea hidratării corespunzătoare: aport hidric < 50% din necesarul zilnic, semne clinice de deshidratare >5%.
Semne de hipoventilaţie vizibile pe radiografie
Alterarea stării de conştienţă

2. Teren
Vârsta < 6 săptămâni
Prematuritatea < 34 de săptămâni; vârsta corectată < 3 luni
Cardiopatie subiacentă, patologie pulmonară cronică severă, imunodepresie
Dificultatea urmăririi la domiciliu
Apnea, prezența cianozei

9.1. Tratamentul simptomatic este esențial și constă în:

- Alimentație fragmentată, hidratare corespunzătoare
- Decongestionante nazale: instilații nazale repetate cu ser fiziologic, aspirarea secrețiilor.
- Poziție de somn cu extremitatea cefalică în poziție proclivă dorsală la 30° și ușoară hiperextensie
- Kinetoterapie respiratorie

9.2. Tratament patogenic

- Bronhodilatoarele și corticoterapia pe cale sistemică sau inhalatorie nu se recomandă la primul episod.
- Mucoliticele, antihistaminicele, antitusivele sunt contraindicate la nou-născuți
- Bronhodilatatoarele nu se recomandă sistematic în BA.
- Pentru pacienții spitalizați, în funcție de forma clinică de BA se pot recomanda:
  - Hidratare parenterală
  - Nebulizare cu ser hiperton, utilă în formele cu secreții bronșice abundente.
  - Bronhodilatatoarele cu acțiune de scurtă durată pot fi recomandate în formele medii și severe, sub o atentă supraveghere.
  - Oxigenoterapie sub monitorizarea SaO2
  - Asistență respiratorie prin metode non-invazive sau invazive, atunci când este necesară.

9.3. Tratament etiologic (antiviral)

- Nu este încă disponibil un antiviral activ pe VRS.
- Ribavirina administrată pe cale inhalatorie (aerosoli) ar putea fi utilizată pentru tratamentul copiilor internați cu forme severe de BA sau cu factori de risc pentru a dezvolta forme severe. În ultima vreme, în multe țări a fost abandonată utlizarea ribavirinei în aerosoli.
- Atunci când etiologia BA este gripală se recomandă tratament antiviral cu Oseltamivir, cu o posologie adaptată vârstei și greutății corporale (vezi capitolul Gripa sezonieră).

9.4. Antibioticoterapia

Fiind o infecție virală, antibioterapia nu este recomandată la primul episod de BA.

Se ia în discuție antibioticoterapia în următoarele situații:

- Persistența febrei > 38.5°C, mai mult de 48 de ore
- La nou-născut și sugarul < 3 luni.
- Apariția unor complicații prin suprainfecție bacteriană: otită medie acută purulentă, pneumonie documentată radiologic.
- Instalarea leucocitozei cu neutrofilie și a unui sindrom inflamator biologic.

10. PROFILAXIE [1, 2, 3]

10.1. Măsuri de profilaxie nespecifică

- Respectarea precauțiunilor de igienă în timpul epidemiilor de BA:
  - purtarea de măști de protecție (care să acopere gura și nasul) atât de către pacienți / aparținători, cât și de către personalul medical.
  - igiena corespunzătoare a mâinilor: spălarea și dezinfectarea frecventă a mâinilor cu soluții hidroalcoolice, care să fie disponibile sub formă de dispensere în cât mai multe locuri din interiorul spitalelor.
  - decontaminarea suprafețelor și a obiectelor utilizate în colectivitățile/spitalele în care există cazuri de BA.
  - izolarea pacienților în camere individuale sau în saloane în funcție de tipul infecției.
- Evitarea introducerii în colectivități a sugarilor sub vârsta de 6 luni.
- Suprimarea fumatului pasiv.

10.2. Măsuri de profilaxie specifică

- Nu este disponibil încă un vaccin anti-VSR.
- Tratamentul profilactic cu anticorpi monoclonali (*Palivizumab*).

Posologie: anticorpii monoclonali umani specifici anti-VSR se administrează la debutul sezonului epidemic, pe cale intramusculară, 15mg/kg/lună, maxim 5 administrări.

Indicații: copiilor cu risc crescut de a dezvolta forme severe de BA:

- Sugari născuți prematur (înainte de săptămâna 32 de gestație), care au fost oxigenodependenți mai mult de 28 de zile și care au vârsta de sub 6 luni la începutul sezonului epidemic.
- Copii sub vârsta de 2 ani, născuți prematur (înainte de săptămâna 32 de gestație) care au necesitat un tratament pentru bronhodisplazie în ultimele 6 luni.
- Copii sub vârsta de 2 ani, care au o cardiopatie congenitală cu răsunet hemodinamic.

Bibliografie

[1]. Ralston S., Lieberthal A., Meissner C., Alverson B., Baley J., Gadomski A., Johnson A. Michel L. Maraqa N., Mendonca E., Phelan K., Zorc J., Stanko-Lopp D., Brown M., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S., Nernandez-Cancio S. *Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis*. PEDIATRICS Volume 134, Number 5, November 2014

[2]. E.Pilly. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies infectieuses tropicales (2018). 26 Édition, pag 104-106 ; 467-473.

[3]. Mandell G., Mennet J., Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition.* Elsevier. 2015.

Capitolul 13. GRIPA SEZONIERĂ

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Drd. Anca Ruxandra Negru

1. DEFINIŢII. TERMINOLOGIE [1, 2, 3, 6, 7]

Gripa este o infecţie acută virală, foarte contagioasă, ce afectează căile respiratorii superioare şi/sau inferioare, la care se asociază manifestări sistemice precum febră, cefalee, mialgii, artralgii şi fatigabilitate.

Pentru a evita confuziile este foarte importantă cunoaşterea termenilor de sănătate publică utilizaţi mai frecvent în gripă, precum şi definiţiile acestora.

Epizootia este o epidemie care afectează diverse specii de animale.

Zoonoza este o boală infecţioasă specifică animalelor, care poate afecta şi omul.

Epidemia este o boală infecţioasă care afectează în acelaşi timp şi în aceeaşi zonă geografică un procent mare din populaţie. Epidemiile sezoniere de gripă au următoarele caracteristici:

- sunt produse de virusurile gripale A şi B
- sunt declanşate de un *"antigenic drift"* (*variaţie antigenică minoră*), care constă în apariţia de mutaţii minore la nivelul genelor ce codifică antigenele de suprafaţă hemaglutinina (HA) şi neuraminidaza (NA), soldate cu modificări antigenice punctuale la nivelul HA şi NA, fapt ce antrenează o insuficientă recunoaştere a virusului de către sistemul imun. Afectează subtipurile virale A şi B.
- survin la intervale de 2-3 ani pentru virusul gripal A şi de 4-5 ani pentru virusul gripal B.
- sunt localizate la o regiune geografică sau un continent
- afectează între 5-15% din populaţie
- afectează cu precădere vârstnicii şi persoanele tarate
- mortalitate: 0,1%

Pandemia este o epidemie care afectează un procent mare de populaţie din toate zonele lumii. Pandemiile de gripă au următoarele caracteristici:

- sunt produse numai de virusul gripal A
- sunt declanşate de un *"antigenic shift"* (*variaţie antigenică majoră*), care constă în apariţia de mutaţii majore la nivelul genelor care codifică HA şi NA virusurilor gripale A, ce determină modificări antigenice majore la nivelul HA sau NA, cu apariţia unor noi subtipuri virale, faţă de care populaţia nu are anticorpi şi care sunt capabile să producă pandemii. Practic, are loc fie o recombinare genetică între 2 virusuri gripale, fie se transmite la om un sub-tip viral gripal aviar. Majoritatea pandemiilor au început în Asia de Sud-Est, acolo unde există un mare rezervor de virusuri gripale aviare şi unde se creează condiţiile unor recombinări genetice între virusuri gripale umane şi aviare.
- survin la interval de 10-40 de ani, ceea ce înseamnă 3-4 pandemii gripale într-un secol.
- se extind rapid pe tot globul, de la est către vest, afectând toate continentele.
- afectează 25-50% din populaţia mondială.
- afectează adulţii sănătoşi.
- antrenează o letalitate înaltă

Nu trebuie confundată *gripa umană sezonieră*, care este o boală umană aşteptată în sezonul rece cu *pandemia de gripă*, care debutează de obicei ca o zoonoză, extinzându-se apoi la om. În figura 1 este prezentată schematic ciclitatea evoluţiei în timp a pandemiilor şi epidemiilor de gripă.

Gripa nu trebuie confundată cu *răceala banală*, produsă de rinovirusuri, ce afectează exclusiv mucoasa rinofaringiană, îmbrăcând forme uşoare de boală, care nu asociază semne sistemice (febra, frisoane, mialgii, artralgii) şi care are o evoluţie autolimitantă, fără complicaţii.

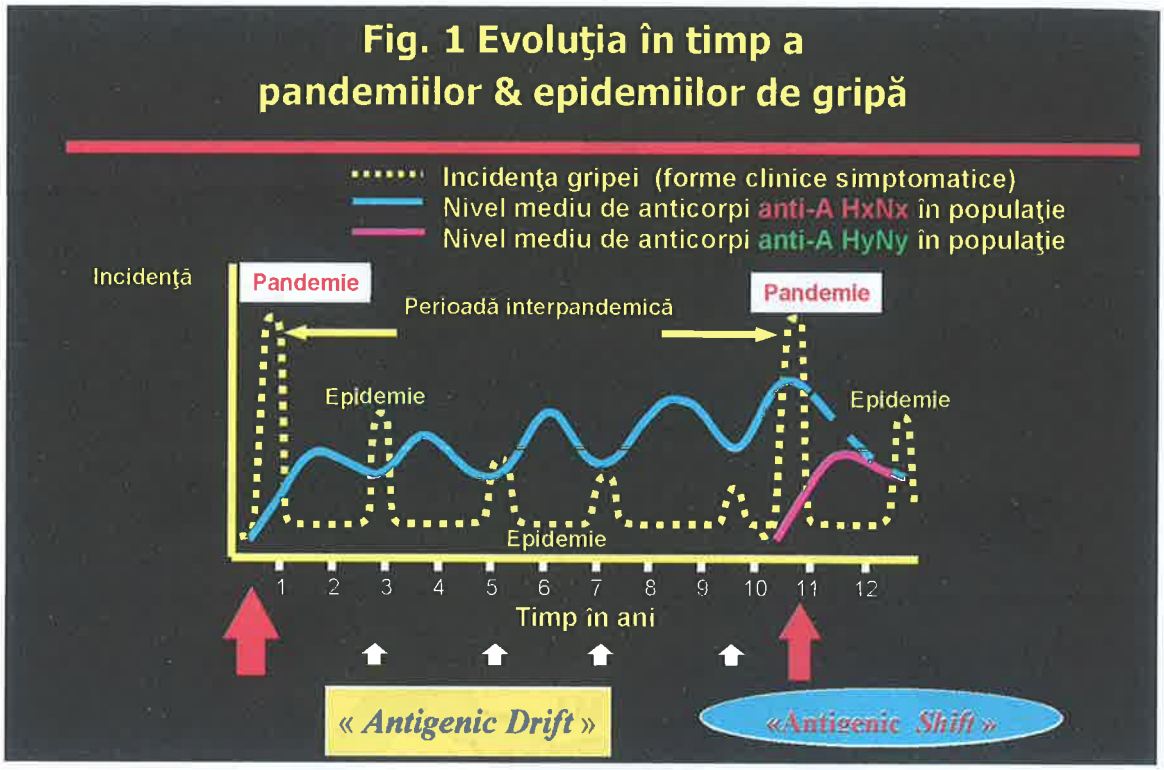


Figura 1. Evoluţia în timp a pandemiilor şi epidemiilor de gripă (2)

2. ETIOLOGIE [2, 3, 6, 7]

2.1. Structura virusurilor gripale

Virusurile gripale (*Myxovirus influenzae*) aparţin familiei *Orthomyxoviridae*, şi sunt virusuri ARN, sferice, cu structură antigenică complexă (figura 2), fiind constituite de la exterior către interior din:

- **Anvelopă virală**, care derivă din membrana celulei infectate, fiind alcătuită dintr-un dublu strat lipidic, în care sunt inserate sub formă de spiculi proeminenţi transmembranari cele 2 antigene virale de suprafaţă (hemaglutinina şi neuraminidaza) cu structură glicoproteică, care reprezintă antigenele specifice de subtip viral, precum şi ţintele antigenice virale pentru răspunsul imun al gazdei.
  - *Hemaglutinina (HA)* – are rol în fixarea virusului la nivelul receptorilor celulelor gazdă din mucoasa respiratorie. Există *16 tipuri diferite de HA*. Anticorpii anti-hemaglutinină au capacitatea de a preveni infecţia cu virusul gripal a celulelor mucoasei respiratorii, împiedicând ataşarea virusului la suprafaţa celulei gazdă. HA are şi capacitatea de a aglutina hematiile anumitor animale.
  - *Neuraminidaza (NA)* sau *sialidaza* – este o proteină cu activitate enzimatică, care are rol în eliberarea şi detaşarea virionilor nou-formaţi de la suprafaţa celulelor tractului respirator, favorizând astfel diseminarea infecţiei în profunzimea tractului respirator. *Există 9 tipuri diferite de NA*. Anticorpii anti-neuraminidază şi moleculele antivirale din clasa inhibitorilor de neuraminidază (INA) vor inhiba eliberarea virionilor nou formaţi de la suprafaţa celulelor mucoasei respiratorii infectate, limitând astfel diseminarea infecţiei către tractul respirator inferior.
    Raportul numeric dintre spiculii de NA şi HA de la suprafaţa virusurilor gripale este de 1 la 4, fiind posibile teoretic 135 combinaţii între cele 16 tipuri de HA şi cele 9 tipuri de NA (3).
- **Nucleocapsidă virală,** care este compusă din:
  - *ARN monocatenar* alcătuit din *8 segmente genetice* care codifică 11 proteine virale structurale şi non-structurale. Genele ce codifică HA şi NA se caracterizează printr-o mare variabilitate genetică, care constă în apariţia de mutaţii, deleţii, inserţii, recombinări genetice.
  - *Nucleoproteina (NP),* reprezintă antigenul specific de tip, în funcţie de care virusurile gripale sunt clasificate în 3 tipuri majore distincte A, B şi C.
  - *Polimeraza virală*
  - *Proteinele M1 şi M2 (Matrix Protein),* cu menţiunea că proteina M2 este o proteină transmembranară cu activitate de canal ionic, care este specifică virusurilor gripale A.

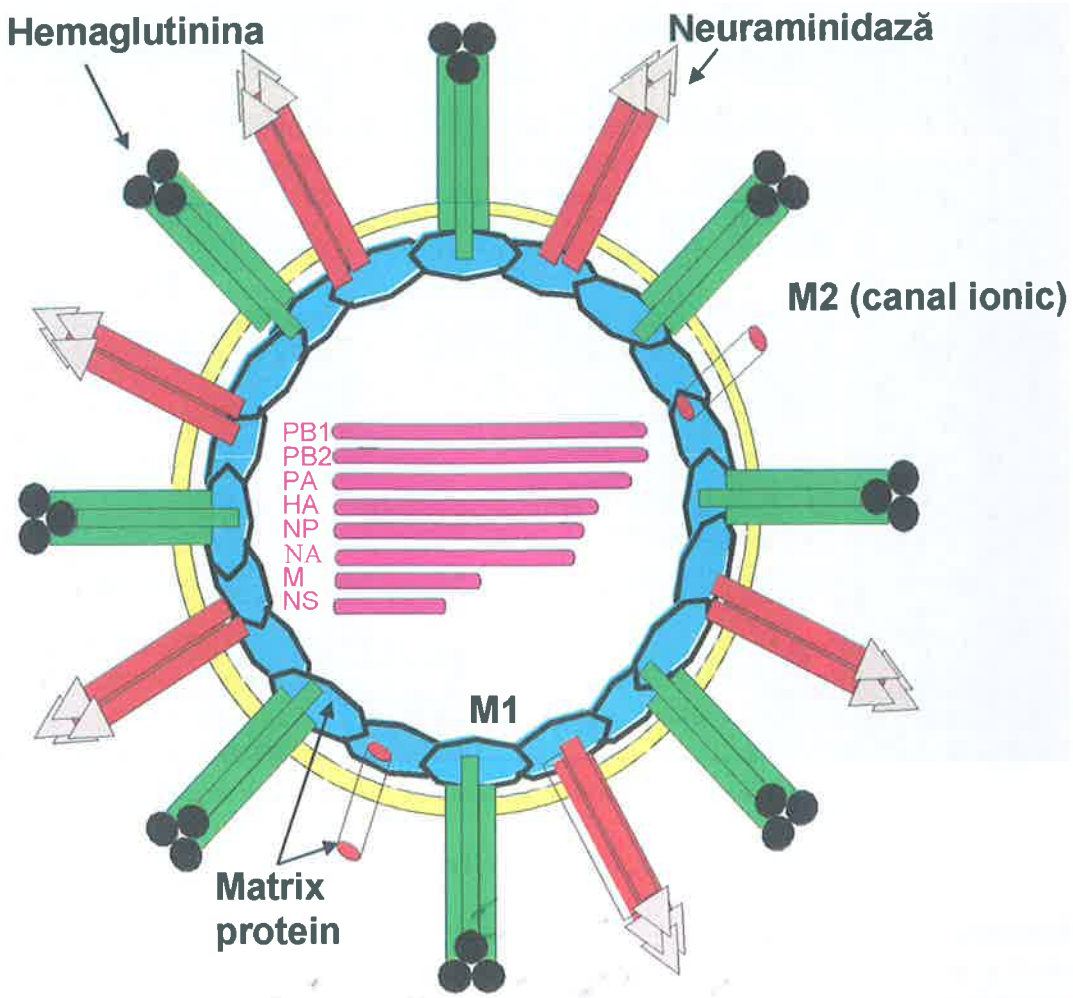


Figura 2. Structura virusurilor gripale (2)

2.2. Clasificarea virusurilor gripale

În funcție de nucleoproteina virală, există 3 tipuri de virusuri gripale distincte antigenic, între care nu există imunitate încrucișată:

- **Virusul gripal A:**
  - Este cel mai răspândit, cel mai virulent și cu cea mai mare variabilitate genetică
  - Este responsabil de cea mai mare parte a epidemiilor și pandemiilor de gripă.
  - Poate infecta omul, păsările și unele mamifere acvatice și terestre.
  - Rezervorul natural este reprezentat de păsările sălbatice acvatice migratoare, de la care se pot infecta păsările domestice, iar de la acestea se pot infecta atât unele mamifere teresre (porc, cal) și acvatice, cât și omul.
  - Are numeroase subtipuri virale rezultate prin combinarea celor 16 tipuri de HA cu cele 9 tipuri de NA.
  - Afectează toate grupele de vârstă, dar produce forme severe de boală la vârstele extreme și la pacienții cu boli cronice
- **Virusul gripal B:**
  - Este responsabil de o mare parte a îmbolnăvirilor din cursul epidemiilor, alături de virusul gripal A.
  - În ultimii 10 ani s-a observat o creștere semnificativă a implicării virusurilor gripale B în epidemiile sezoniere de gripă, precum și o creștere a severității formelor clinice.
  - Afectează predominent omul
  - Au variabilitate genetică redusă comparativ cu virusurilor gripale A
  - Există două linii antigenice virale distincte de virus gripal B (*Victoria* și *Yamagata*), care circulă concomitent, înregistrându-se însă mari variații geografice și de la un sezon la altul, în ceea ce privește ponderea uneia sau alteia din cele două linii antigenice de virus gripal B.

Astfel se explică de ce în unele zone geografice şi în unele sezoane gripale, tulpina de virus gripal B din vaccinul antigripal trivalent nu a coincis cu tulpina de virus gripal B care a predominat în acel sezon gripal. Acesta este şi motivul pentru care OMS recomandă utilizarea vaccinului antigripal tetravalent (cu 2 tulpini de virus gripal A şi 2 tulpini de virus gripal B), în vederea asigurării unei cât mai bune protecţii postvaccinale.

- Afectează toate grupele de vârstă.

- **Virusul gripal C:**
  - Nu produce epidemii
  - Rezervorul natural este în principal omul.
  - Nu există subtipuri
  - Produce forme clinice uşoare sau asimptomatice de gripă.

Nomenclatura OMS a tulpinilor virusului gripal include:

- ✓ Tipul de virus gripal (A, B sau C)
- ✓ Originea geografică
- ✓ Numărul tulpinii
- ✓ Anul izolării
- ✓ Pentru tipul A – tipul de antigene (HA şi NA).

Exemple de virusuri gripale umane A şi B: A/New Caledonia/20/1999 (H1N1); B/Hong Kong/1434/2002

3. EPIDEMIOLOGIE [1, 2, 3, 4, 6, 7]

În ultimul secol s-au înregistrat 4 pandemii de gripă:*"Spanish Flu"* (1918), *"Asian Flu"* (1957), *"Hong Kong Flu"*(1968) şi *"Russian Flu"*(1977).

Cea mai brutală şi mai devastatoare pandemie gripală din istoria umanităţii a fost *"Gripa spaniolă"*, care a debutat în 1918 şi a antrenat peste 20 milioane de decese umane (după unii autori 40 milioane decese). Se apreciază că pandemia de *gripă spaniolă* a produs mai multe decese decât primul război mondial.

În pofida existenţei de peste 50 de ani a unor vaccinuri antigripale eficiente, gripa continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită morbidităţii şi mortalităţii anuale ridicate, precum şi a impactului socioeconomic important pe care îl are gripa.

Gripa evoluează sub forma unor epidemii sezoniere, care survin anual în anotimpurile reci şi umede ale anului. În emisfera nordică epidemiile de gripă sezonieră apar între lunile noiembrie şi februarie, iar în emisfera sudică între lunile iunie şi august. Ca urmare a acumulării unui număr mai mare de mutaţii minore la nivelul antigenelor virale de suprafaţă, la interval de 2-3 ani pentru virusul gripal A şi de 5-6 ani pentru virusl gripal B survin epidemii de gripă de amploare mai mare, cu morbiditate şi mortalitate ridicată, în special la vârstnici.

3.1. Morbiditate. Mortalitate

Conform rapoartelor OMS, la nivel mondial gripa afectează în fiecare an 5-10% din adulţi şi 20-30% din copii, fiind responsabilă de 3-5 milioane de cazuri de gripă severă / an şi de 250.000-500.000 decese prin gripă /an. Vârstele extreme şi pacienţii cu boli cronice au risc crescut să dezvolte forme severe şi complicate de gripă. Astfel, 90% din decesele atribuite anual gripei se înregistrează la vârstnici şi la pacientii cu boli cronice. Se estimează că mortalitatea prin gripă este de 50 de ori mai mare la pacienţii cu boli cronice cardiovasculare şi de 100 de ori mai mare la cei cu boli cronice pulmonare.

3.2. Rezervor natural de infecţie

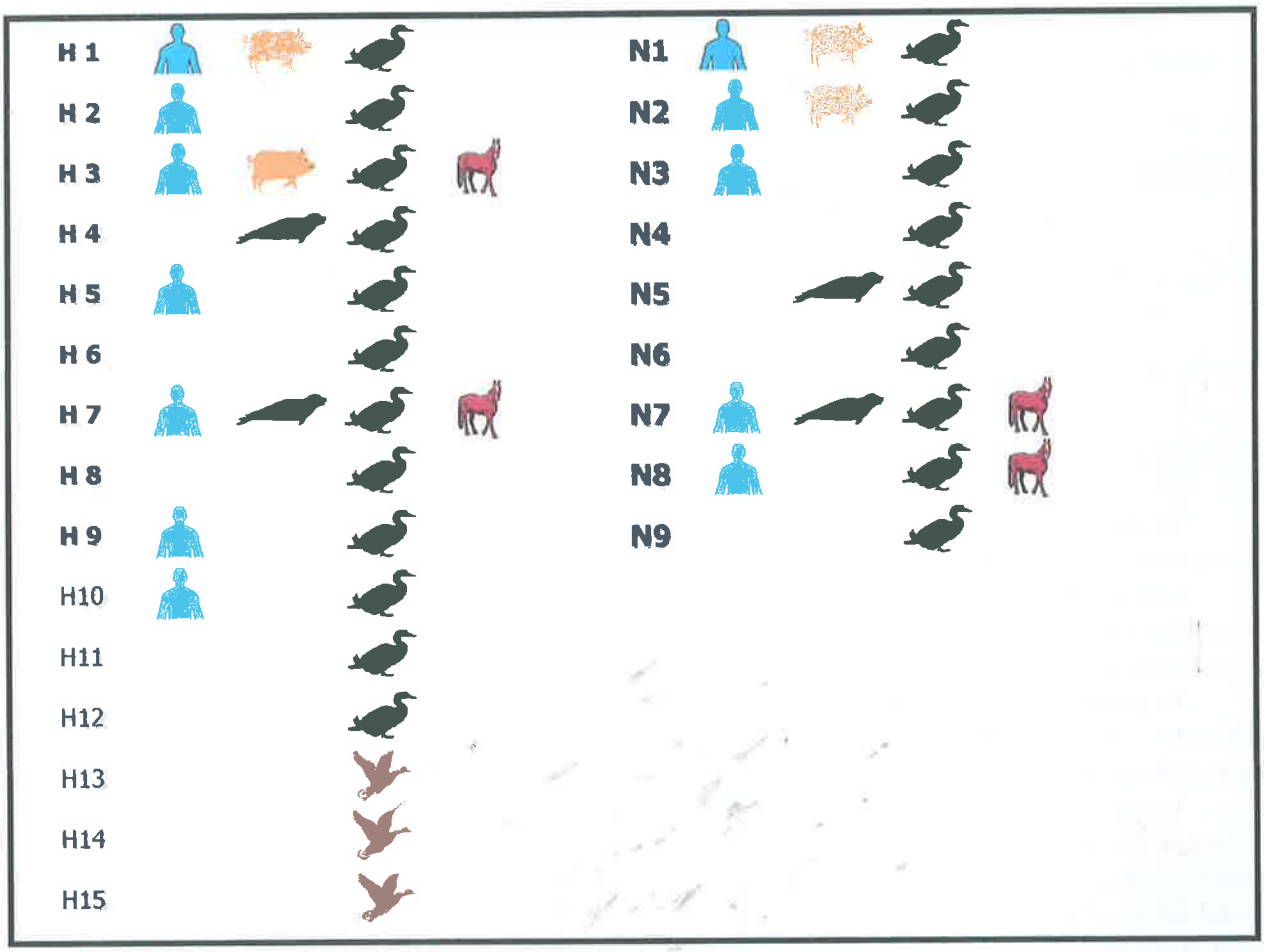
• **Virusurile gripale A** pot infecta omul şi multe specii animale: păsări, cai, porci şi unele mamifere marine. Păsările reprezintă principalul rezervor natural de virusuri gripale A, ocupând un loc central în epidemiologia gripei cu virus A, deoarece ele pot fi gazdă pentru toate subtipurile de virus gripal A. Distribuţia pe specii a subtipurilor de virus gripal A este prezentată în tabelul 1.

Există o "barieră de specie", ce se opune transmiterii virusurilor gripale de la o specie la alta, care se explică prin diferenţele existente între specii la niveul receptorilor celulelor gazdă pentru hemaglutinina virusurilor gripale.

Aşa se explică de ce virusul gripal aviar de tip A H5N1, virus cu patogenitate înaltă şi cu potenţial pandemic important, care începând din 2003 a declanşat cea mai mare epizootie de gripă aviară la păsări (predominent în Asia), nu a reuşit să se transmită interuman şi din fericire nu a produs o pandemie. S-a înregistrat un numar de câteva sute de cazuri de gripă cu virus H5N1 la om, exclusiv în Asia, la persoane care au coabitat cu păsări

bolnave şi la care transmiterea s-a făcut exclusiv de la păsări la om. Formele clinice de gripa umană cu H5N1 raportate în Asia au fost severe, cu detresă respiratorie acută şi mortalitate de peste 50%.
Dacă virusul aviar H5N1 ar fi suferit niste mutaţii care să-i permită transmiterea de la om la om, atunci s-ar fi declanşat o pandemie de gripă cu virus H5N1, cu rata înaltă de mortalitate la om.
• **Virusurile gripale B şi C** au ca rezervor de infecţie omul.

Tabelul 1. Distribuţia pe specii a subtipurilor de virus gripal A (2)



3.3. Căi de transmitere

- **Transmiterea directă interumană pe cale respiratorie** (prin picături de secreţii nazofaringiene eliminate prin strănut, tuse, vorbit) este cea mai frecventă cale de transmitere a gripei.
- **Transmiterea indirectă, prin intermediul obiectelor contaminate** cu secreţii respiratorii (batiste, obiecte personale etc) este mai rar implicată şi depinde de anumite condiţii de mediu (umiditate, temperatură), care condiţionează supravieţuirea virusului gripal în mediul exterior.

3.4. Contagiozitate, receptivitate

Gripa este extrem de contagioasă, având un indice de contagiozitate de peste 90%, similar rujeolei şi varicelei. Bolnavul de gripă este contagios cu 1-2 zile înainte de debutul clinic al bolii şi încă 6 zile zile după debutul simptomatologiei.
Receptivitatea este generală, gripa putând afecta populaţia neimunizată natural sau prin vaccinare cu vaccinul preparat pentru sezonul în curs. Nu există imunitate încrucişată între virusurile gripale A şi B.

4. PATOGENIE [1, 2, 3, 4]

La nivelul căilor respiratorii infecţia gripală necomplicată evoluează schematic în 3 faze:

- *Faza iniţială de replicare virală intensă* durează aproximativ 72 de ore. Virusul gripal disemineză în întreg tractul respirator şi se replică în epiteliul de suprafaţă. El se propagă din aproape în aproape, de la căile aeriene superioare către cele inferioare (bronhiole), fenomen facilitat de neuraminidaza virală.

Afectarea parenchimului pulmonar este inconstantă, fiind responsabilă de apariţia pneumoniei virale şi a sindromului de detresă respiratorie acută. În această fază evolutivă predomină simptomatologia generală (febră, frisoane, mialgii, astenie), la care se adaugă semne de afectare a căilor aeriene superioare.

- *Faza imuno-inflamatorie* durează 7-10 zile. Ea debutează precoce şi constă în distrucţia masivă a epiteliului respirator şi afluxului masiv de celule inflamatorii polinucleare, ce antrenează eliberarea de radicali liberi, proteaze şi citokine pro-inflamatorii cu potenţial agresiv pentru mucoasa respiratorie. Leziunile ajung până la membrana bazală, fapt care explică importanţa fenomenelor inflamatorii locale şi prezenţa fibrinei. Inflamaţia mucoasei bronşice antrenează edemul peretelui bronşic, care împreună cu hipersecreţia bronşică şi cu eliberarea unor mediatori bronhospastici poate conduce la apariţia fenomenului de obstrucţie bronşică, uneori dispneizantă. În această fază evolutivă predomină simptomatologia respiratorie: tuse cu expectoraţie mucopurulentă şi uneori dispnee.
- *Faza reparatorie* durează până la 3 săptămâni. Fenomenul de reparare a mucoasei respiratorii se face de obicei cu *restitutio ad integrum*. Uneori rămân leziuni sechelare cicatriceale bronşice sau bronhiolare, care pot genera o insuficienţă respiratorie obstructivă. Este posibil ca după gripă să rămână un grad de hiperreactivitate bronşică sau chiar să se instaleze un astm bronşic la distanţă.

Viremia cu virus gripal în gripă este inconstantă, tranzitorie şi de scurtă durată.

5. MANIFESTĂRI CLINICE [1, 2, 3, 4]

Spectrul formelor clinice de gripă variază mult în funcţie de tipul de virus implicat, de dimensiunea inoculului infectant şi de statutul imunitar al gazdei. Astfel există forme paucisimptomatice, forme limitate la o rinofaringită, dar şi forme severe (*"gripa malignă"*).

Virusurile gripale de tip A şi B determină un tablou clinic asemănător, dar durata şi severitatea simptomelor este mai mare pentru virusul A faţă de virusul B.

5.1. Forma clinică comună de gripă sezonieră se caracterizează prin apariţia simultană a unui număr mare de cazuri cu simptomatologie de gripă, la toate grupele de vârstă, atât în colectivităţi, cât şi în familii.

- **Incubaţia** este scurtă, fiind cuprinsă între 24-72 ore (în medie 48 ore).
- **Faza de invazie** durează 2-3 zile. Debutul bolii este brusc, cu *sindrom infecţios* (febră mare 39-40°C, frisoane, modificarea stării generale, anorexie, astenie) şi *sindrom algic* (cefalee intensă retro-orbitală, fotofobie, mialgii şi artralgii difuze, lombalgii, cervicalgii).

În mod clasic, în gripă se descrie o curbă febrilă *"cu 2 cocoaşe"* (sau *"V" gripal*), dar acest aspect difazic nu este un element constant. De obicei, în a 3-a zi de boală febra are o tendinţă la scădere, dar în ziua 4-a înregistrează o nouă ascesiune, după care valorile temperaturii descresc progresiv. Persistenţa febrei după a 7-a zi de boală reprezintă un element evocator pentru apariţia unei complicaţii prin suprainfecţie bacteriană. La sugar febra atinge valori mari şi este responsabilă de convulsii. La vârstnici, febra înaltă antrenează deseori stare de confuzie sau chiar obnubilare.

- **Faza de stare**

După 2-3 zile de la debut apare *sindromul respirator* cu rinoree, disfagie, odinofagie, disfonie, arsuri retrosternale şi tuse seacă dureroasă. Simptomatologia respiratorie este discretă, fiind mascată de intensitatea sindromului infecţios şi algic.

Tusea este un element constant şi apare precoce. La debut, tusea este uscată, intensă şi supărătoare, mai ales la copil, unde tusea reflectă o atingere laringiană. După câteva zile, tusea devine umedă prin hipersecreţie bronşică. De obicei tusea persistă 3-4 zile după normalizarea temperaturii, dar poate persista uneori şi 2-3 săptămâni, în absenţa unei suprainfecţii bacteriene.

Semenele digestive (greaţă, vărsături, diaree) pot fi uneori prezente, mai ales la copii.

Examenul obiectiv în gripă este de obicei sărac în comparaţie cu intensitatea simptomatologiei generale. La examenul clinic se evidenţiază mai frecvent o hiperemie conjunctivală şi faringiană, limbă saburală, adenopatie laterocervicală bilaterală sensibilă (în 10-20% din cazuri), raluri bronşice difuze sau localizate în 10% din cazuri (în caz de BPOC subiacent), raluri subcrepitante uni sau bilateral (în caz de pneumonie gripală). În majoritatea cazurilor, auscultaţia pulmonară este însă normală.

În absenţa complicaţiilor, evoluţia formelor comune de gripă este benignă şi autolimitantă, cu dispariţia febrei în 5-7 zile.

5.2. Forma "malignă" (severă) de gripă

Forma malignă de gripă este rară şi deseori mortală.

Ea afectează mai ales bătrânii, gravidele, bolnavi cu valvulopatii, BPOC, astm bronşic, diabet zaharat, ciroză hepatică, etilicii şi mult mai rar tinerii sănătoşi. Forma malignă de gripă este mai des întâlnită în timpul pandemiilor de gripă, când afectează în egală măsură toate grupele de vârstă.

La câteva zile după un debut aparent banal se instalează un edem pulmonar lezional, care determină o insuficienţă respiratorie acută severă (dispnee, cianoză, tahipnee) cu hipoxemie refractară şi expectoraţie deseori hemoptoică. Bolnavul prezintă concomitent febră ridicată, stare generală foarte alterată, la care deseori se adaugă manifestări extrarespiratorii: miocardită, pericardită, citoliză hepatică, insuficienţă renală acută, meningoencefalită cu tulburări de conştienţă până la comă, convulsii etc.
Evoluţia este de obicei fatală în pofida tratamentului intensiv şi a asistenţei respiratorii. Puţinii supravieţuitori rămân de obicei cu sechele respiratorii importante de tipul fibrozei pulmonare difuze.
Explorările paraclinice măsoară amploarea tulburărilor fiziopatologice şi extensia lezională:

- Radiografia pulmonară arată un edem pulmonar extensiv şi difuz
- Hemograma evidenţiază hiperleucocitoză, cu neutrofilie, în absenţa unei suprainfecţii bacteriene.
- Hipoxemie severă şi acidoză hipercapnică.
- Examenele biochimice pot evidenţia creşteri ale ALT, AST, ureei şi creatininei.
- Pe ECG apar modificări sugestive de miocardită sau pericardită.
- Examenul bacteriologic al sputei (frotiuri, culturi) arată o floră bacteriană foarte săracă.

Grupele populaţionale la risc pentru forme severe de gripă sunt:

- Sugarul şi copilul mic
- Gravidele
- Vârstnicii peste 65 de ani
- Pacienţii cu boli cronice: BPOC, astm bronşic, mucoviscidoză, insuficienţă respiratorie cronică, displazie pulmonară, cardiopatii congenitale sau dobândite, valvulopatii, insuficienţă cardiacă, miocardopatie, accident vascular cerebral invalidant, nefropatie cronică gravă, sindrom nefrotic, afecţiuni neuromusculare severe (miopatii), hemoglobinopatii (drepanocitoza homozigotă).
- Pacienţi cu boli metabolice: diabet zaharat insulino-dependent sau insulino-independent dezechilibrat, obezitate.
- Imunodepresia congenitală sau dobândită.
- Copii aflaţi sub tratament cronic cu aspirină (poilartrită reumatoidă, sindrom Kawasaki).

5.3. Gripa la sugar şi copil

La sugari incidenţa gripei este mai mică faţă de incidenţa altor viroze non-gripale, cum ar fi cele produse de adenovirusuri, virusurile paragripale, virusul sinciţial respirator sau enterovirusuri. Deşi gripa poate îmbrăca la copil un tablou de rinofaringită banală, deseori apar forme severe cu laringită (crup gripal), bronşiolită capilară sau bronhopneumonie. Pe primul plan se află deseori afectarea musculară, cu rabdomioliză şi creşterea enzimelor musculare (LDH, CPK, TGO).
La copiii mari (peste 10 ani) simptomatologia gripei seamănă cu cea a adultului, îmbrăcând un tablou clinic tipic de gripă.
La sugar şi copilul cu vârsta sub 10 ani apar deseori forme atipice. Particularităţile clinice ale gripei la această grupă de vârstă sunt: frecvenţa crescută a otitelor (până la 30% din cazuri) şi a laringitelor; prezenţa somnolenţei în peste 50% din cazuri; frecvenţa crescută (40%) a simptomatologiei digestive (vărsături, diaree), care poate masca restul simptomatologiei; frecvenţa crescută a convulsiilor febrile; apariţia miozitei; posibilitatea apariţiei sindromului Reye la copiii care pimesc aspirină ca şi antitermic.

5.4. Gripa la femeia gravidă

Virusul gripal traversează bariera placentară şi poate avea consecinţe negative asupra gravidei şi fătului.
În trimestrul III de sarcină, gripa îmbracă deseori forme severe (uneori "maligne") cu complicaţii severe, în special sindrom de detresă respiratorie acută. Mortalitatea prin gripă la femeia gravidă este de peste 2 ori mai mare faţă de femeia non-gravidă.
În primul trimestru de sarcină gripa poate avea efect abortiv. În trimestrul 2 şi 3 de sarcină gripa maternă creşte riscul de naştere prematură şi de moarte perinatală. De aceea, OMS recomandă ferm vaccinare antigripală a gravidelor (indiferent de trimestrul de sarcină) în sezonul rece al anului, când riscul epidemiilor de gripă este maxim.
Efectul teratogen al virusului gripal este încă controversat.

5.5. Gripa la pacienţii imunodeprimaţi

Morbiditatea şi mortalitatea prin gripă sunt semnificativ mai mari la pacienţii imunodeprimaţi (tranplantati, neoplasme şi hemopatii maligne sub chimioterapie etc). La aceşti pacienţi s-a remarcat o excreţie virală prelungită, cu risc crescut de selectare a tulpinilor virale rezistente la antivirale.

6. DIAGNOSTIC POZITIV [1,2, 3, 4, 6, 7]

Atunci când Institutul Național de Sănătate Publică (INSP) sau Ministerul Sănătății au anunțat circulația virusurilor gripale sau au declarat oficial epidemie de gripă, diagnosticul de gripă este de obicei ușor, bazându-se pe asocierea următoarelor semne clinice debutate brutal: febră, frisoane, cefalee, tuse, mialgii, artralgii,modificarea stării generale.

În absența unei epidemii declarate de gripă, trebuie avute în vedere și alte virusuri cu tropism respirator.

Diagnosticul pozitiv de gripă este ușor în cursul epidemiilor de gripă, bazându-se numai pe criterii clinice și epidemiologice, nefiind necesară efectuarea unor teste de confirmare etiologică (virusologice sau serologice).

Pentru cazurile suspecte de gripă, survenite în afara unei epidemii, sunt necesare confirmări virusologice și/sau serologice.

Vor fi prezentate criteriile de diagnostic pozitiv pentru gripă.

6.1. Criterii epidemiologice:

- Contact cu persoane diagnosticate cu gripă sau cu simptomatologie sugestivă pentru gripă; prezența unui focar epidemic de gripă în familie, anturajul apropiat sau colectivitate.
- Incubație scurtă: perioada scursă de la momentul contactului până la debutul simptomatologiei este în medie de 48 de ore.
- Apariția simptomatologiei sugestive pentru gripă în timpul sezonului rece sau în timpul unei călătorii în emisfera sudică între lunile iunie–august, la o persoană nevaccinată pentru gripă în actualul sezon rece.

6.2. Criterii clinice: tablou clinic sugestiv pentru gripă (a se vedea capitolul 5.1.).

6.3. Criterii de laborator:

6.3.1. Diagnostic de laborator nespecific (non-etiologic)

Fiind o infecție virală, în absența unei complicații prin suprainfecție bacteriană, gripa nu se însoțește de un sindrom inflamator biologic. Numărul de leucocite este normal în 75% din cazuri, leucopenia cu neutropenie este observată în 20% din cazuri, iar leucocitoza cu neutrofilie apare în 5% din cazuri (chiar și în absența unei suprainfecții bacteriene).

Creșterea valorilor VSH-ului, fibrinogen-ului și proteinei C reactive în paralel cu persistența febrei sunt evocatoare pentru apariția unei complicații prin suprainfecție bacteriană.

6.3.2. Diagnostic de laborator specific (etiologic):

- **Diagnosticul virusologic** constă în identificarea virusului gripal, a antigenelor virale sau a ARN-ului viral din prelevate de exudat nazofaringian, prin diverse tehnici. Aceste metode de diagnostic nu sunt recomandate de rutină în practica curentă, ci numai în formele severe de gripă, complicate, spitalizate.
  - ***Detectarea antigenelor virale de gripă*** în prelevatele nazofaringiene prin testele rapide de diagnostic, bazate pe imunocromatografie, ce se pot realiza la patul pacientului. Există și teste rapide pentru decelarea în laborator a antigenelor virale gripale, bazate pe tehnici de imunofluorescență indirectă sau ELISA. Aceste teste au o sensibilitate mediocră (70-75%) și o specificitate de 90-95%, motiv pentru care există un procent semnificativ de rezultate fals negative. Testele rapide pozitive, trebuie ulterior confirmate prin teste de tip RT-PCR.
  - ***Detectarea fragmentelor de ARN ale virusului gripal prin RT-PCR*** (*Reverse Transcriptase PCR*) în prelevatele nazofaringiene, reprezintă metoda de referință pentru confirmarea rapidă a diagnosticului de gripă. Aceste teste pot preciza tipul și subtipul antigenic de virus gripal implicat. În formele severe de gripă, cu manifestări extrarespiratorii se pot decela fragmente de ARN de virus gripal și în alte produse patologice (ser, LCR, lichid amniotic etc).
  - ***Identificarea virusului gripal pe culturi celulare***, deși este considerată încă *"gold standard"* în diagnosticul gripei, ea nu se utilizează în practica clinică curentă. Prelevările trebuie efectuate în primele 3 zile de la debutul clinic. Se utilizează linii celulare MDCK (*Madin-Darby Canine Kindey*) sau ATCC. Prin această tehnică se poate efectua o caracterizare genetică și antigenică aprofundată a virusului gripal identificat și în plus se poate evalua rezistența virusului la antivirale.
- **Diagnostic serologic** constă în identificarea anticorpilor antigripali specifici prin reacții serologice.

Diagnosticul serologic nu poate înlocui diagnosticul virusologic. El are o valoare pur orientativă și nu este utilizat în practica clinică curentă. Reacțiile serologice utilizate sunt:

- *Reacţie de inhibare a hemaglutinării (HAI)* care constă în două determinări la interval de 2 săptămâni, reacţia fiind interpretată ca pozitivă atunci când titrul anticorpilor creşte de patru ori între cele două determinări.
- *Reacţii de tip ELISA*.

6.3.3. Examene paraclinice complementare

- **Radiografia pulmonară**
  Radiografia pulmonară nu trebuie recomandată de rutină în toate cazurile suspectate sau confirmate de gripă. Ea este însă absolut necesară atunci când există criterii de severitate, atunci când pacientul are o suferinţă bronhopulmonară anterioară, precum şi în cazul în care la ascultaţie se evidenţiază raluri crepitante.
  Radiografia poate fi normală sau poate arăta imagini parahilare interstiţiale sau opacităţi în bandă. În formele severe de gripă, care evoluează către sindrom de detresă respiratorie acută, apare aspectul radiologic edematos (vătos), bilateral.

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL [1, 2, 3, 4]

Trebuie întotdeauna avut în vedere, chiar şi în cursul epidemiilor de gripă, că nu orice febră este gripă.

Anamneza şi examenul clinic trebuie să elimine posibilitatea unor alte cauze de febră: pielonefrită, meningită, pneumonie, malarie etc.

Sindromul gripal poate fi produs şi de alte virusuri cu tropism respirator: virus sinciţial respirator, virusuri paragripale sau adenovirusuri.

Virusul sinciţial respirator produce iarna focare epidemice de bronşiolită la sugari, în care pe lângă suferinţa bronşiolitică (dispnee, wheezing, raluri sibilante difuze) copilul prezintă şi un sindrom gripal.

Virusurile paragripale determină un tablou pseudogripal de intensitate net inferioară celui din gripă, cu evoluţie rapid favorabilă.

Unele infecţii respiratorii bacteriene pot evolua cu sindrom pseudogripal. Este vorba de infecţia cu bacterii atipice: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae, Coxiella Burnetti, Legionella pneumophila*.

Prin urmare, gripa nu trebuie confundată clinic cu infecţiile respiratorii "non-gripale", care sunt foarte frecvente (3-6/an pentru fiecare individ). În gripă tabloul clinic este dominat de manifestările generale (febră, cefalee, mialgii), în timp ce în infecţiile virale non-gripale predomină manifestările catarale respiratorii.

8. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC [2, 3, 4, 6,7]

La tinerii şi adulţii sănătoşi, evoluţia gripei este în marea majoritate a cazurilor autolimitantă, cu vindecare în 4-7 zile. Tusea şi astenia fizică pot persista pentru mai multe săptămâni.

La persoanele care se încadrează în grupurile la risc pentru forme severe de gripă, după câteva zile de evoluţie benignă, pot apărea complicaţii severe, ameninţătoare de viaţă. De aceea este foarte importantă supravegherea clinică atentă a acestor pacienţi pentru a surprinde apariţia semnelor care impun spitalizarea pacientului.

Criteriile care indică necesitatea spitalizării pacientului cu gripă sunt:

• *La adult*: tulburări ale stării de conştienţă; temperatură sub 35^{0}C sau peste 40^{0}C; dispnee cu frecvenţă respiratorie peste 30 / minut; hipotensiune arterială cu sistolica sub 90 mm Hg sau o scădere cu 40 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice habituale; tahicardie cu frecvenţă cardiacă peste 120/ min; apariţia unei tulburări de ritm.

• *La copil* : dificultăţi de alimentare şi hidratare per os; deshidratare acută; convulsii febrile; detresă respiratorie; antecedente de prematuritate, malnutriţie, patologii asociate.

9. COMPLICAŢII [1, 2, 3, 4 ,6 ,7]

9.1. Complicaţii respiratorii

9.1.1. Pneumonia interstiţială gripală primară (din "gripa malignă")

- Produsă de virusul gripal
- Complicaţie rară, dar cu evoluţie potenţial severă
- Afectează cu predilecţie persoanele cu afecţiuni cardiopulmonare cronice, femeile gravide şi pacienţii cu obezitate.

- Apare precoce, după câteva zile de evoluţie benignă a gripei
- Tablou clinic de edem pulmonar acut lezional cu insuficienţă respiratorie acută febrilă: dispnee, cianoză, tahipnee, expectoraţie hemoptoică, hipoxemie refractară. Afectarea pulmonară este bilaterală, predominent interstiţială, fără focare de condensare decelabile clinic. Se poate suprainfecta bacterian şi evolua către pneumonie mixtă, alveolointerstiţială.
- Radiologic se remarcă de obicei o afectare interstiţială hiliobazală bilaterală, nesistematizată, care în formele severe capătă aspect de edem pulmonar difuz şi extensiv (*"plămân alb"*) .
- Nu este influenţată favorabil de antibioticoterapie, necesitând deseori asistenţă respiratorie (ventilaţie mecanică).
- Evoluţia este de obicei severă către deces. La supravieţuitori, pot rămâne sechele importante, cum ar fi fibroza pulmonară difuză.
- Se poate însoţi de manifestări extrarespiratorii: miocardită, pericardită, hepatită, meningoencefalită şi insuficienţă renală.

9.1.2. Pneumonia bacteriană secundară:

- Mai frecventă la vârstele extreme şi la persoanele instituţionalizate.
- Bacteriile cel mai frecvent implicate sunt: *S. aureus, H. influenzae, S. pneumoniae* şi *S. pyogenes*. Mult mai rar, la pacienţii vârstnici instituţionalizaţi, cu multiple boli cronice, pot fi implicate *K. pneumoniae, E. Coli, Pseudomonas aeruginosa* şi bacterii anaerobe.
- Debutează după 5-7 zile de evoluţie obişnuită a gripei, având o evoluţie bifazică: prima fază este dominată de simptomele gripei, după care survine o ameliorare clinică (între zilele 2-5), urmată de a doua fază, caracterizată de recrudescenţa febrei, apariţia tusei productive şi a dispneei.
- La examenul clinic se decelează un sindrom de condensare pulmonară, iar radiografia pulmonară arată infiltrate sistematizate (lobare sau bronhopneumonice) cu sau fără revărsat pleural.
- Prognosticul este mai rezervat decât al pneumoniilor bacteriene survenite în absenţa gripei, mortalitatea fiind semnificativ mai mare în cursul epidemiilor extinse de gripă.
- Răspunde de obicei favorabil la o antibioticoterapie adecvată şi instituită precoce.

9.1.3. Crupul gripal: este o laringită sub-glotică edematoasă, care apare mai ales la sugarul şi copilul mic. Se manifestă clinic prin dispnee inspiratorie intensă, cu tiraj, disfonie sau afonie şi tuse intensă.

9.1.4. Afectare bronşică

- Bronşita acută este cea mai frecventă complicaţie respiratorie, apărând în 10–30% din cazuri la adult.
- Bronsiolita acută – apare la copil, în 10-12% din cazuri.
- La pacienţii cunoscuţi cu BPOC, astm bronşic sau mucoviscidoză, infecţia cu virus gripal produce deseori acutizări şi decompensări ale bolilor cronice.

9.1.5. Otită medie acută

- Afectează 10-50% dintre copiii cu gripă cauzată de virusul gripal A
- Etiologia este de obicei la debut virală, dar în 1-4% dintre cazuri apare suprainfecţia bacteriană (*S. pneumoniae, H. influenzae*), care conduce la apariţia unei otite medii supurate.

9.1.6. Sinuzită acută

- Survine la 5-8% din cazurile de gripă.
- Etiologia este de obicei virală, dar suprainfecţia bacteriană este deseori posibilă

9.2. Complicaţii extrarespiratorii

9.2.1. Afectarea musculară de tip *miozită* este mai frecventă la copiii cu vârste cuprinse între 5-10 ani, afectează mai mult sexul masculin şi se manifestă prin dureri intense la nivelul musculaturii membrelor inferioare (molet), însoţite de creşterea valorilor serice ale creatin-fosfokinazei. Miozita este produsă mai frecvent de virsul gripal B, iar evoluţia este de obicei favorabilă, cu vindecare fără sechele.

9.2.2. Complicaţiile cardiace sunt mai frecvente la adulţi şi pot îmbrăca un tablou de miocardită sau pericardită.

- *Miocardita* este cea mai frecventă complicaţie cardiacă, survine după 4-8 zile de la debutul febrei şi se manifestă prin dispnee progresivă sau apariţia bruscă a unei tulburări de ritm sau de conducere cardiacă (bradicardie sinusală, fibrilaţie atrială, extrasistole ventriculare, BRS). Biologic se decelează creşterea valorilor enzimelor musculare (în special a CK-MB). EKG arată o supradenivelare a segmentului S-T, tulburări de repolarizare miocardică şi anomalii ale undelor T. Ecografia cardiacă arată hipokinezie a ventriculului stâng. Evoluţia este de obicei autolimitantă, cu vindecare fără sechele.

- *Decompensări cardiace sau accidente coronariene acute* pot apărea la pacienţii vârstnici în timpul evoluţiei gripei, mai ales la cei cunoscuţi cu diverse boli cronice cardiace.

9.2.3. Complicaţii neurologice: meningită limfocitară, meningoencefalită, mielită, poliradiculonevrită acută ascendentă (sindrom Guillain-Barre).

- *Encefalita* este mai des întâlnită la copii, are un prognostic rezervat, cu mortalitate de 30% şi sechele neurologice în peste 25% din cazuri. Semnele clinice de encefalită apar la 5 zile de la debutul gripei şi constau în cefalee, vărsături, convulsii, somnolenţă, obnubilare, comă. Tomografia sau RMN-ul cerebral poate fi normal sau poate arăta edem cerebral difuz. În LCR se poate identifica prin PCR prezenta ARN-ului virusului gripal.
- *Tulburări ale stării de conştienţă* (somnolenţă, obnubilare, confuzie) pot apărea la vârstnici datorită febrei şi deshidratării asociate gripei, tulburări care se remit rapid după corectarea febrei şi după hidratare.
- *Sindromul Reye* a fost raportat mai frecvent la copiii cu gripă după administrarea de aspirină. El se manifestă printr-o encefalopatie acută (cu alterarea stării de conştienţă, comă, delir, convulsii), însoţită de o degenerescenţă grăsoasă acută multiviscerală (hepatică, renală), cu evoluţie severă şi mortalitate cuprinsă între 25-40%. Biologic se observă creşterea valorilor ALT, AST şi a amoniemiei.

10. TRATAMENT [2, 3, 4, 6,7]

10.1. Tratamentul etiologic (antiviral)

Terapia antivirală cu inhibitori de neuraminidază instituită precoce (în primele 48 de ore de la debutul clinic) are următoarele efecte benefice:

- Scădere semnificativă a intensităţii şi duratei simptomelor (în medie cu 2 zile)
- Scădere a riscului de apariţie a complicaţiilor respiratorii, în special a riscului de otită medie la copil şi de bronhopneumonie la vârstnic.
- Reducerea letalităţii prin gripă
- Scăderea riscului de spitalizare, a duratei spitalizării, a riscului de transfer în ATI pentru pacienţii spitalizaţi, precum şi reducerea necesităţii şi a duratei ventilaţiei mecanice.
- Reducere a excreţiei virale şi a contagiozităţii, limitând astfel şi diseminarea infecţiei în colectivitate.
- Reducerea nevoii de antibiotice prin reducerea ratei de complicaţii prin suprainfecţie bacteriană, fapt ce va contribui la limitarea selecţiei de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

10.1.1. Clase de antivirale active pe virusurile gripale:

- ***Inhibitorii proteinei M2*** sunt: amantadina şi rimantadina. Aceste molecule sunt cunoscute de mult timp pentru efectul antiparkinsonian, în timp ce efectul antiviral a fost descoperit mult mai tarziu. Ele sunt active numai pe virusurile gripale A, având o activitate antivirală modestă. Actualmente nu se mai recomandă utilizarea acestora în practica clinică curentă, deoarece se înregistrează o rată înaltă de rezistenţă a virusurilor gripale A H3N2 şi H1N1 la aceste molecule, rezistenţa instalându-se rapid, atât în mod spontan, cât şi sub tratamemt. În plus, Amantadina şi Rimantadina au o serie de efecte adverse neurologice redutabile: vertij, anxietate, delir, halucinaţii şi convulsii.
- ***Inhibitorii de neuraminidază*** **(INA)** disponibili actualmente sunt:
  - Oseltamivir (*Tamiflu*®), de administrare orală, sub formă de comprimate (de 30, 45, 75 mg) şi de suspensie buvabilă.
  - Zanamivir (*Relenza*®), de administrare inhalatorie, sub formă de pudră pentru inhalare, printr-un dispozitiv bucal.
  - Peramivir (*Rapivab, Alpivab*®), de administrare intravenoasă: 1 flacon contine 200 mg peramivir.

Clasa INA, introdusă în 1999 reprezintă actualmente tratamentul antiviral de elecţie în gripă. Ei au o foarte bună activitate antivirală, fiind activi atât pe virusurile gripale A, cât şi pe virusurile gripale B. INA sunt analogi de acid sialic, care împiedică detaşarea şi eliberarea virionilor nou formaţi de la suprafaţa celulelor infectate, blocând astfel diseminarea infecţiei în profunzimea tractului respirator.

Pentru o eficienţă maximă se recomandă ca tratamentul antiviral să fie iniţiat cât mai rapid după debutul simptomatologiei (de preferat în primele 48 de ore), fără a aştepta rezultatele testelor virusologice sau serologice. Dacă pacientul se prezintă la medic după primele 48 de ore de la debut, tratamentul antiviral cu INA poate fi recomandat, dar eficienţa lui va fi mai redusă.
Riscul de selectare a unor tulpini virale rezistente la INA este redus, fiind favorizat de subdozare şi de reducerea duratei tratamentului.

10.1.2. Tratamentul antiviral în scop curativ (tabelul 2)

Tratamentul antiviral curativ cu INA trebuie administrat cât mai rapid posibil pacienţilor cu simptomatologie sugestivă de gripă, aflaţi în una din următoarele situaţii:

- Necesită spitalizare
- Prezintă forme medii, severe sau complicate de gripă
- Persoanele cu risc înalt de a dezvolta forme complicate de gripă sunt:
  - Copiii cu vârsta sub 2 ani
  - Adulţii cu vârsta peste 65 ani
- Persoanele cu afecţiuni, indiferent de vârstă:
  - pulmonare cronice (inclusiv astmul bronşic)
  - cardio-vasculare (cu excepţia hipertensiunii arteriale)
  - renale
  - hepatice
  - hematologice
  - metabolice (inclusiv diabetul zaharat)
  - neurologice (afecţiuni cerebrale, ale nervilor periferici sau musculare, epilepsie, AVC)
- Pacienţii imunodeprimaţi (prin boli maligne, chimioterapie, terapii biologice, infecţie HIV)
- Gravidele şi lăuzele (2 săptămâni după naştere)
- Persoanele cu vârsta sub 19 ani, care urmează tratament cronic cu Aspirină
- Persoanele cu obezitate morbidă (IMC>40 kg/m^2)

10.1.3.Tratamentul antiviral în scop preemptiv (tabelul 2)

Se recomandă un tratament antiviral cu INA în doze curative la persoanele încă asimptomatice, dar care au risc crescut pentru a dezvolta forme severe şi complicate de gripă şi care au avut un contact apropiat cu un pacient confirmat cu gripă sau cu simptomatologie înalt sugestivă pentru gripă.

Tabelul 2. Tratamentul antiviral curativ al gripei: moleculele antivirale recomandate şi posologia acestora (3)

Agent antiviral	Copii	Adulţi
OSELTAMIVIR	- vârstă 0-1 lună*: 2 mg/kg x 2/zi, 5 zile, po - vârsta 1-3 luni*: 2,5 mg/kg x 2/zi, 5 zile po - vârsta 3-12 luni* : 3mg/kg x 2/zi, 5 zile, po - după 12 luni, doza depinde de greutate: sub 15 kg : 30 mg x 2/zi, 5 zile, po 15- 23 kg : 45 mg x 2/zi, 5 zile, po 23 - 40 kg: 60 mg x 2/zi, 5 zile , po peste 40 kg:75 mg x 2/zi, 5 zile, po	75 mg x 2/zi, 5 zile, po În formele severe, spitalizate în ATI se recomandă dublarea dozei (150 mg x 2/zi, po)
ZANAMIVIR ***	10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 2/zi, 5 zile, după vârsta de 5 ani Inhalaţiile se fac pe cale orală, cu ajutorul unui dispozitiv bucal special, furnizat de producător	10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 2/zi, 5 zile Inhalaţiile se fac pe cale orală, cu ajutorul unui dispozitiv bucal special, furnizat de producător
PERAMIVIR	După vârsta de 2 ani şi la o G < 50 Kg : 12 mg/kg/ PEV lentă, doză unică. După vârsta de 2 ani şi la o G > 50 Kg : 600 mg, PEV lentă, doză unică. 1 flacon are 20 ml concentrat de peramivir, care conţine 200 mg peramivir. Se dizolvă în ser fiziologic, glucoză 5% sau soluţie Ringer	Doză unică 600 mg în perfuzie endovenoasă lentă (15-30 min) 1 flacon are 20 ml concentrat de peramivir, care conţine 200 mg peramivir. Se dizolvă în ser fiziologic, glucoză 5% sau soluţie Ringer

*Oseltamivirul este indicat sub vârsta de 12 luni numai în caz de pandemie ** Studiile clinice nu au demonstrat în mod clar superioritatea dozelor duble de oseltamivir vs doza standard ***Zanamivir aprobat doar pentru copiii cu vârsta peste 5 ani

10.1.4. Reacţii adverse. Precauţii de utilizare. Contraindicaţii

Reacţiile adverse citate la Oseltamivir sunt:

- greaţă şi vărsături, care se ameliorează dacă tabletele sunt administrate în timpul mesei.
- tulburări neuropsihice la copii şi adolescenţi, fără a se fi demonstrat o relaţie clară cauză-efect.

Reacţiile adverse citate la Zanamivir sunt:

- bronhospasm
- alterarea brutală şi severă a funcţiei respiratorii cu dispnee, senzaţie de obstrucţie faringiană.
- erupţii cutanate, uneori severe (eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson).
- tulburări neuropsihice la copii şi adolescenţi, fără a se fi demosntrat o relaţie clară cauză-efect

Precauţiile de utilizare şi contraindicaţiile la Oseltamivir:

- în insuficienţa renală dozele de Oseltamivir trebuie adaptate la clereance-ul la creatinină.
- este contraindicat în caz de hipersensibilitate cunoscută la oseltamivir sau excipienţi.

Precauţiile de utilizare şi contraindicaţiile la zanamivir sunt:

- pacienţii cu astm bronşic sau BPOC trebuie informaţi asupra riscului potenţial de bronhospasm după zanamivir şi a necesităţii unui bronhodilatator cu acţiune rapidă. Pacienţii aflaţi sub tratament brohodilatator cu acţiune de lungă durată trebuie să-şi adminstreze bronhodilatatorul înainte de zanamivir.
- pulberea de zanamivir nu trebuie adminstrată prin nebulizare şi nici în timpul ventilaţiei mecanice.
- zanamivirul este contraindicat în caz de hipersensibilitate cunoscută la zanamivir sau excipienţi.

Reacţiile adverse, precauţiile de adminstrare şi contraindicaţiile la Peramivir

Experienţa clinică cu Peramivir este limitată, el aflându-se în curs de evaluare post-marketing.

Au fost raportate cazuri severe de hipersensibilizare (cu sindrom Steven Johnson), tulburări neuropsihice şi afectare renală.

Se recomandă ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală.

10.2. Tratament simptomatic

Forma comună de gripă necesită în primul rând tratament simptomatic:

- Hidratare adecvată per os sau intravenos (atunci când toleranţa digestivă este limitată).
- Alimentaţie echilibrată
- Antipiretice, antialgice: paracetamol per os sau injectabil. Aspirina este contraindicată.
- Antitusive (pentru tusea seacă) sau expectorante (pentru tusea umedă)
- Antiemetice
- Anticonvulsivante

10.3. Tratamentul complicaţiilor prin suprainfecţie bacteriană (antibioticoterapia)

Gripa necomplicată, fiind o infecţie virală nu necesită antibioticoterapie şi nici antibioticoprofilaxie.

Atunci când febra persistă mai mult de 5-7 zile, când simptomatologia nu se ameliorează sau chiar se agravează, iar secreţiile din seromucoase devin purulente se suspectează apariţia unei complicaţii prin suprainfecţie bacteriană (otită medie acută, sinuzită acută, pneumonie, bronhopneumonie). În această situaţie este necesară antibioticoterapia, al cărei spectru antibacterian va trebui să acopere următoarele etiologii: *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*. Antibioticoterapia de primă intenţie va trebui să ţină seama şi de profilul regional al rezistenţei bacteriilor la antibiotice.

Studiile comparative efectuate în timpul epidemiilor de gripă au demonstrat superioritatea macrolidelor (în monoterapie sau în asociere cu beta-lactamine) faţă de alte clase de antibiotice în tratamentul suprainfecţiilor bacteriene respiratorii din gripă. Superioritatea macrolidelor se explică prin faptul că această clasă de antibiotice are pe lângă efectul antibacterian şi un efect antiinflamator, imunomodulator şi mucoreglator. S-a demonstrat in vivo şi in vitro că macrolidele induc o scădere a concentraţiei interleukinelor proinflamatorii la nivel respirator în gripă.

11. PROFILAXIE [2, 3, 4, 5, 6, 7]

11.1. Măsuri de profilaxie colectivă

11.1.1. Măsuri de igienă, care să împiedice transmiterea gripei de la o persoană la alta:

- Acoperirea gurii şi a nasului în timpul acceselor de tuse sau strănut, cu spălarea mâinilor ulterior.
- Utilizarea şerveţelelor de unică folosinţă pentru suflarea nasului. Aruncarea acestora în pubele speciale, cu spălarea mâinilor ulterior.

- Purtarea de măşti chirugicale de către pacienţi, care să acopere gura şi nasul, în vederea protejării anturajului, atât la domiciliu, cât şi în timpul spitalizării.
- Purtarea de măşti chirurgicale, care să acopere gura şi nasul de către personalul medical în timpul îngrijirii pacienţilor cu gripă. În situaţii cu risc crescut (gripă aviară A H5N1 sau gripă pandemică) personalul medical trebuie să poarte măşti tip FFP2 (cu putere filtrantă înaltă)

11.1.2. Sistemul de supraveghere continuă în gripă: gripa necesită o supraveghere continuă la nivel naţional, european şi internaţional (OMS), care are ca scop detectarea precoce a tulpinilor de virusuri gripale circulante şi a caracteristicilor lor antigenice, în vederea stabilirii compoziţiei vaccinului antigripal pentru sezonul respectiv. Cazurile de gripă trebuie declarate, pentru a putea determina circulaţia virusurilor gripale şi pentru a stabili debutul şi evoluţia unei epidemii.

11.2. Măsuri de profilaxie individuală

11.2.1. Vaccinarea antigripală

Este cea mai eficientă metodă de profilaxie a gripei, vaccinul antigripal fiind disponibil şi utilizat de peste 75 de ani, timp în care şi-a demonstrat pe deplin atât eficienţa, cât şi siguranţa.

Majoritatea vaccinurilor antigripale disponibile sunt obţinute prin cultivarea virusurilor gripale pe ouă embrionate.

Cele mai utilizate sunt **vaccinuri antigripale cu virusuri inactivate şi fragmentate**, care conţin hemaglutinina provenită de la 3 tulpini de virus gripal (vaccinuri trivalente) sau de la 4 tulpini de virus gripal (vaccinuri tetravalente). Compoziţia vaccinurilor antigripale este stabilită anual de către OMS şi este identică pentru toate vaccinurile, indiferent de firma producătoare sau de ţara în care sunt utilizate.

Având în vedere că în ultimii ani a crescut mult circulaţia virusurilor gripale B, atât a liniei *Victoria*, cât şi a liniei *Yamagata*, OMS recomandă utilizarea pe scară extinsă a **vaccinului antigripal tetravalent** (2 tulpini de virus gripal A şi 2 tulpini de virus gripal B) în locul vaccinului trivalent (2 tulpini de virus gripal A şi 1 tulpină B), pentru a spori eficienţa protectoare a vaccinării antigripale.

Mult mai puţin utilizat este **vaccinul antigripal cu virus viu atenuat**, tetravalent, care este disponibil numai în USA, sub denumirea comercială de *Flumist*. El se adminstrează **intranazal**, asigurând şi o imunizare la poarta de intrare. Acest tip de vaccin este contraindicat la gravide şi la pacienţii imunodeprimaţi, la care virusul atenuat îşi poate recâştiga virulenţa. În România, până în 2019 a fost utilizat exclusiv vaccin antigripal inactivat. Începând din sezonul gripal 2019-2020 va fi disponibil în România şi un vaccin antigripal viu atenuat, de administrare intranazal, cu numele de Fluenz.

Eficienţa protectoare împotriva gripei a vaccinului antigripal la persoanele sănătoase cu vârsta sub 65 de ani este cuprinsă între 70-90%. La vârstnici şi la persoanele cu diverse boli cronice, eficienţa vaccinului antigripal în prevenţia gripei este mai mică, dar la această categorie de populaţie, vaccinarea antigripală reduce riscul de complicaţii pulmonare cu 39-68%, riscul de spitalizare cu 28-65% şi riscul de deces cu 56-76%.

Anticorpii protectori postvaccinali apar după 10-15 zile de la vaccinare şi se menţin timp de 9-12 luni după administrarea vaccinului, motiv pentru care vaccinarea antigripală trebuie efectuată anual, toamna, de preferat între lunile octombrie – noiembrie.

Vaccinul antigripal inactivat se administrează pe cale injectabilă, subcutanat sau intramuscular (în deltoid):

- Este condiţionat în seringi preumplute, dozate astfel:
  - 0.5 ml pentru adulţi
  - 0.25 ml pentru copiii sub vârsta de 3 ani
- Reacţiile adverse raportate la vaccinul antigripal inactivat sunt:
  - Reacţii locale (durere, eritem, căldură locală), raportate în 10% din cazuri.
  - Febră la 5 zile după administrare, raportate în 5% din cazuri
  - Reacţii alergice, observate în special la persoanele alergice la proteinele de ou.
- Contraindicaţiile la vaccinul antigripal inactivat sunt:
  - Permanente:
    - Hipersensibilitate la proteinele din ou documentată de un medic şi confirmată prin test de toleranţă intradermică la ovalbumină.
    - Hipersensibilitate cunoscută la neomicină sau gentamicină.
  - Temporare:
    - Afecţiuni infecţioase acute febrile
    - Administrarea recentă de gamaglobuline

- Au indicaţie fermă pentru vaccinare antigripală următoarele grupe populaționale:
  - Persoanele cu vârsta peste 65 de ani
  - Gravidele indiferent de vârsta sarcinii
  - Persoanele (inclusiv copiii cu vârsta peste 6 luni) cu următoarele afecțiuni:
    - Afecțiuni bronhopulmonare cronice
    - Bronhopneumopatie respiratorie cronică obstructivă sau restrictivă, malformații ale căilor respiratorii superioare sau inferioare, malformații pulmonare sau malformații toracice
    - Displazie bronho-pulmonară
    - Mucoviscidoză
    - Cardiopatii congenitale cianogene sau însoțite de hipertensiune pulmonară sau insuficiență pulmonară
    - Insuficiență cardiacă severă sau valvulopatii severe
    - Tulburări de ritm severe care necesită tratament de lungă durată
    - Antecedente de accident vascular cerebral
    - Afecțiuni neurologice sau musculare severe (miastenie)
    - Paraplegie sau tetraplegie cu afectare diafragmatică
    - Nefropatii cronice
    - Sindrom nefrotic
    - Drepanocitoza
    - Diabet zaharat tip 1 sau tip 2
    - Deficite imune primare sau dobândite (patologii oncologice sau hematologice, transplant de organe sau celule stem, afecțiuni inflamatorii sau autoimune sub tratament imunosupresor, pacienții cu infecție HIV al căror status imun le permite vaccinarea)
    - Afecțiuni hepatice cronice, ciroza hepatică
  - Persoanele obeze (indicele de masa corporală > 40 kg/m^2)
  - Persoanele instituționalizate, indiferent de vârstă
  - Persoanele din anturajul copiilor cu vârste sub 6 luni, atunci când copilul are unul din următorii factori de risc pentru dezvoltarea unor forme severe de boală:
    - Prematuritate, mai ales dacă asociază sechele ale bronhodisplaziei
    - Afecțiuni cardiace congenitale, deficite imune congenitale, patologii pulmonare, neurologice sau neuromusculare.
  - Personalul medical şi personalul de îngrijire care vine în contact cu pacienţii aflaţi la risc pentru a face forme severe de gripă.
  - Personalul vaselor de croazieră, liniilor aeriene, persoanele care lucrează în domeniul turistic (ghizi turistici etc).

Pentru a obţine o scădere a morbidităţii şi mortalităţii prin gripă, OMS recomandă tuturor ţărilor atingerea unui prag de acoperire vaccinală antigripală la populaţia de peste 65 de ani şi la grupele populaţionale aflate la risc de peste 75%. Din păcate în România, nivelul de acoperire vaccinală la vârstnici a fost de numai 14%.

11.2.2 Chimioprofilaxia (tabelul 3)

- Constă în administrarea tratamentului antiviral în scop profilactic.
- Chimioprofilaxia este considerată un adjuvant al vaccinării antigripale şi este recomandată pe lângă vaccin la pacienţii cu risc crescut pentru forme severe de gripă, în scopul sporirii capacităţii protectoare a vaccinului antigripal.
- Chimioprofilaxia este considerată singura măsură profilactică disponibilă la pacienţii cu contraindicaţii la vaccinarea antigripală şi la cei la care vaccinarea ar putea fi ineficientă (imunodeprimaţi).
- Asigură o protecţie împotriva gripei cuprinsă între 70-90%
- Pentru a fi eficientă, chimioprofilaxia se administrează pe tot parcursul contactului cu persoana infectată şi încă 7 zile după ultima expunere. Ea nu mai este recomandată atunci când au trecut mai mult de 48 ore de la primul contact cu persoana confirmată sau suspectată de gripă.
- Nu se recomandă utilizarea de rutină a profilaxiei antivirale în populaţia generală sau în colectivităţile de persoane fără factori de risc pentru forme severe, datorită riscului de dobândire a rezistenţei virusurilor gripale la antivirale.

- Se consideră necesară efectuarea chimioprofilaxiei la contacții de gripă în următoarele situații:
  - Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme complicate de gripă, nevaccinate sau aflate în primele 2 săptămâni după vaccinare, inclusiv la gravidele care au avut un contact apropiat recent (ultimele 48 de ore) cu un caz suspectat sau confirmat cu gripă.
  - Pacienți imunodeprimați sever sau care ar putea să nu răspundă la vaccinarea antigripală, (pacienții transplantați, pacienți cu tratament imunosupresor).
  - Persoane cu risc crescut de a dezvolta forme complicate care au contraindicație pentru vaccinare.
  - Pacienți institutionalizați aflați la risc pentru forme severe (vârstnici), în timpul epidemiilor.

Tabelul 3. Chimioprofilaxia gripei: moleculele antivirale recomandate și posologia acestora (3)

Agent antiviral	Copii	Adulți
OSELTAMIVIR	• După vârsta de 1 an, doza depinde de greutate: sub 15 kg - 30 mg x 1/zi, po, 10 zile 15- 23 kg - 45 mg x 1/zi, po, 10 zile 23- 40 kg - 60 mg x 1/zi, po, 10 zile peste 40 kg - 75 mg x 1/zi, po, 10 zile • Între 3 – 12 luni* - 3mg/kg/doză x 1/ zi, po, 10 zile • Sub vârsta de 3 luni – nu se recomandă * Sub vârsta de 1 an – numai în caz de pandemie	75 mg x 1/zi, po, 10 zile
ZANAMIVIR	10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 1/zi, (aprobat doar pentru copiii de peste 5 ani)	10 mg (2 inhalări de câte 5 mg) x 1/zi, 10 zile.

Bibliografie

[1]. Kasper D. Fauci A, Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J.. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition.* Mc Graw Hill Education. 2015.
[2]. Streinu-Cercel A, Aramă V. *Gripa umană și aviară.* Editura universitară "Carol Davila". București. 2006.
[3]. E.Pilly - Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies infectieuses tropicales (2018). 26 Édition, pag 104,106 ; 467-473.
[4]. Mandell G., Mennet J., Dolin R.. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition.* Elsevier. 2015.
[5]. VaxigripTetra – Rezumatul caracteristicilor produsului (2017)
[6]. https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm
[7]. www.who.int

Capitolul 14. PNEUMONIILE ACUTE

Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Raluca Jipa, As. Univ. Dr. Eliza Manea

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

La începutul secolului trecut Sir William Osler considera că pneumonia este cea mai răspândită şi mai severă dintre toate bolile acute. Un secol mai târziu pneumonia păstrează aceleaşi caracteristici, în pofida progreselor înregistrate în diagnosticul şi terapia pneumoniilor comunitare.
Tratamentul pneumoniilor continuă să reprezinte o provocare pentru clinicieni, cauzele fiind următoarele: diversitatea etiologiei pneumoniilor comunitare, dificultatea diagnosticului etiologic, absenţa unui antibiotic care să acopere toate etiologiile posibile, la care se adaugă extinderea continuă a fenomenului de rezistenţă bacteriană la antibiotice. De aceea antibioticoterapia iniţială este de cele mai multe ori empirică, bazându-se pe criterii de probabilitate etiologică. [1].

Pneumonia acută comunitară
Pneumonia acută comunitară (PAC) reprezintă infecţia parenchimului pulmonar dobândită în comunitate (în afara spitalului), a cărei etiologie este foarte variată, putând fi produsă de un număr mare de bacterii, virusuri sau fungi. În mod clasic, PAC se traducea clinic prin sindromul de condensare pulmonară, dar în ultimele decenii tabloul clinic al PAC s-a modificat, fiind deseori atipic şi mai greu de recunoscut clinic.
Pneumonia este a doua cauză de spitalizare la populaţia în vârstă de peste 65 de ani, reprezentând o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la această grupă de vârstă. Atunci când survine după vârsta de 60 de ani, pneumonia este un predictor al creşterii mortalităţii, chiar şi după un episod rezolvat de PAC. Se estimează că 10% din cazurile de PAC îmbracă forme severe.

Pneumonia acuta nozocomială şi pneumonia asociată îngrijirilor de sănătate.
Pneumonia acută nozocomială (PAN) este definită ca pneumonia care apare la mai mult de 48 de ore după internare şi care nu se află în perioada de incubaţie la momentul internării. Termenul echivalent din limba engleză este *hospitalized acquired pneumonia* (HAP). Pneumonia ocupă locul al doilea ca frecvenţă în cadrul infecţiilor nozocomiale şi reprezintă principala cauză de mortalitate în cadrul acestor infecţii [2].
Pneumonia asociată ventilaţiei mecanice (PAVM) este definită ca pneumonia ce se dezvoltă la mai mult de 48 de ore după intubarea oro-traheală. PAVM este considerată principala infecţie nozocomială raportată în unităţile de terapie intensivă (ATI), reprezentând 70–80% din cazurile de PAN din ATI.
În trecut se considera că PAC se deosebeşte de PAN prin agenţii etiologici implicaţi şi prin susceptibilitatea acestora la antibiotice, aceste diferenţe fiind foarte relevante pentru clinician în stabilirea antibioticoterapiei. În ultimele decenii o parte a îngrijirilor de sănătate se efectuează în afara spitalului şi se adresează pacientului din comunitate, situaţie care se poate asocia cu infecţii ce au caracteristicile infecţiilor dobândite în contact cu sistemul de îngrijiri de sănătate, ceea ce face ca diferenţele menţionate mai sus între PAC şi PAN să fie mai puţin clare şi mai puţin relevante pentru clinician.
De aceea, recent a fost recunoscută o nouă entitate clinică sub numele de *pneumonia asociată îngrijirilor de sănătate*, care este un hibrid între PAN şi PAC. Acest tip de pneumonie se asociază următoarelor situaţii: pacienţii care au fost spitalizaţi şi care în următoarele 90 de zile dezvoltă pneumonie; pacienţii care fac hemodializă; pacienţii care fac chimioterapii ambulatorii; pacienţii instituţionalizaţi. Mortalitatea pneumoniilor asociate îngrijirilor de sănătate este mai mare decât a PAC clasice. Nu este clar dacă această creştere a mortalităţii se datorează comorbidităţilor sau unor microorganisme mai virulente sau unei antibioticoterapii empirice iniţiale inadecvate [1].

2. ETIOLOGIE

2.1. Etiologia pneumoniei acute comunitare (PAC)
Deşi cunoaşterea agentului etiologic al PAC este esenţială pentru alegerea corectă a antibioterapiei, identificarea acestuia este posibilă în numai jumătate din cazuri [3].

O serie de factori influenţează rata de identificare a agentului etiologic al PAC: epidemiologia locală, locul de îngrijire al pacienţilor (ambulator, spital, ATI), caracteristicile pacienţilor (sex, vârstă, comorbidităţi), severitatea formei clinice, administrarea unui antibiotic anterior momentului prelevării produselor patologice pentru determinări bacteriologice, accesul pacienţilor la laboratoare performante. În tabelul 1 sunt prezentate principalele etiologii ale PAC.

Tabelul 1. Etiologia PAC în funcţie de locul de îngrijire* *(modificat după 4)*

Ambulator	Spital: secţie non – ATI	Spital: secţie ATI
Streptococcus pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*	*Streptococcus pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*	*Legionella pneumophila*
Chlamydia pneumoniae	*Chlamydia pneumoniae*	Bacili gram negativi
Haemophilus influenzae	*Haemophilus influenzae*	*Staphylococcus aureus*
Coxiella burnetti	*Legionella pneumophila*	Virusuri respiratorii[§]
Moraxella cattarrhalis	Virusuri respiratorii[§]	*Haemophilus influenzae*
Virusuri respiratorii[§]	Etiologie polimicrobiană	*Pseudomonas aeruginosa*
		Etiologie polimicrobiană
[§] virus gripal A sau B, virusuri paragripale 1-3, virus sincitial respirator, adenovirus.		

*ordinea în care sunt listate diversele etiologii nu reprezintă ordinea descrescătoare a frecvenţei

2.2 Etiologia pneumoniei acute nozocomiale (PAN)

În funcţie de momentul apariţiei, PAN se clasifică în două categorii:

2.2.1. PAN cu debut precoce – în care pneumonia debutează în primele patru zile de spitalizare. Agenţii etiologici cel mai frecvent implicaţi în PAN cu debut precoce sunt cei *"comunitari"*: *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* şi bacteriile anaerobe. Acest tip de pneumonie se asociază cu un prognostic mai bun.

2.2.2. PAN cu debut tardiv – în care pneumonia debutează după primele cinci zile de spitalizare. Agenţii etiologici cel mai frecvent implicaţi în PAN cu debut tardiv sunt: *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent (MRSA), bacili gram negativi enterici, *Pseudomonas aeruginosa* şi bacili gram negativi non-fermentativi (*Acinetobacter baumanii, Stenotrophomonas maltophilia*), care au de obicei rezistenţe multiple la antibiotice. Deseori etiologia este polimicrobiană [5].

Clasificarea PAN trebuie să ţină seama şi de factorii de risc pentru implicarea bacteriilor cu rezistenţe multiple la antibiotice (MDR) (figura 1).

Factorii de risc asociaţi cu multidrog-rezistenţa sunt :

- pentru PAN: antibioterapia în ultimele 90 de zile;
- pentru PAVM: antibioterapia în ultimele 90 de zile, şocul septic la debutul PAVM, sindromul de detresă respiratorie ce precede apariţia pneumoniei, debutul PAVM la mai mult de cinci zile de la internare, insuficienţă renală acută anterioară debutului pneumoniei [6].

Principalele surse ale microorganismelor ce determină apariţia PAN sunt: sursa exogenă (mediul spitalicesc) şi sursa endogenă (flora microbiană a pacientului). Etiologia PAN în ATI variază în funcţie de populaţia studiată, zona geografică şi de debutul precoce sau tardiv al pneumoniei.

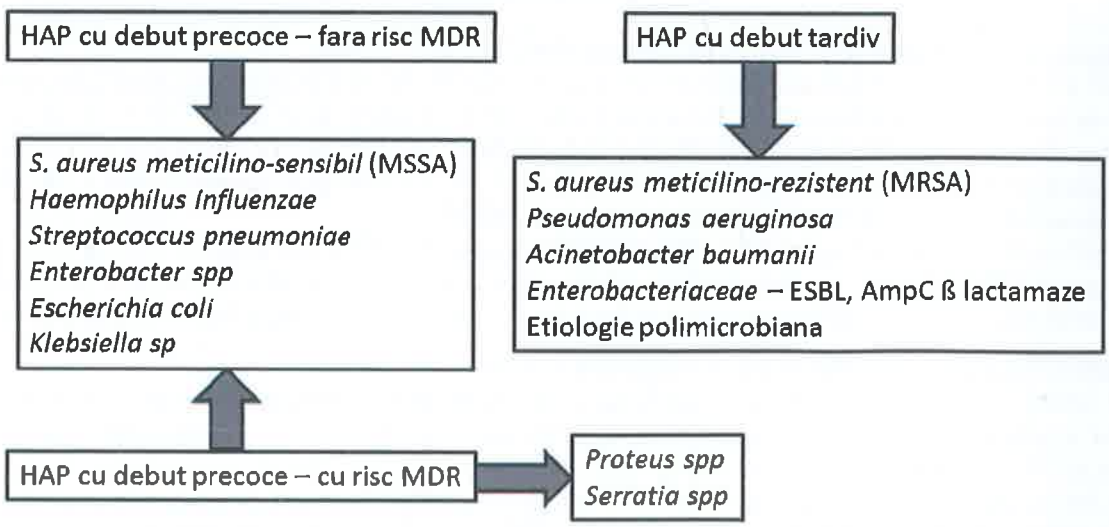


Figura 1. Etiologii ale PAN (HAP) cu debut precoce vs PAN (HAP) cu debut tardiv [6]

2.3. Etiologia pneumoniei la copil

Etiologia pneumoniilor la copii variază în funcție de vârsta copilului.

2.3.1. Etiologia PAC la nou-născut

Etiologia PAC la nou-născut este de obicei bacteriană. În tabelul 2 este prezentată etiologia pneumoniei neonatale în funcție de modul de transmitere.

Tabelul 2. Etiologia pneumoniei neonatale în funcție de modul de transmitere [7]

Transplacentar	Pospartum (nozocomial)
Virus rubeolic	*Staf. Aureus*
Virus citomegalic	*Staf. Epidermidis*
Herpes Simplex Virus	Streptococi grup B
Adenovirus	*Klebsiella spp*
V. urlian	*Enterobacteriaceae*
Toxoplasma gondii	*Pseudomonas aeruginosa*
Mycobacterium tuberculosis	*Bacillus cereus*
Treponema pallidum	*Citrobacter*
Listeria monocytogenes	Virus gripal
Intrapartum	Virus sincițial respirator
Streptococi grup B	Candida sp.
E. coli	*Aspergillus spp.*
Staf. aureus	
Klebsiella sp.	
Haemophilus influenzae	
Candida spp.	
Chlamydia trachomatis	
Ureaplasma urealyticum	
Herpes Simplex Virus	

2.3.2. Etiologia PAC la copiii cu vârsta sub 5 ani:

- *Virusurile* reprezintă cea mai frecventă cauză a PAC la copiii cu vârsta sub cinci ani. Virusul sincițial respirator (VSR) este cel mai frecvent agent etiologic identificat, fiind urmat în ordinea frecvenței de virusurile gripale A și B, virusurile paragripale (în special tipul 3), adenovirusurile (serotipurile 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 și 35), coronavirusurile și rinovirusurile;
- *Bacteriile* cele mai frecvent implicate în etiologia PAC la copiii cu vârsta sub 5 ani sunt: *Str. pneumoniae, H.influenzae* tip b, *M. catharrhalis, Staf. aureus, Str. pyogenes*, bacteriile atipice (*M. pneumoniae, Ch. Pneumoniae, Coxiella burnetti*) [7].

2.3.3. Etiologia PAC la copiii cu vârsta peste 5 ani:

- *Bacteriile* sunt cel mai frecvent implicate în pneumoniile apărute la copiii cu vârsta de peste 5 ani, iar dintre acestea mai des întâlnite sunt: *Str. pneumoniae, Ch. pneumoniae, M. pneumoniae.*

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Epidemiologia pneumoniilor acute comunitare (PAC)

Incidența PAC nu poate fi stabilită cu exactitate, ea variind în funcție de zona geografică și fiind foarte probabil mult subestimată din cauza subraportării. Incidența medie a PAC la adulți variază între 5.6–6.11 cazuri/1000 persoane/an, fiind mai mare în lunile de iarnă față de cele de vară, la bărbați față de femei și la rasa neagră față de cea caucaziană [8]. În Europa, incidența PAC variază între 1.07–1.2/1000 persoane/an și între 1.54–17/1000 locuitori, crescând odată cu vârsta până la 14/1000 persoane/an [9].

Se apreciază că 20–50% dintre pacienții cu PAC necesită spitalizare. Dintre pacienții cu PAC pneumococică se estimează că 25% dezvoltă bacteriemie, fapt care reprezintă un factor de prognostic negativ prin creșterea ratei de mortalitate la 6-30% față de pacienții fără bacteriemie, la care rata de mortalitate este sub 5% [10].

3.2. Epidemiologia pneumoniilor acute nozocomiale (PAN)

În cadrul infecțiilor nozocomiale, PAN ocupă locul 2 ca frecvență după infecțiile de tract urinar. În cazul pacienților internați în secțiile de terapie intensivă, PAN apare la aproximativ un sfert dintre aceștia, cu mențiunea că 70-80% din cazuri sunt secundare ventilației mecanice.

Deși rata mortalității pneumoniei asociate ventilației mecanice (PAVM) variază în funcție de autor între 20-50% [2], o meta-analiză a studiilor privind prevenția PAVM a identificat o rată a mortalității de 13% [11].

Factorii de risc asociați PAN sunt prezentați în tabelul 3.

Colonizarea orofaringiană reprezintă principalul mecanism responsabil de apariția PAN. Factorii de risc pentru colonizarea orofaringiană cu bacili Gram-negativi sunt multipli: spitalizarea prelungită, fumatul, vârsta înaintată, expunerea anterioară la antibiotice, consumul de alcool, malnutriția, intervențiile chirurgicale majore, neutropenia, uremia [12]. Colonizarea orofaringiană și formarea biofilmului survin la aproximativ 12 ore după intubarea orotraheală și sunt prezente dupa 96 de ore la majoritatea pacienților ventilați mecanic. Colonizarea survine inițial la nivelul orofaringelui și stomacului, extinzându-se ulterior la nivelul tractului respirator inferior și în final la nivelul tubului endotraheal [13].

Tabelul 3. Factorii de risc asociați apariției pneumoniei acute nozocomiale [14]

Factori individuali	Factori asociați spitalizării și tratamentului
Sex masculin	Colonizare orofaringiană
Vârsta ≥ 60 ani	Antibioterapie recentă (în ultimele trei luni)
Malnutriția	Factori ce cresc riscul de aspirație: - Intervenție chirurgicală toraco-abdominală - Intubare orotraheală - Sondă nazogastrică prezentă - Reintubare repetată - Clinostatism prelungit
Comorbidități	Expunerea la aparatură de ventilație mecanică contaminată
Imunosupresia	
Spitalizări recente (în ultimele trei luni)	
Arsuri, traume majore, intervenții chirurgicale majore	
Sindromul de detresă respiratorie acută	

3.3. Epidemiologia pneumoniei la copil

Deși în perioada 2000-2015, rata mortalității infantile prin pneumonie a scăzut cu 51%, pneumonia continuă să reprezinte principala cauză infecțioasă de deces la copii și asta în pofida utilizării extensive a vaccinării anti-pneumococice și anti-haemophilus influenzae la copii. Se estimează că în 2015, aproximativ 16% dintre decesele înregistrate la copiii sub vârsta de 5 ani au fost secundare pneumoniilor, raportându-se la nivel global 920.136 de decese [15].

Factorii de risc pentru pneumonia la copil sunt [16]:

- Cardiopatiile congenitale;
- Displaziile bronhopulmonare;
- Fibroza chistică;
- Astmul bronsic;
- Afecțiunile neuromusculare ce afectează starea de conștiență;
- Refluxul gastroesofagian, fistula esotraheală;
- Imunodeficiențele congenitale;
- Expunerea la fumul de țigară;
- Statusul socio-economic scăzut.

4. PATOGENIE

4.1. Patogenia pneumoniei acute comunitare (PAC)

În ortostatism, lobii pulmonari inferiori sunt cel mai bine ventilați, deci depunerea microorganismelor inhalate se face cu predilecție la nivelul lobilor inferiori. Mecanismele fiziopatologice ce contribuie la apariția PAC sunt cuprinse în tabelul 4 [17].

Tabelul 4. Mecanisme fiziopatologice implicate în dezvoltarea PAC

Mecanism	Microorganism
Inhalare de aerosoli	*M. pneumoniae*
	Ch. psittaci
	Ch. pneumoniae
	Legionella pneumophila
Aspirarea de secreții orofaringiene	*Str. pneumoniae*
	H. influenzae
	Bacili Gram-negativi
	Bacterii anaerobe
Diseminare hematogenă	*Staf. aureus*
Reactivare microorganisme latente	*M. tuberculosis*
	Pneumocystis jiroveci

O serie de mecanisme de apărare imune şi non-imune mențin căile respiratorii inferioare "libere" de microroganisme (tabelul 5).

Tabelul 5. Mecanismele de apărare ale aparatului respirator [17]

Localizare	Mecanism
Nazofaringe	Cornetele nazale şi firele de păr intranazale
	Aparatul mucociliar
	Secreția de Ig A
Trahee/bronhii	Reflexul de tuse şi reflexul glotic
	Aparat mucociliar
	Secreție de imunoglobuline (Ig G, Ig M, Ig A)
Căi respiratorii inferioare/alveole	Macrofage alveolare
	Lichidul alveolar (surfactant, complement, imunoglobuline, fibronectină)
	Citokine (IL-1, TNF)
	Polimorfonucleare
	Imunitate mediată celular

Alterarea mecanismelor de apărare şi prezența unor factori predispozanți determină o creştere a riscului de apariție a PAC:

- **Alterarea florei normale orofaringiene**. Prezența la acest nivel a Ig A, a complementului şi a florei orofaringiene asigură prevenirea colonizării orofaringelui cu germeni patogeni. Diabetul zaharat, malnutriția, consumul cronic de etanol, consumul de antibiotice reduc secreția de fibronectină în salivă şi cresc riscul de colonizare orofaringiană cu bacili Gram-negativi.
- **Inhibarea reflexelor glotice şi al tusei** permit aspirarea în căile respiratorii a conținutului gastric, fenomen întâlnit în particular la vârstele înaintate, la pacienții cu boli pulmonare cronice obstructive, afecțiuni neuromusculare sau intervenții chirurgicale toraco-abdominale.
- **Alterarea stării de conştiență**. Persoanele sănătoase au între 10–100 milioane bacterii/ml de secreție orofaringiană, iar până la 50% din persoanele sănătoase aspiră mici cantități de secreții faringiene în timpul somnului. Factorii de risc pentru aspirarea secrețiilor orofaringiene sunt: coma, statusul post-anestezie generală, statusul post-convulsivant, accidentele cerebro-vasculare, consumul cronic de etanol (starea de ebrietate), supradozarea medicației antipsihotice/sedative.
- **Alterarea aparatului mucociliar**. Clearance-ul mucociliar eficient depinde de calitatea mişcărilor cililor şi de proprietățile fizice ale mucusului. Glandele submucoase şi celulele epiteliale caliciforme produc fluidul de la nivelul căilor respiratorii. Acest fluid are două straturi: un strat superior gelatinos similar mucinei şi un strat inferior lichid. "Mişcările" cililor în acest mediu lichid, propulsează "gelul" prin căile respiratorii, dinspre interior către exterior (respectiv către cavitatea bucală). Factorii care alterează clearance-ul mucociliar sunt: fumatul, infecțiile respiratorii virale recurente, expunerea la aer cald sau la aer rece, expunerea la substanțe toxice, obstrucția endotraheală, vârsta înaintată. Alterarea clearance-ului mucociliar favorizează pătrunderea microorganismelor patogene în profunzimea tractului respirator până la nivelul alveolelor pulmonare.
- **Disfuncția macrofagelor alveolare**. După ce migrează din torentul circulator în alveole, monocitele se diferențiază rapid în macrofage inflamatorii pentru a completa activitatea "macrofagelor rezidente" la nivelul căilor respiratorii inferioare. Stimularea monocitelor se face în mod particular de către 1-25-dihidroxivitamina D3 şi IL-10. Macrofagele alveolare au capacitate fagocitară, fiind capabile să distrugă rapid o mare parte din microorganismele ajunse la nivelul sistemului lizozomal al macrofagelor alveolare. Există şi alte mecanisme bactericide ale macrofagelor alveolare cum ar fi eliberarea radicalilor liberi de oxigen şi formarea oxidului nitric. Alterarea activității macrofagelor alveolare poate fi determinată de fumat, anemie cronică, malnutriție, hipoxemie şi de infecțiile respiratorii virale recurente.
- **Alterarea mecanismelor imune**. La nivelul tractului respirator, răspunsul imun reprezintă principalul mecanism de apărare împotriva microorganismelor patogene. Deşi limfocitele reprezintă numai 5 – 10% din populația celulară a parenchimului pulmonar, acestea îndeplinesc 3 funcții esențiale: sinteza de anticorpi, activitatea citotoxică şi producerea de citokine. Răspunsul imun este reglat şi stimulat de către celulele inflamatorii nespecifice, cum ar fi celulele dendritice pulmonare, macrofagele, neutrofilele şi eozinofilele. Recunoaşterea antigenelor de către limfocitele B şi T va sta la baza răspunsului imun. De aceea, imunodeficiențele congenitale sau dobândite, terapia imunosupresivă (chimioterapia, radioterapia, terapiile biologice), transplantul de organe solide sau de celule stem reprezintă factori de risc importanți pentru apariția pneumoniilor [17].

Unii agenți patogeni posedă mecanisme specifice, prin care alterează mecanismele de apărare la nivel respirator:

- *Ch. pneumoniae* produce un factor ciliostatic;
- *M. pneumoniae* poate distruge cilii;
- Virusurile gripale reduc velocitatea mucusului traheal în câteva ore de la momentul infecției, efect ce poate dura până la 12 săptămâni post-infecție;
- *Str. pneumoniae* și *Neisseria meningitidis* produc proteaze ce distrug moleculele de Ig A secretorii. *Str. pneumoniae* posedă o capsulă polizaharidică ce inhibă fagocitoza. El sintetizează pneumolizina, care este un factor de virulență important.
- *Mycobacterium spp, Nocardia spp* și *Legionella spp* sunt bacterii rezistente la activitatea bactericidă a fagocitelor [18].

În tabelul 6 sunt sintetizate patologiile asociate ce pot determina alterarea mecanismelor de apărare respiratorii, precum și factorii de risc asociați cu anumiți agenți patogeni ai PAC.

Tabelul 6. Factorii de risc asociați cu unii agenți patogeni în PAC [18]

Factori de risc	Patogen frecvent implicat
Consum cronic de etanol	*Str. pneumoniae*, bacterii anaerobe orale, *K. pneumoniae, Acinetobacter* spp, *M. tuberculosis*
BPOC și/sau fumat	*H. influenzae, P.aeruginosa, Legionella* spp, *Str. pneumoniae, M. catarrhalis, Ch.pneumoniae*
Aspirație	Bacterii anaerobe orale, BGN enterici
Abces pulmonar	MRSA, bacterii anaerobe orale, fungi, *M.tuberculosis*, micobacterii atipice
Expunere la păsări (papagali, canari, curcani, găini, rațe etc)	*Ch. psittaci* Gripa aviară – găini
Expunere la lilieci	*Histoplasma capsulatum*
Expunere la iepuri	*Francisella tularensis*
Expunere la animale de fermă sau pisici nedeparazitate	*Coxiella burnetti*
Călătorie (hotel/vas de croazieră) în ultimele două săptămâni Contact cu instalații de apă, aer condiționat contaminate:vaporizatoare, piscine, dușuri, umidificatoare, fântâni decorative, echipamente medicale pentru suport respirator.	*Legionella spp*
Călătorie/rezidență în Sud Vestul SUA	*Coccidioides spp*, Hantavirus
Călătorie/rezidență Asia de Sud,și Sud-Est	*Burkholderia pseudomallei*, virus gripal (H5N1, H7N9), SARS coronavirus
Modificări structurale pulmonare (bronșiectazii)	*P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staf. aureus*
Utilizare de droguri iv	*Staf. aureus*, bacterii anaerobe, *M. tuberculosis, Str.pneumoniae*
Obstrucție endotraheală	*Str.pneumoniae, H.influenzae, Staf. Aureus*, bacterii anaerobe
HIV (stadiu incipient)	*Str. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis*
HIV (stadiu tardiv)	*Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus spp*, micobacterii atipice (*M. kansasii*), *P. aeruginosa, H. influenzae*

Căile prin care agenții patogeni penetrează tractul respirator până la alveole sunt:

- *Calea aerogenă* este cea mai frecvent întâlnită și constă în propagarea în lungul arborelui respirator a bacteriilor exogene din aerul atmosferic (virusuri, pneumococ, etc).
- *Calea hematogenă* este posibilă în timpul bacteriemiilor, când bacteriile din sânge ajung la pulmon, unde determină focare bronhopneumonice diseminate. Stafilococul este cel care metastazează septic cel mai frecvent în pulmon, unde determină focare bronhopneumonice multiple, bilaterale. Imaginea radiologică tipică pentru stafilococ este cea de „pneumatocel".
- *Aspirarea / inhalarea în tractul respirator* a bacteriilor din flora saprofită endogenă a orofaringelui sau aspirarea conținutului gastric în timpul vărsăturilor. În acest tip de pneumonii sunt de obicei implicate atât bacterii aerobe, cât și anaerobe.
- *Introducerea accidentală a germenilor în pulmoni,* care poate fi:
  - *Iatrogenă* - după puncții plurale, biopsii transtoracice, bronhoscopii. Bacteriile implicate sunt de obicei bacterii de spital, cu rezistențe multiple la antibiotice: MRSA, bacili gram negativi multi-drog-rezistenți (*P. aeruginosa, Acinetobacter baumanii etc*).
  - *Non-iatrogenă* – după traumatisme toracice cu fracturi costale deschise.

4.2. Patogenia pneumoniei acute nozocomiale (PAN)

Pacienții spitalizați se colonizează deseori cu microorganisme din mediul spitalicesc, estimându-se că până la 75% din pacienții spitalizați pentru boli severe se colonizează în primele 48 ore după internare. Cea mai frecventă cale de infecție pulmonară la pacienții ventilați mecanic este reprezentată de contactul direct cu aparatele de ventilație mecanică sau cu sursele contaminate de apă. În plus, mediul „steril" al stomacului poate fi alterat ca urmare a alcalinizării pH-ului gastric (prin utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni sau a antagoniștilor de receptori H2) sau a alimentației enterice, fapt ce va antrena colonizarea cu bacterii din flora nazofaringiană și cu bacili gram negativi enterici. Mult mai rar, PAN poate să apară secundar inhalării unor bacterii exogene sau în urma unei bacteriemii cu punct de plecare aflat la distanță de pulmon.[19]

5. TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al PAC poate varia de la forme ușoare până la forme severe cu evoluție rapid letală. Varietatea semnelor și simptomelor clinice depinde de agentul etiologic, de factorii de teren ai pacientului, de progresia și severitatea afectării pulmonare, de prezența sau absența manifestărilor extrapulmonare.
Anamneza pacientului urmărește identificarea următoarelor elemente: simptomatologia sugestivă pentru diagnosticul de pneumonie, modalitatea de debut, patologiile asociate și eventualele deficite imunitare asociate, expunerea potențială la unii agenți patogeni specifici (contact apropiat cu păsări sau animale etc). Se estimează că 36-50% dintre pacienții diagnosticați cu pneumonie au istoric recent de infecție de tract respirator superior [1].

5.1. Tabloul clinic al pneumoniei acute comunitare (PAC)

Există mai multe clasificări ale PAC, dintre care cea mai utilă în practica clinică curentă este clasificarea clinico-radiologică, care împarte pneumoniile în următoarele forme clinice: pneumonia francă lobară (sau „pneumonia tipică"), pneumonia interstițială (sau „pneumonia atipică") și bronhopneumonia.

5.1.1. Pneumonia francă lobară

PAC francă lobară (pneumonia „tipică") este caracterizată în mod clasic printr-un debut brusc cu febră, frison, tuse productivă cu expectorație purulentă sau hemoptoică („ruginie"), dispnee și junghi toracic. În plus, până la 40% dintre pacienții cu pneumonie acută pneumococică prezintă concomitent herpes labial extins[1]. Din păcate, în ultimele decenii a crescut foarte mult ponderea formelor clinice din care lipsesc o parte din simptomele de mai sus. Astfel, se estimează că 20% dintre pacienții cu PAC sunt afebrili, iar tusea și junghiul toracic pot lipsi, fapt care poate conduce la întârzierea diagnosticului și implicit a inițierii antibioticoterapiei adecvate în PAC. Se recomandă efectuarea radiografiei pulmonare atunci când există cea mai mică suspiciune clinică de PAC. Cauzele modificării tabloului clinic clasic al PAC france lobare sunt multiple, dar una dintre cele mai importante este reprezentată de administrarea de antibiotice înainte de prezentarea la medic.
Într-o PAC francă lobară, la examenul fizic se decelează în mod clasic sindromul de condensare pulmonară, alcătuit din matitate la percuția toracică, vibrații vocale accentuate, suflu tubar și focar de raluri crepitante la auscultația lobului/segmentului pulmonar afectat. Prezența sindromului de condensare pulmonară este expresia afectării parenchimatoase pulmonare (predominant alveolare) din pneumonia francă lobară.
Din păcate, uneori sindromul de condensare pulmonară lipsește, fapt ce îngreunează și întârzie diagnosticul și inițierea terapiei adecvate. În formele severe apar semnele de insuficiență respiratorie (dispnee, polipnee, cianoză) [20].
Agentul etiologic cel mai frecvent întâlnit în pneumonia francă lobară rămâne pneumococul, iar bacteriile care mai pot determina tablou de pneumonie francă lobară sunt:

- *Legionella pneumophila* – care la debut îmbracă un tablou de pneumonie lobară, dar se extinde rapid către alți lobi pulmonari, bilateral și se însoțește de multiple manifestări extrapulmonare.
- *K. pneumoniae* – afectează de obicei pacienții vârstnici și tarați, la care îmbracă forme severe de pneumonie necrotizantă de lob superior, ce se traduce radiologic printr-o opacitate intensă a unui lob superior, cu bombarea către inferior a scizurii și cu evoluție rapidă către necroză și abcedare.
- *H. influenzae, Staf. aureus*, bacilii gram negativi sunt mult mai rar implicați.

5.1.2. Pneumonia atipică

Debutul clinic din pneumonia atipică este de obicei de tip subacut, cu simptomatologie frustă, trenantă, precedată în marea majoritate a cazurilor de simptomatologia unei infecții de tract respirator superior. Tabloul clinic respirator este de obicei sărac, uneori fiind mai evidente manifestările extrapulmonare de tipul:

- Cefalee intensă, care poate mima un debut de meningită
- Mialgii intense
- Transpirații

- Astenie fizică
- Durere abdominală, diaree, vărsături
- Otalgie - care sugerează infecție cu *M. pneumoniae*.
- Rash de tipul eritemului polimorf - care sugerează infecția cu *M. pneumonia.*
- Bradicardie relativă ce contrastează cu prezența febrei – care sugerează infecție cu *M.pneumoniae, Ch. psittaci, Ch. pneumoniae, L. pneumophila* [1, 20].

Examenul obiectiv pulmonar este sărac şi nu decelează sindrom de condensare pulmonară deoarece în PAC atipică afectarea pulmonară este predominant interstițială şi nu alveolară.
În tabelul 7 sunt prezentate comparativ particularitățile clinice clasice pentru pneumonia francă lobară (de obicei pneumococică) şi ale pneumoniei atipice (de obicei cu *M. pneumoniae*).

Tabelul 7. Particularitățile clinice clasice pentru pneumonia francă lobară (de obicei pneumococică) versus pneumonia atipică (de obicei cu *M. pneumoniae*) [36] *(modificat dupa E. Pilly, 2018).*

	Pneumonie francă lobară (de obicei pneumococică)	**Pneumonie atipică (de obicei cu *M. pneumoniae*)**
Teren	De obicei copii mici sau vârstnici, cu copatologii, tabagism, etilism cronic, imunodepresie.	De obicei copii de vârsta şcolară, adolecenți sau adulți tineri, fără copatologii.
Debut	Brusc (ore)	Progresiv (peste 24 ore)
Frisoane	Intense	Rareori prezente
Febra	Înaltă (39-40^{0}C)	Moderată (38-39^{0}C)
Junghi toracic	De obicei prezent	De obicei absent
Tuse	Productivă	Seacă, iritativă
Expectorație	Purulentă, mai rar hemoptoică („ruginie")	Absentă sau seromucoasă
Herpes labial	De obicei prezent	De obicei absent
Examenul obiectiv	De obicei este prezent sindromul de condensare pulmonară (matitate, vibrații vocale accentuate, suflu tubar, raluri crepitante).	Examen obiectiv sărac, fără sindrom de condensare pulmonară. Rare raluri bronşice.
Radiografia toracopulmonară	Opacitate alveolară, omogenă, sistematizată (lobară, segmentară), cu limite anatomice (scizura), de obicei unilaterală şi cu reacție pleurală asociată.	Imagini reticulonodulare, nesistematizate, hiliodiafragmatice, bilaterale.
Număr de leucocite	>15.000 leucocite / mmc	< 15.000 leucocite /mmc
Hemocultura	Uneori pozitivă (pneumococ)	Negativă
Examen citobacteriologic al sputei	Predominanța netă a unei bacterii (de obicei pneumococ) pe frotiu şi în culturi.	Negativ

M.pneumoniae este cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniilor atipice, cu excepția perioadelor în care se află în derulare epidemii sezoniere de gripă sau epidemii de infecții cu virus sincițial respirator (VSR), perioade în care aceste virusuri devin net preponderente.
Agenții etiologici cei mai frecvent implicați în pneumoniile atipice (interstițiale) sunt:

- Virusuri: virusurile gripale A şi B în context epidemic sezonier gripal; virusul sincitial respirator în context epidemic în sezonul rece; adenovirusurile care induc un tablou clinic polimorf (pneumonie, conjunctivita bilaterală, adenopatie laterocervicală, faringita, erupție morbiliformă, diaree). [36]
- Bacterii atipice: *M. pneumoniae, Ch. psitacci, Ch. pneumoniae, Coxiella burnetti.*
- Paraziți şi fungi (*Pneumocystis jirovecii, Aspergillus* spp), implicați în pneumonii la pacienții imunodeprimați prin neoplazii, infecție HIV sau post-transplant.

5.1.3. Bronhopneumonia

Bronhopenumonia constă într-o afectare pulmonară alveolară difuză, diseminată în mai mulți lobi pulmonari, bilateral, tradusă radiologic prin opacități nodulare multiple, diseminate, imprecis delimitate, neomogene, cu tendința la confluare, predominant perihilar [36].
Tabloul clinic este de obicei zgomotos, formele clinice fiind deseori severe, cu insuficiență respiratorie acută. La examenul obiectiv se decelează de obicei mai multe focare de raluri crepitante [36].

La copil și adultul tânăr etiologia bronhopenumoniilor este deseori **virală**: virusurile gripale A și B (în context epidemic sezonier gripal), VSR (care poate produce focare epidemice în colectivitățile de copii), virusurile paragripale 1,2 și 3, virusul rujeolic (în timpul epidemiilor de rujeolă).[36].
Bronhopneumoniile de etiologie **bacteriană** survin deseori ca suprainfecție bacteriană după o infecție inițial virală (gripa, infecție VSR). Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt:

- *Str. pneumoniae*
- *H. influenzae* - care afectează mai ales copiii nevaccinați anti-Haemophilus, producând un tablou de bronhopneumonie difuză, însoțită de meningită acută, otită și eventual de epiglotită acută.
- *Staf. aureus* – care la adult produce o bronhopneumonie ce evoluează către abcedare și empiem pleural. Forma de pneumonie stafilococică necrozantă, produsă de un stafilolococ producător de leucocidină Panton-Valentine (toxina PVL) este o formă foarte severă, care survine de obicei după gripă. La sugar, tabloul clinic poate fi înșelător, cu semne digestive, alterarea marcantă a stării generale și cu risc de evoluție spre insuficiență respiratorie acută. Deseori, apar imagini buloase cu perete fin („pneumomatocele"), care sunt înalt sugestive pentru etiologia stafilococică și care se pot rupe în pleură producând piopneumotorax.
- *P. aeruginosa* afectează în special pacienții cunoscuți cu bronșită cronică, cu multiple acutizări și repetate tratamente antibiotice, pacienții imunodeprimați și pe cei cu antecedente de spitalizare recentă.

5.1.4. Particularitățile PAC la copil
PAC de etiologie bacteriană trebuie evocată la toți copiii cu vârsta mai mică de 3 ani, care prezintă febră > 38.5^{0}C, frecvență respiratorie >50/min, tiraj intercostal și refuzul alimentației. Tusea este rar întâlnită la nou născutul cu pneumonie. La copil, agitația poate fi un semn de hipoxie [21, 22]. Deseori apar simptome digestive (vărsături, scaune moi, dureri abdominale).
La copilul preșcolar, pneumonia bacteriană primară însoțită de wheezing este rareori întâlnită, cu excepția pneumoniei cauzate de *M. pneumoniae*, care asociază wheezing în 30% din cazuri, însă aceasta din urmă este de obicei întâlnită la copilul mai mare [21].
Copiii mai mari și adolescenții pot prezenta febră, tuse (uscată sau productivă), junghi toracic, deshidratare și letargie. De asemenea, adolescenții pot asocia cefalee, durere pleuritică și durere abdominală [22].
La examenul clinic se poate observa utilizarea mușchilor respiratori accesorii, bătăile aripilor nazale, tirajul subcostal, intercostal sau suprasternal. Tahipneea severă, bătăile aripilor nazale și tirajul sunt argumente pentru inițierea rapidă a suportului respirator [22].
Indicațiile de spitalizare pentru PAC la copil sunt [21]:

- Saturație în oxigen ≤ 92%, cu cianoză;
- Frecvență respiratorie > 70/min sau >50 /min la copilul mai mare;
- Dificultate respiratorie cu apnee intermitentă;
- Semne de deshidratare;
- Imposibilitatea alimentării și hidratării per os;
- Imposibilitatea familiei de a asigura o monitorizare corectă.

5.2. Tabloul clinic al pneumoniei acute nozocomiale (PAN), al pneumoniei asociate ventilației mecanice (PAVM) și al pneumoniei asociate asistenței medicale

PAN și PAVM constau în apariția unui nou infiltrat pulmonar, cu evoluție progresivă, asociat cu cel puțin una din următoarele manifestări clinice: febră, secreții traheobronșice purulente, leucocitoză, creșterea frecvenței respiratorii și scăderea saturației în oxigen. Aceste semne și simptome pot apărea brusc sau progresiv [23].
La auscultație pot fi decelate raluri bronșice difuze, asimetrice, datorate secrețiilor traheo-bronșice ce nu pot fi eliminate de către pacient. Uneori se asociază și semne focale, sub formă de raluri crepitante și diminuarea murmurului vezicular. În plus, majoritatea pacienților sunt tahipneici, cu creșterea efortului respirator. Mai pot fi întâlnite bronhospasmul (manifestat prin wheezing și expir prelungit) și hemoptizia.[23].

6. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN PNEUMONIA ACUTĂ COMUNITARĂ

Diagnosticul de pneumonie acută comunitară (PAC) este sugerat de datele obținute prin anamneză și examenul clinic și se bazează pe manifestările clinice descrise anterior. Orice suspiciune clinică de pneumonie trebuie confirmată ulterior imagistic prin efectuarea radiografiei toraco-pulmonare. Diagnosticul etiologic se bazează pe determinări bacteriologice, virusologice și serologice, care încearcă să identifice agentul etiologic al pneumoniei. [1]. Din păcate, mai mult de jumătate din cazurile de PAC rămân cu agent etiologic neidentificat, cauzele fiind multiple: antibioticoterapia prealabilă, investigații insuficiente, agent etiologic greu identificabil.

6.1. Diagnosticul radiologic

Într-un context clinic şi epidemiologic sugestiv pentru pneumonie, decelarea unui infiltrat pulmonar nou pe radiografia toraco-pulmonară este considerată *„gold standardul"* în diagnosticul pneumoniei [26].

Radiografia toracică trebuie efectuată la toţi pacienţii spitalizaţi cu suspiciunea de pneumonie, pentru a confirma prezenţa acesteia şi pentru a exclude alte patologii pulmonare ce pot mima clinic pneumonia (infarctul pulmonar, cancerul pulmonar, tuberculoza pulmonară etc). La pacienţii care se prezintă imediat după debutul clinic al pneumoniei, modificările radiologice pot fi absente, recomandându-se repetarea radiografiei după 24-48 ore [20, 24]. De asemenea, la pacienţii cu depleţie volemică (deshidratare), infiltratele pneumonice pot lipsi, ele devenind vizibile după rehidratare [26].

Aspectul radiologic ajută la diferenţierea pneumoniei virale de pneumonia bacteriană.

Pneumonia interstiţială se caracterizează printr-un infiltrat interstiţial reticular sau reticulonodular, nesistematizat, deseori bilateral, cu dispoziţie perihilară sau hilofrenică, comparat în mod clasic cu „coadă de matură", acesta fiind rareori însoţită de revărsat pleural. Aspectul descris este caracteristic pneumoniei virale şi pneumoniei produse de germeni atipici [1].

Pneumonia alveolară se caracterizează printr-un infiltrat alveolar, ce se traduce radiologic prin opacităţi omogene, de obicei sistematizate (segmentare sau lobare), unilaterale, cu bronhograma aerică, deseori însoţite de revărsat pleural. Acest aspect radiologic este sugestiv pentru etiologia bacteriană (pneumococică).

Bronhopneumonia se traduce radiologic prin opacităţi nodulare multiple, diseminate, cu diametru de 10-15 mm, neomogene, imprecis delimitate, uneori confluente, diseminate în mai mulţi lobi pulmonari, deseori bilateral, cu tendinţă la abcedare („clarificare în interiorul opacităţii"). Uneori sunt prezente imagini buloase (*„pneumatocele"*) care sunt înalt sugestive pentru etiologia stafilococică.

Abcesul pulmonar se traduce radiologic printr-o imagine cavitară şi are de obicei o etiologie mixtă (bacterii aerobe şi anaerobe).

Pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* are un aspect radiologic sugestiv, cu infiltrate neomogene bilaterale, reticulonodulare, perihilare, „în geam mat" sau „în aripi de fluture"[1, 20].

Infiltratele pulmonare însoţite de prezenţa unei caverne şi de adenopatii mediastinale sunt modificări sugestive pentru *tuberculoză* şi mult mai rar pentru histoplasmoză [1].

Pentru pacienţii cu evoluţie clinică favorabilă sub antibioticoterapia instituită nu este necesară repetarea radiografiei toracopulmonare înainte de externare. Radiografia ar trebui repetată după aproximativ şase săptămâni la toţi pacienţii la care persistă unele simptome sau semnele fizice respiratorii (tusea, ralurile crepitante) şi la pacienţii cu factori de risc pentru cancerul bronhopulmonar (vârsta >50 ani, fumători). La pacienţii la care persistă mai mult de 6 săptămâni unele anomalii radiologice se recomandă efectuarea unei bronhoscopii şi a unei tomografii toraco-pulmonare [24].

Efectuarea unei tomografii computerizate este recomandată atunci când se ridică suspiciunea unui cancer bronhopulmonar, precum şi la pacienţii imunodeprimaţi, la care aspectul tomografic poate evoca anumite etiologii. Astfel, la pacientul neutropenic sau aflat în agramnulocitoză, semnul *„croissantului"* pe tomografia pulmonară sugerează diagnosticul de aspergiloză pulmonară [20]. În plus, tomografia computerizată este o metodă mult mai sensibilă pentru evaluarea afectării interstiţiale, a afectării bilaterale, a cavernelor, a empiemului, a adenopatiilor hilare şi a aspergilozei pulmonare [26].

În cazul copiilor cu suspiciune de PAC, formă uşoară, tratată în ambulator nu se recomandă efectuarea de rutină a radiografiei toracice [21].

Indicaţiile pentru efectuarea radiografiei toracice la copil sunt:

- Pneumonia severă
- Pentru confirmarea diagnosticului atunci când semnele clinice nu sunt concludente
- La copiii spitalizaţi - pentru a documenta prezenţa, mărimea şi caracterul infiltratului parenchimatos şi pentru a evalua potenţialele complicaţii
- Pentru diagnosticul diferenţial cu aspiraţie de corp străin sau insuficienţa cardiacă
- Evaluarea complicaţiilor, în special la copiii cu pneumonie trenantă, neresponsivă la tratamentul antibiotic iniţial
- Confirmarea sau excluderea diagnosticului de pneumonie la copilul mic (3-36 luni) cu febră >39^{0}C şi leucocitoză (≥20.000 leucocite/ul) şi la copilul mai mare (<10 ani) cu febră >38^{0}C, tuse şi leucocitoză (≥15.000 leucocite/ul) [25]

O particularitate a examenului radiologic la copil este asemănarea dintre aspectul de condensare segmentară din pneumonie şi atelectazia segmentară, ce se regăseşte la aproximativ 25% din copiii cu bronşiolită [25].

6.2. Diagnosticul etiologic

Există nişte elemente anamnestice, clinice, radiologice şi biologice care pot orienta clinicianul asupra etiologiei pneumoniei, urmând ca ulterior etiologia să poată fi confirmată prin diagnostic microbiologic direct sau prin diagnostic serologic. Din păcate identificarea agentului etiologic al PAC este posibilă numai în 50 % din cazuri. Dintre elementele orientative pentru etiologia PAC amintim:

- noţiunea de epidemie sezonieră (gripă, infecţii cu virus sincitial respirator)
- mediul rural sau urban; contact cu animale sau păsări; contaminare hidroaerică
- modalitatea de debut (brusc sau progresiv)
- prezenţa unor co-patologii
- prezenţa sau absenţa sindromului de condensare pulmonară
- prezenţa sau absenţa manifestărilor extrapulmonare
- existenţa de focare izolate sau multiple de raluri crepitante
- aspectul radiologic
- aspectul hemogramei şi prezenţa sau absenţa sindromului inflamator biologic

6.2.1 Teste de laborator orientative

Există o serie de teste nespecifice de laborator care pot orienta către o anumită etiologie a pneumoniei. Astfel:

- Leucocitoza cu neutrofilie şi sindromul biologic inflamator pledează în favoarea unei pneumonii bacteriene
- Leucopenia, limfomonocitoza şi absenţa sindromului biologic inflamator pledează pentru o pneumonie virală
- Eozinofilia pledează pentru o etiologie parazitară a pneumoniei [1]
- Prezenţa citolizei hepatice (creşterea valorilor ALT şi AST), a citolizei musculare (creşterea valorilor CPK), a retenţiei azotate (creşterea valorilor ureei şi creatininei), a creşterii nivelului seric al sodiului şi feritinei pot evoca implicarea germenilor atipici (*L.pneumophila. Ch. pneumoniae sau psittaci, Coxiella burnetti, M. pneumoniae*)
- Prezenţa unei anemii hemolitice prin apariţia de aglutinine la rece (titru ≥ 1:32) sugerează o infecţie cu *M. pneumoniae* [20]

La majoritatea pacienţilor cu forme uşoare de PAC trataţi şi supravegheaţi ambulator nu sunt necesare alte investigaţii. Se recomandă însa evaluarea de rutină a saturaţiei în oxigen, cu ajutorul unui pulsoximetru [24].

6.2.2. Diagnosticul microbiologic direct

- *Examenul citobacteriologic al sputei*

Pentru pacienţii cu tuse productivă cea mai la îndemână testare microbiologică este reprezentată de examenul citobacteriologic al sputei, care constă în examinarea în microscopie optică a frotiurilor colorate Gram, urmată de efectuarea de culturi pe medii uzuale din spută.

Sputa se recoltează dimineaţa, după o clătire prealabilă a orofaringelului cu o substanţă dezinfectantă şi după un efort intens de tuse, pentru a putea preleva secreţii venite din tractul respirator inferior şi nu din faringe. Din păcate, sputa eliminată spontan va fi contaminată cu bacterii din flora comensală orofaringiană, fapt care face deseori dificilă interpretarea rezultatelor bacteriologice.

Examenul citologic stabileşte dacă sputa recoltată este reprezentativă pentru diagnosticul etiologic al pneumoniei şi dacă este adecvată pentru efectuarea de culturi. Pentru a diferenţia sputa de salivă, se verifică la microscopul optic numărul de celule epiteliale şi de neutrofile / câmp microscopic. Se consideră că este vorba de spută situaţia în care se decelează <10 celule epiteliale/câmp şi >25 neutrofile/câmp. Atunci când numărul de celule epiteliale este >10/câmp, iar cel de neutrofile <25 /câmp se consideră că este vorba de salivă, situaţie în care nu se mai efectuează culturi, pentru că rezultatele nu ar fi reprezentative pentru etiologia pneumoniei.

Dacă pe *frotiul colorat Gram* din spută se observă predominanţa netă a unei singure bacterii, aceasta ar putea fi agentul etiologic al pneumoniei, cu atât mai mult cu cât şi în culturile din spută se va identifica predominanţa netă a aceleiaşi bacterii.

Prin urmare frotiul din spută colorat Gram poate sugera diagnosticul etiologic:

- predominanţa pe frotiu a cocilor Gram pozitivi *"in diplo"*, încapsulaţi sugerează etiologia pneumococică
- predominanţa pe frotiu a cocilor Gram pozitivi *"în grămezi"* sugerează etiologia stafilococică
- predominanţa pe frotiu a coco-bacililor Gram negativi încapsulaţi sugerează etiologia *H. influenzae*,
- predominanţa pe frotiu a bacililor Gram negativi sugerează implicarea enterobacteriilor.

În cazurile de pneumonie atipică, frotiul Gram va evidenţia un număr redus de germeni, fără predominanţa unei singure bacterii.

Pentru cazurile în care se suspectează etiologia tuberculoasă se realizează frotiuri colorate Ziehl Nielsen şi culturi pe medii specifice (Lowestein) [1].

La copilul cu vârsta mai mică de 5 ani, examenul de spută este rareori disponibil pentru diagnostic, deoarece copilul mic înghite sputa. Recoltarea sputei după inducerea acesteia este utilă în următoarele situații: la copiii cu pneumonii severe, care necesită internare în terapie intensivă; la copiii care nu răspund favorabil la antibioticoterapia instituită empiric și la cei care prezintă revărsat pleural [25].

- *Examenul bacteriologic al secrețiilor respiratorii obținute prin metode invazive (bronhoscopie cu lavaj bronho-alveolar, aspirație traheobronșică, puncție transtraheală)*

Prin evitarea contaminării prelevatului bronhoalveolar cu flora orofaringiană, bronhoscopia diagnostică cu lavaj bronhoalveolar, urmată de examenul bacteriologic al lavajului este utilă și indicată în următoarele situații:

- elucidarea etiologiei PAC neresponsive la terapia antibiotică inițială,
- în PAN
- în pneumonia survenită la pacienți imunodeprimați.
- pentru confirmarea unor etiologii rare: mycobacterii, fungi, *Pneumocystis jiroveci.*
- pentru diagnosticarea unor cauze non-infecțioase de opacități pulmonare [20].

Puncția transtraheală este o procedură potențial periculoasă, care nu aduce informații suplimentare în diagnosticul PAC [20].

- *Examenul bacteriologic al lichidului pleural și hemocultura*

Spre deosebire de examenul de spută, în care izolarea unui microorganism din tractul respirator nu reprezintă o dovadă certă că acest microorganism este agentul etiologic al pneumoniei, un rezultat pozitiv din lichidul pleural sau din hemocultură are mare valoare diagnostică, identificând cu certitudine agentul etiologic al pneumoniei [25]. Atunci când există un revărsat pleural puncționabil se recomandă efectuarea puncției pleurale, pentru a obține lichid pleural, în vederea efectuării de examene citologice, biochimice și bacteriologice (frotiuri și culturi) [1].

Se recomandă recoltarea de hemoculturi în timpul febrei sau frisonului la toți pacienții spitalizați pentru PAC, în special în formele cu severitate medie sau înaltă [24]. Hemoculturile sunt pozitive mai ales în pneumonia cu *Str. pneumoniae* sau *H. influenzae*. În pneumonia cu *M. catarrhalis* bacteriemia este rareori întâlnită [20]. Prezența hemoculturilor pozitive în PAC reprezintă un factor de prognostic nefavorabil, care anunță o evoluție mai severă comparativ cu pneumoniile cu hemoculturi negative. După alți autori efectuarea de hemoculturi este recomandată doar la anumite categorii de pacienți: neutropenici, pacienți cu asplenie, cu deficit de complement, cu afectare hepatică cronică sau pacienții cu PAC severă [1].

- *Identificarea unor antigene bacteriene specifice*

Identificarea antigenelor urinare pentru pneumococ și *Legionella* reprezintă niște teste de diagnostic facile, rapide, accesibile și foarte utile în practica clinică.

Testul pentru *antigenul urinar de pneumococ* are o sensibilitate cuprinsă între 50-80% și o specificitate de peste 90%, cu mențiunea că există și rezultate fals pozitive, în special la copii colonizați cu pneumococ [1].

Testul pentru *antigenul urinar de Legionella* este considerat a fi de primă intenție în diagnosticul pneumoniei cu *L.pneumophila serotip 1*, având o sensibilitate cuprinsă între 55-99%. Antigenul de *Legionella* rămâne pozitiv în urină pentru o perioadă lungă de timp, însă poate fi negativ în primele 48 ore de la debutul infecției. Un mare avantaj al acestor teste este acela că pot detecta antigene bacteriene chiar și după inițierea antibioterapiei [20]. Principalul dezavantaj constă în imposibilitatea evaluării susceptibilității la antibiotice a bacteriilor [26].

Testarea pentru *Legionella* este recomandată la pacienții cu forme severe și extensive de pneumonie, la cei cu factori de risc specifici pentru această etiologie și la toți pacienții diagnosticați cu pneumonie în timpul unei epidemii de legioneloză [24].

Testele de imunofluorescență directă pentru identificarea de antigene ale unor virusuri cu tropism respirator (virus gripal, virusul sincițial respirator etc.) sunt din ce în ce mai rar utilizate [1].

- *Teste de biologie moleculară*

Tehnica de diagnostic molecular PCR (*Polymerase Chain Reaction*) poate fi utilă pentru confirmarea:

- virusului implicat în pneumoniilor virale.
- bacteriilor atipice implicate în pneumoniile atipice (*L. pneumophila, M. pneumoniae, Ch. pneumoniae, Coxiella burnetti)*
- etiologiei tuberculoase,
- etiologiilor multiple.

Au fost dezvoltate tehnici PCR care pot detecta simultan mai multe tipuri de virusuri respiratorii. Avantajele tehnicilor moleculare sunt sensibilitatea și specificitatea înaltă, precum și rapiditatea obținerii rezultatelor [26].

Din păcate, din cauza costului încă ridicat, accesul la aceste teste de diagnostic este încă limitat. Rezultatele testelor PCR trebuie interpretate cu atenție, în special atunci când se identifică germeni ce colonizează în mod normal tractul respirator superior [20].

6.2.3 Diagnosticul serologic (diagnosticul indirect)

Pentru agenții patogeni cu izolare dificilă pe medii de cultură sunt recomandate testele serologice, care evidențiază în serul pacientului anticorpii specifici împotriva agentului etiologic implicat în producerea pneumoniei. Diagnosticul serologic este foarte util pentru confirmare etiologică în pneumoniile produse de *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *Ch. pneumoniae* sau *C. burnetii*. Diagnosticul serologic se bazează:

- fie pe creșterea titrului de anticorpi specifici de cel puțin patru ori între faza acută a infecției și convalescență, ceea ce presupune recoltarea a 2 probe de ser la interval de 2 săptămâni, cu studierea în dinamică a titrului de anticorpi între cele 2 determinări. Din păcate, acesta este un diagnostic retrospectiv, tardiv și inutil pentru a diagnostica infecția în faza acută.
- fie pe prezența anticorpilor specifici de tip IgM în titru semnificativ, fapt care permite diagnosticul precoce în faza acută a infecției cu *M. pneumoniae*, *L. Pneumophila*, *Ch. pneumoniae* sau *C. burnetii*. Din păcate, accesul pacienților la testele serologice specifice pentru identificarea anticorpilor de tip IgM este încă relativ limitat, aceste teste fiind disponibile în laboratoarele din orașele mari. Deseori rezultatele testelor serologice sosesc cu întârziere, asigurând uneori un diagnostic retrospectiv, motiv pentru care inițierea antibioticoterapiei empirice nu trebuie amânată în așteptarea rezultatelor testelor serologice [1, 20].

7. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN PNEUMONIA ACUTĂ NOZOCOMIALĂ (PAN) ȘI PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILAȚIEI MECANICE (PAVM)

Diagnosticul clinic în PAN și PAVM este dificil din cauza caracterului nespecific al manifestărilor clinice. PAN ar trebui suspectată atunci când se observă apariția unui nou infiltrat pulmonar sau progresia unui infiltrat existent la un pacient cu febră, spută purulentă, leucocitoză și scăderea saturației în oxigen [19, 27].

Biomarkerii de tipul procalcitoninei sau proteinei C reactive nu ar trebui utilizați în diagnosticul PAN, deoarece procalcitonina poate fi crescută din multiple alte cauze: hipotensiune arterială, insuficiență renală, insuficiență hepatică, pancreatită, reacții postmedicamentoase sau cancer pulmonar [27].

Examenul bacteriologic al sputei (frotiu și culturi) este recomandat în toate cazurile de PAN. Acesta se efectuează fie din spută expectorată spontan de pacient, fie din secrețiile respiratorii aspirate. O cultură pozitivă din spută în asociere cu semnele și simptomele descrise anterior sugerează diagnosticul de PAN [25]. În toate cazurile se recomandă recoltare de hemoculturi [27].

La pacienții intubați la care există suspiciune de PAVM este indicată obținerea de secrețiі de la nivelul tractului respirator inferior, fie prin aspirație traheo-bronșică cu ajutorul unui cateter introdus pe sonda endotraheală, fie prin efectuarea de bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar sau cu brosaj bronșic protejat, pentru a evita contaminarea secrețiilor provenite din căile respiratorii inferioare cu bacterii din flora comensală orofaringiană. Din secrețiile respiratorii astfel obținute se vor efectua frotiu și culturi cantitative sau semicantitative. Diagnosticul de PAVM este susținut de decelarea în culturi a unei creșteri bacteriene semnificative, care depășește o anumită valoare prag în culturile cantitative:

- > 1.000.000 unități formatoare de colonii (ufc)/ml pentru aspiratul traheo-bronșic,
- > 10.000 ufc/ml pentru lavajul bronhoalveolar,
- > 1.000 ufc/ml pentru prelevat bronșic distal (prin brosaj bronșic protejat).

Culturile semicantitative raportează creșterea bacteriană ca fiind masivă, moderată, ușoară sau absentă, însă comparativ cu culturile cantitative sunt mai puțin utile în diagnosticul diferențial dintre colonizare de PAVM[23].

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

8.1 Diagnosticul diferențial al pneumoniei acute comunitare (PAC)

În tabelul 8 sunt prezentate entitățile clinice cu care trebuie efectuat diagnostic diferențial în PAC.

Tabelul 8. Diagnosticul diferențial al pneumoniei acute comunitare [1]

Afecțiunea	Manifestări clinice	Radiologic
Bronșita acută	Absența dispneei; Absența ralurilor crepitante. Precedată deseori de o infecție virală a căilor respiratorii superioare	Fără infiltrate pulmonare (opacități) pe radiografia cardio-pulmonară

Insuficiență cardiacă congestivă acută	Edeme periferice, cardiomegalie, hipotensiune arterială	Accentuarea interstițiului pulmonar bilateral Revărsatul pleural
Exacerbare BPOC	Modificări de volum și culoare ale sputei, intensificarea tusei, la un pacient cunoscut cu BPOC. Pacient fumător sau în contact cu noxe respiratorii	Hiperinflație pulmonară
Exacerbare astm bronsic	Semne și simptome de bronhospasm	Fără infiltrate pulmonare (opacitati) pe radiografia cardio-pulmonară
Tuberculoza pulmonară	Evoluție trenantă a simptomatologiei respiratorii; Simptome constituționale (febră, inapetență, scădere ponderală)	Imagine cavitară localizată la nivelul lobilor superiori; Adenopatii mediastinale; Bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar: frotiuri colorate Ziehl Nelsen și culturi pe medii Lowenstein. Quantiferon TB gold (dar nu în zone endemice).
Neoplasm pulmonar / metastaze pulmonare	Simptomatologie respiratorie puțin exprimată, prezența simptomelor constituționale (inapetență, scădere ponderală, astenie fizică)	Infiltrate pulmonare multiple, imprecis delimitate, însoțite deseori de revărsat pleural. Microscopia și culturile din secrețiile respiratorii sunt negative. Este necesară biopsie pulmonară pentru confirmare.

În afară de PAC și PAN există o multitudine de entități clinice în care infiltratele pulmonare se pot asocia cu febră și leucocitoză, printre care se numără:

- **Pneumonita de aspirație**, care se referă la aspirația chimică, fără infecție. Ea se caracterizează prin istoricul recent de aspirație, prin absența bacteriilor pe frotiuri și în culturile efectuate din secrețiile respiratorii și prin evoluția clinică autolimitată.
- **Trombembolismul pulmonar**, care se manifestă prin acutizarea bruscă a simptomatologiei respiratorii, cu predominanța dispneei. Este necesară efectuarea de CT toracic pentru confirmarea diagnosticului.
- **Sindromul de detresă respiratorie acută** (insuficiență respiratorie acută) cu microscopie și culturi negative din secrețiile respiratorii [23].
- **Hemoragia pulmonară**.
  Atât pneumonia cât și hemoragia pulmonară pot determina hemoptizie. În cazul pneumoniei, hemoptizia se însoțește de secrții purulente. Hemoragia pulmonară este mai frecvent întâlnită la pacienții neutropenici (leucemii), la pacienții cu boli autoimune (lupus eritematos sistemic, granulomatoză Wegener, hemosideroză pulmonară idiopatică) și mult mai rar la pacienții cu afecțiuni renale (sindrom Goodpasture sau glomerulonefrită rapid progresivă). Pentru diagnostic este necesară efectuarea de CT toracic și angiografie [29].
- **Pneumonita de radiație** apare la 4-12 săptămâni după radioterapie și se distinge de PAC prin istoricul recent de radioterapie și prin faptul că la examenul bacteriologic al sputei frotiurile și culturile din secrețiile respiratorii sunt negative.

- **Infiltrate pulmonare post-medicamentoase** (tabelul 9).
- **Pneumopatia criptogenică** constă în prezența de manifestări clinice similare cu PAC dar cu culturi negative din secrețiile respiratorii. Pentru diagnostic este necesară biopsia pulmonară.
- **Vasculitele** din lupusul eritematos sistemic reprezintă o cauză de infiltrate pulmonare progresive, diagnosticul de certitudine necesitând efectuarea biopsiei pulmonare [23].

Tabelul 9. Cauze de infiltrate pulmonare post-medicamentoase [30]

Tipul leziunii pulmonare	Aspect histologic	Medicamente
Distrugere alveoară difuză	Edem interstițial și alveolar, membrane hialine, proliferarea pneumocitelor de tip II și fibroză (faza reparatorie)	Ciclofosfamidă, Bleomicină, Metotrexat, Aspirină
Hemoragie alveolară	Hemoragie intra-alveolară, macrofage încărcate cu hemosiderină, pneumocite de tip I reactive	Anticoagulante, Amfotericina B, Fenitoină, Ciclofosfamidă, Metotrexat, Carbamazepină, Penicilamine

Pneumonie interstiţială nespecifică	Inflamaţie interstiţială cu mononucleare, hiperplazia pneumocitelor de tip II, fibroză	Amiodaronă, Metotrexat, Nitrofurantoin
Pneumopatie criptogenică în organizare	Proliferare fibroblastică la nivelul bronhiilor, ductelor alveolare şi alveolelor adiacente	Ciclofosfamidă, Metotrexat, Amiodaronă, Nitrofurantoin, Penicilamine, Acebutolol, Carbamazepină
Pneumonie eozinofilică	Prezenţa eozinofilelor şi macrofagelor la nivel alveolar	Penicilamine, Nitrofurantoin, Antiinflamatorii nonsteroidiene, Fenitoină, Antidepresive triciclice

8.2 Particularităţile diagnosticului diferenţial al PAC la copil

PAC la copil poate fi confundată deseori cu astmul bronşic şi cu infecţiile virale respiratorii. O mare parte din copii se pot prezenta în urgenţă cu insuficienţă respiratorie şi hipoxemie, de aceea diagnosticul de pneumonie şi antibioterapia trebuie atent cântărite la un copil cu un prodrom compatibil cu o infecţie respiratorie virală, chiar şi în prezenţa infiltratelor pulmonare.
De asemenea, o serie de cauze non-infecţioase pot mima pneumonia la copil: emfizem lobar congenital, fistula esotraheală, fibroza chistică, deficitul de alfa 1-antitripsină, histiocitoza X, artrita idiopatică juvenilă [25].
Sindromul Lemierre (tromboflebita supurată a venei jugulare) reprezintă o afecţiune potenţial severă, frecvent întâlnită la copii mari şi adolescenţi, a căror boală debutează cu o faringoamigdalită. Vasele se infectează (cel mai frecvent cu *Fusobacterium spp*), determinând bacteriemie cu diseminare secundară la nivel pulmonar şi mediastinal.

9. TRATAMENT

Când există suspiciunea de pneumonie trebuie efectuată o evaluare atentă care să cuprindă următoarele etape:

- Confirmarea diagnosticului de pneumonie
- Stabilirea locului unde va fi tratat pacientul: ambulator sau spital; secţie ATI sau non-ATI
- Identificarea unor elemente orientative pentru o anumită etiologie a pneumoniei
- Identificarea unor factori de risc pentru infecţie cu pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină
- Stabilirea unei antibioticoterapii iniţiale pe baza unor criterii de probabilitate
- Monitorizarea clinică atentă şi evaluare după 48-72 de ore de antibioticoterapie pentru a aprecia eficienţa antibioticoterapiei

Scorul **CURB65** este un scor simplu de calculat, care permite o orientare rapidă asupra locului în care ar trebui tratată pneumonia (ambulator sau în spital). El reprezintă o sumă a următoarelor variabile [31]:

- **C**onfuzie = 1 pct;
- **U**ree > 19 mg/dl = 1 pct;
- **R**ecvenţa Respiratorie > 30/min = 1 pct;
- **B**lood pressure (TA) < 90/60 mmHg = 1 pct;
- Vârsta ≥ 65 de ani = 1 pct.

Un scor zero permite tratarea pneumoniei ambulator, în timp ce un scor mai mare sau egal cu 1 recomandă spitalizarea pacientului.

9.1. Tratamentul PAC care nu necesită spitalizare

Pacientul cu PAC care are un scor CURB65 ≤ 1 şi care nu este caz social, poate fi tratat ambulator.
Principiile antibioticoterapiei în PAC sunt:

- antibioticoterapia trebuie sa fie iniţiată cât mai precoce, imediat după confirmarea diagnosticului (în ambulator) sau în primele 4 ore după internare, imediat după efectuarea prelevărilor pentru examene bacteriologice (examen spută, hemocultură).
- alegerea antibioticului se face empiric, după nişte criterii de probabilitate (anamnestice, epidemiologice, clinice, radiologice, biologice), pe baza cărora se suspectează o anume etiologie.
- nu există un antibiotic sau o clasă de antibiotice care să acopere întreg spectrul etiologic al PAC. Alegerea antibioticului iniţial trebuie să acopere principalele etiologii suspectate, în special pe cele asociate cu mortalitate ridicată. Astfel, în ambulator trebuie acoperite pneumococul şi *M.pneumoniae*, iar pentru pneumoniile severe trebuie acoperite pneumococul şi *Legionela pneumophila*.
- pentru fiecare pacient trebuie evaluaţi factorii de risc pentru o infecţie cu pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină (vârstele extreme, spitalizări sau antibioticoterapii în ultimele 3 luni). În cazul pacienţilor cu factori de risc pentru infecţie cu pneumococ rezistent la beta-lactamine şi macrolide se recomandă alegerea unei fluoroquinolone respiratorii (levofloxacina, moxifloxacina).

- trebuie cunoscută și avută în vedere rata de rezistență locoregională a pneumococului la penicilină și macrolide.
- în alegerea antibioticului trebuie ținut cont și de: copatologiile pacienților (insuficiență renală sau hepatică etc), care pot impune evitarea unor antibiotice sau ajustarea dozelor; comedicațiile pacienților pentru evitarea interacțiunilor medicamentoase. Trebuie evitată asocierea macrolidelor și fluoroquinolonelor cu antihistaminicele H1 și cu teofilina.
- pacientul trebuie monitorizat clinic și reevaluat după 48 de ore de la inițierea antibioticoterapiei.
- trebuie evitate cotrimoxazolul și cefalosporinele orale de generația 1 și 2 din cauza ratei înalte de rezistență a pneumococului la acestea, precum și din cauza ineficienței lor asupra germenilor atipici.
- în ultimii ani, din cauza unor probleme de siguranță și toleranță, precum și din cauza riscului crescut de selectare de tulpini rezistente, FDA și EMEA a recomandat limitarea utilizării fluoroqionolonele, cu recomandarea lor numai atunci când nu există alte antibiotice active. Ele sunt contraindicate la pacienții care au primit o fluoroquinolonă în ultimele 3 luni.
- respectarea principiului „dezescaladării", care constă în reducerea spectrului antibiotocoterapiei conform antibiogramei, în cazul în care examenul bacteriologic a identificat bacteria implicată și a stabilit profilul ei de sensibilitate la antibiotice.
- durata antibioticoterapiei în PAC variază în funcție de gravitatea formei clinice și de evoluția sub antibioticoterapia inițială:
  - în PAC necomplicată, ușoară sau moderată, durata tratamentului este în medie de 7 zile, dacă după 48-72 de ore de tratament pacientul este afebril și are parametri vitali stabili.
  - în PAC severă și /sau cu etiologie necunoscută, durata tratamentului trebuie să fie între 7-10 zile.
  - pentru PAC stafilococică sau cu bacili gram negativi durata tratamentului trebuie să fie cuprinsă între 14-21 zile.

9.1.1. Tratamentul PAC la adult tânăr, fără semne de gravitate, fără comorbidități, fără tratament cu antibiotice în ultimele 3 luni

Există niște mici diferențe între recomandările ghidurilor americane (IDSA, ATS) și recomandările ghidurilor franceze (E.Pilly, 2018).

Ghidurile *americane* recomandă la această categorie de pacienți una din următoarele opțiuni:
- *Doxiciclină, po*, 200 mg/zi (100 mg la 12h)
- *Macrolid: Claritromicină, po, 1g/zi* (500 mg la 12h) sau Azitromicină 500 mg la 24h;
- *Beta-lactamină orală*

Ghidurile *franceze* [36] recomandă la această categorie de pacienți următoarele opțiuni:

a) Când se suspectează etiologia pneumococică se recomandă *amoxicilina*, po 3g/zi (1g la 8 h). Pacientul este reevaluat după 48-72 de ore și în caz de persistență a febrei se recomandă una din următoarele opțiuni:
   - înlocuirea amoxicilinei po cu macrolid (cu excepția azitromicinei): Claritromicina po, 1g/zi (500 mg la 12h).
   - asocierea amoxicilinei cu un macrolid
   - înlocuirea amoxicilinei cu fluoroquinolona respiratorie (levofloxacina, po 750 mg/zi). Utilizarea fluoroquinolonelor este actualmente restricționată, ea fiind recomandată atunci când primele două opțiuni nu sunt posibile.
   - se recomandă spitalizarea atunci când: au apărut semne de gravitate, semne de complicații (empiem, abces) sau când febra persistă și după ce s-a schimbat antibioticoterapia.

b) Când se suspectează bacterii atipice se recomandă *macrolid* (cu excepția azitromicinei): claritromicina po, 1 g/zi (500 mg la 12h). Pacientul este reevaluat după 48-72 de ore și în caz de persistență a febrei se recomandă una din următoarele opțiuni:
   - înlocuirea macrolidului cu amoxicilina po, 3g/zi (1g la 8h).
   - asocierea macrolidului cu amoxicilina
   - înlocuirea macrolidului cu fluoroquinolona respiratorie (levofloxacina, po 750 mg/zi). Utilizarea fluoroquinolonelor este actualmente restricționată, ea fiind recomandată atunci când primele două opțiuni nu sunt posibile.

c) Când nu se poate diferenția o pneumonie pneumococică de una cu bacterii atipice se recomandă asocierea de amoxicilină cu macrolid. Pacientul este reevaluat după 48-72 de ore și în caz de persistență a febrei se recomandă înlocuirea asocierii amoxicilină + macrolid cu o fluoroquinolonă respiratorie (levofloxacina, po 750 mg/zi). Utilizarea fluoroquinolonelor este actualmente restricționată situațiilor în care nu există alte opțiuni active.

d) Când există o etiologie confirmată, antibioticoterapia recomandată de primă intenție este:
   - Pentru *M. pneumoniae și Ch. pneumoniae*: macrolid po sau ciclina, po. Ca alternativă se poate recurge la fluroquinolona respiratorie.
   - Pentru *Ch. psitacci:* cicline po. Ca alternativă se poate utiliza macrolid po.
   - Pentru *Coxiella burnetti:* cicline po. Ca alternativă se poate recurge la fluoroquinolona respiratorie.

9.1.2. Tratamentul PAC la pacientul vârstnic (> 65 de ani) sau cu comorbidități sau cu tratament antibiotic în ultimele 3 luni

Ghidurile *americane* recomandă la această categorie de pacienți una din următoarele opțiuni:
- *Moxifloxacină* po 400 mg/24h sau *Levofloxacină* po 750 mg/24h;
- *Beta-lactamină po (Amoxicilină*/Amoxi-clavulanat*/Cefalosporina) + Doxiciclină* sau *Macrolid* po; * doze mari

Ghidurile *franceze* [36] recomandă la această categorie de pacienți una din următoarele opțiuni:
- *Amoxicilina/Clavulanat po, 3g amoxicilina/24h (1 g po la 8 ore)*
- *Cefalosporina de generația a 3-a iv: Ceftriaxona, iv, 2g/24h*
- *Fluoroquinolona respiratorie: Levofloxacina, po, 750 mg/24h.* Utilizarea fluoroquinolonelor este actualmente restricționată, fiind recomandată atunci când celelalte 2 opțiuni nu sunt posibile (rezistență, alergie la beta-lactamine etc).

Pacienții vor fi evaluați după 48-72 de ore și în caz de persistență a febrei se recomandă fie asocierea macrolidului la amoxicilină / clavulanat sau la ceftriaxonă iv, fie înlocuirea lor cu o fluoroquinolonă respiratorie (levofloxacina, po, 750 mg/24h).

9.1.3. Tratamentul pneumoniei de aspirație

Atunci când se suspectează o pneumonie de aspirație, atât ghidurile americane, cât și cele franceze recomandă de primă intenție asocierea *amoxicilină-clavulanat, iv, 3 g/24h, 1 g la 8h* în asociere sau nu cu un *macrolid* sau *clindamicină.* Asocierea amoxicilină/clavulanat are avantajul unei bune activități asupra bacteriilor anaerobe, care sunt deseori implicate în pneumoniile de aspirație, iar macrolidul extinde spectrul către bacteriile atipice.[36].

O alternativă ar fi asocierea dintre *ceftriaxona*, iv, 2g/24 h + *metronidazol* iv, 1,5 g/24 h (0,5 g iv la 8 h).

9.2. Tratamentul pneumoniei acute comunitare care necesită spitalizare

Când scorul CURB65 > 1 sau când pacientul nu are suportul familiei sau nu are condiții pentru a fi îngrijit la domiciliu se recomandă spitalizarea.

Se va considera oportună spitalizarea pentru următoarele categorii de pacienți cu PAC:
- Prezența semnelor de gravitate:
  - Afectarea stării de conștiență
  - Hipotensiune arterială < 90 mm Hg
  - Tahicardie > 120 /min
  - Tahipnee > 30 /min
  - Hipertermie > 40^0C sau hipotermie < 35^0 C
  - Co-patologii neoplazice
  - Pneumonie de aspirație sau obstrucție traheobronșică
- Pacienți care nu evoluează favorabil după antibioticoterapia inițiată ambulator
- Apariția complicațiilor: empiem pleural, abces pulmonar
- Vârstnicii cu comorbidități multiple: diabet zaharat, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, insuficiență hepatică, BPCO moderat sau sever.
- Pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară sau de cancer pulmonar
- Pacienți cu condiții socioeconomice precare

9.2.1. Tratamentul PAC care necesită spitalizare în secții non-ATI

Recomandările ghidurilor *americane* și *franceze* sunt similare pentru această categorie de pacienți, opțiunile fiind următoarele:
- *Amoxicilina* sau *Amoxicilina / clavulanat*, iv ± *macrolid* iv sau po[a,b]
- *Cefalosporină non-pseudomonas (ceftriaxona sau cefotaxim),iv ± macrolid,* iv sau po[b]
- *Levofloxacină/Moxifloxacină, po sau iv.*

Moxifloxacina și levofloxacina au cea mai mare potență anti-pneumococică, inclusiv pe pneumococul rezistent la penicilină. Moxifloxacina este superioară levofloxacinei.

Este necesară evaluarea pacienților la 48-72 de ore și în cazul persistenței febrei se recomandă fie asocierea macrolidului la beta-lactamină, fie înlocuirea asocierii beta-lactamină/macrolid cu levofloxacină sau moxifloxacină [36].
Atunci când nu poate fi exclusă implicarea germenilor atipici se păstrează macrolidul în schema de antibioticoterapie.
Când se suspectează implicarea unui *stafilococ auriu meticilino-rezistent (MRSA)* se recomandă adăugarea în schemele de antibiotocoterapie de mai sus a unui antibiotic activ pe MRSA:

- *Vancomicină,* iv 2-3 g/24h (1 g iv la 8-12h), cu monitorizarea ureei și creatininei sau
- *Linezolid,* iv 1200 mg/zi (600 mg iv la 12h), cu monitorizarea hemogramei. Linezolidul are avantajul unei mai bune penetrări în parenchimul pulmonar.

Factorii de risc care indică posibilitatea implicării unui MRSA sunt: antibioterapia în ultimele 90 de zile; pneumonia necrozantă; imaginile radiologice de *„pneumatocel"*; pneumonia survenită după gripă; pacientul consumator de droguri iv; prezența de coci gram pozitivi *„în grămezi"* pe frotiul efectuat din spută; colonizările sau infecțiile anterioare cu MRSA; pacientul cu sepsis / sepsis sever; pacientul cu comorbidități multiple (diabet zaharat); pacientul neutropenic.
La pacienții cu factori de risc pentru o pneumonie cu *bacili gram negativi producători de betalactamaze cu spectru extins (ESBL)*, dar fără factori de risc pentru *P.aeruginosa* se poate utiliza *Ertapenem*, iv, 1 g/zi.
Durata antibioterapiei la această categorie de pacienți este variabilă, în funcție de răspunsul clinic. Dacă după 48-72 de ore pacientul este afebril și are parametrii vitali stabili, durata medie a terapiei este de 7 zile [36].
Se poate face trecerea de la antibioticoterapia parenterală la cea po dacă pacientul este stabil clinic, cu stare generală ameliorată și toleranță digestivă bună.

9.2.2. Tratamentul PAC care necesită spitalizare în secții ATI [32]
Se impune spitalizarea pacientului cu PAC într-o secție de ATI atunci când există fie 1 criteriu major, fie 3 criterii minore din următoarele:
Criterii majore:

- Șoc septic, care necesită tratament vasopresor mai mult de 4 ore
- Insuficiență respiratorie acută care necesită intubație

Criterii minore:

- Frecvență respiratorie > 30/min
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Afectare a mai mult de 2 lobi pulmonari
- Confuzie / dezorientare
- Uremie
- Leucopenie < 4000 / mmc
- Trombocitopenie < 100.000 / mmc
- Hipotermie < 36^0C
- Hipotensiune arterială care necesită suport volemic.

Ghidurile *americane* și *franceze* au recomandări similare la această categorie de pacienți.

- ➢ <u>În absența factorilor de risc pentru *P. aeruginosa*, antibioticele recomandate de primă intenție</u> *sunt:*
  - *Beta-lactamină non-antipseudomonas, iv + Macrolid, iv*
    - Beta-lactaminele non-antipseudomonas cele mai utilizate sunt:
      - *Ertapenem, iv,* 1g la 24h iv
      - *Ceftriaxonă, iv,* 2g la 24h
    - Macrolidele iv sunt:
      - *Claritromicina*
  - *Beta-lactamină non-antipseudomonas, iv ± Moxifloxacin/Levofloxacin, iv*
- ➢ <u>În prezența factorilor de risc pentru *P. aeruginosa*, antibioticele recomandate de primă intenție</u> *sunt:*
  - *Beta--lactamină anti-pseudomonas + Levofloxacin/Ciprofloxacina + Aminoglicozid*
    - Beta-lactamine anti-pseudomonas sunt:
      - Peniciline: *Piperacilină-tazobactam, iv* (4.5 g la 6-8h);
      - Cefalosporine de generația 3: *Ceftazidimă, iv* (2g la 8h);
      - Cefalosporine de generația 4: *Cefepimă, iv (*2g la 8h);
      - Carbapeneme: *Meropenem, iv* (1-2 g la 8 h)
      - *Ceftolozane/tazobactam, iv* (3g la 8 h)
      - *Ceftazidim/avibactam, iv,* (2.5g la 8 h)

- Aminoglicozidele recomandate în asociere cu beta-lactamina anti-pseudomonas sunt *amikacina sau tobramicina, iv.* Aminoglicozidul trebuie păstrat în asociere maxim 5 zile, el având un efect de potențare a acțiunii anti-pseudomonas a beta-lactaminei.

În cazul utilizării *Ceftazidimei*, acoperirea pneumococului nu este suficientă.
Este preferată utilizarea *Levofloxacinei* 750 mg/24 h, care are activitate și pe pneumococul rezistent la penicilină și pe bacteriile atipice.
Factorii de risc pentru infecție cu *P. aeruginosa* sunt: colonizări sau infecții anterioare cu *P. aeriginosa*; bronșiectazii sau fibroză chistică; antibioticoterapie cu spectru larg > 7 zile în ultima lună; pacienți instituționalizați cu comorbidități multiple; pacienți imunodeprimați (transplantați, neutropenici, boli hematologice, chimioterapie, corticoterapie cu doze de prednison > 20 mg/zi , timp de peste 3 săptămâni).
Este extrem de importantă cunoașterea susceptibilității la antibiotice a *P.aeruginosa* izolat din culturile din lavajul bronhoalveolar sau de pe sonda de intubație oro-traheală sau din hemoculturi. Din păcate, este în creștere rata de rezistență a *P.aeruginosa* la carbapeneme (prin secreția de carbapenemaze), situație în care opțiunile terapeutice sunt foarte limitate, colistinul fiind uneori singura opțiune activă.

➢ <u>În prezența factorilor de risc pentru implicarea unui MRSA</u> se recomandă adăugarea în schemele de antibiotocoterapie de mai sus a unui antibiotic activ pe MRSA:
  - *Vancomicină*, iv 2-3 g/24h (1 g iv la 8-12h), cu monitorizarea ureei și creatininei sau
  - *Linezolid*, iv 1200 mg/zi (600 mg iv la 12h), cu monitorizarea hemogramei. Linezolidul are avantajul unei mai bune penetrări în parenchimul pulmonar.

➢ <u>Atunci când se suspectează sau s-a confirmat o pneumonie cu *L. Pneumophila*</u> [36] se recomandă:
  - În formele ușoare și medii :
    - Macrolid, po: *Claritromicina,* po 1-1,5 g/zi (500 mg la 8-12 h)
  - În formele severe se recomandă:
    - Asocieri de antibiotice:
      - Macrolid iv (*Claritromicina*, iv) + *Fluoroquinolona*, iv (*levofloxacina*)
      - Macrolid iv (*Claritromicina*, iv) + *Rifampicina*, po 600-900 mg/zi. Rifampicina nu se administrează în monoterapie. La pacienții oncologici aflați sub chimioterapii și la pacienții post-transplant aflați sub terapii imunosupresoare, rifampicina poate avea interacțiuni medicamentoase prin efectul său de inductor enzimatic, motiv pentru care aceste asocieri ar trebui atent monitorizate sau evitate.
    - Monoterapie cu fluoroquinolona respiratorie, iv (*levofloxacina*). Actualmente, utilizarea fluoroquinolonelor este restricționată, fiind recomandată atunci când nu există o altă opțiune terapeutică activă.

Durata antibioticoterapiei la pacienții cu PAC spitalizați în secții de ATI variază în funcție de răspunsul terapeutic la antibioticoterapia inițială. Dacă pacientul devine afebril în 48-72 de h și are parametri vitali stabili, durata medie a tratamentului este de 7-10 zile, dar ea poate fi prelungită la 14-21 zile în următoarele situații: pentru anumite etiologii (*Legionella*, *P.aeruginosa, Staf. aureus* cu bacteriemie stafilococică concomitentă); apariția unor complicații infecțioase la distanță cum ar fi sepsis/sepsis sever/șoc septic, endocardită, meningită, etc.

9.3. Tratamentul pneumoniei acute nozocomiale [32] (figura 2)

9.3.1. Tratamentul pneumoniei acute nozocomiale precoce
PAN precoce este definită ca pneumonia care debutează în primele 5 zile de la internare. Agenții etiologici cei mai frecvent implicați sunt de obocei endogeni: *Str. pneumoniae*, *Staf. aureus* meticilinosensibil (MSSA), *H. influenzae*, enterobacterii.
Antibioticoterapia empirică inițială trebuie să fie cât mai adecvată, deoarece rata de mortalitate a PAN complicate cu sepsis este strict dependentă de precocitatea și eficiența antibioticoterapiei inițiale. În sepsis, se estimează că întârzierea inițierii unei antibioticoterapii adecvate crește rata de mortalitate cu peste 10% pentru fiecare oră de întârziere.

- Dacă starea generală nu este gravă, dacă riscul de mortalitate este mic (absența intubației orotraheale/ventilației mecanice (IOT/VM), absența sepsisului/șocului septic) și în absența factorilor de

risc pentru BGN multirezistenți, sunt recomandate antibiotice care nu au un spectru foarte larg: *Ertapenem, Ceftriaxona, Cefotaxima, Moxifloxacina, Levofloxacina.*

- Dacă există risc de infecție cu *P.aeruginosa* și/sau de bacterii producătoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL), dacă există o prevalență ridicată a infecției cu *Acinetobacter baumannii*, dacă apar semne de șoc septic, dacă există factori de risc pentru multirezistență sau dacă există o prevalență ridicată a rezistenței în spitalul /secția respectivă se recomandă antibiotice cu spectru ultralarg.
- Dacă există *suspiciune de MRSA* se adaugă *Vancomicină, iv, 1 g la 8-12h* sau *Linezolid, iv, 600 mg la 12h* la schemele de mai sus, cu mențiunea că este de preferat linezolidul care are o mai bună penetrare în pulmon și este lipsit de nefrotoxicitate.

O schemă adecvată pentru PAN precoce ar putea fi următoarea asociere:

Beta-lactamină anti-pseudomonas + Colistin sau **Ciprofloxacin** sau **Levofloxacin** sau **Amikacină +/- Vancomicină** sau **Linezolid** (dacă există factorii de risc pentru MRSA)

9.3.2. Tratamentul pneumoniei nozocomiale tardive sau cu risc înalt de mortalitate

PAN tardivă este definită ca pneumonia care debutează la > 5 zile de la internare și se caracterizează prin: prezența de șoc septic, prezența factorilor de risc pentru rezistență; rate ridicate de prevalență a rezistenței la antibiotice (>25%); colonizarea anterioară cu germeni multirezistenți; forme severe care impun intubarea orotraheală sau ventilația mecanică; implicarea frecventă a germenilor de spital exogeni, multirezistenți la antibiotice: *Staf. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* (producător de ESBL sau de carbapenemaze), *A. baumanii, Klebsiella, Enterobacter, Serratia*;

Având în vedere gravitatea și riscul ridicat de mortalitate, precum și rata înaltă de rezistență la antibiotice a bacteriilor implicate, antibioticoterapia inițială empirică trebuie să aibă un spectru cât mai larg (asocieri de mai multe antibiotice), urmând ca ulterior să se aplice principiul *"dezescaladării"*, cu limitarea spectrului antibacterian al antibioticelor utilizate în funcție de antibiogramă și atunci când este posibil de trecut de la asocieri de antinbiotice la monoterapie.

Monoterapia este însă contraindicată în următoarele situații:

- pacienții cu șoc septic și/sau cu risc înalt de mortalitate,
- pacienții cu factori de risc pentru *P. aeruginosa*, unde este recomandată păstrarea biterapiei adaptată la antibiogramă, care de obicei cuprinde o beta-lactamină anti-pseudomonas + aminoglicozid;

O schemă adecvată pentru PAN tardivă ar putea fi următoarea asociere:

Beta-lactamină anti-pseudomonas + Colistin/Ciprofloxacin sau **Levofloxacin** sau **Amikacină** sau **Tobramicină sau Gentamicină +/-Vancomicină** sau **Linezolid** (dacă există factorii de risc pentru MRSA);

Sunt date care sugerează un prognostic mai puțin bun la vârstnicii care au primit aminoglicozid. Utilizarea aminoglicozidelor în monoterapie este considerată inadecvată.

Tigeciclina ar putea fi activă pe *Acinetobacter spp*, enterobacteriile producătoare de ESBL sau rezistente la carbapeneme, dar nu este activă pe *Pseudomonas, Serratia, Providencia* și *Proteus*. În plus penetrarea în pulmon a tigeciclinei este mediocră.

Dozele recomandate sunt:

- Colistin, iv, 9 MUI doză de încărcare, apoi 3 MUI iv la 8h
- Levofloxacin, iv, 750 mg/24h
- Ciprofloxacin, iv, 400 mg la 8h
- Amikacin, iv, 20 mg/kgc/zi
- Tigeciclină iv, 100 mg doză de încărcare, apoi 50 mg la 12h

Durata terapiei în PAN tardivă este dependentă de evoluția clinică, având o medie de 7-8 zile la pacienții fără imunodepresie, fără fibroză chistică, fără empiem sau abces pulmonar, fără pneumonie necrozantă și desigur în condițiile unui răspuns clinic favorabil la antibioticoterapia inițială. O durată mai mare a antibioticoterapiei este necesară la pacienții la care acoperirea inițială empirică nu a fost adecvată. La acești pacienți durata va fi individualizată în funcție de răspunsul clinic, rezultatele bacteriologice și de evoluția în dinamică a biomarkerilor.

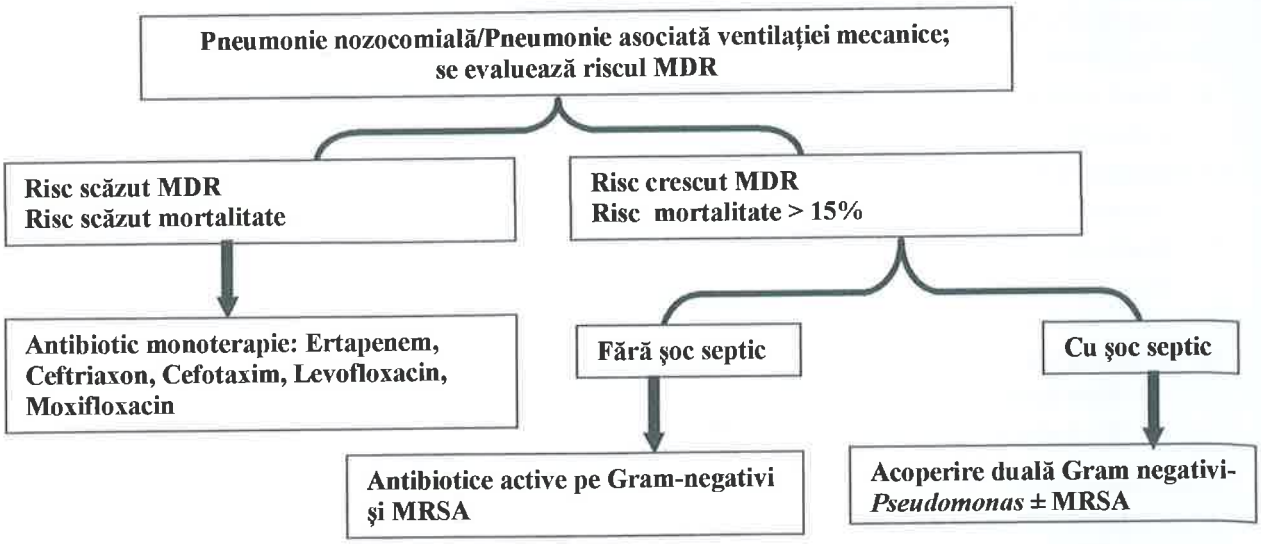


Figura 2. Algoritm de tratament al pneumoniei nozocomiale și pneumoniei asociate ventilației mecanice

9.4. Tratamentul pneumoniei la copil

Recomandările de antibioticoterapie la copil sunt similare în ghidurile *Pediatric Infectious Diseases Society / Infectious Diseases Society of America* și *British Thoracic Society* (tabelul 10, tabelul 11) [33, 21].

Indicațiile de spitalizare în pneumonia copilului sunt:

- Hipoxemia < 90% în aer ambiant
- Frecvența respiratorie >70/min la copilul <12 ani sau > 50/min la copii mai mari
- Patologii subiacente ce predispun la forme severe: boli metabolice, imunodepresie, anomalii genetice etc
- Complicații: pleurezie, empiem
- Etiologie suspectată sau confirmată cu: *Staf. aureus*, streptococ beta hemolitic de grup A
- Eșecul antibioticoterapiei instituite în ambulator: agravare sau lipsa răspunsului în 48-72 ore.

Tabelul 10. Tratamentul antimicrobian empiric la copilul tratat ambulator, în funcție de vârstă

Grupa de vârstă	Tratament empiric
6 luni - 5 ani Pneumonia tipică	Amoxicilină 90mg/Kgc/zi Amoxicilină/Clavulanat **Dacă are hipersensibilitate la beta-lactamine, dar nu de tip 1** Cefpodoxim 10 mg/Kgc/zi **Dacă are hipersensibilitate de tip 1 la beta-lactamine** Levofloxacin 16-20mg/Kgc/zi Clindamicină 30-40mg/Kgc/zi Azitromicină 10mg/Kgc/zi prima zi apoi 5mg/Kgc/zi Claritromicină 15mg/Kgc/zi **Dacă există factori de risc pt pneumococ rezistent la penicilină** Levofloxacin 16-20mg/Kgc/zi Linezolid 30mg/Kgc/zi
>5 ani Pneumonie atipică	Azitromicină 10mg/Kgc/zi prima zi apoi 5mg/Kgc/zi Claritromicină 15mg/Kgc/zi Doxiciclină 4mg/Kgc/zi **>18 ani** Levofloxacin 16-20mg/Kgc/z
>5 ani Pneumonie tipică	Aceleași opțiuni ca la grupa de vârstă 6 luni-5 ani
Pneumonia de aspirație	Amoxicilină/clavulanat 40-50mg/Kgc/zi **Dacă are hipersensibilitate tip 1 la beta-lactamine** Clindamicină 30-40mg/Kgc/zi

Tabelul 11. Tratamentul antimicrobian empiric la copilul tratat în spital, în funcție de vârstă

Agent etiologic	Terapia parenterală	Terapia orală
Str. pneumoniae	**Preferată:** -Ampicilină (150-200 mg/kg/zi) -Penicilină **Alternative**: -Ceftriaxonă sau Cefotaximă -Clindamicină -Vancomicină	**Preferată**: -Amoxicilină (90 mg/kg/zi) **Alternative:** -C2G C3G (cefuroxime, cefpodoxime); -Levofloxacin -Linezolid
Str. pneumoniae rezistent la penicilină, cu CMI ≥4.0 mcg/mL	**Preferată**: Ceftriaxonă **Alternative**: -Ampicilină (300-400 mg/kg/zi), -Levofloxacin -Linezolid -Vancomicină	**Preferată:** -Levofloxacin - Linezolid **Alternative**: -Clindamicină
Str. grup A	**Preferată:** -Penicilină -Ampicilină **Alternative**: -Ceftriaxonă, Cefotaxim -Clindamicină -Vancomicină	**Preferată:** -Amoxicilină (50-75 mg/kg/zi) -Penicilină V **Alternative:** -Clindamicină
Staf.aureus Meticilino-Susceptibil (MSSA)	**Preferată:** -Cefazolin -Oxacilină **Alternative**: -Clindamicină -Vancomicină	**Preferată:** -Cefalexin **Alternative**: -Clindamicină
Staf. aureus, Meticilino-Rezistent (MRSA)	**Preferată:** -Vancomicină **Alternative**: -Linezolid	**Preferată:** -Linezolid **Alternative**: NU; se preferă tratament parenteral
H. influenzae	**Preferată:** -Ampicilină (150-200 mg/kg/zi) dacă nu produce betalactamază -Ceftriaxonă -Cefotaximă dacă produce betalactamază **Alternative**: -Ciprofloxacin -Levofloxacin	**Preferată:** -Amoxicilină (50-75 mg/kg/zi) dacă nu produce betalactamază -Amoxicilină/clavulanat (amoxicilină 45-90 mg/kg/zi dacă produce betalactamază **Alternative**: -Cefixim, -Cefpodoxim, -Ceftibuten
M.pneumoniae, *Ch. trachomatis* sau *Ch. Pneumoniae*	**Preferată:** -Azitromicină (10 mg/kg ziua 1 şi 2) **Alternative:** -Eritromicină (20 mg/kg/zi) -Levofloxacin	**Preferată:** -Azitromicină (10 mg/kg, apoi 5 mg/kg/zi zilele 2-5) **Alternative:** -Claritromicină -Eritromicină (40 mg/kg/zi) -Doxiciclină pt copii>7 ani -Levofloxacin pt copii cu maturitate scheletală

Dozele de antibiotice recomandate la copiii cu pneumonii sunt:
-Cefazolin (150 mg/kg/zi)
-Cefalexin (75-100 mg/kg/zi)
-Cefotaximă (150 mg/kg/zi)
-Ceftriaxonă (50-100 mg/kg/zi)
-Ciprofloxacin (30 mg/kg/zi)
-Claritromicină (15 mg/kg/zi)
-Clindamicină (40 mg/kg/zi)
-Doxiciclină pt copii>7 ani (2-4 mg/kg/zi)
-Levofloxacin (16-20 mg/kg/zi pt copii 6 luni-5 ani şi 8-10 mg/kg/zi pt copii 5-16 ani)
-Linezolid (30 mg/kg/zi pt copii<12 ani şi 20 mg/kg/zi pt copii ≥12 ani
-Oxacilină (150-200 mg/kg/zi)

-Penicilină G (200.000-250.000 unități/kg/zi)
-Penicilină V (50-75 mg/kg/zi)
-Vancomicină (40-60 mg/kg/zi)

9.5. Tratamentul simptomatic și patogenic

În pneumonii, pe lângă antibioticoterapie un rol adjuvant pot avea: tratamentul antipiretic și antialgic; suportul respirator: oxigen pe mască sau ventilație mecanică la nevoie; menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic; kineziterapia respiratorie; drenarea empiemului pleural. Sunt contraindicate antiinflamatoriile nesteroidiene, corticoizii și antibioticoterapia pe cale inhalatorie.

10. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

10.1. Evoluția și prognosticul pneumoniei acute comunitare (PAC)

În general, prognosticul PAC este unul favorabil. Majoritatea cazurilor de pneumonie virală se vindecă spontan, fără tratament specific, iar pneumonia bacteriană cu bacterii tipice sau atipice evoluează favorabil sub tratament antibiotic adecvat. Prognosticul PAC depinde de mai mulți factori: vârsta pacientului, prezența comorbidităților și locul tratamentului (ambulator sau în spital). Pacienții tineri, fără comorbidități, au o evoluție favorabilă, cu recuperare completă în aproximativ două săptămâni [1].

La 48 de ore după instituirea antibioticoterapiei empirice, este obligatorie evaluarea clinică a pacientului. Dacă antibioticoterapia a fost adecvată, după 48-72 de ore pacientul devine afebril, starea generală se ameliorează, simptomatologia respiratorie regresează, sindromul inflamator biologic se reduce, dar tusea, ralurile crepitante și imaginea radiologică vor regresa lent.

Persistența febrei impune căutarea unei complicații cum ar fi pleurezia, abcesul pulmonar, pericardita sau meningita.

Criteriile de evoluție favorabilă care permit trecerea de la o antibioticoterapie parenterală la una orală sunt: rezoluția febrei de peste 24 de ore; alura ventriculară sub 100 /minut; rezoluția tahipneei și a hipotensiunii arteriale; absența hipoxiei; posibilitatea hidratării și alimentării per os; absența bacteriemiei; ameliorarea leucocitozei; absența argumentelor pentru următoarele etiologii: *Legionella, stafilococ, bacili gram negativi enterici* [36].

Orice pneumonie cu evoluție trenantă trebuie să ridice suspiciunea unei TBC pulmonare și impune efectuarea unei serologii HIV. O pneumonie repetitivă sau trenantă la un pacient fumător, impune efectuarea unei bronhoscopii pentru a exclude o obstrucție bronșică subiacentă de natură neoplazică. De asemenea o evoluție trenantă sau recidivantă impune și efectuarea unui bilanț ORL și stomatologic, precum și a unei tomografii toracice.

PAC se asociază cu morbiditate și mortalitate importantă, mai ales în rândul vârstnicilor, al celor cu comorbidități semnificative și al pacienților imunocompromiși. Vârsta înaintată se asociază nu doar cu o incidență mai crescută a pneumoniei, ci și cu un prognostic mai rezervat, cu un risc mai mare de mortalitate și cu necesitatea spitalizării și a suportului ventilator [20, 26].

Factorii de risc asociați cu un prognostic nefavorabil în PAC sunt: afectarea pulmonară preexistentă, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat, disfuncția splenică sau splenectomia, neoplaziile, bolile hematologice, deficitul de IgA, imunodepresia, bolile sistemice (poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic), alcoolismul cronic, vârstă înaintată, afectare multilobară, bacteriemia, întârzierea inițierii terapiei antibiotice sau antibioticoterapia inițială inadecvată [20, 26,36].

Forme severe de pneumonie comunitară, cu evoluție nefavorabilă și complicații pot să apară și la tineri, respectiv la persoanele fără comorbidități sau factori de risc, atunci când sunt implicați agenți patogeni cu virulență înaltă. Astfel de forme severe la tineri pot fi întâlnite în gripă, SARS (sindromul respirator acut sever), legioneloză etc [20]. De aceea orice formă severă de pneumonie survenită la un tânăr în plină epidemie de gripă trebuie să fie tratată și cu oseltamivir po (75 mg x 2/zi) în asocierea cu antibioticoterapia adecvată.

10.2. Evoluția și prognosticul pneumoniei acute nozocomiale (PAN) și pneumoniei asociate ventilației mecanice (PAVM)

PAN și PAVM sunt responsabile de rate înalte de morbiditate și mortalitate deoarece ele survin la pacienți aflați deja în stare critică în secții de terapie intensivă. Prognosticul acestor pacienți depinde și de patologia cardio-pulmonară pre-existentă, de comorbidități și de capacitatea de apărare imună [27].

Debutul PAN / PAVM raportat de momentul internării influențează prognosticul pneumoniei, acesta fiind cu atât mai sever cu cât debutul este mai tardiv, deoarece spitalizarea mai lungă anterior debutului pneumoniei crește riscul de implicare a bacteriilor multirezistente la antibiotice [27].

10.3. Particularităţile evoluţiei şi prognosticului pneumoniei la copil

UNICEF estimează că la nivel mondial se înregistrează anual 3 milioane decese prin pneumonie la copii. Aceste decese apar de obicei la copiii cu patologii subiacente, cum ar fi bolile pulmonare cronice, prematuritatea, malformaţiile cardiace congenitale, imunodepresia [22]. În absenţa acestor factori de risc, prognosticul pe termen lung al pneumoniei este în general favorabil, cu revenirea la funcţia pulmonară normală [21].

La copil, pneumonia virală este în general auto-limitantă, dar poate avea ocazional evoluţie severă şi rapid progresivă către insuficienţă respiratorie acută, fie ca o manifestare primară a infecţiei virale, fie prin suprainfecţie bacteriană secundară infecţiei virale. Infecţia cu virus sinciţial respirator este asociată cu morbiditate şi mortalitate ridicată la copil, mai ales la prematuri şi la copiii cu afectare pulmonară pre-existentă. Infecţia cu adenovirus se poate asocia cu sechele de tipul bronşiolitei obliterante sau bronşiolitei necrotice [22].

Pneumonia la nou-născut poate determina modificări pe termen lung, cu afectarea funcţiei pulmonare şi creşterea susceptibilităţii la infecţii recurente ulterioare [22].

Bronhopneumonia asociată tusei convulsive are o rată de supravieţuire mai redusă comparativ cu pneumonia de alte etiologii [22].

11. COMPLICAŢII

11.1. Complicaţiile pneumoniei acute comunitare (PAC)

Pneumonia bacteriană produce mai des complicaţii la nivelul tractului respirator comparativ cu pneumonia virală sau cu cea produsă de bacteriile atipice. Complicaţiile asociate PAC depind de agentul patogen implicat şi de terenul pacientului. Pneumonia bacteriană se poate complica cu revărsat pleural, empiem, apariţia de „pneumatocele", abcese pulmonare sau pneumonie necrozantă [20, 25].

Empiemul apare mai frecvent după pneumonia produsă de *Str. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, streptococi de grup A şi *Staf. aureus* [20].

Pneumonia necrozantă reprezintă o complicaţie serioasă a PAC bacteriene, agenţii etiologici cei mai frecvent implicaţi fiind: *Str. pneumoniae*, *Staf. aureus*, Streptococi de grup A, *Legionella* şi *Aspergilus* [25].

Abcesul pulmonar reprezintă o acumulare de celule inflamatorii asociată cu distrucţie tisulară şi necroza pulmonară, care conduce la apariţia a una sau mai multe cavităţi pulmonare. Aspiraţia este cel mai important factor predispozant pentru abcesul pulmonar. Bacteria cea mai frecvent implicată este *Staf. aureus,* dar în majoritatea cazurilor etiologia abceselor pulmonare este multiplă, fiind implicate atât bacterii aerobe, cât şi anaerobe. Cea mai frecventă complicaţie a abcesului pulmonar este hemoragia intracavitară, urmată de hemoptizie sau de spargerea abcesului cu diseminarea conţinutului acestuia şi extensia infecţiei la alte arii pulmonare. Alte complicaţii posibil asociate abcesului pulmonar sunt: empiemul, fistula bronho-pulmonară, sepsisul, diseminarea infecţiei la distanţă (abces cerebral), secreţia inadecvată de hormon antidiuretic [25].

„Pneumatocelele" sunt imagini buloase, cu perete subţire, în interiorul parenchimului pulmonar, produse în mod clasic de *Staf. aureus*. Acestea se asociază frecvent cu empiemul şi ocazional se pot complica cu pneumotorax şi piopneumotorax [25].

Pneumonia poate precipita uneori apariţia unui infarct miocardic [20].

Pacienţii splenectomizaţi sau cu disfuncţie splenică au risc crescut pentru a dezvolta pneumonie severă, complicată cu sepsis pneumococic fulminant şi deces în 12-24 ore [20].

11.2. Complicaţiile pneumoniei acute nozocomiale (PAN) şi pneumoniei asociate ventilaţiei mecanice (PAVM)

O complicaţie frecvent întâlnită la pacientul care a necesitat intubaţie endotraheală pentru pneumonie nozocomială este imposibilitatea detubării ulterioare din cauza disfuncţiei cardio-pulmonare [27].

Principalele complicaţii ale pneumoniei asociate ventilaţiei mecanice sunt decesul şi prelungirea necesităţii ventilaţiei mecanice, deci prelungirea spitalizării în terapie intensivă. Rareori poate apărea hemoragia pulmonară secundară pneumoniei necrozante, cauzate de *P. aeruginosa* sau *Staf. aureus*. Afectarea pulmonară de tip necrotic se complică deseori pe termen lung cu bronşiectazii, ce vor predispune ulterior la pneumonii recurente [1].

11.3. Complicaţiile pneumoniei la copil

Persistenţa febrei la peste 48 ore de la iniţierea antibioticoterapiei trebuie să evoce posibilitatea apariţiei pleureziei parapneumonice sau a empiemului. Abcesul pulmonar este o complicaţie rar întâlnită la copil. La

copil, pneumonia se poate complica rareori cu diseminarea infecției la distanță (în timpul bacteriemiilor), cu apariția osteomielitei sau artritei septice, cel mai frecvent implicat fiind *Staf. aureus* [21].
Complicații specifice infecției cu *M. pneumoniae* sunt: rashul, sindromul Stevens-Johnson (rar), anemia hemolitică prin apariția de aglutinine la rece, poliartrita, pancreatita, pericardita, miocardita, hepatita, complicațiile neurologice (encefalita, meningita aseptică, mielita transversă) [21].

12. PROFILAXIE

Utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor de tract respirator superior nu asigură prevenția infecțiilor de tract respirator inferior.
Corticoizii utilizați pe cale sistemică ar putea să scadă riscul exacerbărilor la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, dar nu pot scădea riscul de infecții și/sau de pneumonie acută comunitară, risc care va fi chiar mai mare la pacienții care folosesc corticosteroizi inhalatori [31].
Chimioprofilaxia cu oseltamivir în cazul contacților pacienților cu gripă trebuie luată în discuție numai în cazuri selecționate, în situația unor epidemii de gripă apărute în colectivități închise (a se vedea capitolul *Gripa*).
Pentru infecțiile respiratorii prevenibile prin vaccinare, vaccinarea sistematică a grupelor populaționale aflate la risc va avea un rol esențial în prevenția acestor infecții. Actualmente sunt disponibile vaccinuri pentru prevenția gripei, prevenția pneumoniei pneumococice, a pneumoniei cu *H. influenzae* și a infecțiilor respiratorii de tract respirator inferior produse de *Bordetella pertussis*.

12.1. Vaccinarea antigripală

Vaccinarea antigripală a demonstrat că este singura metodă profilactică care reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea prin gripă, precum și rata complicațiilor și a spitalizărilor datorate gripei. Din păcate, în pofida existenței unor vaccinuri antigripale eficiente și sigure, acoperirea anuală vaccinală antigripală este insuficientă și suboptimală. OMS recomandă efectuarea tuturor eforturilor pentru a asigura o acoperire vaccinală antigripală de peste 75% la populațiile aflate la risc pentru forme severe de gripă.
Vaccinarea antigripală trebuie efectuată anual toamna tuturor persoanelor care au risc de a dezvolta forme severe și complicate de gripă: vârstnicii >65 ani, fumătorii, femeile gravide, persoanele instituționalizate, pacienții cu boli cardiace cronice, boli respiratorii cronice, boli renale cronice, diabet zaharat, hemoglobinopatii, pacienții cu obezitate și sindrom metabolic.
De asemenea, vaccinul antigripal trebuie administrat anual întregului personal medical, mai ales în unitățile sanitare în care sunt tratați pacienți cu risc crescut pentru forme severe de gripă.
Pentru detalii referitoare la vaccinarea antigripală a se citi capitolul *Gripa*.

12.2. Vaccinarea antipneumococică

Actualmente există două tipuri de vaccinuri antipneumococice:

- *Vaccinul polizaharidic* care conține antigene capsulare de la 23 serotipuri (PPSV23), care este eficient în prevenția pneumoniilor pneumococice numai după vârsta de 2 ani. Denumirea comercială este de *Pneumo 23*. Imunitatea asigurată de vaccinul polizaharidic este mai puțin solidă și mai puțin durabilă, motiv pentru care sunt necesare rapeluri vaccinale la interval de 5 ani.
- *Vaccinul antipneumococic conjugat*, care conține antigene de la 13 serotipuri pneumococice (PCV13) conjugate covalent cu o proteină. El este eficient în prevenția pneumoniilor pneumococice începând cu vârsta de sugar și până la vârstnic. Denumirea comercială este *Prevenar 13*. Imunitatea asigurată de vaccinul conjugat este mai solidă și mai durabilă, nefiind necesare rapeluri vaccinale.

Vaccinul antipneumococic polizaharidic a fost utilizat timp de decenii și a demonstrat cu certitudine că reduce incidența pneumoniilor pneumococice cu serotipurile vaccinale la cei vaccinați. Vaccinarea copiilor cu vârsta preșcolară, a adulților și vârstnicilor are o eficacitate de peste 90% atât în prevenția pneumoniilor pneumococice, cât și în scăderea ratei de portaj nazofaringian de pneumococ la copiii vaccinați. Această scădere a ratei de portaj nazofaringian a serotipurilor vaccinale de pneumococ la copiii vaccinați va reduce rezervorul natural de infecție și va contribui la scăderea numărului de infecții pneumococice la adulții și vârstnicii aflați în contact cu copiii vaccinați (*herd effect*).
Vaccinarea adulților
Autoritatea americană în domeniul vaccinărilor, *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a recomandat începând din 2014 și vaccinarea sistematică a adulților > 65 ani cu vaccinul conjugat PCV13

(*Prevenar 13*). Această indicație a fost susținută de un studiu foarte amplu, care a demonstrat că vaccinarea adulților peste 65 de ani asigură prevenția pneumoniilor comunitare la adult.
Recomandarea ACIP pentru adulții între 19 și 64 de ani cu risc mediu de infecție pneumococică (fumători, boli cronice respiratorii, cardiace, renale, hepatice, diabet, etilism) este de vaccinare cu PPSV23. Pentru adulții între 19-64 de ani cu risc ridicat de infecție pneumococică (asplenie anatomică sau funcțională, imunodepresie prin infecția HIV sau boli maligne, existența unor fistule LCR, insuficiență renală cronică) se recomandă vaccinarea cu PCV13, urmată după opt săptămâni de vaccinarea cu PPSV23. Dacă pacientul a fost deja vaccinat cu PPSV23, revaccinarea cu PCV13 se va face după un an.
La adulții > 65 de ani care au și un alt factor de risc pentru infecția pneumococică sau care urmează să călătorească într-o țară în care nu există un program de vaccinare antipneumococică la copii este recomandată folosirea secvențială a ambelor vaccinuri antipneumococice: inițial PCV13, apoi PPSV23 după 8 săptămâni.
Revaccinarea cu PPSV23 depinde de vârsta pacientului și de condițiile subiacente.
Pentru pacienții imunodeprimați și cei cu asplenie anatomică sau funcțională care au <65 ani, ACIP recomandă o singură revaccinare cu PPSV23 la peste cinci ani după vaccinarea inițială. Unele autorități europene recomandă revaccinare la cinci ani pentru pacientul cu asplenie.
Deși revaccinarea cu PPSV23 la adulții peste 65 de ani este recomandată o singură dată, revaccinarea ar putea fi recomandată la 10 ani deoarece răspunsul imunologic scade la vârstnici.
Pentru PCV13 nu sunt necesare rapeluri.
Vaccinurile antipneumococice pot fi administrate simultan cu vaccinul antigripal, aceasta fiind o strategie foarte eficientă, care în USA a condus la scăderea morbidității și mortalității prin infecții respiratorii la pacienții peste 65 de ani [34].
Vaccinarea copiilor
Eficacitatea vaccinului conjugat în prevenirea unei infecții pneumococice invazive cu un serotip conținut în vaccin este de aproximativ 80%. PCV are eficacitatea maximă dacă cel puțin o doză este administrată la vârsta de > 12 luni.
Conform RCP-ului produsului, primele trei doze de vaccin trebuie administrate la vârsta de 2, 4 și 6 luni, iar a patra doză la vârsta de 12-15 luni, dar la cel puțin opt săptămâni după ultima doză.
Copiii cu vârsta între 6 luni și 18 ani cu asplenie anatomică și funcțională, cu infecție HIV sau alte imunodepresii, insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, implant cohlear, fistulă LCR, care nu au primit nici PPSV23 nici PCV13 trebuie să primească o doză de PCV13, urmată la cel puțin opt săptămâni de o doză de PPSV23.
Copiii cu vârsta între 6 luni și 18 ani cu asplenie anatomică și funcțională, infecție HIV sau alte imunosupresii, insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, implant cohlear, fistulă LCR, care au primit PPSV23, trebuie să primească o doză de PCV13 la cel puțin opt săptămâni după PPSV23 [35].

12.3. Vaccinarea anti-Haemophilus influenzae și vaccinarea anti-pertusis

Vaccinarea sistematică a sugarilor anti-Haemophilus influenzae tip b a condus la scăderea până la dispariție a meningitei și pneumoniei cu H. influenzae la copil, fapt care a contribuit semnificativ la scăderea mortalității infantile la nivel global.
Vaccinul anti-Hemophilus influenzae de tip b este inclus într-un vaccin hexavalent (diftero - tetano - pertusis acelular - polio inactivat - antihepatita B - anti Haemophilus b), care se efectuează la sugar (a se vedea Capitolele *Difteria*, *Tetanosul*, *Tusea convulsivă*).
Vaccinul anti-pertusis acelular este și el inclus în cadrul acestui vaccin hexavalent. Din păcate, imunitatea postvaccinală anti-pertusis nu este durabilă, astfel încât adultul și vârstnicul redevin susceptibili la infecția cu *Bordetella pertusis*. Programele actuale de vaccinări ale adultului din SUA și țările UE, recomandă cu fermitate efectuarea la adult, la fiecare 10 ani a unui rapel diftero-tetano-pertusis acelular.

12.4. Imunomodulatoarele

Infecțiile respiratorii recurente reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, care are consecințe multiple: degradarea progresivă a funcției respiratorii, utilizarea în exces a antibioticelor ce va conduce la creșterea ratei de rezistență a bacteriilor la antibiotice, scăderea calității vieții, absenteismul profesional și școlar și nu în ultimul rând consecințele economice importante [37].
Deoarece antibioticoterapia episoadelor acute de infecții respiratorii nu poate preveni recurențele, se recomandă aplicarea unor strategii de prevenție a recurențelor prin extinderea utilizarii vaccinurilor disponibile (antigripal, anti-pneumococic, anti-haemophilus influenzae) și prin utilizarea unor imunomodulatoare cu eficiență dovedită științific prin studii clinice. Din păcate, la ora actuală sunt disponibile în farmacii numeroase preparate din categoria suplimentelor alimentare care pretind că au efecte imunomodulatoare, fără a avea însă studii clinice care să dovedească efectul imunomodulator.

Preparatul OM85 (*Bronhovaxom)* conține liofilizat imunoactiv obținut din peretele bacterian al 21 de tulpini bacteriene frecvent implicate în infecțiile respiratorii recurente. Este un preparat de administrare orală, care a dovedit în numeroase studii clinice că are capacitatea de a modula răspunsul imun înnăscut și adaptativ împotriva bacteriilor și virusurilor cu tropism respirator. O metaanaliză publicată în 2012 [37] a arătat că utilizarea preparatului OM85 a redus cu 35,9% recurențele de infecții respiratorii. El poate fi utilizat în scop profilactic (1 capsulă / zi, dimineața, înainte de masă, 10 zile pe lună, 3 luni consecutiv) sau curativ în episoadele acute (1 capsulă / zi, dimineața, înainte de masă, până la dispariția simptomelor).

Bibliografie

[1]. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases.* 7th Edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 2010.

[2]. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:e61–e111.

[3]. Gadsby NJ, Russel CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2016;62(7):817-23.

[4]. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. Thorax 2011;66:340–46

[5]. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388–416.

[6]. Torres A, Cillóniz C. Clinical Management of Bacterial Pneumonia: Epidemiology, etiology, and risk factors of bacterial pneumonia. Springer International Publishing Switzerland 2015;7-28. ISBN:978-3-319-22061-1.

[7]. William JB. UpToDate. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 20 January 2018]

[8]. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. Can Respir J 2005;12(3):139-42.

[9]. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. Thorax 2013;68:1057–65

[10]. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 2013;8:e60273.

[11]. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis 2013;13(8):665-71.

[12]. Rello J. Bench to bedside review: therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. Crit Care 2005;9:259–65.

[13]. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. Eur Respir J 1999;13:546–551.

[14]. Masterton R, Craven D, Rello J, et al. Hospital-acquired pneumonia guidelines in Europe: a review of their status and future development. J Antimicrob Chemother 2007;60:206–213.

[15]. WHO. Pneumonia – Fact Sheet. Available from: www.who.int. [Accessed 24 January 2018].

[16]. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. Clin Pediatr (Phila) 2005;44(1):1-17.

[17]. Singh YD. Pathophysiology of community-acquired pneumonia.Supplement to Japi 2012;60:7-9;

[18]. UpToDate. Marrie JT, File MT. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 24 January 2018].

[19]. UpToDate. File MT. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 24 January 2018].

[20]. Baer SL. Community-Aquired Pneumonia (CAP). https://emedicine.medscape.com/article/234240-overview, Jun 2017.

[21]. Harris M, Clark J, Coote N, et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. BMJ Jornals 2011;66(2): :ii1eii23. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200598.

[22]. Bennett NJ. Pediatric pneumonia. https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview, Mar 2017.

[23]. UpToDate. Koleff MH. Clinical presentation and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 20 January 2018].

[24]. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 2015;64(3): http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.121434

[25]. UpToDate. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 20 January 2018]

[26]. UpToDate. Bartlett JG. Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 20 January 2018].

[27]. Cunha BA. Hospital-Acquired Pneumonia (Nosocomial Pneumonia) and Ventilator-Associated Pneumonia. https://emedicine.medscape.com/article/234753-overview, May 2017.
[28]. Epocrates. Community-acquired pneumonia. Available from: https://online.epocrates.com. [Accessed 24 January 2018].
[29]. Miller WT. The chest radiograph in the intensive care unit. Semin Roentgenol 1997;32(2):89-101.
[30]. Silva CI, Muller NL. Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. Semin Ultrasound CT MR 2006;27(2):111-116.
[31]. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1-E5
[32]. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2017; 50: 1700582 [https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017].
[33]. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community--acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 53:e25.
[34]. UpToDate. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 24 January 2018].
[35]. UpToDate. Tuomanen EI.Pneumococcal (Streptococcus pneumoniae) conjugate vaccines in children. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 24 January 2018].
[36]. E. Pilly. Maladies Infectieuses et tropicales. Edition 2018. Capitolul 34. Pneumonies aigues communautaires. Pag 201-210.
[37]. Del-Rio-Navarro BE et al. Efficacy and safety of immunomodulators in pediatric age. Evid-Bas Child Health (Cochrane Review) 2012 (6):5-12;

Capitolul 15. FEBRA Q

Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Eliza Manea

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢIE

Febra Q este o zoonoză sistemică ubicuitară, produsă de *Coxiella burnetii (Cb),* care afectează accidental omul şi care poate îmbrăca atât forme clinice uşoare, cât şi forme clinice severe, uneori letale.

Febra Q a fost descrisă pentru prima dată în anul 1935, în contextul apariţiei unui focar de afecţiuni febrile acute în rândul muncitorilor dintr-un abator din Australia şi a primit denumirea de afecţiunea Q (*Query fever*) [1].

Având în vedere infecţiozitatea ridicată şi posibilitatea de transmitere pe cale inhalatorie, *Cb* este considerată un potenţial agent de bioterorism [3].

2. ETIOLOGIE

Coxiella burnetii este un cocobacil de dimensiuni mici (0.3-1 micron), polimorf, cu dezvoltare strict intracelulară, care posedă o membrană asemănătoare bacteriilor Gram negative. Această bacterie persistă în mediul extern sub forma unei structuri asemănătoare sporilor, care îi conferă rezistenţă înaltă la inactivare, putând rezista luni de zile în particulele de praf sau de fecale [4].

Cb a fost încadrată anterior în genul *Rickettsia*, însă în prezent este clasificată separat, ca subdiviziune a proteobacteriilor, fiind înrudită cu *Legionella* şi *Francisella* [1, 2].

În cultură, *Cb* prezintă 2 faze: *faza I* – foarte virulentă şi *faza II* mai puţin virulentă, obţinută după mai multe pasaje pe culturi celulare.

3. EPIDEMIOLOGIE

Febra Q este o zoonoză ubicuitară, răspândită pe întreg globul, inclusiv în zonele tropicale [1, 3].

Având în vedere că manifestările clinice ale bolii sunt nespecifice, identificarea cazurilor noi depinde de gradul de cunoaştere a bolii de către medici şi de accesul pacienţilor la testele specifice de diagnostic de laborator. Din această cauză incidenţa febrei Q variază considerabil de la o ţară la alta şi este cu siguranţă mult subestimată.

Rezervorul primar de infecţie este reprezentat de mamiferele domestice (ovine, caprine, bovine), mai ales de cele gestante, deoarece în timpul gestaţiei are loc o reactivare a infecţiei. Rareori sursa de infecţie este reprezentată de câini, pisici sau păsări. *Cb* a fost izolată din artropode (cel mai frecvent din căpuşe), dar rolul artropodelor ca şi rezervor de infecţie pare a fi unul secundar.

Omul este o gazdă accidentală pentru această infecţie zoonotică. Majoritatea animalelor infectate nu prezintă semne de boală. În marea majoritate a cazurilor omul se infectează prin inhalarea aerosolilor contaminaţi cu *Cb,* proveniţi din dejecţiile, secreţiile sau produsele animalelor infectate (fecale, urină, lapte, placentă, lână). *Cb* are o rezistenţă ridicată în mediul exterior. Transmiterea digestivă prin ingestia de alimente contaminate (lapte şi brânză preparată din lapte nepasteurizat) este mult mai rar raportată [1, 2]. Transmiterea *Cb* prin înţepătură de căpuşă este foarte rar întâlnită. În mod excepţional au fost citate cazuri de transmitere interumană a febrei Q prin transfuzii sanguine sau pe cale transplacentară (de la mamă la făt) [2].

Există profesii la risc pentru infecţia cu *Cb*: medicii veterinari, persoanele care se ocupă cu procesarea cărnii sau a lactatelor, crescătorii de animale, persoanele care lucrează în laboratoare de cercetare ce utilizează animale domestice (oi, capre etc). Deseori epidemiile sunt raportate în jurul abatoarelor, crescătoriilor de animale sau lăptăriilor.

În ultimul deceniu se înregistrează însă din ce în ce mai multe cazuri în mediul urban, fără a se putea identifica o sursă de infecţie.

Sexul masculin este mai des afectat, din cauza expunerii profesionale mai mari.

Cazurile de febră Q pot apărea pe tot parcursul anului, însă cele mai multe cazuri au fost raportate primăvara şi la începutul verii, cu un vârf de incidenţă în lunile aprilie şi mai [1].

Categoriile de pacienţi cu risc crescut pentru evoluţia către cronicizarea unei infecţii acute cu *Cb* sunt: pacienţii imunodeprimaţi (limfoame, cancere), pacienţii cu defecte valvulare sau cu istoric de endocardită acută infecţioasă, pacienţii cu proteze valvulare mecanice, precum şi cei cu proteze vasculare şi articulare. [1-3].

Febra Q este extrem de contagioasă, fiind suficientă o singură bacterie viabilă pentru a produce infecţia la om pe cale aerogenă. Receptivitatea la această infecţie este generală [4].

După contaminare, mai puţin de 30% din pacienţi prezintă o formă simptomatică de febră Q şi numai 5% din pacienţi prezintă forme severe de boală.

Au fost raportate mai multe epidemii de amploare, atât în Europa cât şi în America de Nord. În ţările occidentale sunt raportate şi cazuri de febră Q „de import" survenite la turiştii întorşi din ţări tropicale. Au fost citate cazuri de febră Q la militarii întorşi din misiuni din Irak şi Afganistan [1, 3].

4. PATOGENIE

Tractul respirator este cel mai des afectat, însă mai pot fi afectate tractul gastrointestinal şi sistemul cardiovascular. La mamifere, *Cb* este fagocitată de către macrofage, însă are capacitatea de a persista şi de a se multiplica în interiorul fagolizozomilor. Acest proces se produce mai ales la nivel pulmonar, de unde macrofagele pulmonare infectate sunt transportate sistemic, cu afectarea sistemului reticuloendotelial din ficat, splină şi măduvă osoasă. Răspunsul imun va antrena un proces inflamator, care va conduce la formarea de granuloame ce nu evoluează spre necroză.

Cb prezintă două forme diferite antigenic, descrise ca antigene de fază I şi II [2, 4].

Imunitatea celulară joacă un rol major în controlul infecţiei cu *Cb*. Această imunitate nu este „bactericidă", astfel încât *Cb* poate rămâne în stare latentă în interiorul fagozomilor macrofagici.

Autoimunitatea a fost recent descrisă ca un element determinant în fiziopatologia bolii. Apariţia de autoanticorpi anti-fosfolipidici (IgG anticardiolipine) în timpul primoinfecţiei cu *Cb* a fost recent asociată cu dezvoltarea unor leziuni valvulare (valvulopatii dobândite, posibil prin mecanism autoimun), precum şi cu un risc crescut de evoluţie către endocardită şi tromboze.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

5.1. Manifestări clinice în infecţia acută cu *Coxiella burnetii*

Tabloul clinic al formei acute variază în funcţie de poarta de intrare a bacteriei, de dimensiunile inoculului infectant şi de tulpina infectantă.

Perioada de incubaţie variază între 9 şi 40 de zile, având o medie de 20 de zile [2].

Febra Q este asimptomatică în aproximativ 50% din cazuri. Tablourile clinice cele mai frecvent întâlnite în formele simptomatice de infecţie acută cu *Coxiella burnetti* sunt:

- *Sindromul pseudogripal* este cel mai frecvent întâlnit şi are debut în general brusc, cu febră înaltă (până la 40°C), frisoane, transpiraţii, astenie fizică, cefalee şi mialgii. Temperatura revine la normal în 5-14 zile.
- *Pneumonie atipică febrilă* cu tuse seacă, febră, minime modificări auscultatorii pulmonare, asociată sau nu cu afectare hepatică. Au fost raportate cazuri de pneumonie complicate cu detresă respiratorie acută sau revărsat pleural. Aspectul radiologic este nespecific şi arată o afectare predominent interstiţială, uni sau bilaterală, fiind similar cu cel întâlnit în pneumoniile atipice cu *Mycoplasma pneumoniae* sau *Chlamydia pneumoniae*.
- *Hepatita acută febrilă* este întâlnită predominent în Europa, unde reprezintă peste 40% din formele acute de infecţie cu *Cb*. Este vorba despre o hepatită granulomatoasă cu leziuni patognomonice: imagini inelare fibrinoide cu centrul clar lipidic. Clinic se decelează o hepatomegalie sensibilă la palpare, însoţită de splenomegalie în 30% din cazuri, mai rar greaţă şi vărsături. Deseori diagnosticul de hepatită este pur biologic, prin decelarea unor valori uşor crescute ale transaminazelor (de 2-3 ori peste limita superioară a normalului). Icterul este rareori întâlnit. Citoliza hepatică se remite în 2-3 săptămâni.

Formele clinice mai rar întâlnite în infecţia acută cu *Cb* sunt: miocardita (1%), pericardita (1%), encefalita (1%) şi meningita aseptică (1%), rash-ul maculopapulos, erupţia purpurică, gastroenterita, colecistita acută alitiazică, uveita, nevrita optică.

Prezența anticorpilor antifosfolipidici în infecția acută cu Cb este asociată cu complicații severe: valvulopatii, progresia către endocardită, tromboze, trombopenie etc. În aceste cazuri se recomandă tratament cu doxiciclină și hidroxiclorochină până la dispariția anticorpilor antifosfolipidici.
La femeia gravidă, febra Q este frecvent asimptomatică, însă are risc mare de evoluție spre cronicizare. Infecția acută cu *Cb* la debutul sarcinii poate determina uneori avort spontan, retard de creștere a fătului, moarte fetală in utero, oligoamnios sau naștere prematură. Prevalența febrei Q în sarcină variază între 0,15–3,8%. A fost documentată ca fiind posibilă transmiterea intrauterină a *Cb*, însă consecințele febrei Q asupra fătului sunt insuficient cunoscute [2, 3].

5.2. Manifestări clinice în infecția cronică cu *Coxiella burnetii*

Se estimează că 0.2-1.4% dintre pacienții cu infecție acută pot dezvolta o infecție cronică cu *Cb*. Aceasta evoluează insidios, pe parcursul a luni sau ani de zile după infecția acută, fiind afectați în principal pacienții imunodeprimați sau cei cu comorbidități.
Infecția cronică cu *Cb* poate îmbrăca mai multe forme clinice:

- **Endocardita cu hemoculturi negative** este forma clinică cea mai des întâlnită, reprezentând 80% din cazurile de infecție cronică cu *Cb*. Endocardita survine în 90% din cazuri pe o valvulopatie preexistentă. Leziunile valvulare cele mai predispozante sunt: protezele valvulare (50% din cazuri), bicuspidia aortică, insuficiența mitrală sau aortică moderată și mult mai rar prolapsul de valva mitrală. În majoritatea cazurilor febra este manifestarea clinică dominantă a endocarditei, diagnosticul fiind deseori dificil și tardiv, motiv pentru care uneori apar complicații (insuficiență cardiacă sau embolii arteriale la distanță) înainte de a avea un diagnostic confirmat de endocardită cu *Cb*. Ecografia cardiacă transtoracică evidențiază imagini sugestive de vegetații (cu dimensiuni mici) numai în 15% din cazuri.
- **Infecțiile la nivelul anevrismelor vasculare și infecțiile la nivelul protezelor vasculare** sunt mai rar întâlnite decât endocardita (reprezentând 20% din cazurile de infecție cronică cu *Cb*), dar au evoluție mai severă.
- **Alte manifestări clinice posibile** în infecția cronică localizată cu *Cb* sunt reprezentate de:
  - Afectarea osteoarticulară care reprezintă 8% din cazurile de infecție cronică cu *Cb* și poate consta în: osteomielită, spondilodiscită, artrită. Deseori, infecția cu *Cb* se grefează pe materiale protetice osteoarticulare preexistente.
  - Hepatita cronică granulomatoasă, de obicei asociată cu endocardita.
  - Afectare neurologică: mononevrite, nevrită optică.
  - Afectare pulmonară: fibroză interstițială, pseudotumori pulmonare.
  - Afectare renală: glomerulonefrită [2, 5].
  - Limfadenita cronică profundă (evidențiată prin PET-CT).

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

6.1. Diagnosticul pozitiv în infecția acută cu *Coxiella burnetii*

Argumentele epidemiologice și clinice stau la baza emiterii suspiciunii clinice de febră Q, însă diagnosticul trebuie confirmat prin teste specifice de laborator.

6.1.1. Argumentele epidemiologice care pot sugera febra Q sunt: profesie la risc, contact apropiat cu animale bolnave sau cu produse provenite de la acestea cu 2-3 săptămâni anterior debutului clinic.

6.1.2. Argumentele clinice sugestive pentru febra Q sunt: sindrom febril prelungit de cauză neprecizată, pneumonie atipică de etiologie neprecizată, sindrom de citoliză hepatică de etiologie neprecizată.

6.1.3. Modificări nespecifice de laborator care în prezența argumentelor clinico-epidemiologice de mai sus pot sugera febra Q:

- *Hemograma* evidențiază de obicei un număr normal de leucocite, dar în 30% din cazuri apare leucocitoza. În 25% din cazuri apare o trombocitopenie ușoară sau moderată, urmată de trombocitoză reactivă în perioada de convalescență. Mult mai rar se observă o anemie hemolitică.
- *Sindrom de citoliză hepatică* ușoară, cu creșterea nivelului seric al transaminazelor ALT și AST (de 2-3 ori peste limita superioară a normalului), însoțit de sindrom de colestază cu creșterea fosfatazei alcaline (de 2-3 ori peste limita superioară a normalului), de obicei fără hiperbilirubinemie. Rareori apar modificări sugestive pentru insuficiența hepatică severă.
- *Timp de coagulare prelungit*. Se decelează uneori prezența anticoagulantului lupic.

- *Prezența autoanticorpilor* este întâlnită mai ales la pacienții cu hepatită cu *Cb*. Pot apărea anticorpi anti-mușchi neted, anticorpi anti-fosfolipidici, anticorpi anti-mitocondriali.

6.1.4. Metode imagistice de diagnostic în febra Q

Radiografia pulmonară contribuie la diagnosticul infecției acute cu *Cb*, evidențiind un aspect radiologic de pneumonie interstițială ("atipică"), similar cu cel din pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneuminiae* sau *Legionella pneumophyla*. Uneori se pot observa opacități rotunde, multiple, însoțite rareori de revărsat pleural. În afectarea pulmonară cronică, se pot evidenția semne de fibroză interstițială [5].

6.1.5. Diagnosticul etiologic în febra Q

Diagnosticul etiologic se bazează pe următoarele metode de diagnostic:

- *Diagnosticul serologic* rămâne metoda de diagnostic cea mai accesibilă și mai utilizată, imunofluorescența indirectă fiind metoda de referință. Majoritatea cazurilor de infecție cu *Cb* sunt diagnosticate prin detecția anticorpilor de tip IgM și IgG împotriva antigenelor de fază I și II.
  - Titrurile de anticorpi de **fază II** de tip IgG ≥ 200 și de tip IgM ≥ 50 sunt sugestive pentru o infecție acută recentă cu *Cb*.
  - Titrurile de anticorpi de **fază I** de tip IgG > 800 sugerează infecția cronică cu *Cb* (endocardita).
  - Persistența anticorpilor de fază I în titruri ridicate la peste 6 luni după finalul tratamentului antibiotic sau reascensionarea acestora indică posibilitatea cronicizării infecției cu *Cb*.

    Supravegherea serologică trebuie efectuată cel puțin 6 luni după o infecție acută, cu precădere la imunodeprimați, femei gravide și pacienți cunoscuți cu valvulopatii sau anomalii vasculare, care au risc crescut de evoluție către infecție cronică cu *Cb* [1, 2].
- *Diagnosticul prin tehnici de biologie moleculară*
  - Testarea PCR (*Polymerase Chain Reaction*) poate fi folosită pentru detecția ADN bacterian din: culturile celulare, sângele sau serul pacienților sau orice alt prelevat biologic de la pacient (valva cardiacă, țesut biopsiat, emboli septici). Aceasta trebuie efectuată în primele 2 săptămâni de la debutul infecției acute.
- *Izolarea Cb în culturi pe medii celulare* este posibilă, însă nu se recomandă de rutină, din cauza contagiozității ridicate și riscului de transmitere la personalul de laborator.

6.2. Diagnosticul pozitiv în infecția cronică cu *Coxiella burnetii*

6.2.1. Modificările nespecifice de laborator care pot fi observate în infecția cronică cu *Cb* sunt: anemie, VSH crescut, hipergamaglobulinemie cu aspect policlonal, factor reumatoid prezent, creatinină crescută.

6.2.2. Metode imagistice de diagnostic în infecția cronică cu Cb

Ecografia cardiacă transtoracică evidențiază imagini sugestive de vegetații numai în 15% din cazurile de endocardită, motiv pentru care diagnosticarea endocarditei cu *Cb* este dificilă și tardivă.

Introducerea explorărilor imagistice bazate pe tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) a revoluționat diagnosticul formelor cronice localizate de infecție cu *Cb*, putând evidenția hiperfixare valvulară cardiacă în endocardită, hiperfixare la nivelul anevrismelor vasculare sau al protezelor vasculare, hiperfixare la nivelul ganglionilor profunzi.

Evidențierea acestor focare de infecție profunde prin PET-CT, urmată de identificarea *Cb* prin PCR în prelevatele biologic extrase din aceste focare asigură un diagnostic de certitudine.

6.2.3. Diagnosticul etiologic în infecția cronică cu Cb

Diagnosticul etiologic se bazează pe diagnosticul serologic și pe tehnicile moleculare de diagnostic.

- *Diagnosticul serologic*

  Prezența unui titru înalt de **anticorpi de faza I anti-*Cb* de tip IgG (> 1/800)** sugerează o infecție cronică localizată (endocardita). Valoarea predictivă pozitivă pentru diagnosticul de endocardită crește odată cu creșterea titrului de anticorpi IgG de faza I, fiind de 37% pentru un titru > 800 și de 75% pentru un titru > 6400.

  De aceea în diagnosticul endocarditei cu *Cb*, un titru de IgG de faza I ≥ 6.400 este considerat criteriu major de diagnostic, în timp ce un titru ≥ 800 dar < 6.400 este criteriu minor de diagnostic.
- *Diagnosticul specific bazat pe tehnici de biologie moleculară (PCR)*

  Testele de biologie moleculară (PCR) pot fi uneori utile și în cazurile de infecție cronică, în care pot apărea bacteriemii recurente. Se pot realiza teste PCR și din țesut valvular excizat, emboli septici, din LCR, din lichidul pleural, din țesut hepatic sau măduvă osoasă, lapte, placentă, țesut fetal [2].

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

7.1. Diagnosticul diferențial al Febrei Q

Numeroase infecții pot avea manifestări similare cu febra Q, dintre care amintim: infecția cu *Legionella* spp, *Mycoplasma* spp, *Leptospira* spp, infecțiile virale (gripă, EBV, CMV, HBV, HCV), rickettsiozele.

7.2. Diagnosticul diferențial al endocarditei cu Coxiella burnetti

Endocardita cu *Cb* trebuie diferențiată de alte endocardite cu hemoculturi negative: endocardita cu *Bartonella* spp, *Tropheryma whipplei*, *Mycoplasma hominis*, *Legionella pneumophila* [1].

8. TRATAMENT

8.1. Tratamentul etiologic al Febrei Q

Antibioticul de primă intenție în infecția acută simptomatică cu *Cb* este reprezentat de Doxiciclină po, 100 mg x 2/zi, timp de 14-21 zile.

Tratamentul antibiotic este recomandat numai pacienților simptomatici. Pacienții diagnosticați tardiv sau asimptomatici au indicație de antibioticoterapie numai în următoarele situații: pacienți imunodeprimați, pacienți cu valvulopatii preexistente, pacienți cu proteze valvulare sau vasculare, pacienții cu anticorpi antifosfolipidici.

La pacienții cu febră Q care au factori de risc pentru endocardite se recomandă un tratemnt preventiv de 12 luni cu doxiciclină și hidroxiclorochină, care previne endocardita cu *Cb* în peste 95% din cazuri.

La pacientul cu febră Q imunudeprimat unii autori recomandă un tratament preventiv cu doxiciclină în monoterapie pentru prevenția endocarditei cu *Cb*.

La gravidele cu febră Q se poate administra tratament cu Trimetoprim-Sulfametoxazol po, 800/160 mg x 2/zi pe tot parcursul sarcinii, până la sfârșitul lunii a 8-a de sarcină. Administrarea Trimetoprim-Sulfametoxazol în ultima lună de sarcină este contraindicată din cauza riscului de anemie hemolitică la nou-născut.

Sub tratament antibiotic evoluția clinică a febrei Q este favorabilă în 2 săptămâni. Uneori pacientul poate rămâne cu astenie fizică prelungită sau febră prelungită. Riscul de cronicizare este estimat la sub 10% din formele simptomatice.

8.2. Tratamentul etiologic al Endocarditei cu Coxiella burnetti

În endocardita cu *Cb* este recomandată de primă intenție Doxiciclină po, 100 mg x 2/zi, asociată cu Hidroxiclorochină po (200 mg x 3/zi), pentru o durată de minim 18 luni la pacienții cu valvă nativă și de minim 24 de luni la cei cu valva protetică [6].

Hidroxiclorochina permite o activitate bactericidă asupra *Cb* prin alcalinizarea pH-ului din interiorul fagozomilor macrofagici. Este necesară o monitorizare oftalmologică atentă a pacienților din cauza efectelor adverse oftalmologice ale hidroxiclorochinei.

Indicațiile chirurgicale în endocardita cu *Cb* sunt similare cu cele din restul endocarditelor.

În infecțiile de anevrisme sau de proteze vasculare cu *Cb* se recomandă aceeași schemă de antibioticoterapie ca și în endocardite, cu mențiunea că aceste forme clinice au un prognostic mult mai rezervat și impun aproape întotdeauna o sancțiune chirurgicală.

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

9.1. Infecția acută cu Coxiella burnetti

Infecția acută este o afecțiune autolimitată în 38% din cazuri, având un prognostic favorabil pentru cazurile diagnosticate și tratate precoce și corect.

Mai mult de 50% din pacienți sunt asimptomatici. Numai un procent mic de pacienți (2-4%) necesită spitalizare. Rata de mortalitate este sub 1% [2].

9.2. Endocardita cu Coxiella burnetti

Endocardita cu *Cb* impune un tratament antibiotic prelungit și monitorizare clinică, biologică și cardiologică atentă. Endocardita netratată are o evoluție severă, deseori fatală. Atunci când este tratată precoce și adecvat, rata de mortalitate scade la sub 10% [2].

10. COMPLICAŢII

Complicaţiile posibile ale febrei Q sunt:

- Evoluţie către cronicizare:
  - Endocardita cu hemoculturi negative
  - Hepatită granulomatoasă
  - Infecţia pe anevrisme vasculare
  - Infecţia pe proteze vasculare
- Trombocitopenie
- Sindromul de detresă acută respiratorie
- Avort spontan sau naştere prematură, atunci când febra Q apare în sarcină
- Meningoencefalită
- Sindromul de oboseală cronică [2, 5].

11. PROFILAXIE

11.1. Profilaxia primară

Profilaxia primară a infecţiei cu *Coxiella burnetii* se bazează în primul rând pe limitarea expunerii la animalele infectate şi la produsele acestora. O altă metodă nespecifică de profilaxie se bazează pe evitarea consumului de lactate nepasteurizate. Nu este necesară izolarea pacienţilor cu febră Q pentru că infecţia nu se transmite interuman.

Profilaxia post-expunere la produse contaminate se face cu Doxiciclină po, timp de 5 zile, care este eficientă dacă este iniţiată în primele 8-12 zile de la momentul expunerii [2, 3].

Există un vaccin uman (Q-VAX™) comercializat numai în Australia. Acesta poate fi administrat la populaţia la risc (veterinari, fermieri, lucrători din abatoare, sau cu alte profesii care implică contactul strâns cu animale). Vaccinul nu se administrează copiilor. Înainte de administrarea lui trebuie efectuată testare cutanată intradermică cu diluţie din vaccin şi testare serologică pentru febra Q. Vaccinul poate fi administrat numai la persoanele fără istoric de febră Q, cu rezultate serologice negative şi cu testarea cutanată negativă [1, 2].

11.2. Profilaxia secundară

Profilaxia secundară se adresează pacienţilor diagnosticaţi cu infecţie acută cu *Coxiella burnetii,* în principal celor aflaţi la risc pentru cronicizarea infecţiei (imunodeprimaţi, defecte valvulare, femei gravide). Aceştia trebuie monitorizaţi periodic din punct de vedere clinic şi serologic (determinarea titrului de anticorpi IgG fază I) la fiecare 6 luni, timp de 2 ani după infecţia acută.

Se recomandă, de asemenea, evaluarea prin ecografie cardiacă în momentul infecţiei acute şi repetarea acesteia pe parcursul perioadei de monitorizare, dacă se identifică titru de IgG fază I > 1:800 [2].

Bibliografie

[1]. Delmont J, Pichard E. *Maladies infectieuses tropicales – e-Pilly Trop.* Editions Alinea Plus, 2012.
[2]. Cleveland KO. *Q fever.* https://emedicine.medscape.com/article/227156-overview#a6, Oct 2017.
[3]. *Q fever*. https://www.cdc.gov/qfever/index.html, Dec 2017.
[4]. Blut A. *Coxiella burnetii – Pathogenic Agent of Q (Query) Fever.* Transfus Med Hemother 2014;41:60-72.
[5]. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases.* Seventh edition. Churchill Livingstone, Elsevier. 2010.
[6]. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. *Sanford guide to antimicrobial therapy*. 2017.

Capitolul 16. SCARLATINA

Prof. Univ. Dr. Monica Luminița Luminos, Conf. Univ. Dr. Gheorghiță Jugulete

1. DEFINIŢIE

Scarlatina reprezintă o infecţie acută determinată de anumite tulpini toxigenice de *Streptococ β-hemolitic din grupa A,* manifestată clinic prin febră, enantem şi exantem specific, care se însoţeşte uneori de alterarea stării generale, greaţă, vărsături şi dureri abdominale. Ea este urmată întotdeauna de o imunitate durabilă, pentru toată viaţa. În absenţa antibioticoterapiei adecvate scarlatina poate avea complicaţii, uneori severe.

2. ETIOLOGIE

Agentul etiologic al scarlatinei este *Streptococ β-hemolitic de grup A,* mai rar de grup C sau G, capabil să secrete eritrotoxine pirogene, acestea din urmă find responsabile de tabloul clinic al bolii. Trebuie menţionat că nu toţi streptococii β-hemolitici de grup A sintetizează eritrotoxine.
Streptococul β-hemolitic face parte din *genul Streptococcus pyogenes* şi este un coc Gram-pozitiv, nesporulat, dispus in lanţuri, care produce hemoliză completă (de tip β) pe mediile de cultură agar-sânge, cu clarificarea completă a mediului în jurul coloniei. *Streptococul β-hemolitic* are un perete bacterian cu o structură complexă glico-proteică, fiind inconstant înconjurat de o capsulă formată din acid hialuronic, toate aceste componente având un rol important în patogenia bolii.

3. EPIDEMIOLOGIE

Scarlatina este o boală infecţioasă cu incidenţă maximă în sezonul rece, care afectează cel mai frecvent grupa de vârstă şcolară (6-14 ani), fiind rareori întâlnită la adulţi.
Boala are caracter endemic, fiind descrise focare familiale şi în colectivităţi, dar pot apărea şi mici epidemii, mai ales în colectivităţile în care nu se iau măsurile corespunzătoare de eradicare a infecţiei streptococice.

3.1. Sursa de infecţie este reprezentată de:

- bolnavul cu scarlatină sau cu angină cu *streptococ β-hemolitic din grupa A, C sau G* secretor de eritrotoxină;
- purtătorii asimptomatici de streptococi secretori de eritrotoxină;

3.2. Calea de transmitere este cel mai frecvent aerogenă (prin picături nasofaringiene) dar şi prin contact direct cu obiecte contaminate. Un rol important în transmiterea infecţiei streptococice îl are igiena personală deficitară a bolnavilor, precum şi aglomeraţiile umane, care favorizează răspândirea scarlatinei.

3.3. Poarta de intrare este faringiană în aproape toate cazurile; există foarte rare situaţii când infecţia pătrunde pe cale cutanată sau conjunctivală.

3.4. Contagiozitatea debutează cu 24 h înaintea apariţiei simptomatologiei şi persistă încă 24-72 h după iniţierea antibioticoterapiei, fiind condiţionată de rapiditatea cu care se administrează tratamentul cu Penicilină (streptococul fiind încă foarte sensibil la penicilină). Pentru transmiterea infecţiei cu *Streptococ β-hemolitic de grup A* este nevoie de un contact apropiat şi mai îndelungat cu sursa de infecţie.

3.5. Receptivitatea este maximă la vârstă şcolară, cu un vârf de incidenţă la grupa de vârstă 6 – 14 ani, la celelalte grupe de vârstă incidenţa bolii fiind mult mai scăzută. Scarlatina apare în mod cu totul excepţional la sugari şi bătrâni.

3.6. Imunitatea este specifică în funcţie de tipul eritrotoxinei, fiind asigurată de apariţia anticorpilor specifici antitoxină eritrogenă şi durează toată viaţa. În scarlatină nu apare o imunitate antistreptococică, ci una antitoxină eritrogenă.

4. PATOGENIE

Streptococul β-hemolitic din grupa A, mai rar C sau G, odată ajuns la poarta de intrare faringiană, se multiplică şi eliberează una dintre toxinele eritrogene A, B sau C, care sunt exotoxine pirogene, sintetizate pornind de la informaţia genetică codificată de nişte bacteriofagi lizogeni. Numai streptococii care posedă aceşti bacteriofagi lizogeni sunt capabili să sintetizeze eritrotoxinele responsabile de producerea exantemului caracteristic din scarlatină, precum şi de fenomenele sistemice ale bolii (febră, cefalee, greaţă), vărsături, dureri abdominale etc.). Componentele structurale ale streptococilor din grupele A, C şi G precum şi substanţele elaborate de aceştia au un rol esenţial în patogenia scarlatinei:

a. **Capsula** formată din ***acid hialuronic*** are putere antifagocitară, dar este inconstant prezentă şi nu are putere antigenică;
b. **Membrana citoplasmatică** are structură lipoproteică şi prezintă antigenicitate încrucişată cu ţesuturile articulare şi cu miocardul;
c. **Proteina M** este un antigen specific de tip, în funcţie de care se face serotiparea streptococilor în 80 de serotipuri. Ea induce producerea anticorpilor specifici de tip, protectori (opsonine) şi asigură declanşarea reacţiilor de hipersensibilizare întârziată. Proteina M este un important factor de virulenţă al streptococilor, asigurând aderenţa acestora la celula gazdă, intervenind în procesul de fagocitoză, iar prin antigenitatea „încrucişată" cu celula miocardică, ea este responsabilă de afectarea cardiacă care complică unele infecţii streptococice;
d. **Polizaharidul C** reprezintă un antigen specific de grup, care stă la baza clasificării streptococilor în 18 serogrupuri (clasificarea *Lancefield*) şi induce apariţia unor anticorpi, care apar tardiv numai în reumatismul articular acut şi nu sunt protectori. Polizaharidul C are şi el antigenitate încrucişată cu unele structuri cardiace, cum ar fi glicoproteinele din structura valvelor cardiace, intervenind astfel în apariţia carditei poststreptococice.
e. **Proteoglicanii** sunt mucopeptide care asigură forma şi structura de rezistenţă a peretelui bacterian al streptococului. Ei au funcţie antifagocitară, intervin în procesul inflamator şi mai au efect citotoxic şi pirogen. De asemenea, proteoglicanii determină sinteza de anticorpi specifici neprotectori;
f. **Streptolizina O** este răspunzătoare de β-hemoliză alături de streptolizina S şi induce apariţia anticorpilor specifici anti-streptolizină O (ASLO). De asemenea, streptolizina O este un important factor de virulenţă prin efectul său citotoxic;
g. **Streptolizina S** determină şi ea β-hemoliză dar nu are putere antigenică şi nu induce sinteză de anticorpi. Prin efectul său citotoxic, ea reprezintă un factor important de virulenţă;
h. **Streptokinaza** produce fibrinoliză prin activarea plasminogenului, motiv pentru care poate fi utilizată în scopuri terapeutice, cum ar fi fibrinoliza în infarctul miocardic acut. Streptokinaza permite difuzarea streptococului în ţesuturi, determină apariţia unui exudat sanghinolent şi induce formarea de anticorpi specifici;
i. **Streptodornaza** este o enzimă ce clivează coenzima A şi determină sinteza de anticorpi specifici;
j. **Toxinele eritrogene (A, B, C)** sunt răspunzătoare de exantemul din scarlatină şi induc sinteza de anticorpi specifici antitoxinici, care asigură o imunitate durabilă pentru toată viaţă, împotriva scarlatinei;
k. **Exotoxinele** au ca efect creşterea permeabilităţii membranelor celulare, blocarea sistemului monocito-macrofagic şi sunt pirogeni importanţi;
l. **Hialuronidaza** produce depolimerizarea acidului hialuronic din ţesuturi, asigurând astfel pătrunderea streptococului în ţesuturi şi induce apariţia anticorpilor specifici;
m. **Dezoxiribonucleaze (A, B, C şi D)** determină depolimerizarea ADN-ului şi induce sinteza de anticorpi specifici, importanţi în diagnosticul coreei;

5. TABLOU CLINIC

5.1. Incubaţia variază între 1 – 5 zile, având o medie de 3 zile şi este total asimptomatică.

5.2. Debutul este de cele mai multe ori brusc, cu febră (38-40°C), frisoane, alterarea stării generale, cefalee, odinofagie, disfagie, greaţă, vărsături şi dureri abdominale.

Examenul clinic evidenţiază: faringe intens congestionat *„roşu ca flacăra"*, amigdale hipertrofice, hiperemice, cu sau fără depozite purulente (*"pultacee"*), limbă saburală, adenopatii predominant subangulomandibulare şi mai rar laterocervicale, dureroase la palpare.

5.3. Perioada de stare durează 3-5 zile şi corespunde apariţiei enantemului şi exantemului, cu persistenţa simptomatologiei de debut.

5.3.1. Exantemul sau erupţia la nivelul tegumentelor are următoarele caracteristici:

- este micropapuloeritematoasă, "măruntă", aspră la pipăit, dispare la presiune;
- apare într-un singur puseu, la 24-48 h de la debutul bolii;
- este mai evidentă la nivelul gâtului, toracelui, abdomenului, feselor şi feţei interne a membrelor;
- respectă faţa, la copil descriindu-se *„masca Filatov"* cu buze roşii *"carminate"*, paloare circumoronazală şi obraji hiperemici (*"pălmuiţi"*);
- respectă palmele şi plantele;
- nu este pruriginos;
- păleşte după 24 – 48 h, iar după 4 – 5 zile începe descuamarea;
- descuamarea este mai evidentă la nivelul palmelor şi plantelor, de unde se pot desprinde lambouri mari (*"în mănuşe"* sau *"în ciorap"*) şi este observată mai ales în cazurile tratate tardiv cu antibiotic sau netratate. La nivelul feţei şi trunchiului descuamarea este *"măruntă"* sau *"furfuracee"*.
- la nivelul plicilor de flexiune se observă semnul *Grozovici-Pastia*, care constă în linii orizontale echimotice.
- la copiii trataţi precoce cu antibiotic, exantemul poate fi atât de discret încât trece neobservat sau poate fi atipic.

5.3.2. Enantemul este prezent întotdeauna, chiar şi în absenţa exantemului şi se caracterizează prin:

- Faringe intens congestionat *„roşu ca flacăra"*;
- Amigdale hipertrofice, hiperemice, edematiate, cu sau fără depozite purulente *("pultacee")*;
- Mucoasa palatină şi uvula sunt intens hiperemice şi edematiate;
- *Ciclul lingual* este întotdeauna prezent şi constă în nişte modificări ciclice la nivelul limbii:
  - În prima zi - limba este saburală, fiind acoperită de depozite albicioase, care se detaşează uşor, fiind comparată cu o *„limbă de porţelan"*;
  - A doua zi - limba se descuamează de la vârf şi marginile laterale către baza limbii, căpătând aspectul de *„limbă cu margini roşii"*
  - A treia zi - descuamarea progresează, căpătând aspectul de *„limba în 2 V"* : un "V" alb la vârf şi un "V" roşu la baza limbii;
  - A patra zi – limba este total dezepitelizată, cu papilele gustative proeminente, fiind numită *„limbă zmeurie"*;
  - A cincea zi - limba începe să se reepitelizeze;
  - După 7 zile - limba este epitelizată, fiind comparată cu o *„limbă lăcuită"* sau *„limbă de pisică"*;
  - După două săptămâni limba devine de aspect normal;

5.4. Perioada de convalescenţă începe după încheierea ciclului lingual, dispariţia erupţiei şi apariţia descuamării, având o durată de 2 – 3 săptămâni. În această perioadă persistă semnul Grozovici-Pastia şi pot apărea diverse complicaţii poststreptococice.

5.5. Forme clinice

5.5.1. După evoluţie:

a. *Formele medii sau formele tipice de scarlatină* sunt cele descrise mai sus.
b. *Formele atenuate (atipice)* în care simptomatologia de debut este atenuată, exantemul este discret, simptomatologia e ştearsă, iar evoluţia este de scurtă durată. Enantemul (ciclul lingual si angina roşie) este întotdeauna prezent şi are caracterele descrise la forma tipică prezentată mai sus.
c. *Formele severe (maligne)* sunt din ce în ce mai rar observate, debutul este brusc cu febră şi frisoane, stare toxică, exantem intens cu caracter hemoragic şi manifestări sistemice severe: encefalită, hepatită, nefrită, miocardită, uneori şoc septic şi chiar deces;

5.5.2. După poarta de intrare:

a. *Scarlatină cu poartă de intrare faringiană* este forma clinică tipică, descrisă mai sus;
b. *Scarlatină cu poartă de intrare cutanată* (plăgi suprainfectate cu streptococi secretori de eritrotoxină) se caracterizează prin următoale particularități:
   - Erupţia debutează în jurul porţii de intrare;
   - Angina este absentă;
   - Ciclul lingual este prezent;
   - Evoluţia bolii este mai severă decât forma medie;
c. *Scarlatină cu poartă de intrare postpartum sau postabortum* este rară în prezent, dar este foarte severă si are risc crescut de deces.

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv în scarlatină se bazează pe:

6.1. Date epidemiologice:

- Absenţa scarlatinei în antecedentele copilului;
- Existenţa unui contact infectant recent cu un bolnav de scarlatină, angina streptococică sau cu un purtător dovedit de *Streptococ β-hemolitic de grup A, C sau G*;
- Existenţa unui focar de infecţie streptococică (scarlatină sau angină streptococică) în familie sau în colectivitate.

6.2. Date clinice:

- Perioada de debut: febră, odinofagie, disfagie, vărsături, cefalee;
- Perioada de stare: febră, enantem ± ciclu lingual, exantem caracteristic;
- Perioada de convalescenţă: limbă lăcuită, descuamare, semnul Grozovici-Pastia.

6.3. Date de laborator:

- Hemograma: leucocitoză cu neutrofilie;
- Sindrom inflamator biologic prezent: VSH crescut, Proteina C reactivă pozitivă, fibrinogen crescut;
- Exudatul faringian evidenţiază *Streptococul β-hemolitic de grup A, C sau G*;
- Când poarta de intrare este extrafaringiană, streptococul poate fi izolat de la alt nivel, prin culturi;
- Probele biochimice sanguine (uree, creatinină, transaminaze) pot fi uşor modificate în formele severe de boală;
- Examenul sumar de urină poate fi şi el modificat în unele cazuri;

7. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferențial al scarlatinei trebuie efectuat cu:

7.1. Exantemul scarlatiniform din unele boli virale:

- Rubeola;
- Rujeola;
- Enteroviroze (ECHO, Coxsackie);
- Adenoviroze;
- Mononucleoza infecţioasă;
- Hepatita acută virală la debut;

7.2. Erupţia alergică scarlatiniformă:

- Postmedicamentoasă: sulfamide, β-lactamine, aspirina, etc.;
- Post-înţepătură de insecte;
- Post-iradiere, expunere prelungită la soare;
- Dermatite de contact (substanţe chimice iritante);

7.3. Infecţia sistemică stafilococică:

- „*Scarlatina stafilococică*": febră, erupţie scarlatiniformă, vărsături, existenţa unui focar stafilococic, absenţa enantemului şi a ciclului lingual;

- *Sindromul şocului toxic stafilococic* (TSS): febră, hipotensiune arterială, erupţie scarlatiniformă, insuficienţă multiplă de organ (hepatică, renală, cardiacă, comă, convulsii, CID);

7.4. **Boala Kawasaki:** febră, edeme ale extremităţilor, adenopatii generalizate, afectare cardiacă, hiperemie conjunctivală şi exantem scarlatiniform.

8. COMPLICAŢII

Complicaţiile scarlatinei sunt similare cu cele ale oricărei infecţii streptococice. Ele se pot clasifica în funcţie de momentul apariţiei în: complicaţii precoce, medii şi tardive.

8.1. Complicaţiile precoce (toxice) sunt consecinţa eliberării în organism a unei cantităţi crescute de eritrotoxină. Ele apar în perioada de stare a bolii prin mecanism toxic direct la nivelul organelor ţintă şi se manifestă clinic prin:

- *Erupţia hemoragică;*
- *Hepatita toxică* este evidenţiată prin creşteri ale valorilor transaminazelor (ALT) şi uneori ale nivelului bilirubinei serice directe. La examenul clinic obiectiv decelăm o uşoară hepatomegalie sensibilă la palpare (± splenomegalie) şi rareori icter sclerotegumentar însoţit de urini hipercrome;
- *Nefrită toxică* se manifestă prin albuminurie, hematurie şi leucociturie, ca urmare a afectării vaselor glomerulare. Tabloul clinic cuprinde edeme ale membrelor inferioare, HTA, hematurie;
- *Miocardita toxică* este decelată clinic prin dispnee, tulburări de ritm cardiac, fatigabilitate, hipotensiune arterială. Paraclinic apar modificări ale traseului EKG, iar biologic se decelează o creştere a nivelului seric al enzimelor cardiace (AST, LDH, CK, CK-MB);
- *Encefalita toxică* se manifestă clinic prin cefalee, vărsături, convulsii, comă;
- *Artrita toxică* este caracterizată prin artralgii şi discrete tumefacţii la nivelul articulaţiilor, extremităţilor, care apar precoce în faza acută a bolii (spre deosebire de RAA, unde apare tardiv) şi sunt reversibile la tratamentul antiinfecţios;
- *Şocul toxic* se produce ca urmare a afectării mai multor organe şi sisteme de către eritrotoxina streptococică. Dacă nu se intervine prompt cu un tratament adecvat, evoluţia şocului toxic este severă către deces.

8.2. Complicaţiile medii (septice) se produc ca urmare a multiplicării streptococului la nivelul porţii de intrare, cu constituirea unui focar septic, care se poate extinde locoregional cu apariţia unor complicaţii septice în sfera ORL. De la focarul septic poate apărea o diseminare sanguină, cu producerea de infecţii streptococice la distanţă. Complicaţiile septice care pot apărea în scarlatină sunt:

- *Infecţii locoregionale de vecinătate:* adenite şi adenoflegmoane regionale (subangulomandibulare sau laterocervicale), flegmon periamigdalian, flegmon retrofaringian, flegmon de planşeu bucal, otite, oto-mastoidite supurate, sinuzite.
- *Infecţii la distanţă (metastaze septice):* pneumonii, abcese pulmonare, meningite, artrita septică, osteomielită etc. Aceste complicaţii sunt foarte rare şi apar de obicei la pacienţi taraţi (imunodeprimaţi, diabetici, pacienţi aflaţi sub tratamente imunosupresoare etc.).

8.3. Complicaţiile tardive (imunologice, alergice) apar după aproximativ 3 săptămâni de la debutul bolii, se produc prin mecanisme imunologice (depunere de complexe antigen-anticorp) şi se datorează similitudinii dintre unele ţesuturi umane şi antigenele streptococului. Complicaţiile tardive ale scarlatinei sunt:

- *Reumatismul articular acut (RAA)* se manifestă clinic prin febră, artralgii, poliartrită migratorie, eritem marginat, cardită, coree, noduli subcutanaţi. Biologic, RAA se caracterizează prin sindrom inflamator biologic (VSH crescut, Proteina C reactivă crescută, fibrinogen crescut), titrul ASLO crescut, modificări EKG, modificări ale sumarului de urină. Deseori sunt prezente numai o parte dintre semnele şi simptomele de mai sus, rezultând sindroamele poststreptococice minore, care sunt mult mai des întâlnite azi, dar mult mai greu de diagnosticat.
- *Glomerulonefrita poststreptococică difuză* se manifestă clinic prin febră, hematurie, edeme, HTA, iar biologic prin titru ASLO crescut, sindrom inflamator biologic prezent, sumar de urină modificat. Mecanismul patogenic prin care apare glomerulonefrita poststreptococică difuză este reprezentat de depunerea de complexe imune antigen-anticorp la nivelul vaselor glomerulare.

- *Eritemul nodos* este o vasculită care survine ca urmare a depunerii complexelor imune antigen-anticorp la nivelul vaselor din piele şi ţesutului subcutanat şi se manifestă clinic prin prezenţa unor noduli subcutanaţi, eritematoşi, dureroşi, localizaţi la nivelul feţei de extensie a membrelor, în special la nivelul gambelor.
- *Purpura Henoch-Shönlein* are la bază acelaşi mecanism imun şi se manifestă clinic prin purpură la nivelul membrelor inferioare însoţită de artralgii, dureri abdominale şi afectare renală.

9. TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în scarlatină sunt: scurtarea evoluţiei clinice a bolii; reducerea duratei de contagiozitate a bolnavului; prevenirea complicaţiilor septice (adenite, mastoidite, etmoidite, abcese, celulite); prevenirea glomerulonefritei acute post streptococice; prevenirea reumatismului articular acut.

Scarlatina face parte din grupul bolilor infecţioase de grup A, care necesită internare obligatorie, declarare epidemiologică nominală şi izolare în spital de minim 7 zile.

9.1. Tratament igieno-dietetic

- Izolare şi repaus la pat în spital cel puţin 7 zile;
- Regim alimentar lacto-hidro-zaharat pe perioada acută a bolii;

9.2. Tratament etiologic (10 zile)

- Pentru pacienţii care nu sunt alergici la Penicilină, tratamentul de elecţie a rămas cu **Penicilina G** injectabil (de preferat), sau **Penicilina V** oral, timp de 10 zile. Dozele de Penicilină recomandate sunt:
  - Copil: Penicilina G injectabil 50.000 UI/Kgc/zi, i.m. sau i.v, în 3–4 prize / zi sau Penicilina V per os, 100.000 UI/Kgc/zi, în 3 – 4 prize /zi, cu o oră înainte de masă sau la 2–3 ore după mese.
  - Adult: Penicilina G sau V, 3 – 6 milioane U.I/zi, în 3 – 4 prize/zi.
  - O variantă de tratament utilizată din ce în ce mai rar este cea cu **Benzatin Penicilina** (Moldamin) - penicilina retard, care se administrează intramuscular profund, doza fiind de:
    - 600.000 U.I, i.m. la copilul cu G < 25 Kg;
    - 1.200.000 U.I, i.m. la copilul cu G > 25 Kg şi adult.
- În caz de alergie la Penicilină se pot utiliza alte antibiotice active pe *Streptococul β-hemolitic* de grup A. Astfel se pot folosi:
  - Macrolide (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina), per os, 10 zile.
  - Clindamicina, per os, 10 zile
  - Cefalosporine de generaţia a II-a, per os, 10 zile.

9.3. Tratament simptomatic:

- Antitermice: Paracetamol (nu aspirină)
- Antiinflamatorii: Ibuprofen
- Antialgice: Metamizol

9.4. Tratamentul patogenic este rezervat de obicei formelor severe de boală (toxice) şi sindromului şocului toxic streptococic:

- Internare în secţie de terapie intensivă
- Corticoterapie: Dexametazona 0,5 mg/kgc/zi
- Gamaglobuline standard, de administrare intravenoasă.

9.5. Monitorizarea clinică şi biologică a pacientului cu scarlatină trebuie făcută pentru o perioadă de minimum 3 săptămâni, iar în cazul apariţiei complicaţiilor tardive monitorizarea va continua atât cât este necesar. Se recomandă monitorizarea săptămânală a examenului sumar de urină, TA, markerilor de inflamaţie, titrului ASLO, la care se adaugă examenul clinic general şi EKG.

10. PROFILAXIE

Datorită riscului crescut de complicaţii, uneori severe, infecţiile cu *Streptococ β-hemolitic de grup A* sunt afecţiuni care beneficiază de o **profilaxie specifică**:

- Bolnavul cu scarlatină se internează obligatoriu în spital;
- Izolarea bolnavului în spital durează minim 7 zile;

- Declarare nominală a cazului de boală în vederea realizării anchetei epidemiologice în focar, pentru a descoperi sursa de infecţie;
- Tratarea bolnavilor cu antibiotic minim 7 zile, urmând ca reintrarea acestora în colectivitate să se facă după 2 săptămâni de la externare din spital, cu exudatul faringian negativ pentru Streptococ;
- Pentru contacţii pacientului cu scarlatină se recomandă chimioprofilaxie cu Penicilină V per os (5 – 7 zile), urmărire clinică şi biologică atentă (exudat faringian, examen sumar de urină);
- Igiena colectivităţilor: testarea periodică a personalului de îngrijire si didactic (exudat faringian).

Bibliografie

[1]. Dong H, X Dong H, Xu G, Li S, Song Q, Liu S, Lin H, et al. Beta-haemolytic group A streptococci emm75 carrying altered pyrogenic exotoxin A linked to scarlet fever in adults. *J Infect*. 2008 Apr. 56(4):261-7

[2]. Yang SG, Dong HJ, Li FR, Xie SY, Cao HC, Xia SC, et al. Report and analysis of a scarlet fever outbreak among adults through food-borne transmission in China. *J Infect*. 2007 Nov. 55(5):419-24

[3]. Brinker A. Scarlet Fever. *N Engl J Med*. 2017 May 18. 376 (20):1972.

[4]. Andrey DO, Posfay-Barbe KM. Re-emergence of scarlet fever: old players return?. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 Aug. 14 (8):687-9.

[5]. Park DW, Kim SH, Park JW, Kim MJ, Cho SJ, Park HJ, et al. Incidence and Characteristics of Scarlet Fever, South Korea, 2008-2015. *Emerg Infect Dis*. 2017 Apr. 23 (4):658-661.

[6]. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul. 13(3):470-511

[7]. Leslie DL, Kozma L, Martin A, Landeros A, Katsovich L, King RA, et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Oct. 47(10):1166-72.

[8]. Sandrini J, Beucher AB, Kouatchet A, Lavigne C. [Scarlet fever with multisystem organ failure and hypertrophic gastritis]. *Rev Med Interne*. 2009 May. 30(5):456-9.

[9]. Gómez-Carrasco JA, Lassaletta A, Ruano D. [Acute hepatitis may form part of scarlet fever]. *An Pediatr (Barc)*. 2004 Apr. 60(4):382-3. [Medline].

[10]. Güven A. Hepatitis and hematuria in scarlet fever. *Indian J Pediatr*. 2002 Nov. 69(11):985-6.

[11]. Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Toxic scarlet fever complicating cellulitis: early clinical diagnosis is crucial to prevent a fatal outcome. *New Microbiol*. 2004 Apr. 27(2):203-6.

[12]. Finnish Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis. *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine*. Feb 2 2007Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons.

[13]. Gidaris D, Zafeiriou D, Mavridis P, Gombakis N. Scarlet Fever and hepatitis: a case report. *Hippokratia*. 2008 Jul. 12(3):186-7.

[14]. Reddy UP, Albini TA, Banta JT, Davis JL. Post-streptococcal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 Jan-Feb. 16(1):35-6.

[15]. Wilson PF, Wannemuehler TJ, Matt BH. Invasive group A Streptococcus resulting in sepsis and abdominal wall abscess after adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2015 May. 125 (5):1230-2.

[16]. Warnier H, Depuis Z, Nyamugabo K, Desprechins B, Seghaye MC. [An rare complication of scarlet fever : invasive group A streptococcal infection with streptococcal toxic shock syndrome]. *Rev Med Liege*. 2017 Mar. 72 (3):132-137

[17]. Sanz JC, Bascones Mde L, Martín F, Sáez-Nieto JA. [Recurrent scarlet fever due to recent reinfection caused by strains unrelated to Streptococcus pyogenes]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jun-Jul. 23(6):388-9.

[18]. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009 Mar 24. 119(11):1541-51.

[19]. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Jul. 17(3):571-80, table of contents.

[20]. Bass JW. Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Oct. 10(10 Suppl):S43-9.

[21]. Derrick CW, Dillon HC. Erythromycin therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1976 Feb. 130(2):175-8.

[22]. Stock I. [Streptococcus pyogenes--much more than the aetiological agent of scarlet fever]. *Med Monatsschr Pharm*. 2009 Nov. 32(11):408-16; quiz 417-8.

Capitolul 17. RUJEOLA

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, As. Univ. Dr. Alina Orfanu

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Rujeola (pojarul) este o boală infecţioasă foarte contagioasă apărută la persoanele neimunizate anterior prin boală sau vaccinare, produsă de virusul rujeolic.

Termenul din limba engleză pentru rujeolă este *measles.*

2. ETIOLOGIE [1-4]

Virusul rujeolic este un virus cu ARN, care aparţine genului Morbilivirus, familia Paramyxoviridae. El are efect citopatic în culturile celulare, având proprietatea de a determina apariţia de celule gigante-multinucleate.

3. EPIDEMIOLOGIE [1-4]

Rujeola este o boală a cărei epidemiologie a fost mult modificată după introducerea vaccinării anti-rujeolice în programele naţionale de vaccinare a tot mai multe ţări, fapt care a condus la o scădere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii acestei boli. Rujeola este o boală endemo-epidemică cu izbucniri epidemice. Orice relaxare în programul naţional de vaccinare, va conduce la scăderea imunităţii colective şi la izbucnirea unei epidemii de rujeolă. Nivelul optim de imunitate colectivă, care previne apariţia unei epidemii de rujeolă este asigurat de o acoperire vaccinală antirujeolică de peste 95%.

3.1. Sursa de infecţie este strict umană, fiind reprezentată de omul bolnav de rujeolă cu forme tipice sau atipice; nu există purtător sănătos de virus rujeolic, iar cazurile asimptomatice sunt rare.

3.2. Calea de transmitere: este în majoritatea cazurilor respiratorie, prin picături Flugge, în special în timpul fazei catarale. Foarte rar transmiterea se face transplacentar.

3.3. Contagiozitatea este foarte ridicată, astfel încât 95% dintre persoanele neimunizate anterior prin boală sau vaccinare vor dezvolta boala dacă vin în contact cu un caz de rujeolă. Contagiozitatea este maximă în perioada catarală sau preeruptivă (cu 4 zile înainte de apariţia exantemului), când pacientul tuşeşte, strănută şi are conjunctivită. Bolnavul rămâne contagios până la sfârşitul primelor 5 zile din perioada eruptivă.

3.4. Receptivitatea este generală. Toţi subiecţii care nu au fost imunizaţi împotriva rujeolei prin boală sau prin vaccinare pot dezvolta rujeolă după un contact cu un bolnav de rujeolă. Nou-născuţii din mame imunizate sunt protejaţi până în jurul vârstei de 6-9 luni prin anticorpii antirujeolici proveniţi de la mamă, care traversează bariera placentară. Din cauza contagiozităţii înalte, cei mai afectaţi sunt copiii nevaccinaţi sau vaccinaţi incomplet. Grupele populaţionale la risc pentru forme severe şi complicate de rujeolă sunt: copiii sub vârsta de 1 an, adulţii cu vârsta peste 20 de ani şi imunodeprimaţii.

3.5. Imunitatea: imunitatea dobândită după boală este solidă şi durabilă, pentru toată viaţa în timp ce imunitatea obţinută prin vaccinare este epuizabilă în timp, motiv pentru care se recomandă un rapel de vaccin antirujeolic în jurul vârstei de 6 ani.

4. PATOGENIE (figura 1) [1-4]

Virusul pătrunde pe cale respiratorie, se multiplică la nivelul epiteliului respirator, fiind responsabil de apariţia catarului respirator, exprimat clinic prin rinoree, tuse, uneori crup rujeolic sau chiar bronşiolită. La acest nivel, virusul rujeolic produce leziuni ale mucoasei respiratorii şi o alterare a clearance-ului muco-ciliar, fapt care va favoriza apariţia complicaţiilor respiratorii prin suprainfecţie bacteriană.

După multiplicarea la nivel respirator, virusul ajunge în sânge determinând apariţia primei viremii cu virus rujeolic, prin intermediul căreia virusul va ajunge şi în ţesuturile limfoide din plămân şi din tubul digestiv. În aceste structuri, virusul rujeolic îşi continuă multiplicarea, putând produce catarul digestiv, determinând apariţia celui de-al 2-lea val viremic.

Ca urmare a viremiei cu virus rujeolic, apar elemente eruptive specifice rujeolei pe mucoase (enantem) şi pe tegumente (exantem):

- Semnul Koplick – este constituit din celule gigante multinucleate apărute în mucoasa jugală, în dreptul premolarilor
- Exantemul – are la bază un mecanism de hipersensibilitate de tip celular, declanşat în urma invaziei virale.

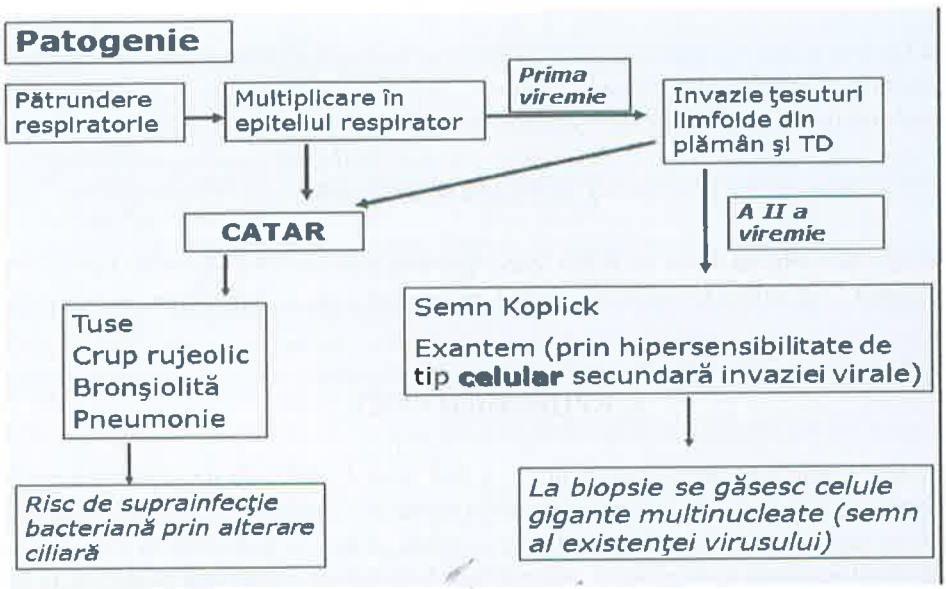


Figura 1. Patogenia în rujeolă (*slide curs boli infecţioase Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat*)

5. TABLOU CLINIC [1-4]

Rujeola este manifestă clinic în peste 90% din cazuri şi parcurge următoarele faze evolutive.

5.1. Incubaţia – are o durată relativ fixă de 10 zile.

5.2. Perioada pre-eruptivă (de invazie sau catarală) durează 3-4 zile şi este caracterizată clinic prin manifestări nespecifice: febră, frison, cefalee, curbătură.
În această perioadă sunt descrise următoarele manifestări clinice:

5.2.1. „Triplu catar" – tradus prin manifestări catarale (inflamatorii):

- Catar respirator, cu afectarea mucoasei întregului tract respirator, de la mucoasa nazală până la mucoasa bronhiilor şi uneori până la bronşiole şi alveolele pulmonare. Catarul respirator se manifestă clinic prin: rinoree, odinofagie, disfonie, tuse şi alte tulburări respiratorii.
- Catar conjunctival – manifestat clinic printr-o conjunctivită bilaterală, care conferă copilului aspectul caracteristic de „facies plâns".
- Catar digestiv – manifestat clinic prin greaţă, vărsături şi diaree.

5.2.2. Enantem

- Angină eritematoasă, cu aspectul tipic de angină virală.
- Picheteu hemoragic (leziuni peteşiale de mici dimensiuni) localizate pe mucoasa palatină.
- Semnul Koplick – este un semn patognomonic pentru rujeolă şi constă în apariţia de mici leziuni albicioase (asemănătoare unor grăunţe de griş), localizate pe mucoasa jugală în dreptul premolarilor, care nu pot fi detaşate. Aceste leziuni sunt alcătuite din celule limfoide şi celule epitelioide gigante şi multinucleate, produse ca urmare a prezenţei virusului rujeolic în submucoasă, ele fiind acoperite de mucoasă. Acest semn apare de obicei precoce, cu 2-3 zile înaintea exantemului şi dispare odată cu apariţia erupţiei cutanate, lăsând în loc nişte mici ulceraţii, numite "rest de Koplick".

5.2.3. Manifestări neurologice

- Încă din perioada de invazie, pot apărea fenomene neurologice de tipul: iritabilitate, cefalee sau chiar fenomene de tip encefalitic. Manifestările neurologice sunt mai frecvent semnalate la adult.

5.3. Perioada de stare sau perioada eruptivă

Rujeola intră în perioada de stare odată cu apariţia erupţiei pe tegumente, cunoscută sub numele de exantem.

5.3.1. Caracteristicile erupţiei (exantemului) din rujeolă:

- se extinde progresiv pe parcursul a 3 zile, având caracter descendent, după cum urmează: apare în prima zi la nivelul feţei şi gâtului, în a doua zi se extinde la nivelul trunchiului şi rădăcinii membrelor, iar în a treia zi afectează restul membrelor. Altfel spus, exantemul, din rujeolă "curge de sus în jos" şi se generalizează pe parcursul a 3 zile.
- este eritematoasă, cu aspect maculo-papulos, catifelată la pipăit;
- are tendinţă la confluare (morbiliformă), care lasă însă zone de tegument indemn, având un aspect "stropit;
- este nepruriginoasă;
- după 5 zile, erupţia începe să pălească;
- în convalescenţă erupţia trece printr-un stadiu de hiperpigmentare, care persistă până la 7 zile.

Rareori, în situaţii particulare, erupţia poate fi hemoragică, cianotică sau cu mici vezicule („morbili elevatum").

5.3.2. Poliadenopatie – este mai puţin evidentă decât cea din rubeolă

5.3.3. Manifestari respiratorii:

- crupul rujeolic,
- bronşiolita acută (sau catarul sufocant),
- pneumonia rujeoloasă

5.3.4. Manifestări neurologice: se pot accentua manifestările semnalate în perioada de invazie sau pot să apară semne caracteristice unei meningite virale (vezi capitolul meningite).

6. FORME CLINICE PARTICULARE [1-4]

6.1. Rujeola la adult este în general mai severă decât la copil şi asociază mai frecvent pneumonie rujeoloasă şi afectare hepatică, manifestată prin creşterea moderată a valorilor transaminazelor (ALT şi AST).

6.2. Rujeola la gravidă nu are acelaşi potenţial teratogen ca rubeola, însă dacă apare în primele 3 luni de sarcină poate uneori determina malformaţii, avort spontan sau moarte fetală in utero. Gravida are risc semnificativ mai mare de a dezvolta pneumonie rujeoloasă, care poate evolua spre insuficienţă respiratorie acută. În general, sarcina agravează evoluţia rujeolei, iar rujeola poate produce complicaţii importante evoluţiei sarcinii şi dezvoltării fătului.

6.3. Rujeola la imunodeprimat are o evoluţie extrem de severă, frecvent letală. În 80% din situaţii pacientul poate dezvolta pneumonie cu insuficienţă respiratorie acută, iar în 20% din cazuri poate dezvolta encefalită. În cazul imunodepresiei celulare severe, erupţia poate să lipsească.

6.4. Rujeola mitigată este forma uşoară de rujeolă care apare la subiecţii cu imunitate incompletă (vaccinare cu o singură doză, administrare de imunoglobuline standard polivalente în ultimele 3 luni sau copiii în primul an de viaţă care au anticorpi protectori de la mamă). Această formă de rujeolă se caracterizează printr-o incubaţie mai lungă (peste 20 de zile), erupţie discretă şi fugace, cu fenomene catarale minime şi complicaţii rare.

7. DIAGNOSTIC DE LABORATOR [1-4]

7.1. Date nespecifice de laborator:

- Absenţa sindromului inflamator biologic. Atunci când în rujeolă apare un sindrom inflamator biologic, suspectăm apariţia unei complicaţii prin suprainfecţie bacteriană.
- Hemograma arată un număr normal de leucocite sau leucopenie, cu tendinţă la limfomonocitoză
- Uneori, transaminaze moderat crescute, mai ales la adult

7.2. Diagnostic etiologic

7.2.1. Izolarea virusului rujeolic din secreţii respiratorii este laborioasă şi costisitoare, motiv pentru care nu se utilizează de rutină în practica medicală.

7.2.2. Testele serologice pentru evidenţierea anticorpilor anti-rujeolici sunt cele mai folosite în practica clinică curentă.

În prezent cele mai utilizate teste serologice sunt cele de tip ELISA, care pot diferenţia anticorpii antirujeolici de tip IgM de cei de tip IgG.

- Prezența anticorpilor antirujeolici de tip IgM semnifică infecția acută cu virus rujeolic și confirmă diagnosticul de rujeolă în prezent.

- Prezența anticorpilor antirujeolici de tip IgG arată existența unei imunizări împotriva rujeolei dobândite în trecut, fie după boală, fie după vaccinarea antirujeolică.

Testele serologice de tipul reacției de fixare a complementului (RFC) sau de hemaglutino-inhibare (HAI), care identifică anticorpii totali anti-rujeolă (fără a putea diferenția anticorpii de tip IgM de cei IgG) nu se mai utilizează în prezent în practica clinică.

☒ IgM anti- virus rujeolic = **rujeolă**
IgG anti-virus rujeolic = **imunizare anterioară împotriva virusului rujeolic**

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL (tabel 1) [1-4]

Tabelul 1. Diagnostic diferențial în rujeolă
(slide curs pentru studenți, Conf. Dr. Cristina Popescu-nepublicat)

a. Cu alte boli virale cu exantem	b. Cu alte boli cu exantem
❒ Rubeola ❒ Roseola infantum (infecție cu herpes virus 6) ❒ Megaleritem epidemic (infecție cu parvovirus) ❒ Enteroviroze ❒ Mononucleoza infecțioasă (infecție cu EBV) ❒ Adenoviroze ❒ Primoinfecția HIV	❒ Ricketsioze ❒ Sifilis secundar ❒ Leptospiroza ❒ Sepsis stafilococic ❒ Alergodermie

9. COMPLICAȚII (figura 2) [1-5]

Rujeola este considerată o infecție anergizantă, care produce un grad de imunodepresie (ID), fapt ce va crește receptivitatea pacientului la alte infecții în convalescența rujeolei.

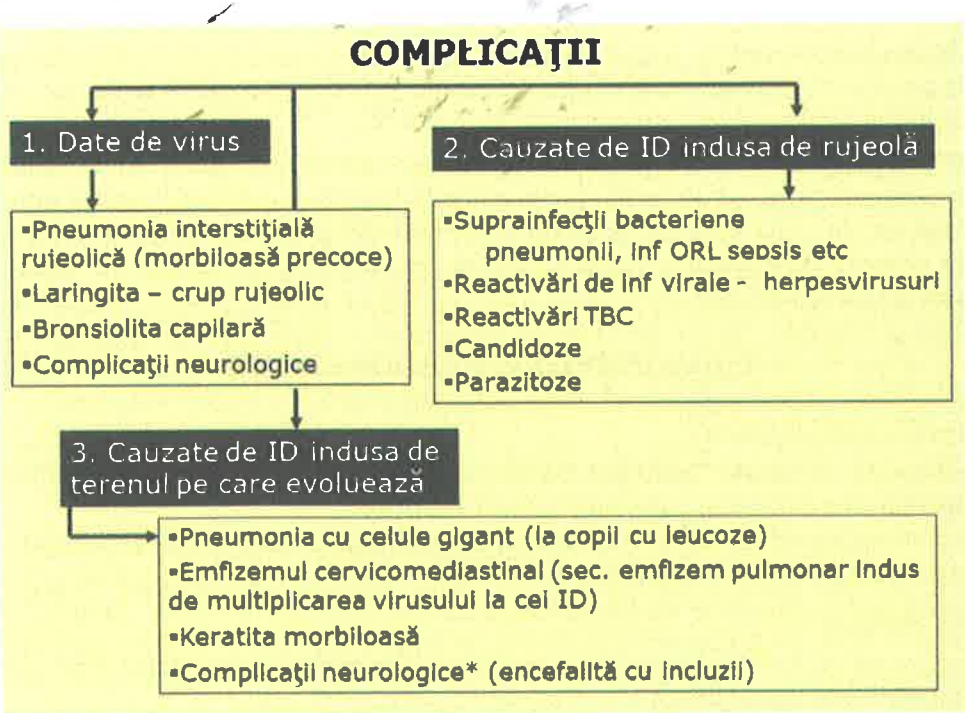


Figura 2. Complicații în rujeolă
(slide curs boli infecțioase Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat)

Complicaţiile rujeolei pot fi împărţite în următoarele categorii:

a. Complicaţii produse de virusul rujeolic:

- ❒ Pneumonia interstiţială rujeolică (morbilioasă precoce)
- ❒ Laringita – crup rujeolic
- ❒ Bronşiolita capilară
- ❒ Meningita acută
- ❒ Encefalita acută rujeoloasă

b. Complicaţii specifice terenului imunodeprimat pe care evoluează rujeola:

- ❒ Pneumonia cu celule gigant, observată la copii cu leucoze
- ❒ Emfizemul cervicomediastinal, secundar emfizemului pulmonar indus de multiplicarea virusului rujeolic, la pacienţii imunodeprimaţi
- ❒ Keratita morbilioasă
- ❒ Complicaţii neurologice - encefalita cu incluzii, care are patogenie mixtă: invazie virală şi mecanism autoimun.

c. Complicaţii cauzate de imunodepresia indusă de rujeolă

- ❒ Suprainfecţii bacteriene: pneumonii, infecţii ORL (otite, sinuzite, angine), sepsis etc. Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt: *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. aureus, H. Influenzae*.
- ❒ Reactivarea unor infecţii virale, cum ar fi reactivarea infecţiilor latente cu herpesvirusuri (HSV 1, HSV 2, VZV)
- ❒ Reactivarea TBC
- ❒ Candidoze
- ❒ Parazitoze

d. Complicaţiile neurologice [1, 5] sunt foarte severe şi uneori invalidante. Cea mai severă dintre complicaţiile neurologice ale rujeolei este encefalita, care poate fi clasificată în funcţie de momentul apariţiei şi de mecanismul patogenic al acesteia în:

- ❒ **Encefalita acută primară** apare precoce, încă din timpul evoluţiei rujeolei şi are ca şi mecanism esenţial de producere - invazia virală la nivelul sistemului nervos central (SNC). Este o complicaţie relativ rară, estimată la 1-3 cazuri de encefalită acută/1000 cazuri de rujeolă. Detecţia virusului rujeolic în LCR este o dovadă a mecanismului de producere a acestui tip de encefalită acută. Evoluţia este severă, cu o mortalitate de 10-15% şi cu un risc de 25% pentru sechele neurologice severe post-encefalitice. Deoarece nu există un antiviral activ pe virusul rujeolic, tratamentul acestui tip de encefalită este doar simptomatic.
- ❒ **Encefalita acută post-rujeolică** este produsă prin mecanism autoimun, având drept *trigger* infecţia cu virus rujeolic. Acest tip de encefalită apare mai târziu decât encefalita acută primară, de obicei în primele 30 de zile după rujeolă. Uneori este greu de diferenţiat encefalita acută primară de encefalita post-rujeolică, însă nivelul mare de anticorpi antirujeolici din ser şi din LCR semnifică un mecanism predominant imunologic. Anticorpii anti-rujeolici distrug mielina din SNC producând disfuncţii grave. Tratamentul în această formă de encefalită este patogenic şi constă în corticoterapie asociată eventual cu imunoglobuline standard. Evoluţia este mai bună decât în encefalita primară, însă se raportează o letalitate de 5% la copii şi 25% la adulţi. Din păcate, pacienţii cu encefalită post-rujeolică aparent complet vindecaţi, pot dezvolta sechele neurologice (deficit de atenţie sau tulburări de comportament), care pot să apară până la 3 ani post-encefalită.
- ❒ **Encefalita cu incluzii** este o formă de encefalită care apare mai ales la copiii imunodeprimaţi, ea putând surveni în primul an după rujeolă. Acest tip de encefalită se caracterizează prin alterarea statusului mental, deficite motorii şi convulsii. Copiii cu imunodepresie celulară pot dezvoltă acest tip de encefalită, dar din păcate deseori rujeola rămâne nediagnosticată în faza acută, deoarece erupţia poate lipsi la aceşti pacienţi. Examenul LCR poate arăta discretă pleiocitoză şi o creştere a proteinorahiei. În LCR se decelează titruri mari de anticorpi anti-rujeolici, iar în biopsia cerebrală se poate identifica ARN de virus rujeolic prin tehnica PCR, ca semn al persistenţei virusului la acest nivel. Evoluţia este foarte gravă, cu o mortalitate de 75%. Tratamentul este de regulă suportiv, deoarece nu există un antiviral activ pe virusul rujeolic. S-a încercat terapia cu ribavirină, care nu şi-a dovedit eficienţa.
- ❒ **Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)** este o formă foarte rară de encefalită, estimându-se 1 caz PESS / 25.000 de cazuri de rujeolă, fiind însă mai frecventă la copiii care fac rujeolă sub vârsta de 1 an, la care se estimează 1 caz PESS /5.500 cazuri de rujeolă. Simptomatologia specifică PESS apare la mare distanţă de episodul acut de rujeolă, survenind de obicei la mai mult de 6 ani după rujeolă. Tabloul clinic constă în deteriorarea progresivă a stării de conştienţă, deficite motorii progresive, convulsii, iar în timp se instalează coma. PESS este o formă de encefalită care evoluează invariabil către deces, acesta

survenind de obicei în primii 3 ani de la debutul clinic. Diagnosticul se confirmă prin prezența unor titruri înalte de anticorpi anti-rujeolici în LCR, iar examinarea RMN în dinamică arată progresia leziunilor, care afectează structuri din ce în ce mai profunde, inclusiv trunchiul cerebral. Tratamentul este din păcate exclusiv simptomatic și suportiv. S-a încercat terapie cu interferon și ribavirină, însă fără succes. Toate cazurile diagnosticate și raportate până în prezent s-au soldat cu decesul pacientului.

10. TRATAMENT [1-4]

Nu există terapie etiologică în rujeolă, deoarece până în prezent nu a fost descoperit un antiviral activ pe virusul rujeolic. S-a încercat utilizarea ribavirinei, dar nu a fost dovedită eficiența acesteia în rujeolă. Terapia în rujeolă este în principal simptomatică (antipiretică, antialgică). În encefalita acută postrujeolică se recomandă terapie cortizonică, asociată sau nu cu imunoglobuline standard.

Pentru complicațiile rujeolei survenite prin suprainfecție bacteriană (pneumonii, bronhopneumonii, sinuzite, otite, sepsis), trebuie efectuate prelevări de produse patologice înainte de inițierea antibioticoterapiei (hemoculturi, spută, secreție otică etc), în vederea identificării bacteriei implicate și a sensibilității acesteia la antibiotice. Antibioticoterapia de primă intenție va fi inițiată în funcție de etiologia probabilă a infecției respective, urmând ca după sosirea rezultatelor culturilor și antibiogramelor, antibioticoterapia să fie ajustată (a se vedea capitolele Pneumonii, Otite, Sinuzite, Sepsis).

11. PROFILAXIE [1-4]

11.1. Profilaxia nespecifică, constă în izolarea pacientului cu rujeolă timp de 5 zile de la debutul exantemului și supravegherea clinică a contacților.

11.2. Profilaxia specifică:

11.2.1. Imunizare pasivă a contacților de rujeolă, care constă în administrarea de imunoglobuline standard 0,3ml/kg (0,5ml/kg la ID) este actualmente o metodă profilactică rareori utilizată, fiind rezervată contacților nevaccinați, care riscă să dezvolte forme severe de rujeolă: copii imunodeprimați, copiii subnutriți și cu multiple patologii asociate, gravidele, sugarii sub vârsta de 6 luni. Pentru a fi eficientă, adminstrarea de imunoglobuline standard trebuie efectuată în primele 3 zile de la contactul infectant. Din păcate, imunizarea pasivă asigură o protecție de scurtă durată (30 de zile), motiv pentru care, pentru a obține o imunizare de lungă durată, va fi necesară vaccinarea antirujeolică ulterioară. Protecția oferită de imunizarea pasivă nu va împiedica întotdeauna apariția bolii, dar, dacă aceasta apare, va imbrăca o formă ușoară (rujeola mitigată).

11.2.2. Imunizarea activă prin vaccinarea antirujeolică.

- Vaccinul antirujeolic este un vaccin cu virus viu atenuat, care asigură o protecție postvaccinală de 90-95%.
- În România, vaccinarea antirujeolică a fost introdusă în programul național de vaccinare începând din anul 1976, fiind recomandată tuturor sugarilor în jurul vârstei de 1 an. Schema recomandată inițial a constat într-o singură doză, ulterior adăugându-se necesitatea unui rapel în jurul vârstei de 6 ani. Actualmente, în programul național de vaccinare din România se utilizează vaccinul trivalent anti-rujeolă-rubeolă-oreion (ROR sau MMR), toate cele 3 valențe conținând virus viu atenuat.
- Schema actuală de vaccinare antirujeolică cu ROR constă în adminstrarea intramusculară sau subcutanată a 2 doze: prima doză în jurul vârstei de 1 an, urmată de un rapel la vârsta de 6-7 ani (la intrarea la școală). Prima doză de vaccin nu ar trebui efectuată înaintea vârstei de 9 luni, cu excepția situațiilor în care există o epidemie de rujeolă.
- Fiind un vaccin cu virus viu atenuat, vaccinul antirujeolic este contraindicat în sarcină și la imunodeprimați.
- Reacțiile adverse raportate sunt minime și tranzitorii, rezumându-se în majoritatea cazurilor la reacții locale la locul injectării (durere, edem). Rareori se citează febră sau apariția unei erupții rujeoliforme postvaccinale. Numeroase studii științifice aprofundate au infirmat existența vreunei legături de tip cauză-efect între vaccinarea antirujeolică și autism. Această teorie lansată cu mult timp în urmă nu are nici o bază științifică.
- Vaccinarea antirujeolică utilizată în primele 72 de ore după contactul cu un bolnav de rujeolă poate preveni apariția bolii, sau daca aceasta apare, va imbrăca o formă ușoară (mitigată).

12. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC [1-4]

Rujeola este o boală infecto-contagioasă care poate evolua cu importante complicații, unele soldate cu sechele pe termen lung și de asemenea poate conduce la decesul pacientului.

Bibliografie

[1]. Cristina Popescu - Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI Medicina Generala (prezentare powerpoint)-nepublicat
[2]. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser.Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.(2015) ISBN: 13-978-1-4557-4801-3.Elsevier Saunders: 1967-1972.
[3]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.Pilly Maladies infectieuses tropicales (2016). 25 Édition: 428-429.
[4]. Mircea Chiotan. Boli infecţioase , Editura Naţional , Bucureşti, 2006:151-156.
[5]. Fisher DL, Defres S, Solomon T - Measles-induced encephalitis, Q J Med 2015; 108:177–182

Mulțumiri:
La redactarea acestui capitol a contribuit și Dr. Alexandra Cireșă, medic rezident boli infecțioase, INBI „Prof Dr. Matei Balș" București

Nota autorilor
Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Dr. Cristina Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în acest domeniu, cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infectioase.

Capitolul 18. RUBEOLA

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu, As. Univ. Dr. Anca Leuştean

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Rubeola (pojărelul) este o boală infecţioasă apărută la persoanele neimunizate anterior prin boală sau vaccinare, produsă de virusul rubeolic. Termenul din limba engleză pentru rubeolă este *Rubella*.

2. ETIOLOGIE [1-4]

Virusul rubeolic este un virus ARN, care aparţine genului Rubivirus, familia Togaviridae.

3. EPIDEMIOLOGIE [1-4]

Rubeola apare sporadic sau în mici focare epidemice. La interval de 6-9 ani apar valuri epidemice mici, iar la interval de 30 de ani pot apărea valuri epidemice mari. Epidemiologia acestei boli s-a modificat mult după introducerea vaccinării anti-rubeolice. În epoca prevaccinare antirubeolică, vârsta cea mai afectată era cuprinsă între 5-9 ani, astfel încât până la vârsta de 30 de ani, 95% din populaţie era imunizată prin boală, fapt dovedit de prezenţa anticorpilor anti-rubeolici de tip IgG. În epoca post-vaccinare s-a produs o scădere semnificativă a morbidităţii prin rubeolă. Se estimează că pentru a asigura o imunitate colectivă optimă, care să poată preveni apariţia epidemiilor, este nevoie ca rata acoperirii vaccinale anti-rubeolice să fie de peste 80-85%.

Este greu de apreciat morbiditatea prin rubeolă din cauza procentului mare de forme inaparente clinic (30-50%).

3.1. Sursa de infecţie este strict umană, fiind reprezentată de omul bolnav cu forme clinic aparente sau inaparente de boală, dar şi nou-născutul cu rubeolă congenitală care excretă virusul rubeolic prin urină şi prin secreţiile respiratorii timp de 6 luni – 12 luni (până la deces). Nu există purtători sănătoşi de virus rubeolic.

3.2. Calea de transmitere este aeriană, prin picături Flugge. Când gravida face rubeolă în timpul sarcinii, infecţia se poate transmite vertical de la mamă la făt, pe cale transplacentară.

3.3. Receptivitatea este generală. Orice subiect care nu a fost imunizat antirubeolic (prin boală sau prin vaccinare) şi care vine în contact cu un pacient cu rubeolă este la risc să dezvolte boala. Nou-născutul din mame imunizate anti-rubeolic este protejat împotriva rubeolei până în jurul vârstei de 9 luni, de către anticorpii anti-rubeolici moşteniţi de la mamă.

3.4. Contagiozitatea rubeolei este mai mică decât a rujeolei, însă este greu de apreciat corect din cauza ratei mari de infecţii inaparente sau cu simptomatologie nespecifică, aceasta fiind estimată la 30-50%.

3.5. Imunitatea dobândită după boală este solidă şi de lungă durată, fiind posibile reinfecţii infraclinice, însă fără viremie şi fără risc teratogen. Imunitatea dobândită după vaccinarea antirubeolică este epuizabilă în timp, existând riscul de reinfecţie, dar fără viremie, fapt obiectivat prin creşterea titrului de anticorpi.

4. PATOGENIE [1-4] (figura 1)

Virusul rubeolic pătrunde pe cale respiratorie, se multiplică la nivelul mucoasei nazofaringelui, de unde determină viremie, acest proces având loc cu o săptămână înaintea apariţiei erupţiei. Virusul rubeolic are tropism pentru ţesutul limfatic, astfel încât prin stimularea producerii de plasmocite va determina apariţia poliadenopatiilor. Concomitent se declanşează un răspuns imun specific, se formează complexe Ag-Ac, care se depun în ţesutul cutanat, fapt care va determina apariţia erupţiei. Virusul este excretat prin urină, secreţii conjunctivale şi secreţii genitale, iar viremia dispare în momentul apariţiei erupţiei.

Patogenie:

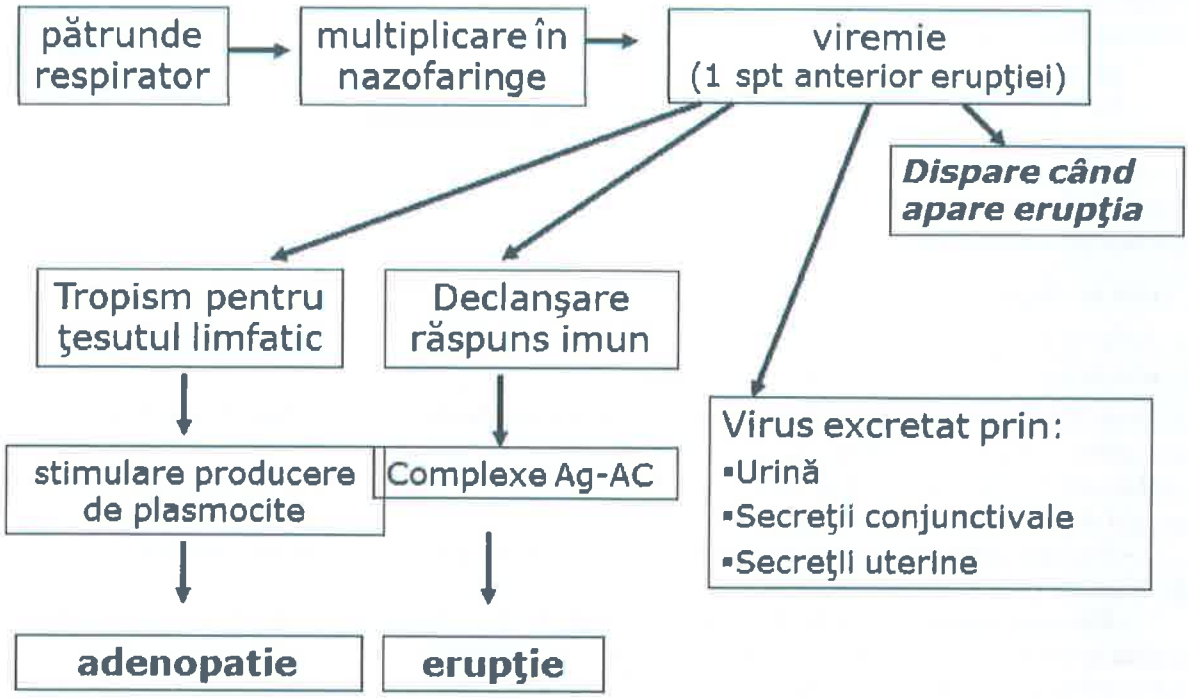


Figura 1. Patogenia în rubeolă
(*slide curs pentru studenţi Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat*)

5. TABLOU CLINIC [1-4]

5.1. Incubaţia în rubeolă este variabilă, având o durată cuprinsă între 14-21 de zile.

5.2. Perioada de invazie sau pre-eruptivă este de scurtă durată (2-3 zile) şi constă în manifestări clinice nespecifice: febră, rinoree, astenie fizică, stare generală influenţată. Poliadenopatia apare încă din perioada pre-eruptivă, este generalizată, bilaterală, simetrică, fiind însă mai evidentă la nivel occipital, retro şi submastoidian, precum şi latefocervical. Deseori, adenopatiile sunt importante, fiind uneori vizibile ca nişte mărgele între mastoide şi clavicule. Ganglionii sunt mobili şi sensibili la palpare. Adenopatiile apar cu o săptămână anterior erupţiei şi pot persista timp de câteva săptămâni după boală, fiind astfel primul semn care apare şi ultimul semn care dispare în rubeolă. De aceea, rubeola trebuie întotdeauna evocată în cadrul diagnosticului diferenţial al poliadenopatiei, putându-se spune "erupţie cu adenopatie rubeolă trebuie să fie" (după Prof. Dr. Mircea Angelescu).

5.3. Perioada de stare sau eruptivă începe odată cu apariţia exantemului (erupţie pe tegumente) şi a enantemului (erupţie pe mucoase).
Exantemul din rubeolă se caracterizează prin:

- Este inconstant, existând şi forme de rubeolă fără erupţie
- Este fugace, putând trece neobservat în cursul nopţii; alteori persistă 2-3 zile
- Este micromaculopapulos, fără tendinţă la confluare
- Este catifelat
- Este mai puţin eritematos decât în rujeolă, fiind roz *"ca floarea de piersic"*
- Este nepruriginos
- Apare mai întâi la nivelul feţei şi trunchiului şi se generalizează rapid, în maxim 24 de ore.

Enantemul din rubeolă se caracterizează prin apariţia petelor Forscheimer pe mucoasa palatină (pete roz).
Conjunctivita este rareori observată în rubeolă, dar atunci când este prezentă creează probleme de diagnostic diferenţial cu rujeola.
Adenopatiile persistă până la câteva săptămâni după dispariţia erupţiei.
În perioada de stare pot apărea artralgii sau chiar artrite.

6. DIAGNOSTIC DE LABORATOR [1-4]

6.1. Teste de laborator nespecifice

Modificările hemogramei observate în rubeolă sunt:

- un număr de leucocite normal sau leucopenie cu limfomonocitoză, aşa cum se întâmplă de obicei în infecţiile virale;
- plasmocitoză şi hiperbazofilie;
- trombocitopenie, uneori severă, aceasta reprezentând o complicaţie a rubeolei.

Sindromul inflamator biologic este de obicei absent în rubeolă. Atunci când apare, suspectăm apariţia unei complicaţii prin suprainfecţie bacteriană.

6.2. Teste de diagnostic etiologic

6.2.1. Izolarea virusului rubeolic din secreţii respiratorii sau urină este laborioasă şi costisitoare, motiv pentru care nu se utilizează de rutină în practica medicală.

6.2.2. Testele serologice pentru evidenţierea anticorpilor anti-rubeolici sunt cele mai folosite în practica clinică curentă pentru confirmarea diagnosticului de rubeolă.

În prezent cele mai utilizate teste serologice sunt cele de tip ELISA, care pot diferenţia anticorpii antirubeolici de tip IgM de cei de tip IgG.

- Prezenţa anticorpilor antirubeolici de tip IgM semnifică infecţia acută cu virus rubeolic şi confirmă diagnosticul de rubeolă în prezent.
- Prezenţa anticorpilor antirubeolici de tip IgG arată existenţa unei imunizări împotriva rubeolei dobândite în trecut, fie după boală, fie după vaccinarea antirubeolică.

Testele serologice de tipul reacţiei de fixare a complementului (RFC) sau de hemaglutino-inhibare (HAI), care identifică anticorpii totali anti-rubeolă (fără a putea diferenţia anticorpii de tip IgM de cei IgG) nu se mai utilizează în prezent în practica clinică.

Deoarece erupţia din rubeolă poate să fie confundată cu erupţia din multe alte infecţii virale, diagnosticul de certitudine în rubeolă trebuie confirmat prin teste serologice specifice. Acestea sunt de asemenea indicate atunci când se face un bilanţ biologic pentru elucidarea etiologiei unei poliadenopatii, chiar şi atunci când erupţia lipseşte.

Testele serologice pentru rubeolă sunt recomandate la femeia de vârstă fertilă, la care absenţa anticorpilor IgG anti-rubeolă arată că există riscul de infecţie cu virus rubeolic în timpul unei viitoare sarcini.

Testele serologice sunt recomandate de asemenea la femeia aflată în primul trimestru de sarcină, în cazul în care ea nu a fost testată anterior sarcinii pentru rubeolă sau atunci când la o testare anterioară sarcinii anticorpii de tip IgG anti-virus rubeolic au fost absenţi, ceea ce arată că este receptivă la a face rubeolă în cazul în care vine în contact cu un bolnav de rubeolă în timpul sarcinii.

☒ IgM anti- virus rubeolic = **rubeolă**
IgG anti-virus rubeolic = **imunizare anterioară împotriva virusului rubeolic**

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL [1-4] (tabelul 1)

Tabelul 1. Diagnostic diferenţial în rubeolă
(slide curs pentru studenţi Conf. Dr. Cristina Popescu-nepublicat)

Al erupţiei	Al adenopatiei
- rujeola, - scarlatina, - roseola infantum (HHV 6), - megaleritem epidemic (parvovirus B19), - mononucleoză infecţioasă, - enteroviroze (ECHO, Coxsackie), - primoinfecţie HIV - sifilis secundar - alergodermie	**adenopatii de cauză infecţioasă**: - virale: mononucleoza infecţioasă, primo-infecţia cu CMV, infecţie cu HIV, adenoviroze; - bacteriene – sifilis secundar, tuberculoză, bruceloză; - parazitare – toxoplasmoză; **adenopatii de cauză non-infecţioasă:** - leucemii, limfoame, - sarcoidoză, - lupus eritematos sistemic, - boala serului

8. COMPLICAŢII [1-4]

Rubeola este o infecţie cu evoluţie rapid autolimitantă, care are mult mai puţine complicaţii decât rujeola. Singura categorie de pacienţi la care infecţia acută cu virus rubeolic poate avea implicaţii majore este reprezentată de femeia gravidă, fapt datorat efectului teratogen al virusului rubeolic.
Complicaţiile care pot apărea în rubeolă sunt:

8.1. Artrita rubeolică apare mai ales la adolescenţi şi adulţi, în special la femei şi afectează mai ales articulaţiile mici ale mâinilor, manifestându-se de obicei prin artralgii, acestea fiind rareori însoţite de fenomene inflamatorii. Artrita poate precede uneori erupţia şi are o evoluţie prelungită, de aproximativ o lună. Mecanismul de apariţie al artritei rubeolice este prin depunere de complexe imune circulante în sinovială sau prin invazie virală. Sunt descrise cazuri de artrită rubeolică izolată, fără alte elemente sugestive pentru rubeolă (fără febră şi fără exantem).

8.2. Purpura trombocitopenică apare rar, mai ales la copii şi debutează la distanţă de 10-15 zile după erupţie. Mecanismul de apariţie este mediat imunologic: apariţia de anticorpi anti-trombocitari; alterări vasculare datorate depunerii de complexe antigen-anticorp, care determină creşterea aderării trombocitelor, cu microtromboze şi risc de hemoragii.

8.3. Meningo-encefalita rubeolică este o complicaţie mai rar întâlnită decât în rujeolă (1 caz / 5.000 cazuri rubeolă), mecanismul de producere fiind mixt, atât prin invazia virală la nivelul SNC, cât şi prin mecanisme imunologice. Această complicaţie este descrisă mai ales la adult şi atunci când există şi componentă encefalitică are o letalitate cuprinsă între 20-50%. De obicei, meningoencefalita rubeolică nu lasă sechele neurologice.

9. TRATAMENTUL [1-4]

Tratamentul este simptomatic (antipiretic, antialgic), eventual patogenic (corticoterapie) în cazul complicaţiilor. Nu există tratament etiologic în rubeolă, deoarece până în prezent nu a fost descoperit un antiviral activ pe virusul rubeolic.

10. PROFILAXIA [1-4]

10.1. <u>Profilaxia nespecifică</u>, constă în izolarea pacientului cu rubeolă timp de 5 zile după debutul exantemului şi supravegherea clinică a contacţilor.

10.2. <u>Profilaxia specifică</u>

10.2.1. Imunizarea pasivă a contacţilor de rubeolă, care constă în administrarea de imunoglobuline standard sau polivalente 0,3ml/kg (0,5ml/kg la ID) este actualmente o metodă profilactică rar utilizată, fiind rezervată gravidelor neimunizate, care au venit în contact cu un pacient cu rubeolă şi care refuză avortul terapeutic. Pentru a fi eficientă, administrarea de imunoglobuline standard trebuie efectuată în primele 48-72 h de la contactul infectant. Protecţia oferită de imunizarea pasivă nu va împiedica întotdeauna apariţia bolii şi nici a viremiei, dar dacă rubeola apare, ea va îmbrăca o formă uşoară. La femeia gravidă după contact cu rubeola, administrarea de imunoglobuline polivalente nu reduce complet riscul de boală şi implicit nici riscul de transmitere transplacentară a rubeolei. Durata protecţiei oferite de imunizarea pasivă este limitată la 1 lună, după care individul respectiv redevine receptiv la rubeolă, în cazul unui nou contact infectant.

10.2.2 Imunizarea activă prin vaccinarea antirubeolică

- vaccinul antirubeolic este un vaccin cu virus viu atenuat, care asigură o protecţie postvaccinală de 90-95%.
- în România vaccinarea antirubeolică a fost introdusă în programul naţional de vaccinare începând din anul 2004, sub forma vaccinului trivalent anti-rujeolă-rubeolă-oreion (ROR sau MMR), care este recomandat tuturor sugarilor în jurul vârstei de 1 an.
- schema actuală de vaccinare antirubeolică cu ROR constă în administrarea intramusculară sau subcutanată a 2 doze: prima doză în jurul vârstei de 1 an, urmată de un rapel la vârsta de 6-7 ani, odată cu intrarea la şcoală. Prima doză de vaccin nu ar trebui efectuată înaintea vârstei de 9 luni, cu excepţia situaţiei în care există o epidemie de rubeolă în plină desfăşurare.
- Fiind un vaccin cu virus viu atenuat, vaccinul antirubeolic este contraindicat la femeia gravidă şi la imunodeprimaţi. Atunci când este efectuat la o femeie de vârstă fertilă, se recomandă evitarea sarcinii în următoarele 3 luni după vaccinare, prin utilizarea unor măsuri eficiente de contracepţie. În cazul

copiilor imunodeprimaţi neimunizaţi anti-rubeolă, la care este contraindicată vaccinarea antirubeolică, se recomandă vaccinarea membrilor familiei şi a anturajului apropiat, pentru a evita apariţia unui caz de rubeolă în jurul acestuia.

- Reacţiile adverse raportate sunt minime şi tranzitorii, rezumându-se în majoritatea cazurilor la reacţii locale la locul injectării (durere, edem). Rareori se citează febră sau apariţia unei erupţii postvaccinale.

11. RUBEOLA ŞI SARCINA [1-4]

Deoarece virusul rubeolic are un potenţial teratogen înalt, este foarte importantă cunoaşterea algoritmului de management în cazul în care o gravidă vine în contact cu un caz de rubeolă sau atunci când are o erupţie rubeoliformă.

11.1. Atitudinea terapeutică în cazul unei femei gravide cu status imun necunoscut pentru rubeolă, care a venit în contact cu un bolnav cu rubeolă (figura 2):

Se recomandă efectuarea testelor serologice pentru identificarea anticorpilor anti virus-rubeolic de tip IgM şi IgG, iar atitudinea terapeutică va depinde de rezultatele acestor teste serologice:

- **Atunci când anticorpii anti-rubeolă de tip IgM sunt negativi iar cei IgG sunt pozitivi**, înseamnă că gravida este imunizată anti-rubeolic (prin boală sau vaccinare) şi nu există riscul de a se infecta cu virus rubeolic în urma contactului infectant avut în timpul sarcinii şi implicit nu există riscul de a transmite rubeola la făt. În această situaţie se recomandă continuarea cursului sarcinii.
- **Atunci când sunt negativi atât anticorpii anti-rubeolă de tip IgM, cât şi cei de tip IgG,** înseamnă că gravida nu a fost imunizată anterior împotriva rubeolei, fiind prin urmare receptivă la a face rubeolă în urma contactului infectant avut cu un pacient cu rubeolă. În această situaţie se recomandă repetarea testelor serologice peste 4 săptămâni (2 săptămâni incubaţia rubeolei + încă 2 săptămâni până ar apărea anticorpii în cazul infectării). Dacă anticorpii IgM şi IgG anti-rubeolă se menţin negativi, înseamnă că nu există risc pentru făt, deoarece femeia gravidă nu a fost infectată cu virus rubeolic în urma contactului infectant avut în timpul sarcinii. Dacă însă anticorpii IgM anti-rubeolă devin pozitivi, înseamnă că gravida s-a infectat cu virus rubeolic în timpul sarcinii, fapt care implică un risc teratogen înalt pentru făt, motiv pentru care se recomandă gravidei să întrerupă rapid cursul sarcinii. Dacă aceasta refuză să întrerupă sarcina, asumându-şi în scris toate riscurile, se pot administra gravidei imunoglobuline polivalente, dar trebuie informată că acestea nu asigură protecţia fătului.
- **Atunci când anticorpii anti-rubeolă de tip IgM sunt pozitivi şi cei IgG sunt negativi**: se recomandă întreruperea cursului sarcinii. Dacă gravida refuză să întrerupă sarcina, asumându-şi în scris toate riscurile, se pot administra imunoglobuline polivalente, dar gravida trebuie informată că acestea nu asigură protecţia fătului.

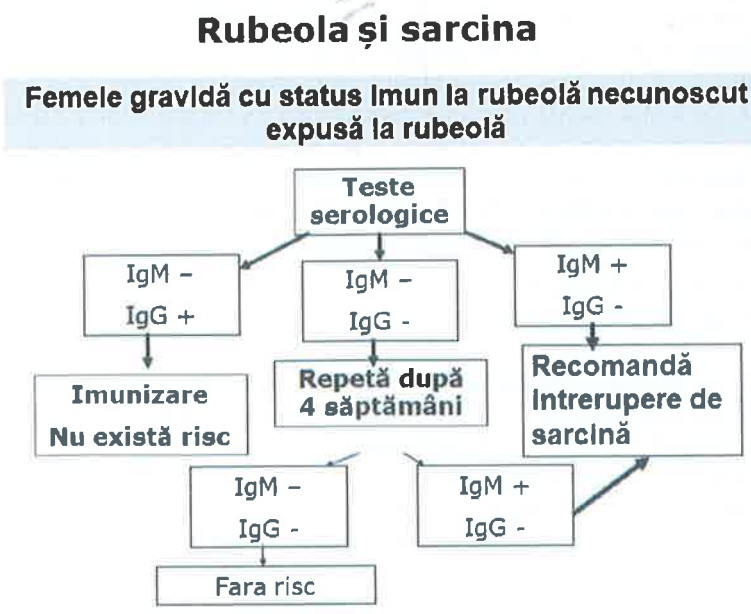


Figura 2. Atitudinea terapeutică la gravida expusă la rubeolă, cu status imun necunoscut pentru rubeolă
(slide curs pentru studenţi Conf. Dr. Cristina Popescu-nepublicat)

11.2. Atitudinea terapeutică în cazul unei femei gravide cu status imun necunoscut pentru rubeolă, care dezvoltă un rash suspect de rubeolă (figura 3):

Se recomandă efectuarea testelor serologice pentru identificarea anticorpilor IgM şi IgG anti virus-rubeolic, iar atitudinea terapeutică va depinde de rezultatele acestor teste serologice:

- **Atunci când anticorpii anti-rubeolici IgM sunt negativi, iar cei IgG sunt pozitivi,** înseamnă că gravida este imunizată anterior împotriva rubeolei (prin boală sau vaccinare), iar erupţia actuală nu este rubeolă. Prin urmare, nu există risc de rubeolă pentru făt şi se recomandă continuarea cursului sarcinii.
- **Atunci când sunt negativi atât anticorpii anti-rubeolici IgM, cât şi cei IgG,** se recomandă repetarea testelor serologice peste 2 săptămâni, acesta fiind intervalul necesar apariţiei anticorpilor în cazul unei infecţii acute. Dacă se menţin negativi atât anticorpii IgM, cât şi cei IgG, erupţia actuală nu este rubeolă şi prin urmare fătul nu are risc de a se infecta cu virus rubeolic de la mamă. Dacă însă anticorpii anti-rubeolici de tip IgM devin pozitivi, înseamnă că gravida are rubeolă şi se recomandă întreruperea cursului sarcinii. Dacă aceasta refuză să întrerupă sarcina, asumându-şi în scris toate riscurile, se pot administra gravidei imunoglobuline polivalente, dar trebuie informată că acestea nu asigură protecţia fătului.
- **Atunci când anticorpii anti-rubeolici IgM sunt pozitivi şi cei IgG sunt negativi, înseamnă că gravida are rubeolă şi** se recomandă întreruperea cursului sarcinii. Dacă aceasta refuză să întrerupă sarcina, asumându-şi în scris toate riscurile, se pot administra gravidei imunoglobuline polivalente, dar trebuie informată că acestea nu asigură protecţia fătului.

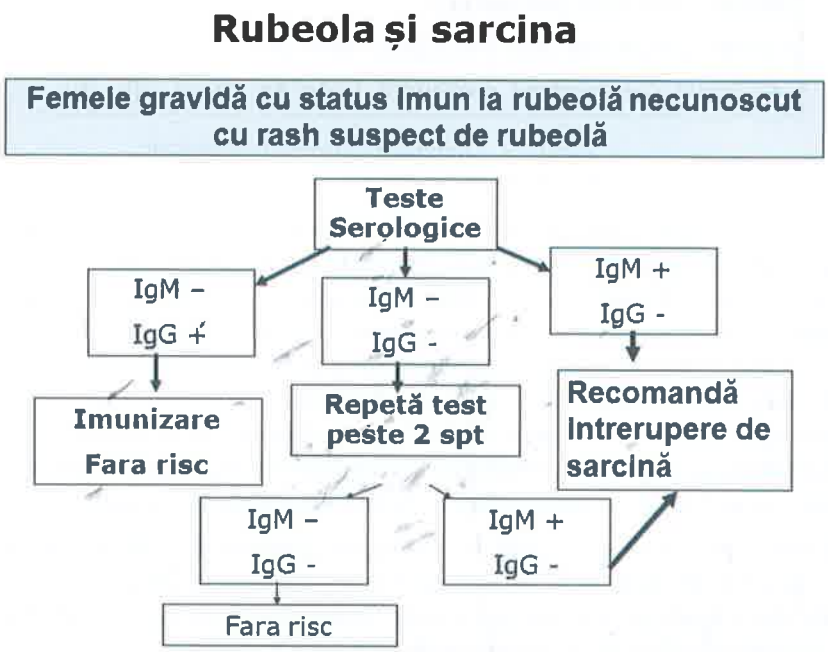


Figura 3. Atitudinea terapeutică la gravida cu exantem suspect de rubeolă, cu status imun necunoscut pentru rubeolă
(slide curs pentru studenţi Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat)

11.3. Rubeola congenitală

11.3.1. Patogenie: în timpul infecţiei acute cu virus rubeolic se produce viremie, în timpul căreia acesta poate traversa placenta către făt, producându-se astfel infecţia produsului de concepţie cu virus rubeolic, care determină o serie de modificări fetale (figura 4):

- inhibarea mitozelor celulare, cu inhibarea creşterii celulelor şi încetinirea creşterii organelor;
- leziuni angiopatice cu vasculită fetală şi /sau vasculită placentară, care pot determina apariţia leziunilor tisulare;
- inhibarea fibroblaştilor, cu inhibarea creşterii fetale;
- alterări cromozomiale, care conduc la apariţia malformaţiilor.

Toate aceste modificări vor conduce la avort spontan sau la naştere prematură.

Dacă infecţia rubeolică maternă are loc în primul trimestru de sarcină, riscul teratogen este maxim (70%) şi va apărea embriopatia rubeolică, iar dacă infecţia apare după săptămâna 20 de sarcină, fătul va prezenta rubeolă congenitală evolutivă.

RUBEOLA CONGENITALĂ

Mecanism:

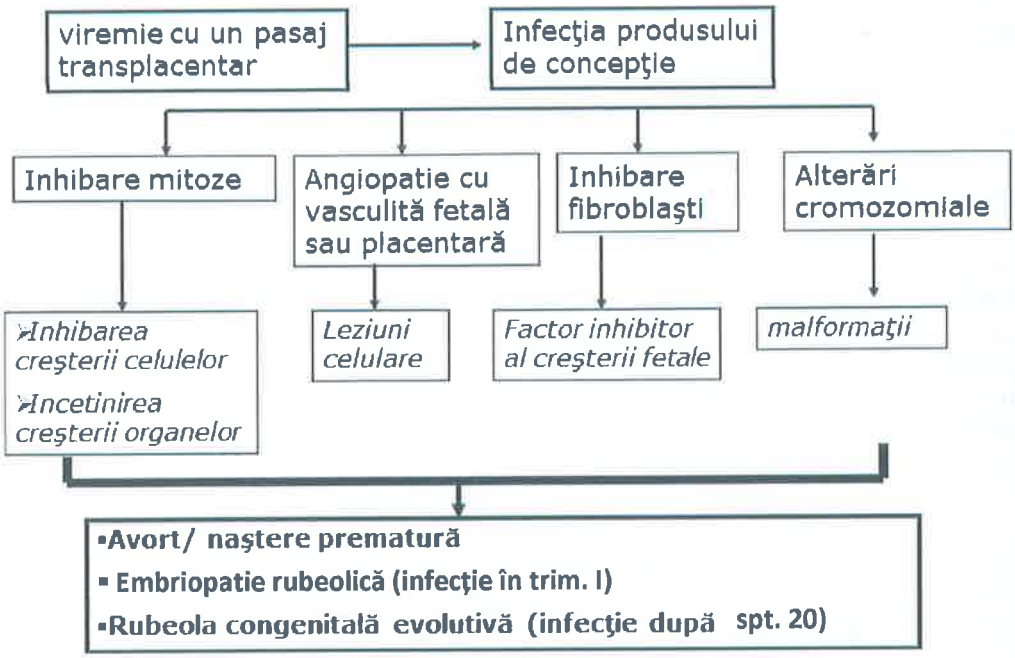


Figura 4. Patogenia rubeolei congenitale
(slide curs pentru studenţi Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat)

11.3.2. Embriopatia rubeolică (sindromul malformativ Gregg) – constă într-o multitudine de malformaţii fetale:

a) Leziuni auditive la nivelul organului Corti sau leziuni cohleare, care produc surditate, surdomutitate.
b) Leziuni oculare: cataractă, corioretinită, retinopatie, glaucom, microftalmie, iris fibrozat;
c) Leziuni cardiace: stenoză de arteră pulmonară, persistenţa canalului arterial, coarctaţie de aortă, DSV (defect septal ventricular), hipoplazie arterială;
d) Malformaţii dentare: hipoplazie, agenezie dentară;
e) Malformaţii genitourinare: criptorhidie, hypospadias, agenezie renală;
f) Malformaţii neurologice: microcefalie, retard psihomotor, paralizii spastice, encefalomielite.

De obicei, copilul cu embriopatie rubeolică are malformatii incompatibile cu viaţa.

11.3.3. Rubeola congenitală evolutivă – este descrisă atunci când infecţia apare după încheierea organogenezei şi constă într-o infecţie cronică diseminată a fătului, cu o letalitate de 20%. Nou-născutul se naşte cu infecţie cronică rubeolică diseminată şi este contagios timp îndelungat (6 luni – 1 an), din cauza replicării virale persistente şi a eliminării prelungite a virusului prin lichidele biologice.

Deşi nu există malformaţii, organele au funcţionalitate alterată, descriindu-se afectări multiviscerale: miocardită, pneumonie interstiţială, meningoencefalită, leziuni osoase, hepatită cu celule gigant, atrezie intestinală sau atrezie pancreatică, tulburări hematologice (trombocitopenie, anemie, leucopenie).

Există şi o serie de manifestări tardive:

- diabetul zaharat este prezent la 40% din cei care supravieţuiesc unei rubeole congenitale
- encefalopatie progresivă asemănătoare PESS.

11.3.4. Diagnosticul de rubeolă congenitală este confirmat de prezenţa anticorpilor IgM anti-virus rubeolic la nou-născut . Având în vedere că anticorpii de tip IgM nu pot traversa placenta şi nu pot proveni de la mamă, prezenţa lor la nou-născut arată că ei sunt produşi de organismul fătului in utero, ca reacţie la prezenţa infecţiei rubeolice transmisă transplacentar de la mamă. Biopsia placentară poate arăta prezenţa antigenului rubeolic.

12. EVOLUŢIE ŞI PRONOSTIC [1-4]

Rubeola este o boală de obicei rapid autolimitantă, cu prognostic în general favorabil, având complicaţii rare. Complicaţiile neurologice sunt mult mai rare decât în cazul rujeolei. În cazul apariţiei rubeolei la femeia gravidă, riscul de malformaţii este foarte mare.

Bibliografie

[1]. Cristina Popescu - Curs de boli infectioase pentru studentii anului VI (prezentare powerpoint)- nepublicat
[2]. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser.*Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.*(2015) ISBN: 13-978-1-4557-4801-3.Elsevier Saunders:1875-1879.
[3]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. *E.Pilly Maladies infectieuses tropicales* (2016). 25 Édition:430-431
[4]. Mircea *Chiotan. Boli infecţioase* , Editura Naţional, Bucureşti, 2006:157-160.

Nota autorilor

Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Dr Cristina Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în acest domeniu , cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infectioase.

Capitolul 19. VARICELA

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII [1-4]

Varicela („vărsatul de vânt") este o boală infecţioasă, foarte contagioasă, care poate surveni la orice vârstă, la persoanele neimunizate anterior prin boală sau prin vaccinare, care vin în contact cu un bolnav de varicelă.

Termenii din limba engleză pentru varicelă sunt *chicken pox* sau *varicella*.

2. ETIOLOGIE [1-4]

Varicela este produsă de virusul varicelo-zosterian (VZV), care aparţine familiei Herpesviridae, subgrupul alfa-herpesvirusuri, alături de virusurile Herpes simplex 1 (HSV1) şi Herpes simplex 2 (HSV2). VZV este un virus ADN, care după ce produce în copilărie primoinfecţia reprezentată de varicelă, are capacitatea să persiste în stare latentă (nereplicativă) intracelular, în interiorul unor neuroni senzitivi din unii ganglioni nervoşi senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni. La vârstnici şi în condiţii de imunodepresie, virusul latent se poate reactiva, îşi reia replicarea şi migrează din aproape în aproape în lungul neuronilor senzitivi aferenţi ganglionului în care s-a produs reactivarea virală, îndreptându-se către dermatoamele aferente acestui ganglion, la nivelul cărora va produce o erupţie veziculoasă localizată, cunoscută sub numele de herpes zoster (HZ) sau zona. Astfel primo-infecţia cu VZV are ca expresie clinică varicela (V), în timp ce reactivarea virală se manifestă sub formă de herpes zoster.

3. EPIDEMIOLOGIE [1-4]

Varicela este o boală endemică, cu izbucniri epidemice în colectivităţi. Vaccinarea nu se utilizează încă pe scară largă, nefăcând parte din programul obligatoriu de vaccinare în Romania, fiind o vaccinare opţională, recomandată după vârsta de 1 an, la interval de minim 3 luni după vaccinarea anti-rujeolă – rubeolă-oreion (ROR). Cele mai multe cazuri de varicelă apar în copilărie, la copii cu vârsta cuprinsă între 5 şi 10 ani. În ţările în care vaccinarea anti-varicelă se face pe scară largă, s-a produs o modificare a epidemiologiei varicelei, care constă în deplasarea vârfului de incidenţă de la copii către adolescenţi şi adulţi, ceea ce atrage o creştere a procentului de forme severe de boală.

3.1. Sursa de infecţie este strict umană, fiind reprezentată de bolnavii cu varicelă sau cu herpes zoster. Deşi cei care au avut în trecut varicelă păstrează virusul în organism în stare latentă, nereplicativă, ei nu sunt purtători sănătoşi şi nu sunt contagioşi decât atunci când dezvoltă un episod de herpes zoster. Formele asimptomatice de varicelă şi herpes zoster sunt rar întâlnite.

3.2. Calea de transmitere interumană a VZV este în principal respiratorie, prin intermediul secreţiilor nazofaringiene, dar şi prin intermediul lichidului din leziunile cutanate veziculoase necrustificate. Atunci când femeia gravidă dezvoltă varicelă în timpul sarcinii, rata transmiterii transplacentare este de 20%, procentul fiind mai mare dacă mama dezvoltă varicelă în primele 20 de săptămâni de sarcină. Cu toate acestea, riscul de afectare a produsului de conceptie este redus, fiind estimat la numai 1-3%.

3.3. Contagiozitatea varicelei este foarte mare, având un indice de contagiozitate de 95-100%. Perioada de contagiozitate începe încă de la sfârşitul perioadei de incubaţie, se extinde pe parcursul perioadei de invazie sau pre-eruptive şi durează până la crustificare tuturor leziunilor cutanate.

3.4. Receptivitatea este generală, astfel încât pot dezvolta varicelă toţi subiecţii neimunizaţi anterior prin boală sau prin vaccinare, care au venit în contact cu un bolnav cu varicelă sau herpes zoster. Nou născuţii care provin din mame imunizate anti-varicelă sunt protejaţi în primele 9 luni de viaţă de către anticorpii anti-varicelă protectori, "moşteniţi" transplacentar de la mamă. Copiii născuţi din mame neimunizate anti-varicelă sunt la risc de a dezvolta forme severe de varicelă, în cazul în care vin în contact cu un bolnav de varicelă.

3.5. Imunitatea anti-varicelă după trecerea prin boală este solidă şi de lungă durată, pentru toată viaţa, în timp ce imunitatea dobândită prin vaccinare scade în timp, fiind necesar un rapel în cazul în care primovaccinarea se face în copilărie.

4. PATOGENIE (figura 1) [1-4]

VZV pătrunde pe cale respiratorie şi se multiplică la nivelul orofaringelui şi a ganglionilor limfatici regionali, determinând clinic o angină eritematoasă cu aspectul tipic de angină virală. Depăşind barierele de apărare locală, VZV trece în sânge determinând o primă viremie, prin care are loc diseminarea şi infectarea celulelor sistemului reticulo-endotelial.

Către sfârşitul perioadei de incubaţie şi de multiplicare la nivelul ganglionilor limfatici are loc o nouă viremie VZV, care determină semne clinice sistemice (febră, frison, curbatură) şi în acelaşi timp, virusul „purtat" de celulele mononucleare se va cantona la nivel cutaneomucos, unde va determina erupţia variceloasă, dar va ajunge şi la nivelul ganglionilor nervoşi spinali şi aferenţi nervilor cranieni, unde va rămâne în stare latentă toată viaţa.

În perioada de stare a bolii există mai multe valuri de viremie, exprimate clinic prin mai multe valuri eruptive asociate fiecare cu câte un puseu febril, acestea derulându-se până în momentul în care răspunsul imun umoral şi celular va fi capabil să controleze replicarea virală. Cu toate acestea, imunitatea celulară nu reuşeşte eradicarea infecţiei virale, deoarece nu poate împiedica instalarea latenţei virale la nivelul ganglionilor nervoşi, de unde ulterior VZV se poate reactiva şi produce herpesul zoster. Imunitatea umorală anti-VZV dobândită după varicelă are capacitatea de a preveni doar reinfecţia cu VZV, dar nu şi reactivările virale sub formă de herpes zoster.

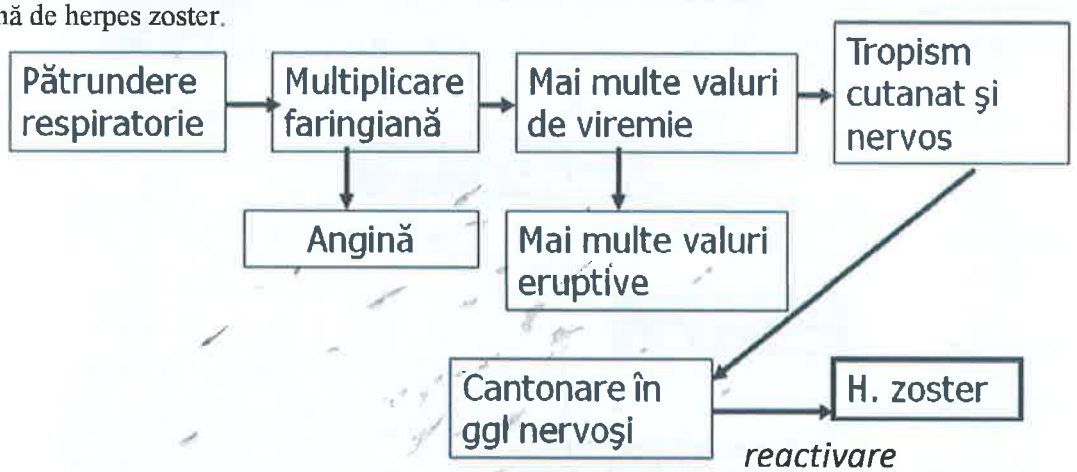


Figura 1. Patogenia în varicelă (*slide curs boli infecţioase Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat*)

5. TABLOUL CLINIC [1-4]

5.1. Incubaţia are o durată medie de 14 zile, putând varia între 10 şi 21 de zile şi este complet asimptomatică.

5.2. Perioada pre-eruptivă are o durată de numai 1-2 zile şi se caracterizează prin semne clinice sistemice nespecifice: febră, frisoane, cefalee, curbatură.

5.3. Perioada de stare sau eruptivă are o durată de 10-15 zile şi începe odată cu apariţia primului val de erupţie cutanată. În această fază a bolii pacienţii prezintă:

- ❒ Erupţie variceloasă (exantem):

  Caracteristicile erupţiei din varicelă sunt:

  - Este generalizată, atât la nivel cutanat (inclusiv pe scalp, palme, plante), cât şi la nivelul mucoaselor (bucală, esofagiană, genitală).
  - Leziunile cutanate din varicelă au o evoluţie ciclică, parcurgând următoarele etape: maculă→papulă →veziculă →pseudopustulă→crustă. Elementul eruptiv caracteristic varicelei este reprezentat de vezicula cu lichid clar (comparată cu o "picătură de rouă"), înconjurată de un mic halou hiperemic. Vezicula se formează printr-un clivaj al epidermului de derm şi are un conţinut lichidian clar, alcătuit din limfomononucleare şi virsus varicelozosterian. După 24-48 de ore, lichidul din veziculă începe să se resoarbă, fapt care face ca vezicula să se deprime central, iar conţinutul său să devină

tulbure, motiv pentru care va purta numele de "falsă pustulă", pentru că ea nu conţine bacterii şi polimorfonucleare ca o pustulă adevărată. Falsa pustulă se transformă după 24-48 de ore în crustă, care ulterior cade fără a lăsa cicatrici. În cazul leziunilor de la nivelul mucoaselor, din cauza umidităţii, veziculele de decapează rapid, căpătând aspect de ulceraţii sau afte.

- Erupţia are caracter polimorf, ceea ce înseamnă ca la un moment dat pe piele există elemente eruptive aflate în diferite faze evolutive (macule, papule, vezicule, false pustule, cruste), acest lucru datorându-se valurilor eruptive succesive, fiecare val nou aducând leziuni noi peste cele deja existente (figura 2).
- Eruptia este intens pruriginoasă, fapt care antrenează gratajul şi riscul de decapare a veziculelor şi de transformare a lor rapidă în cruste. Gratajul creşte riscul de suprainfectare bacteriană a leziunilor cutanate de varicelă şi de transformare a lor în pustule adevărate, cu conţinut purulent (polimorfonucleare neutrofile şi bacterii).
- Erupţia are caracter centripet, fiind mai bogat reprezentată pe faţă, gât şi trunchi şi mai săracă pe membre. Elementele eruptive din varicelă sunt de obicei izolate (uniloculare), spre deosebire de herpesul zoster, în care veziculele sunt grupate în "buchete de vezicule".
- Leziunile de varicelă nu lasă cicatrici, cu excepţia celor suprainfectate bacterian, care afectând dermul superficial, pot lăsa cicatrici.

❒ Micropoliadenopatii
❒ Semne generale: febră, frison, odinofagie, stare generală influenţată

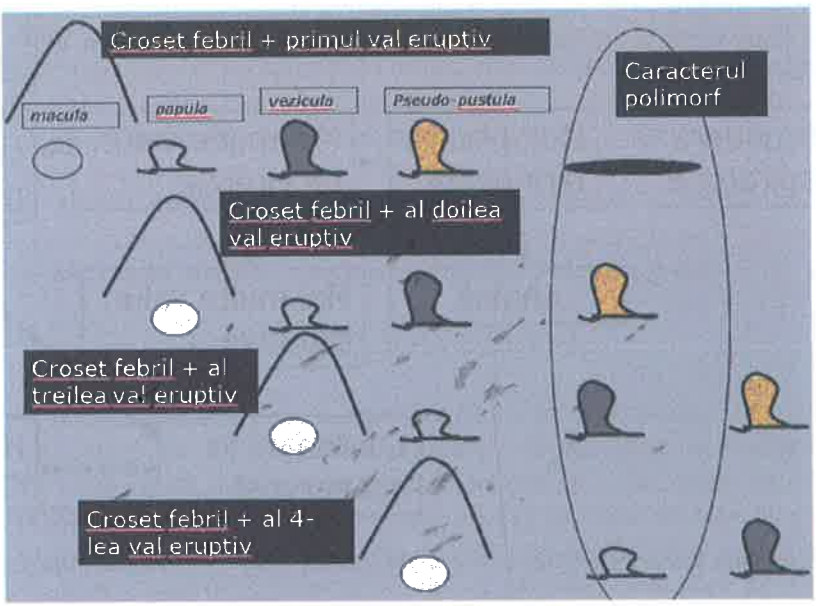


Figura 2. Caracterul polimorf al erupţiei din varicelă
(slide curs boli infecţioase Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat)

6. FORME CLINICE PARTICULARE

Pe lângă forma clasică, specifică în general copilului neimunizat, există şi:

a. Forme clinice uşoare, cu puţine elemente eruptive, dintre care multe rămân în stadiul de papulă. Aceste forme clinice sunt specifice copiilor parţial imunizaţi, fiind vorba fie despre o imunitate moştenită transplacentar de la mamă, fie de o imunitate dobândită prin vaccinare antivaricelică, ambele fiind epuizabile în timp.
b. Forme clinice severe, care afectează de obicei:

- Adolescenţii şi adulţii, indiferent de vârstă.
- Pacienţii cu imunodepresie, prin afectarea răspunsului imun celular (infecţie HIV, leucemii, limfoame, tratamente imunosupresoare, post-transplant).
- Gravidele, care deseori dezvoltă forme severe de varicelă, cu afectări viscerale multiple, cea mai frecvent întâlnită fiind pneumonia variceloasă, care în absenţa tratamentului antiviral adecvat se însoţeşte adesea de sindrom de detresă respiratorie acută a adultului şi deces.
- Nou-născuţii din mame neimunizate anterior sarcinii contra varicelei şi care au dezvoltat varicela cu 5-7 zile înaintea naşterii.
- Pacienţii cu infecţii severe evolutive

Formele severe de varicelă se caracterizează de obicei prin erupţii foarte bogate, cu elemente necroticohemoragice sau buloase, care se vindecă lent şi cu cicatrici, la care se asociază deseori determinări viscerale (pneumonii, hepatite, encefalite, cerebelite).

c. Varicelă la femeia gravidă, pe lângă riscul de formă severă de boală la mamă, virusul varicelozosterian poate afecta fătul sau nou-născutul. Astfel, dacă varicela survine la mamă în primele 3 luni de sarcină există riscul de avort spontan, de moarte *in utero*, de naştere prematură, iar riscul teratogen (malformaţii congenitale) este estimat între 1-3%.

Au fost citate următoarele malformaţii:

- malformaţii cerebrale: hidrocefalie, microcefalie, calcificări cerebrale.
- malformaţii oculare: corioretinită, cataractă, microftalmie
- malformaţii cutanate: cicatrici cutanate deformante
- malformaţii la nivelul membrelor: membre "amputate", malformaţii ale mebrelor şi degetelor

Dacă varicela a survenit la gravidă cu 5-7 zile înaintea naşterii sau în primele 2 zile după naştere, nou-născutul se află la risc de a dezvolta o formă severă de varicelă neonatală, însoţită deseori de afectare pulmonară şi care se soldează cu deces în 30% din cazuri.

7. DIAGNOSTICUL POZITIV [1-4]

Diagnosticul pozitiv se bazează pe argumente epidemiologice, clinice şi de laborator, cu menţiunea că în majoritatea cazurilor este suficient diagnosticul clinic.

7.1. Argumente epidemiologice: existenţa unui contact infectant cu un caz de varicelă sau herpes zoster cu 2-3 săptămâni înainte de debutul clinic, la un pacient neimunizat faţă de varicelă prin boală sau prin vaccinare.

7.2. Argumente clinice: erupţia veziculoasă, generalizată, pruriginoasă, polimorfă, centripetă, care survine în mai multe valuri eruptive, fiecare val eruptiv fiind însoţit de un croşet febril.

7.3. Argumente de laborator:

- ❒ *Argumente nespecifice de laborator*: leucopenie cu tendinţa la limfomonocitoză în absenţa unui sindrom inflamator biologic. În cazul suprainfectării bacteriene a leziunilor survine leucocitoză cu neutrofilie.
- ❒ *Diagnosticul etiologic*:
  - Testele serologice cele mai utilizate sunt testele ELISA, care pot diferenţia între ei anticorpii de tip IgM antiVZV de anticorpii de tip IgG anti VZV.
    - Prezenţa Ac de tip IgM anti-VZV semnifică o primoinfecţie recentă cu VZV, fapt care confirmă diagnosticul de varicelă.
    - Prezenţa Ac de tip IgG anti-VZV (în absenţa celor IgM) sugerează statutul de imunizat anterior împotriva varicelei (prin boală sau vaccinare), fapt care infirmă diagnosticul de varicelă în prezent.
  - Izolarea prin tehnici PCR a ADN –VZV în lichidul veziculelor sau în alte lichide biologice (LCR, lavaj bronhioloalveolar, umoare apoasă, lichid amniotic) este utilă în cazul pacienţilor cu forme atipice de varicelă, pentru care restul elementelor clinice nu pot susţine diagnosticul de varicelă. Prezenţa ADN-VZV în LCR confirmă diagnosticul de encefalită variceloasă. Prezenţa ADN-VZV în lavajul bronhiolo-alveolar confirmă diagnosticul de pneumonie variceloasă, iar prezenţa ADN-VZV în lichidul amniotic confirmă infecţia materno-fetală cu VZV.
  - Izolarea VZV pe culturi celulare, este o metodă laborioasă şi costisitoare, care nu se utilizează în practica clinică curentă.

8. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL [1-4]

Varicela trebuie diferenţiată de alte boli eruptive veziculoase, cum ar fi:

- Infecţia diseminată cu virusul herpes simplex 1 (HSV 1)
- Herpesul zoster varicelizat
- Infecţii cu enterovirusuri
- Rickettsioze
- Infecţii stafilococice
- Prurigo (inclusiv cel acarian)
- Pemfigus
- Alergodermii

9. COMPLICAŢII [1-4]

- *Pneumonia varicelosă primară* este mai frecvent întâlnită la adulţi, gravide, pacienţii imunodeprimaţi şi la nou-născuţi. Ea îmbracă aspectul unei pneumonii interstiţiale, dar uneori se poate însoţi de sindrom de detresă respiratorie acută a adultului, care în absenţa tratamentului antiviral specific şi în absenţa accesului rapid la ventilaţie mecanică poate evolua rapid spre deces.
- *Crupul varicelos*, determinat de inflamaţia şi ulceraţiile provocate la nivelul mucoasei laringiene de către VZV, poate evolua spre asfixie în cazul absenţei accesului rapid al pacientului la îngrijiri ORL şi ATI.
- *Complicaţii neurologice*: meningită, encefalită, cerebelită acută cu ataxie cerebeloasă, nevrite, poliradiculonevrite, mielite, vasculite cerebrale. Ataxia cerebeloasă survine mai ales la copii (1 / 4000 cazuri) şi are de obicei o evoluţie autolimitantă.
- *Alte afectări viscerale*: hepatită, pancreatită, apendicită etc.
- *Sindrom Reye* constă în asocierea unei encefalopatii acute cu o degenerescenţă grasă a ficatului şi apare în cazul administrării de aspirină în timpul evoluţiei varicelei.
- *Suprainfectarea bacteriană a leziunilor cutanate este o complicaţie frecvent întâlnită în varicelă, care este favorizată de pruritul şi gratajul asociate* exantemului din varicelă, precum şi de tratamentul antiinflamator. Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt stafilococul şi streptococul. Aspectul clinic variază de la pustule adevărate, la furuncule sau celulite. Se recomandă a nu se confunda "pseudopustulele" – care reprezintă un stadiu evolutiv normal al leziunilor din varicelă, cu "pustulele adevărate" apărute prin suprainfectare bacteriană.

10. TRATAMENT [1-4]

10.1 Tratamentul etiologic (tratamentul antiviral)

Tratamentul antiviral este ferm recomandat în cazul formelor severe de varicelă cu determinări viscerale, precum şi copiilor imunodeprimaţi, nou născuţilor, copiilor sub vârsta de 1 an, gravidelor, care riscă să dezvolte forme severe de varicelă. Copiii imunocompetenţi cu forme uşoare de varicelă pot fi trataţi doar simptomatic.

Tratamentul antiviral este indicat tuturor adulţilor care dezvoltă varicelă, indiferent de statusul lor imun, deoarece riscul de forme severe şi deces prin varicelă la adult este de 25 de ori mai mare decât la copil.

Pacienţii imunodeprimaţi care dezvoltă varicelă au indicaţie fermă de tratament antiviral, de preferat pe cale intravenoasă.

În România sunt disponbile două preparate antivirale active pe VZV:

- ❒ **Acyclovir:**
  Dozele recomandate pentru varicelă sunt:
  - La adulţi:
    - Per os: 800 mg de 5 ori pe zi (4 g/zi).
    - Intravenos: 10-15 mg/kg corp/8h, în funcţie de gravitatea formei clinice.
  - La copii: Intravenos: 20 mg/kg corp/8h

  Durata tratamentului este în medie de 7 zile, dar ea poate fi prelungită la 10-14 zile, în funcţie de gravitatea formei clinice.
- ❒ **Valacyclovir:**
  Doze recomandate la adulţi: per os: 1000 mg x 3 /zi, timp de 7 zile.

10.2. Tratamentul simptomatic şi îngrijirile nespecifice

- Unghiile trebuie tăiate scurt, pentru evitarea traumatizării şi suprainfectării elementelor eruptive cutanate în timpul gratajului.
- Efectuarea de duşuri zilnice blânde, cu apă călduţă şi săpun antiseptic, fără a utiliza bureţi de baie. Se recomandă evitarea pomezilor, a talcului sau a altor pulberi cu aplicare locală, care pot creşte riscul suprainfectării bacteriene a leziunilor. Se pot efectua aplicaţii locale de 3 ori/zi cu alcool mentolat, care are pe lângă efectul antiseptic şi un uşor efect antipruriginos.
- Antihistaminicele pe cale generală pot fi recomandate în cazul pruritului intens şi invalidant, dar au o eficienţă îndoielnică.
- Antitermice, pentru controlul febrei. Se recomandă utilizarea paracetamolului, fiind contraindicată adminsitrarea de aspirină.
- Antibioticoterapia sistemică este recomandată numai în cazul suprainfecţiilor bacteriene cutanate, confirmate clinic şi / sau bacteriologic.
- Tratamentul antiinflamator este contraindicat în varicelă.

11. PROFILAXIE [1-4]

- **Profilaxia nespecifică** constă în izolarea pacientului şi supravegherea clinică a contacţilor
- **Imunizare pasivă** constă în administrarea de imunoglobuline specifice anti-VZV (IgG antiVZV), doza fiind de 0,3 ml/kg corp (25 UI/kg), pe cale intravenoasă. Actualmente, indicaţiile imunizării pasive sunt mult restrânse, iar imunoglobulinele specifice anti-VZV sunt greu accesibile în UE. Ele ar trebui administrate în primele 72-96 h de la contactul infectant, iar indicaţiile sunt limitate fiind recomandate numai persoanelor cu risc înalt de a dezvolta forme severe de varicelă, cum ar fi nou-născuţii din mame care dezvoltă varicela în ultimele zile de sarcină. Imunoglobulinele specifice anti-VZV asigură o protecţie limitată în timp (30 de zile), după care persoana redevine receptivă la varicelă. De aceea este recomandat ca după administrarea de imunoglobuline specifice anti-VZV, la interval de peste 1 lună să se efectueze vaccinarea anti-VZV, în situaţia în care persoana respectivă nu are contraindicaţii pentru vaccinarea cu vaccin cu virus viu atenuat (gravide, pacienţi imunodeprimaţi).
- **Imunizare activă (vaccinarea antivaricelă)**
  - Vaccinul antivaricelă este un vaccin monovalent care conţine virus viu atenuat (tulpina OKA) şi este disponibil sub numele de *Varilrix* sau *Varivax*)
  - În România, vaccinul antivaricelă nu face parte din programul naţional de vaccinări obligatorii, fiind un vaccin opţional. Medicul de familie sau medicul pediatru trebuie să informeze părinţii copilului asupra existenţei acestui vaccin opţional şi asupra faptului că efectuarea lui asigură profilaxia varicelei.
  - În ţările în care vaccinarea antivaricelică face parte din programul naţional de vaccinare la copii, schema de vaccinare cuprinde 2 doze administrate intramuscular (deltoid): o primă doză după vârsta de 1 an, de obicei la 3 luni după prima doză de vaccin antirujeolă-rubeolă-oreion, iar cea de-a doua doză la minim 6 săptămâni după prima doză. A 2-a doză este de obicei recomandată între vârstele de 4-6 ani (odată cu intrarea la şcoală).
  - Schema de vaccinare antivaricelă recomandată la copiii neimunizaţi anterior cu vârsta peste 13 ani şi la adulţi, constă în 2 doze administrate la interval de minim 4-6 săptămâni. La femeile aflate la vârsta procreerii, vaccinarea se face în absenţa sarcinii, cu menţiunea că trebuie evitată o sarcină în primele 3-6 luni după vaccinare.
  - Vaccinul poate fi recomandat şi persoanelor care vin în contact cu copiii mici (educatoare, îngrijitoare), dar şi personalului medical şi contacţilor apropiaţi neimunizaţi ai pacienţilor imunodeprimaţi aflaţi la risc de a dezvolta forme severe de varicelă (ginecologi, obstetricieni, neonatologi, pediatri, onco-hematologi).
  - Vaccinul este contraindicat pacienţilor imunodeprimaţi şi gravidelor pe întreg parcursul sarcinii.

  În caz de contact cu un pacient cu varicelă, profilaxia postexpunere la contact se poate face astfel:
  - dacă persoana expusă este un adult imunocompetent fără antecedente de varicelă, profilaxia varicelei se poate face prin vaccinare antivaricelă, cu menţiunea că aceasta este eficientă în prevenţia varicelei numai dacă este efectuată în primele 3 zile după contactul infectant.
  - dacă persoana expusă este o gravidă sau un pacient imunodeprimat, la care vaccinul este contraindicat, se recomandă imunizare pasivă prin administrarea de imunoglobuline specifice anti-VZV în primele 96 ore după contact. Tratamentul antiviral (aciclovir, valaciclovir) poate fi utilizat în scop profilactic la contacţi.

12. EVOLUŢIE ŞI PRONOSTIC

Varicela este în general o boală cu evoluţie autolimitantă, care poate îmbrăca însă forme clinice variate, de la forme uşoare la forme severe şi complicate. Varicela poate să evolueze sever la persoanele imunodeprimate, la gravide şi la nou-născuţii din mame care dezvoltă varicelă perinatal. Complicaţiile neurologice se pot solda uneori cu sechele.

Bibliografie

[1]. Cristina Popescu - Curs de boli infecţioase pentru studenţii anului VI Medicina Generala (prezentare powerpoint)-nepublicat

[2]. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser.*Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.*(2015) ISBN: 13-978-1-4557-4801-3.Elsevier Saunders:1731-1736.

[3]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies InfectieusesetTropicales. *E.Pilly Maladiesinfectieusestropicales* (2018). 26 Édition: 376-378

[4]. Mircea *Chiotan. Boli infecţioase* ,EdituraNaţional , Bucureşti, 2006:161-167.

Mulţumiri

La redactarea acestui capitol a contribuit și Dr. Alexandra Mihaela Badea, doctorand, medic rezident boli infecţioase, INBI „Prof Dr. Matei Balș" București

Nota autorilor

Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Conf. Dr Cristina Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în acest domeniu, cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infecțioase.

Capitolul 20. HERPESUL ZOSTER (ZONA)

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢIE

Herpesul zoster (HZ) constă în apariţia unei erupţii veziculoase localizate la unul sau mai multe dermatoame, unilateral, ca urmare a reactivării în condiţii de imunosupresie a virusului varicelo-zosterian (VZV) în ganglionii nervoşi senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni.

Termenii din limba engleză pentru herpesul zoster sunt *shingles, zoster* sau *zona.*

2. EPIDEMIOLOGIE [1-4]

Deoarece HZ este o reactivare a VZV rămas în stare latentă după varicelă în unii ganglioni nervoşi senzitivi, în HZ nu se poate vorbi despre o sursă de infecţie sau despre o cale de transmitere a infecţiei. Pacientul cu HZ este însă contagios, putând reprezenta o sursă de infecţie anti-VZV pentru cei neimunizaţi.

Contagiozitatea pacientului cu HZ este însă mult mai mică decât a pacientului cu varicelă, deoarece bolnavul cu HZ poate transmite VZV numai prin intermediul lichidului din vezicule. În HZ lipseşte afectarea căilor respiratorii, lipsind implicit riscul de transmitere pe cale respiratorie prin picături Flugge.

De obicei, HZ survine după vârsta de 50 de ani, ca urmare a instalării unei imunodeficienţe fiziologice, motiv pentru care incidenţa sa creşte odată cu vârsta, de la 3 cazuri /1000 adulţi cu vârste cuprinse între 40-50 de ani, la 10 cazuri / 1000 de vârstnici cu vârste de peste 80 de ani.

HZ poate apărea la orice vârstă în condiţii de imunodepresie: hemopatii maligne sau cancere aflate sub chimioterapie, infecţie HIV/SIDA, pacienţi transplantaţi aflaţi sub terapii imunosupresoare, pacienţi cu boli autoimune aflaţi sub corticoterapie sau terapii biologice, diabet zaharat etc.

Orice HZ apărut sub vârsta de 50 de ani impune efectuarea unui bilanţ biologic pentru identificarea unei cauze de imunodepresie, din care nu trebuie să lipsească serologia HIV.

Epidemiologia HZ poate fi modificată de introducerea şi extinderea utilizării vaccinării anti-varicelă. Astfel, vaccinarea anti-VZV poate antrena o scădere a incidenţei HZ, deoarece HZ poate să apară numai dacă pacientul a avut anterior primoinfecţia VZV (varicela). Copiii imunizaţi prin vaccinare împotriva varicelei nu vor mai putea dezvolta HZ odată cu înaintarea în vârstă sau în condiţii de imunodepresie.

3. PATOGENIE (figura 1) [1-4]

VZV rămas în stare latentă după varicelă în ganglionii nervoşi senzitivi spinali sau omologi ai nervilor cranieni se poate reactiva la vârstnici şi în condiţii de imunodepresie.

Reactivarea VZV latent constă în reluarea multiplicării VZV în ganglionul nervos, care se va inflama şi tumefia din cauza distrucţiilor neuronale şi a hemoragiilor intraganglionare, fapt ce va genera o durere retrogradă de tip neuropat în teritoriul de distribuţie al terminaţiilor nervoase afectate, durere care va preceda erupţia cu câteva zile.

Odată reactivat, VZV se va propaga centrifug în lungul terminaţiilor nervoase, de la ganglionul senzitiv către dermatoamele aferente, unde se va multiplica în keratinocite şi va determina o erupţie veziculoasă unilaterală şi strict localizată la dermatoamele dependente de ganglionul în care s–a produs reactivarea VZV.

Reactivarea VZV va antrena leziuni şi la nivelul nervului senzitiv aferent ganglionului nervos în care s-a produs reactivarea, cu leziuni neuronale acute, care vor induce impulsuri excitotoxice către neuronii senzitivi din coarnele posterioare medulare, fapt ce va antrena o hiperexcitabilitate la nivel medular, tradusă printr-o durere acută şi o hiperestezie cutanată.

În cursul HZ nu apar viremii cu VZV deoarece încercarea de pătrundere în torentul circulator a VZV este contracarată de prezenţa anticorpilor specifici de tip IgG anti-VZV rămaşi după varicelă, care vor neutraliza VZV ajuns în circulaţie.

La pacienții cu imunodepresie severă, titrul anticorpilor anti-VZV de tip IgG va scădea semnificativ, fapt care va putea permite pătrunderea VZV în torentul circulator, cu apariția viremiei VZV și implicit cu diseminarea cutanată la distanță, soldată cu apariția de vezicule situate la distanță de dermatoamele afectate inițial. Astfel, pe lângă erupția tipică de HZ localizată strict metameric, vor apărea leziuni veziculoase diseminate, asemănătoare celor din varicelă. Această formă clinică poartă numele de HZ varicelizat sau diseminat. În timpul acestor viremii, VZV poate ajunge și la nivel visceral, unde își va continua multiplicarea, putând produce manifestări clinice din partea organelor afectate (encefalită, pneumonie, hepatită, miocardită, pericardită etc).

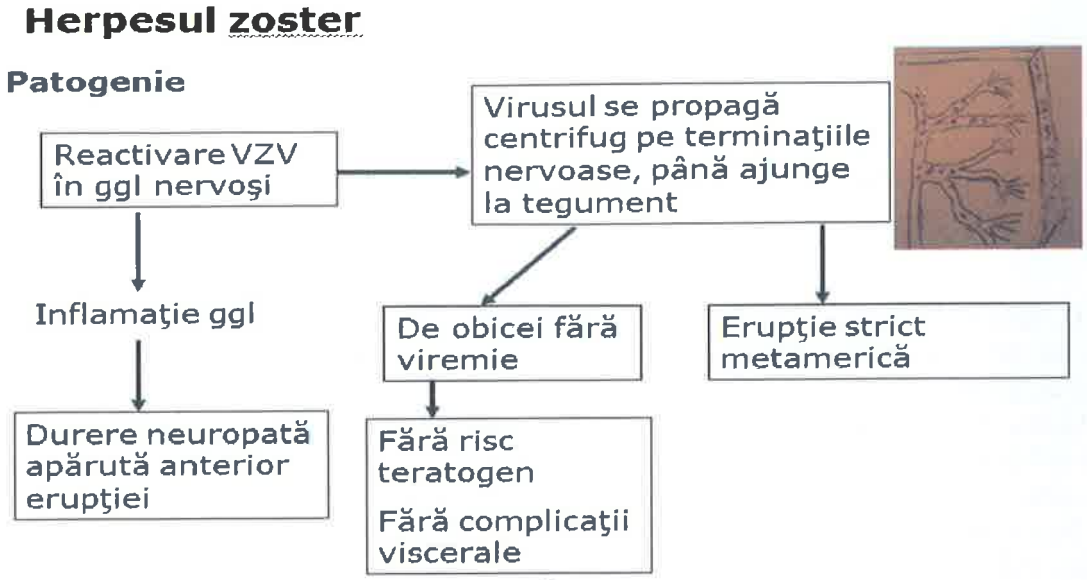


Figura 1. Patogenia în herpes zoster
(slide curs pentru studenți Conf. Dr. Cristina Popescu- nepublicat)

4. TABLOU CLINIC [1-4]

4.1. Incubația – nu poate fi stabilit momentul în care se reactivează VZV, prin urmare nu se poate vorbi despre incubație în herpesul zoster.

4.2. Perioada preeruptivă este caracterizată prin durere dispusă metameric, unilateral, în teritoriul de distribuție al ganglionului senzitiv în care s-a produs reactivarea și al nervilor senzitivi afectați. Durerea are caracter de durere neuropată: este intensă, cu caracter de arsură, fiind însoțită uneori de furnicături, usturime, hiperestezie cutanată. Durerea precede apariția erupției cu 1-4 zile și este rareori însoțită de febră.

4.3. Perioada de stare începe odată cu apariția erupției de HZ.

a. Erupția

Cea mai frecventă localizare a HZ este cea toracică, întâlnită în peste 50% din cazurile de HZ.

Caracteristicile erupției din HZ sunt:

- Erupția veziculoasă este localizată strict metameric, unilateral, în teritoriul de distribuție al ganglionului în care s-a produs reactivarea și a nervului senzitiv aferent, fiind afectate unul sau mai multe dermatoame.
- Veziculele sunt grupate în "buchete" de vezicule și nu sunt izolate ca în varicelă. Deseori buchetele de vezicule confluează în bule policiclice, al căror conținut se tulbură în ziua a 5-a de erupție, după care se transformă în cruste către ziua a 7-a de erupție. Crustele vor cădea după ziua a 10-a de erupție, lăsând deseori niște fine cicatrici depigmentate, datorită faptului că leziunile din HZ afectează dermul profund.
- Erupția este dispusă "în bandă" sau "semicentură", unilateral, de la linia mediană anterioară până la linia mediană posterioară, fără a depăși linia mediană, de unde și numele de "zona".
- Erupția este precedată, însoțită și urmată de o durere acută, numită nevralgie zosteriană acută, care deseori este atroce, lancinantă, pulsatilă și prelungită, dominând tabloul clinic.
- Uneori este însoțită de adenopatie regională

- Evoluţia erupţiei depinde de precocitatea iniţierii terapiei antivirale. Atunci când terapia antivirală este iniţiată tardiv, evoluţia erupţiei poate fi prelungită (2-3 săptămâni), leziunile putând deveni buloase, extinse şi având risc mare de suprainfecţie bacteriană. La pacienţii cu imunodepresie severă, erupţia este de obicei extinsă la mai multe dermatoame şi îmbracă caracter necrotico-hemoragic, evoluând deseori către varicelizare şi afectări viscerale multiple (hepatită, pneumonie, encefalită etc).

b. Durerea acută neuropată persistă şi în perioada de stare şi este dependentă de doi factori importanţi: vârsta (care influenţează capacitatea de refacere a terminaţiilor nervoase) şi precocitatea iniţierii terapiei antivirale. Când terapia antivirală este iniţiată precoce, leziunile neuronale vor fi limitate, fapt care va conduce la scăderea intensităţii şi duratei durerii acute neuropate, precum şi la profilaxia instalării durerii cronice postzosteriene.

5. FORME CLINICE ÎN FUNCŢIE DE LOCALIZARE [1-5]

Herpesul zoster apărut în urma reactivării VZV în ganglionii spinali afectează dermatoame diferite, în funcţie de ganglionii şi rădăcinile nervoase afectate. În tabelul 1 sunt prezentate dermatoamele afectate pentru fiecare ganglion şi rădăcină nervoasă.

Tabelul 1. Forme clinice de herpes zoster în funcţie de ganglionul spinal afectat [5]

Nerv spinal	Regiune afectată	Forma clinică de herpes zoster
C1-C4	Cap şi gât	Herpes zoster cervical
C5-C8	Gât, umăr, membru superior	Herpes zoster cervico-brahial
T1	Faţa internă braţ şi antebraţ	Herpes zoster brahial
T2-T4	Torace	Herpes zoster intercostal sau toracic
T5-T12	Abdomen, regiune lombară	Herpes zoster lombo-abdominal
L1-L2	Bazin, membru inferior	Herpes zoster crural
S1	Plantă şi degetul mic	-
S2-S4	Perineul	-

Cele mai frecvente localizări ale herpesului zoster sunt:

a. Herpesul zoster intercostal sau toracic este cea mai frecventă formă de HZ, putând fi localizat la orice nivel.

b. Herpesul zoster oftalmic (HZO) reprezintă 5-10% din cazurile de HZ, afectează mai ales vârstnicii şi apare după reactivarea VZV în ganglionul senzitiv al nervului trigemen (Gasser), ramura oftalmică fiind cea mai frecvent afectată. Erupţia este localizată la nivelul hemifrunţii şi pleoapei superioare, fiind precedată şi însoţită de o nevralgie atroce de trigemen. Deseori, HZO produce complicaţii oculare, ce pot varia de la conjunctivită la keratită şi iridociclită, care în absenţa unei terapii adecvate pot conduce uneori la pierderea ireversibilă a vederii. Afectarea ramurii nazale externe, obiectivată prin prezenţa leziunilor până la vârful nasului, are cel mai mare risc de complicaţii oculare.

În HZO este imperios necesară o evaluare oftalmologică atentă şi în dinamică (timp de 2-3 săptămâni) pentru a surprinde apariţia eventualelor complicaţii oftalmologice. În HZO este ferm contraindicată terapia cortizonică locală sau sistemică.

HZO se complică deseori cu o algie cronică postzosteriană şi este însoţit uneori de paralizii de nervi oculomotori.

c. Herpesul zoster Ramsay Hunt apare după reactivarea VZV în ganglionul geniculat, aflat pe traiectul nervului facial, în interiorul canalului osos din stânca temporalului. Erupţia va fi situată la nivelul timpanului, conductului auditiv extern, pavilionului urechii şi la nivelul 2/3 anterioare a hemilimbii. Tumefierea ganglionului geniculat va comprima nervul facial în interiorul canalului osos din stânca temporalului şi va produce o paralizie facială de tip periferic, homolaterală cu erupţia, care uneori se însoţeşte de tulburări cohleovestibulare.

d. Herpesul zoster varicelizat apare la pacientul cu imunodepresie severă şi este singura formă de HZ care asociază viremie. Din cauza viremiei, pe lângă erupţia localizată la unul sau mai multe dermatoame, apare o erupţie veziculoasă generalizată, asemănătoare varicelei, care contine cel putin 20 de vezicule situate la distanţă de erupţia de herpes zoster. Totodată, în timpul viremiilor pot apărea şi afectări viscerale multiple (pneumonii. hepatite, encefalite etc). Mortalitatea HZ varicelizat şi visceralizat variază între 5-15% şi decesul este cauzat de obicei de o pneumonie severă.

e. Zona sine herpete constă în apariţia unei dureri neuropate la nivelul unui dermatom, în absenţa oricărei leziuni cutanate, ceea ce face diagnosticul foarte dificil.

6. COMPLICAŢII [1-4]

a. Algia cronică postzosteriană este cea mai frecventă complicaţie a HZ şi totodată cea mai neplăcută, deoarece afectează grav calitatea vieţii pacientului. Ea este definită ca durerea zosteriană care persistă mai mult de 3 luni de la debutul erupţiei.

Intensitatea şi durata algiei cronice postzosteriene depinde de doi factori:

- vârsta pacientului: cu cât vârsta e mai înaintată cu atât algia post-zosteriană este mai intensă şi mai prelungită în timp.
- precocitatea iniţierii terapiei antivirale: cu cât terapia este iniţiată mai precoce, cu atât algia post-zosteriană va avea intensitate şi durată mai redusă.

Factorii de risc pentru algia cronică postzosteriană sunt: vârsta avansată, erupţie zosteriană extinsă şi severă, durere acută zosteriană foarte intensă la debut, localizarea oftalmică, diabetul zaharat şi infecţia HIV.

Trebuie menţionat că principalul obiectiv al terapiei în HZ ar trebui să fie profilaxia algiei cronice postzosteriene, care se bazează pe prevenţia şi limitarea leziunilor neuronale acute de la debutul HZ, prin iniţierea unei terapii antivirale eficiente încă din primle 48-72 de ore de la debut.

b. Alte complicaţii

- ❒ *Complicaţii oculare în HZ oftalmic*: keratită, uveită, afectarea ireversibilă a vederii. La pacienţii cu imunodepresie severă care dezvoltă un HZO, poate apărea o necroză acută retiniană.
- ❒ *Complicaţii neurologice*: encefalite; mielite; radiculite; paralizii de nervi oculomotori - asociate HZO.
- ❒ *Vasculite cerebrale*, care apar uneori în absenţa unei erupţii de HZ şi care evoluează către accidente vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice, cu hemipareze sau hemiplegii. Diagnosticul etiologic este dificil şi se bazează pe identificare ADN-VZV în LCR prin PCR.
- ❒ *Afectări viscerale în HZ varicelizat*: hepatite, meningoencefalite, pneumonii etc.
- ❒ *Suprainfecţii bacteriene cutanate* cu stafilococ sau streptococ.

7. DIAGNOSTIC [1-4]

Diagnosticul în herpes zoster este eminamente clinic şi se bazează pe asocierea dintre durerea neuropată care precede erupţia şi erupţia veziculoasă strict metamerică.

În formele atipice şi în formele severe visceralizate poate fi uneori necesară confirmarea etiologiei VZV prin evidenţierea ADN-VZV prin PCR în conţinutul veziculelor, în LCR, în lavaj bronhioloalveolar sau în umoarea apoasă.

Deoarece HZ reprezintă o reactivare a infecţiei cu VZV, anticorpii de tip IgM anti-VZV vor fi absenţi, în timp ce anticorpii IgG anti-VZV sunt pozitivi.

8. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL [1-4]

Diagnosticul diferenţial al HZ se face cu alte erupţii veziculoase:

- ❒ Herpes simplex
- ❒ Infecţie cu enterovirusuri
- ❒ Dermite de contact
- ❒ Eritem polimorf
- ❒ Pemfigus

9. TRATAMENTUL [1-4]

9.1. Tratamentul etiologic (antiviral) se poate face cu Acyclovir sau Valacyclovir, timp de 7-14 zile, în funcţie de severitatea formei clinice.

Obiectivele tratamentului antiviral în HZ sunt:

- Inhibarea replicării virale la nivel cutanat, cu limitarea duratei şi extensiei erupţiei zosteriene
- Inhibarea replicării virale la nivelul ganglionului şi nervului senzitiv, cu limitarea leziunilor neuronale, fapt ce va antrena reducerea intensităţii şi duratei durerii acute, cât şi profilaxia durerii cronice postzosteriene şi reducerea duratei acesteia.

Indicaţiile terapiei antivirale în HZ sunt:

- La toţi pacienţii cu HZ în vârstă de peste 50 de ani
- Indiferent de vârstă în:
  - o HZ oftlamic
  - o HZ Ramsay-Hunt

- HZ cu durere foarte intensă la debut
- HZ cu erupție extinsă
- HZ varicelizat / visceralizat
- HZ la pacienții imunodeprimați

Trebuie menționat că pentru a avea o eficiență maximă în controlul erupției și durerii zosteriene, terapia antivirală trebuie sa respecte următoarele reguli:

- să fie inițiată precoce - în primele 48-72 ore de la debut;
- să fie respectate dozele zilnice, ritmul de administrare și durata tratamentului:
  - Aciclovir per os: 4 g/zi, divizate în 5 prize pe zi (800 mg x 5/zi), timp de 7 zile;
  - Valaciclovir per os: 3 g/zi divizate în 3 prize pe zi (1g x 3/zi), timp de 7 zile.
- la pacienții imunodeprimați și în formele severe variceralizate și visceralizate de HZ se recomandă adminstrarea pe cale intravenoasă a aciclovirului, doza fiind de 10-15 mg/kg/8h, timp de 7-10 zile, în funcție de evoluția clinică.

De menționat că terapia antivirală topică este ineficientă în HZ, deoarece leziunile sunt profunde. În herpesul zoster este contraindicată corticoterapia locală sau sistemică.

9.2. Tratamentul antialgic

9.2.1. Terapia durerii acute zosteriene se face cu antialgice. Se începe cu paracetamol asociat sau nu la codeină, iar dacă durerea este severă se recurge la agoniști opioizi (tramadol).

9.2.2. Terapia durerii cronice postzosteriene se începe cu antialgice obișnuite: paracetamol asociat sau nu la codeină, algocalmin etc. Dacă durerea nu este ameliorată se poate ajunge la agoniști opiozi (*Tramadol*), la preparate de tip morfinic sau la preparate de tip gabapentin (*Neurontin*) sau pregabalin (*Lyrica*), la care se pot asocia antidepresive. Se poate utiliza și lidocaina de uz topic.

10. PROFILAXIE [1-4]

La persoanele cu vârsta peste 50 de ani, la care există risc de reactivare a VZV se poate utiliza un vaccin cu VZV viu atenuat (*Zostavax* sau *Shingrix*), care poate preveni reactivarea VZV, asigurând astfel profilaxia HZ și a durerii cronice postzosteriene. Acest vaccin nu este disponibil încă în România.

Se recomandă o singură doză de vaccin care se pare că oferă o protecție sigură pentru cel puțin 3 ani. Deocamdată nu se consideră necesară o doză de rapel.

11. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC [1-4]

Principala complicație a herpesului zoster este algia cronică postzosteriană care depinde de vârsta pacientului și de precocitatea inițierii terapiei antivirale. Algia postzosteriană poate fi uneori invalidantă, alterând grav calitatea vieții pacientului.

Bibliografie

[1]. Cristina Popescu - Curs de boli infecțioase pentru studenții anului VI (prezentare powerpoint)- nepublicat
[2]. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser.Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.(2015) ISBN: 13-978-1-4557-4801-3.Elsevier Saunders:1731-1736.
[3]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.Pilly Maladies infectieuses tropicales (2018). 26 Édition:376-378.
[4]. Mircea Chiotan. Boli infecțioase , Editura Național , București, 2006:165-167
[5]. Kishner S, McMyne R, Comeaux J, Gest T - Dermatomes Anatomy, Oct 13, 2017, https://emedicine.medscape.com/article/1878388-overview

Mulțumiri

La redactarea acestui capitol a contribuit și Dr. Alexandra Mihaela Badea, doctorand, medic rezident boli infecțioase, INBI „Prof Dr. Matei Balș" București

Nota autorilor

Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Conf. Dr. Cristina Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în acest domeniu, cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infectioase.

Capitolul 21. OREIONUL

Conf. Univ. Dr. Cristina Popescu

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Oreionul (parotidita epidemică) este o boală infecţioasă, contagioasă, produsă de virusul urlian, care apare la persoane neimunizate anterior prin boală sau vaccinare.

Termenul din limba engleză pentru oreion este *mumps*.

2. ETIOLOGIE [1-4]

Virusul urlian este un virus ARN, care aparţine genului Rubulavirus, familia Paramyxoviridae.

3. EPIDEMIOLOGIE [1-4]

Oreionul este o boală endemo-epidemică, cu izbucniri epidemice. Epidemiologia acestei boli a fost modificată semnificativ după introducerea vaccinării anti-urliene în tot mai multe ţări, producându-se o scădere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii asociate infecţiei cu virus urlian. Pentru a se asigura o imunitate colectivă suficientă pentru a preveni epidemiile de oreion este necesară atingerea unei acoperiri vaccinale anti-urliene de 80-85%.

La copiii născuţi din mame imunizate anterior anti-urlian (prin boală sau vaccinare), oreionul este rar întâlnit înaintea vârstei de 1 an, vârstă până la care mai persistă anticorpii anti-urlieni protectori, "moşteniţi" de la mamă.

3.1. Sursa de infecţie este exclusiv umană, fiind reprezentată de bolnavul de oreion, cu formă simptomatică sau asimptomatică de boală. Nu există purtători sănătoşi de virus urlian.

3.2. Calea de transmitere este respiratorie, prin picături Flugge, salivă, dar şi prin contact direct sau cu obiecte contaminate.

3.3. Contagiozitatea este mai mică decât în rujeolă şi varicelă, indicele de contagiozitate fiind de aproximativ 40%, dar există un procent mare de forme asimptomatice sau paucisimptomatice de boală, care rămân nediagnosticate. Perioada de contagiozitate începe din ultimele 6 zile ale perioadei de incubaţie şi se extinde pe parcursul perioadei de invazie, precum şi în primele 10 zile din perioada de stare.

3.4. Receptivitatea este generală, astfel încât toţi subiecţii care nu au fost imunizaţi anterior anti-urlian prin boală sau prin vaccinare, pot dezvolta boala după un contact cu un bolnav de oreion.

4. PATOGENIE (figura 1) [1-4]

Virusul urlian pătrunde pe cale aeriană, se multiplică la nivelul mucoasei respiratorii, de unde ajunge apoi în torentul circulator, producând o primă viremie, care se traduce clinic prin semne nespecifice precum febră, frison şi astenie fizică. În timpul multiplicării la nivelul mucoasei respiratorii apare o angină acută, care are toate caracterele unei angine virale. Virusul are tropism pentru ţesuturile ce derivă din ectoderm (glande exocrine şi endocrine, SNC). În urma viremiei, virusul ajunge în glandele salivare, în special la nivelul glandelor parotide, unde îşi continuă multiplicarea şi de unde poate ajunge din nou în sânge, iar de aici poate determina manifestări secundare cum ar fi: pancreatita, orhita, ooforita, meningita şi mai rar tiroidita, mastita, dacrioadenita sau alte manifestări neurologice.

La femeia gravidă, în perioada viremică, virusul urlian poate traversa placenta şi poate determina avort spontan sau moarte in utero. Riscul teratogen este estimat la 20%, iar principala afectare fetală asociată infecţiei urliene este fibroelastoză endocardică primară.

Patogenie

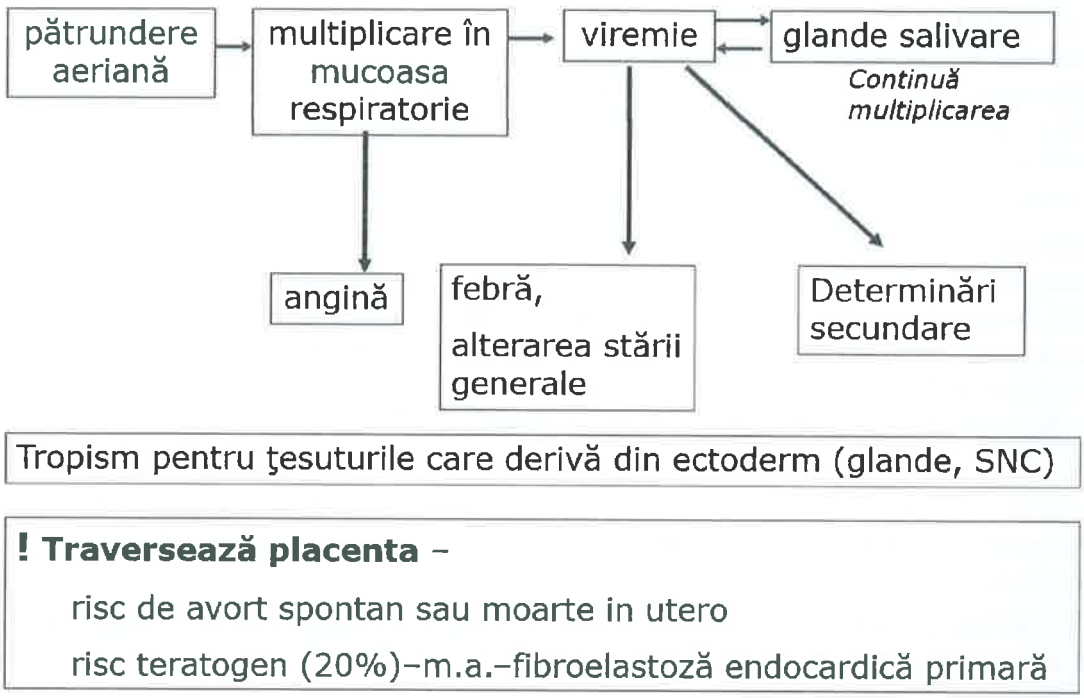


Figura 1. Patogenia în oreion
(*slide curs pentru studenţi Conf. Dr.Cristina Popescu- nepublicat*)

5. TABLOU CLINIC [1-4]

5.1. Perioada de incubaţie din oreion este variabilă, fiind cuprinsă între 2 şi 4 săptămâni.

5.2. Debutul este brusc, cu febră, frisoane, cefalee, curbatură şi odinofagie.

5.3. Perioada de stare este polimorfă, putând fi caracterizată prin numeroase manifestări clinice, constantă fiind afectarea parotidiană (parotidita), care uneori este însoţită de afectarea celorlalte glande salivare (glandele submandibulare şi glandele sublinguale). Celelalte manifestări clinice pot să lipsească şi apar de obicei la distanţă de afectarea parotidiană ca şi manifestări secundare: afectare testiculară (orhita), afectare pancreatică (pancreatita), afectare SNC, alte manifestări. Apariţia unei noi manifestări clinice în cadrul oreionului este precedată de câte un croşet febril.

5.3.1. Afectarea parotidiană (parotidita) este prezentă în majoritatea cazurilor încă de la începutul perioadei de stare şi se caracterizează din punct de vedere clinic prin trismus şi tumefacţie parotidiană, iniţial unilaterală, ulterior bilaterală, de obicei asimetrică, cu deformarea capului "în pară", cu umplerea şanţului retromandibular şi îmbrăcarea unghiului mandibulei, care nu mai poate fi identificat la palpare. Tumefacţia parotidiană din oreion este elastică, uşor sensibilă la palpare, acoperită de tegumente normal colorate, fără elemente inflamatorii locale (rubor, calor, dolor). Mucoasa jugală este edemaţiată, hiperemică, cu orificiul canalului Stenon reliefat, hiperemic, uneori înconjurat de puncte peteşiale. Atunci când exercităm presiune prin palpare asupra glandei parotidă, prin orificiul canalului Stenon se scurge salivă curată, spre deosebire de parotidita septică, în care se scurge puroi.

5.3.2. Afectarea glandelor salivare submandibulare sau sublinguale apare numai în 10% din cazuri ca unică manifestare clinică în oreion. De obicei, afectarea glandelor submandibulare şi / sau sublinguale se asociază parotiditei şi sunt mai puţin evidente clinic decât parotidita. Afectarea glandelor submandibulare este uneori greu de diferenţiat de adenopatia submandibulară, iar afectarea glandelor sublinguale poate fi obiectivată prin observarea tumefierii acestora de o parte şi de alta a frâului lingual.

5.3.3. Afectarea pancreatică (pancreatita) este o manifestare frecvent întâlnită în infecţia urliană, fiind observată în peste 80% din cazuri, însă deseori nu are expresie clinică, rămânând nediagnosticată. Atunci când este simptomatică, se manifestă clinic prin dureri "în bară" în etajul abdominal superior, greaţă, vărsături şi prin scăderea tranzitorie a toleranţei la glucoză. Diagnosticul este confirmat prin evidenţierea creşterii nivelului lipazei serice, deoarece amilaza serică poate să fie crescută din cauza afectării parotidiene. Ecografia abdominală poate evidenţia o creştere a dimensiunilor pancreasului, din cauza unui edem inflamator pancreatic.

5.3.4. Orhita urliană apare la pacienții de sex masculin după vârsta pubertății, la care testiculele sunt active din punct de vedere funcțional. De obicei, orhita apare ca manifestare secundară în cadrul infecției urliene, survenind cronologic după parotidită. Rareori, orhita apare ca manifestare clinică primară și singulară în cadrul oreionului. Clinic, instalarea orhitei este anunțată de apariția unui nou croșet febril, urmat de apariția tumefacției testiculare, de cele mai multe ori unilaterale. Tumefacția testiculară este importantă, dureroasă, cu tegumentul scrotal eritematos, edemațiat și cu ștergerea pliurilor cutanate scrotale. O complicație rară a orhitei este sterilitatea masculină prin azoospermie, însă riscul de azoospermie este mic (1-2%) și apare numai în cazul orhitei urliene bilaterale. Orhita urliană poate fi însoțită și de inflamarea epididimului.

5.3.5. Meningita urliană este o meningită cu LCR clar, are toate caracterele unei meningite virale (vezi capitolul meningite). Ea apare de obicei ca manifestare secundară, fiind mai frecventă la sexul masculin și are o evoluție favorabilă, autolimitantă, vindecându-se de obicei fără sechele neurologice. Incidența meningitei uriliene este greu de estimat, din cauza procentului mare de forme asimptomatice sau paucisimptomatice, care rămân nediagnosticate. Modificări LCR sugestive pentru o meningită virală sunt deseori prezente în infecția urliană, chiar și în absența manifestărilor clinice de meningită.

5.3.6. Encefalita urliană poate să apară precoce (concomitent cu parotidita) sau tardiv și este cauzată de invazia virală în SNC, care determină demielinizări. Se asociază deseori cu afectare cerebeloasă. Tabloul clinic poate cuprinde convulsii, tulburări de auz, tulburări de echilibru (din cauza afectării cerebeloase). Există riscul de a rămâne sechele neurologice pe termen lung.

5.3.7. Alte manifestări neurologice mai rar întâlnite în infecția urliană sunt: nevrita optică, surditatea, ataxia cerebeloasă, pareza facială, mielita transversă, sindromul Guillan-Barre, hidrocefalia internă.

5.3.8. Alte manifestări rar întâlnite în infecția urliană sunt: ooforita (afectarea ovarelor), mastita, tiroidita, dacrioadenita, miocardita, artrita, purpura trombocitopenică. Deoarece ele sunt deseori asimptomatice sau paucisimptomatice, rămân deseori nediagnosticate. Acestea sunt de obicei manifestări secundare, iar asocierea lor inițială cu parotidita sugerează că aceste manifestări sunt produse de virusul urlian.

6. DIAGNOSTIC DE LABORATOR [1-5]:

6.1. Teste de laborator nespecifice

- ❒ Hemograma arată un număr de leucocite normal sau scăzut, cu excepția orhitei unde se observă leucocitoză. Formula leucocitară poate arăta o tendință la limfo-monocitoză.
- ❒ Testele inflamatorii arată absența sindromului inflamator biologic.
- ❒ În cazul pancreatitei urliene se observă o creștere a valorilor lipazei serice. Creșterea nivelului amilazei serice are ca principală sursă afectarea parotidiană.

6.2. Testele de diagnostic etiologic

- ❒ Diagnosticul etiologic al infecției urliene se bazează pe testele serologice. Cele mai utilizate sunt testele ELISA, care reușesc să diferențieze între ei anticorpii anti-urlieni de tip IgM, de cei de tip IgG. Prezența anticorpilor anti-urlieni de tip IgM confirmă diagnosticul de oreion (infecție acută cu virus urlian), iar prezența anticorpilor anti-urlieni de tip IgG arată imunizarea anterioară anti-urliană, fie după boală, fie după vaccinare anti-urliană. De reținut că anticorpii anti-urlieni de tip IgM apar la 10-14 zile de la debutul bolii, astfel încât un test inițial negativ nu exclude diagnosticul de infecție acută urliană, fiind necesară repetarea testului serologic după 2 săptămâni, pentru a surprinde seroconversia între cele 2 determinări, respectiv pozitivarea anticorpilor IgM anti-urlieni, care fuseseră negativi la prima determinare.
- ❒ În cazul meningitei urliene, pentru confirmarea etiologiei urliene se pot utiliza teste de tip PCR, pentru identificarea ARN-ului de virus urlian în LCR. Dacă însă meningita este asociată parotiditei urliene, testele PCR din LCR nu sunt necesare, diagnosticul de meningită urliană fiind suficient de bine argumentat pe criterii epidemiologice (contact infectant cunoscut cu un caz de oreion), clinice (prezența parotiditei) și serologice (prezența IgM anti-urlieni). Atunci când manifestările neurologice reprezintă manifestări izolate, care nu se asociază cu parotidita, poate fi evocată etiologia urliană. În această situație putem folosi pentru diagnostic atât testele serologice pentru evidențierea IgM anti-urlieni cât și teste de tip PCR pentru identificarea ARN-ului de virus urlian în LCR.

7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL [1-4]

7.1. Diagnosticul diferențial al parotiditei urliene se face cu:

- ❒ **Parotidita septică** de etiologie bacteriană (stafilococ, streptococ) apare de obicei în context febril, este de obicei unilaterală, foarte dureroasă la palpare, de consistență lemnoasă, cu fenomene inflamatorii locale importante (tegumente calde și eritematoase). Presiunea pe glanda parotidă va determina scurgerea de puroi prin orificiul de deschidere al canalului Stenon în cavitatea bucală.
  Din punct de vedere biologic se evidențiază leucocitoză cu neutrofilie și sindrom inflamator biologic important (creșterea fibrinogenului, a VSH-ului și a proteinei C reactive).
- ❒ **Litiaza salivară** se caracterizează prin durere colicativă la nivelul parotidei, cu tumefacție unilaterală, în afebrilitate. Diagnosticul este pus cu ajutorul sialografiei.
- ❒ **Tumora de parotidă**: tumefacție lemnoasă, nedureroasă, unilaterală. Este necesară biopsia de parotidă pentru confirmarea diagnosticului.
- ❒ **Alte cauze** de tumefacție parotidiană:
  - **Parotidita cronică** din infecția HIV și infecția cu VHB.
  - **Parotidite toxice** observate în uremie și în intoxicațiile exogene cu iod, bismut sau mercur.
  - **Parotidite recidivante** - virale (ECHO, Coxsackie),
    - bacteriene (streptococ viridans),
    - alergice sau autoimune (lupus eritematos sistemic, eritem polimorf, sindrom Sjogren),
    - insuflația parotidiană la suflători.
  - **Afecțiuni de vecinătate**: adenite sau adenoflegmoane submandibulare, furuncul de canal auditiv, osteită mandibulară, mastoidită.

7.2. Diagnosticul diferențial al orhitei urliene se face cu:

- ❒ Orhiepididimita bacteriană (gonococ, stafilococ)
- ❒ Alte orhite virale
- ❒ Orhita cu *Chlamydia trachomatis*
- ❒ Epididimite cronice: TBC, lues, bruceloză
- ❒ Tumori testiculare
- ❒ Hernie inghinoscrotală
- ❒ Varicocel

8. TRATAMENT [1-4]

Tratamentul în infecția urliană este patogenic (antiinflamator) și simptomatic (antitermic, antialgic).

Nu există terapie etiologică, deoarece până în prezent nu s-a descoperit un antiviral eficient pe virusul urlian.

8.1. Tratamentul parotiditei urliene se face cu simptomatice (antialgice, antitermice) și eventual antiinflamator nesteroidian, atunci când fenomenele inflamatorii parotidiene sunt importante.

8.2. Tratamentul orhitei urliene este atât simptomatic (antitermic, antialgic) cât și patogenic (antiinflamator steroidian - corticoterapie). Pentru a evita afectarea orhitică bilaterală, azoospermia și sterilitatea masculină se recomandă: repaus strict la pat, utilizarea de suspensor și aplicarea locală de pungă cu gheață.

8.3. Tratamentul meningitei urliene este similar celorlalte meningite virale, constând în tratament patogenic depletiv (manitol iv în perfuzie lentă) și corticoterapie (dexametazonă până la ameliorarea simptomatologiei cu reducere treptată a dozelor pe parcursul a 5-7 zile), la care se asociază tratament simptomatic.

9. PROFILAXIE [1-5]

9.1. Profilaxie nespecifică – izolarea pacientului și supravegherea clinică a contacților.

9.2. Profilaxia specifică

9.2.1.Imunizare activă, care constă în vaccinare cu vaccin anti-urlian, care conține virus viu atenuat, condiționat sub forma unui triplu vaccin anti-rujeolă-oreion-rubeolă (ROR sau MMR). În România, începând din anul 2004 s-a introdus în Programul Național de vaccinare vaccinul trivalent ROR. Schema de vaccinare constă într-o primă doză care se administrează la vârsta de un an, după care se mai efectuează un rapel în jurul vârstei de 6-7 ani (la intrarea la școală). Fiind un vaccin cu virus viu atenuat este contraindicat la femeia gravidă și la pacienții imunodeprimați. Reacțiile adverse raportate sunt minime și pasagere, constând în special în reacții inflamatorii locale, la locul injectării.

9.2.2. Imunizarea pasivă se adresează adolescenților sau bărbaților care dezvoltă parotidită urliană și constă în administrarea de imunoglobuline specifice anti-urliene pentru a reduce riscul de apariție a manifestărilor secundare, inclusiv a orhitei.

10. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC [1-5]

Oreionul este o boală spontan autolimitantă, cu evoluție în general favorabilă, atât pe termen scurt cât și pe termen lung. Manifestările encefalitice se pot solda uneori cu sechele neurologice pe termen lung (surditate).

Orhita urliană bilaterală se poate complica cu azoospermie și sterilitate masculină.

Bibliografie

[1]. Cristina Popescu - Curs de boli infecțioase pentru studenții anului VI (prezentare powerpoint)- nepublicat
[2]. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.(2015) ISBN: 13-978-1-4557-4801-3.Elsevier Saunders:1942-1947.
[3]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.Pilly Maladies infectieuses tropicales (2016). 25 Édition: 426-427
[4]. Mircea Chiotan. Boli infecțioase , Editura Național , București, 2006:173-177.
[5]. L. J. Anderson și J. F. Seward, - Mumps epidemiology and immunity, *Pediatr Infect Dis J,* vol. 27, nr. S75, 2008

Mulțumiri
La redactarea acestui capitol a contribuit și Dr. Codruța Georgiana Carp, medic rezident boli infecțioase, INBI „Prof Dr. Matei Balș" București

Nota autorilor
Prezentarea acestei teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Dr. Cristina Popescu și este rezultatul atât al experienței autorilor în acest domeniu, cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infecțioase.

Capitolul 22. MENINGITELE ACUTE VIRALE

Şef de lucrări Dr. George Gherlan

1. INTRODUCERE

Termenul de "meningită" defineşte inflamaţia leptomeningelui, în absenţa unei afectări a parenchimului cerebral sau medular. Clinic, meningitele se traduc prin apariţia sindromului meningian, manifestat prin febră, cefalee, vărsături, fotofobie şi obiectivat prin prezenţa semnelor de iritaţie meningeală, care vor fi descrise la tabloul clinic. La nivelul lichidului cefalorahidian (LCR), meningita se traduce în primul rând prin creşterea numărului de celule nucleate şi creşterea proteinorahiei.

Meningitele au etiologie infecţioasă în majoritatea cazurilor, putând fi produse de virusuri, bacterii, *Mycobacterium tuberculosis* sau fungi. Dintre cauzele non-infecţioase trebuie menţionate cauzele chimice (substanţe de contrast, medicamente administrate intrarahidian etc), fizice (expunere la soare, radioterapie pentru tumori cerebrale), mecanice (traumatisme) sau neoplazice.

Meningitele infecţioase sunt considerate urgenţe medicale şi necesită internare în servicii de Boli Infecţioase, deoarece ele pot avea o evoluţie fulminantă către deces. Precocitatea diagnosticului şi a iniţierii unei terapii etiologice adecvate sunt esenţiale pentru scăderea ratei de mortalitate în meningite.

În practica clinică curentă, inflamaţia iniţială a meningelui este însoţită deseori şi de un grad de afectare a parenchimului cerebral sau medular subiacent, situaţie în care vorbim despre meningo-encefalită sau meningo-ielită. În acest caz, la manifestările clinice de meningită se adaugă şi semnele clinice de encefalită sau mielită (alterarea stării de conştienţă până la comă, pareze, paralizii, etc) [1].

Vorbim despre o meningită acută atunci când simptomele se instalează brusc, în ore sau zile şi vorbim despre meningită subacută sau cronică atunci când simptomele, semnele şi modificările LCR se instalează lent şi persistă peste 4 săptămâni [1].

2. ETIOLOGIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Virusurile reprezintă principala cauză a "*sindromului de meningită acută aseptică*", cunoscut şi sub numele de "*sindromul de meningită limfocitară acută*", termeni utilizaţi pentru a defini o meningită acută cu LCR clar sau opalescent, în care se observă o pleiocitoză limfocitară. Se estimează că 50-60% din totalul meningitelor sunt de etiologie virală. În meningita limfocitară acută, agentul etiologic nu poate fi identificat după evaluare iniţială a LCR, deoarece virusurile nu sunt vizualizabile la microscopul optic pe frotiuri şi nu cresc pe mediile de cultură uzuale [1,2].

În continuare vor fi enumerate virusurile implicate cel mai frecvent în etiologia meningitelor virale.

- ***Enterovirusurile***

În sezonul cald, dintre cazurile de meningită aseptică la care s-a putut identifica agentul etiologic, enterovirusurile sunt responsabile de 85-95% din cazuri. [2,3].

Enterovirusurile sunt virusuri ARN, care aparţin familiei *Picornaviridae*. Conform CDC, cele mai frecvent implicate enterovirusuri în meningitele virale sunt virusurile Coxsackie A9, B5 şi B1 şi ecovirusurile 6, 9, 13, 18 şi 30 [1].

Sugarii şi copiii mici sunt cel mai frecvent afectaţi de infecţiile cu enterovirusuri, reprezentând importante surse de infecţie pentru adulţi [5]. Meningitele cu enterovirusuri apar sporadic sau în mici focare epidemice survenite în colectivităţile de copii sau tineri, cu precădere în sezonul cald. Ele se transmit de obicei pe cale digestivă.

- ***Parechovirusurile***

Parechovirusurile fac parte din familia *Picornaviridae*. Ele au fost clasificate iniţial ca enterovirusuri, după care au fost separate taxonomic de enterovirusuri. Sunt descrise 8 serotipuri diferite, dintre care serotipurile 1 şi 3 pot determina meningite, encefalite şi manifestări paralitice [6]. Serotipul 3 determină forme mai severe de boală [1].

- ***Virusul urlian***

În ultimul deceniu, ca urmare a utilizării pe scară largă a vaccinării împotriva rujeolei, rubeolei şi oreionului (ROR) s-a observat o scădere marcată a implicării virusului urlian în etiologia meningitelor aseptice.

Meningita urliană apare în special în sezonul rece, sub formă de cazuri sporadice sau mici focare epidemice survenite în colectivități de copii sau tineri nevaccinați antiurlian. Ea se transmite pe cale respiratorie.
Infecția urliană apare de 2-5 ori mai frecvent la sexul masculin, cel mai des fiind afectați copiii nevaccinați anti-urlian, cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani (1). A se vedea capitolul *Oreionul*.

- ***Herpesvirusurile***

Toate herpesvirusurile pot produce meningite, însă cel mai des implicate sunt virusurile herpes simplex (HSV1 și 2) [8] și virusul varicelo-zosterian (VZV). Virusul Epstein Barr (EBV), virusurile herpetice umane 6 și 7 (HHV6 și HHV7) produc mai rar meningite acute.

Virusurile herpes simplex (HSV)
HSV sunt responsabile de 0.5-3% din meningitele aseptice [1].
HSV 1 produce de obicei un tablou de meningoencefalită acută severă, cu caracter pseudotumoral, localizată la nivelul lobilor temporali, cu aspect necroticohemoragic și cu evoluție letală în absența terapiei antivirale cu aciclovir [18].
HSV2 produce de obicei o meningită limfocitară, cu evoluție benignă, care uneori are caracter recurent, cunoscută sub numele de meningită limfocitară benignă recurentă *Mollaret*. Episoadele recurente de meningită cu HSV2 nu sunt însoțite întotdeauna de leziuni cutaneomucoase sugestive pentru herpesul genital sau labial [1,9,18].
Cele mai severe forme de meningite/meningoencefalite herpetice apar la nou-născuți, la care infecția HSV2 este transmisă vertical de la mamă la făt, în timpul nașterii pe cale naturală. Herpesul neonatal are în majoritatea cazurilor afectări multiple: cutanate, oftalmice, encefalitice, hepatice etc.

Virusul varicelo-zosterian (VZV)
Meningita apare rareori în cursul evoluției varicelei sau herpesului zoster. VZV poate produce o entitate numită "*herpes sine herpete*" caracterizată prin pleiocitoza limfocitară în LCR, cu prezența ADN-VZV în LCR, dar în absența leziunilor cutanate veziculoase de varicelă sau herpes zoster [8,18]. A se vedea capitolele *Varicela* și *Herpesul zoster*.

Virusul Epstein Barr (EBV) și virusul citomegalic (CMV)
EBV și CMV produc rareori meningite.
Meningita EBV este cea mai frecventă complicație neurologică a mononucleozei infecțioase, care reprezintă primoinfecția cu EBV (a se vedea capitolul *Mononucleoza infecțioasă*).
CMV determină manifestări neurologice în special în timpul reactivărilor CMV survenite la pacienții imunodeprimați prin infecție HIV/SIDA sau post-tranplant, la care predomină encefalitele și poliradiculonevritele.

Virusurile herpetice umane 6 și 7 (HHV6 și HHV7)
HHV6 produce în copilărie ca primoinfecție *roseola infantum* (exantemul subit al sugarului), care este o boală eruptivă febrilă a copilăriei ce se asociază deseori cu convulsii febrile la sugari. Actualmente se apreciază că virusurile HHV6 și 7 pot produce meningite sau meningoencefalite la sugar și copilul mic.

- ***Arbovirusurile***

Arbovirusurile reprezintă un grup heterogen de virusuri ARN transmise la om prin înțepături de artropode (cel mai adesea țânțari). La nivel mondial, ele sunt responsabile de o parte din epidemiile de meningoencefalite care survin în sezonul cald. Incidența acestor infecții este în creștere [10]. Cele mai des implicate în infecțiile sistemului nervos la om sunt arbovirusurile din genurile *Flaviviridae*, *Togaviridae* și *Bunyaviridae*.
În țara noastră este mai frecvent întâlnit virusul *West Nile*, care aparține familiei *Flaviviridae*. Virusul *West Nile* are ca rezervor primar păsările migratoare de pe valea Nilului, care ajunse în țara noastră (în Deltă și pe malurile Dunării) vor putea infecta omul prin intermediul unui vector reprezentat de țânțarul din specia *Culex*.

- ***Virusul coriomeningitei limfocitare (LCMV)***

Virusul coriomeningitei limfocitare sau virusul *Armstrong* este un virus ARN cu anvelopă, care aparține familiei *Arenaviridae*. Deși în trecut era frecvent implicat în etiologia meningitelor, actualmente acest virus produce tot mai rar îmbolnăviri la om [9]. Rezervorul de infecție este reprezentat de rozătoare, virusul fiind eliminat în mediul exterior prin urină, salivă și fecalele rozătoarelor.
Transmiterea la om se face de obicei prin inhalarea virusului aerosolizat și mai rar prin ingerarea alimentelor contaminate cu urină sau prin expunerea plăgilor deschise la praf contaminat. Factorii de risc pentru transmiterea acestui virus la om sunt reprezentați de condițiile precare socio-economice și igieno-sanitare, precum și de contactul apropiat cu rozătoarele, inclusiv cu cele de laborator [9]. Boala este mai frecvent întâlnită în mediul rural.

- *Virusurile gripale*

În timpul epidemiilor sezoniere anuale de gripă, virusurile gripale A şi B pot determina diverse afectări neurologice, în special la copii [8, 12]. Afectarea SNC în gripă se manifestă de obicei prin encefalită acută şi mult mai rar prin meningită aseptică izolată [12]. Cel mai frecvent sunt afectaţi copiii cu vârsta sub 5 ani [12]. A se vedea capitolul *Gripa.*

- *Virusul imunodeficienţei umane (HIV)*

HIV poate produce o meningită acută limfocitară în timpul primoinfecţiei. El poate traversa meningele şi poate persista indefinit la nivelul SNC. Studii retrospective au arătat că incidenţa meningitei acute în cadrul primoinfecţiei HIV este de 5-10%, ea fiind deseori subclinică şi trecând neobservată. Se recomandă efectuarea serologiei HIV la toţi pacienţii cu meningită acută limfocitară. A se vedea capitolul *Infecţia HIV/SIDA.*

3. PATOGENIE

3.1. Particularităţi anatomice şi funcţionale ale meningelui şi spaţiului subarahnoidian

Sistemul nervos central este înconjurat de structuri osoase rigide (cutia craniană şi canalul vertebral) cu rol de protecţie, la care se adaugă şi rolul protector al lichidului cefalorahidian şi al meningelui.

Meningele este o seroasă alcătuită din 3 straturi care îmbracă encefalul şi măduva spinării. De la exterior către interior cele 3 straturi sunt:

- *Duramater* (*pahimeninge*) este situată la exterior, sub periost.
  - Spaţiul dintre os şi duramater se numeşte spaţiu extradural sau epidural şi poate găzdui hematoame sau abcese subdurale.
  - Spaţiul dintre duramater şi arahnoidă se numeşte spaţiu subdural sau peridural şi poate găzdui hematoame sau abcese peridurale.
- *Arahnoida* este situată între duramater şi piamater şi alcătuieşte împreună cu piamater leptomeningele. Spaţiul dintre arahnoidă şi piamater se numeşte spaţiul subarahnoidian şi găzduieşte LCR-ul.
- *Piamater* este situată la interior şi tapetează substanţa nervoasă. Ea formează împreună cu arahnoida leptomeningele.

Lichidul cefalorahidian (LCR) ocupă 2 spaţii distincte, spaţii între care LCR circulă liber. Un compartiment este reprezentat de cei patru ventriculi cerebrali iar celălalt compartiment este reprezentat de spaţiul subarahnoidian, alcătuit la rândul său din spaţiul perispinal şi spaţiul pericerebral.

- *Secreţia LCR* are loc la nivelul plexurilor coroide, care sunt invaginaţii hipervascularizate ale pieimater în interiorul ventriculilor laterali. Acestea primesc sânge din arterele coroidiene anterioare şi posterioare.
- *Rezorbţia LCR* se face la nivelul vilozităţilor arahnoidiene, de unde se varsă în sinusul venos dural cranian şi paravertebral.

Debitele zilnice de secreţie şi de rezorbţie a LCR sunt egale, fiind estimate la 24 ml/ oră, ceea ce înseamnă 500 ml/24 h [19]. În decurs de 6-12 ore este împrospătat întregul volum de LCR.

- *Volumul LCR* este constant, fiind estimat la:
  - Adult: 140 $\pm$ 30 ml, dintre care 35 ml în interiorul ventriculilor şi 100 ml la nivel subarahnoidian (perispinal şi pericerebral)
  - Copil: 60-100 ml.
- *Circulaţia LCR este unidirecţională*

LCR circulă din ventriculii laterali (I şi II) prin orificiile *Monro* spre ventriculul III, apoi prin apeductul *Sylvius* spre ventriculul IV şi canalul ependimar. Tot în ventriculul IV, prin găurile *Luschka* şi *Magendie*, LCR trece din spaţiul intracerebral în spaţiul subarahnoidian (extracerebral), astfel încât sistemul nervos central "pluteşte" în LCR (figura 1).

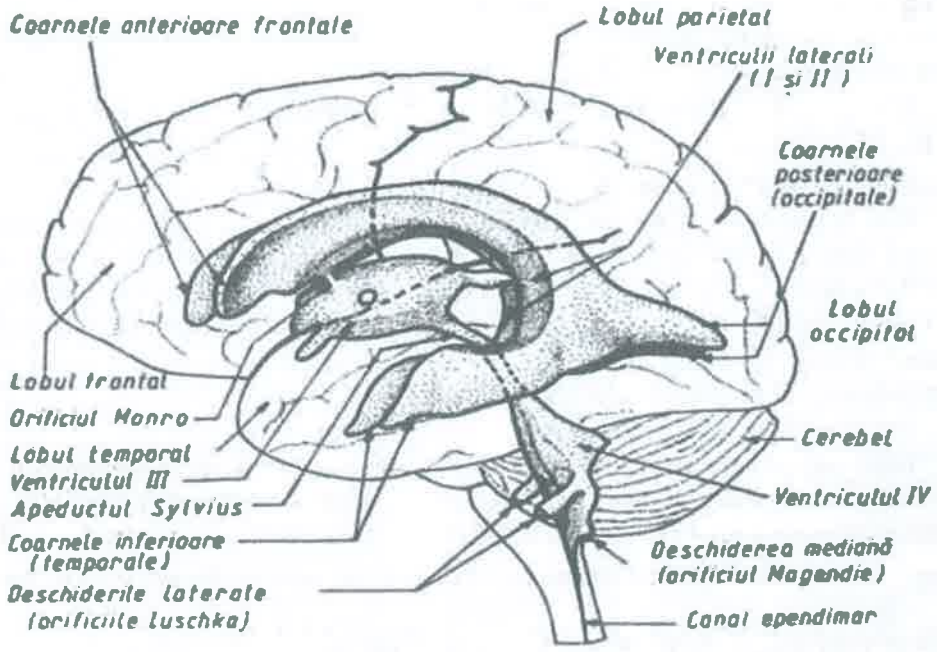


Figura 1. Distribuţia LCR în SNC

- *Funcţiile LCR* sunt multiple: protejează mecanic parenchimul cerebral, jucând rolul unei saltele lichidiene; asigură homeostazia chimică a SNC; este vehicul pentru factorii imunităţii umorale şi celulare, precum şi pentru hormonii hipotalamo-hipofizari; asigură nutriţia structurilor avasculare (piamater, arahnoidă şi celulele ependimare).
- *Bariera hemato-encefalican (BHE)* separă SNC de circulaţia sanguină şi reprezintă un mijloc de apărare foarte eficient împotriva pătrunderii a numeroşi agenţi patogeni. Meningococul posedă mecanisme particulare, prin care poate penetra bariera hematoencefalică.
  Din păcate, BHE limitează şi pătrunderea antibioticelor în LCR, motiv pentru care în meningite sunt necesare doze mult mai mari de antibiotice, în vederea realizării unor concentraţii eficiente în LCR şi în parenchimul cerebral [19].
  Meningitele acute sunt considerate infecţii severe (în special meningitele purulente), care trebuie etichetate ca urgenţe medicale ce impun spitalizarea.

Severitatea meningitelor acute se datorează următoarelor motive:

- procesul infecţios se desfăşoară într-un spaţiu închis lipsit de drenaj, fapt care antrenează creşterea presiunii subarahnoidiene / intracraniene.
- apărarea antiinfecţioasă este slabă la nivelul LCR deoarece:
  - LCR nu posedă activitate opsonizantă / bactericidă datorită titrului foarte mic al imunoglobulinelor în LCR, la care se adaugă activitatea redusă a complementului la acest nivel
  - Fagocitele pătrund greu în LCR şi au capacitate bactericidă scăzută în absenţa opsoninelor
  - Infecţia se poate propaga de la meninge la substanţa cerebrală (meningoencefalită).

Căile prin care agenţii infecţiosi pot ajunge la meninge sunt:

- *Calea hematogenă:*
  - este cea mai frecvent întâlnită, atât pentru virusuri, cât şi pentru bacterii şi fungi şi se produce în timpul viremiilor, bacteriemiilor sau fungiemiilor.
  - cel mai adesea însămânţarea meningelui se produce pe cale arterială şi mult mai mai rar pe cale venoasă (trombi infectaţi din focare septice de vecinătate).
- *Calea limfatică*: pe calea limfaticelor din jurul filetelor olfactive ce străbat lama ciuruită etmoidală
- *Prin contiguitate (din "aproape în aproape")* plecând din:
  - Nazofaringe – la pacienţii cu portaj nazofaringian de pneumococ sau meningococ, de unde bacteriile ajung la meninge pe 2 căi:
    - pe calea nervilor olfactivi sau a vaselor ce traversează lama ciuruită etmoidală.
    - prin breşe osoase permanente osteomeningee, soldate cu deschiderea spaţiului subarahnoidian şi uneori cu scurgerea LCR prin nas (rinorahie).
  - focar purulent juxtameningian:
    - otomastoidită, situaţie în care meningita este etichetată ca *meningită otogenă*.

- sinuzită
- osteomielită la nivelul oaselor craniului
- tromboflebită cerebrală
- abces cerebral

- *Introducerea accidentală a agenţilor infecţioşi în spaţiul subarahnoidian pe cale:*
  - *Iatrogenă*: puncţii lombare, rahianestezii, intervenţii neurochirurgicale, situaţie în care agenţii infecţioşi cel mai frecvent implicaţi sunt stafilococul auriu şi bacilii gram negativi.
  - *Traumatică*: după fracturi deschise sau fracturi închise ale unor oase care delimitează cavităţi deschise ale masivului facial.
- *În lungul axonilor nervilor periferici, de la periferie către SNC,* aşa cum se întâmplă în rabie, meningoencefalita HSV sau VZV.

Agenţii infecţioşi care produc meningite secundare unor bacteriemii, viremii sau fungiemii au de obicei virulenţa crescută, putând supravieţui în torentul circulator şi putând traversa bariera hematoencefalică. Invazia spaţiului subarahnoidian declanşează o reacţie inflamatorie locală, a cărei intensitate variază în funcţie de agentul patogen şi de statusul imun al gazdei [19]. Această reacţie inflamatorie meningiană are efecte negative şi asupra parenchimului cerebral subiacent din cauza necrozei purulente, ischemiei şi hipertensiunii intracraniene. Orice reacţie inflamatorie intracraniană este responsabilă de apariţia hipertensiunii intracraniene, cu consecinţe negative asupra parenchimului cerebral şi nervului optic [9].

3.2. Particularităţi ale patogeniei meningitelor virale

Meningitele acute au o patogenie comună, existând nişte particularităţi pentru fiecare din etiologiile importante: virală, bacteriană, tuberculoasă şi fungică.

În meningitele virale, după ce aderă la nivelul mucoaselor respiratorii sau gastrointestinale, virusurile reuşesc deseori să depăşească mecanismele înnăscute de apărare ale organismului.

În majoritatea cazurilor (cu excepţia meningitei neonatale cu HSV) virusul se multiplică iniţial la nivelul ganglionilor limfatici regionali, apoi se produce o viremie primară, în cadrul căreia sunt însămânţate splina şi ficatul, unde va continua replicarea virală. Urmează apoi o a doua viremie, în cadrul căreia este însămânţat meningele [13]. Mecanismul depăşirii barierei hematoencefalice nu este foarte clar descifrat, însă pasajul transendotelial al virusului se produce probabil prin unul sau mai multe din următoarele mecanisme:

- Traversarea endoteliului cu ajutorul leucocitelor
- Pinocitoza sau transportul coloidal
- Traversarea prin leziuni endoteliale
- Infectarea directă a celulelor endoteliale [13].

În cursul meningitelor apare o inflamaţie a meningelui, cu recrutarea locală de celule inflamatorii (polimorfonucleare neutrofile în meningitele bacteriene şi limfomonocite în meningitele virale şi meningita TBC) şi apariţia unui exudat proteic [19].

Unele virusuri pot ajunge în SNC pe cale retrogradă, în lungul filetelor nervoase, de la periferie către SNC, aşa cum se întâmplă în:

- infecţia cu HSV1 - care se poate propaga către SNC în lungul filetelor nervoase ale nervului olfactiv sau trigemen, către lobii cerebrali temporali [1].
- infecţia cu HSV 2, care se propagă în lungul filetelor nervoase senzitive către ganglionii nervosi senzitivi lombosacraţi.
- virusul rabic care se propagă lent pe traiectul filetelor nervoase, de la nivelul plăgii muşcate de un animal bolnav de rabie către SNC.

4. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al meningitelor acute virale, bacteriene şi fungice este similar, ele fiind greu de diferenţiat clinic, motiv pentru care este întodeauna necesară confirmarea etiologică prin metode specifice de diagnostic.

Manifestările clinice ale meningitelor acute au anumite particularităţi în funcţie de vârsta pacientului, de statusul imun al gazdei şi de agentul etiologic implicat.

Va fi prezentat mai jos tabloul clinic comun al meningitelor acute virale, bacteriene, TBC şi fungice, urmând ca la capitolele respective din acest volum să fie amintite la tabloul clinic numai particularităţile clinice legate de etiologia respectivă.

Din tabloul clinic al tuturor meningitelor acute fac parte următoarele sindroame clinice: sindromul infecţios, sindromul de iritaţie meningiană, sindromul de hipertensiune intracraniană şi sindromul encefalitic.

4.1. Sindromul infecţios care este alcătuit din următoarele simptome:

- *Febra:*
  - este întotdeauna prezentă în meningitele acute.
  - este însoţită în mod paradoxal de bradicardie şi nu de tahicardie, din cauza sindromului de hipertensiune intracraniană (HTic)
  - apare precoce, înaintea celorlalte manifestări clinice
  - are uneori un caracter difazic, vizibil în special în meningitele virale, în care primul croset febril anunţă debutul respirator sau digestiv al infecţiei virale, iar al 2-lea croset febril anunţă debutul meningitei.
  - are de obicei valori moderate în meningitele virale; în meningitele bacteriene febra poate avea valori înalte.
  - este însoţită uneori de frison. Prezenţa frisoanelor alături de febră sugerează etiologia bacteriană a meningitei.
- *Curbatură (mialgii intense)*
- *Alterarea stării generale, anorexie, facies vultuos.*

4.2. Sindromul de iritaţie meningiană este alcătuit din următoarele simptome:

- *Cefalee:*
  - localizată fronto-occipital
  - intensă (violentă), care domină tabloul clinic
  - continuă, dar cu paroxisme
  - accentuată de tuse, efort, mişcările capului, ortostatism
  - neinfluenţată de antialgice
  - ameliorată de depletive cerebrale şi de vărsătură
  - însoţită de rahialgii
  - cauzată de HTic
- *Vărsături de "tip central":*
  - explozive "în jet"-
  - fără efort şi fără greaţă
  - fără alte simptome digestive (diaree, dureri abdominale)
  - predominant matinale
  - fără conţinut alimentar
  - însoţite de constipaţie
  - calmează cefaleea.
- *Fotofobie:* pacientul evită lumina, deoarece îi accentuează cefaleea.
- *Hiperexcitabilitatea tuturor simţurilor* (auz, miros, văz, tactil): pacientul evită zgomotele puternice (fonofobie), lumina (fotofobie), mirosurile şi are hiperestezie cutanată, motiv pentru care este dificil de examinat.

La **examenul obiectiv**, sindromul meningian se traduce prin ***semnele de iritaţie meningiană,*** care sunt puse în evidenţă prin **manevrele de elongare**.

Aceste semne de iritaţie meningiană obiectivate prin manevrele de elongare apar deoarece atunci când meningele este inflamat, flexia coloanei tracţionează tecile meningeene din jurul rădăcinilor nervilor spinali la ieşirea din găurile de conjugare vertebrale şi produce durere. Pentru limitarea durerii apare o contractură antalgică a muşchilor paravertebrali şi ai cefei, care va limita mişcările coloanei şi va reduce durerea. Contractura musculară antalgică a musculaturii paravertebrale va pozitiva manevrele de elongare şi va modifica poziţia pacientului în pat, care uneori va fi una antalgică, sugestivă pentru meningita acută.

Semnele de iritaţie meningiană sunt:

- ***Semnul redorii de ceafă:*** pacientul nu poate flecta capul pe torace şi nu poate aduce bărbia în piept din cauza contracturii antalgice a musculaturii cefei. Cu pacientul aflat în decubit dorsal, fără pernă, medicul încearcă flexia capului pacientului aşezând o mână sub ceafa pacientului şi o altă mână pe sternul pacientului. De obicei, pacientul cu meningită acută nu poate aduce bărbia în piept.
- ***Semnul Kernig I:*** pacientul nu poate flecta trunchiul pe bazin şi nu poate sta în poziţia „şezând" decât dacă flectează involuntar ambii genunchii. Cu pacientul în decubit dorsal, fără pernă, medicul aşează o mână sub omoplaţii pacientului şi cealaltă mână pe genunchii pacientului încercând flexia trunchiului pe bazin. De obicei, pacientul cu meningită acută poate fi adus în poziţia „şezând" numai dacă flectează genunchii.
- ***Semnul Kernig I sensibilizat*** este o manevră foarte utilă la pacienţii la care sindromul meningian este discret, iar semnele redorii de ceafă şi Kernig 1 sunt negative sau incerte. Cu pacientul aflat în poziţia

„şezând" se încearcă flexia capului pe trunchi. De obicei, pacientul cu meningită acută poate aduce bărbia în piept, numai dacă flectează involuntar ambii genunchi.

- ***Semnul Kernig II:*** pacientul aflat în decubit dorsal nu poate aduce concomitent ambele membre inferioare la 90^0 faţă de bazin, decât dacă flectează involuntar ambii genunchi. Cu pacientul în decubit dorsal, fără pernă, medicul aşează o mână pe genunchii acestuia, iar cealaltă mână sub glezne şi va încerca flexia ambelor membre inferioare pe bazin. De obicei, pacientul cu meningită acută poate executa această mişcare numai dacă flectează involuntar ambii genunchi.
- ***Semnul Brudzinski I sau "al cefei"***: dacă medicul forţează flexia cefei pacientului pe trunchi ţinând cealaltă mână pe genunchii pacientului, în meningita acută se observă că pacientul flectează involuntar ambii genunchi în momentul forţării flexiei capului.
- ***Semnul Brudzinski II sau "contralateral"*** prin care medicul efectuează manevra Kernig 2 asupra unui singur membru inferior, ţinând o mână pe genunchiul contralateral. Manevra este pozitivă atunci când pacientul poate flecta la 90^0 un membru inferior, numai dacă flectează involuntar şi genunchiul contralateral. Poate fi executată una din cele 2 manevre de elongare a sciaticului (*Laseque* sau *Bonne*) asupra unui membru inferior, cu urmărirea genunchiului contralateral.
- ***Semnul sărutului***, pacientul aflat în poziţie şezândă nu îşi poate atinge cu buzele genunchii flectaţi.

Un singur semn pozitiv din cele descrise mai sus este suficient pentru stabilirea diagnosticului de meningită acută.

Uneori, pacientul poate adopta o **poziţie antalgică în pat**, sugestivă pentru meningita acută:

- Poziţia în **triplă flexie a trunchiului:** pacientul aflat în decubit lateral, ghemuit, cu genunchii la piept.
- Poziţia **„cocoş de puşcă"**: pacientul aflat în decubit lateral, ghemuit, cu genunchii la piept, dar cu capul şi ceafa în extensie.
- Poziţia "**trepiedului"**: poziţia şezând este posibilă numai cu 3 puncte de sprijin: şezutul, cele 2 mâini cu care se sprijină în spate şi călcâiele cu care se sprijină în faţă.

În meningitele virale, de obicei sindromul meningian este de intensitate redusă, putând fi absent sau putând trece neobservat, în timp ce în meningitele bacteriene şi în cea tuberculoasă, sindromul meningian este foarte intens, până la *"ceafă de lemn"*. Sindromul meningian poate lipsi în meningitele fungice, la pacienţii imunodeprimaţi, la nou-născut şi la sugar.

4.3. Sindromul de hipertensiune intracraniană (HTic)

Presiunea intracraniană normală este asigurată de un echilibru între volumele sângelui cerebral (arterial, venos şi capilar), volumul masei nervoasă şi volumul LCR. Creşterea volumului uneia dintre aceste componente conduce la apariţia hipertensiunii intracraniene, care are următoarele consecinţe negative: ischemie cerebrală, hernierea substanţei cerebrale, compresia nervului optic.

Cauzele sindromului de HTic în meningita acută sunt: hipersecreţia inflamatorie de LCR şi edemul meningocerebral cu mecanism mixt: vasogenic (prin hiperpermeabilizarea barierei hematoencefalice) şi interstiţial (prin scăderea rezorbţiei LCR).

Simptomatologia sugestivă pentru sindromul de HTic se suprapune cu cea a sindromului meningian: cefalee, vărsături de tip central, fotofobie şi bradicardie. Apariţia în mod paradoxal a bradicardiei (în loc de tahicardie) în timpul febrei este sugestivă pentru sindromul de HTic şi pentru meningita acută.

Atunci când se suspicionează clinic un sindrom de HTic el trebuie să fie confirmat sau infirmat prin efectuarea în regim de urgenţă a unei tomografii computerizate cerebrale. În cazul în care aceasta nu poate fi efectuată în regim de urgenţă, se va efectua un examen al fundului de ochi (FO), care în sindromul de HTic va identifica staza şi / sau edem papilar, situaţie în care se contraindică puncţia lombară. Este de menţionat că modificările tomografice sugestive pentru HTic se instalează mai precoce decât modificările FO.

În meningitele virale, de obicei sindromul de HTic lipseşte sau are intensitate redusă, în timp ce în meningitele bacteriene şi în meningita TBC, acest sindrom este moderat sau intens.

4.4. Sindrom encefalitic

Sindromul encefalitic este deseori prezent alături de sindromul meningian în meningitele bacteriene şi meningita TBC, fiind mult mai rar întâlnit în meningitele virale.

Simptomele care alcătuiesc sindromul encefalitic sunt:

- Tulburări ale stării de conştienţă: somnolenţă, bradilalie, agitaţie psihomotorie, dezorientare temporospaţială, halucinaţii, confuzie, obnubilare, comă.
- Convulsiile generalizate

- Sindroamele neurologice „de focar" în funcție de localizarea afectării encefalitice: sindrom piramidal, sindrom extrapiramidal, sindrom cerebelos, sindrom de trunchi cerebral, sindrom de lob temporal, frontal sau occipital.
- Paraliziile de nervi cranieni oculomotori, care sunt sugestive în primul rând pentru meningita TBC, dar pot fi întâlnite și în meningitele bacteriene.

Apariția comei în context febril sugerează etiologia bacteriană a meningitei și reprezintă un factor de prognostic negativ (risc mare de complicații, deces și de sechele neurologice permanente).
Etiologia virală în care afectarea encefalitică este prezentă în marea majoritate a cazurilor este infecția SNC cu HSV1, care determină o encefalită pseudotumorală de lob temporal, cu caracter necroticohemoragic, cu evoluție foarte severă, cu mortalitate ridicată și sechele neurologice în absența unei terapii antivirale adecvate. Uneori afectarea encefalitică este frustă și poate trece neobservată, limitându-se la un grad de bradipsihie, bradilalie, tulburări ușoare de comportament.

4.5. Particularități clinice ale meningitelor acute la nou-născuți și sugari

La nou-născuții și sugarii cu meningita acută debutul clinic este de obicei brusc, cu instalarea febrei însoțită de manifestări nespecifice cum ar fi refuzul alimentației, vărsături, diaree, erupții și simptome respiratorii. Examenul obiectiv este de obicei sărac și înșelător la această vârstă, din cauza reactivității inflamatorii reduse. La nou–născut și sugar etiologia meningitelor acute este de obicei bacteriană, iar evoluția este severă, prognosticul fiind dependent de precocitatea diagnosticului și de rapiditatea cu care se insitituie o antibioticoterapie adecvată.
Manifestările neurologice la nou născut sunt variabile, de la iritabilitate sau letargie la redoare de ceafă francă și bombarea fontanelei anterioare [9]. La această vârstă, în majoritatea cazurilor redoarea de ceafă lipsește sau nu poate fi obiectivată, în schimb bombarea fontanelei anterioare este un semn cu mare valoare diagnostică, care se datorează HTic. Uneori este prezent *„semnul spânzuratului"*: sugarul susținut în aer la nivelul axilelor nu își agită membrele inferioare, ci are membrele inferioare fixate în triplă flexie. Atunci când există și o afectare encefalitică subiacentă celei meningitice, pot apărea semne sugestive: convulsii, comă, semne de focar, hipotonie musculară axială, privire plafonată țipăt encefalitic, agitație psihomotorie. [14].
Având în vedere tabloul clinic deseori nespecific al meningitei acute la această vârstă se recomandă efectuarea punctiei lombare pentru confirmarea sau infirmarea meningitei acute în următoarele situații clinice: sugar cu febră de etiologie neprecizată însoțită de alterararea stării generale, convulsii febrile de etiologie neprecizată.

4.6. Particularități clinice ale meningitelor acute la vârstnici și la pacienții imunodeprimați

La pacienții vârstnici cu meningita acută, deseori examenul obiectiv este sărac și înșelător. De obicei redoarea de ceafă este discretă sau absentă. Alteori, redoarea de ceafă este greu de cuantificat din cauza spondilozei cervicale sau a rigidității parkinsoniene prezente la această vârstă, care afectează mobilitatea coloanei cervicale.
La vârstnic, deseori apare o alterare a stării de conștiență în absența unei participări encefalitice reale, cauzată de toleranța mai redusă a vârstnicului la febră, hipoxie, deshidratare și hipotensiune arterială. Tulburările stării de conștiență se remit după scăderea febrei și rehidratare. Etiologia meningitelor acute la vârstnic este predominent bacteriană (putând fi implicate și bacterii condiționat patogene, cum ar fi *Listeria monocytogenes*), dar în sezonul cald și în prezența țânțarilor poate fi și virală, cel mai frecvent implicat fiind virusul *West Nile*, care la vârstnicii cu multiple copatologii poate determina meningoencefalite severe, cu risc letal.
La pacienții imunodeprimați, meningitele au deseori un tablou clinic frust, care se poate rezuma la febră și cefalee.

4.7. Particularitățile clinice ale meningitelor virale în functie de virusul implicat

4.7.1. Meningita cu enterovirusuri

Meningitele cu enterovirusuri sunt raporatate mai ales la copii, adolescenți și tineri în sezonul cald, survenind sub formă de cazuri sporadice sau mici focare epidemice în colectivități.
Formele cele mai severe de meningite enterovirale, cu mortalitate de 10% apar la nou-născuți în primele două săptămâni de viață și la sugarii sub vârsta de 3 luni, cu mențiunea că pentru cei la care debutul clinic este în prima zi de viață, transmiterea a fost probabil transplacentară. Pacienții cu agamaglobulinemie pot dezvolta forme severe de meningită enterovirală.
Semnele clinice asociate sindromului meningian care orientează spre un anumit enterovirus sunt:

- prezența unui exantem atipic sugerează implicarea virusurilor ECHO (în special ECHO 9)
- prezența miopericarditei sugerează implicarea virusurilor Coxsackie B.
- prezența mialgiilor importante și a pleurodiniei (durere toracică) sugerează implicarea virusurilor Coxsackie B (boala Bornholm).

- prezența conjunctivitei sau a anginei veziculoase (*„herpangina"*) sugerează implicarea virusurilor Coxsackie A.
- exantemul tipic din „boala mână-gură-picior" (leziuni papuloveziculoase la nivelul plantelor, palmelor și cavității bucale) este sugestiv pentru implicarea virusului Coxsackie A16.

Modificările citologice și biochimice ale LCR sunt cele specifice meningitelor virale:

- LCR clar sau opalescent, ușor hipertensiv.
- reacția Pandy discret pozitivă (+ sau ++),.
- pleiocitoza limfocitară cu un număr de celule nucleate de "ordinul sutelor", care sunt în proporție de 90-100% limfocite cu caracter "polimorf" (atât limfocite tinere de dimensiuni mari, cât și limfocite adulte de dimensiuni mici).
- creștere ușoară a albuminorahiei (100-200 mg%).
- normoglicorahie, normoclorurorahie, acid lactic normal.
- fără bacterii pe frotiurile colorate Gram.

Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- Identificare ARN-ului enterovirusului implicat (ECHO sau Coxsackie) prin PCR din LCR reprezintă metoda cea mai rapidă și eficientă de diagnostic. Din păcate accesul la această metodă de diagnostic este încă dificil din cauza costului ridicat.
- Izolarea enterovirusului din LCR, scaun, exudat faringian pe culturi celulare este o metodă laborioasă și nu se efectuează în practica clinică curentă.
- Diagnosticul serologic cu identificarea anticorpilor de tip IgM specifici enteroviruslui implicat în meningită este dificilă din cauza multitudinii de tipuri și subtipuri de virusri ECHO și Coxsackie. Deseori rezultatele sunt tardive.

4.7.2. Meningita cu virus urlian

Meningita urliană apare în special în sezonul rece, sub formă de cazuri sporadice sau mici focare epidemice survenite în colectivități de copii sau tineri nevaccinați anti-urlian (anti-ROR).

Afectarea meningelui în infecția urliană este foarte frecventă, însă sindromul clinic meningian este clinic evident la numai 10-30% din pacienți, având de obicei o evoluție ușoară și autolimitantă [1,7]. Modificările LCR compatibile cu o meningită virală sunt prezente însă în 80-90% din cazurile de oreion, chiar și în absența sindromului clinic meningian. Uneori meningita urliană se însoțește de ușoară hipoglicorahie, care poate induce probleme de diagnostic diferențial cu meningita bacteriană.

Manifestările clinice sugestive pentru meningita urliană apar de obicei la 3-5 zile după debutul parotiditei urliene uni sau bilaterale (a se capitolul *Oreionul*). Afectarea encefalitică este foarte rar întâlnită în infecția urliană. Alte forme de afectare neurologică rar întâlnite în oreion sunt: polinevritele, poliradiculonevritele, sindrom Guillain-Barre, paraliziile de nervi cranieni. După meningita urliană au fost citate cazuri de sechele neurologice permanente, cum ar fi surditatea.

Diagnosticul de confirmare etiologică se bazează pe identificarea ARN-ului virusului urlian prin PCR în LCR și / sau pe identificarea anticorpilor IgM anti-virus urlian în ser și/sau LCR. Dacă diagnosticul epidemiologic și clinic de oreion este evident, nu mai sunt necesare testele specifice de confimare etiologică pentru un sindrom meningian apărut în timpul evoluției clinice a oreionului.

4.7.3. Meningite produse de virusurile HSV1 și HSV 2

Infecția cu HSV 2 produce meningita limfocitară benignă recurentă Mollaret, care constă în episoade repetate de meningită acută limfocitară (febră, fotofobie, cefalee), cu evoluție autolimitantă, de scurtă durată (2-5 zile), însoțite sau nu de leziuni herpetice în sfera genitală [18,19].

Infecția cu HSV 1 produce de obicei un tablou de meningoencefalită pseudotumorală de lob temporal sau temporofrontal, necroticohemoragică, cu letalitate de peste 70% în absența tratamentului precoce cu aciclovir și cu o rată de sechele neurologice de peste 50% la supraviețuitori [18]. Ea apare fie în cursul primoinfecției cu HSV 1 (de obicei la tineri), fie în cursul reactivării infecției cu HSV 1 (de obicei la vârstnici).

Tabloul clinic al meningoencefalitei cu HSV 1 constă în asocierea sindromului meningian cu sindromul infecțios și cu cel encefalitic de „lob temporal"compus din convulsii, halucinații auditive, olfactive și /sau gustative, tulburări de comportament, afazie, comă, hemiplegie [18,19]. Leziunile cutaneomucoase herpetice sunt prezente în numai 20% din cazuri [18].

Atunci când există suspiciunea clinică de meningoencefalită herpetică se recomandă efectuarea de urgență a unui RMN cerebral, care surprinde mult mai precoce decât tomografia computerizată apariția leziunilor

cerebrale specifice, care constau în apariţia unor zone hipodense la nivelul lobilor temporali sau temporo-frontali, bilateral (figura 2). Electroencefalografia evidenţiază şi ea prezenţa unui aspect pseudoritmic în derivaţiile temporofrontale bilaterale [18].

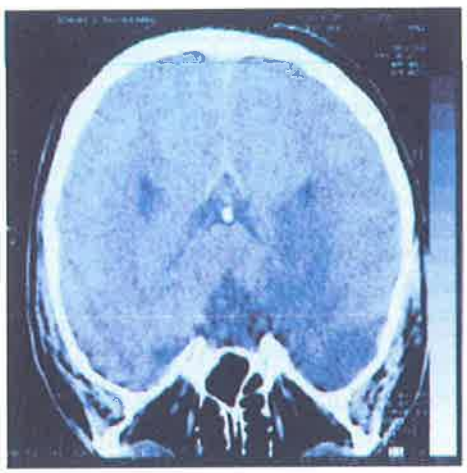


Figura 2. Encefalita herpetică (CT cerebral) [18]

Modificările LCR în meningoencefalita HSV 1 sunt compatibile cu cele comune meningitelor virale, existând câteva particularităţi:

- puncţia lombară trebuie efectuată cu prudenţă, numai după efectuarea CT sau RMN cerebral şi după excluderea unui sindrom de HTic importantă (difuză sau focală), care contraindică puncţia lombară.
- LCR este de obicei clar, hipertensiv, dar uneori poate fi rozat sau hemoragic
- la examenul citologic se remarcă o pleiocitoză limfocitară moderată (>500 celule nucleate / mmc), însoţită de prezenţa a > 100 hematii / mmc.
- proteinorahie moderat crescută (< 1 g/l), cu un procent mai mare de gamaglobuline (>10%), care dovedeşte o secreţie intratecală de anticorpi specifici, caracteristică encefalitei herpetice. În mod normal titrul anticorpilor specifici din ser este de peste 100 de ori mai mare decât titrul de anticorpi specifici din LCR. Din cauza secreţiei intratecale de anticorpi va creşte titrul de anticorpi specifici anti-HSV1 din LCR, astfel încât raportul dintre titrul anticorpilor anti-HSV1 serici / LCR va scădea de la 100 la 20.
- Identificarea ADN-HSV1 prin PCR în LCR asigură confirmarea precoce a etiologiei herpetice a meningoencefalitei, fapt care va permite instituirea precoce a terapiei antivirale cu aciclovir, ce va reduce semnificativ riscul de mortalitate şi de sechele neurologice.

4.7.4. Meningite produse de virusul VZV

La pacienţii imunocompetenţi, meningita acută este o complicaţie rareori citată în varicelă sau herpesul zoster, ea fiind însă raportată la pacienţii imunodeprimaţi şi la femeile gravide (a se vedea capitolele *Varicela* şi *Herpsul Zoster*).

Asocierea sindromului meningian cu exantemul veziculos diseminat (în varicelă) sau localizat metameric (în herpesul zoster) sugerează implicarea VZV în etiologia meningitei acute [1].

În varicelă, afectarea SNC cea mai frecvent întâlnită este cea encefalitică cu localizare cerebeloasă, obiectivată printr-un sindrom cerebelos (cerebelita acută sau ataxie cerebeloasă acută), cu evoluţie de obicei benignă sub tratamentul cu aciclovir, cu vindecare fără sechele neurologice. Mult mai rar raportate în varicelă sunt meningita limfocitară aseptică, mielitele transverse sau polinevritele [18].

În herpesul zoster oftalmic afectările SNC cele mai frecvent întâlnite sunt angeita granulomatoasă cerebrală, paraliziile de nervi oculomotori şi mai rară meningoencefalita [18].

Modificările LCR sunt compatibile cu modificările din meningitele virale, iar confirmarea etiologică se face prin identificarea ADN-VZV prin PCR în LCR. În varicelă, prezenţa IgM anti-VZV în ser confirmă atât varicela, cât şi etiologia VZV a unei eventuale afectări SNC concomitente cu varicelă.

4.7.5. Meningite produse de virusul EBV

Frecvenţa manifestărilor neurologice în mononucleoza infecţioasă este estimată la 1-2% din cazuri, fiind citate meningite aseptice, encefalite, poliradiculonevrite (sindrom Guillain Barre).

Asocierea sindromului meningian sau encefalitic cu angina pseudomembranoasă, poliadenopatia, hepatosplenomegalia, exantemul cutanat, leucocitoza cu limfocitoza, prezenţa de limfocite atipice

limfoblastoide pe frotiul de sânge periferic, prezenţa citolizei hepatice (ALT cu valori crescute) sugerează implicarea EBV (a se vedea capitolul *Mononucleoza infecţioasă*).
Confirmrea etiologiei EBV se face prin identificarea anticorpilor IgM anti-VCA-EBV în ser, care confirmă atât mononucleoza infecţioasă, cât şi etiologia EBV a unei eventuale manifestări neurologice concomitente cu mononucleoza. Evidenţierea ADN-EBV prin PCR în LCR asigură diagnosticul de certitudine.

4.7.6. Meningite produse de virusurile HHV6 şi 7
HHV6 produce în copilărie *roseola infantum* (*exantemul subit al sugarului*), care se asociază deseori cu convulsii febrile la sugari.
Actualmente se apreciază că virusurile HHV6 şi 7 produc meningite sau meningoencefalite la sugar şi copilul mic, dar acestea sunt rareori confirmate etiologic din cauza accesului încă dificil la testele de diagnostic specifce: evidenţierea IgM anti-HHV6 / 7 în ser şi LCR, identificarea ADN-HHV6/7 prin PCR în LCR [8,19]. De aceea, se consideră că implicarea HHV6/7 în etiologia meningitelor şi meningoencefalitelor virale este mult subestimată.

4.7.7. Meningite produse de virusul coriomeningitic (Armstrong)
Meningita produsă de virusul Armstrong are o serie de particularităţi epidemiologice şi clinico-evolutive:

- contact cu rozătoare; mediul rural
- incubaţie cuprinsă între 7-14 zile,
- asociază mialgii importante
- evoluţie prelungită (3-6 săptămâni) a simptomatologiei clinice şi a modificărilor LCR
- modificări LCR mai importante decât în restul meningitelor virale: pleiocitoza importantă (până la 2.000 celule nucleate /mmc LCR), cu predominenţă netă a limfocitelor, dar uneori cu un procent destul de mare de PMN, proteinorahie mult crescută, uneori cu glicorahie uşor scăzută.Toate aceste modificări creează uneori probleme de diagnostic diferenţial cu meningita bacteriană.
- evoluţia este favorabilă şi autolimitantă în marea majoritate a cazurilor, fără complicaţii şi fără sechele neurologice.

Confirmarea etiologică se poate face prin identificarea ARN-ului virusului coriomeningitic prin PCR în LCR sau prin evidenţierea anticorpilor specifici de tip IgM în ser şi /sau în LCR.

4.7.8. Meningite produse de virusul West Nile
Infecţiile la om apar îndeosebi în sezonul cald, în perioadele de maximă activitate a ţânţarilor, înregistrându-se un maxim în luna august. Ele îmbracă forme mai severe la vârstnici şi la pacienţii cu multiple copatologii, având deseori componentă encefalitică. La copii sunt mai rar întâlnite, îmbrăcând forme uşoare sau sublinice de meningită [11]. De menţionat că manifestările neurologice apar numai la 1% dintre persoanele infectate cu virusul West Nile.

5. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Confirmarea suspiciunii clinice de meningită acută se bazează pe examenul lichidului cefalorahidian (LCR) extras de obicei prin puncţie lombară (PL) şi mult mai rar prin puncţie suboccipitală (PSO).
Deoarece tehnica prelevării şi examinării LCR din punct de vedere macroscopic, citologic şi biochimic respectă aceleaşi principii în toate tipurile etiologice de meningite acute, în continuare vor fi prezentate aceste detalii tehnice de laborator, care nu vor mai fi reluate la capitolele *Meningitele bacteriene, Meningita TBC, Meningitele fungice.*

5.1. Puncţia lombară (PL)
Puncţia lombară (PL) trebuie efectuată ori de câte ori există suspiciunea clinică de meningita acută. În continuare vor fi prezentate câteva detalii tehnice referitoare la PL:

- se efectuează înaintea administrării primei doze de antibiotic.
- se efectuează numai după exluderea unui sindrom de hipertensiune intracraniană difuză sau focală, prin efectuarea în urgenţă a unei tomografii computerizare cerebrale sau a unui RMN cerebral. Dacă accesul la aceste investigaţii imagistice nu este posibil se efectuează un examen al fundului de ochi (FO). Prezenţa stazei papilare sau a edemului papilar la FO contraindică efectuarea PL.
- pacientul va fi poziţionat în aşa fel încât spaţiile intervertebrale să fie cât mai etalate:
  - decubit lateral la marginea patului fără pernă, cu genunchii la piept şi capul flectat în faţă.
  - în poziţie „şezând", cu genunchii la piept şi capul flectat în faţă.
- se efectuează o atentă dezinfecţie cu betadină a tegumentelor bolnavului din regiunea lombară, pe o suprafaţă extinsă, dinspre centru către periferie, însoţită şi de o dezinfecţie a degetelor medicului şi asistentei, care vor purta mănuşi sterile.
- trebuie efectuată sub nivelul lui L2, unde nu mai există măduvă, ci "*coada de cal*".

- locul anatomic de elecţie pentru PL este spaţiul intervertebral dintre L4 – L5, care se află pe linia orizontală ce uneşte punctele cele mai înalte ale crestelor iliace, la intersecţia cu linia mediană (linia *Tuffier*). Se palpează spaţiile intervertebrale de la acest nivel şi se alege spaţiul intervertebral cel mai larg (figura 3).
- se utilizează un ac special de PL, steril, dotat cu mandren, care se introduce pe linia mediană, orientat în sus cu 25-35^0.
- când acul ajunge în spaţiul subarahnoidian există o senzaţie de „intrare în gol", moment în care se extrage mandrenul acului şi LCR-ul va curge spontan *"picătură după picătură"* într-un flacon steril. Se poate opta şi pentru extragerea LCR-ului cu ajutorul unei seringi. Macroscopic, în mod normal, LCR este clar, limpede, transparent, fiind comparat cu *„apa de stâncă"*.
- se colectează LCR în 3-4 tuburi sterile pentru examinarea citologică, biochimică, bacteriologică (frotiu şi culturi), virusologică (PCR, dozare de anticorpi specifici). În fiecare tub se vor recolta câte 10-20 de picături de LCR (0,5-1 ml LCR). [19]
- LCR trebuie transportat rapid la laborator, la o temperatură apropiată de cea a corpului, iar la laborator va fi rapid prelucrat. Întârzierea transportului la laborator sau întârzierea prelucrării LCR pot favoriza liza bacteriilor viabile din LCR, situaţie în care culturile din LCR vor rămâne negative.
- după PL pacientul va păstra timp de 2 ore poziţia decubit dorsal fără pernă, pentru a scădea riscul apariţiei sindromului postpuncţional (accentuarea cefaleei şi a sindromului meningian).

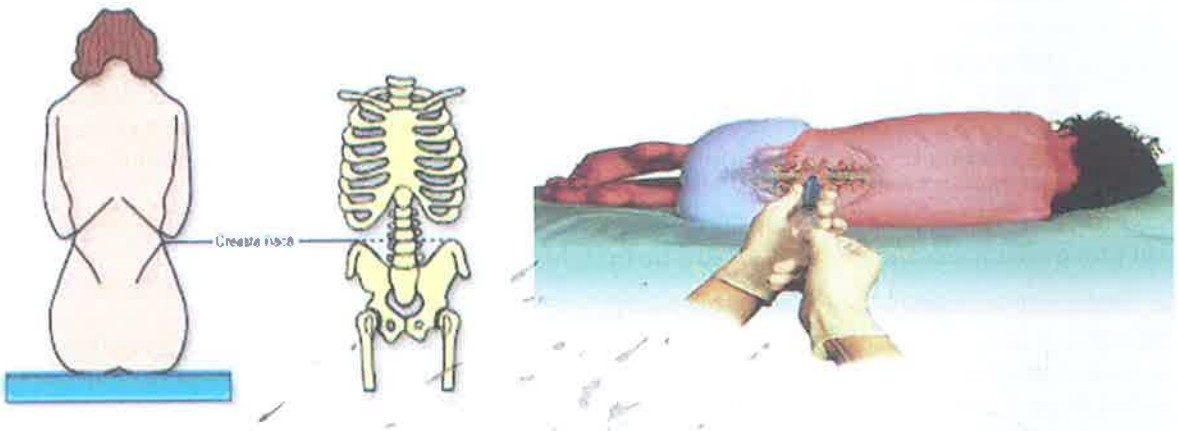


Figura 3. Puncţia lombară

Accidentele ce pot apărea după PL pot fi:

Accidente minore:

- Acul se opreşte într-un plan dur osos, fapt care determină durere locală. În această situaţie, acul trebuie redirecţionat fără a fi extras sau se extrage acul complet şi se reia PL cu un alt ac steril şi în alt spaţiu intervertebral.
- Acul traversează un vas de sânge, situaţie numită *„accident de puncţie"*, când LCR-ul este iniţial rozat sau hemoragic, după care se clarifică treptat. Prezenţa sângelui în LCR va putea modifica rezultatele determinărilor citologice şi biochimice din LCR, motiv pentru care LCR-ul va fi recoltat în mai multe tuburi şi va fi trimis la laborator tubul cu LCR-ul cel mai clar, iar laboratorul va fi informat asupra existenţei accidentului de puncţie. La laborator se va practica mai întâi liza hematiilor prezente în LCR prin adăugarea de acid acetic, astfel încât la numărătoarea microscopică a celulelor nucleate din LCR să nu fie numărate din greşeală şi hematii. Prezenţa urmelor de sânge în LCR ar putea creşte valoarea albuminorahiei şi ar putea intensifica reacţia Pandy.

Accidente majore:

- Fenomenul de *"angajare cerebrală"*- apare atunci când PL se efectuează la un pacient care are un sindrom de HTic importantă, focală (abces cerebral, tumoră cerebrală, hematom cerebral) sau difuză (edem cerebral important). Din cauza HTic poate surveni angajarea amigdalelor cerebeloase prin gaura osoasă occipitală (*foramen magnum*) cu compresiunea centrilor vitali bulbari, care poate determina stop cardiorespirator şi deces. Acest accident este rareori întâlnit în meningitele virale, fiind apanajul meningitelor bacteriene şi TBC. În meningoencefalita herpetică (cu HSV1) acest accident este însă posibil.
- *Infectarea iatrogenă a spaţiului subarahnoidian* prin nerespectarea regulilor de asepsie şi antisepsie, cu introducerea unor bacterii de pe pielea pacientului sau pielea medicului până în spaţiul

subarahnoidian şi apariţia unei meningite iatrogene, în care sunt implicate de obicei bacterii „de spital" cu rezistenţe multiple la antibiotice.

Contraindicaţiile absolute ale PL sunt:

- Prezenţa semnelor clinice sau imagistice de angajare cerebrală spontană: midriază unilaterală, tulburări de ritm respirator sau cardiac, tulburări ale stării de conştienţă, semne imagistice (CT / RMN) sugestive pentru angajare.
- Prezenţa unor factori de risc pentru angajarea cerebrală:
  - Clinic:
    - Semne neurologice de focar
    - Convulsii
    - Tulburări ale stării de conştienţă cu scor Galsgow < 11.
  - Imagistic (CT / RMN):
    - proces expansiv intracranian cu efect de masă
    - semne de HTic importantă
    - semne de angajare cerebrală
  - Examenul FO: edem sau staza papilară
- Tulburări importante de hemostază (înnăscute sau dobândite), tratament anticoagulant, din cauza riscului de hematom la locul puncţiei.

Apariţia fenomenului de angajare sau a unui deces după efectuarea unei PL la un pacient care prezenta semne de HTic poate fi considerată culpă medicală cu importante implicaţii medicolegale.

La un pacient febril, cu sindrom meningian brusc instalat, la care există o suspiciune clinică de hipertensiune intracraniană, dar nu se decelează stază sau edem papilar la FO, se poate tenta la extragerea cu prudenţă a unei cantităţi minime de LCR (câteva picături) după efectuarea prealabilă a unui tratament depletiv cerebral (manitol, corticoterapie), în vederea efectuării unui examen citologic al LCR.

5.2. Puncţia suboccipitală (PSO)

În meningitele acute se recurge rareori la PSO. Una dintre indicaţii este atunci când pacientul cu suspiciune clinică de meningită acută are modificări importante la nivelul coloanei lombare, motiv pentru care după mai multe tentative de PL nereuşite se declară imposibilă efectuarea unei PL în condiţii de siguranţă. PSO are însă risc mai mare de accidente decât PL şi trebuie efectuată de către un medic specialist neurolog, de preferat într-o secţie ATI.

Se va rade părul din regiunea occipitală şi se va face o dezinfecţie riguroasă a acestei zone cu betadină. Pacientul va sta în decubit lateral cu capul flectat în faţă. Se va intra cu acul perpendicular, razant la osul occipital, îndreptând acul pe direcţia vârfului nasului, până când apare senzaţia de pătrundere în gol. La acest nivel, LCR-ul nu va curge spontan ci va trebui extras cu seringa.

Riscul potenţial este de înţepare a bulbului, motiv pentru care este strict contraindicată introducerea de aer sau lichid prin acul de puncţie, care ar antrena dilacerarea de ţesut cerebral.

Extragerea LCR prin PSO are un risc semnificativ mai mic de angajare a amigdalelor cerebeloase prin gaura occipitală, comparativ cu PL.

5.3. Examinarea LCR

LCR-ul extras la patul pacientului în 3-4 tuburi sterile trebuie rapid transportat la laborator, la o temperatură cât mai apropiată de temeperatura corpului, pentru a păstra viabile eventualele bacterii din LCR.

5.3.1. Caracterele LCR-ului normal din punct de vedere macroscopic, citologic, biochimic sunt prezentate în tabelul 1.

Noţiunea de „formare de văl" în LCR a fost descrisă numai în meningita TBC şi se datorează conţinutului ridicat de albumine şi fibrină. Dacă LCR-ul provenit dintr-o meningită TBC rămâne într-un flacon mai multe ore, în interiorul lui se poate forma o reţea fină de fibrină, care are aspectul unui "văl albicios" ce flotează în interiorul flaconului. Pentru a creşte şansa de identificare pe frotiul colorat Ziehl Nielsen a *Mycobacterium tuberculosis*, frotiul ar trebui efectuat din acest "văl".

În continuare va fi prezentată sumar tehnica examinării LCR în laborator, care este similară pentru toate meningitele acute, indiferent de etiologia lor. În capitolele *Meningite bacteriene*, *Meningita TBC* şi *Meningite fungice* vor fi punctate numai particularităţile modificărilor LCR pentru fiecare etiologie în parte. În acest capitol vor fi punctate particularităţile modificărilor LCR în meningitele virale.

Tabelul 1. Caracterele LCR-ului normal, extras prin puncţie lombară (PL)

CARACTERELE LCR-ului NORMAL	ASPECT / VALORI NORMALE
Macroscopic	Clar Limpede, transparent Comparat cu "Apă de stâncă" Nu formează *"văl"*
Tensiune (presiune)	De obicei, tensiunea LCR se apreciază cu ochiul liber, fiind considerată normală atunci când LCR curge spontan prin acul de PL *„picătură după picătură"* Rareori se măsoară tensiunea LCR cu un dispozitiv special, valorile normale fiind cuprinse între 8-10 mm Hg (în decubit)
Reacţia Pandy (cu acid fenic): evidenţiere calitativă a proteinelor din LCR	Negativă
Număr de hematii / mmc	< 100 / mmc
Număr celule nucleate / mmc	2-5 celule nucleate /mmc (celule mezoteliale şi limfomonocite)
Proteinorahia	20 - 40 mg % (0,2 – 0,4 g/l), dintre care: Albumine 60% Alfa & Beta-globuline 30% Gama globuline 10%
Glicorahia	Jumătate din valoarea glicemiei recoltate concomitent cu LCR-ul 50 + 10 mg % (0,5 g / l) sau 2,2 mmol / l
Clororahia	650 – 700 mg % sau 120 – 130 mmol / l
Acid lactic	0,99-2,88 mg/l 2 mmol / l
pH	7,29-7,33

5.3.2. Examenele de laborator efectuate din LCR

Odată ajuns la laborator, LCR va fi rapid prelucrat, efectuându-se următoarele determinări:

- **Reacţia Pandy** este o metodă calitativă de evidenţiere a proteinelor din LCR cu ajutorul acidului fenic, similară reacţiei *Rivalta* efectuate din lichidul de ascită şi lichidul pleural. Într-o sticlă de ceasornic în care s-a introdus reactiv *Pandy* se va picura LCR. În mod normal, nu se observă macroscopic nici o modificare la contactul dintre LCR şi reactivul *Pandy*. În meningitele acute apare o creştere a albuminorahiei, care va fi obiectivată calitativ prin reacţia *Pandy*, în timpul căreia apare un nor albicios la contactul dintre LCR şi reactivul *Pandy*. Rezultatul se va nota cu +, ++, +++, sau ++++ în funcţie de intensitatea norului albicios, care este direct proporţională cu valoarea albuminorahiei. În meningitele virale, reacţia *Pandy* este discret pozitivă (+), în timp ce în meningitele bacteriene şi meningita TBC reacţia *Pandy* este intens pozitivă (++, +++, ++++). Atunci când PL s-a soldat cu un accident de puncţie, reacţia Pandy va fi fals pozitivă din cauza prezenţei sângelui în LCR.
- **Numărătoarea de celule nucleate din LCR, la microscopul optic, în camera *Fuchs Rosenthal***, după o prealabilă liză a hematiilor cu acid acetic. Pentru a calcula numărul de celule nucleate / mm^3 LCR se vor număra celulele nucleate din mai multe câmpuri microscopice, existând o echivalenţă cunoscută între 1 mmc şi volumul câmpurilor microscopice ale camerei de numărat. În mod normal,

din cauza barierei hematoencefalice există un număr foarte redus de celule nucleate în LCR, care nu depăşeşte 5 celule /mmc, acestea fiind celule mezoteliale şi limfomonocite. În meningitele acute, ca urmare a inflamaţiei meningelui şi a permeabilizării barierei hematoencefalice va creşte numărul de celule nucleate din LCR, care va depăşi 5 celule / mmc, situaţie denumită *pleiocitoză*. Aspectul macroscopic al LCR (clar, opalescent, tulbure) este dictat de numărul de celule nucleate din LCR. Astfel, LCR poate fi:

- *LCR clar, transparent, limpede* ca *„apa de stancă"*, atunci când numărul de celule nucleate este < 100 / mmc,
- *LCR opalescent* (cu transparenţă diminuată) atunci când numărul de celule nucleate este cuprins între 100-2000 /mmc
- *LCR tulbure*, „purulent", comparat cu „zeama de varză", atunci când numărul de celule nucleate este mai mare de 2000 / mmc.

Ordinul de mărime al numărului de celule nucleate /mmc LCR în diferitele tipuri de meningite acute diferă în funcţie de etiologie:

- *În meningita TBC*: de *„ordinul zecilor"* până la maxim 500 celule nucleate / mmc
- *În meningita virală*: de *„ordinul sutelor"* până la maxim 2000 celule nucleate/mmc. În majoritatea cazurilor de meningite virale, numărul de celule nucleate este cuprins între 100-1000 celule nucleate/mmc
- *În meningita fungică*: de *„ordinul sutelor"*
- *În meningita bacteriană*: de *„ordinul miilor"* până la zeci de mii celule nucleate/ mmc.

- **Examenul citologic** se face după centrifugarea LCR.
  Din precipitatul depus pe peretele exterior al eprubetei centrifugate se efectuează mai multe frotiuri care vor fi:
  - colorate *Giemsa* - pentru identificarea tipului de celule nucleate din LCR
  - colorate *Gram* şi *albastru de metilen* - pentru identificarea bacteriilor
  - colorate *Ziehl Nielsen* - pentru identificarea *Mycobacterium tuberculosis*
  - colorate cu *Tus de China* - pentru identificarea *Criptococcus neophormans*.

  Aspectul morfologic (citologic) al celulelor nucleate din LCR se studiază la microscopul optic pe frotiurile colorate Giemsa numai atunci când numărul de celule nucleate a fost peste 50/mmc LCR. Aspectul citologic poate orienta clinicianul asupra etiologiei meningitei, astfel:
  - În *meningitele virale*, în majoritatea cazurilor se întâlneşte o *pleiocitoză limfocitară*, celulele nucleate din LCR fiind în proporţie de aproape 100% *limfomonicite cu „aspect polimorf"*. Aspectul polimorf se traduce prin prezenţa de limfomonocite de diverse dimensiuni: atât limfocite de dimensiuni mici (adulte), cât şi limfocite de dimensiuni medii şi mari (tinere). La debutul meningitelor virale poate exista şi un procent de polimorfonucleare, care este însă rapid înlocuit de limfomononucleare. În meningitele cu enterovirusuri şi în cele cu virus coriomeningitic poate uneori exista un procent mai mare de polimorfonucleare.
  - În *meningitele bacteriene*, în majoritatea cazurilor se întâlneşte *pleiocitoza cu polimorfonucleare,* celulele nucleate din LCR fiind în proporţie de aproape 100% polimorfonucleare neutrofile, integre sau distruse. După iniţierea antibioticoterapiei, odată cu evoluţia favorabilă a meningitei se înregistrează o scădere a procentului de polimorfonucleare şi o creştere a procentului de mononucleare. Există unele meningite bacteriene care pot avea pleiocitoză limfocitară: meningita cu *Lysteria monocytogenes, Treponema pallidum (neurosifilis), Borrelia Burgdorferi (faza secundară).*
  - În *meningita TBC* se observă de obicei o pleiocitoză predominant limfocitară:
    - 70-95% din celulele nucleate din LCR sunt limfocite cu *"aspect monomorf"*, tradus prin faptul că toate limfocitele sunt de dimensiuni mici (adulte).
    - 5-30% din celulele nucleate sunt polimorfonucleare neutrofile.
  - În *meningitele fungice* aspectul citologic este silimar cu cel din meningitele virale.
  - În meningita cu *Lysteria monocitogenes,* LCR este de obicei clar, iar aspectul citologic este de obicei unul "mixt" sau "pestriţ", în care polimorfonuclearele şi mononuclearele sunt în proporţii aproximativ egale.

- **Examenul biochimic al LCR**
  Dintr-un alt tub de LCR sau din supernatantul rezultat după centrifugarea LCR se vor efectua determinările biochimice cantitative necesare diagnosticului diferenţial al diverselor tipuri etiologice de meningite acute.

În tabelul 1 sunt prezentate valorile normale ale determinărilor biochimice din LCR. În tabelul 2, de la subcapitolul *Diagnosticul diferenţial* sunt prezentate modificările constantelor biochimice din LCR specifice fiecărui tip etiologic de meningite.

- *Albuminorahia* are în LCR-ul normal valori cuprinse între 20-40 mg%. În meningitele acute albuminorahia creşte peste 40 mg%, dar creşterea se face în mod diferenţiat în funcţie de etiologia meningitei. Nivelul ridicat al albuminorahiei reprezintă un factor de prognostic negativ din cauza riscului crescut de complicaţii (cloazonări, hidrocefalie, piocefalie, abcese cerebrale) şi de sechele neurologice.
  - În *meningitele virale* valorile albuminorahiei sunt uşor crescute, rareori depăşind 100 mg %, ceea ce explică şi evoluţia în general benignă şi autolimitantă a meningitelor virale.
  - În *meningitele bacteriene* şi *meningita TBC*, valorile albuminorahiei sunt mult crescute, atingând valori de peste 1 g/l, fapt care antrenează un risc mare de complicaţii şi de sechele neurologice. În meningita TBC, nivelul albuminorahiei poate ajunge până la 3 g/l.
  - În *meningitele fungice*, valorile albuminorahiei sunt moderat crescute.
- *Glicorahia* are în LCR-ul normal valori egale cu jumătate din valorile glicemiei serice recoltate în acelaşi timp cu LCR-ul, ceea ce înseamnă în medie 50 mg%.
  - În *meningitele virale*, glicorahia este normală, deoarece virusurile nu au metabolism propriu şi nu pot metaboliza glucoză. În meningita urliană şi în cea cu virus Armstrong au fost citate rareori cazuri de hipoglicorahie. Uneori în encefalite se poate înregistra o creştere a glicorahiei.
  - În *meningitele bacteriene* şi *meningita TBC*, glicorahia este mult scăzută (uneori până aproape de zero), deoarece bacteriile şi *Mycobacterium tuberculosis* au metabolism propriu şi vor metaboliza glucoza din LCR. Există unele meningite bacteriene care au de obicei normoglicorahie: meningita cu *Lysteria monocytogenes, Treponema pallidum (neurosifilis), Borrelia Burgdorferi (faza secundară).*
  - În *meningitele fungice*, glicorahia este normală sau uşor scăzută
- *Clorurorahia* are în LCR-ul normal valori cuprinse între 650-700 mg%
  - În *meningita TBC*, valorile clorurorahiei sunt mult scăzute
  - În meningitele virale şi fungice clorurorahia este de obicei normală
  - În *meningitele bacteriene*, clorurorahia este normală sau puţin scăzută
- *Acidul lactic* are în LCR-ul normal valori în jurul a 2 mmol/l.
  - În *meningitele virale*, nivelul acidului lactic este normal, deoarece virusurile nu au metabolism propriu.
  - În *meningitele bacteriene şi meningita TBC*, nivelul acidului lactic creşte, deoarece bacteriile şi *Mycobacterium tuberculosis* au metabolism propriu.

- **Examenul bacteriologic / virusologic al LCR**
  - *Examinarea frotiurilor din LCR colorate Gram şi / sau Albastru de metilen* are avantajul că permite o orientare rapidă asupra etiologiei meningitei, în maxim 30-60 minute după efectuarea PL:
    - În *meningitele virale* pe frotiurile colorate Gram şi Albastru de metilen, examinate la miocroscopul optic nu se vor identifica bacterii nici intra şi nici extraleucocitar.
    - În 50% din cazurile de *meningite bacteriene*, pe frotiurile colorate Gram se pot identifica bacterii, a căror morfologie sugerează etiologia meningitei şi permiţând alegerea precoce a antibioticoterapiei adecvate. Dacă pacientul cu meningita acută a fost tratat cu antibiotice înaintea efectuării PL, atunci şansa de a identifica bacterii pe frotiu sau în cultură va scădea semnificativ, situaţie denumită în practică curentă *"meningita decapitată cu antibiotice"*. Pe frotiuri se pot identifica:
      - *Coci gram pozitivi* (coloraţi violet), aşezaţi *"în diplo", lanceolaţi, încapsulaţi*, intra sau extraleucocitari, ceea ce pledează pentru etiologia pneumococică a meningitei. La nou-născutul cu meningită acest aspect sugerează implicarea streptococului de grup B (Str. agalactiae)
      - *Coci gram negativi* (coloraţi în roşu), aşezaţi "in diplo", reniformi, intra sau extraleucocitari, ceea ce pledează pentru etiologia meningococică a meningitei.
      - *Bacili gram negativi:* sugerează *H. influenzae* de tip b, sau enterobacterii.
      - *Bacili gram pozitivi:* sugerează *Listeria monocytogenes.*

- În *meningita TBC*, pe frotiurile colorate Gram sau Albastru de metilen nu se vor identifica bacterii, iar pe frotiurile colorate Ziehl Nielsen rareori se vor identifica bacilli acidoo-alcoolo-rezistenți. Șansa de identificare a acestora crește dacă frotiurile sunt realizate din "văl".
- În *meningita cu criptococ*, frotiurile colorate *Gram*, *Abastru de metilen* și Ziehl Nilesen vor fi negative, în timp ce frotiurile colorate cu *Tus de China* pot fi pozitive pentru Criptococ.

- *Efectuarea de culturi pe medii de cultură* (medii uzuale pentru bacterii, mediul *Lowenstein* pentru *Mycobacterii*, mediul *Sabouraud* pentru fungi) din LCR, poate aduce informații prețioase, cu identificarea în culturi dupa 1-2 zile a agentului etiologic și cu testarea susceptibilității acestuia la antibiotice/antifungice.
  - În *meningitele virale*, culturile pe medii uzuale, *Loweinstein* și *Sabouraud* sunt negative. Virusurile cresc pe medii celulare, dar această metodă de diagnostic este laborioasă și costisitoare, motiv pentru care nu este utilizată în practica clinică curentă.
  - În *meningitele bacteriene*, culturile pe medii uzuale se pozitivează după 24-72 ore în numai 50% din cazuri, cu identificarea bacteriei cauzale și a susceptibilității acesteia la antibiotice. În meningita *„decapitată cu antibiotice„*, anterior prelevării LCR, șansa de a izola bacteria viabilă pe mediul de cultură scade foarte mult.
  - În *meningitele TBC*, culturile pe medii uzuale vor fi negative, iar cultura pe mediul *Lowenstein* se pozitivează într-un procent relativ redus de cazuri. Din păcate, pozitivarea culturii survine tardiv, după 30-60 de zile. Având în vedere gravitatea meningitei TBC, atunci când se suspicionează etiologia TBC a unei meningite, inițierea terapiei anti-TBC se face precoce, fără a se aștepta rezultatele culturilor. De mare ajutor sunt tehnicile de biologie moleculară efectuate din LCR, care pot evidenția în câteva ore prezența ADN-ului de *Mycobacterium tuberculosis* în LCR, fapt ce permite inițierea precoce a terapiei anti-TBC.
  - În *meningitele fungice*, culturile pe mediile uzuale și *Lowenstein* sunt negative, iar culturile pe mediul *Sabouraud* se vor pozitiva într-un procent mare de cazuri.
- *Identificare de antigene bacteriene sau fungice solubile în LCR* prin *aglutinare latex* sau *contraimunelectroforeza* reprezintă o metodă de diagnostic etiologic foarte utilă pentru "meningitele decapitate cu antibiotice", la care în LCR nu vor mai exista bacterii viabile care să crească în culturi. Bacteriile lizate în LCR ca urmare a antibioticoterapiei nu vor mai crește în culturi, dar antigenele provenite din peretele bacterian vor persista în LCR și vor putea fi identificate dacă yor fi puse în contact cu anticorpi specifici. Astfel pot fi identificate prin aglutinare latex sau contraimunelectroforeză antigene solubile de pneumococ, meningococ, H. influenza sau de criptococ.

  În meningitele virale - testele de *aglutinare–latex* sunt negative pentru antigenele bacteriene sau fungice. Identificarea de antigene virale în LCR cu ajutorul anticorpilor specifici, prin teste de imunofluorescență (IF) sau ELISA nu se utilizează în practica clinică curentă. În cazul unei meningite acute cu aspect viral, care apare în timpul unei epidemii de gripă, pozitivarea testelor rapide pentru gripă din exudatul nazal sau faringian sugerează etiologia gripală a meningitei sau meningoencefalitei, cu mențiunea că este necesară confirmarea rezultatului testelor rapide prin teste moleculare. Diagnosticul de certitudine este asigurat de evidențierea ARN-ului de virus gripal în LCR prin PCR, cu identificarea tipului de virus gripal (A sau B).
- *Identificarea în LCR prin metode de biologie moleculară (PCR) a acizilor nucleici specifici diverselor etiologii ale meningitelor* reprezintă o metodă modernă și rapidă de diagnostic etiologic, care permite instituirea precoce a unei antibioticoterapii adecvate.
  - *În meningitele virale,* identificarea prin PCR a acidului nucleic viral în LCR este metoda cea mai utilă, mai rapidă și mai eficientă de diagnostic etiologic. Astfel se poate confirma implicarea în etiologia meninigitelor virale a enterovirusurilor (Coxsackie, ECHO), a herpesvirusurilor (HSV1, HSV2, EBV, HHV6, HHV7), a virusurilor gripale, a arbovirusurilor, a HIV etc. Din păcate, din cauza costului încă ridicat, în România această metodă de diagnostic nu este accesibilă în practica medicală curentă, decât în laboratoarele din orașele mari.
  - *În meningita TBC,* identificarea prin PCR a acidului nucleic al *Mycobacterium tuberculosis* este metoda cea mai utilă, mai rapidă și mai eficientă de diagnostic etiologic.

În România, accesul la această metodă de diagnostic a devenit mult mai facil în ultimii ani, fapt care a ameliorat semnificativ prognosticul meningitelor TBC.

- *În meningitele cu etiologii rar întâlnite sau în meningitele cu bacterii greu cultivabile,* metodele de biologie moleculară pot ajuta şi grăbi diagnosticul etiologic şi terapia etiologică adecvată (*Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydia *spp*, *Rickettsia spp, Leptospira spp, Borellia spp, Toxoplasma spp)*

- ***Diagnosticul serologic din LCR*** constă în identificarea anticorpilor specifici unei anumite etiologii în ser şi/ sau în LCR, cu posibilitatea efectuării raportului între titrul anticorpilor specifici din ser / LCR.
  - În meningitele virale această metodă de diagnostic este utilă, dar importanţa ei a scăzut după introducerea metodelor de biologie moleculară pentru identificarea acizilor nucleici virali în LCR. În practica curentă diagnosticul serologic este util în:
    - Diagnosticul *meningitei / meningoencefalitei cu virus West Nile*, în care anticorpii specifici sunt cercetaţi atât în ser, cât şi în LCR. În România, anual, în fiecare sezon cald (mai-octombrie), toate meningitele virale sunt investigate şi pentru etiologia West Nile.
    - În *meningoencefalita herpetică (HSV1)* în care are loc o sinteză intratecală de anticorpi specifici anti-HSV1, motiv pentru care titrul acestor anticorpi în LCR creşte, apropiindu-se de titrul seric al acestor anticorpi. În trecut, înainte de a avea acces la metodele de biologie moleculară de identificare a ADN-HSV 1 în LCR, diagnosticul serologic era cel prin care se stabilea etiologia HSV a meningoencefalitei.
    - În *meningitele cu enterovirusuri* este utilă identificarea în ser a anticorpilor de tip IgM specifici virusurilor *ECHO* sau *Coxsackie*, cu menţiunea că uneori rezultatele vin tardiv şi că este dificil de diferenţiat între ele tipurile şi subtipurile virale de virusuri *ECHO* şi *Coxsackie*. Poate fi utilă şi decelarea creşterii de 4 ori a titrului de anticorpi specifici între 2 determinări succesive efectuate la interval de 2 săptămâni.
    - Surprinderea seroconversiei serologiei *HIV* (de la seronegativ la seropozitiv) pledează pentru o primoinfecţie HIV şi pentru etiologia HIV a unei meningite virale, la care s-au infirmat alte etiologii. Este necesară însă şi determinarea încărcăturii virale HIV în ser şi în LCR.
    - Identificarea în LCR şi în ser a anticorpilor specifici este utilă în diagnosticul neurosifilisului şi neuroboreliozei.

5.4. Teste de laborator nespecifice cu valoare orientativă

În afară de examenul LCR, următoarele teste pot fi utile pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial al meningitei limfocitare acute sau meningitei aseptice:

- Hemograma cu formulă leucocitară:
  - Un număr normal sau uşor crescut de leucocite, cu limfomonocitoză pledează în favoarea etiologiei virale a meningitei acute.
  - Leucocitoza cu neutrofilie pledează în favoarea etiologiei bacteriene a meningitei.
- Sindromul inflamator biologic:
  - Absenţa sindromului inflamator biologic (valori normale sau uşor crescute ale VSH, Fibrinogen, PCR) pledează în favoarea etiologiei virale a meningitei.
  - Prezenţa sindromului inflamator biologic pledează în favoarea etiologiei bacteriene.
- Procalicitonina serică poate ajuta la diferenţierea unei meningite virale (procalcitonina negativă) de o meningită bacteriană decapitată cu antibiotice (procalcitonina peste 0,5 micrograme/l).
- Prezenţa anticorpilor antinucleari, a factorului reumatoid, electroforeza proteinelor serice orientează către o etiologie autoimună a afectării meningiene.

5.5. Metode imagistice de diagnostic

- **Tomografia computerizată (CT) cerebrală** este de obicei normală în meningitele necomplicate. Indicaţiile CT în meninigitele acute sunt:
  - Apariţia unor semne neurologice de focar sau a sindromului de HTic.
  - Persistenţa febrei, accentuarea cefaleei sau apariţia unor tulburări de conştienţă la mai mult de 72 de ore după instituirea terapiei
  - Creşterea perimetrului cranian la copilul sub vârsta de 2 ani

- Suspiciunea de breşe osteomeningee post-traumatică sau postchirurgicală (cu sau fără otoree sau rinoree cronică), care favorizează meningitele pneumocice recidivante.

CT poate evidenţia în meningitele acute următoarele modificări:

- modificări sugestive pentru afectarea encefalitică:
  - prezenţa de imagini hipodense în lobii temporali / temporofrontali sugerează etiologia HSV1
  - prezenţa afectării cerebeloase sugerează etiologia VZV
- modificări sugestive pentru apariţia unor complicaţii: semne de hipertensiune intracraniană, hidrocefalie, piocefalie, abcese cerebrale.
- decelarea unei breşe osteomeningee cronice.

- **Rezonanţa magnetico-nucleară cerebrală (RMN)** are avantajul vizualizării modificărilor de mai sus mult mai devreme decât tomografia computerizată.
- **Electroencefalografia (EEG)** poate evidenţia modificări sugestive pentru anumite etiologii virale în funcţie de localizarea acestora.
- **Radiografia toracopulmonară** poate evidenţia o afectare pulmonară concomitentă sau care a precedat meningita: aspect de pneumonie gripală, pneumonie pneumococică, bronhopneumonie stafilococică sau imagini sugestive pentru TBC pulmonară (noduli pulmonari apicali, imagini cavitare, adenopatie mediastinală, lobita TBC, miliaria TBC).

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Diagnosticul diferenţial între meningism, reacţie meningiană şi meningită

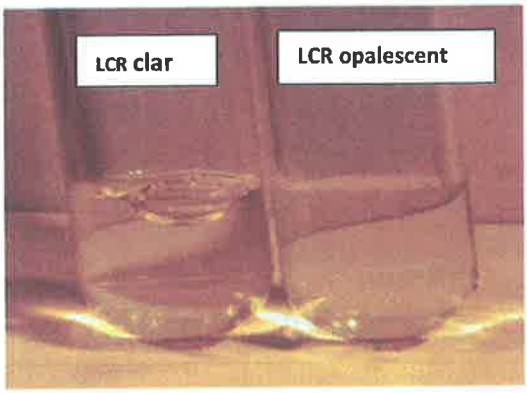
La un pacient cu manifestări clinice sugestive pentru meningită acută, la care se practică puncţie lombară putem diferenţia următoarele 3 situaţii clinice:

- ***Meningismul*** se caracterizează prin:
  - Prezenţa sindromului clinic meningian, în care pacientul prezintă tahicardie concordantă cu febră, spre deosebire de meningita acută în care pacientul are de obicei bradicardie în context febril.
  - LCR cu aspect citologic şi biochimic normal, cu < 5 celule nucleate /mmc.
  - Meningismul poate însoţi unele boli infecţioase febrile (pneumonii, angine, gripă), fără a fi vorba despre o infecţie a meningelui.
- ***Reacţia meningiană*** se caracterizează prin:
  - Prezenţa sindromului clinic meningian
  - Prezenţa unor minime modificări ale LCR:
    - Uşoară pleiocitoză: 5-100 celule nucleate/mmc:
    - Fără modificări biochimice: albuminorahie, glicorahie şi clororurorahie normale.
    - Frotiu şi culturi negative din LCR
  - Mecanisme posibile:
    - Inflamarea meningelui în vecinătatea unui focar septic juxtameningian (abces cerebral, osteita, otomastoidita) fără propagarea infecţiei la meninge.
    - Inflamarea difuză a meningelui în cadrul unor boli infecţioase sistemice, cum ar fi tifosul exantematic, în care se produce o vasculită difuză, inclusiv la nivel cerebral.
    - Meningită la debut sau în rezoluţie
- ***Meningita acută*** se caracterizează prin:
  - Prezenţa sindromului clinic meningian
  - Prezenţa de modificări LCR sugestive pentru meningită:
    - Pleiocitoza cu > 100 celule nucleate /mmc.
    - Modificări biochimice: creşterea valorilor albuminorahiei
    - Dovada bacteriologică, virusologică sau serologică a etiologiei infecţioase a meningitei acute.

6.2. Diagnosticul diferenţial al meningitelor acute cu LCR clar sau opalescent de etiologie infecţioasă

În tabelul 2 sunt prezentate principalele etiologii ale meningitelor cu LCR clar sau opalescent, care trebuie avute în vedere pentru diagnosticul diferenţial al meningitelor virale [1].

Tabelul 2. Etiologia meningitelor cu LCR clar sau opalescent *(modificat după 1)*

	Agenţi etiologici
Meningite cu LCR clar (< 100 celule nucleate / mmc) **Meningite cu LCR opalescent (100-2.000 celule nucleate /mmc)** 	Meningite virale Meningita TBC Meningita bacteriană la debut Meningita bacteriană *"decapitată cu AB"* Meningita cu *Lysteria monocytogenes* Meningita cu Leptospire Meningita *Treponema pallidum* (sifilis) Meningita cu *Borellia Burgdorferi* Meningita cu *Brucella spp* Meningita cu *Mycoplasma pneumoniae* Meningita cu *Chlamydia spp* Meningita cu *Rickettsia spp* Meningite fungice (*Criptococcus neophormas, Candida spp*) Meningite cu protozoare (*Toxoplasma gondii*) Meningite cu metazoare (Cisticercoza – *Taenia solium*)

6.3. Diagnosticul diferenţial cu meningitele limfocitare acute de cauză non-infecţioasă

Diagnosticul diferenţial al unei meningite virale trebuie făcut şi cu posibile cauze non-infecţioase de meningită limfocitară acută (tabelul 3).

Tabelul 3. Cauze non-infecţioase de meningită limfocitară acută *(modificat după 1)*

Medicamente	• Antiinflamatoare nesteroidiene (Ibuprofen, diclofenac, etc) • Antibiotice (Cotrimoxazol, Amoxicilina, Izoniazidă) • Azatioprina • Imunoglobuline de administrare intravenoasă • Carbamazepină • Muromonab – CD3
Boli sistemice	• Sarcoidoza • Lupus eritematos sistemic • Granulomatoza Wegener • Vasculite SNC • Boala Behcet
Diverse	• Migrena • Convulsii

6.4. Diagnosticul diferenţial al meningitelor acute virale între ele

Având în vedere evoluţia clinică benignă şi autolimitantă a meningitelor virale, accesul încă dificil în practica medicală curentă la metodele moleculare de diagnostic (identificarea ADN/ ARN viral prin PCR în LCR), precum şi absenţa unei terapii antivirale active asupra tuturor virusurilor implicate, diagnosticul la externarea pacientului este de obicei cel de "meningită acută limfocitară, foarte probabil virală, cu virus neidentificat". În practica clinică curentă, rareori se identifică cu precizie virusul implicat în etiologia unei meningite virale. Diagnosticul serologic are de obicei o valoare orientativă şi oferă rezultate tardive.

6.5. Diagnosticul diferenţial al meningitelor virale cu meningita TBC, meningitele bacteriene şi meningitele fungice

În tabelul 4 este sumarizat diagnosticul diferenţial al meningitelor acute de etiologie infecţioasă în funcţie de modificările LCR.

Tabelul 4. Diagnosticul diferenţial al meningitelor acute de etiologie infecţioasă în funcţie de modificările LCR

	Meningita virală	Meningita bacteriană	Meningita TBC	Meningita fungică
Aspect macroscopic	Clar sau Opalescent	Tulbure Purulent În "zeama de varză"	Clar sau Opalescent sau Xantocrom	Clar
Tensiune	+	+++	+++	+
Formeaza "văl"	NU	NU	DA	NU
Reacţia Pandy	+	+++	++++	++
Nr celule nucleate/mmc de LCR	De ordinul *"sutelor"* Pana la maxim 2.000 / mmc	De ordinul *"miilor"* Până la *"zeci de mii"*/mmc	De ordinul "zecilor" Până la maxim 500 / mmc	De ordinul *"sutelor"*
Citologie	90-100% mononucleare cu aspect "polimorf" (limfocite de dimeniuni variate mari, medii şi mici)	90-100% polimorfonucleare neutrofile	70-95% mononucleare cu aspect "monomorf" (limfocite mici) 5-30 % plomorfonucleare neutrofile	90-100% mononucleare cu aspect "polimorf" (limfocite de dimeniuni variate mari, medii şi mici)
Albuminorahie	Uşor crescută 100 mg%	Mult crescută 1 g / l	Foarte mult crescută 1-3 g/l	Moderat crescută 100-200 mg%
Glicorahie	Normală	Mult scăzută	Foarte mult scăzută	Uşor scăzută sau normală
Clororahie	Normală	Normală sau puţin scăzută	Mult scăzută	Normală
Prezenţa de bacterii pe frotiuri	NU	DA în 50% din cazuri (Col. Gram)	Rar (Col Ziehl Nielsen)	DA (Col Tus de China)
Aglutinare-latex pt antigene solubile bacteriene	Negativa	Pozitivă pentru Ag pneumococice Ag meningococice Ag Haemophilus	Negativă	Negativă
Culturi pe medii uzuale	Negative	Pozitive în 50% din cazuri	Negative	Negative
Culturi pe medii speciale	Negative	Negative	Pozitive (Lowenstein)	Pozitive (Sabouraud)

7. TRATAMENT

7.1. Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic poate fi recomandat numai în cazurile în care se poate confirma sau suspecta virusul implicat şi atunci când există antivirale active asupra acestuia.

- *Pentru meningitele produse de enterovirusuri* nu există actualmente molecule antivirale active aprobate de FDA / EMEA. Există în desfăşurare studii clinice cu rezultate promiţătoare, care utilizează două substanţe antivirale cu activitate împotriva enterovirusurilor: *pleconaril* şi *pocapavir* [15, 16]
- *Pentru meningitele cu virusrile HSV 1 şi HSV2.*
  Atunci când se suspectează pe criterii clinice sau imagistice o meningoencefalită cu HSV 1, având în vedere severitatea acesteia se recomandă instituirea cât mai precoce posibil a terapiei cu aciclovir pe cale intravenoasă, 10 -15 mg/kg/8 ore, pentru o durată cuprinsă între 10-21 de zile, în funcţie de evoluţia clinică şi a LCR. Durata terapiei poate fi ghidată şi după evoluţia încărcăturii virale în LCR, atunci când este posibilă monitorizarea acesteia.
  Majoritatea ghidurilor terapeutice recomandă ca pentru meningoencefalitele cu LCR clar şi cu elemente de gravitate clinică, până la elucidarea etiologiei să se iniţieze un tratament etiologic care să acopere principalele etiologii: herpetică (aciclovir), Listeria monocytogenes (Ampicilina sau Amoxilina), TBC (antituberculoase) şi pneumococ (ceftriaxona). După identificarea agentului etiologic se va restrânge schema terapeutică conform etiolgiei identificate.

Deşi evoluţia meningitelor fără implicare encefalitică produse de HSV 1 şi 2 este de obicei autolimitantă şi în absenţa tratamentului antiviral, majoritatea ghidurilor terapeutice recomandă utilizarea aciclovirului pe cale intravenoasă pentru a grăbi vindecarea.

Dozele de aciclovir recomandate sunt:

- La nou-născuţi: 60 mg/kg/zi, divizată în 3 prize, la interval de 8 ore, pentru o durată de minim 21 de zile
- La copiii cu vârste cuprinse între 3 luni – 11 ani: 30-45 mg/kg/zi, divizată în 3 prize, la interval de 8 ore, pentru o durată cuprinsă între 14-21 de zile
- La copiii cu vârsta peste 12 ani: 30 mg/kg/zi, divizată în 3 prize, la interval de 8 ore, pentru o durată cuprinsă între 14-21 de zile.

- *Pentru meningita şi encefalita produse de virusul varicelo-zosterian (VZV)* se recomandă tratamentul cu aciclovir, cu aceeaşi posologie ca în meningoencefalita HSV.
- *Meningoencefalita cu EBV* nu beneficiază de un tratament antiviral eficient. În general tratamentul simptomatic şi patogenic este suficient, evoluţia fiind autolimitată în majoritatea cazurilor.
- *Meningita şi encefalita cu arbovirusuri* nu beneficiază încă de un tratament antiviral activ şi eficient. Ele necesită tratament simptomatic şi patogenic. Pentru tratamentul infecţiei cu virusul West Nile s-a încercat tratamentul cu interferon alfa 2 a, ribavirină, imunoglobuline pe cale intravenoasă, însă rezultatele nu au fost satisfăcătoare [17].
- *Meningita şi encefalita cu virusul gripal A sau B* beneficiază de un tratament etiologic eficient cu oseltamivir per os sau zanamivir pe cale inhalatorie, care trebuie început cât mai repede după stabilirea diagnosticului etiologic. A se vedea capitolul *Gripa.*
- *Meningita produsă de HIV* beneficiază de un tratament antiviral eficient care va fi discutat la capitolul I infecţia HIV.

7.2. Tratamentul patogenic

Tratamentul patogenic constă în tratamentul depletiv cerebral şi în tratamentul antiinflamator.

- *Tratamentul antiinflamator*

  Corticoterapia este recomandată în formele severe de meningite virale, cu hipertensiune intracraniană importantă, cu pleiocitoză şi proteinorahie mult crescute. Poate fi utilizată iniţial dexametazona (0.4 – 0.6mg/kg/zi) sau hemisuccinatul de hidrocortizon (10 mg/kg/zi) pe cale intravenoasă, după care se poate continua cu prednison pe os. Durata corticoterapiei nu depăşeşte de obicei 7 zile.

  În formele uşoare se pot utiliza antiinflamatoarele nesteroidiene.
- *Tratamentul depletiv cerebral*

  În vederea scăderii edemului cerebral şi ameliorarea simptomatologiei se recomandă Manitol 20% (1-2 g manitol/kg/zi) în perfuzii endovenoase lente, la interval de 8 ore, la care se poate asocia un diuretic de ansă (furosemid) sau glucoza hipertonă (20%).

În figura 4 este prezentat un algoritm decizional în faţa sindromului meningian febril [17].

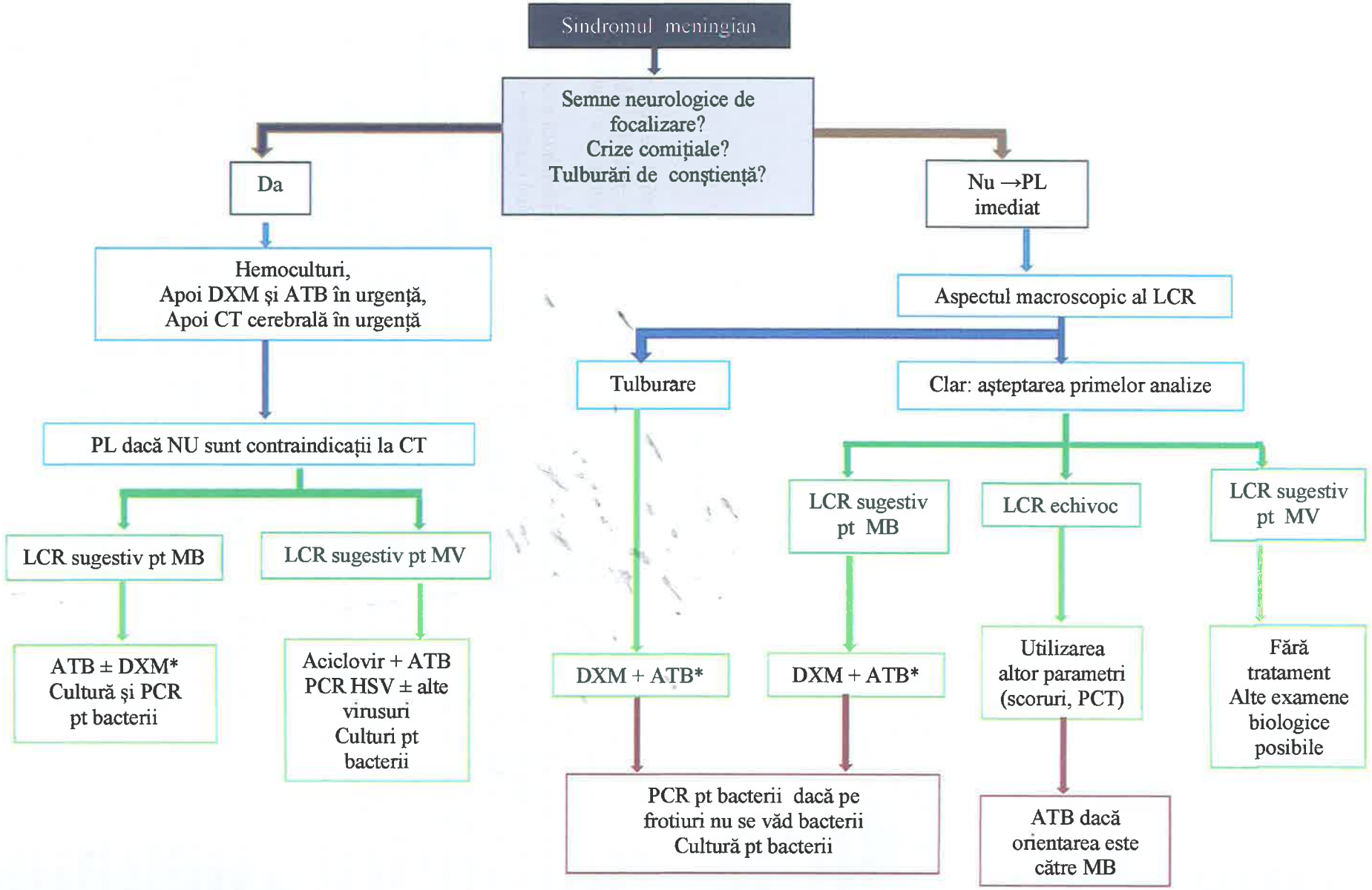


Figura 4. Algoritm decizional în faţa sindromului meningian febril (dupa E. Pilly) (17)

Legendă: ATB – antuibiotic; DXM – dexametazonă; MB- meningita bacteriană; MV – meningita virală; PCT - procalcitionină

7.3. Tratamentul simptomatic

Pentru combaterea simptomelor clinice pot fi folosite antitermice, antialgice, antiemetice, anticonvulsivante, sedative etc.

7.4. Tratamentul igieno-dietetic

În meningitele virale se recomandă spitalizarea și izolarea pacientului, repaus la pat, dieta adaptată toleranței digestive, reechilibrare hidroelectrolitică și monitorizare clinică continuă, cu controale perioadice timp de 1 an, în vederea surprinderii apariției unor sechele neurologice. Formele severe de boală se spitalizează în servicii de ATI, formele ușoare și medii în servicii de boli infecțioase.

8. EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

În majoritatea cazurilor evoluția meningitelor virale este autolimitată în 7-21 zile, cu vindecare spontană, fără complicații și fără sechele neurologice.

Excepție de la această regulă fac nou-născuții, la care meningitele virale pot fi deseori letale [1]. O altă excepție este reprezentată de meningoencefalita produsă de HSV 1, care în absența tratamentului precoce cu aciclovir are o evoluție severă, cu letalitate de peste 70% și risc de sechele neurologice de peste 50%.

Sechelele neurologice după meningita virală sunt rareori citate. Ele apar de obicei atunci când există și o componentă encefalitică asociată meningitei și constau în [8]:

- Tulburări de comportament
- Dificultăți de învățare
- Dificultăți de limbaj
- Tulburări senzoriale (surditate după meningita urliană, disestezii, cecitate etc)
- Tulburări motorii (pareze, paralizii, etc)
- Convulsii
- Migrene
- Hidrocefalie

9. PROFILAXIE

În vederea profilaxiei meningitelor enterovirale care se transmit pe cale digestivă se recomandă respectarea măsurilor de igienă personală și de igienă a alimentației și a apei potabile: spălarea mâinilor, spălarea legumelor și fructelor, păstrarea alimentelor în condiții corespunzătoare, combaterea muștelor, respectarea măsurilor de dezinfecție și de igienă în colectivitățile de copii și tineri.

Pentru meningitele virale prevenibile prin vaccinare se recomandă vaccinarea sistematică a copiilor împotriva: rujeolei-rubeolei-oreionului (ROR), poliomielitei, gripei și varicelei. Atunci când există un context epidemiologic se recomandă vaccinarea antirabică postexpunere, vaccinarea anti-encefalita japoneză, vaccinarea anti-encefalită de căpușă.

Pentru profilaxia meningitelor și meningoencefalitelor transmise prin înțepături de țânțari (virusul West Nile) sau căpușe se recomandă protecția personală împotriva insectelor: utilizarea de plase contra țânțarilor, utilizarea de soluții pentru prevenirea înțepăturilor de țânțari sau căpușe.

Pentru profilaxia meningitei HIV și cu HSV2 se recomandă utilizarea prezervativelor.

Pentru prevenirea meningitelor cu virus coriomeningitic se recomandă evitarea contactului direct sau indirect cu rozătoarele (chiar și cu cele de laborator sau de companie).

Bibliografie

[1]. Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG. Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth edition. 2014. Saunders.

[2]. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syn- drome. *Infect Dis Clin North Am*. 1990;4:599-622. Sawyer MH, Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic men- ingitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:75-93.

[3]. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA; Centers for Disease Control and Prevention.. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. MMWR Surveill Summ. 2006 Sep 15;55(8):1-20.

[4]. Rotbart HA, Brennan PJ, Fife KH, et al. Enterovirus meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 1998;27:896-898 Levorson RE, Jantausch BA. Human parechoviruses. Pediatr Infect Dis J. 2009 Sep;28(9):831-2.

[5]. Gnann JW Jr. Meningitis and encephalitis caused by mumps virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:231-241.

[6]. Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome. In: Infections of the Central Nervous System, 2nd ed, Scheld MW, Durack WR (Eds), Lippincott Raven, Philadelphia 1997. p.23.
[7]. Rotbart HA. Viral meningitis. Semin Neurol. 2000;20(3):277-92. Review. PubMed PMID: 11051293.
[8]. Gubler DJ. The global resurgence of arboviral diseases. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996 Sep-Oct;90(5):449-51. Review.
[9]. Horga MA, Fine A. West Nile virus. Pediatr Infect Dis J. 2001 Aug;20(8):801-2. Review.
[10]. Wang YH, Huang YC, Chang LY, Kao HT, Lin PY, Huang CG, Lin TY. Clinical characteristics of children with influenza A virus infection requiring hospitalization. J Microbiol Immunol Infect. 2003 Jun;36(2):111-6.
[11]. Cassady K, Gnann JW, Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. In: Therapy of Infectious Diseases, Baddour L, Gorbach S (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2003. p.237.
[12]. Romero JR. Aseptic and viral meningitis. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th, Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds), Elsevier Saunders, Edinburgh 2012. p.292.
[13]. Abzug MJ, Michaels MG, Wald E, Jacobs RF, Romero JR, Sánchez PJ, Wilson G, Krogstad P, Storch GA, Lawrence R, Shelton M, Palmer A, Robinson J, Dennehy P, Sood SK, Cloud G, Jester P, Acosta EP, Whitley R, Kimberlin D; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group.. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pleconaril for the Treatment of Neonates With Enterovirus Sepsis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Mar;5(1):53-62.
[14]. Collett MS, Hincks JR, Benschop K, Duizer E, van der Avoort H, Rhoden E, Liu H, Oberste MS, McKinlay MA, Hartford M. Antiviral Activity of Pocapavir in a Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Human Oral Poliovirus Vaccine Challenge Model. J Infect Dis. 2017 Feb 1;215(3):335-343
[15]. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, Itzhaki A, Mishal J, Siegman-Igra Y, Kitzes R, Pick N, Landau Z, Wolf D, Bin H, Mendelson E, Pitlik SD, Weinberger M. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. Emerg Infect Dis. 2001 Jul-Aug;7(4):675-8
[16]. V. Arama, A. Streinu-Cercel. Infecţii cu herpesvirusuri. Capitolul II, III, IV. Infecţia cu virusurile Herpes simplex 1 si 2. Infecţia cu virusul varicelozosterian. Pag 11-169 si 169-258. Editura Infomedica 2002.
[17]. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. 26-eme edition, 2018. Meningites infectieuses, pag 226-234.

Capitolul 23. MENINGITELE ACUTE BACTERIENE

Şef de lucrări Dr. Geta Vancea

1. INTRODUCERE. ISTORIC. DEFINIŢII

Meningitele acute sunt boli infecţioase acute plurietiologice, caracterizate clinic prin prezenţa sindromului meningean, iar histopatologic prin inflamaţia leptomeningelor, la care de adaugă modificarea semnificativă a constantelor biologice ale lichidului cefalorahidian (LCR).

Primele descrieri ale simptomatologiei meningitei aparţin lui *Hipocrate*, dar la vremea aceea meningita nu era recunoscută ca entitate de sine stătătoare. În secolul XVII, *Willis* şi *Syderham* au descris tabloul clinic al meningitelor, iar *Andreas Versalius* a descris "*redoarea de ceafă*" [1].

În 1805, *Viesseaux* a vorbit pentru prima dată despre "*febra epidemică cerebrospinală*" (meningita meningococică) în timpul unei epidemii care a avut loc la Geneva.

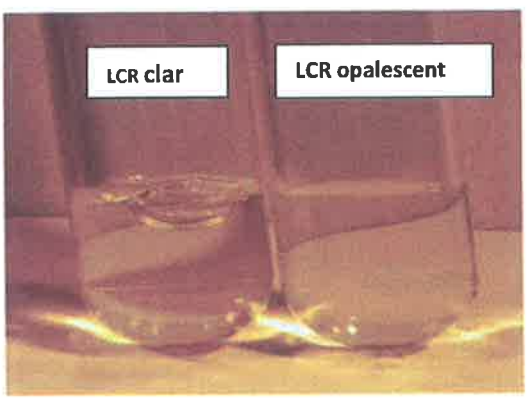
Lui *Anton Weichselbaum* îi revine meritul de a fi izolat şi identificat din LCR în 1887 o bacterie, pe care a denumit-o "*diplococcus intracellularis*" şi care ulterior a fost clasificată taxonomic ca *Neisseria meningitidis*.

Un moment important în istoria medicinei îl constituie introducerea în practica clinică de către *Quincke*, în 1890, a puncţiei lombare (PL). Aceasta şi-a păstrat până în zilele noastre importanţa deosebită în diagnosticul meningitelor [1].

După aspectul macroscpic al LCR meningitele acute se împart în:

- **Meningite cu LCR clar sau opalescent** (meningite nesupurative) cunoscute şi sub numele de meningite aseptice sau meningite limfocitare acute. În această categorie se încadrează: meningitele virale, meningita tuberculoasă, meningitele fungice şi câteva dintre meningitele bacteriene (tabelul 1);
- **Meningite cu LCR tulbure** (meningite supurative sau purulente) unde se încadrează majoritatea meningitelor bacteriene;
- **Meningite cu LCR hemoragic** sunt foarte rar întâlnite, aici încadrându-se meningita cărbunoasă (antrax), meningita listeriană (uneori) şi foarte rar meningita stafilococică, meningococică sau meningita TBC [1].

Tabelul 1. Clasificarea meningitelor acute după aspectul macroscopic al LCR

Tipul de meningită după aspectul LCR	Agenţi etiologici
Meningite cu LCR clar (< 100 celule nucleate / mmc) **Meningite cu LCR opalescent (100-2.000 celule nucleate /mmc)**  	Meningite virale Meningita TBC Meningita bacteriană la debut Meningita bacteriană "*decapitată cu antibiotice*" Meningita cu *Lysteria monocytogenes* Meningita cu Leptospire Meningita *Treponema pallidum* (neurosifilis) Meningita cu *Borellia Burgdorferi* (boala *Lyme*) Meningita cu *Brucella spp* Meningita cu *Mycoplasma pneumoniae* Meningita cu *Chlamydia spp* Meningita cu *Rickettsia spp* Meningite fungice (*Criptococcus neophormas, Candida spp*) Meningite cu protozoare (*Toxoplasma gondii*) Meningite cu metazoare (*Taenia solium* - Cisticercoza)

Meningite cu LCR tulbure, purulent, *"în zeama de varză"* (> 2.000 celule nucleate/mmc)	**Meningitele bacteriene**: *N. meningitis*, *Str. Pneumoniae*, Str. agalactiae, *Staf.aureus*, *H. influenza*, *E. Coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* etc.
Meningite cu LCR hemoragic	Meningita carbunoasă (*B.anthracis*) Meningita cu *L. monocytogenes* (rar) Meningita stafilococică (foarte rar) Meninginta pneumococică (foarte rar) Meningita TBC (foarte rar)

2. ETIOLOGIE

Meningitele bacteriene (MB) sunt mai puțin frecvente decât cele virale, ele reprezentând 30-35% din totalul meningitelor acute.

Bacteriile cele mai des întâlnite în etiologia meningitelor purulente sunt: *N.meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Bacilii Gram negativi (*K.pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *P.aeruginosa*, *Salmonella spp*).

- ***Neisseria meningitidis*** (meningococul) este un diplococ Gram-negativ (roșu în coloraţia Gram), din familia *Neisseriaceae*, dispus sub formă de perechi (*"in diplo"*), aerob, capsulat, nesporulat, imobil, extrem de sensibil la temperaturi mai mici decât temperatura corpului, motiv pentru care nu poate supraviețui în mediul exterior. Pe frotiurile colorate Gram, meningococii au aspect *"reniform"*, fiind comparați cu "doi rinichi" sau "două boabe de cafea" așezate "față în față", ei putând fi identificați atât intra, cât și extraleucocitar.
  În funcție de polizaharidul capsular sunt descrise 13 serogrupuri distincte de meningococ, iar în funcție de proteinele din membrana externă există 20 de serotipuri diferite. Cele mai frecvent implicate în patologia umană sunt serogrupurile A, B, C, D, X, Y, Z, 29 E, W 135 [1], [2,7].
  Există o anume distribuție geografică a serogrupurilor invazive de meningococ. Conform datelor furnizate de Institutul Național de Sănătate Publică, în România predomină net serogrupul B (69%), urmat de serogruprile C (22%) și A (6%).
  Există tulpini de meningococ hiperinvazive, capabile să producă infecții meningococice invazive (IMI), cu evoluție deseori fulminantă către deces, dar există și tulpini lipsite de virulență ca urmare a absenței capsulei. Meningococul are o mare variabilitate, având capacitatea de a se transforma și recombina, astfel încât își poate schimba profilul antigenic.
  Principalii factori de virulenţă ai meningococului sunt pilii de la suprafaţa bacteriei, capsula şi endotoxina. Meningococii sunt agenți patogeni strict umani.
- ***Streptococcus pneumoniae*** **(pneumococul)** este un diplococ Gram-pozitiv (violet în coloraţia Gram), imobil, aerob, încapsulat, lanceolat (o extremitate rotunjită și alta ascuțită), dipus în perechi (*"in diplo"*) sau în lanțuri scurte. Componenta structurală cea mai importantă este capsula polizaharidică, în funcție de care se diferenţiază 91 de serotipuri de pneumococ [2]. Pneumococii sunt agenți patogeni strict umani.
- ***Haemophilus influenzae*** este un cocobacil, Gram-negativ, imobil, aerob și facultativ anaerob, care face parte din flora comensală nazofaringiană și are patogenitate strict umană. Există tulpini de *H. influenzae* necapsulate (netipabile) și tulpini capsulate (tipabile), care sunt clasificate în funcție de antigenele polizaharidice capsulare în 6 serotipuri (de la *a* la *f*). Înainte de utilizarea sistematică a vaccinării anti *H. Influenzae*, serotipul cel mai frecvent implicat în patologia umană a fost serotipul b (*Hib).*
- ***Listeria monocytogenes*** este un bacil mic Gram-pozitiv, mobil, nesporulat, cu dezvoltare facultativ intracelulară. Această bacterie are o rezistență ridicată în mediul extern, fiind capabilă să se multiplice la temperaturi joase (4^0C) și să reziste la o serie de agenți fizici și chimici. Ea prezintă rezistență naturală la cefalosporine, oxacilină, lincosamide și colimicină. În patologia umană, *L. monocytogenes* produce infecții clinic manifeste numai la nou-născuți, vârstnici (> 65 de ani), la femeile gravide și la pacienții imunodeprimați. Poarta de intrare este digestivă, de unde se poate produce o invazie activă a barierei epiteliale intestinale, cu bacteriemie, care poate fi urmată de meningoencefalită, sepsis sau infecție fetoplacentară la gravide.
- ***Streptococcus agalactiae*** aparține streptococilor din grupul B conform clasificării Lancefield. El este un diplococ Gram pozitiv, încapsulat, care produce β hemoliza (hemoliză completă) pe mediile de cultură cu sânge. *Str.agalactiae* face parte din flora comensală genitală a femeii, precum și din flora digestivă și faringiană. În patologia umană el este responsabil de infecții genitourinare la femeie (salpingite acute) și de infecții severe la nou-născutul infectat de la mamă în timpul nașterii (meningite și sepsis neonatal) [3].

- **Bacilii Gram-negativi (BGN) aerobi**
  Cel mai frecvent implicați în etiologia MB sunt BGN aerobi enterici (*E. coli, K.pneumoniae, Serratia marcescens, P.aeruginosa, Salmonella spp.*).
  Implicarea BGN enterici este mai frecventă la vârstele extreme (nou-născut și vârstnic). Se știe că la vârstnic apare o colonizare nazofaringiană cu enterobacterii, fapt care favorizează implicarea acestora în infecțiile vârstnicului. Prognosticul meningitelor cu BGN enterici este de obicei rezervat, deoarece îmbracă forme severe, cu complicații multiple.
  În meningitele bacteriene iatrogene (post-intervenții neurochirurgicale) sunt de obicei implicați BGN de spital, cu rezistențe multiple la antibiotice (*K.pneumoniae, P. aeruginosa, E. Coli* etc)
- ***Staphylococcus aureus și Staphylococcus epidermitis***
  În etiologia MB stafilococii sunt rar implicați. Însă, în meningitele post-traumatice (după fracturi craniene deschise) și în cele iatrogene (după intervenții neurochirurgicale, intervenții ORL, șunturi LCR ventriculo-cave) implicarea stafilococilor devine frecventă, cu mențiunea că vor fi implicați de obicei stafilococi rezistenți la meticilină (MRSA, MRSE).

Etiologia MB în funcție de vârsta pacientului este prezentată în tabelul 2 [3,7].

Tabelul 2. Etiologia meningitelor bacteriene în funcție de vârstă *(modificat după 3, 7)*

Vârsta	Bacteriile cele mai frecvent implicate
Nou-născut (0–30 de zile)	*Str. agalactiae* (Streptococi de grup B): 80% din cazuri *L. monocytogenes.* *BGN enterici: E. coli, Samonella spp.* *N.meningitidis*
Sugar mic < 3 luni	*Str. agalactiae* (Streptococi de grup B) *BGN enterici: E. coli* *L.monocytogenes* *H. influenzae b* (la copii nevaccinați anti-Hib) *Str. pneumoniae* *N. meningitidis*
Sugar mare (3-12 luni) și Copil mic (1-5 ani)	*Str.pneumoniae* (50 % din cazuri) *N. meningitidis* (40% din cazuri) *H.influenzae tip b* (la copii nevaccinați anti-Hib)
Copil mare Adolescent Adult tânăr (< 24 ani)	*N. meningitidis* (80% din cazuri) *Str.pneumoniae* (15% din cazuri) *H. Influenzae tip b* (la copii nevaccinați anti-Hib)
Adult (24-65 ani)	*Str.pneumoniae* (70-75% din cazuri) *N. meningitidis* (10-15% din cazuri) *L.monocytogenes* (10-15% din cazuri)
Vârstnici (>65 ani)	*Str.pneumoniae* (50% din cazuri) *L.monocytogenes* (15-20% din cazuri) *BGN enterici* (30-35% din cazuri)

Etiologia MB în funcție de factorii de teren este prezentată în tabelul 3 [7].

Tabelul 3. Etiologia meningitelor bacterine în funcție de factorii de teren ai pacientului [7]

Factori de teren particulari	Agenti etiologici implicați mai frecvent
Imunodepresie umorală	Pneumococ, meningococ, *H.influenzae*
Imunodepresie celulară	*L. monocytogenes, Criptococcus neophormans*, TBC Infecția HIV: *C. neophormans*, pneumococ
Deficit de Complement (C6-9)	Meningococ, pneumococ
Splenectomie, asplenie funcțională	Pneumococ, *H. influenza*, meningococ
Etilism cronic / Ciroza hepatică	Pneumococ, *L. monocytogenes*
Diabet zaharat	Pneunococ, *L. monocytogenes*, Stafilococ auriu
Neutropenie	BGN enterici
Otită / mastoidită acută	Pneumococ, *H. influenza*
Otită / mastoidită cronică	Pneumococ, Proteus, Piocianic
Fractură craniu deschisă	Stafilococ, BGN enterici
Fractură craniu închisă	Pneumococ, BGN enterici, *H.influenzae*
Șunt ventriculocav Valvă pentru drenaj LCR	Stafilococ auriu / epidermidis

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Factorii determinanţi ai procesului epidemiologic

Factorii determinanţi ai procesului epidemiologic din MB sunt reprezentaţi de: sursa de infecţie, calea de transmitere şi receptivitatea pacientului.

3.1.1. Sursa de infecţie

- Pentru *N. meningitidis* singura sursă de infecţie este reprezentată de omul bolnav (faringoamigdalita meningococică) sau purtătorul sănătos nazofaringian de meningococ. Se apreciază că portajul nazofaringian de meningococ este de 5-10% în populaţia generală. Organismul dezvoltă anticorpi specifici în aproximativ 10 zile după achiziţia în flora comensală nazofaringiană a unei tulpini noi de meningococ, ceea ce înseamnă că purtătorii de meningococ capătă imunitate specifică tulpinii respective, care este deseori încrucişată şi contra altor tulpini înrudite genetic [7].
  Se apreciază că o persoană colonizată recent nazofaringian cu o tulpină de meningococ hiperinvazivă este expusă riscului ca în primele 10 zile după achiziţionarea acestei tulpini să dezvolte o bacteriemie meningococică şi meningită, din cauza absenţei anticorpilor specifici naturali sau postvaccinali.
  De obicei portajul unui singur tip de meningococ durează până la maxim câteva luni de zile, dar pot apărrea succesiv portaje cu diferite tipuri de meningococ.
  Riscul de portaj meningococic este crescut în următoarele circumstanţe: contacţii apropiaţi ai unui pacient cu meningită meningococică (până la 50%), apartenenţa la colectivităţi închise cu condiţii de igienă precare (închisori, cazărmi militare etc), tabagismul activ sau pasiv, promiscuitatea [7].
- Majoritatea speciilor de *Haemophilus* fac parte din flora comensală a oro şi nazo-faringelui uman. Sursa de infecţie este deci strict umană, fiind reprezentată fie de bolnavii cu infecţii respiratorii sau ORL produse de *H. Influenzae*, fie de purtătorii nazofaringieni sănătoşi de *H. Influenzae*. Colonizarea nazofaringiană precede infecţia respiratorie cu *H. Influenzae*. Fumatul şi infecţiile respiratorii virale facilitează adeziunea bacterină la mucoasa respiratorie
- Sursa de infecţie pentru *Str. pneumoniae* este de asemenea strict umană, fiind reprezentată fie de purtătorii cronici sănătoşi nazofaringieni de pneumococ, fie de bolnavii cu infecţii pneumococice acute sau cronice: angina eritematoasă, infecţii respiratorii (pneumonii), infecţii ORL (otite, otomastoidite, sinuzite) [2]. Se estimează că portajul nazofaringian de pneumococ este cuprins între 5-10% la adulţi şi 20-50% la copii, ajungând până la 60% în colectivităţile de copii.
- *L. monocytogenes* este o bacterie ubicuitară, sursa de infecţie fiind reprezentată de animale, lapte, păsări, crustacee, sol, apă, plante. Omul se infectează ocazional prin consumul de produse alimentare contaminate, cel mai frecvent prin consumul de lapte sau brânzeturi preparate din lapte nepasteurizat şi mai rar prin consumul preparatelor din carne sau peşte contaminate. Având în vedere că *L. monocytogenes* se poate multiplica la temperaturi scăzute (4^0C), păstrarea alimentelor la frigider nu protejează împotriva transmiterii acestei infecţii. Infecţiile invazive cu *L. monocytogenes* (meningite, sepsis) apar numai la vârstele extreme (nou-născut, vârstnic), la gravide şi la pacienţii imunodeprimaţi prin hemopatii maligne, cancere etc. După consumul de alimente contaminate pot apărea focare de toxiinfecţii alimentare colective, cu incubaţie scurtă şi cu evoluţie rapid favorabilă. Alimentele contaminate nu au gustul modificat. Infecţia nu se transmite interuman, cu excepţia transmiterii transplacentare.
- *Staphylococcus spp* colonizează imediat după naştere tegumentele, făcând parte din flora comensală cutanată, în special la nivelul foliculilor piloşi şi glandelor sebacee. Majoritatea copiilor (80%) sunt purtători sănătoşi nazali sau faringieni de stafilococ.

3.1.2. Calea de transmitere cea mai frecventă pentru bacteriile implicate în etiologia meningitelor este aerogenă [1].

Meningococul se transmite pe cale respiratorie (picături Flugge) prin contact apropiat cu un bolnav sau un purtător sănătos. Se consideră contact apropiat, contactul la mai puţin de 1 metru distanţă, "faţă în faţă", pentru cel puţin 1 oră. Dacă contactul a fost foarte apropiat ("gură la gură"), durata nu mai este relevantă.

3.1.3. Receptivitatea

- Pentru infecţia cu *N. meningitidis* receptivitatea este generală, fiind maximă la copiii sub 1 an din cauza imaturităţii imunologice, după care scade odată cu vârsta, dar înregistrează un nou pic de incidenţă la adolescenţi, datorat socializării intense specifice acestei vârste, precum şi contactului apropiat între tineri (sărut etc). Receptivitatea scade semnificativ după vârsta de 24 de ani, datorită imunizării progresive contra mai multor tulpini de meningococ, ca urmare a portajului nazofaringian succesiv de tulpini diferite de meningococ.

Factorii care cresc riscul ca o tulpină de meningococ din flora comensală nazofaringiană să devină invazivă şi să producă bacteriemie şi meningită sunt: copiii mici; infecţiile respiratorii recente sau concomitente (gripa, Mycoplasma pneumoniae), care fragilizează mucoasa, favorizând colonizarea şi invazia meningococică; splenectomia sau asplenia funţională; deficitele imune (deficit de complement C6-9, deficit de properdină); antecedentele personale sau familiale de infecţii meningococice invazive, fulminante sau recidivante; pacienţii cu anumite polimorfisme genetice ale receptorilor celulelor imunitare [7]. La aceşti factori de risc se mai adaugă şi factorii care ţin de virulenţa tulpinii de meningococ, precum şi absenţa vaccinării antimeningococice etc [7].

- Receptivitatea pentru infecţia cu *H. influenzae* este maximă la copilul sub vârsta de 2 ani, nevaccinat anti-Hib. Receptivitatea scade odată cu creşterea vârstei, infecţia cu Hib devenind excepţională după vârsta de 6 ani. Utilizarea pe scară largă a vaccinării anti-Hib la copii a condus în ultimele decenii la scăderea (până la dispariţie în unele ţări) incidenţei meningitei şi pneumoniei cu Hib la copii.
- Pentru *Str. pneumoniae* receptivitatea este generală, fiind favorizată de existenţa unor factori de teren: absenţa vaccinării antipneumococice, vârstele extreme (< 2 ani şi > 65 de ani), splenectomie, asplenia funcţională, deficite imune dobândite sau înnăscute (neutropenia, hipo sau agamaglobulinemie, infecţie HIV, deficite de complement), etilismul cronic, tabagismul cronic, insuficienţă respiratorie, insuficienţă cardiacă, diabetul zaharat, ciroza hepatică, sindromul nefrotic, corticoterapia, infecţiile virale respiratorii recente etc. Riscul de apariţie a unei meningite cu *Str. pneumoniae* depinde şi de serotipul infectant.

3.2. Factorii favorizanţi ai procesului epidemiologic din meningite

3.2.1. Factorii naturali

Condiţiile geografice şi climaterice pot influenţa incidenţa meningitelor bacteriene, precum şi modul de manifestare şi de evoluţie a procesului epidemiologic.

- Meningita meningococică apare atât în zonele tropicale cât şi în cele temperate, în tot timpul anului, dar cu o anumită distribuţie sezonieră a incidenţei maxime.
    - În ţările cu climă temperată (Europa, America de Nord) numărul cel mai mare de îmbolnăviri se înregistrează iarna şi la începutul primăverii (ianuarie-aprilie).
    - În ţările cu climă tropicală numărul cel mai mare de cazuri apare în sezonul secetos şi rece (noiembrie-martie).
    - Incidenţa anuală cea mai mare a meningitei meningococice se înregistrează în Africa sahariană şi sub-sahariană, cunoscută şi sub numele de "centura meningitică a Africii".

  Factorii naturali ce pot interveni sunt: frigul, umezeala, uscăciunea, vânturile puternice, furtunile de nisip, presiunea atmosferică.
- Incidenţa cea mai mare a infecţiei cu *L. monocytogenes* se înregistrează în sezonul cald, cu un maxim în lunile iulie - august. În ţările în care în mod tradiţional se consumă multe brânzeturi preparate din lapte nepasteurizat, incidenţa acestei infecţii este mai mare (Franţa).

3.2.2. Factorii economico - sociali

Incidenţa MB poate fi amplificată de: aglomeraţiile umane (pelerinajul la Mecca pentru meningita meningococică), subalimentaţia, lipsa de igienă şi de asistenţă sanitară, nivelul economico-cultural şi sanitar redus.

4. PATOGENIE

4.1. Particularităţi anatomice şi funcţionale ale meningelui şi spaţiului subarahnoidian

A se vedea subcapitolul cu acelaşi titlu de la *Capitolul 22. Meningitele acute virale*.

4.2. Particularititâţi ale patogeniei meningitelor bacteriene

Bacteriile ajung în spaţiul subarahnoidian prin una din următoarele 3 căi:

- În timpul unei **bacteriemii** plecate de la o infecţie faringiană sau de la un portaj nazofaringian cu pneumococ, meningococ sau *H. influenzae*. MB secundare unei bacteriemii sunt de obicei produse de bacterii cu virulenţă înaltă, care pot supravieţui în torentul circulator şi pot traversa bariera hematoencefalică (BHE)
- Prin **contiguitate** ("din aproape în aproape") plecând de la un focar septic ORL (otită, otomastoidită, sinuzită) sau de la un portaj faringian de pneumococ, meningococ, *H. influenzae* sau BGN enterici (la vârstnici). Bacteriile vor ajunge din sfera ORL în spatiul subarahnoidian pe 2 căi:
    - printr-o breşă osteomeningee preexistentă (congenitală, post-yraumatică, postchirurgicală) care face ca spaţiul subarahnoidian să comunice permanent cu nişte cavităţi osoase ale masivului facial,

care la rândul lor comunică cu exteriorul. Existența unei astfel de breșe osteomeningee se poate însoți uneori de otoree sau rinoree cronică, care ar putea fi de fapt scurgeri cronice de LCR (rinorahie sau otorahie). Pe această cale se produc deseori meningitele pneumococice recidivante.
    - în lungul filetelor olfactive care străbat lama ciuruită a etmoidului.
- Prin **inocularea directă** a bacteriilor (traumatică sau iatrogenă) în spațiul subarahnoidian. În meningitele iatrogene sunt implicate de obicei bacterii multidrogrezistente (MDR) de spital (MRSA, MRSE, BGN-MDR).

În timpul bacteriemiilor, bacteriile vor traversa BHE la nivelul plexurilor coroide și vor ajunge în spațiul subarahnoidian și în LCR, unde din cauza absenței factorilor nutritivi, bacteriile se vor autoliza și vor elibera la acest nivel fie lipopolizaharide (bacteriile gram negative), fie acid teichoic (bacteriile gram pozitive). Acești constituienți bacterieni vor stimula celulele macrofagice din structura meningelui, care vor secreta *în situ* o serie de citokine (TNF alfa, IL1 și IL6), ce vor avea 2 efecte importante: permeabilizarea endoteliului vascular cu alterarea BHE și stimularea sintezei de IL8, care va genera un aflux de polimorfonucleare (PMN) neutrofile. În acest fel se va genera un edem cerebral mixt, atât vasogenic (prin permeabilizarea BHE), cât și interstițial (prin scăderea rezorbției LCR). Edemul cerebral va genera un sindrom de hipertensiune intracraniană (HTic), cu hipoxie cerebrală, care vor sta la baza apariției simptomelor din MB. Această reacție inflamatorie meningiană va avea efecte nefaste asupra parenchimului cerebral, antrenând o suferință cerebrală soldată uneori cu deces sau cu sechele neurologice importante.

5. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al meningitelor acute virale, bacteriene și fungice este similar, ele fiind greu de diferențiat clinic, motiv pentru care este întodeauna necesară confirmarea etiologică prin metode specifice de diagnostic de laborator.

Din tabloul clinic al tuturor meningitelor acute fac parte următoarele sindroame clinice: sindromul infecțios, sindromul de iritație meningiană, sindromul de hipertensiune intracraniană (HTic) și sindromul encefalitic.

Pentru descrierea sindroamelor clinice menționate mai sus, a se revedea subcapitolul cu același nume din *Capitolul 22. Meningitele acute virale.*

Particularitățile clinice comune ale MB se pot rezuma astfel:

- incubația este scurtă (2-3 zile)
- debutul clinic este brutal (câteva ore), fără să fie precedat de o simptomatologie pseudogripală
- sindromul infecțios este important, cu febră înaltă, însoțită de frisoane și de mialgii importante
- sindromul clinic meningian este intens, până la "ceafă de lemn"
- sindromul encefalitic este deseori prezent. Debutul brutal cu comă febrilă este foarte sugestiv pentru etiologia bacteriană (de obicei pneumococică)
- starea generală a pacientului este profund alterată
- în absența unei antibioticoterapii precoce și adecvate, evoluția este foarte severă, cu mortalitate de 100%.
- în prezența unei antibioticoterapii adecvate și precoce, evoluția este de obicei favorabilă, către vindecare fără complicații sau sechele neurologice, dar cu persistența unei mortalități care variază între 5-10%.

5.1. Particularitățile clinice ale meningitelor bacteriene în funcție de vârstă

5.1.1. Particularitățile clinice ale meningitelor bacteriene la nou-născut și sugar

A se vedea subcapitolul 4.5. de la *Capitolul 22. Meningitele acute virale.*

5.1.2. Particularitățile clinice ale meningitelor bacteriene la vârstnici și la pacienții imunodeprimați

A se vedea subcapitolul 4.6. de la *Capitolul 22. Meningitele acute virale.*

5.2. Particularitățile meningitelor bacteriene în funcție de bacteria implicată

5.2.1. *Infecția meningococică invazivă (IMI)*

IMI poate îmbrăca mai multe forme clinice:

- *Meningita meningococică*

  Pacienții cu IMI prezintă în aproximativ 45% din cazuri o meningită acută izolată, fără meningococcemie [7]. Deseori în meningita acută meningococică și pneumococică se poate asocia un herpes perioronazal extins, ca urmare a reactivării infecției HSV1 din cauza febrei înalte.

Tabloul clinic şi modificările LCR sunt cele tipice pentru o MB, cu menţiunea că la examenul bacteriologic direct, pe frotiurile colorate Gram se observă diplococi gram negativi, intra şi extracelulari. La nou-născut pot apărea frecvent complicaţii: ventriculite, abcese cerebrale, infarcte cerebrale.

- *Meningococcemia acută*
  În aproximativ 30% din cazuri pacienţii cu IMI prezintă o meningococcemie asociată cu o meningită acută, iar în 25% din cazuri prezintă o meningococcemie izolată fără meningită [7].
  Meningococemia se traduce clinic prin febră, frisoane, artromialgii şi purpură vasculară, care este prezentă în 30-75% din cazuri (figura 1). Purpura poate fi precedată de un rash maculopapulos. În majoritatea cazurilor purpura rămâne localizată la membre. Atunci când purpura devine extensivă, şi diseminată vorbim despre "purpura fulminans".

Figura 1. Leziuni purpurice sugestive pentru meningococcemie

- *Purpura fulminans*
  Purpura fulminans reprezintă 20% din cazurile de IMI şi constă în apariţia unui tablou clinic de şoc septic, cu instabilitate hemodinamică, leziuni purpurice rapid extensive (ca număr şi dimensiuni), cu diseminarea leziunilor purpurice în câteva ore şi cu tendinţa evolutivă a acestora către necroză (placarde echimotice extinse cu necroză centrală) [7]. (figura 2).

Figura 2. Purpura fulminans
(Colecţia Disciplinelor de Boli Infecţioase I şi II– UMF Carol Davila Bucureşti)

Evoluţia este extrem de rapidă (fulminantă) către insuficienţă pluriorganică, sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CIVD), necroză hemoragică de suprarenale, şoc septic şi deces. Această formă clinică mai este cunoscută şi sub numele de sindromul *Waterhouse-Friderichsen* [7].
Având în vedere că leziunile purpurice apar prin embolii cutanate, din leziuni se poate izola meningococ. [7]. Ţinând seama de gravitate şi de riscul de evoluţie fulminantă către deces, administrarea primei doze de antibiotic în purpura fulminans este o urgenţă majoră şi primează în faţa testelor de diagnostic.

- *Alte manifestări clinice de IMI*

Acestea reprezintă sub 5% din cazurile de IMI şi constau în: artrite acute infecţioase (cu izolare de meningococ din lichidul articular) sau artrite postinfecţioase (mecanism mediat imun), pneumonii (serogrupul Y), pericardita, panoftalmita etc. [7].

5.2.2. Meningita pneumococică

Pneumococul ocupă primul loc în etiologia meningitelor purulente la adult şi reprezintă aproximativ 50% din MB cu etiologie identificată. El poate produce meningită la orice vârstă, dar în special la sugarii sub vârsta de 6 luni (incomplet vaccinaţi antipneumococic) şi la vârstnicii nevaccinaţi antipneumococic.

Deseori meningita pneumococică apare prin extinderea locoregională a infecției la meninge, plecând de la un focar septic ORL: otomastoidita acută (situație în care se numește "meningită otogenă"), sinuzită acută etc. Factorii de risc pentru acest tip de meningită sunt: antecedente de traumatisme craniene, antecedente chirurgicale (neurochirurgicale, chirurgie endonazală, otoneurochirurgie), tabagismul cronic, infecțiile virale respiratorii, care fragilizează mucoasa și favorizează colonizarea și infecția pneumococică.
Meningita pneumococică poate apare și secundar unei bacteriemii pneumococice cu punct de plecare pulmonar, iar odată cu însămânțarea meningelui în timpul unei bacteriemii mai pot apărea și alte determinări septice: artrite, spondilodiscite, peritonite, pericardite etc. Meningita pneumococică este considerată una dintre cele mai severe forme de meningită purulentă din cauza prezenței unor cantități mari de fibrină și de proteine în LCR, care favorizează apariția unor septuri de fibrină în spațiul subarahnoidian, fenomen ce poate conduce la "cloazonare" cu meningite supraetajate, precum și la blocarea găurilor prin care LCR circulă între ventriculii cerebrali și spațiul subarahnoidian, cu apariția de hidrocefalie, piocefalie și abcese cerebrale [7].
Meningitele pneumococice otogene și cele care apar pe fondul unor breșe osteomeningee preexistente sunt deseori recidivante.
Există 2 forme clinice foarte severe de meningită pneumococică:

- *Purpura fulminans pneumococică* este foarte rar raportată, în special la pacienți splenectomizați sau imunodeprimați. Ea poate crea probleme de diagnostic diferențial cu PF meningococică [7].
- *Meningita în cultură pură de pneumococi* este rareori raportată, în special la vârstnici. Debutul clinic este foarte zgomotos, dar LCR-ul este clar, din cauza numărului redus de celule nucleate în LCR, explicat prin reactivitate inflamatorie locală redusă, specifică vârstnicului și pacientului imunodeprimat. În schimb, pe frotiurile colorate Gram din LCR se văd "pneumococi în cultură pură". Glicorahia este mult scăzută, iar albuminorahia este moderat crescută [7].

5.2.3. Meningita cu H. Influenzae
În țările în care vaccinarea anti-Hib se face sistematic la copii (inclusiv România), practic nu se mai raportează meningite purulente cu Hib la copilul sub vârsta de 5 ani. În colectivitățile de copii rămași nevaccinați anti-Hib, meningita continuă să apară, fie prin propagarea infecției Hib către meninge de la o otită acută, fie secundar unei bacteriemii cu punct de plecare respirator.
Caracterele clinice ale meningitei cu Hib sunt cele ale meningitelor purulente. Tabolul clinic de meningită poate fi mascat de cel de otită. Sub o antibioticoterapie adecvată și precoce, evoluția este de obicei favorabilă, cu mențiunea că au fost raportate sechele neurologice permanente, cum ar fi surditatea.
La vârstnici (>65 de ani) sunt citate cazuri de meningită acută bacteriană cu tulpini non-tipabile de H. Influenzae.

5.2.4. Meningita cu L. monocytogenes
L. monocytogenes pătrunde pe cale digestivă odată cu alimentele cotaminate, dar la adultul imunocompetent nu depășește bariera intestinală, infecția rămânând de obicei asimptomatică sau subclinică. La femeia gravidă, la nou-născut, la vârstnic și la pacienții imunodeprimați infecția cu *L. monocytogenes* poate depăși bariera intestinală producând o bacteriemie exprimată clinic prin febră, frisoane, curbatură, de unde poate însămânța meningele și SNC. Se estimează că în 50% din cazuri bacteriemia rămâne izolată. Recoltarea de hemoculturi rămâne principala metodă de confirmare etiologică a infecției cu *L. monocytogenes*, deoarece diagnosticul serologic are numai valoare orientativă și nu ar trebui utilizat în practica clinică.
Afectarea neuromeningee reprezintă 25% din cazurile declarate de infecție cu *L. monocytogenes* și poate îmbrăca următoarele tablouri clinice:

- *Meningită izolată cu LCR clar sau opalescent*
  Tabloul clinic este cel al unei MB, cu debut și evoluție subacută, care apare de obicei la vârstnic sau la nou-născut. Deși este o meningită bacteriană, meningita cu *L.monocytogenes* este de obicei o meningită cu LCR clar sau opalescent din cauza unui număr redus de celule nucleate în LCR, fapt care creează probleme de diagnostic diferețial cu meningitele virale și meningita TBC. Din punct de vedere al citologiei LCR, în majoritatea cazurilor există un aspect citologic mixt, cu 50% limfomonocite și 50% polimorfonucleare. Mult mai rar apar forme de meningită listeriană în care predomină fie limfomonocitele, fie polimorfonuclearele. Prezența hipoglicorahiei și a hiperalbuminorahiei sunt elemente constante în meningita listeriană, ele asigurând diagnosticul diferențial cu meningitele virale [7].
- *Meningoencefalita*
  Tabloul clinic este nespecific pentru etiologia listeriană, constând în febră și sindrom encefalitic cu diverse semne neurologice de focar. În mod clasic se spune că *L. monocytogenes* afectează trunchiul cerebral și nervii cranieni (rombencefalita), dar aceste semne sunt relativ rar întâlnite (<20% din cazuri) [7].
- *Rombencefalita izolată*
  Este rar întâlnită (< 5% din cazuri) și dificil de diagnosticat. Tabloul clinic este dominat de paraliziile multiple de nervi cranieni, predominent unilaterale, asociate uneori cu deficit motor (hemiplegie) și

tulburări senzitive. Sindromul infecțios este prezent, sindromul meningian este discret, iar modificările LCR sunt discrete sau absente [7].

- *Abcese cerebrale hemisferice*
  Aceasta este o formă foarte rară de afectare neuromeningee în infecția listeriană (<3% din cazuri), care apare la pacienții cu imunodepresie profundă (transplant de organe solide, hemopatii maligne).
  Imagistica cerebrală (RMN cerebral) este extrem de utilă și necesară în listerioza neuromeningee, deoarece poate evidenția multiple microabcese în trunchiul cerebral, care sunt evocatoare pentru această etiologie, deși sunt rareori întâlnite.

5.2.5.Meningita bacteriană "decapitată" cu antibiotice

MB "decapitată" cu antibiotice definește situația în care pacientul cu MB primește antibioticoterapie anterior prelevării LCR. Administrarea de antibiotice va avea următoarele consecințe:

- Atenuarea intensității simptomatologiei clinice
- Scăderea numărului și a viabilității bacteriilor din LCR, care nu vor mai crește pe mediile de cultură, astfel încât culturile vor fi negative.
- Scăderea numărului de celule nucleate din LCR, care va face ca aspectul macroscopic al LCR să nu mai fie purulent, ci opalescent sau clar.
- Scăderea procentului de polimorfonucleare din LCR, cu creșterea procentului de limfomonocite.

Toate aceste modificări vor conduce la o serie de probleme de diagnostic diferențial între MB "decapitată" cu antibiotice și meningitele cu LCR clar sau opalescent.

Argumentele importante în favoarea MB "decapitate" vor fi: hipoglicorahia, pH-ul acid, hiperlactacidorahie și hiperalbuminorahia.

5.2.6. Meningite bacteriene cu LCR clar

Deși majoritatea bacteriilor produc meningite cu LCR purulent, o serie de bacterii produc totuși meningite cu LCR clar și cu normoglicorahie:

- Spirochete: *Leptospira spp, Treponema palidum (neurosifilis), Borrelia Burgdorferi (boala Lyme, faza secundară)*
- *L. monocytogenes*
- *Bacterii atipice: Mycoplasma spp, Chlamydia spp, Ricketssia spp*

Acestea sunt greu de diferențiat de meningitele virale, în timp ce diagnosticul diferențial cu meningita TBC este facil, deoarece aceasta din urmă se însoțește de hipoglicorahie.

Pentru meningita cu leptospire pledează unele argumente epidemiologice cum ar fi sezonul cald, mediul rural, scăldatul în ape stătătoare, aspectul bronzat al tegumentelor, profesiile la risc (muncitor la ferme de creștere a porcilor, abatoare, carmangerii, instalator sanitar), contactul cu rozătoarele. În leptospiroze, afectarea meningiană apare de obicei în cadrul unui tablou clinic mai complex cu febră, icter, sindrom hemoragipar, sindrom meningian, retenție azotată.

6. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Suspiciunea de meningită acută este sugerată de anamneza corectă, care va evidenția simptomatologia clinică sugestivă: cefalee, febră, vărsături, fotofobie. Examenul clinic complet al pacientului va consolida suspiciunea clinică de meningită acută, prin decelarea semnelor de iritație meningiană la manevrele de elongare.

Pentru confirmarea suspiciunii clinice de meningită acută este absolut necesară examinarea LCR, recoltat prin puncție lombară (PL), puncție suboccipitală (PSO) sau/și puncție ventriculară la sugari.

Deoarece tehnica prelevării și examinării LCR din punct de vedere macroscopic, citologic și biochimic respectă aceleași principii ca și în meningitele acute virale, rugăm a se studia subcapitolul *Diagnosticul de laborator* din *Capitolul 22. Meningite acute virale.*

6.1. Particularitățile LCR în meningitele bacteriene

Particularitățile LCR în MB pot fi sintetizate astfel:

- **LCR este de obicei purulent, tulbure, ca "zeama de varză"** în meningita pneumococică, meningococică, cu *Str.agalactiae*, cu *H. influenzae*, cu BGN enterici, cu *Staf.aureus*.
- **LCR este uneori clar sau opalescent:**
  - în meningitele bacteriene la debut,
  - în meningitele bacteriene "decapitate" cu antibiotice,
  - în meningita pneumococică "în cultură pură de pneumococi"

- în meningitele cu *L.monocytogenes,* leptospire, *Treponema palidum, Borrelia Burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia sp, Rickettsia spp [7].*

- **LCR este foarte rar hemoragic sau xantocrom:** în meningita cărbunoasă, stafilococică sau cu *L. monocytogens.* Când LCR este hemoragic trebuie efectuat diagnosticul diferențial cu accidentul de puncție și hemoragia subarahnoidiană.
- **LCR este intens hipertensiv**
- **Reacția Pandy** este intens pozitivă (+++, ++++)
- **LCR are pleiocitoză importantă cu predominența polimorfonuclearelor neutrofile (PMN):**
  - Număr de celule nucleate de "ordinul miilor" până la zeci de mii /mmc de LCR
  - Predominanța netă (până la 100%) a PMN
    - La debutul meningitei bacteriene poate exista un procent important de limfomonocite, care este rapid înlocuit de PMN neutrofile.
    - În meningita cu *L.monocytogenes* aspectul citologic este de obicei mixt, neutrofilele și limfomonocitele fiind în proporții egale [7].
    - Antibioticoterapia determină scăderea numărului de celule nucleate /mmc, precum și scăderea % de PMN neutrofile, cu creșterea % de limfomonocite.
  - Numărul de celule poate fi normal la pacienții cu forme severe de meningită bacteriană (meningita pneumococică în cultură pură), precum și la pacienții cu purpură fulminans.
- **Hiperalbuminorahie**, care în MB poate urca până la 1-3 g/l.
- **Hipoglicorahie**, care în MB scade la valori foarte mici (uneori până la zero).
  - Sub o antibioticoterapie adecvată, glicorahia se poate normaliza în 24-48 de ore.
  - Hipoglicorahia este un element constant în meningitele bacteriene, cu câteva posibile excepții: meningita cu *L. monocytogenes*, leptospire, *Borrelia*, *Treponema palidum [7].*
  - Hipoglicorahia este prezentă și la pacienții cu meningită "decapitată cu antibiotice".
- ***Hiperlactacidorahia* și scăderea Ph-ului** apar constant în MB, inclusiv în cele "decapitate cu antibiotice".
- **Frotiurile colorate Gram** efectuate din sedimentul LCR după centrifugare pot identifica:
  - *Coci gram pozitivi* (colorați în violet), așezați *"in diplo"*, lanceolați, încapsulați, intra sau extraleucocitari, ceea ce pledează pentru etiologia pneumococică a meningitei. La nou-născut acest aspect sugerează implicarea streptococului de grup B (*Str. agalactiae*)
  - *Coci gram negativi* (colorați în roșu), așezați *"in diplo"*, reniformi, intra sau extraleucocitari, ceea ce pledează pentru etiologia meningococică a meningitei.
  - *BGN:* sugerează *H. influenzae* tip b sau enterobacterii. În meningitele iatrogene (post-intervenții neurochirurgicale) pot fi implicați și BGN de spital, cu rezistențe multiple la antibiotice (*P. aeruginosa*).
  - *Bacili gram pozitivi:* sugerează *L.monocytogenes.*
  - *Coci gram pozitivi* așezați *"în grămezi"* sugerează etiologia stafilococică, prezentă în special la meningitele iatrogene (post-intervenții neurochirurgicale)
- **Culturile pe medii uzuale** se pozitivează după 24-72 ore în numai 50% din cazuri, cu identificarea bacteriei cauzale și a susceptibilității acesteia la antibiotice. În meningita *„decapitată* cu antibiotice" șansa de a izola bacteria viabilă pe mediul de cultură scade foarte mult.
- **Identificare de antigene bacteriene solubile în LCR** prin *aglutinare latex* sau *contraimunelectroforeză* reprezintă o metodă de diagnostic etiologic utilă pentru "meningitele decapitate cu antibiotice". Antigenele bacteriene solubile provenite din peretele bacteriilor lizate vor persista însă în LCR și vor putea fi identificate dacă vor fi puse în contact cu anticorpi specifici. Astfel pot fi identificate din LCR antigene solubile de pneumococ, meningococ, *H. influenzae* sau de criptococ.
- **Identificarea în LCR prin metode de biologie moleculară (PCR) a acizilor nucleici specifici unor bacterii** reprezintă o metodă modernă și rapidă de diagnostic etiologic. Ea poate fi de mare ajutor în PF și în meningitele meningococice "decapitate cu antibiotice", la care frotiurile colorate gram sunt negative pentru bacterii, iar culturile vor rămâne probabil negative din cauza primei doze de antibiotic administrate în urgență [7]. Când PL nu a putut fi efectuată din cauza tulburărilor de coagulare, se poate efectua PCR pentru identificarea meningococului atât din leziunile purpurice cutanate, cât și din lichidul pleural sau articular, precum și din hemocultură. PCR permite diagnosticul de specie (poate diferenția *N. meningitidis* de Neisseriile saprofite) și uneori poate identifica serogrupul de meningococ implicat (B,C,A). Un PCR negativ nu exclude diagnosticul de meningită meningococică. Cultura clasică pentru meningococ (pe medii îmbogățite cu sânge - Muler Hinton) are avantajul unei mai bune identificări a serogrupului de meningococ, precum și avantajul testării sensibilității acestuia la antibiotice [7].

6.2. Alte teste de laborator şi investigaţii paraclinice utile în diagnosticul meningitelor bacteriene

În afară de examenul LCR, următoarele teste de laborator şi investigaţii pot fi utile pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial al MB:

- Leucocitoza cu neutrofilie pledează în favoarea etiologiei bacteriene a meningitei.
- Sindromul inflamator biologic (valori crescute ale VSH, Fibrinogen, PCR) pledează în favoarea etiologiei bacteriene a MB.
- Procalicitonina serică poate ajuta la diferenţierea unei meningite virale (procalcitonina negativă) de o MB "decapitată cu antibiotice" (procalcitonina > 0,5 micrograme/l).
- **Tomomografia computerizată (CT) cerebrală** este de obicei normală în meningitele necomplicate.
  Indicaţiile CT în meningitele acute sunt:
  - Apariţia unor semne neurologice de focar sau a sindromului de HTic.
  - Persistenţa febrei, accentuarea cefaleei sau apariţia unor tulburări de conştienţă la mai mult de 72 de ore după instituirea terapiei
  - Creşterea perimetrului cranian la copilul sub vârsta de 2 ani
  - Suspiciunea de breşă osteomeningee post-traumatică sau postchirurgicală

  CT poate evidenţia în meningitele acute următoarele modificări:
  - Modificări sugestive pentru afectarea encefalitică produsă de *L. monocytogenes* (rombencefalită).
  - Modificări sugestive pentru apariţia unor complicaţii: semne de HTic, hidrocefalie, piocefalie, abcese cerebrale.
  - Decelarea unei breşe osteomeningee cronice.
- **Rezonanţa magnetico-nucleară cerebrală (RMN)** are avantajul vizualizării modificărilor de mai sus mult mai devreme decât CT.
- **Electroencefalografia (EEG)** poate ajuta la confirmarea afectării encefalitice.
- **Radiografia toracopulmonară** poate evidenţia o afectare pulmonară concomitentă sau care a precedat meningita, cum ar fi: aspect de pneumonie pneumococică sau bronhopneumonie stafilococică, imagini sugestive pentru TBC pulmonară (noduli pulmonari apicali, imagini cavitare, adenopatie mediastinală, lobită TBC, miliaria TBC).
- **Consulturile interdiciplinare ORL, oftalmologic, neurologic, neurochirurgical** sunt deseori necesare.

7. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al MB se derulează în mai multe etape succesive.

7.1. Diagnosticul diferenţial în etapa de suspiciune clinică, înaintea efectuării puncţiei lombare

În această etapă, diagnosticul diferenţial al MB trebuie efectuat cu:

- *Afecţiuni care se însoţesc de sindrom clinic meningian sau care mimează sindromul meningian, dar în absenţa febrei:*
  - Hemoragii cerebrale sau meningiene
  - Tumori cerebrale (astrocitom, craniofaringiom, teratom)
  - Carcinomatoză meningeană
  - Afecţiuni ale coloanei vertebrale (traumatisme, metastaze, morb Pott, discite)
  - Torticolis antalgic
  - Nevralgie Arnold
  - Migrene
  - Insolaţie
  - Sindrom postpuncţional după: rahianestezie sau după introducerea intra-rahidiană de substanţe de contrast, antibiotice, citostatice, corticosteroizi;
  - Sindrom extrapiramidal ca reacţie adversă la antiemetice (emetiral, metoclopramid, torecan)
  - Alte cauze de edem cerebral (iatrogen, toxic, traumatic) [1], [2].

  Absenţa febrei reprezintă un contraargument important împotriva diagnosticului de MB.
- *Afecţiuni febrile care se însoţesc de sindrom meningian sau mimează sindromul meningian:*
  - Sinuzite acute
  - Mastoidite acute, otite medii acute catarale şi supurate

- Angine acute
- Infecţii virale cu cefalee şi curbatură
- Abcese subdurale
- Abcese perivertebrale iatrogene
- Abcese sau flegmoane lombare perirenale [1], [2], [4].

- *La nou-născut* diagnosticul diferenţial al meningitei înainte de efectuarea PL este dificil, luând în discuţie următoarele afecţiuni [4]:
  - Sepsis neonatal
  - Infecţii de tract urinar
  - Pneumonii
  - Osteoartrita septică.

7.2. Diagnosticul diferenţial în etapa confirmării diagnosticului de meningită, după efectuarea PL:

- ***Dacă LCR este clar,*** MB trebuie diferenţiată de alte 2 entităţi clinice:
  - *Meningism*: sindrom clinic meningian prezent, dar cu LCR normal. El însoţeşte uneori bolile infecţioase cu febră înaltă (gripa, pneumonia, angina).
  - *Reacţie meningiană:* sindrom clinic meningian prezent, cu discrete modificări LCR (uşoară pleiocitoză cu câteva zeci de celule/mmc, biochimie normală) dar fără bacterii în LCR. Ea apare atunci când în apropierea meningelui există un focar septic, care produce o inflamaţie a meningelui de vecinătate: otite supurate cu osteită, tromboflebită de sinusuri endocraniene, abcese cerebrale, empieme, colecţii subdurale şi epidurale.
- ***Dacă LCR este hemoragic***, MB trebuie diferenţiată de:
  - *Hemoragia subarahnoidiană sau meningee* care constă în instalarea brutală, în afebrilitate, a unui sindrom clinic meningian însoţit de obicei de pierderea conştienţei şi de cefalee atroce. Uneori, după 48 de ore de la debut poate apărea o febră de cauză centrală. Hemoragia apare de obicei din cauza rupturii unei malformaţii arteriale sau arteriovenoase, care poate surveni în timpul unui efort fizic sau a unui puseu hipertensiv. La PL se extrage un LCR sanguinolent, care nu coagulează în flacon, care nu se clarifică pe parcursul puncţiei şi care are aceeaşi formulă citologică şi aceeaşi albuminorahie în toate cele 3 flacoane în care s-a prelevat LCR. Atunci când PL se face la distanţă de debutul hemoragiei, LCR va fi doar xantocrom şi nu hemoragic. Hematiile au pe frotiu o morfologie modificată, având un aspect crenelat.
  - *Accidentul de puncţie* apărea după o PL laborioasă (dificilă) şi se datorează înţepării unui vas sanguin. LCR-ul va fi iniţial hemoragic, dar el se clarifică treptat pe parcursul puncţiei şi dacă este lăsat în flacon va coagula după câteva minute. Hematiile au pe frotiu un aspect morfologic normal.
- **Dacă la PL se aspiră puroi, MB** trebuie diferenţiată de *epidurita spinală,* în care se aspiră puroi înainte ca acul să ajungă în spaţiul subarahnoidian, ca urmare a pătrunderii într-o colecţie purulentă situată în spaţiul subdural [2].

7.3. Diagnosticul diferenţial între meningitele bacteriene şi meningitele virale / TBC / fungice

În tabelul 4. sunt prezentate caracteristicile LCR în principalele meningite acute infecţioase [1, 2, 4, 7].

Tabelul 4. Caracteristicile LCR în principalele meningite acute infecţioase (modificat după 1, 2, 4, 7)

	Meningita virală	**Meningita bacteriană**	**Meningita TBC**	**Meningita fungică**	**Meningita bacteriană "decapitată cu antibiotic"**
Aspect macroscopic	Clar sau Opalescent	Tulbure Purulent În "zeama de varză"	Clar sau Opalescent sau Xantocrom	Clar	Opalescent sau Clar
Tensiune	+	+++	+++	+	++
Formează "văl"	NU	NU	DA	NU	NU
Reacţia Pandy	+	+++	++++	++	++ (+)

Nr. celule nucleate/mmc de LCR	De ordinul *"sutelor"* Până la maxim 2.000 / mmc	De ordinul *"miilor"* Până la *"zeci de mii"*/ mmc	De ordinul "zecilor" Până la maxim 500 / mmc	De ordinul *"sutelor"*	De ordinul *"sutelor"*
Citologie	90-100% MN cu aspect "polimorf": limfocitele au dimensiuni variate (mari, medii şi mici)	90-100% PMN neutrofile	70-95% MN cu aspect "monomorf": predomină limfocitele mici (adulte). 5-30 % PMN neutrofile	90-100% MN cu aspect "polimorf": limfocitele au dimeniuni variate (mari, medii şi mici)	Citologie mixtă: PMN şi MN în proporţii variabile
Albuminorahie	Uşor crescută 100 mg%	Mult crescută 1.000 mg / l	Foarte mult crescută 1.000-3.000 mg/l	Moderat crescută 100-200 mg%	Crescută
Glicorahie	Normală	Mult scăzută	Foarte mult scăzută	Uşor scăzută sau normală	Scăzută
Clororahie	Normală	Normală sau puţin scăzută	Mult scăzută	Normală	Normală
Prezenţa de bacterii pe frotiuri	NU	DA în 50% din cazuri (Col. Gram)	Rar (Col. *Ziehl Nielsen*)	DA (Col. Tus de China)	NU
Aglutinare-latex pt antigene solubile bacteriene	Negativă	Pozitivă pentru Ag pneumococice Ag meningococice Ag Haemophilus	Negativă	Negativă	Pozitivă
Culturi pe medii uzuale	Negative	Pozitive în 50% din cazuri	Negative	Negative	Negative
Culturi pe medii speciale	Negative	Negative	Pozitive (*Lowenstein*)	Pozitive (*Sabouraud*)	Negative

Legenda: PMN: polimorfonucleare; MN: limfomononucleare

Disociaţia albumino-citologică este definită ca situaţia în care în LCR se decelează o creştere importantă a albuminorahiei, dar cu celularitate normală. Cauzele pot fi: compresiune medulară cu blocaj al circulaţiei LCR, care va conduce la o disociaţie albumino-citologică "în aval" de compresiune; poliradiculonevrite; neuropatia diabetică etc.

8. TRATAMENT

Meningitele bacteriene (MB) trebuie întotdeauna considerate urgenţe medicale majore, care impun spitalizarea, izolarea şi supravegherea clinică continuă a pacientului (de preferat în secţii de ATI sau secţii de Boli infecţioase cu acces facil la ATI) şi instituirea rapidă a unei antibioticoterapii adecvate, pe criterii de probabilitate etiologică, plecând de la datele anamnestice, clinice şi de la aspectul LCR.

Tratamentul MB este complex, incluzând tratamentul etiologic, patogenic, simptomatic şi igienodietetic.

În figura 3 este prezentat un algoritm decizional în faţa sindromului meningian febril (după E. Pilly) [7].

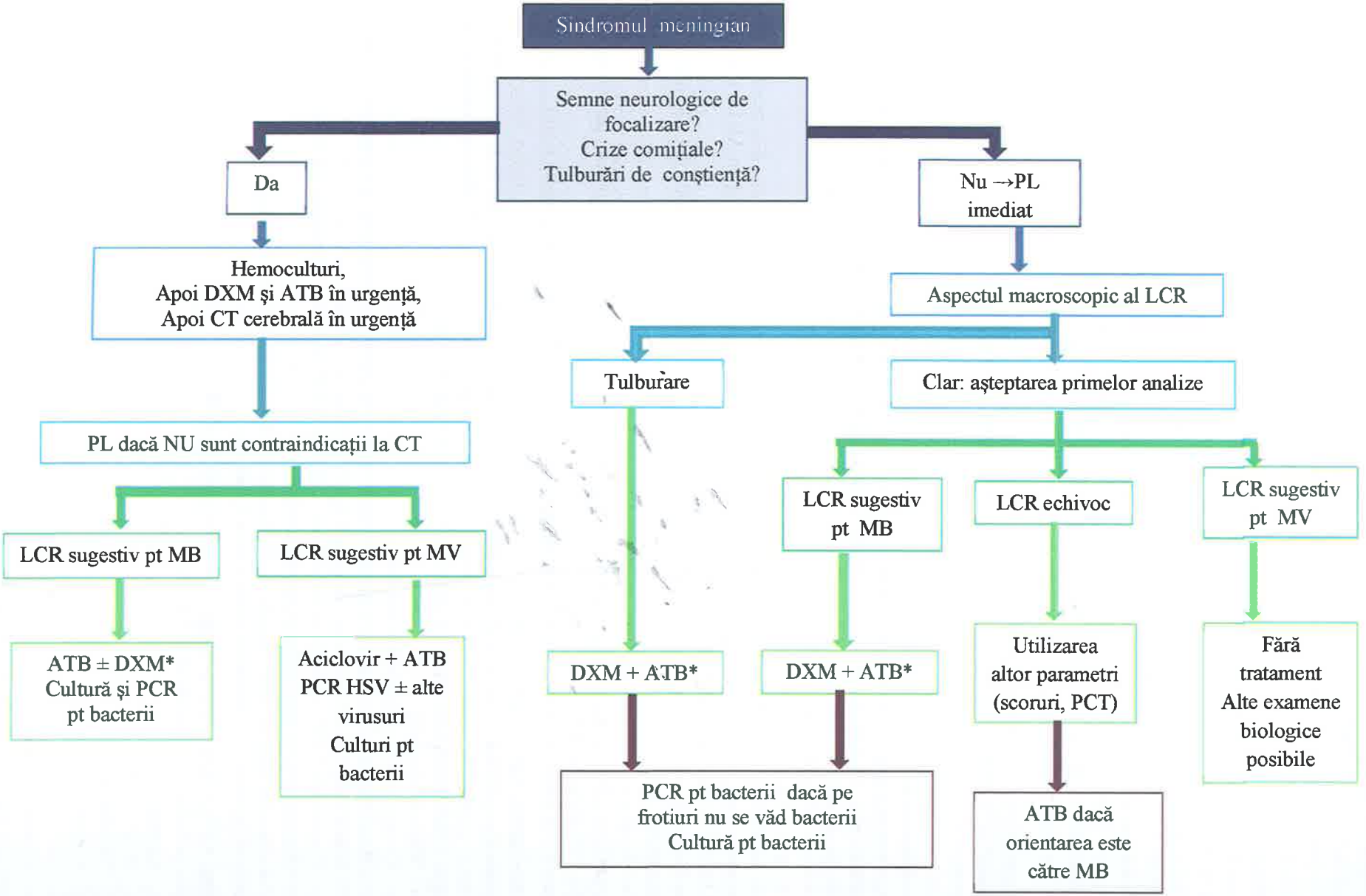


Figura 3. Algoritm decizional în faţa sindromului meningian febril *(dupa E. Pilly)* [7]

Legendă: ATB – antuibiotic; DXM – dexametazonă; MB- meningita bacteriană; MV – meningita virală; PCT - procalcitionină

8.1. Tratamentul etiologic

În MB, antibioticoterapia (ABT) reprezintă o urgență majoră, deoarece viteza cu care se instituie o ABT adecvată va condiționa în mod decisiv șansa de supraviețuire fără sechele neurologice a pacientului. Orice oră de întârziere a ABT presupune o creștere a ratei de mortalitate și a ratei de sechele neurologice.

Se recomandă ca după stabilirea în ambulator a suspiciunii clinice de MB pacientul să fie transportat rapid (în maxim o oră și jumătate) la cel mai apropiat spital, în care să existe și secție de ATI. Antibioticoterapia (ABT) trebuie să fie inițiată în primele 3 ore după internare, de preferat în prima oră. [7]

Atunci când există suspiciunea clinică de purpura fulminans (PF), din cauza riscului de evoluție fulminantă către deces, se impune administrarea de urgență a primei doze de antibiotic (ceftriaxona, iv, 1 g). Numai în PF se acceptă administrarea primei doze de antibiotic (AB) de către primul medic care examinează pacientul și suspicionează PF, chiar și înaintea spitalizării și a recoltării de LCR pentru determinări bacteriologice. În absența suspiciunii de PF, prima doză de AB se administrează imediat după prelevarea de LCR prin PL și după prelevarea altor produse biologice pentru determinări bacteriologice (hemocultură, secreție otică etc) [7].

8.1.1 Principiile antibioticoterapiei în meningitele bacteriene

AB recomandate în MB trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- AB bactericide
- AB cu bună penetrare în LCR. În general, AB pătrund cu dificultate în LCR prin meninge integru din cauza existenței BHE. În meningite, inflamația meningelui va favoriza pătrunderea AB în LCR. Din acest motiv, corticoterapia recomandată în MB severe are pe lângă efectele benefice (scăderea riscului de complicații și a mortalității) și un efect negativ reprezentat de scăderea pătrunderii AB în LCR. Prin urmare, pe măsură ce inflamația meningelui scade, iar permeabilitatea BHE se restabilește, va scade și pătrunderea AB în LCR, motiv pentru care este necesară monitorizarea și adaptarea permanentă a dozelor de AB, pentru a menține o concentrație eficientă de AB în LCR.
- AB cu administrare parenterală (iv în bolus sau în perfuzie endovenoasă continuă). S-a renunțat la administrarea intra-rahidiană de AB din cauza efectelor adverse, precum și a faptului că un AB introdus la nivel lombar ajunge cu dificultate la nivel cerebral.
- AB în doze mult mai mari decât cele uzuale, pentru a putea realiza concentrații eficiente în LCR, dar fără a depăși pragul toxic.
- AB cu o bună activitate antibacteriană asupra bacteriei presupuse sau confirmate.
- AB fără efecte adverse neurologice. Trebuie evitate AB cu efect proconvulsivant (impinem, penicilina G în doze > 20 milioane UI/zi).
- AB care să nu agraveze co-patologiile pacientului (insuficiență renală, insuficiența hepatică etc)

ABT în meningitele bacteriene are 2 etape:

- *În prima etapă, ABT de primă intenție* va fi aleasă în mod *"empiric"*, pe baza unor criterii de probabilitate etiologică, pornind de la care se va suspecta o anume etiologie și se va alege AB adecvat pentru acea etiologie. Criteriile pe baza cărora se alege ABT de primă intenție sunt:
  - Vârsta pacientului
  - Co-patologiile și alți factori de teren
  - Manifestările clinice: erupția purpurică este sugestivă pentru meningococ, prezența unui focar septic otogen sau a unei breșe osteomeningee sunt sugestive pentru pneumococ etc.
  - Caracterele LCR: aspectul macroscopic, citologia LCR, prezența bacteriilor pe frotiu, nivelul albuminorahiei, glicorahiei și lactacidorahiei
- *În a 2-a etapă*, se trece la ABT *"țintită"* agentului etiologic izolat (conform antibiogramei), avându-se în vedere evoluția clinică și dinamica modificărilor LCR.

Clasificarea AB în funcție de capacitatea lor de a traversa BHE:

- *AB care pătrund bine prin meninge integru:*
  - Ceftriaxona
  - Rifampicina
  - Metronidazolul
  - Cotrimoxazolul
  - Isoniazida
  - Cloramfenicolul
- *AB care pătrund numai prin meninge inflamat și la doze mari:*
  - Penicilina G
  - Ampicilina / Amoxicilina

- Meropenem
- Ciprofloxacina
- Vancomicina

- *AB care pătrund greu prin meninge inflamat și care nu sunt recomandaate în MB:*
  - Aminoglicozide
  - Cefalosporine de generația 2 - 3
  - Oxacilina
- *AB care nu pătrund în LCR și care sunt contraindicate în MB:*
  - Ciclinele
  - Polimixinele

Antibioticoterapia în MB se bazează în primul rând pe betalactamine, astfel:

- ABT de primă intenție pentru *pneumococ, meningococ și H. influenzae* este reprezentată de **ceftriaxonă**. După sosirea antibiogramei, ceftriaxona poate fi înlocuită cu amoxicilină pentru meningococ și pneumococ.
- Pentru *L. monocytogenes* de primă intenție este asocierea dintre **amoxicilină + gentamicină**, din cauza rezistenței naturale la ceftriaxonă. Asocierea cu aminoglicozid este necesară deoarece amoxicilina nu are efect bactericid asupra Listeriei.
- Atunci când examenul bacteriologic din LCR este negativ, antibioticul de primă intenție este în general **cetriaxona**. Dacă etiologia listeriană nu poate fi exclusă, la ceftriaxonă se adaugă și amoxicilina.
- Atunci când pacientul are în antecedente alergie severă la betalactamine (șoc anafilactic, edem Quincke), ar trebui evitată ceftriaxona, cu toate că riscul de sensibilizare încrucișată între peniciline și cefalosporine este de 5-10%. În această situație se recomandă o ABT în funcție de suspiciunea etiologică:
  - Pentru suspiciunea de pneumococ: vancomicină ± rifampicină
  - Pentru suspiciunea de meningococ: levofloxacină
  - Pentru suspiciunea de *L.monocytogenes*: cotrimoxazol
  - Pentru suspiciunea de *H. influenzae*: levofloxacină.

8.1.2. Particularități ale tratamentului în purpura fulminans

Având în vedere riscul vital imediat din purpura fulminans (PF) se recomandă ca la orice pacient febril să se efectueze un examen clinic complet cu examinarea atentă a întregii suprafețe tegumentare, în vederea descoperirii unor posibile leziuni de purpura vasculară.

Atunci când se decelează leziuni purpurice, echimotice sau necrotice cu diametrul mai mare sau egal cu 3 mm se ridică suspiciunea clinică de PF și se administrează pe cale intravenoasă sau intramusculară prima doză de AB, înaintea prelevării de LCR pentru examen bacteriologic.

Se preferă **ceftriaxona** din cauza faptului că există tulpini de menigococ cu sensibilitate diminuată la amoxicilină. În plus, ceftriaxona are efect și asupra portajului nazofaringian, în timp ce amoxicilina nu a dovedit acest efect.

Prima doză de ceftriaxonă recomandată la adult este de 1g, iar la copil de 50 mg/kg (fără a depăși 1g).

În caz de antecedente de reacții alergice severe (șoc anafilactic, edem Qunicke) la betalactamine se recomandă ca prima doză de AB să fie cu ciprofloxacină sau levofloxacină sau rifampicină.

După administrarea primei doze de AB, pacientul trebuie transportat în regim de urgență la cel mai apropiat serviciu de ATI, sub o supraveghere medicală atentă în timpul transportului și cu informarea prealabilă a echipei de gardă a spitalului care va primi pacientul.

După spitalizare, pacientul este evaluat clinic de către echipa ATI, se stabilește dacă are sau nu contraindicații pentru PL, dacă necesită sau nu CT și se vor recolta hemoculturi și alte prelevate pentru diagnostic bacteriologic. Dacă pacientul necesită CT înaintea PL, atunci se recoltează hemoculturi și alte prelevate pentru diagnostic bacteriologic, se administrează AB, se efectuează CT și apoi PL (în absența contraindicațiilor).

După spitalizare, ATB va continua cu ceftriaxonă: la adult 4 g/zi (2g, iv la 12 ore), iar la copil 75 mg/kg/zi (2 prize/zi), ținându-se seama și de doza primită în ambulator.

După sosirea antibiogramei, în marea majoritate a cazurilor se poate păstra ceftriaxona deoarece meningococul este sensibil de obicei la ceftriaxonă. Dacă tulpina de meningococ are sensibilitate păstrată la amoxicilină, se poate dezescalada de la ceftriaxonă la amoxicilină. Doza de amoxicilină este de 200 mg/kg/zi, iv, în 4-6 prize pe zi sau în perfuzie endovenoasă continuă. Dacă însă tulpina de meningococ are sensibilitate diminuată la amoxicilină (CMI $\geq$ 0,1 mg/l) se va continua ceftriaxona.

Durata antibioticoterapiei în meningita meningococică și în meningococcemie se stabilește în funcție de evoluția clinică și a LCR, putându-se limita la 7 zile atunci când evoluția este favorabilă. În caz de antecedente

de alergie severă la betalactamine se recomandă levofloxacină și în situații cu totul excepționale se poate recurge la cloramfenicol, iv (3g/zi).
Corticoterapia nu este recomandată în PF.
În cazurile de PF cu necroză hemoragică de suprarenale se recomandă tratament de substituție cu corticoizi.
În formele severe de PF, cu afectarea majoră a stării de conștiență poate fi necesară intubația orotraheală și montarea unei sonde nazogastrice. Ventilația asistată se realizează în servicii ATI sub supraveghere de specialitate.
Deseori, în PF este necesară susținerea funcțiilor vitale: tratamentul șocului septic sau al colapsului vascular, corectarea hipoxemiei, reechilibrarea hidroelectrolitică, acidobazică și azotată, cu evitarea supraîncărcării și creșterii edemului cerebral, corectarea tulburărilor de coagulare și tratamentul CIVD.
Corectarea deficitului de apărare antiinfecțioasă se realizează prin administrarea de gamaglobuline polivalente de administrare intravenoasă.

8.1.3. Particularități ale tratamentului în meningita pneumococică

În meningita pneumococică, ABT empirică, de primă intenție este reprezentată de **ceftriaxona**, iv, cu o posologie similară cu cea de la meningita meningococică. ABT trebuie inițiată cât mai precoce, imediat după prelevarea de LCR pentru examene bacteriologice și după recoltarea de hemoculturi. Durata tratamentului în meningita pneumococică se apreciază în funcție de evoluția clinică și a LCR și este de obicei cuprinsă între 10-14 zile.
Atunci când pacientul prezintă factori de risc pentru o infecție cu pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină (PSDP) se recomandă ca până la sosirea antibiogramei la ceftriaxonă să se asocieze și vancomicină iv.
Factorii de risc pentru PSDP sunt:

- Copil mic, mai ales dacă provine dintr-o colectivitate
- Vârstnic
- Antecedente de tratament cu betalactamine în ultimele 3 luni
- Antecedente de otită medie acută sau de pneumonie în ultimele 3 luni
- Antecedente de spitalizare în ultimele 3 luni
- Infecție HIV
- Imunodepresie

Din cauza riscului crescut de infecție cu o tulpină de PSDP este contraindicată ABT empirică cu Penicilina G, iv, în monoterapie. Dacă antibiograma arată un pneumococ cu sensibilitate păstrată la penicilină se poate dezescalada la penicilina G, iv, doze mari (adult 16-20 milioane UI/zi, copil 200.000-300.000 UI/kg/zi, în 4-6 prize/zi).
Atunci când antibiograma arată un pneumococ cu CMI la ceftriaxonă peste 0,5 mg/l se recomandă creșterea dozei de ceftriaxonă de la 75 mg la 100 mg/kg/zi și asocierea vancomicinei iv.
În caz de antecedente de alergii severe la betalactamine se recomandă vancomicină, iv, 60 mg/kg/zi ± rifampicină 20 mg/kg/zi.

8.1.4. Particularități ale tratamentului în meningita cu L. monocytogenes

ABT" empirică" de primă intenție este reprezentată de aminopeniciline (**ampicilină sau amoxicilină**), care are *in vitro* activitate bacteriostatică asupra Listeriei. Pentru obținerea unui efect bactericid se recomandă ascocierea aminopenicilinei cu un aminoglicozid, posologia recomandată fiind:

- Amoxicilină, iv, 200 mg/kg/zi, în 4 prize/zi, timp de 21 de zile +
- Gentamicină, iv, 3-5 mg/kg/zi, priză unică zilnică, timp de 7 zile.

În caz de antecedente de alergie severă la betalactamine se recomandă cotrimoxazol, posologia fiind: trimetoprim 6-8 mg/kg/zi + sulfametoxazol 30-40 mg/kg/zi, timp de 21 de zile.

8.1.5. Particularități ale tratamentului în alte meningite bacteriene:

- În cazul MB **post-intervenții neurochirurgicale sau ORL** trebuie efectuate culturi din LCR și hemoculturi în vederea identificării bacteriei implicate și a sensibilității ei la AB, deoarece există un risc crescut de implicare a unor bacterii multirezistente la AB (MRSA, MRSE, *K. pneumoniae* MDR, *P.aeruginosa* MDR). Atunci când examenul bacteriologic este negativ se recomandă empiric asocierea: vancomicină iv sau linezolid iv + meropenem iv.
  Se va evita imipenemul din cauza efectului proconvulsivant și ertapenemul din cauza lipsei de activitate asupra *P. aeruginosa* (piocianic).
- Când se suspicionează o meningită cu *Str. agalactiae* se recomandă: amoxicilină sau ceftriaxonă, iv în doze similare cu cele pentru meningita pneumococică.
- În meningită cu *Borrelia* (boala Lyme) se recomandă de primă intenție Ceftriaxonă iv.
- În neurosifilis se recomandă tratament cu Penicilina G iv sau Ceftriaxonă iv.

- Când se suspicionează meningită cu *P. aeruginosa* şi există factori de risc pentru tulpini secretoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL+) se recomandă empiric meropenem iv. Ulterior, dacă antibiograma permite se poate dezescalada de la meropenem la ceftazidimă sau la ceftriaxona ± ciprofloxacină.
- Când se suspicionează o meningită cu *E. coli* la nou născut şi sugarul mic şi există factori de risc pentru tulpini ESBL+ se recomandă empiric meropenem iv şi ulterior dacă antibiograma permite se poate dezescalada la Ceftriaxonă iv asociată cu gentamicină în primele 2 zile de tratament.
- Când se suspicionează etiologia stafilococică se recomandă empiric o schemă care să acopere şi MRSA: Vancomicina iv + Rifampicină. O opţiune ar putea fi şi Ceftarolina iv, în monoterapie.

8.1.6. Posologia antibioticelor recomandate în meningitele bacteriene

Dozele antibioticelor recomandate în tratamentul MB la adulţii cu funcţie renală şi hepatică normală sunt redate în tabelul 5. [3].

Tabelul 5. Dozele antibioticelor recomandate în tratamentul meningitelor bacteriene la adulţii cu funcţie renală şi hepatică normală

Antibiotic	Doza zilnică totală	Interval între doze
Amikacina	15mg/kg	8 h
Ampicilina	12g	4 h
Aztreonam	6-8g	6-8 h
Cefepim	6g	8 h
Cefotaxim	8-12g	4-6 h
Ceftazidin	6g	8 h
Ceftriaxona	4g	12-24 h
Cloramfenicol	4-6g	6 h
Ciprofloxacin	800-1200mg	8-12h
Gentamicina	5mg/kg	8 h
Meropenem	6g	8 h
Penicilina G	24 mil unităţi	4 h
Rifampin	600mg	24 h
Tobramicin	5mg/kg	8 h
Trimetoprim sulfametoxazole	10-20mg/kg	6-12 h
Vancomicina	30-40mg/kg	8-12 h

Dozele recomandate pentru antibioticele utilizate în MB ale nou-născutului, sugarului şi copiilor cu funcţie renală şi hepatică normală sunt redate în tabelul 6. [3].

Tabelul 6. Dozele recomandate pentru antibioticele utilizate în meningitele nou-născutului, sugarului şi copiilor cu funcţie renală şi hepatică normală

	Doza totală zilnică (intervalul între doze exprimat în ore)		
Antibiotic	**Nou născut (0-7 zile)**	**Nou născut (8- 28 zile)**	**Sugar şi copil**
Ampicilină	150mg/kg/(8h)	200mg/kg/(6-8h)	300mg/kg/(6h)
Amikacin	15-20mg/kg/(12h)	30mg/kg/(8h)	20-30mg/kg/(8h)
Cefepim	-	-	150mg/kg/(8h)
Cefotaxim	100-150mg/kg/(8-12h)	150-200mg/kg/(6-8h)	225-300mg/kg/(6-8h)
Ceftazidim	100-150mg/kg/(8-12h)		150mg/kg/(8h)
Ceftriaxon	50mg/24 ore	75 mg/kg/(24h)	80-100mg/kg/(12-24h)
Cloramfenicol	25mg/kg/(24h)	50mg/kg/(12-24h)	75-100mg/kg(6h)
Gentamicină	5mg/kg(12h)	7,5mg/kg(8h)	7,5mg/kg(8h)
Meropenem	-	-	120mg/kg(8h)
Penicilină G	0,15mU/kg(8-12h)	0,2mU/kg(6-8h)	0,3mU/kg(4-6h)

Rifampicină	-	-	10-20mg/kg(12-24h)
Tobramicină	5 mg/kg(8-12h)	7,5 mg/kg(8h)	7,5 mg/kg(8h)
Trimetoprim-Sulfametoxazol	-	-	10-20 mg/kg(6-12h)
Vancomicină	20-30 mg/kg(8-12h)	30-45 mg/kg(6-8h)	60 mg/kg(6h)

Efectele secundare ale ABT mai des întâlnite în meningite sunt: flebita, febra medicamentoasă, rash-ul, vărsăturile, candidoza bucală, diareea. Ceftriaxona poate cauza pseudolitiază veziculară, detectabilă ecografic, care este de obicei simptomatică (vărsături şi dureri în hipocondrul drept)

Durata tratamentului

Durata ABT în MB variază în funcţie de etiologie [2-4,7], astfel:

- Meningita meningococică necomplicată: 7 zile.
- Meningita pneumococică necomplicată: 10-14 zile.
- Meningita cu *Streptoccocus grup B* la copil: 14-21 zile
- Meningita listeriană: 21 zile
- Meningitele bacteriene cu BGN: 21 zile sau cel puţin 14 zile după negativarea culturilor din LCR.

Posologia iniţială va fi menţinută pe tot parcursul tratamentului indiferent de antibioticul utilizat şi de durata administrării sale.

8.2. Tratamentul patogenic

Terapia patogenică are ca scop reducerea inflamaţiei meningelui şi a edemului cerebral, efecte care vor asigura scăderea presiunii intracraniene şi ameliorarea simptomatologiei din MB.

8.2.1. Corticoterapia

Se ştie că inflamaţia meningelui din meningită nu este capabilă să controleze infecţia şi în plus stă la baza apariţiei unor complicaţii severe. Corticoterapia are ca scop scăderea inflamaţiei meningelui. În MB, corticoterapia trebuie obligatoriu asociată cu o ABT adecvată etiologic [7].

Se utilizează dexamatezona (DXM) iv şi se recomandă ca prima administrare să fie efectuată imediat înaintea sau concomitent cu prima doză de antibiotic.

Indicaţiile corticoterapiei în MB sunt [7]:

- La adult: meningita meningococică şi cea pneumococică confirmate bacteriologic
- La copil: meningită cu *H. influenza* şi cea pneumococică confirmate bacteriologic
- Suspiciune de meningită bacteriană încă neconfirmată bacteriologic, în următoarele situaţii:
  - Atunci când PL este contraindicată şi se aşteaptă efectuarea CT cerebral înainte de PL
  - LCR tulbure
  - Examen microscopic direct negativ pentru bacterii, dar cu prezenţa unor modificări LCR (hipoglicorahie, hiperalbuminorahie) sau serice (leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator biologic, procalcitonină pozitivă) care sugerează etiologia bacteriană a meningitei.

La adult, doza iniţială de DXM iv este de 8-10 mg, iar la copil de 0,15 mg/kg. Această doză se va repeta la fiecare 6 ore, timp de 4 zile [7].

Corticoterapia este contraindicată la pacienţii imunodeprimaţi, în purpura fulminans şi la cei la care antibioticoterapia a fost deja iniţiată.

8.2.2. Tratamentul depletiv cerebral

Medicaţia depletivă utilizată în scopul scăderii edemului cerebral constă în administrarea pe cale iv a unor diuretice de ansă (*furosemid*) sau diuretice osmotice (*manitol*).

Manitolul se administrează în perfuzii endovenoase scurte, doza fiind 0.5 – 1 g/kgc, la interval de 4-6 ore, timp de 2-4 zile [2], [3].

Furosemidul se administrează iv (1 mg/kgc) şi reduce edemul cerebral prin venodilataţie şi diureză.

8.3. Tratamentul simptomatic

Tratamentul simptomatic în MB are drept scop reducerea suferinţei pacientului prin administrarea de antialgice, antiemetice, antitermice, sedative, anticonvulsivante etc. Convulsiile apar frecvent în evoluţia MB. Terapia de primă intenţie în convulsii constă în administrarea iv sau im de *Diazepam* (0,1 – 0,2 mg/kgc/doză) [4]. Pentru scăderea riscului de convulsii se recomandă controlarea febrei cu antitermice.

Deseori este necesar un tratament chirurgical al unui focar ORL, cum ar fi timpanocenteza în meningita otogenă.

8.4. Tratamentul igienodietetic

Tratamentul igienodietetic constă în: repaus la pat într-o camera liniştită, întunecoasă, cu microclimat adecvat, în care pacientul să fie protejat de stimuli externi (zgomot, lumină, mişcări inutile etc); dietă hidrolactozaharată adaptată toleranţei digestive şi vârstei; hidratare şi reechilibrare hidroelectrolitică pe cale intravenoasă atunci când toleranţa digestivă este redusă.

Având în vedere potenţialul de contagiozitate pe cale respiratorie, pacientul cu meningita meningococică trebuie izolat singur într-un salon, personalul va purta măşti şi va respecta precauţiunile universale specifice. După primele 24 de ore de ABT se poate considera că AB a eradicat infecţia de la nivel nazofaringian şi că pacientul nu mai este contagios.

8.5. Monitorizarea pacienţilor cu meningita bacteriană

MB necesită o monitorizare clinică atentă atât în timpul spitalizării, cât şi după externare, din cauza potenţialului risc de complicaţii şi de sechele neurologice.

Monitorizarea iniţială

Eficacitatea ABT poate fi evaluată clinic (dispariţia febrei, diminuarea simptomatologiei, dispariţia semnelor de iritaţie meningiană) şi prin urmărirea în dinamică a LCR.

O *PL de control* la 48-72 ore de la instituirea ABT se recomandă în următoarele situaţii [7]:

- Evoluţie clinică nesatisfăcătoare: persistenţa febrei, persistenţa sindromului meningian. În această situaţie se recomandă efectuarea CT cerebral înaintea PL de control.
- Meningita pneumococică cu CMI > 0,5 mg/l pentru ceftriaxonă.
- Meningite cu etiologii rare (altele decât meningococ, pneumococ, *H. influenzae*, Listeria).

Pacientul cu PF trebuie monitorizat clinic atent în timpul spitalizării.

- Persistenţa febrei >72 ore după instituirea ABT impune căutarea unor complicaţii: abcese cerebrale, tromboflebite de sinus cavernos, pericardită, artrită, pleurezie. În această situaţie se impune efectuarea CT cerebral şi / sau toracic.
- În cazurile de PF cu necroză a extremităţilor se recomandă consult de chirurgie plastică şi reparatorie.

Monitorizarea pe termen lung

După o MB este necesară o monitorizare clinică pe termen lung pentru a surprinde eventualele sechele neuropsihiatrice.

La externare, pacientul cu MB trebuie evaluat neurologic, psihiatric şi ORL (inclusiv audiometrie).

După externare, pacientul va fi evaluat periodic timp de minim 1 an, iniţial lunar, apoi la 3 luni.

La copil, surditatea poate apărea oricând în primul an după o meningită pneumococică sau cu *H. influenzae*. De aceea, m*onitorizarea audiometrică* la aceşti copii este obligatorie: prima evaluare trebuie efectuată la 15 zile după oprirea ABT, iar a 2-a evaluare la o lună după prima evaluare.

O evaluare imunologică în vederea depistării unor deficite imunologice (deficite de complement sau de properdină) este necesară în următoarele situaţii:

- Antecedente personale sau familiale de MB severe sau recidivante
- Meningita meningococică, pneumococică sau cu *H. influenzae* cu serotipuri vaccinale la copii vaccinaţi.

9. PROGNOSTIC ŞI EVOLUŢIE

În absenţa antibioticoterapiei (ATB) adecvate, evoluţia este nefavorabilă către complicaţii şi deces, moartea survenind în primele 5-10 zile de la debut.

Sub o ATB precoce şi eficientă, evoluţia clinică este de obicei rapid favorabilă: starea generală se ameliorează în 2-3 zile, tulburările stării de conştienţă se remit, cefaleea, fotofobia, rahialgiile se reduc în intensitate, iar febra dispare.

Modificările LCR se ameliorează mai lent decât cele clinice, astfel:

- LCR se clarifică rapid prin scăderea celularităţii şi apariţia "virajului" citologic, care constă în scăderea procentului de PMN neutrofile şi creşterea procentului de limfomonocite. Apariţia virajului citologic este considerat un marker foarte fidel de evoluţie favorabilă.
- Bacteriile dispar de pe frotiul colorat Gram după 2-3 zile de ATB eficientă.
- Glicorahia se normalizează după 2-3 zile de ATB eficientă
- Proteinorahia poate rămâne crescută timp de 3 săptămâni de la debutul clinic (uneori chiar 2-3 luni)

9.1. Factorii de prognostic nefavorabil în meningitele acute bacteriene

Factorii de prognostic nefavorabil în MB sunt:

- Vârstele extreme (nou-născut şi vârstnic), la nou-născut mortalitatea ajungând la 20-25%.

- Semne neurologice de focar la debutul meningitei
- Convulsii recurente sau comă la debutul meningitei
- Instabilitatea hemodinamică, asocierea semnelor de şoc septic şi a insuficienţelor de organ
- Prezenţa erupţiei purpurice;
- Dobândirea iatrogenă a meningitei, după intervenţii neurochirurgicale sau ORL.
- Co-patologii şi co-medicaţii multiple
- Deficienţe imunologice
- Etiologia pneumococică şi stafilococică, acestea având ratele de mortalitate cele mai mari
- Pleiocitoza importantă
- Proteinorahia mult crescută
- Glicorahia mult scăzută
- Diagnosticul tardiv şi iniţierea tardivă a ABT
- ABT empirică inadecvată: AB inactiv, subdozat sau care nu pătrunde în LCR.

9.2. Particularităţi evolutive în meningita meningococică

Agentul etiologic reprezintă un factor de prognostic important, el condiţionând mortalitatea şi frecvenţa sechelelor.

În absenţa unei ABT adecvate şi precoce mortalitatea în meningita meningococică este de 100%.

În prezenţa unei ABT adecvate, mortalitatea scade până la 5% (în absenţa PF) şi până la 20% (în prezenţa PF).

Letalitatea globală în infecţia meningococică invazivă este estimată la 10-12% [7].

Cauza decesului este de obicei colapsul circulator şi mult mai rar edemul cerebral din meningită. În PF decesul poate surveni foarte rapid, în primele ore după debutul simptomelor, motiv pentru care administrarea primei doze de antibiotic reprezintă o urgenţă majoră.

La 15% din supravieţuitori pot rămâne sechele neurologice permanente: necroze cutanate extinse (care impun deseori amputaţii ale extremităţilor), surditate uni sau bilaterală, paralizii oculare sau faciale, atrofie cerebrală, hidrocefalie, deficit intelectual [7].

9.3. Particularităţi evolutive în meningita pneumococică

Meningita pneumococică este considerată una dintre cele mai severe MB, având deseori o evoluţie rapid progresivă către deces. În pofida unei ATB precoce şi adecvate, mortalitatea în meningita pneumococică rămâne din păcate încă ridicată, fiind estimată la 10% la copil şi 30% la adult, iar frecvenţa sechelelor neurologice permanente la supravieţuitori este încă mare, fiind estimată la 15% la copil şi 30-50% la adult [7]. De aceea profilaxia meningitei pneumococice prin vaccinarea antipneumococică a grupelor populaţionale la risc ar trebui să reprezinte o prioritate. Sechelele mai des raportate sunt surditatea, paraliziile de nervi cranieni, retardul psihointelectual şi epilepsia (în special la copil).

9.4. Particularităţi evolutive în meningita cu *L. Monocytogenes*

Prognosticul afectării neuromeningee produse de *L.monocytogenes* este de obicei rezervat, având la vârstnici şi la imunodeprimaţi o mortalitate de 25-35%. În cazul apariţiei rombencefalitei sau a microabceselor cerebrale hemisferice mortalitatea poate depăşi 50% (7%).

Riscul de sechele neurologice importante după rombencefalită este de peste 30% [7].

9.5. Particularităţi evolutive în meningitele de alte etiologii

Rata mortalităţii pentru meningita cu *H. influenzae* este de 5-10% [1], [2].

Meningitele iatrogene cu *BGN* şi *stafilococi* păstrează încă rate crescute ale mortalităţii.

10. COMPLICAŢII

Complicaţiile în MB sunt grave, antrenând uneori importante sechele neurologice şi/sau neuropsihice. ABT precoce şi adecvată reduce semnificativ riscul de sechele neurologice.

Complicaţiile neurologice precoce din MB sunt (2,4,7):

- *Complicaţiile mecanice*: cloazonarea meningiană, sindromul de HTic, revărsatele subdurale; fenomenul de angajare a amigdalelor cerebeloase prin gaura occipitală
- *Supuraţiile intracraniene*: empiemul subdural, tromboflebita supurativă intracraniană, ventriculita (mai ales la nou-născut şi sugar), abcesul cerebral, meningita bazilară, tromboflebită septică a sinusului sagital superior.

Complicaţiile neurologice tardive în MB sunt (2,4,7):

- Mioclonii izolate, convulsii tonice sau tonico-clonice parţiale sau generalizate.
- Afectări motorii: paralizii de nervi cranieni III, IV, VII, hemiplegii, paraplegii.
- Afectări senzoriale: tulburări de auz (hipoacuzie, surditate) şi tulburări de vedere (nevrită optică, atrofie optică, cecitate).
- Hidrocefalie: acumularea sub tensiune a LCR în spaţiile în care el există în mod normal, cu distensia acestora şi compresiunea parenchimului cerebral. [2], [3], [4].

Sechele neurologice şi psihice tardive

Rata sechelelor neurologice la supravieţuitorii după MB variază între 5-20 %, având valorile cele mai mari la nou-născuţi (40-50%) [4].

Sechelele cele mai frecvent întâlnite sunt:

- Surditatea sau hipoacuzia neurosenzorială.
- Cecitatea
- Retardul psiho-motor
- Tulburările de deglutiţie
- Ţipătul, scrâşnitul din dinţi, incontinenţa sfincteriană
- Hidrocefalia
- Epilepsia focală sau generalizată
- Tulburările neuro-psihice: scăderea performanţelor şcolare prin scăderea puterii de concentrare; tulburările de comportament, instabilitatea emoţională, manifestările paranoide sau schizoide cu delir sistematizat sau nesistematizat [4], [5].

11. PROFILAXIE

Profilaxia cazurilor primare de meningită pneumococică, meningococică şi meningită cu *H. Influenzae* se poate face prin vaccinare, iar profilaxia cazurilor secundare prin supraveghere, antibioticoprofilaxie şi /sau vaccinare.

11.1. Profilaxia meningitei meningococice

11.1.1. Vaccinarea antimeningococică pre-expunere

Vaccinarea antimeningococică pre-expunere (înainte de expunerea la riscul de infecţie meningococică) este aplicabilă în populaţia generală şi grupelor populaţionale la risc. Vaccinurile antimeningococice disponibile în 2019 se clasifică în:

- *Vaccinuri polizaharidice neconjugate*

Ele conţin polizaharide şi sunt preparate din fragmente capsulare meningococice purificate. Aceste vaccinuri permit reducerea riscului de infecţii meningococice invazive cu serogrupurile conţinute în vaccin, dar nu au efect asupra portajului nazofaringian de meningococ. Există vaccinuri polizaharidice neconjugate bivalente (serogrupurile A şi C) şi tetravalente (serogrupurile A,C,Y,W135). Aceste vaccinuri nu sunt eficiente la sugar, ci numai după vârsta de 2 ani.

- *Vaccinuri polizaharidice conjugate*

Ele conţin polizaharide meningococice conjugate cu o proteină, fapt care le asigură un răspuns imun mai intens şi mai prelungit decât al vaccinurilor polizaharidice neconjugate, ca urmare a activării unui răspuns imun cu memorie. Aceste vaccinuri sunt eficiente încă de la sugar, atât în prevenţia infecţiilor invazive meningococice, cât şi asupra portajului nazofaringian de meningococ C. Sunt disponibile actualmente vaccinuri polizaharidice conjugate monovalente (serogrup C) sau tetravalente (serogrupurile ACYW 135). Eficienţa acestora în prevenţia infecţiilor meningococice invazive este estimată la 85-100%.

În România, este disponibil începând din 2018 un vaccin tetravalent (ACW135Y) conjugat, cu denumirea comercială de *Nimenrix*. El poate fi efectuat începând cu vârsta de 6 săptămâni a sugarului, schema de vaccinare variind în funcţie de vârstă astfel:

- La copilul între 6 săptămâni – 6 luni: primovaccinarea constă în 2 doze la interval de 2 luni, urmate de un rapel la vârsta de 12 luni.
- La copilul între 6 -12 luni: primovaccinarea constă într-o singură doză, urmată de un rapel la vârsta de 12 luni (dar nu mai devreme de 2 luni după doza 1).
- După vârsta de 12 luni, la copilul mare, adolescent şi adult este suficientă o singură doză.

- *Vaccinuri antimeningococice contra serogrupului B*

Au fost recent avizate două vaccinuri active asupra serogrupului B, care conțin proteine recombinante de suprafață și fragmente de membrană meningococice. Ele sunt indicate pacienților cu risc crescut de infecție meningococică invazivă cu meningococ B și în situațiile epidemice în care există mai mult de 2 cazuri de infecție cu meningococ B. Denumirile comerciale ale celor 2 vaccinuri sunt: *Bexsero* și *Trumenba.* Ele vor fi disponibile în România începând cu 2020.

  - *Bexsero* se poate administra începând cu vârsta de 2 luni a sugarului, schema de vaccinare fiind diferită în funcție de vârstă, astfel:
    - La sugarul între 2-5 luni sunt necesare 3 doze: prima la vârsta de 2 luni, iar dozele 2 și 3 la interval de cel puțin 1 lună.
    - La copilul între 6 - 23 luni sunt necesare 2 doze, la interval de minim 2 luni
    - La copilul între 2-10 ani, la adolescenți și adulți sunt necesare 2 doze, la interval de minim 2 luni.
  - *Trumenba* se poate administra după vârsta de 10 ani, schema standard constând în 2 doze, la interval de 6 luni.

Indicațiile vaccinării antimeningococice sunt [7]:

- Anturajul apropiat al unui caz index de infecție meningococică invazivă
- Pentru vaccinul conjungat ACYW135: înaintea unui sejur programat în zona endemică sau cu risc epidemic, în special Africa sahariană și subsahariană în timpul sezonului secetos (decembrie-iunie), precum și înaintea pelerinajului la Mecca.
- Pentru vaccinul conjungat ACYW135 și vaccinul antimeningococic B: pacienți cu deficite imunitare (deficit de complement sau de properdină); pacienți splenectomizați sau cu asplenie funcțională; pacienți tratați cu eculizumab (anticorpi monoclonali anti-fracțiunea C5 a complementului) utilizați în hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau în sindromul hemolitic-uremic; personalul din laboratoarele de bacteriologie care lucrează în mod specific cu meningococi.

Multe țări din UE au introdus deja vaccinarea antimeningococică monovalentă sau polivalentă în Programele naționale de vaccinare la sugari, copii, adolescenti și tinerii până la 24 de ani, strategie care a condus deja la scăderea semnificativă a incidenței infecției meningococice invazive cu serogrupurile vaccinale, fără a se observa o creștere compensatorie a incidenței infecțiilor cu serogrupuri non-vaccinale. În România, vaccinarea antimeningococică nu este încă inclusă în Programul național de vaccinare.

11.1.2. Prevenția cazurilor secundare în anturajul apropiat al unui pacient cu infecție meningococică invazivă

Prevenția cazurilor secundare se bazează pe antibioticoprofilaxie (ABP) asociată sau nu cu vaccinarea antimeningococică.

- *Antibioticoprofilaxia(ABP)*

  Administrată în urgență, ABP are ca obiectiv eradicarea portajului de tulpini virulente de meningococ de la contacții cazului index, în scopul evitării cazurilor secundare și a difuziei unei tulpini virulente în populație [7]. Ea trebuie să includă toți contacții cazului index, indiferent de statutul lor vaccinal. Trebuie considerată contact al cazului index orice persoană care a fost expusă direct la secrețiile nazofaringiene ale cazului index, în cele 10 zile care au precedat debutul bolii la cazul index. Aici se includ persoanele care au locuit în aceeași casă cu cazul index în perioada de contagiozitate a acestuia; persoanele care au avut contact apropiat, la < 1 m distanță, "față în față", timp de peste 1 oră; persoanele care au avut contact foarte apropiat ("gură la gură") cu cazul index, indiferent de durata contactului [7]. ABP nu trebuie utilizată în afara indicațiilor de mai sus, deoarece va antrena o creștere a ratei de rezistență a bacteriilor la antibiotice.

  ABP trebuie inițiată cât mai precoce, de preferat în primele 24-48 de ore după diagnosticarea cazului index. Dacă au trecut mai mult de 10 zile de la ultimul contact cu cazul index, ABP nu mai este indicată.

  Antibioticul utilizat pentru ABP trebuie să atingă concentrații salivare eficiente asupra meningococului, să aibă o activitate antibacteriană rapidă și prelungită, precum și o bună toleranță.

  De primă intenție pentru ABP este *rifampicina*, per os, 600 mg/12 ore, timp de 2 zile. La sugar și copilul cu vârsta < 15 ani doza de rifampicină este 10 mg/kg/12 ore, fără a depăși 600 mg la 12 ore, iar la nou-născut doza este de 5mg/kg/12 ore. Rata de eradicare a portajului cu rifampicină este de 75-98%. Riscul de reachiziționare a tulpinii de meningococ după 1 lună este estimat la 10%. ABP este singura indicație în care Rifampicina poate fi utilizată în monoterapie. În restul indicațiilor sale (tratamentul infecțiilor stafilococice și al TBC), rifampicina trebuie obligatoriu asociată cu un antibiotic activ dintr-o altă familie de antibiotice, pentru a evita dobândirea rapidă de rezistență a stafilococului sau *M. tuberculosis* la rifampicină.

Alternativele la rifampicină sunt indicate la contacții care au contraindicații la rifampicină sau atunci când meningococul are rezistență documentată la rifampicină. Acestea sunt:

- Ceftriaxona, iv doză unică de 250 mg la adult și 125 mg la sugar
- Ciprofloxacina po, doză unică de 500 mg la adult sau 20 mg/kg la copil.

- *Vaccinarea contacților cazului index*
  Vaccinarea contacților cazului index asociată cu ABP este recomandată persoanelor care s-au aflat în contact apropiat repetat sau permanent cu cazul index (membrii familiei, prieteni, colegii de clasă). Scopul vaccinării este de a preveni recolonizarea după ABP a contacților cazului index de la alți contacți ai cazului index, care nu au primit ABP. Timpul necesar instalării unui răspuns imun postvaccinal protector este de 10 zile. Vaccinarea ar trebui efectuată după ce se identifică serogrupul de meningococ la cazul index, cu mențiunea că ea trebuie efectuată în primele 10 zile după ultimul contact cu cazul index.
  Nu se recomandă profilaxia la persoanele care au venit în contact cu contacții cazului index.

11.1.3. Profilaxia în caz de epidemie sau focar de infecție meningococică

Atunci când apar cazuri grupate de infecție meningococică invazivă (> 2 cazuri), cu același serogrup, în aceeași colectivitate sau grup social, la mai puțin de 4 săptămâni interval, precum și atunci când apar mai multe cazuri severe în interval scurt se recomandă:

- anunțarea ierarhică a tuturor autorităților din domeniul sănătății publice
- ABP și vaccinarea întregului anturaj
- informarea populației asupra semnelor clinice evocatoare pentru infecția meningococică invazivă.

11.2. Profilaxia meningitei pneumococice

Vaccinarea antipneumococică este considerată măsura cea mai eficientă de profilaxie a infecțiilor invazive pneumococice atât la copil, cât și la adult și vârstnic.

Vaccinurile antipneumococice disponibile se clasifică în 2 mari categorii:

- **Vaccinul anti-pneumococic polizaharidic neconjugat cu 23 de valențe** *(Pneumo 23)* nu este eficient la sugar, el fiind recomandat după vârsta de 2 ani. Titrul postvaccinal de anticorpi protectori nu este durabil, motiv pentru care sunt necesare rapeluri la fiecare 5 ani. Acest tip de vaccin nu asigură protecție la poarta de intrare, motiv pentru care nu acționează asupra portajului nazofaringian de pneumococ. Eficacitatea lui în prevenția infecțiilor pneumococice severe cu bacteriemie produse de serotipurile vaccinale este estimată la 50-70% [7].
- **Vaccinul anti-pneumococic polizaharidic conjugat cu 13 valențe** *(Prevenar 13)* este eficient începând de la vârsta de 2 luni a sugarului și până la vârstnic. Prin stimularea unui răspuns imun cu memorie, vaccinul conjugat asigură un răspuns imun durabil, pe termen lung și nu necesită rapeluri.
  Acest vaccin și-a dovedit în mod clar eficiența atât în prevenirea infecțiilor invazive pneumococice (meningită și pneumonie) cu tulpinile vaccinale, cât și în reducerea portajului nazofaringian de pneumococ. Eficacitatea acestui vaccin este estimată la peste 95% în prevenția infecției pneumococice invazive la copiii cu schema de vaccinare completă [7].

În România, vaccinarea antipneumococică este inclusă în Programul național de vaccinare al sugarilor și constă în administrarea a 3 doze (la vârstele de 2, 4 și 11 luni), vaccinul utilizat fiind cel polizaharidic conjugat cu 13 valențe (*Prevenar 13*) [6].

Vaccinarea antipneumococică este recomandată, indiferent de vârstă (de la sugar până la vârstnic) tuturor populațiilor la risc pentru infecție pneumococică invazivă:

- *Pacienți imunodeprimați*: splenectomizați, asplenie funcțională, infecție HIV, sindrom nefrotic, deficit imun ereditar, chimioterapie pentru tumori solide sau hemopatii maligne, transplante de organe solide sau medulare, corticoterapie sau terapii biologice pentru boli autoimune.
- *Pacienți imunocompetenți* cu boli asociate care cresc riscul de infecții pneumococice invazive: insuficiență respiratorie cronică (BPOC), insuficiență cardiacă, cardiopatii congenitale cianogene, insuficiență renală, ciroză hepatică.
- Diabet zaharat dezechilibrat
- Pacienți cu *breșe osteomeningee*, cu *implanturi cohleare* sau candidați pentru implanturi cohleare.

Tratamentul corect și eficient al infecțiilor pneumococice din sfera ORL contribuie la prevenția meningitelor pneumococice.

11.3. Profilaxia meningitei cu H. Influenzae

Utilizarea pe scară largă a vaccinării anti-Hib conjugat și-a dovedit în timp eficiența în prevenția primară a meningitei cu Hib, dovadă fiind evasidispariția cazurilor de infecție invazivă cu Hib la copiii vaccinați.

Această vaccinare este inclusă în Programul național de vaccinare al sugarilor din România, vaccinul anti-Hib făcând parte dintr-un vaccin hexavalent (Diftero-Tetano-Pertusis acelular-Haemophilus-Hepatita B), care se efectuează la sugar, la vârstele de 2, 4 și 11 luni.
Profilaxia secundară a cazurilor de meningită cu Hib constă în ABP la contacții apropiați ai cazului index. Se recomandă rifampicina, per os, 20 mg/kg/zi (fără a depăși 600 mg/zi) [7].

11.4. Profilaxia meningitei cu *L. monocytogenes*

Având în vedere calea de transmitere digestivă a *L. monocytogenes* se recomandă ca pacienții aflați la risc pentru aceste infecții să respecte următoarele reguli de igienă alimentară și personală [7]:

- Prepararea termică suficientă a alimentelor crude de origine animală (carne, pește, lapte).
- Spălarea riguroasă înainte de consum a legumelor crude și a ierburilor aromatice
- Păstrarea în frigider a alimentelor crude (carne, legume) complet separat de cele gătite sau pregătite pentru a fi consumate.
- Spălarea mâinilor și ustensilelor de bucătărie după manipularea alimentelor crude.
- Curățarea și dezinfectarea frecventă a frigiderului.
- Alimentele gătite și păstrate la frigider trebuie încălzite la temperatura de fierbere înaine de a le consuma.
- Alimentele care trebuie evitate de către gravide și persoanele la risc sunt: brânzeturi preparate din lapte crud, cârnați sau alte preparate artizanale din carne crudă, pește afumat, fructe de mare, semințe germinate.

Bibliografie

[1]. Rebedea I. Boli Infecţioase. Bucureşti; Editura Medicală, 2000.
[2]. Chiotan M. Boli Infecţioase. Bucureşti; Editura Naţional, 2011.
[3]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th Edition. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
[4]. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th Edition. Philadelphia; Churchill Livingstone Elsevier, 2012.
[5]. Prober Ch.G. Central Nervous System Infections in Nelson textbook of pediatrics-17th edition (edited by) Richard E.Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson, 2004
[6]. Centrul Naţional de Supraveghere şi Control al Bolilor transmisibile. Calendarul de vaccinări, 2017.
[7]. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. 26-eme edition, 2018. Meningites infectieuses, pag 226-234.

Capitolul 24. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Şef de lucrări Dr. George Gherlan

1. INTRODUCERE

Tuberculoza este o boală contagioasă transmisă pe cale respiratorie, cu localizare de obicei pulmonară (tuberculoza pulmonară), de unde poate disemina către alte organe (tuberculoza extrapulmonară).
Meningita tuberculoasă (MT) este una dintre cele 3 forme de tuberculoză localizată la nivelul SNC, alături de tuberculom şi arahnoidita spinală [1]. Se estimează că 2 miliarde dintre locuitorii planetei sunt infectaţi cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar 10% dintre aceştia dezvoltă diverse forme de tuberculoză activă. MT reprezintă 1% din totalul formelor de tuberculoză şi 5% din formele de tuberculoză extrapulmonară [2].
Confirmarea rapidă a etiologiei tuberculoase este esenţială pentru o meningită, deoarece va permite iniţierea precoce a terapiei anti-tuberculoase (anti-TB). Orice întârziere în instituirea terapiei anti-TB va creşte semnificativ riscul de complicaţii severe şi deces.
Diagnosticul etiologic al MT continuă să reprezinte o provocare pentru clinician, în pofida progreselor înregistrate în diagnosticul infecţiei cu MTB. Uneori sunt necesare examinări repetate ale LCR, atât prin metode bacteriologice clasice (frotiuri colorate *Ziehl Neelsen*, culturi pe medii speciale), cât şi prin tehnici moderne de biologie moleculară. Atunci când pe seama unor criterii clinico-epidemiologice şi pe seama modificărilor citologice şi biochimice ale LCR se suspicionează o MT se recomandă iniţierea terapiei anti-TB înainte de confirmarea etiologică a acesteia.

2. ETIOLOGIE. EPIDEMIOLOGIE

Există dovezi ale prezenţei tuberculozei încă din epoca neolitică, precolumbiană şi a Egiptului antic, prin păstrarea unor fragmente osoase cu semne de *Morb Pott*. Tuberculoza a devenit o problemă majoră de sănătate publică odată cu revoluţia industrială, prin apariţia marilor aglomerări urbane, care au favorizat răspândirea bolii [3].
Micobacteriile responsabile de tuberculoza la om aparţin complexului "*tuberculosis*" din care face parte *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sau *bacilul Koch* (BK) şi alte 6 specii similare (*M. Bovis, M. africanum etc).* În familia *Mycobacteriacee* mai sunt şi alţi reprezentanţi (*M. Bovis, M. africanum, M. canetti, M. Caprae*), care produc infecţii la animale, ce se pot transmite şi la om prin contactul cu animalele sau prin consumul de lapte nepasteurizat. Pentru MTB omul este singurul rezervor de infecţie.
MTB este un bacil aerob, ne-sporulat, care posedă un perete cu conţinut bogat în lipide cu greutate moleculară mare. Compoziţia peretelui face ca MTB să nu poată fi colorat Gram. Coloraţia *Ziehl Neelsen* pune în evidenţă MTB, care apar colorați în roşu pe un fond albastru. Reprezentanţii micobacteriilor din complexul "tuberculosis" se mai numesc şi bacili acido-alcoolo-rezistenţi (BAAR), deoarece ei se colorează în roşu cu fuscină sau auramină, fără a se decolora ulterior nici sub acţiunea acizilor şi nici a alcoolului.
MTB are dezvoltare facultativ intracelulară.

În cultură, MTB creşte lent, timpul de apariţie al unei noi generaţii fiind de aproxiamtiv 15-20 ore, faţă de maxim o oră pentru majoritatea bacteriilor patogene frecvent implicate în patologia umană. MTB a fost descris pentru prima oară de Robert Koch în 1882 [1].
O treime din populaţia globului este infectată cu MTB, iar anual apar 9,6 milioane de cazuri noi de tuberculoză şi 2 milioane de decese [4,16]. Raportul între sexe este aproximativ egal la copii, însă la adulţi există o predominanţă netă (2:1) a sexului masculin. Se apreciază că tuberculoza reprezintă a 3-a cauză de deces prin boli infecţioase.

Grupele populaţionale cu risc crescut pentru a dezvolta tuberculoza sunt:

- Persoanele născute în zone endemice
- Persoanele care trăiesc în condiţii precare (locuinţe insalubre şi supraaglomerate, subalimentaţia)
- Apartenenţa la colectivităţi închise
- Pacienţii cu imunodepresie celulară (infecţia HIV).

Tuberculoza se transmite interuman pe cale respiratorie, prin intermediul picăturilor de secreţii respiratorii aerosolizate (picături Flugge), emise de pacientul cu tuberculoză pulmonară cu baciloscopie pozitivă. Contagiozitatea sursei este cu atât mai mare cu cât pacientul are o cavernă vizibilă pe radiografia toracică, iar la examenul microscopic al sputei se decelează peste 100 BAAR / câmp [16].

3. PATOGENIE

Odată ajuns la nivelul alveolelor pulmonare, MTB este fagocitat de macrofagele alveolare. Acestea se transformă în celule epiteloide şi formează o entitate histologică patognomonică, numită "granulom", care are în centru necroză cazeoasă în care se află mycobacterii cu multiplicare foarte lentă. Infecţia este localizată iniţial la nivelul parenchimului pulmonar, după care unele macrofage infectate migrează către ganglionii limfatici regionali formând "complexul gangliopulmonar de primoinfecţie tuberculoasă", care se calcifică [16]. În 90% din cazuri, primoinfecţia tuberculoasă este clinic inaparentă. În timpul acestei etape patogenice există şi o bacteriemie de scurtă durată, ce poate conduce la însămânţarea altor organe, inclusiv a SNC.
După primoinfecţie, infecţia MTB devine latentă sau poate deveni activă şi manifestă clinic. Însămânţarea MTB în alte organe poate apărea şi în timpul bacteriemiei ce însoţeşte reactivarea unei tuberculoze latente [5,16]. Riscul de a dezvolta o tuberculoză activă este mai mare la pacienţii cu imunodepresie celulară (infecţie HIV, tratament anti-TNF-alfa, transplant de organe) şi la copiii sub vârsta de 5 ani.
Atunci când granulomul iniţial nu mai poate controla multiplicarea MTB, aceasta îşi reia multiplicarea şi se extinde către spaţiile alveolare şi către macrofage. Diseminarea sistemică se face pe cale limfatică sau hematogenă către ţesuturi bine aerate şi bine vascularizate (segmentele pulmonare apicale şi dorsale ale lobilor superiori, cortexul renal, corpii vertebrali, meningele, epifizele de oase lungi).
Pentru producerea unei MT, primul pas este apariţia unui "tubercul" subpial sau subependimal, care va creşte şi în cele din urmă se va rupe în spaţiul subarahnoidian. Tuberculii localizaţi mai în profunzime produc abcese sau tuberculoame, însă spre deosebire de abcesele bacteriene nespecifice, tuberculii nu se rup în ventriculi (5].
MTB produce în mod caracteristic fenomene inflamatorii importante, care afectează în special meningele de la baza craniului, motiv pentru care MT este considerată o meningită bazilară. La acest nivel, meningele este inundat de un exudat vâscos, foarte bogat în proteine, ce va produce în cele din urmă o structură densă, în care vor fi înglobaţi nervii cranieni şi vasele ce trec prin baza craniului. Acest proces patologic este denumit arahnoidită proliferativă bazilară şi conduce la afectarea nervilor cranieni III, IV sau VII, cu apariţia paraliziilor de nervi cranieni (în special oculomotori), acestea fiind înalt sugestive pentru etiologia tuberculoasă a meningitei. Un proces similar de arahnoidită proliferativă poate apărea şi la nivel spinal. Arahnoidita spinală antrenează un tablou clinic de compresiune medulară, manifestat prin glob vezical si paraparezã, iar la nivelul LCR apare o disociaţie albumino-citologică "în aval" de obstacol (creşterea albuminorahiei, cu celularitate normală).
Pe lângă arahnoidita proliferativă bazilară şi spinală, în patogenia MT mai pot interveni şi alte două fenomene:

- Vasculita ce conduce la anevrisme, tromboze şi infarctizări ale vaselor ce traversează exudatul bazal sau spinal, dar pot fi afectate şi vasele intracerebrale.
- Hidrocefalia comunicantă ca urmare a extensiei procesului inflamator la cisternele bazilare şi a blocării circulaţiei LCR, cu împiedicarea resorbţiei acestuia [5, 6].

Factorii de risc pentru infecţia cu M. tuberculosis
Cei mai importanţi factori de risc pentru infectarea unui pacient sunt intimitatea contactului cu pacientul sursă şi gradul de contagiozitate a sursei. Pacienţii cu baciloscopie pozitivă în spută (frotiuri din spută pozitive) sunt mai contagioşi decât pacienţii cu baciloscopie negativă. Comparativ cu rujeola care are o contagiozitate înaltă (80-90%), tuberculoza este moderat contagioasă. [1].
Factorii de risc pentru reactivarea tuberculozei latente
Se estimează că 3-4% dintre pacienţii infectaţi cu MTB dezvoltă o formă activă de tuberculoză în primul an după pozitivarea IDR la tuberculină, iar alţi 5% vor dezvolta boala ulterior, pe parcursul vieţii [7]. Persoanele infectate cu un inocul mai mic au probabil un risc mai mic de a dezvolta o formă activă de boală. La pacienţii imunodeprimaţi riscul de reactivare a infecţiei latente cu MTB este mare [8].
Grupele de vârstă la care apare cel mai frecvent tuberculoza activă sunt următoarele: 0-1 ani, 15-25 de ani şi peste 60 de ani. Persoanele care au contact repetat cu o sursă de infecţie MTB cu inocul infectant mare vor avea un risc crescut atât pentru dobândirea infecţiei, cât şi pentru reactivarea infecţiei latente. Malnutriţia şi insuficienţa renală sunt alţi factori de risc pentru dezvoltarea tuberculozei ca boală, iar infecţia HIV este unul dintre cei mai importanţi factori de risc [3].

4. MANIFESTĂRI CLINICE

Meningitele acute virale, bacteriene, fungice şi tuberculoase au tablou clinic similar, fiind greu de diferenţiat între ele numai pe criterii clinice, motiv pentru care este întotdeauna necesară confirmarea etiologică prin metode specifice de diagnostic.

Din tabloul clinic al tuturor meningitelor acute fac parte următoarele sindroame clinice: sindromul infectios, sindromul de iritaţie meningiană, sindromul de hipertensiune intracraniană şi sindromul encefalitic. Descrierea amănunţită a acestor sindroame se află în subcapitolul 4 al Capitolului 22. "*Meningite acute virale*".

Meningita tuberculoasă (MT) are de obicei o incubaţie lungă, o evoluţie subacută şi un debut progresiv.

Ea îmbracă aspectul unei boli subfebrile, cu evoluţie subacută, care parcurge 3 etape [9, 10]:

- *Etapa prodromală ("de impregnare bacilară")* durează 2-3 săptămâni şi se caracterizează prin deteriorarea insidioasă a stării generale, astenie fizică, cefalee, subfebră, inapetenţă, scădere ponderală, tulburări de personalitate.
- *Etapa meningitică* constă în instalarea sindromului clinic meningian, care este de obicei intens până la "ceafă de lemn", la care se asociază alte manifestări neurologice cum ar fi paraliziile de nervi cranieni, globul vezical, sindromul confuzional etc.
- *Etapa paralitică* survine după cea meningitică şi constă în apariţia sindromului encefalitic cu confuzie, stupor şi comă, la care se adaugă convulsiile, hemiplegia, paraparezia. În absenţa unui tratament etiologic precoce şi adecvat, majoritatea pacienţilor evoluează către complicaţii şi deces în 5-8 săptămâni după debutul bolii.

Radiografia pulmonară prezintă modificări în peste 50% din cazurile de MT. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu MT prezintă concomitent şi tuberculoză pulmonară miliară [10], situaţie în care la examenul fundului de ochi pot fi evidenţiaţi tuberculi coroidieni. Reacţia intradermică (IDR) la tuberculină este pozitivă la majoritatea pacienţilor, însă un test negativ nu exclude diagnosticul de MT [11].

Deseori MT îmbracă forme atipice, care mimează alte patologii neurologice:

- forme acute, rapid progresive care mimează meningitele bacteriene;
- forme în care predomină încă de la debut sindromul encefalitic (stupor, comă, convulsii) în absenţa semnelor de meningită [12].
- tablou clinic de accident vascular cerebral febril, cu hemiplegie masivă febrilă.
- demenţă instalată lent, în luni sau ani de zile, caracterizată prin tulburări de personalitate, izolare socială, scăderea libidoului şi deficite de memorie.

În funcţie de momentul prezentării la medic, examenul clinic pune în evidenţă în MT un pacient cu un status mental şi neurologic ce poate fi împărţit în 3 stadii evolutive [10]:

- *Stadiul I*: pacient orientat temporo-spaţial, fără semne neurologice de focar, fără semne de hidrocefalie
- *Stadiul II*: pacient apatic, letargic, confuz cu minime semne de focar (pareze de nervi cranieni sau chiar hemipareze)
- *Stadiul III*: delir, stupor, comă, convulsii, multiple afectări de nervi cranieni şi/sau hemiplegie

În MT semnele de iritaţie meningiană (redoarea de ceafă, Kernig, Brudzinski) sunt de obicei pozitive şi intense, până la "ceafă de lemn".

5. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Diagnosticul MT este deseori dificil, fiind esenţială iniţierea precoce a terapiei etiologice adecvate atunci când există o suspiciune clinică de MT.

IDR la tuberculină are o valoare diagnostică limitată, rezultatul putând fi influenţat de mulţi factori [13].

5.1. Particularităţile LCR în meningita tuberculoasă

- *Macroscopic*: LCR clar sau opalescent, hipertensiv. Dacă este lăsat să stea în stativ la temperatura camerei, formează la suprafaţă un "văl", datorită cantităţii mari de proteine pe care o conţine.
- *Reacţia Pandy* este intens pozitivă (+++ sau ++++).
- *Frotiurile colorate Giemsa*: pleiocitoză de ordinul "zecilor", cu valori cuprinse de obicei între 100 – 500/mmc, cu predominenţa netă a limfocitelor mature, de dimensiuni mici. De menţionat că în fazele iniţiale pot predomina PMN, însă datorită prezentării tardive a pacienţilor, acest moment este rareori surprins.
- *Albuminorahie* mult crescută (1-3 g/l)
- *Glicorahie* mult scăzută (uneori până aproape de zero)

- *Clororrorahie* scăzută.
- *Frotiul colorat Gram* nu evidențiază bacterii.
- *Frotiul colorat Ziehl – Neelsen* poate evidenția uneori bacili acido-alcoolo rezistenți (BAAR). Trebuie menționat că MT sunt paucibacilare, motiv pentru care șansa de identificare a BAAR pe frotiurile colorate *Ziehl – Neelsen* este redusă. Această șansă crește atunci când frotiul a fost efectuat din "văl".
- *Pozitivarea culturilor din LCR* pentru MTB rămâne "standardul de aur" în diagnosticul etiologic al MT. Unii autori recomandă efectuarea a cel puțin trei culturi seriate, la interval de o zi, cu mențiunea că inițierea terapiei anti-TB nu trebuie întârziată din acest motiv [14]. Culturile clasice, pe medii speciale solide (*Lowenstein Jensen)* au marele dezavantaj că oferă un rezultat pozitiv tardiv, după 3-8 săptămâni de la efectuarea culturilor. Actualmente există metode automatizate și optimizate pentru cultivarea MTB, care oferă rezultate mult mai rapide. Dintre acestea amintim metoda BACTEC, care oferă rezultate în 1-3 săptămâni și metoda MODS, care oferă rezultate în 7-10 zile (aceasta din urmă nefiind standardizată deocamdată) [3]. Efectuarea culturilor are marele avantaj că oferă posibilitatea testării sensibilității MTB la antituberculoase. În ultimul deceniu a crescut semnificativ procentul de tulpini MTB multirezistente (TB-MDR), care este estimat la 3,3% din cazurile noi raporate la nivel mondial.
- *Tehnicile de biologie moleculară (PCR)* efectuate din LCR au avantajul oferirii unor rezultate rapide (ore), fiind deci foarte utile în orientarea diagnosticului etiologic. Sensibilitatea lor este situată între cea a diagnosticului microscopic direct (vizualizarea BAAR pe frotiurile colorate Ziehl Neelsen) și cea a identificării MTB în culturi. Specificitatea tehnicii PCR este peste 95%. [3]. Accesul la efectuarea tehnicilor de biologie moleculară pentru diagnosticul MT s-a ameliorat mult în ultimii ani. În România, accesul la această metodă de diagnostic este încă dificil din cauza costurilor, dar în laboratoarele spitalelor de Boli Infecțioase din marile orașe această metodă de diagnostic este disponibilă. Actualmente există tehnici moleculare de identificare a unor mutații cromozomiale specifice, care pot stabili profilul de rezistență al MTB la anti-TB.

5.2. Diagnosticul imagistic

- *Radiografia toraco-pulmonară* poate evidenția leziunile pulmonare sugestive pentru tuberculoza pulmonară. Unele modificări radiologice sunt înalt sugestive, însă nu pot stabili diagnosticul de certitudine. Astfel, deseori se descrie un "infiltrat pătat" sau "nodular" localizat apical sau subapical-posterior, în lobii superiori sau în segmentele superioare ale lobilor inferiori [3]. Formarea de caverne este de asemenea un element care poate sugera diagnosticul. Aspectul miliariform este prezent în 30% din cazurile de meningită tuberculoasă și constă în apariția unor imagini micronodulare difuze, cu diametrul de 1-2 mm. Examenul CT toracic este superior radiografiei în decelarea modificărilor imagistice sugestive pentru tuberculoza pulmonară, însă este mai costisitor.
- *CT sau RMN* cerebral sunt utile pentru evaluarea complicațiilor unei MT. Astfel se pot identifica prezența arahnoiditei bazale sau spinale, edemul cerebral, infarctele cerebrale, hidrocefalia. CT și RMN nu pot stabili diagnosticul de meningită tuberculoasă. Pentru confirmare este nevoie de examenul LCR obținut prin puncție lombară.
- *Biologic* în MT se observă: absența sindromului inflamator biologic, hiponatremie (care poate orienta către etiologia TBC), citoliză hepatică și colestază, care sugerează și o afectare hepatică concomitentă, serologie HIV.
- *Histopatologic* se identifică aspectul de granulom epiteloid și gigantocelular.

6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al MT trebuie efectuat atât cu afecțiuni infecțioase cât și cu afecțiuni non-infecțioase [12].

6.1. Diagnosticul diferențial al MT cu alte meningite cu LCR clar sau opalescent

Diagnosticul diferențial al MT cu alte meningite cu LCR clar sau opalescent este deseori dificil. Contextul epidemiologic poate fi uneori sugestiv pentru etiologia tuberculoasă: noțiunea de contact cu un pacient cu tuberculoză, existența unor cazuri de tuberculoză în familie sau în anturajul apropiat, pacient imunodeprimat, pacient provenit din medii defavorizate, pacient denutrit.

Există niște elemente clinice sugestive pentru etiologia tuberculoasă: incubație lungă, debut progresiv cu o perioadă prodromală de câteva săptămâni care precede instalarea sindromului meningian (febră, astenie fizică, inapetență, scădere ponderală, cefalee), sindromul meningian odată instalat este intens (până la "ceafă de

lemn") şi este deseori însoţit de sindrom encefalitic (confuzie, obnubilare, comă), paralizii de nervi cranieni (în special oculomotori), glob vezical, hemipareze, parapareze.

Meningitele cu LCR clar sau opalescent care ar trebui avute în vedere pentru diagnosticul diferenţial al MT sunt:

- *Meningite virale*: HSV1, HSV2, VZV, virus urlian, enterovirusuri, HIV. În meningitele virale, pleiocitoza limfocitară din LCR are valori mai mari decât în cea tuberculoasă, iar limfocitele au aspect "polimorf" (atât limfocite mari cât şi limfocite mici) faţă de MT unde au aspect "monomorf" (predomină limfocitele mici). În meningitele virale valorile albuminorahiei sunt uşor crescute faţă de MT unde sunt mult crescute, iar glicorahia este normală faţă de MT unde hipoglicorahia este marcată. Formarea vălului şi hipoclorurorahia sunt nişte modificări întâlnite numai în MT.
- *Meningite bacteriene*: meningită bacteriană "decapitată" cu antibiotice, meningita bacteriană la debut, meningita cu *Listeria mpnocytogenes*; meningite cu spirochete: boala Lyme, sifilis, leptospiroza; meningite cu bacterii atipice (Mycoplasme, Chlamydii, Ricketsii) etc.
- *Abcesul cerebral*
- *Meningite fungice*: criptococoza, histoplasmoza, actinomicoza, candidoza;
- *Meningite parazitare*: cisticercoza, angiostrongiloidoza, toxoplasmoza, tripanosomiaza;

În tabelul 1. sunt prezentate caracteristicile LCR în principalele meningite acute infecţioase.

Tabelul 1. Caracteristicile LCR în principalele meningite acute infecţioase

	Meningita virală	**Meningita bacteriană**	**Meningita TBC**	**Meningita fungică**	**Meningita bacteriană "decapitată cu antibiotic"**
Aspect macroscopic	Clar sau Opalescent	Tulbure Purulent In "zeamă de varză"	Clar sau Opalescent sau Xantocrom	Clar	Opalescent sau Clar
Tensiune	+	+++	+++	+	++
Formează "văl"	NU	NU	DA	NU	NU
Reacţia Pandy	+	+++	++++	++	++ (+)
Nr celule nucleate/mmc de LCR	De ordinul *"sutelor"* Până la maxim 2.000 / mmc	De ordinul *"miilor"* Până la *"zeci de mii"*/ mmc	De ordinul "zecilor" Până la maxim 500 / mmc	De ordinul *"sutelor"*	De ordinul *"sutelor"*
Citologie	90-100% MN cu aspect "polimorf": limfocitele au dimensiuni variate (mari, medii si mici)	90-100% PMN neutrofile	70-95% MN cu aspect "monomorf": predomină limfocitele mici (adulte). 5-30 % PMN neutrofile	90-100% MN cu aspect "polimorf": limfocitele au dimeniuni variate (mari, medii şi mici)	Citologie mixtă: PMN şi MN în proporţii variabile
Albuminorahie	Uşor crescută 100 mg%	Mult crescută 1.000 mg / l	Foarte mult crescută 1.000-3.000 mg/l	Moderat crescută 100-200 mg%	Crescută
Glicorahie	Normală	Mult scazută	Foarte mult scăzută	Uşor scăzută sau normală	Scăzută
Clororahie	Normală	Normală sau puţin scăzută	Mult scăzută	Normală	Normală
Prezenţa de bacterii pe frotiuri	NU	DA în 50% din cazuri (Col. Gram)	Rar (Col. *Ziehl Nielsen*)	DA (Col. Tus de China)	NU
Aglutinare-latex pt antigene solubile bacteriene	Negativă	Pozitivă pentru Ag pneumococice Ag meningococice Ag Haemophilus	Negativă	Negativă	Pozitivă
Culturi pe medii uzuale	Negative	Pozitive în 50% din cazuri	Negative	Negative	Negative
Culturi pe medii speciale	Negative	Negative	Pozitive *(Lowenstein)*	Pozitive *(Sabouraud)*	Negative

PMN: polimorfonucleare; MN: limfomononucleare

6.2. Diagnosticul diferenţial al MT cu afecţiuni neurologice de etiologie neinfecţioasă

Diagnosticul diferenţial al MT cu afecţiuni neurologice de etiologie neinfecţioasă are în vedere:

- Cauze neoplazice: LMNH cu determinări meningiene, metastaze cerebrale şi meningiene in cadrul altor neoplazii
- Lupusul eritematos sistemic
- Vasculare: tromboza de sinus cavernos; vasculite (angeita cerebrală izolată, vasculite sistemice), granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă.
- Boala Behçet

7. TRATAMENTUL

7.1. Tratamentul etiologic

Terapia anti-TB de primă intenţie în MT constă într-o cvadruplă asociere:

- Izoniazida (INH), po, 5mg/kg/zi,
- Rifampicina (RIF), po, 10 mg/kg/zi,
- Pirazinamida (PZM), po, 30 mg/kg/zi,
- Etambutol (ETB), po, 20 mg/kg/zi

INH, PZM şi RIF sunt bactericide pe MTB, în timp ce ETB este bacteriostatic.
IHN, RIF şi PZN pătrund bine în LCR atunci când meningele este inflamat. Etambutolul este mai puţin eficient în MT, fiind necesare doze mai mari, ceea ce poate conduce la creşterea toxicităţii.
În locul ETB poate fi utilizată Streptomicina (SM), im, 15 mg/kg/zi (maxim 1g/zi)
Terapia anti-TB de linia a doua cuprinde: ethionamida, cicloserina, ofloxacina şi acidul para-aminosalicilic (PAS).
Se recomandă ca tratamentul iniţial să conţină INH, RIF şi PZM. Adăugarea unui al patrulea anti-TB precum şi alegerea acestuia este lăsată la latitudinea medicului curant. Durata tratamentului este controversată, însă majoritatea autorilor recomandă o durată de 9-12 luni, dintre care minim 2 luni tratamentul trebuie să fie zilnic (7/7), după care se poate trece la 2/7 [3].
În timpul terapiei anti-TB, pacientul cu MT va fi monitorizat clinic atent de către medicul infecţionist în colaborare cu medicul pneumoftiziolog şi decizia de trecere de la tratamentul 7/7 la 2/7 se va face în urma unei evaluări clinice şi LCR a pacientului de către medicul infecţionist. Pacientul va fi instruit să respecte dozele şi durata tratamentului.
Având în vedere faptul că IHN poate produce o neuropatie periferică, se recomandă asocierea vitaminei B6 pentru prevenţia neuropatiei

7.2. Tratamentul patogenic

Majoritatea autorilor recomandă asocierea corticoterapiei la terapia anti-TB, mai ales în stadiile II (cu fenomene neurologice evidente) şi III (stupor, comă).
Se începe cu prednison 1 mg/kg/zi (sau echivalent HHC sau dexametazona). În funcţie de evoluţia clinică şi a LCR, reducerea progresivă a dozelor începe după 1-2 săptămâni de tratament, iar întreruperea completă a corticoterapiei după 4-6 săptămâni [3]. În formele severe de MT şi atunci când albuminorahia a avut valori foarte mari la debut corticoterapia trebuie prelungită.
Hidrocefalia necesită deseori instituirea şuntului ventriculo-peritoneal.

7.3. Tratamentul simptomatic

Tratamentul simptomatic cuprinde: controlul febrei cu antitermice, al durerii cu antialgice, al vărsăturilor cu antiemetice, al convulsiilor cu anti-convulsivante etc.

7.4. Tratamentul igieno-dietetic

Tratamentul igieno-dietetic constă în: spitalizare, izolare, repaus la pat, evitarea expunerii la suprainfecţii, dietă adaptată toleranţei digestive.

8. EVOLUŢIE. COMPLICAŢII. PROGNOSTIC

Complicaţiile MT sunt similare cu cele din meningitele bacteriene, însă frecvenţa şi severitatea acestora este mult mai mare la pacienţii cu MT. Complicaţiile MT sunt [12]:

- Hidrocefalie
- Secreţia inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) cu hiponatremie
- Accidente vasculare cerebrale

- Tulburări senzoriale (cecitate, surditate, disestezii, etc)
- Tulburări motorii (pareze, paralizii, etc)
- Comițialitate
- Tulburări de comportament
- Dificultăți de învățare
- Dificultăți de limbaj
- Migrene

Un studiu retrospectiv al unei echipe din Aukland, Noua Zeelandă ce a inclus 104 pacienți a concluzionat că 81 (78%) dintre aceştia au prezentat cel puțin o complicație. Cele mai frecvente complicații au fost: hiponatremia (49%), hidrocefalia (42%), accidentele vasculare cerebrale (33%), paraliziile de nervi cranieni (29%), crizele epileptice (28%), diabetul insipid (6%), tuberculoamele (3%), mieloradiculopatiile (3%). Au decedat 23 (22%) de pacienți. Au rămas cu dizabilități severe 14 pacienți (13%) iar 12 pacienți cu dizabilități semnificative [15).

Prognosticul în ceea ce priveşte frecvența şi gravitatea sechelelor şi mortalitatea este condiționat de rapiditatea instituirii terapiei anti-TB adecvate. Se estimează că în MT, media mortalității este de 20% [16].

9. PROFILAXIA

Profilaxia TBC neuromeningee este similară cu profilaxia celorlalte localizări ale acestei infecții. Vaccinarea BCG a dovedit în timp eficacitatea în scăderea incidenței tuberculozei neuromeningee la subiecții vaccinați în copilărie.

Prevenția tuberculozei neuromeningee se bazează pe diagnosticul şi tratamentul precoce al altor forme de tuberculoză, precum şi pe identificarea activă şi tratamentul adecvat al cazurilor secundare din anturajul unui caz index.

Bibliografie

[1]. Al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neurotuberculosis: a review. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94 Suppl:S30-3. Review.

[2]. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2013. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA 2014.

[3]. Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG. Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth edition. 2014. Saunders.

[4]. World Health Organization. Global Tuberculosis Database. Disponibil la http://www.who.int/research/en/; Accesat Ianuarie 2018.

[5]. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of Central Nervous System Tuberculosis. Current molecular medicine. 2009;9(2):94-99.

[6]. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. Radiol Clin North Am. 1995 Jul;33(4):733-52.

[7]. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2004;350:2060-2067.

[8]. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. Med Clin North Am. 1993;77:1205-1217.

[9]. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. J Infect. 2000 Jul;41(1):61-8.

[10]. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis. 1993 Dec;17(6):987-94

[11]. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. Am Rev Respir Dis. 1967 Apr;95(4):670-3

[12]. Udani PM, Dastur DK. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. Clinical features and pathological correlations. J Neurol Sci. 1970 Jun;10(6):541-61.

[13]. Alarcón F, Moreira J, Rivera J, Salinas R, Dueñas G, Van den Ende J. Tuberculous meningitis: do modern diagnostic tools offer better prognosis prediction? Indian J Tuberc. 2013 Jan;60(1):5-14

[14]. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. JAMA. 1979 Jan 19;241(3):264-8.

[15]. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. J Clin Neurosci. 2010 Sep;17(9):1114-8.

[16]. E. Pilly. Maladies infectieusses et tropicales. Edition 26, 2018. Cap. 85. Tuberculose, pag 397-403.

Capitolul 25. MENINGITELE FUNGICE

As. Univ. Dr. Mihaela Florentina Zaharia

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Conform definiţiei de caz stabilită prin consens internaţional, meningita fungică (MF) face parte din grupul infecţiilor fungice invazive (IFI) [1].
Meningita fungică (MF) se încadrează în definiţia generală a meningitei, cu menţiunea că infecţia fungică afectează în majoritatea cazurilor atât meningele cât şi parenchimul cerebral, astfel încât ar fi mai adecvat termenul de meningoencefalită fungică.
O altă particularitate a MF este aceea că ele survin în majoritatea cazurilor la pacienţi cu imunodepresie celulară (infecţie HIV/SIDA, boli maligne aflate sub chimioterapie, după transplante medulare sau de organe solide, etc).

2. ETIOLOGIE

Fungii cei mai des implicaţi în etiologia meningitelor sunt [2]:
- *Criptococcus spp* (în special *C. neoformans*)
- *Candida* spp (în special *C. albicans*)
- *Aspergillus* spp (în special *A.*niger)
- *Coccidioidomycosis*
- *Blastomycosis*
- *Histoplasma capsulatum*

3. EPIDEMIOLOGIE

MF survin de obicei la pacienţii cu imunosupresie înnăscută sau dobândită.
Pacienţii aflaţi la risc pentru MF sunt pacienţii cu: infecţie HIV/SIDA (CD4 ≤100 cel/mmc), transplante medulare şi de organe solide, hemopatii maligne şi alte boli maligne aflate sub chimioterapie, tratamente imunosupresoare, corticoterapia cu durată mai mare de 10 zile, ciroză hepatică, boală renală cronică terminală, diabet zaharat dezechilibrat, spitalizare îndelungată în secţie de ATI, istoric de proceduri invazive spinale (infiltraţii cu glucocorticoizi sau prezenţa şunturilor la nivelul sistemului ventricular cerebral) [1, 2, 3, 4, 5, 6].
MF nu are o distribuţie sezonieră, însă este esenţială efectuarea unei anamneze detaliate şi complete deoarece există zone endemice pentru anumite infecţii fungice.
Cryptoccocus spp (în special C. *neoformans* dar şi C. *gatii*) este un fung încapsulat, ce se găseşte în solul sau vegetaţia contaminată cu excremente de porumbei şi alte păsări, calea de transmitere fiind respiratorie. C. *neoformans* nu se transmite de la om la om [2, 7].
Candida albicans este un fung comensal ce poate coloniza pielea, tractul digestiv şi vaginul. Există nişte factori de risc pentru infecţiile cu *Candida non-albicans:* tratamentul anterior cu fluconazol favorizează infecţia cu *C.glabrata*, în timp ce dializa şi cateterele venoase centrale pot predispune la infecţia cu *C. parapsilosis* etc [2, 8, 9].
Aspergillus spp este un fung filamentos care se găseşte în sol, şantiere de construcţii, ghivece cu plante sau în încăperile cu atmosfera umedă. De aceea este esenţial ca pacienţii imunodeprimaţi să evite expunerea la aceste situaţii [2, 10, 11].
Coccidioides, Blastomyces, Histoplasma capsulatum sunt agenţi fungici asociaţi cu călătoriile în zonele endemice, contaminarea făcându-se pe cale respiratorie, plecând de la spori aflaţi în sol.
- *Coccidioides* este un fung dismorfic, cu o distribuţie geografică cunoscută: *C. immitis* este frecvent întâlnit în California, în timp ce *C. posadasii* este frecvent izolat în Arizona, Texas, America Centrala şi de Sud.
- *Blatomyces* este un fung dismorfic răspândit în nordul SUA şi Canada.
- *Histoplasma capsulatum* este întâlnită în zonele temperate din întreaga lume, însă există nişte zone endemice: Mississippi, Ohio, St. Lawrence River Valleys, insulele Caraibe, Sudul Mexicului, zone din America centrală şi de Sud, Africa şi Asia. [2].

4. PATOGENIE

Infecția fungică apare atunci când mecanismele de apărare ale gazdei sunt depășite de virulența agenților patogeni fungici. Mecanismele de apărare împotriva fungilor sunt reprezentate de barierele anatomice (tegumente și mucoase) și de imunitatea înnăscută și dobândită.
Durata incubației rămâne necunoscută, deoarece unii fungi pot coloniza tractul respirator și devin patogeni în momentul instalării imunosupresiei.

5. TABLOUL CLINIC

Infecția fungică poate determina 2 forme distincte de meningită: *meningita cronică* - în care evoluția clinică este de lungă durată și *meningita aseptică* - în care culturile din LCR rămân negative [2].
Meningita fungică cronică are un debut insidios, pe parcursul a peste patru săptămâni. Simptomatologia include cefalee, vărsături, astenie fizică și inconstant febră, cu mențiunea că în MF febra poate lipsi. Simptomatologia poate fi în platou, poate fi fluctuantă sau se poate agrava progresiv. În MF redoarea de ceafă este discretă sau chiar absentă, spre deosebire de meningitele bacteriene și meningita TBC unde redoarea de ceafă este intensă.
Este esențială efectuarea unei anamneze minuțioase pentru a decela existența unei evoluții clinice insidioase, fruste, cu durată de câteva săptămâni sau chiar luni [12, 13], care precede de obicei apariția sindromului meningian.
Simptomatologia unei meningite cronice poate debuta uneori cu tulburări de concentrare și de memorie, care de obicei sunt observate de familie și anturaj. Când meningita cronică este complicată cu hidrocefalie pot fi prezente și tulburări compatibile cu demența. Printre manifestări clinice tardive ale meningitei cronice se numără tulburările de vedere, diplopia, paraliziile de nervi cranieni, confuzia. În formele severe, cu evoluția îndelungă, pacientul poate prezenta edem cerebral, manifestat clinic prin deficit motor, reflexe osteotendinoase vii, Babinski pozitiv, comă și chiar respirație Cheyne-Stokes [2].
Cele mai frecvente acuze ale pacientului sunt cefaleea, astenia, apatie, pierdere ponderală, tulburările de memorie, confuzia, paralizii de nervi cranieni, tulburări de auz.
Pacientul cu meningită cronică poate avea o simptomatologie discretă, în afebrilitate, cu examen clinic normal, ceea ce poate întârzia stabilirea diagnosticului. Uneori apar transpirații nocturne, leziuni cutanate ce pot fi biopsiate (criptococcoza, coccidioidomicoză, blastomicoză, aspergiloză, sporotricoză) sau tusea seacă [2].

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Ca în orice boală infecțioasă diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice, clinice, date de laborator (nespecifice și specifice) și pe date paraclinice.

6.1. Diagnosticul epidemiologic
Diagnosticul epidemiologic se bazează pe identificarea factorilor de risc specifici fiecărui fung (menționați anterior la subcapitolul *Epidemiologie)*. De asemenea vor fi identificate călătoriile în zone endemice sau expunerea la diverse căi de contaminare.

6.2. Diagnosticul clinic
Diagnosticul clinic se bazează pe simptomatologia menționată la capitolul *Tabloul clinic*, însă simptomatologia este nespecifică și nu orientează diagnosticul etiologic.

6.3. Diagnosticul de laborator
Diagnosticul de laborator în meningita fungică necesită teste numeroase și complexe: analize uzuale, teste serologice, biopsii cutanate, biopsii ganglionare, teste de biologie moleculară. Sunt necesare puncții lombare repetate cu analiza LCR-ului pentru etiologia bacteriană, virală, fungică și mycobacteriană, deoarece diagnosticul diferențial este vast.

6.3.1. Diagnosticul de laborator nespecific
Analizele uzuale sunt obligatorii, însă în MF ele pot fi normale. Trebuie efectuate hemoleucograma, testele sindromului inflamator biologic, procalcitonina, testele pentru evaluarea funcției renale si hepatice, testele pentru evaluarea coagulării, gazometria și evaluarea echilibrului acido-bazic. Este obligatorie efectuarea serologiei HIV, iar la pacienții seropozitivi HIV trebuie efectuate încărcătura virală și numărătoarea

limfocitelor CD4. De asemenea se vor doza proteinele serice şi albumina serică în vederea aprecierii statusului de malnutriţie protein-calorică (factor de risc pentru MF ce poate fi corectat).
La pacienţii aflaţi sub tratament imunosupresor se va determina concentraţia serică a imunosupresoarelor.

6.3.2. Diagnosticul de laborator specific

6.3.2.1. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR)
Analiza LCR extras prin puncţie lombară (PL) este obligatorie şi esenţială pentru diagnosticul MF. La pacienţii cu sindrom clinic de hipertensiune intracraniană, PL trebuie temporizată în vederea efectuării unei CT cerebrale, pentru a exclude riscul de angajare în momentul efectuării PL [2].
Trebuie menţionat că 25-30% dintre pacienţii cu infecţie HIV, la care cultura din LCR este pozitivă pentru *Cryptoccus* spp au LCR cu aspect normal citologic şi biochimic [20, 21].

Particularităţile modificărilor LCR din meningita fungică sunt:
- LCR este clar sau uşor opalescent
- *Reacţia Pandy* discret pozitivă (+ sau ++)
- *Pleiocitoză limfomonocitară redusă* (0 - 200 celule/mmc). De obicei numărul de celule nucleate ete ≤ 50 celule/mmc, mai ales în cazul criptococozei sau candidozei de la pacienţii cu infecţie HIV sau de la pacienţii cu imunosupresie severă non-HIV. Excepţie fac MF cu fungi dismorfici, la care pleiocitoza se poate ridica la câteva sute sau mii de cellule / mmc [2].
- *Proteinorahia* poate fi normală la debutul MF, urmând să crească ulterior, fără a atinge valori mari, motiv pentru care este esenţială repetarea PL [15].
- *Glicorahia* poate fi uşor scăzută, dar deseori este normală. [16-19].
- *Frotiurile colorte cu Tuş de China* pot evidenţia criptococcul în 60-80% din cazurile de meningită criptococozică la pacienţi seropozitivi HIV [22] şi în 50% din cazurile de meningită criptococozică la pacienţii seronegativi HIV [23, 24]. Capsula criptococului este cea care se colorează cu Tuş de China.
- *Culturile efectuate din LCR* pe medii de cultură uzuale au o rată redusă de pozitivare pentru fungi, fiind necesară utilizarea de medii specifice pentru fungi (mediul *Sabouraud*)
    - În meningita *candidozică* rata de pozitivare a culturii din LCR pe mediu Sabouraud este de 80% dacă pacientul nu a primit tratament antifungic înaintea puncţiei lombare. Este necesară însămânţarea unei cantităţi mari de LCR şi repetarea PL, deoarece numai în 44% din cazuri cultura se pozitivează de la prima PL [25, 26]. O cultură din LCR pozitivă cu *Candida* nu trebuie considerată niciodată contaminare, mai ales la pacienţii imunosupresaţi. Acest lucru este valabil inclusiv în situaţia în care a fost identificat în LCR şi un alt agent patogen, deoarece la pacienţii imunodeprimaţi, infecţia fungică este deseori asociată cu alte infecţii [23].
    - În meningita *criptococozică* la pacienţii HIV negativi, rata de pozitivare a culturii LCR poate ajunge la 90% dacă se însămânţează cel puţin 3-5 ml LCR, aceasta putând creşte prin însămânţarea a 15 ml LCR [23, 27]. Cultura se pozitivează de obicei după un interval de 2-7 zile [28], însă la pacienţii cu simptomatologie frustră se poate pozitiva şi în a doua săptămână de incubaţie [29].
    - În restul meningitelor fungice rata de pozitivare a culturii din LCR este mult mai mică, fiind necesare însămânţări repetate.
- *Identificarea unor markeri fungici în LCR*: o serie de antigene fungice şi de anticorpi specifici pot fi identificaţi în LCR, fapt care poate ajuta la stabilirea diagnosticului etiologic al MF.
    - *Antigenul cryptococcic*: detecţia lui în LCR are o sensibilitate de 93-100% şi o specificitate de 93-98% [30]. Pozitivarea acestuia în prezenţa factorilor de risc pentru infecţie fungică confirmă diagnosticul de cryptococcoză şi impune iniţierea tratamentului antifungic [28].
    - *Antigenul galactomannan*: prezenţa lui în LCR sugerează infecţie cu *Aspergillus* spp, dar nu poate încadra infecţia fungică decât în categoria de infecţie fungică probabilă.
    - *Antigenul panfungic 1,3-B-D glucane* în LCR este standardizat numai pentru ser [31-33]. Există studii în derulare prin care este evaluată valoarea diagnostică a acestui antigen panfungic în LCR.
    - *Antigenul de Histoplasma:* unii pacienţi cu meningită cu *Histoplasma capsulatum* nu au titru de Ac specifici detectabili în ser, dar pozitivitatea antigenului histoplasma sau a Ac specifici la nivelul LCR [34, 35] poate sugera diagnosticul.
    - *Anticorpii specifici de tip Ig M / IgG anti-coccidioidomycosis* în LCR au o specificitate apropiată de cea a culturii [36].
- *Teste de biologie moleculară* din LCR
    - Deşi nu sunt incluse încă în criteriile de diagnostic pentru infecţia fungică invazivă, nefiind încă standardizate, testele de biologie moleculară ajută în orientarea diagnosticului etiologic. Dintre

testele PCR disponibile amintim PCR pentru *Candida* spp, *Cryptococcus* spp, *Histoplasma capsulatum*, *Apergillus* spp, *Coccidioides*.

- Testele PCR pot fi folosite şi în elucidarea diagnosticului diferenţial: putându-se efectua PCR *mycobacterium tuberculosis*, PCR *mycobacterium* non-*tuberculosis* (ex complex *avium*), PCR *Listeria monocytogenes*.

6.3.2.2 Analize specifice infecţiilor fungice efectuate din alte prelevate decât LCR

- *Culturi pe medii specifice din alte produse patologice*: hemoculturi din sânge periferic, uroculturi, leziuni cutanate sau mucoase, biopsii tisulare, lavaj bronhioloalveolar (LBA) - atunci când există şi o afectare pulmonară.
- *Identificarea de markeri fungici în ser, LBA sau urină*
  - Antigen galactomannan, beta-D-glucan (antigen panfungic), Ag histoplasma, Ag coccidiomiccosis, Ag cryptococic.
  - Antigenul cryptococic în ser poate fi pozitiv înainte de apariţia manifestărilor neurologice, putând fi folosit ca un test de screening pentru populaţia aflată la risc [37, 38]. Titrul Ag cryptococcic se corelează cu prognosticul şi evoluţia bolii [39].
  - Din LBA poate fi identificat antigenul galactomanan (metodă standardizată).
  - Din urină se pot identifica: Antigen cryptococcic si Antigen de histoplasma.
- *Metode de biologie moleculară:* se pot efectua teste de biologie moleculară şi din alte produse patologice decât LCR: LBA (dacă există o minimă afectare pulmonară), sânge sau urină.

6.3.3. Diagnosticul imagistic

În majoritatea cazurilor de MF, tomografia cerebrală (CT) este normală, neputând detecta microabcese sau semne minime de ventriculită [25, 42].

CT cerebrală este utilă în MF, putând ajuta la confirmarea sau infirmarea contraindicaţiilor puncţiei lombare, precum şi la evidenţierea unor complicaţii, cum ar fi hidrocefalie internă activă, care este mai frecventă şi mai precoce la pacienţii cu derivaţii ventriculo-peritoneale infectate [40, 41].

Rezonanţa magnetică cerebrală (RMN) poate detecta mai precoce şi mai eficient microabcesele, care apar de obicei ca leziuni mici, multiple cu priza de contrast periferică inelară.

Prin imagistica cerebrală pot fi evidenţiate infarcte cerebrale sau anevrisme vasculare micotice, care sunt întâlnite frecvent în infecţiile fungice invazive [43, 44].

7. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial în MF este dificil şi vast, deoarece pacienţii sunt imunodeprimaţi şi au factori de risc multipli [2].

Diagnosticul diferenţial al MF se realizează în primul rând cu alte cauze de meningite cronice sau aseptice:

- *Meningita tuberculoasă*
- Neurosifilis
- Neuroborelioza
- Meningita cu *Tropheryma whipplei*
- Meningita cu *Nocardia (* Nocardioza*)* sau *Actinomyces (*Actinomicoza*)*
- Meningita parazitară: meningita granulomatoasă cu *Achantamoeba*, meningita cu *Angiostrongylus cantonensis*, *Taenia solium, Toxoplasma gondi*
- Meningitele bacteriene post-intervenţii chirurgicale
- Meningitele din bolile autoimune: sarcoidoza, Behcet, etc
- Meningitele neoplazice şi paraneoplazice
- Meningitele virale: primoinfecţia HIV, HSV1, meningita recurenta Mollaret"(HSV2), meningita cu virusul choriomeningitic (virusul Armstrong), meningitele cu virusurile West Nile, CMV, HHV6, VZV.

În a 2-a etapă meningitele fungice la imunodeprimaţi trebuie diferenţiate între ele, prin utilizarea testelor de diagnostic specifice fiecărui fung.

8. TRATAMENT

Tratamentele patogenic, simptomatic, igienodietetic şi al complicaţiilor sunt similare cu cele din meningitele bacteriene, virale şi TBC, cu excepţia recomandării generale de a nu administra corticoterapie în MF, decât în cazuri excepţionale.

Tratamentul etiologic

Pentru tratamentul etiologic al MF sunt disponibile numai 2 clase de antifungice, respectiv cele care penetrează în LCR: azolii (fluconazol şi voriconazol) şi polienele (amphotericina B). În plus se mai utilizează 5-Flucitosina (pirimidină) ca adjuvant al tratamentului cu Amphotericina B.

- **Clasa Azoliilor:**

În tratamentul MF sunt utilizaţi fluconazolul şi voriconazolul. Posaconazolul şi isavuconazolul nu au încă studii suficiente, iar concentraţiile atinse în LCR sunt suboptimale.

- ***Fluconazolul*** (FLU) are o excelentă penetrare în LCR şi este activ împotriva *cryptococcului* şi a majorităţii speciilor de Candida implicate în infecţiile SNC [45]. Acesta poate fi folosit în monoterapie sau în asociere cu Flucitosina [46-49].
  Dozele de FLU recomandate în MF sunt mai mari decât cele uzuale, variind între 400 -1200 mg/zi, dacă funcţia renală este normală. De obicei FLU este utilizat ca terapie de consolidare, terapia de atac fiind reprezentată de amphotericina B în asociere cu flucytosina [48, 50]. FLU are o bună biodisponibilitate, administrare orală fiind adecvată la majoritatea pacienţilor, excepţie făcând pacienţii comatoşi. Calea de administrare intravenoasă este recomandată pentru pacienţii cu forme severe de boală (pacienţi critici, comatoşi), pacienţii cu toleranţă digestivă redusă, pacienţii cu absorbţie digestivă deficitară.
- ***Voriconazolul*** (VOR) este antifungicul care realizează cele mai înalte concentraţii în LCR. VOR are un spectru antifungic mai larg decât al FLU, fiind activ şi pe *Candida krusei* si *Candida glabrata,* specii care pot fi rezistente la FLU. VOR poate fi utilizat pentru aceste 2 specii de Candida numai după obţinerea antifungigramei şi de preferinţă ca tratament de consolidare şi nu ca tratament de atac. În plus VOR este activ pe *Aspergillus* spp, împotriva căruia FLU nu are eficacitate, motiv pentru care pentru această infecţie VOR este de primă intenţie [49-51]. El are atât formă de administrare orală, cât şi intravenoasă.

- **Clasa Polienelor:**
  - ***Amphotericina B liposomala (AmBisome)*** este antifungicul de elecţie deoarece realizează concentraţii superioare în ţesutul cerebral comparativ cu celelalte forme de amphotericina B (*Amphotericina B complex lipidic* şi *Amphotericina B deoxycholate*) şi are spectrul antifungic cel mai larg. În plus forma liposomală are efecte secundare mai puţin frecvente şi mai puţin severe faţă de celelalte două forme disponibile. Doza de *Amphotericina B liposomală* este de 5 mg/kg/zi intravenos, de preferinţă în asociere cu **Flucytosina** 25 mg/kg la 6 ore (administrată pe cale orală) la pacienţi cu funcţie renală normală [50, 52]. Ea are potenţial nefrotoxic, este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă renală severă, iar dozele trebuie ajustate în funcţie de clearance-ul la creatinină.
    Atât în meningita cryptococozică cât şi în meningita cu *Candida* spp, se recomandă ca tratamentul de inducţie (de atac) să se facă cu *Amphotericina B liposomală +/- Flucytosină* timp de 10-14 zile sau până la ameliorarea clinică a pacientului şi până la negativarea culturilor din LCR [2]. Pentru tratamentul de întreţinere se recomandă azoli (FLU, VOR).
    Monitorizarea concentraţiei serice de flucytosine poate preveni efectele secundare ale acesteia în special toxicitatea medulară, care apare mai frecvent la pacienţii cu afectare renală. Dacă nu se poate efectua evaluarea concentraţiei serice de vârf a flucytosinei, se recomandă adaptarea dozei în funcţie de rata de filtrare glomerulară şi monitorizarea riguroasă a hemogramei [2].

De menţionat că antifungicele din clasa echinocandinelor (caspofungin, micafungin şi anidulafungin) nu realizează concentraţii eficiente în LCR [52], motiv pentru care ele nu sunt recomandate în infecţiile fungice ale SNC [53, 54].

9. EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

MF are o mortalitate mai mare decât meningita bacteriană, deoarece pacientul cu MF are de obicei numeroase copatologii şi comedicaţii, precum şi un grad moderat sau sever de imunosupresie înnăscută sau dobândită.

Complicaţiile meningitelor fungice sunt similare cu complicaţiile meningitei bacteriene cu menţiunea că în meningitele fungice se întâlneşte mai frecvent hidrocefalie internă activă, motiv pentru care este obligatorie monitorizarea presiunii LCR şi controlul strict al acesteia (prin montarea de şunt ventricular extern sau prin puncţii lombare repetate).

10. PROFILAXIE

În funcție de cauza imunosupresiei se încearcă corectarea cauzei (atunci când este posibil) sau scăderea gradului de imunosupresie. În anumite cazuri selectate de imunosupresie severă prin hemopatii maligne se recomandă profilaxia infecțiilor fungice invazive prin utilizarea azolilor (posaconazol, voriconazol).

Bibliografie

[1]. Ben De Pauw et all, Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group', Clinical Infectious Diseases, Volume 46, Issue 12, 15 June 2008

[2]. Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseasesş Eighth Edition. Elsevier 2015, Chapter 90

[3]. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, et al. Early prediction of Candida glabrata fungemia in nonneutropenic critically ill patients. Crit Care Med 2010; 38:826.

[4]. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. Crit Care Med 2008; 36:2034.

[5]. Macher AM. Iatrogenic fungal meningitis. Ann Intern Med 2013; 158:364.

[6]. Kerkering TM, Grifasi ML, Baffoe-Bonnie AW, et al. Early clinical observations in prospectively followed patients with fungal meningitis related to contaminated epidural steroid injections. Ann Intern Med 2013; 158:154.

[7]. Sharon Chen, Kieren A Marr, Tania C Sorrell. Cryptococcus gattii infection: Microbiology, epidemiology, and pathogenesis, June 2019, UPTODATE, URL -and- https://www.uptodate.com/contents/cryptococcus-gattii-infection-microbiology-epidemiology-and-pathogenesis?search=meningitis&topicRef=2447&source=see_link#references

[8]. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis 2005; 41:1455.

[9]. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. Crit Care Med 2008; 36:1993.

[10]. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 2006; 91:1068.

[11]. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. Mycopathologia 2009; 168:299.

[12]. Tan TQ. Chronic meningitis. Semin Pediatr Infect Dis 2003; 14:131.

[13]. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E. Chronic meningitis. J Neurol 2009; 256:168.

[14]. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2007; 45:26.

[15]. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. Clin Infect Dis 2000; 31:458.

[16]. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. Am J Transplant 2002; 2:575.

[17]. Shaariah W, Morad Z, Suleiman AB. Cryptococcosis in renal transplant recipients. Transplant Proc 1992; 24:1898.

[18]. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. J Infect Dis 2007; 195:756.

[19]. Shaunak S, Schell WA, Perfect JR. Cryptococcal meningitis with normal cerebrospinal fluid. J Infect Dis 1989; 160:912.

[20]. Darras-Joly C, Chevret S, Wolff M, et al. Cryptococcus neoformans infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 23:369.

[21]. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997; 39:323.

[22]. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Accessed on August 08, 2017).

[23]. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987; 317:334.

[24]. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 1974; 80:176.

[25]. Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Corral O, et al. The central nervous system and infection by Candida species. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37:169.

[26]. Cohen-Wolkowiez M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal Candida meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. J Perinatol 2007; 27:97.
[27]. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1992; 326:83.
[28]. Gary M Cox, MDJohn R Perfect, MD," Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in HIV-infected patients", Uptodate, June 14, 2018
[29]. Mandell et al, ed 8, 2015 Chapter 90, Chronic meningitis, Cryptococcus meninigitis
[30]. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, et al. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. J Clin Microbiol 1994; 32:1680.
[31]. Litvintseva AP, Lindsley MD, Gade L, et al. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. Clin Infect Dis 2014; 58:622.
[32]. Lyons JL, Roos KL, Marr KA, et al. Cerebrospinal fluid (1,3)-β-D-glucan detection as an aid for diagnosis of iatrogenic fungal meningitis. J Clin Microbiol 2013; 51:1285.
[33]. Lyons JL, Erkkinen MG, Vodopivec I. Cerebrospinal fluid (1,3)-β-D-glucan in isolated Candida meningitis. Clin Infect Dis 2015; 60:161.
[34]. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B. Histoplasma capsulatum infections of the central nervous system. A clinical review. Medicine (Baltimore) 1990; 69:244.
[35]. Bloch KC, Myint T, Raymond-Guillen L, et al. Improvement in Diagnosis of Histoplasma Meningitis by Combined Testing for Histoplasma Antigen and Immunoglobulin G and Immunoglobulin M Anti-Histoplasma Antibody in Cerebrospinal Fluid. Clin Infect Dis 2018; 66:89.
[36]. Carol A Kauffman, MD, " Coccidioidal meningitis", UptoDate, July 05, 2017
[37]. Micol R, Lortholary O, Sar B, et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45:555.
[38]. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, et al. High Cryptococcal Antigen Titers in Blood Are Predictive of Subclinical Cryptococcal Meningitis Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Clin Infect Dis 2018; 66:686.
[39]. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1994; 18:789.
[40]. Sánchez-Portocarrero J, Martín-Rabadán P, Saldaña CJ, Pérez-Cecilia E. Candida cerebrospinal fluid shunt infection. Report of two new cases and review of the literature. Diagn Microbiol Infect Dis 1994; 20:33.
[41]. Chiou CC, Wong TT, Lin HH, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. Clin Infect Dis 1994; 19:1049.
[42]. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, et al. Candidal meningitis in children with cancer. Clin Infect Dis 2000; 31:451.
[43]. Qu J, Zhou T, Zhong C, et al. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. BMC Infect Dis 2017; 17:51.
[44]. Einsiedel L, Gordon DL, Dyer JR. Paradoxical inflammatory reaction during treatment of Cryptococcus neoformans var. gattii meningitis in an HIV-seronegative woman. Clin Infect Dis 2004; 39:e78.
[45]. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36:630.
[46]. Chiou CC, Wong TT, Lin HH, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. Clin Infect Dis 1994; 19:1049.
[47]. Cruciani M, Di Perri G, Molesini M, et al. Use of fluconazole in the treatment of Candida albicans hydrocephalus shunt infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:957.
[48]. Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. Clin Infect Dis 1994; 19:60.
[49]. Epelbaum S, Laurent C, Morin G, et al. Failure of fluconazole treatment in Candida meningitis. J Pediatr 1993; 123:168.
[50]. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e1.
[51]. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis 2005; 5:775.
[52]. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental Candida albicans infection of the central nervous system. J Infect Dis 2000; 182:274.
[53]. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. Clin Infect Dis 2003; 36:1445.
[54]. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous Candida meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. J Infect Dis 2008; 197:163.
[55]. Warn PA, Livermore J, Howard S, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous Candida meningoencephalitis: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:708.

Capitolul 26. ABCESELE CEREBRALE

Şef de lucrări Dr. George Gherlan

1. INTRODUCERE

Abcesele intracraniene sunt infecţii rare, dar deseori ameninţătoare de viaţă. Acest termen include atât abcesele intracerebrale, cât şi pe cele subdurale şi extradurale. Termenul de "abces cerebral" se referă strict la colecţiile purulente localizate în interiorul creierului, delimitate de o capsulă bine vascularizată [1].
Abcesele cerebrale (AC) se pot produce fie prin contiguitate de la un focar septic din sfera ORL (otită medie supurată, abcese dentare, mastoidită, sinuzită), fie prin diseminare hematogenă de la un focar septic aflat la distanţă, fie prin inoculare directă posttraumatică sau iatrogenă. AC apar relativ rar ca şi complicaţie a unei meningite acute bacteriene. Sursa de infecţie rămâne neidentificată în cel puţin 15% dintre cazuri [2].

2. EPIDEMIOLOGIE

În SUA, înainte de pandemia HIV se înregistrau anual între 1.500 – 2.500 de cazuri de AC, astfel încât la 10.000 de internări, o internare se datora abceselor cerebrale [2]. Incidenţa AC la pacienţii infectaţi HIV este semnificativ mai mare, astfel încât per ansamblu, incidenţa AC a crescut în ultimii ani, iar în acest context se remarcă şi o creştere a incidenţei abceselor cerebrale cauzate de fungi [3]. Se observă o incidenţă mai mare a AC la sexul masculin, atât la copii cât şi la adulţi, raportul M/F variind între 2:1 şi 3:1 [1].
Mortalitatea în AC era de 100% până la finele anilor 1800, când s-au introdus primele tehnici neurochirurgicale cu oarecare eficienţă. Actualmente, mortalitatea cauzată de AC a scăzut sub 5-15% ca urmare a următoarelor progrese înregistrate în medicină: accesul la tehnici performante de diagnostic (CT, RMN), dezvoltarea unor tehnici neurochirurgicale moderne şi eficiente, accesul la antibiotice sau combinaţii de antibiotice eficiente şi cu penetrare bună în SNC [1]. Mortalitatea rămâne în continuare ridicată în caz de ruptură a abceselor cerebrale în ventriculi. Incidenţa sechelelor neurologice după AC variază între 20-79%, depinzând de rapiditatea diagnosticului şi de promptitudinea instituirii antibioticoterapiei adecvate [4].

3. ETIOLOGIE

3.1. Abcesele cerebrale bacteriene

AC au deseori etiologie multiplă, putând fi produse de 2 sau mai multe bacterii, de obicei asocieri de bacterii aerobe şi anaerobe. Bacteriile cele mai frecvent implicate în AC sunt prezentate mai jos.

- **Streptococii** sunt cel mai frecvent implicaţi în AC. Dintre streptococi, cei mai des implicaţi în AC sunt *Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus* şi *Streptococcus intermedius*, care populează în mod normal cavitatea bucală, apendicele şi tractul genital feminin.
- ***Staphylococcus aureus*** este implicat în 10-20% din cazurile de AC, mai ales atunci când mecanismul producerii este post-neurochirurgical, post-traumatic sau la pacienţii cu endocardită infecţioasă stafilococică.
- **Bacteriile anaerobe** din genurile *Bacteroides* şi *Prevotella* sunt implicate în 20-40% din cazurile de AC, de obicei în asociere cu bacterii aerobe.
- **BGN enterici** (*Proteus spp, E. Coli, Klebsiella spp.* sau *Pseudomonas spp)* sunt implicaţi în 23-33% din cazurile de AC, mai ales atunci când originea lor este otică, precum şi la pacienţii cu sepsis cu BGN, la cei cu intervenţii neurochirurgicale si la cei imunocompromişi.
- ***Haemophilus Influenzae, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes*** sunt frecvent implicaţi în producerea meningitelor bacteriene, dar produc rareori abcese cerebrale, acestea fiind observate mai ales la pacienţii imunodeprimaţi.
- ***Citrobacter koseri, Proteus spp, Serratia spp, Enterobacter spp*** produc rar meningite, dar atunci când acestea apar, sunt însoţite de AC în 75% din cazuri.
- **Mycobacteriile tuberculoase şi non-tuberculoase** sunt din ce în ce mai frecvent implicate în etiologia AC. [1]

Agentul etiologic al AC poate fi suspectat în funcție de condițiile predispozante și de localizarea focarului infecțios primar (tabelul 1).

Tabelul 1. Etiologia probabilă a abceselor cerebrale în funcție de condiția predispozantă și de focarul infecțios primar [1]

Condiție predispozantă/focar infecțios	Etiologia probabilă
Otită medie sau otomastoidită	Streptococci (aerobi sau anaerobi), *Bacteroides spp, Prevotella, Enterobacteriacee.*
Sinuzită (frontoetmoidală sau sfenoidală)	Streptococi, *Bacteroides, Enterobacteriacee*, Stafilococ auriu, *Haemophilus*
Infecții dentare	Fusobacterii, *Prevotella, Actynomices, Bacteroides,* streptococi
Traumatisme sau intervenții neurochirurgicale	Staf. aureus , Streptococi, *Enterobacteriacee, Clostridium spp.*
Abcese pulmonare, empieme, bronșiectazii	*Fusobacterium, Actinomyces, Bacteroides, Prevotella spp.*, Streptococi, *Nocardia spp.*
Endocardită bacteriană	Staf. aureus, Streptococi
Malformații cardiace congenitale	Streptococi, *Haemophilus spp.*
Neutropenie	BGN aerobi, *Aspergillus spp. Mucorales, Candida spp., Scedosporium spp.*
Transplant	*Aspergillus spp, Candida spp., Mucorales, Scedosporium spp, Enterobacteriaceae, Nocardia spp., Toxoplasma gondii*
Infecție HIV	*Toxoplasma gondii, Nocardia spp, Mycobacterium spp, Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans*

3.2. Abcesele cerebrale fungice

Creșterea incidenței AC de etiologie fungică poate fi pusă pe seama utilizării excesive a antibioticelor cu spectru larg, a utilizării extensive a terapiilor imunosupresoare, precum și pe seama creșterii incidenței infecției HIV. Fungii cei mai frecvent implicați în AC sunt descriși mai jos.

- Speciile de *Candida* sunt cel mai frecvent implicate în etiologia AC fungice. Factorii predispozanți pentru dezvoltarea abceselor cu *Candida* sunt: corticoterapia, antibioterapia cu spectru larg, prematuritatea, malignitățile, neutropenia, diabetul zaharat, prezența îndelungată de catetere venoase la pacienții spitalizați.
- Speciile de *Aspergillus* sunt de asemenea frecvent implicate în AC. Se estimează că 10-20% dintre pacienții diagnosticați cu aspergiloză invazivă vor dezvolta și determinări cerebrale pe lângă alte localizări viscerale. Factori de risc pentru aspergiloza invazivă sunt: agranulocitoza, neutropenia, malignitățile hematologice, bolile hepatice cronice, diabetul zaharat, boala Cushing, infecția HIV, consumul de droguri intravenoase.
- *Mucormicoza* este una dintre infecțiile fungice cu evoluția cea mai rapidă și mai distructivă, uneori fulminantă, iar abcesele cerebrale pot apărea ca urmare a extensiei directe a infecției de la un focar din sfera ORL sau prin diseminare hematogenă și mai rar posttraumatic. În 70% din cazuri, mucormicoza survine pe fondul diabetului zaharat.
- Alți fungi care pot produce AC sunt *Scedosporium spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides spp.*, *Histoplasma capsulatum* și *Blastomyces dermatitidis.* [1]

3.3. Abcesele cerebrale parazitare (protozoare și metazoare)

Protozoarele și metazoarele care pot produce AC sunt:

- *Toxoplasma gondii* este protozoarul cel mai des implicat în producerea abceselor cerebrale multiple, fiind afectați cu precădere pacienții imunodeprimați, în special cei cu infecție HIV/SIDA. Incidența acestei infecții depinde de obiceiurile alimentare ale pacientului (în special de cantitatea de carne consumată), de contactul cu pisicile (direct sau indirect), de condițiile climatice și de condițiile de igienă personală și alimentară. Abcesele cerebrale cu toxoplasma gondii survin îndeosebi la pacienți cu infecție HIV/SIDA, dar și la pacienții cu alte cauze de imunosupresie (chimioterapie, malignități, post-transplant). Apariția unor abcese cerebrale multiple la un pacient tânăr, impune efectuarea de urgență a unei serologii HIV, înainte de a se interveni neurochirurgical.
- Alte protozoare și helminți care pot produce abcese cerebrale sunt: *Trypanosoma cruzi, Entamoeba histolytica, Schistosoma spp.* și *Taenia solium.* [1]

4. PATOGENIE

Bacteriile pot invada parenchimul cerebral direct sau pe cale hematogenă. Invazia directă prin contiguitate este responsabilă de producerea a până la 60% dintre abcesele cerebrale [5]. Diseminarea hematogenă produce de obicei abcese cerebrale multiple [6].

Invazia directă se poate produce plecând de la:

- Otita medie acută / subacută şi mastoidita (determinări în lobii temporali şi cerebel)
- Sinuzite frontale sau etmoidale (determinări în lobii frontali)
- Infecţii dentare (mai frecvent determinări în lobii frontali)
- Diverse leziuni traumatice (glonţ, obiecte contondente, etc)
- Intervenţii neurochirurgicale [7]

Diseminarea hematogenă de la focare septice aflate la distanţă:

- Infecţii pulmonare cronice (abcese, empieme, bronşiectazii suprainfectate, fibroza chistică)
- Infecţii cutanate
- Infecţii intraabdominale şi pelvine
- Dilatări esofagiene şi sclerozarea endoscopică a varicelor esofagiene
- Endocardita bacteriană (în 2-4% din cazuri)
- Malformaţii cardiace cianogene [1, 5, 6]

Localizarea abceselor cerebrale în ordinea descrescătoare a frecvenţei este următoarea:

- Lobii frontali sau temporali
- Lobi fronto-parietali
- Lobi parietali
- Cerebel
- Lobi occipitali

În istoria naturală a producerii unui abces cerebral au fost descrise 4 etape:

- *Cerebrita acută precoce* (zilele 1-3 după inoculare), când apare un infiltrat inflamator, cu bacterii vizibile pe frotiuri şi edem perilezional marcat.
- *Cerebrita tardivă* (zilele 4-9 după inoculare), când se produce necroza centrului leziunii cu invazia periferiei de către macrofage şi fibroblaşti.
- *Etapa formării precoce a capsulei* (zilele 10-13 după inoculare), când centrul necrotic scade în dimensiuni şi devine vizibilă capsula din colagen.
- *Etapa formării tardive a capsulei* (după 14 zile de la inoculare), când capsula devine mai groasă şi vascularizată [1]

Bariera hemato-encefalică (BHE) este cea care protejează de obicei foarte eficient creierul de producerea infecţiilor. Atunci când BHE este depăşită, apărarea locală este insuficientă din cauza sărăciei mecanismelor de apărare de la acest nivel, iar un teren imunodeprimat va accentua şi mai mult acest deficit, permiţând infecţiilor să se dezvolte intracerebral.

5. TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale AC pot varia de la indolent la fulminant [1].

Iniţial, manifestările clinice din AC sunt nespecifice, constând într-un sindrom infecţios (febră, frisoane, stare generală influenţată), la care se asociază manifestările clinice ale focarului infecţios de origine (otita, mastoidita, celulita, etc). Din cauza manifestărilor clinice nespecifice, diagnosticul de AC este de obicei întârziat în medie cu 8 zile [5].

Majoritatea manifestărilor clinice şi severitatea acestora nu sunt însă legate de semnele generale ale infecţiei, ci de dimensiunea abcesului şi localizarea acestuia [1].

Cefaleea este simptomul cel mai constant în AC.

Tulburările de conştienţă şi manifestările neurologice de focar (deficite motorii sau senzoriale) sunt ca frecvenţă următoarele manifestări clinice după cefalee (tabelul 2).

Triada clasică "febră, cefalee, semne neurologice de focar" apare în mai puţin de 50% din cazuri [1]. Mai mult decât atât, manifestările clinice pot fi mascate de răspunsul imunitar deficitar al pacienţilor, având în vedere terenul de imunosupresie pe care AC survin frecvent.

Tabelul 2. Frecvența manifestărilor clinice în abcesele cerebrale [1]

Manifestări clinice	Frecvența (%)
Cefalee	49-97 %
Tulburări de conștiență	28-91%
Deficite neurologice focale	23-66%
Febră	32-79%
Triada febră, cefalee, deficite neurologice	Sub 50%
Convulsii	13-35%
Grețuri și/sau vărsături	27-85%
Redoare a cefei	5-41%
Edem papilar	9-51%

Localizarea abceselor la nivel cerebral determină anumite particularități în ceea ce privește manifestările clinice, astfel:

- Abcesele din lobii frontali produc: cefalee, confuzie, obnubilare, tulburări de atenție, deteriorare mentală, hemipareză cu semne motorii unilaterale, deficit motor de vorbire.
- Abcesele din lobii temporali produc: cefalee ipsilaterală, afazie, deficite vizuale
- Localizarea cerebeloasă produce: ataxie, vărsături, nistagmus, dismetrie.

6. DIAGNOSTIC POZITIV

6.1. Diagnosticul imagistic

Diagnosticul AC se bazează în primul rând pe metodele imagistice de diagnostic:

- **Tomografia computerizată cerebrală (CT)** a revoluționat diagnosticul abceselor cerebrale, îmbunătățind semnificativ șansa de supraviețuire a pacienților. Aspectul tipic al abceselor cerebrale pe CT este de leziune cu centrul hipodens și cu captare în periferie, după injectarea substanței de contrast. Această leziune este circumscrisă de o zonă de edem perilezional de dimensiuni variabile.
- **Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)** este superioară CT din punct de vedere al sensibilității și are capacitatea de a detecta cerebrita în faza anterioară constituirii abcesului cerebral propriu-zis. RMN delimitează de asemenea mai clar extensia edemului perilezional.

CT și RMN cerebral pot aduce uneori elemente sugestive pentru o anume etiologie:

- Abcesele cerebrale cu *Aspergillus* au necroza centrală,
- Abcesele cerebrale din *mucormicoza* se însoțesc de opacifierea sinusurilor și de eroziuni osoase la nivelul masivului facial.
- Abcesele cerebrale din *toxoplasmoză* sunt multiple (în 70-80% din cazuri), au aspect tipic hipodens, cu captare de contrast în periferie.

Procedurile stereotactice de aspirare a abceselor cerebrale sub ecran se bazează pe tehnici imagistice. În acest mod, imagistica crește șansa de confirmare a etiologiei abceselor cerebrale și implicit crește șansa unei antibioticoterapii țintite conform antibiogramei.
Ambele metode imagistice sunt utile și în urmărirea evoluției bolii sub tratament.

6.2. Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic se bazează pe identificarea agentului etiologic direct din produsul patologic extras din abces fie prin aspirare stereotaxică, fie prin intervenție neurochirurgicală.
Atunci când prelevarea de produs patologic din AC este dificilă, se poate încerca confirmarea etiologiei prin efectuarea de hemoculturi și de culturi din focarul septic primar (otită, mastoidită, sinuzită). În abcesele cerebrale care nu au contact cu meningele, culturile din LCR sunt de obicei negative.
Din prelevatele astfel obținute se vor efectua în laboratorul de bacteriologie următoarele determinări:

- **Frotiuri** colorate Gram atunci când se suspectează o etiologie bacteriană, colorate Ziehl – Nielsen pentru BK și colorate cu colorații speciale pentru fungi (muciramina, metenamina, tuș de China) atunci când se suspectează etiologia fungică.
- **Culturile** se vor efectua pe medii uzuale aerobe, anaerobe și pe medii speciale pentru BK sau fungi.
- **Tehnici de biologie moleculară (PCR)** se pot face țintit pentru o anumită etiologie sau pentru o baterie mai largă de germeni, în funcție de tehnica utilizată.
- Pentru **toxoplasmoză**, diagnosticul se bazează pe:
  - aspectul imagistic tipic al AC pe CT / RMN
  - seropozitivitatea HIV sau existența unei alte imunosupresii
  - prezența IgG anti-Toxoplasma
  - prezența ADN de Toxoplasma gondii detectat prin PCR în produsul patologic.
  - detectarea antigenelor de Toxoplasma din produse patologice cu ajutorul unor tehnici imunohistochimice și de imunofluorescență [9].

7. TRATAMENT

La un pacient la care pe baza anamnezei şi examenului clinic se ridică suspiciunea de AC, paşii următori sunt [1]:

- Efectuarea de CT sau RMN cerebral
- Dacă există leziuni sugestive pentru AC, pacientul trebuie internat într-un serviciu de neurochirurgie. Orice leziune cu diametrul peste 2.5 cm are indicaţie de evacuare stereotactică sau excizie chirurgicală. Produsul patologic obţinut se trimite obligatoriu la examen microbiologic (frotiu, culturi, PCR) şi histopatologic.
- După recoltarea probelor pentru examene microbiologice şi histopatologice se iniţiază o antibioticoterapie empirică, având în vedere etiologia cea mai probabilă (tabelul 3)
- Corticoterapia are indicaţie la pacienţii la care abcesele au efect de masă.
- Anticonvulsivante sunt recomandate în caz de convulsii.

Tabelul 3. Antibioterapia empirică în abcesele cerebrale în funcţie de condiţia predispozantă [1]

Condiţie predispozantă	Tratament antibiotic empiric
Otită medie sau mastoidită	Cefalosporina de generaţia III + Metronidazol
Sinuzită	Cefalosporina de generaţia III Metronidazol
Infecţie dentară	Penicilină / Amoxicilină + Metronidazol
Trauma sau neurochirurgie	Cefalosporina de generaţia III + Vancomicină
Abces pulmonar, empiem, bronşiectazii	Penicilină / Amoxicilină + Metronidazol
Endocardită bacteriană	Vancomicină + Gentamicină
Necunoscută	Cefalosporina de generaţia III + Metronidazol + Vancomicină

Antibioticoterapia empirică trebuie instituită imediat după prelevarea probelor bacteriologice. După izolarea agentului patogen şi obţinerea rezultatului antibiogramei, tratamentul antibiotic trebuie ajustat astfel încât acoperirea să fie optimă. Antibioticele alese trebuie să penetreze cât mai bine la nivelul abceselor, să realizeze concentraţii optime în SNC şi să fie active in vitro pe bacteriile incriminate.

7.1. Tratamentul etiologic

Antibioticele cele mai des utilizate, având în vedere etiologiile cele mai des întâlnite sunt:

- *Penicilina G* - acoperă flora din cavitatea bucală în marea ei majoritate, precum şi streptococii anaerobi. Emergenţa anaerobilor producători de penicilinaze (*Bacteroides frgilis, Prevotella spp*) este o potenţială limitare.
- *Metronidazolul* - are o bună penetrabilitate şi realizează concentraţii intralezionale bune. Are activitate bactericidă bună pe anaerobi.
- *Ceftriaxona* - acoperă majoritatea streptococilor aerobi şi microaerofilici, la fel ca şi majoritatea enterobacteriaceelor.
- *Cefotaxima* are un spectru asemănător ceftriaxonei.
- *Ceftazidima, cefepima sau meronemul* - trebuie utilizate atunci când abcesul cerebral apare ca o complicaţie a unei proceduri neurochirurgicale, sau dacă agentul etiologic izolat este *Pseudomonas aeruginosa.*
- *Vancomicina* - trebuie inclusă în schema de tratament dacă se suspectează *Staphylococcus aureus.* În cazul în care stafilococul izolat este susceptibil la meticilină, se va înlocui vancomicina cu oxacilină.

În AC **candidozice**, tratamentul de elecţie este *amfotericina B lipozonală* + cu *5-flucitozina*. De obicei este necesar şi tratamentul chirurgical (drenaj sau excizie) pe lângă terapia antifungică [1].
În AC cu **Aspergillus** spp, *voriconazolul* este antifungicul de primă intenţie.
În AC din **mucormicoze**, *amfotericina B deoxycholat* este de elecţie.
În AC cu **Scedosporium**, *Voriconazolul* este de primă intenţie.
În AC cu **Toxoplasma gondii**, de primă intenţie este asocierea *sulfadiazină + pirimetamină*. Trebuie adăugat *acid folinic* pentru a combate toxicitatea hematologică a pirimetaminei. Sulfadiazina poate fi înlocuită cu *clindamicină*. Alternative posibile sunt: *trimetoprim-sulfametoxazolul*, *atovaquona* sau *azitromicina* [13].
Durata antibioticoterapiei administrate intravenos ar trebui să fie de 6-8 săptămâni [10, 11]. Ulterior, unii autori recomandă prelungirea antibioticoterapiei prin administrarea orală a unui antibiotic activ până la 2-3 luni, deşi utilitatea acestei abordări nu a fost încă stabilită [1].
În cazul exciziei chirurgicale sau drenajului prin aspiraţie stereotactică, tratamentul antibiotic se poate limita la 3-4 săptămâni. La pacienţii imunosupresaţi, terapia ar putea fi continuată pe termen mai lung, chiar până la un an [12].

7.2. Corticoterapia

Corticoterapia este rezervată cazurilor în care abcesul determină efect de masă. Dexametazona este medicamentul de elecție. Utilizarea corticoterapiei are și o serie de dezavantaje: reduce calitatea imagisticii (CT sau RMN) cu contrast, încetinește formarea capsulei, poate favoriza ruptura intraventriculară a abcesului, scade penetrabilitatea antibioticelor.

7.3. Tratamentul chirurgical

Pentru rezultate optime, majoritatea AC necesită drenare chirurgicală. Două procedee sunt disponibile: aspirația percutană stereotaxică și excizia chirurgicală. Avantajul imediat al acestor tehnici este reducerea presiunii intracraniene. Excizia prin craniotomie este din ce în ce mai rar practicată, odată cu dezvoltarea tehnicilor stereotactice bazate pe CT sau RMN [1].

8. PROGNOSTIC

Un review al studiilor publicate între 1970 și 2013 a arătat o scădere a mortalității de la 40% la 10%, în paralel cu creșterea ratei de recuperare totală de la 33% la 70% [14]. Cele mai frecvente complicații neurologice sunt convulsiile recurente, ce apar mai frecvent la pacienții cu abcese frontale [15].
Factorii de prognostic negativ în ceea ce privește recuperarea după AC sunt [14, 15]:

- Progresia rapidă a bolii anterior spitalizării
- Alterarea severă a conștienței la internare
- Stupor sau comă (mortalitate 60-100%)
- Ruptura intraventriculară a abcesului (mortalitate 80-100%)

Bibliografie

[1]. Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG. Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth edition. 2014. Saunders.
[2]. Brouwer MC, Van de Beek D. Epidemiology, diagnosis and treatment of brain abscesses. Curr Opin Infect Dis. 2917. 30:129-134
[3]. Bensalem MK, Berger JR. HIV and the central nervous system. Compr Ther. 2002. Spring. 28(1):23-33
[4]. Tseng JH, Tseng MY. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. Surg Neurol. 2006 Jun. 65(6): 557-62
[5]. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. Brain abscess. A study of 45 consecutive cases. Medicine (Baltimore). 1986 Nov;65(6):415-31
[6]. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, Bates VE, Mechtler LL, Kamran S, Pullicino PM, Sirotkin I, Kinkel WR. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. J Neuroimaging. 1999 Apr;9(2):78-84
[7]. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. Laryngoscope. 1998 Nov;108(11 Pt 1):1635-42
[8]. Nielsen H, Gyldensted C, Harmsen A. Cerebral abscess. Aetiology and pathogenesis, symptoms, diagnosis and treatment. A review of 200 cases from 1935-1976. Acta Neurol Scand. 1982 Jun;65(6):609-22
[9]. Luft BJ, Sivadas R. Toxoplasmosis of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. Infections of the Central Nervous System. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:755-776
[10]. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis. 1997; 25:763-781
[11]. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. Br J Neurosurg. 2000 Dec;14(6):525-30
[12]. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al. Nocardial brain abscess: Treatment strategies and factors influencing outcome. Neurosurgery. 1994;35:622-631.
[13]. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/ adult_oi.pdf (Accessed on November 11, 2017)
[14]. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. Neurology. 2014 Mar 4;82(9):806-13
[15]. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. Clin Infect Dis. 1992 Sep;15(3):394-401

Capitolul 27. ENCEFALITELE ACUTE INFECŢIOASE

Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu

1. DEFINIŢIE

Encefalitele acute (EA) sunt boli infecţioase acute, plurietiologice, cauzate de prioni, virusuri, bacterii, fungi, protozoare şi helminţi, fie prin acţiunea lor directă, fie prin complexe imune circulante, fie prin toxinele pe care le produc.
EA se caracterizează din punct de vedere clinic prin manifestări neurologice şi/sau neuropsihice în context febril, iar din punct de vedere histopatologic prin leziuni inflamatorii nesupurative ale encefalului.

2. ETIOLOGIE. EPIDEMIOLOGIE

Sursa de infecţie este reprezentată fie de omul bolnav, fie de animale sau păsări bolnave.
Calea de transmitere diferă de la un agent etiologic la altul. Căile de transmitere posibile în EA sunt: contactul direct, calea aerogenă, calea digestivă, obiectele sau alimentele de origine animală contaminate şi vectorii reprezentaţi de insectele hematofage (ţânţari, musca tse-tse, căpuşe).
Receptivitatea este generală.
În tabelul 1 sunt prezentaţi agenţii etiologici ai EA în funcţie de factorii de risc epidemiologic.

Tabelul 1. Agenţii etiologici ai EA în funcţie de factorii de risc epidemiologic

ORIENTARE ETIOLOGICĂ ÎN FUNCŢIE DE FACTORII DE RISC EPIDEMIOLOGIC	
Agamaglobulinemie	Enterovirusuri, *Mycoplasma pneumoniae*
Vârsta: Nou născuţi	*Herpes simplex virus 2* (HSV2), Citomegalovirus (CMV), Virusul rubeolic, *Listeria monocytogenes, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii*
Copii şi sugari	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei japoneze, Virusul encefalitei *Murray Valley*, Virusul gripal, Virusul *La Crosse*
Vârstnici	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei *St. Louis*, Virusul West Nile, forma sporadică a bolii *Creuzfeld Jacob* (JCD), *Listeria monocytogenes*
Contact animal: Lilieci	Virusul rabic, Virusul *Nipah*
Păsări	Virusul West Nile, Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine de vest, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul encefalitei *Murray Valley*, Virusul encefalitei *St. Louis*, *Criptococcus neoformans*, Virusul encefalitei japoneze
Pisici	Virusul rabic, *Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Toxoplasma gondii*
Câini	Virusul rabic
Cai	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine de vest, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul Hendra
Primate	Virusul B
Ratoni	Virus rabic, *Baylisascaris procyonis*
Rozatoare	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul encefalitei de căpuşe, Virusul Powassan, Virusul La Crosse, *Bartonella quintana*
Capre şi oi	*Coxiella burnetii*
Sconcs	Virusul rabic

Porc	Virusul encefalitei japoneze, Virusul Nipah
Căprioara	*Borellia burgdorferi*
Pacienţi imunodeprimaţi	Virus varicelo-zosterian (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Virus herpetic 6 (HHV6), virus West Nile, HIV, Virus JC, *L. monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, C. neoformans, Coccidioides species, Histoplasma capsulatum, T. Gondii*
Transmitere digestivă: Carne crudă/insuficient preparată termic	*Toxoplasma gondii*
Carne crudă, peşte crud sau reptile	*Gnanthostoma, Angiostrongylus cantonensis*
Lapte nepasteurizat	Virusul encefalitei de căpuşă, *Listeria monocytogenes, Coxiella burnetii*
Contact cu insecte: Ţânţari	Virusul West Nile, Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine de vest, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul encefalitei *Murray Valley*, Virusul encefalitei *St. Louis*, virusul *La Crosse*, Virusul encefalitei japoneze, *Plasmodium spp*
Flebotom	*Bartonella baciliformis*
Căpuşe	Virusul encefalitei de capuşă, Virusul Powassan, *Borellia burgdorferi*
Musca tse-tse	*Tripanosoma brucei*
Factor ocupaţional: Expunere la animale	Virus rabic, Coxiella burnetti, *Bartonella spp.*
Expunere la cai	Virusul Hendra
Expunere la primate	Herpesvirusul simian (Virusul Herpes B)
Personal de laborator	Virus West Nile, HIV, *Coxiella burnetii, Coccidioides*
Medici şi personal medical	VZV, HIV, Virusul rujeolic, Virusul gripal, *M.tuberculosis*
Medici veterinari	Virus rabic, *Bartonella, Coxiella burnetii*
Transmitere interumană	HSV1, HSV2, VZV, Virus poliomielitic, Enterovirusuri nonpolio, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul rujeolic, Virusul rubeolic, Virusul urlian, Virusul Nipah, Virus Epstein-Barr (EBV), HHV6, Virus West Nile (transfuzii, transplant, alăptare), HIV, Virusul gripal, Virusul rabic (transfuzii), *Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum*
Vaccinare recentă	Encefalomielita acută
Activităţi recreaţionale: Camping, vânătoare	Agenţi etiologici cu transmitere prin ţânţari şi căpuşe
Speologie	Virusul rabic, *Histoplasma capsulatum*
Înot	Enterovirusuri, *Naegleria fowleri*
Sezonalitate: Vara, toamna	Agenţi etiologici cu transmitere prin ţânţari şi căpuşe
Iarna	Virus gripal
Transfuzie, transplant	CMV, EBV, HIV, Virus West Nile, Virusul encefalitei de căpuşe, Virusul rabic, JCD iatrogen, T. *pallidum, A. phagocytophilum, R. rickettsii, C. neoformans, Coccidioides* spp, *H.capsulatum, T. gondii*
Călătorii: Africa	Virus rabic, Virus West Nile, *P. falciparum, T. brucei gambiense, T. brucei rhodesiense*
Australia	Virusul encefalitei *Murray Valley*, Virusul encefalitei japoneze, Virus Hendra
America Centrală	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine de vest, Virusul encefalitei equine venezuelean, virusul encefalitei *St. Louis, R. rickettsii, P. falciparum, Taenia solium*
Europa	Virus West Nile, Virusul encefalitei de căpuşe, *A. phagocytophilum, B.burgdorferi*
India Nepal	Virus rabic, Virusul encefalitei japoneze, *Plasmodium spp.*
Orientul Mijlociu	Virus West Nile, Plasmodium spp

Rusia	Virusul encefalitei de căpuşe
America de Sud	Virusul encefalitei equine de est, Virusul encefalitei equine de vest, Virusul encefalitei equine venezuelean, Virusul encefalitei *St. Louis*, Virusul rabic, *R. rickettsii, B. bacilliformis* (*Muntii Anzi*), *P.falciparum, T. solium*
Asia de Sud-Est, China, Oceanul Pacific	Virusul encefalitei japoneze, Virusul encefalitei de căpuşe, Virus Nipah, *P. falciparum, Gnanthostoma* species, *T. solium, Angiostrongylus cantonensis*
Persoană nevaccinată	VZV, Virusul encefalitei japoneze, Virusul poliomielitic, Virusurile rujeolic, rubeolic, urlian

Rata de mortalitate în encefalite este cuprinsă între 3,4-7,8%, dar există variaţii mari. Astfel, în encefalita produsă de virusul rabic şi în encefalita cu *Naegleria fowleri* rata de mortalitate este de 100%. Supravieţuitorii după encefalită au deseori sechele neurologice şi/sau neuropsihice permanente, care necesită perioade de recuperare îndelungată sau chiar asistenţă socială de lungă durată. Incidenţa encefalitelor acute este mai mare la femei, precum şi la vârstele extreme (copii, vârstnici).

3. PATOGENIE

Sunt descrise trei mecanisme patogenice prin care agenţii etiologici ajung să infecteze encefalul:

- **Diseminare hematogenă de la nivelul porţii de intrare**

După inocularea respiratorie (gripă, rujeolă), digestivă (enterovirusuri) sau cutanată (arbovirusuri), urmează un episod de viremie, soldat cu diseminarea virusului în SNC. În cazul arbovirusurilor, dimensiunea acestora pare a fi factorul favorizant al neurotropismului. Ele au dimensiuni mici, ceea ce permite eludarea sistemului reticuloendotelial şi pătrunderea lor în SNC prin celulele endoteliale vasculare. În cazul virusului West Nile a fost demonstrată chiar creşterea riscului de infecţie în cazul asocierii hipertensiunii arteriale, ca factor care determină afectarea barierei hematoencefalice (BHE).

- **Diseminarea neuronală retrogradă (virusul rabic, virusul poliomielitic)**

După inoculare cutanată, virusul rabic se multiplică în musculatura scheletică şi migrează retrograd către SNC în lungul nervilor periferici. Odată ajuns la SNC, virusul rabic va disemina rapid în SNC producând o encefalomielită letală în 100% din cazuri.

- **Transmitere directă transnazală** prin lama ciuruită a etmoidului, aşa cum se întâmplă cu amibele *Naegleria fowleri*, care invadează în acest fel direct lobii frontali.

În *EA primară*, infecţia poate apărea prin unul din cele trei mecanisme descrise: diseminare hematogenă, migrare prin lama ciuruită a etmoidului de la nivelul mucoasei bucofaringiene sau diseminare neuronală retrogradă.

În *EA prin reactivare* există supoziţia că virusul HSV1 se replică în ganglionul trigeminal (*Gasser*), de unde se transmite retrograd pe calea nervilor cranieni în lobii temporali şi frontali.

Din punct de vedere *histopatologic*, în EA apar leziuni diferite la nivelul encefalului în funcţie de etiologie: distrucţie neuronală, neuronofagie, infiltrate inflamatorii perivasculare cu mononucleare şi micronoduli gliali, cu afectarea preponderentă a substanţei cenuşii.

În *EA posinfecţioase* se evidenţiază afectarea cu precădere a substanţei albe, cu infiltrate inflamatorii perivasculare, edem şi demielinizare, cu respectarea celulelor neuronale.

4. TABLOU CLINIC

Manifestările clinice comune în EA sunt: **febra** însoţită de **cefalee** şi **alterarea statusului mental, semne neurologice sau neuropsihice** cu frecvenţa diferită în funcţie de etiologie:

- În encefalita cu *HSV1*, fiind afectaţi cu precădere lobii temporali şi frontali, vor predomina următoarele manifestări neurologice: afazie, tulburări de miros şi de auz, crize de epilepsie temporală.
- În *cerebelita cu VZV* apare un sindrom cerebelos: ataxie, afazie, dismetrie, tulburări de echilibru, tulburări de coordonare.
- În *encefalitele cu arbovirusuri* apare o afectare cerebrală difuză, cu comă, pareze şi paralizii de nervi cranieni, hemipareze.
- *Convulsiile tonice, clonice sau tonico-clonice* localizate sau generalizate şi miocloniile sunt frecvent întâlnite în encefalitele herpetice, care afectează mai ales cortexul, fiind mai rar observate în EA determinate de arbovirusuri, care afectează în special substanţa cenuşie din ganglionii bazali şi thalamus.

- *Semnele parkinsoniene* (rigiditate, bradikinezie, tremurătura intenţională) apar mai frecvent în encefalitele determinate de Flavivirusuri (virusul West Nile, virusul encefalitei japoneze, virusul encefalitei St.Louis).
- *Paraliziile acute flasce* apar mai ales în encefalitele cu Flavivirusuri, cu virusuri poliomielitice si cu enterovirusul 71 (care afectează coarnele anterioare ale măduvei spinării).
- *Afectarea de trunchi cerebral* este mai des întâlnită în encefalitele cu Flavivirusuri, HSV şi enterovirus 71.
- *Tulburările neuropsihice* de la scăderea performanţelor şcolare, a puterii de concentrare, scăderea atenţiei, până la grave tulburări de personalitate (delir de competenţă, delir de grandoare, etc.) pot apărea după orice EA.

Există manifestări clinice, cu rol în orientarea către o anumită etiologie:

- Erupţia polimorfă maculo-papulo-veziculoasă este înalt sugestivă pentru VZV
- Erupţia veziculoasă monomorfă este sugestivă pentru infecţia HSV
- Rash-ul cutanat poate apărea în infecţia cu virus West Nile sau cu enterovirusuri
- Erupţia cutanată maculopapuloasă apare în rujeolă, rubeolă
- Enantemul bucal cu aspect de "herpangină" este sugestiv pentru infecţia cu enterovirusuri
- Gingivostomatita veziculoasă anterioară este sugestivă pentru infecţia HSV
- Orhita, ooforita, parotidita sunt sugestive pentru infecţia cu virusul urlian
- Manifestările oculare cu aspect de corioretinită sunt sugestive pentru infecţia cu virusurile West Nile, CMV, dar şi pentru infecţia cu *Bartonella* şi *Toxoplasma*
- Diareea apare în infecţiile cu enterovirusuri, rotavirusuri sau adenovirusuri

5. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv de EA este sugerat de datele epidemiologice şi manifestările clinice, dar trebuie obligatoriu confirmat prin investigaţii imagistice şi teste de laborator.

Dintre investigaţiile de laborator, cel mai important este examenul lichidului cefalorahidian (LCR). Puncţia lombară, urmată de examenul citologic, biochimic, bacteriologic şi serologic al LCR trebuie efectuate în orice suspiciune de encefalită.

***Examenul citologic şi biochimic* al LCR** arată modificări minime sau medii în encefalitele acute:

- *Pleiocitoza moderată*, cuprinsă între 10-1000 celule/mmc, în marea majoritate a cazurilor fiind de ordinul a câteva sute de celule nucleate.
- Predomină de obicei *limfomonocitele*. Rareori, la debutul encefalitei, pleiocitoza poate fi absentă sau pot predomina tranzitor neutrofilele, urmând ca acestea să fie rapid înlocuite de limfomonocite.
- *Proteinorahia* este crescută, până la maxim 100-200 mg/dl. Valorile mai mari orientează către etiologii nonvirale.
- *Glicorahia* este normală sau uneori este uşor crescută.

Examenul bacteriologic din LCR (frotiuri, culturi) se efectuează numai dacă se suspectează o etiologie nonvirală.

Examene serologice şi testele de biologie moleculară din LCR

Examenele serologice şi testele de biologie moleculară din LCR reprezintă cele mai importante teste de diagnostic etiologic în EA. Cu toate acestea, mai mult de jumătate din cazurile de EA nu pot fi elucidate etiologic.

Testele moleculare se bazează pe detecţia prin PCR (polymerase chain reaction) a genomului viral specific în LCR, iar testele serologice se bazează pe detecţia de anticorpi specifici de tip IgM (sintetizaţi intratecal) în LCR.

Există variaţii în privinţa specificităţii şi sensibilităţii metodei în funcţie de tipul de virus testat, precum şi în funcţie de momentul evolutiv al bolii, astfel:

- În *encefalita cu HSV 1* sensibilitatea PCR este de 98% şi specificitatea de 94%. Probabilitatea de a avea un rezultat PCR pozitiv din LCR scade după prima săptămâna de boală (prin scăderea încărcăturii HSV în LCR), când creşte însă producţia intratecală de anticorpi de tip IgM anti-HSV1, existând deci posibilitatea detectării acestora.
- În *encefalita cu VZV* specificitatea testelor PCR este de 95%, dar sensibilitatea este de numai 35%. În acest caz este importantă detecţia anticorpilor IgM anti-VZV în LCR şi în ser, precum şi raportul anticorpilor IgG anti-VZV în LCR / ser.
- În *encefalita cu EBV, HIV sau HHV6* există riscul unui test PCR fals pozitiv în LCR datorită celulelor mononucleare infectate latent cu aceste virusuri. De aceea, în aceste cazuri este importantă corelarea cu tabloul clinic şi imagistic.

- În *leucoencefalita multipă progresivă (PML)* din infecția HIV, testele PCR pentru virusul JC din LCR au o sensibilitate cuprinsă între 50-80%. Detecția de IgM specifici intratecali nu este utilă, deoarece titrul acestor anticorpi scade extrem de repede. Anticorpii specifici de tip IgG sunt prezenți în ser la un procent mare din populație, în absența unei afectări clinice.
- În *encefalita cu virus West Nile* au prioritate testele serologice de identificare a IgM anti-virus West Nile din LCR şi ser. Anticorpii de tip IgM apar în LCR la peste 80% dintre pacienţii cu encefalită acută cu virus West Nile, în prima săptămână de boală, probabil datorită dimensiunilor mici ale virusului West Nile, care penetrează facil bariera hematoencefalică, determinând un răspuns imun rapid la nivel local. Acesta se însoțește întotdeauna şi de seroconversie periferică, cu pozitivare simultană şi a IgM anti-virus West Nile în ser.

Diagnosticul imagistic

Pentru EA se recomandă de primă intenție rezonanța magnetică (RMN) cerebrală, care este considerată o investigație obligatorie pentru toți pacienții cu suspiciune de EA. Dacă nu este posibilă efectuarea RMN, se poate efectua tomografie computerizată (CT).

Modificările imagistice din EA diferă în funcție de etiologie şi pot reprezenta elemente de diagnostic pozitiv:

- În encefalita cu HSV1 există leziuni "pseudotumorale" localizate la nivelul lobilor temporali ± frontali.
- În encefalita cu West Nile există leziuni în ganglionii bazali, thalamus şi trunchiul cerebral. În această etiologie, numai RMN-ul poate evidenția leziunile specifice, tomografia fiind normală.
- În encefalita cu VZV apar leziuni hemoragice multiple şi leziuni demielinizante. Afectarea cerebeloasă este specifică VZV.
- În encefalita cu CMV apar leziuni periventriculare şi deseori afectare medulară.
- În encefalita cu *Listeria monocytogenes* apar leziuni de tip "rombencefalită" (a se vedea subcapitolul *Meningita cu Listeria monocytogenes* din cadrul Capitolului 23. *Meningite acute bacteriene.*
- În encefalita cu *virus JC* apar preponderant leziuni demielinizante, ca şi în encefalomielita acută diseminată.

Electroencefalograma (EEG)

Modificările EEG sunt nespecifice şi constau în descărcări focale de unde lente, în funcție de zona cerebrală afectată. Nu este utilizat ca şi test de diagnostic.

Alte teste utile pentru diagnostic

- Detecția genomului viral prin PCR din alte fluide biologice, în funcție de etiologie (lichid din vezicule, scaun, secreții respiratorii, etc.)
- Biopsia cerebrală este rareori indicată, atunci când au fost utilizate toate celelalte metode de diagnostic şi diagnosticul rămâne incert, iar evoluția este severă.

6. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În diagnosticul diferențial al EA trebuie luate în discuție entități clinice asemănătoare, dar care nu sunt determinate de un proces infecțios:

- **Encefalopatia** este o disfuncție cerebrală noninflamatorie, care apare în disfuncții metabolice severe (hiperglicemie, hipoglicemie, hiponatrenie severă, insuficiență renală sau hepatică, etc.) sau poate avea cauză toxică (alcool, droguri, etc). În encefalopatie lipsesc febra, modificările LCR şi modificările imagistice specifice EA, pe primul plan fiind alterarea senzoriului.
- **Encefalomielita acută diseminată** (ADEM) este o demielinizare acută postinfecțioasă sau postvaccinală, care apare în special la tineri, după un episod infecțios sau la câteva săptămâni (1-9) postvaccinal. Debutul este în afebrilitate şi evoluează cu cecitate şi afectare medulară. Aspectul RM este cel care asigură diagnosticul de ADEM, arătând zone multiple de demielinizare corticală şi subcorticală, precum şi leziuni în cerebel, trunchiul cerebral şi măduva spinării.

7. TRATAMENT

În cea mai mare parte a cazurilor de encefalită virală, tratamentul este suportiv, constând în:

- Tratament antiedematos cerebral
- Tratament antitermic
- Tratament de susținere a funcțiilor vitale
- Tratament anticonvulsivant

Tratamentul etiologic este disponibil numai pentru anumite etiologii:

- Pentru *encefalita cu HSV şi VZV* se recomandă **Aciclovir iv**, 10-15 mg/kgc/8 ore, pentru adulţi şi copii, şi 20 mg/kgc/8 ore la nou născuţi, timp de 10-14 zile. Tratamentul cu Aciclovir trebuie iniţiat la orice suspiciune de encefalită herpetică şi trebuie menţinut până la infirmarea etiologiei.
- Pentru *encefalita cu CMV* se recomandă **Ganciclovir, iv,** 5 mg/kgc/12 ore, în asociere când este posibil cu **Foscarnet, iv,** 60 mg/kgc/8 ore, timp de 2-3 săptămâni.
- Pentru *encefalita gripală* se recomandă **Oseltamivir po**. Deşi concentraţia sa în LCR nu este semnificativă, se pare că utilizarea de doze mari (75 mg/12 ore, în loc de 75 mg/zi) în asociere cu doze mari de corticoid (Metilprednisolon 1 g/zi) ar avea efect favorabil asupra evoluţiei encefalitei.
- În **infecţia HIV** – se recomandă medicaţie antiretrovirală adecvată stadiului şi infecţiilor concomitente/oportuniste.

Tratamentul patogenic

Corticoterapia este destul de controversată în encefalitele virale. Cu toate acestea, majoritatea autorilor sunt de acord că efectul antiedematos şi mai ales cel de prevenire a complicaţiilor postencefalitice prevalează, recomandând utilizarea Dexametazonei sau a Metilprednisolonului în tratamentul encefalitelor virale.

8. COMPLICAŢII

Complicaţiile EA virale sunt preponderant neurologice şi constau în:

- Hidrocefalie
- Accidente vasculare cerebrale
- Convulsii
- Tulburări psihice
- Tulburări de memorie
- Pareze de nervi cranieni, hemipareze

Bibliografie

[1]. Mandell, Doulas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, ed.7
[2]. Jonathan Cohen, William C. Powderly, Steven M. Opal- "Infectious Diseases", ed. 3.
[3]. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, 208
[4]. Ahmed Alsolami [illegible][1] and Kevin Shiley[2]-"Successful Treatment of Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalitis in an Adult Using High-Dose Oseltamivir and Methylprednisolone: Case Report and Literature Review", Open Forum Infect. Diseases, 2017
[5]. Richard J Whitley, John W Gnann-"Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogen", THE LANCET • Vol 359 • February 9, 2002

Capitolul 28. NEUROPATIILE INFECȚIOASE

Șef de lucrări Dr. George Gherlan

1. DEFINIȚII. ETIOLOGIE. EPIDEMIOLOGIE

Neuropatiile infecțioase (NI) reprezintă un sindrom plurietiologic, în care agenții infecțioși pot determina leziuni directe sau indirecte la nivelul nervilor periferici
În tabelul 1 sunt prezentați principalii agenți infecțioși ai neuropatiilor infecțioase.

Tabelul 1. Principalii agenți etiologici ai neuropatiilor infecțioase

Virusuri	• HIV1 și 2 • HTLV 1 și 2 • HBV • HCV • Virus varicelo-zosterian (VZV) • CMV
Bacterii	• Mycobacterium leprae • Borrelia Burgdorferi • Corinebacterium diphteriae

Lepra produce o varietate de leziuni neurologice ce vor fi descrise în cele ce urmează. Ea este foarte rar întâlnită azi, fiind prezentă în anumite zone geografice ale lumii (Africa, America de Sud și Asia).
În cursul infecției *HIV* pot apărea mai multe forme clinice de neuropatii periferice.
HTLV este responsabil de mielopatia asociată HTLVI sau parapareza spastică tropicală și poate determina neuropatii periferice și o miopatie inflamatorie.
Virusurile hepatitice B și C (*VHB si VHC*) pot produce rareori neuropatii periferice.
Neuropatia difterică este rar întâlnită azi, dar *difteria* continuă să fie raportată în unele țări subdezvoltate.
Boala Lyme este frecvent întâlnită în emisfera nordică și este determinată de *Borrelia burgdorferi* transmisă de căpușele din grupul *Ixodes ricinus*.
Neuropatia cronică *postzosteriană* este o complicație frecventă și greu de tratat a herpesului zoster.
O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la posibilitatea apariției unor neuropatii periferice ca și reacție adversă la unele antibiotice, fără a exista o legătură cauzală între neuropatie și infecția pentru care sunt prescrise antibioticele respective [1].

2. NEUROPATIILE DIN INFECȚIA HIV

Infecția HIV produce mai multe tipuri de neuropatii, care apar în diverse etape ale evoluției bolii, în funcție de stadiul imun al pacientului. Pe lângă neuropatiile periferice produse de HIV, se adaugă și neuropatiile produse de unele infecții oportuniste asociate infecției HIV, cum ar fi infecția CMV. La rândul lor, unele molecule antiretrovirale utilizate în tratamentul infecției HIV pot produce neuropatii periferice.

2.1. Polineuropatia inflamatorie demielinizantă

Această entitate apare mai frecvent la debutul infecției HIV, înainte de instalarea imunosupresiei. Manifestările clinice sunt similare cu cele ale sindromului *Guillain-Barre*.
Tulburările de sensibilitate și parestezиile pot precede instalarea unor deficite motorii ale musculaturii proximale a membrelor, asociate cu abolirea reflexelor osteotendinoase. Intensitatea maximă a afectării neurologice periferice este atinsă în săptămâna a 4-a de evoluție. Uneori poate fi afectată și musculatura respiratorie, pacienții necesitând în acest caz suport ventilator.
Examenul LCR arată ușoară pleiocitoză limfocitară (20-50 elemente/mmc), hiperproteinorahie (sub 250mg/dl) și gamaglobulinemie policlonală.
Demielinizarea este pusă în evidență de scăderea vitezei de conducere nervoasă. Uneori, studiile electrofiziologice evidențiază un blocaj complet al conducerii nervoase.
Mecanismul acestei neuropatii pare să fie ca și în cazul sindromului *Guillain-Barre* un mecanism autoimun.

În general, polineuropatia inflamatorie demielinizantă din infecția HIV este autolimitantă, însă recuperarea durează de obicei mai mult decât în cazul sindromului *Guillain-Barre*. Plasmafereza poate fi indicată atunci când evoluția este severă. Corticoterapia ar putea avea beneficii în cazul acestor pacienți, însă trebuie utilizată cu prudență din cauza imunosupresiei. S-a mai încercat utilizarea imunoglobulinelor administrate intravenos, în combinație cu plasmafereza, însă deocamdată rezultatele nu sunt concludente [2].

2.2. Polineuropatia distală senzitivă (PDS)

Această formă de neuropatie periferică este cea mai frecventă la pacientul cu infecție HIV, fiind simptomatică la 35% dintre pacienți și asimptomatică la 20% din pacienți. PDS apare în faza de imunosupresie avansată și este mai severă la pacienții cu viremii HIV înalte.

Clinic, PDS se caracterizează prin apariția unor parestezii simetrice, dureroase, localizate inițial la nivelul membrelor inferioare. Pacienții descriu adesea senzația de arsură la nivelul plantelor, care poate fi accentuată de purtarea șosetelor sau de încălțăminte, fapt care va face dificil ortostatismul și mersul. Treptat, parestezиile dureroase se extind la restul membrelor inferioare până la nivelul genunchilor și pot afecta și extremitățile membrelor superioare. Hiporeflexia membrelor inferioare este prezentă în majoritatea cazurilor, dar forța musculară este păstrată.

Examenul LCR relevă modificări nespecifice, comune tuturor pacienților cu infecție HIV: ușoară pleiocitoză limfomonocitară și ușoară creștere a proteinorahiei.

Studiile electrofiziologice pun în evidență reducerea amplitudinii sau absența potențialelor la nivelul nervului sural. Vitezele de conducere ale nervilor senzitivi și motori nu sunt modificate. Biopsia nervoasă poate pune în evidență degenerescența axonală. Prezența unui infiltrat inflamator perineuronal cu macrofage activate este responsabilă de producerea acestui tip de neuropatie.

2.3. Mononevrita multiplex

Mononevrita multiplex apare la pacienți cu infecție HIV asimptomatici până în acel moment, cu număr de limfocite CD4+ peste 200/mmc.

Clinic, mononevrita multiplex se caracterizează prin instalarea bruscă a unui deficit senzitiv sau motor la nivelul unuia sau a mai multor nervi. Caracterul asimetric al manifestărilor este cel care o diferențiază de celelalte forme de neuropatie periferică decrise la pacientul cu infecție HIV.

Evoluția este de obicei autolimitantă în fazele timpurii ale infecției, fiind mai severă la pacienții cu imunosupresie avansată.

Examenul LCR poate evidenția modificări nespecifice, comune tuturor pacienților cu infecție HIV: ușoară pleiocitoză limfomonocitară și ușoară creștere a proteinorahiei.

În formele ușoare, nu este necesar un tratament, deoarece acestea se remit spontan. În formele medii și severe se poate folosi plasmafereza sau imunoglobulinele intravenoase. Corticoterapia trebuie utilizată cu prudență din cauza imunosupresiei. Tratamentul cu ganciclovir ar putea fi util la pacienții la care este dovedită infecția concomitentă cu CMV.

2.4. Poliradiculopatia progresivă

Poliradiculopatia progresivă apare la pacienții cu imunosupresie avansată, cu CD4 sub 50-100/mmc.

Inițial, pacienții acuză parestezii la nivelul extremităților membrelor inferioare. Aceste manifestări sunt urmate de instalarea rapidă a unei parapareze areflexive progresivă, însoțită de o pierdere ascendentă a sensibilității. Membrele superioare nu sunt de obicei afectate. Deseori sunt prezente și manifestări ale unei infecții CMV concomitente: retinita, colita, esofagita.

Examenul LCR relevă modificări caracteristice: creșterea marcată a numărului de elemente polimorfonucleare, proteinorahie crescută și hipoglicorahie. La 60% dintre pacienți se evidențiază ADN-CMV în LCR prin PCR. Studiile electrofiziologice pot diferenția poliradiculopatia progresivă de polineuropatia inflamatorie demielinizantă.

Tratamentul acestei neuropatii constă în administrarea de ganciclovir sau foscarnet pe cale intravenoasă.

3. NEUROPATIA DIN INFECȚIA HTLV

HTLV 1 și HTLV 2 au fost primele virusuri la care s-a observat că produc leziuni la nivelul nervilor periferici [1]. Entitatea descrisă încă din 1956 [3] a fost asociată cu infecția HTLV abia în 1985 și a primit denumirea de *mielopatie asociată HTLV (HAM)* sau *parapareză tropicală spastică (TSP).*

HAM este mai frecventă la femei și afectează mai puțin de 2% dintre pacienții infectați.

Boala debutează după un interval variabil, cuprins între 4 luni și 30 de ani de la momentul dobândirii infecției, mediana fiind de 3.3 ani) [4]. Factorii de risc care favorizează apariția acestei afecțiuni sunt incomplet

cunoscuți. Există însă o corelație clară cu nivelul încărcăturii virale [5]. Anumite polimorfisme ale IL10 și IL28B sunt de asemenea incriminate în producerea HAM [5].
Clinic, boala se caracterizează prin instalarea unui deficit motor lent progresiv la nivelul ambelor membre inferioare, însoțit de spasticitate, hiperreflexie, clonus și durere lombară. Alte manifestări includ nicturie, incontinență urinară, impotență, parestezii și pierderea sensibilității vibratorii la nivelul membrelor inferioare. Membrele superioare nu sunt afectate. Boala este mai pregnantă la pacienții cu infecție HTLV-1 [1] și apare de obicei în a 4-a decadă de viață [2].
Criteriile de diagnostic în HAM au fost stabilite de un panel de experți al OMS și pot fi regăsite în tabelul 2.

Tabelul 2. Criterii de diagnostic în HAM *(după OMS)*

Criteriu diagnostic
Vârstă și sex Apare de obicei sporadic la adult; rareori sunt mai multe cazuri într-o familie. Apare ocazional în copilărie. Este mai frecventă la sexul feminin
Debut De obicei insidios, rareori brusc
Manifestări neurologice frecvente Parapareză cronică spastică Deficit motor la ambele membre inferioare, predominent proximal Tulburări neurologice la nivelul vezicii urinare: incontinență urinară, nicturie Manifestări neurosenzitive – parestezii Dureri lombare joase cu iradiere spre membrele inferioare Alterarea sensibilității vibratorii Hiperreflexia membrelor inferioare + semn Babinski pozitiv Hiperreflexia membrelor superioare
Manifestări neurologice rare Semne cerebeloase, atrofie optică, surditate, nistagmus, afectări de nervi cranieni, convulsii, tulburări cognitive Atrofii musculare, fasciculații, meningite, encefalopatii
Manifestări sistemice non-neurologice Alveolită pulmonară, sindrom Sjogren, artropatii, vasculite, crioglobulinemie, limfom
Diagnostic de laborator Serologia HTLV1 Pleiocitoză ușoară LCR Limfocite "lobulate" în sânge sau în LCR Proteinorahie ușor sau moderat crescută

RMN cerebral și medular poate fi normal sau poate evidenția o atrofie a măduvei cervicale, leziuni ale substanței albe în regiunea subcorticală și periventriculară.
Examenul LCR poate evidenția ușoară pleiocitoză limfomonocitară și o creștere a proteinorahiei. În LCR se poate identifica prin PCR ARN-ul viral al HTLV1.
Tratamentul antiviral nu și-a dovedit eficiența în HAM. Corticoterapia poate încetini evoluția bolii, poate reduce gradul de impotență funcțională și poate ameliora durerea [1, 2]. Tratamentul cu interferon beta este încă în curs de evaluare, dar ar putea fi eficient [6].
Boala evoluează diferit de la pacient la pacient, însă are un caracter progresiv la toți cei afectați, cu evoluție invariabilă spre invaliditate.

4. NEUROPATIA DIN INFECȚIA VHB

Cazul publicat de Yimamm în 2013 a atras încă o dată atenția asupra asocierii dintre infecția cu VHB și sindromul Guillain-Barre [7]. Se consideră că sindromul Guillain-Barre este o complicație rară a infecției VHB, fiind descrise deocamdată în literatura de specialitate un număr de numai 20 de cazuri [8].
Poliarterita nodoasă este o manifestare extrahepatică rară a infecției cu VHB [2]. Această entitate poate produce neuropatie periferică la 60% dintre pacienți. Neuropatia din poliarterita nodoasă se poate manifesta ca mononevrită multiplex, ca polineuropatie distală sau ca neuropatie cutanată, putând fi motorie, senzitivă sau mixtă.
Clinic, este vorba de o neuropatie asimetrică senzitivă sau motorie, datorată ischemiei și necrozei nervilor periferici, ca urmare a vasculitei [10].

5. NEUROPATIA DIN INFECȚIA VHC

Se știe că aproximativ 50% dintre pacienții cu infecție VHC prezintă crioglobuline circulante, însă majoritatea sunt asimptomatici [11]. Neuropatiile periferice sunt manifestări clinice ale crioglobulinemiei. Mecanismul apariției neuropatiilor în crioglobulinemie nu este clar descifrat, însă există mai multe ipoteze: afectarea *vasa nervorum* prin depunerea de crioglobuline și ischemia secundară vasculitei. A mai fost studiat și un mecanism imun, soldat cu demielinizare [12]. Neuropatia apare mai frecvent în tipurile II și III de crioglobulinemie [11]. În crioglobulinemie, neuropatia interesează mai frecvent ramurile senzitive și numai în 5% din cazuri este identificată o neuropatie motorie pură [11].
Au fost descrise și cazuri de neuropatie periferică la pacienți cu infecție VHC fără crioglobulinemie [13, 14], iar VHC a fost identificat prin PCR în nervii periferici ai pacienților cu astfel de neuropatii, ridicându-se astfel suspiciunea asupra unei posibile afectări nervoase directe de către VHC [15].
La ora actuală, existența unei terapii antivirale cu acțiune directă (DAA) cu eficiență antivirală înaltă, care asigură vindecarea infecției VHC la peste 95% din pacienții tratați, va conduce probabil la diminuarea semnificativă a frecvenței tuturor manifestărilor extrahepatice asociate infecției VHC, inclusiv a crioglobulinemiei si a neuropatiilor periferice asociate. Această terapie este disponibilă și în țara noastră.

6. NEUROPATIA DIN INFECȚIA CU VZV

Primoinfecția cu VZV determină în copilărie varicelă, după care virusul rămâne în stare latentă în ganglionii senzitivi spinali și omologi ai nervilor cranieni. La vârstnici și în condiții de imunodepresie, VZV se poate reactiva și produce herpesul zoster (HZ).
În HZ, reactivarea VZV într-un ganglion senzitiv spinal sau omolog al nervilor cranieni va determina o mononevrită acută, de obicei senzitivă, dar în unele cazuri pot apărea și paralizii prin implicarea celulelor din coarnele anterioare medulare. Debutul HZ este brusc cu durere acută de tip nevralgic, localizată în teritoriul aferent ganglionului senzitiv afectat. După câteva zile, apare un exantem vezicular cu aceeași dispoziție dermatomerică (a se vedea Capitolul 20. *Herpsul Zoster*).
Nevralgia cronică postzosteriană (NPZ) este o complicație frecventă a HZ, care deseori este greu de tratat. NPZ apare rar la persoanele tinere cu HZ, frecvența ei crescând odată cu vârsta. Se estimează că 25-50% dintre pacienții cu HZ de peste 50 de ani vor dezvolta o NPZ, care durează peste 1 lună în 50% din cazuri, cu mențiunea că deseori NPZ durează ani de zile.
NPZ poate avea caracter continuu sau intermitent. Este mai pronunțată pe timpul nopții și la schimbările de temperatură, uneori fiind invalidantă [2]. Riscul de apariție a NPZ este amplificat de absența terapiei antivirale cu aciclovir, de inițierea tardivă a acesteia (la peste 72 de ore de la debut), precum și de subdozarea aciclovirului sau scurtarea duratei de tratament.
O formă particulară de HZ este sindromul *Ramsay-Hunt* ce apare prin interesarea ganglionului geniculat, care se va inflama și va comprima nervul facial în interiorul canalului osos din stânca temporalului, fapt ce va conduce la apariția unei paralizii faciale homolaterale de tip periferic. În mod clasic, pacientul prezintă rash veziculos la nivel auricular (pavilionul urechii, conductul auditiv extern și timpan), leziuni în cavitatea bucală, paralizie facială homolaterală de tip periferic, vertij, afectarea senzorială auditivă homolaterală, tinitus, otalgie, cefalee, dizartrie, ataxie, febră, adenopatie cervicală.
Sindromul Guillain-Barre ar putea fi inclus printre complicațiile HZ, acesta apărând însă foarte rar, la 0.03% dintre pacienții cu HZ.
Pentru a face profilaxia NPZ, tratamentul cu aciclovir trebuie început în primele 72 de ore după debutul HZ [16]. Tratamentul merită început după 72 de ore de la debut, numai dacă continuă să apară elemente eruptive noi. Tratamentul cu aciclovir scurtează evoluția bolii și conduce la o rezoluție mai rapidă a durerii [16], acest beneficiu fiind cel mai evident la pacienții peste 50 de ani.
Tratamentul nevralgiei postzosteriene apelează frecvent la antidepresive triciclice, gabapentină și pregabalină. Tratamentul local cu capsaicină poate fi eficient atunci când durerea nu este foarte importantă. Uneori este necesară utilizarea de opioide pentru a controla durerea. Se poate apela și la crioterapie sau metode chirurgicale (cordotomie, stimularea electrică a talamusului, electrocoagulare, etc).

7. NEVRALGIA DIN LEPRĂ

Lepra este una dintre cauzele cele mai frecvente de neuropatie periferică.
Mycobacterium leprae este o mycobacterie cu dezvoltare intracelulară obligatorie, care are tropism pentru macrofage și celulele *Scwann* din nervii periferici. Ajuns în celulele *Schwann*, *Mycobacterium leprae* se multiplică lent, determinând un răspuns din partea limfocitelor T, ceea ce produce în timp niște leziuni progresive la nivelul nervilor periferici.

Transmiterea leprei se face prin contact direct cu secreţiile sau pielea pacienţilor infectaţi, pe cale respiratorie sau cutanată, iar incubaţia este de 10-20 de ani. Denutriţia, igiena precară, aglomeraţiile sunt factori care favorizează producerea bolii.
Manifestările clinice tipice ale leprei constau în leziunile cutanate hipopigmentate, infiltrative, eritematoase, însoţite sau nu de manifestări neurologice ca: hipoestezie, deficit motor, disfuncţii autonome, îngroşarea nervilor periferici (mai ales ulnar, median, tibial posterior). Există şi forme clinice pur nevritice, fără manifestări cutanate, a căror frecvenţă este estimată la 5% din pacienţi, acestea fiind mai frecvent raportate în India şi Nepal [1,2]. În formele fără manifestări cutanate, diagnosticul de lepră se stabileşte prin biopsia nervoasă.
Diagnosticul se bazează pe examenul clinic şi anamneză şi este confirmat prin biopsiile cutanate. *M.leprae* este vizibil în coloraţia Ziehl Nielsen pe frotiurile efectuate din leziunile cutanate. Testele serologice sunt deocamdată insuficient dezvoltate, nefiind introduse încă în practica curentă.
Complicaţiile leprei se datorează leziunilor nervoase. Acestea pot fi: leziuni nervoase pur autonome, care conduc la anhidroza cutanată; pot afecta nervii senzitivi ducând la ulceraţii cronice, care nu se mai vindecă; pot afecta nervii motori producând paralizii ale nervilor mici ai mâinilor şi picioarelor. Nervul posterior tibial este cel mai frecvent afectat, după care în ordinea frecvenţei urmează nervul ulnar, median, popliteu lateral şi nervii faciali.
Tratamentul se bazează pe utilizarea dapsonei, rifampicinei sau clofaziminei. Durata tratamentului este de 12-24 de luni, în funcţie de numărul de bacili identificaţi în biopsiile cutanate.

8. NEUROPATIA DIN BOALA LYME

Manifestările neurologice din boala Lyme apar de obicei la săptămâni sau luni după o înţepătură de căpuşă şi pot fi uneori primele manifestări ale bolii. Este cazul parezelor faciale sau meningitelor acute. Polineuropatiile apar de obicei după un interval de peste un an de la debut.
Nevritele periferice din boala Lyme pot fi împărţite în 3 categorii: nevrite datorate leziunilor axonale; nevrite datorate afectării mielinei; nevrite datorate leziunilor multifocale (vasculitice). Rezultatele favorabile ale tratamentului antibiotic sugerează posibila implicare a *Borreliei* în afectarea nervoasă, iar studiile anatomo-patologice indică rolul mecanismului imun. Mecanismul exact al producerii leziunilor de nervi periferici nu este încă elucidat. Deocamdată nu s-a pus în evidenţă prezenţa Borreliei în nervii periferici, însă au fost depistate Borrelii în ganglionii nervoşi.
În fazele iniţiale ale bolii sunt descrise afectările nervilor cranieni şi radiculonevritele. Afectările nervilor cranieni se instalează de obicei brusc. Pot fi interesaţi oricare dintre nervii cranieni, însă cel mai frecvent raportată este paralizia facială. Întrucât aceasta poate fi prima manifestare a bolii, la orice pacient cu pareză facială trebuie avut în vedere şi acest diagnostic, mai ales când avem de a face cu afectare bilaterală. Afectarea nervilor III, IV sau VI determină tulburări de vedere. A fost descrisă prinderea nervului optic, obiectivată prin papilită. Nervul VIII este mai rar afectat.
Radiculonevritele se manifestă frecvent prin durere la nivelul mai multor dermatomere, fiind rareori diagnosticată ca făcând parte dintr-o boală Lyme.
Sindromul *Bannwarth* constă într-o radiculonevrită dureroasă, însoţită de un deficit motor variabil şi acompaniată uneori de pareza facială şi pleiocitoza LCR.
Afectarea SNC este posibilă, cu meningită sau encefalită boreliozică.
Diagnosticul etiologic este serologic şi se bazează pe detecţia în ser a anticorpilor specifici de tip IgM şi IgG prin două metode: teste ELISA pentru depistare şi teste Western Blot pentru confirmarea testelor ELISA pozitive. Trebuie menţionată rata înaltă de rezultate fals pozitive pentru testele ELISA, prin reactivitate serologică încrucişată cu alte infecţii, precum şi prin interferenţa cu unii autoanticorpi. De aceea, un rezultat serologic pozitiv prin ELISA trebuie confirmat prin teste Western Blot şi trebuie interpretat în context clinico-epidemiologic.
Examenul LCR arată: pleiocitoză uşoară/moderată şi uşoară creştere a proteinorahiei. Anticorpii anti Borrelia pot fi detectaţi şi în LCR, însă un test negativ nu exclude neuroborelioza. Rareori Borrelia poate fi pusă în evidenţă în LCR prin PCR, probabil din cauza numărului mic de Borrelii la acest nivel.
Pentru pareza facială izolată se recomandă doxiciclina,po, 100 mg x 2/zi, timp de 14-28 zile. Pentru orice alte manifestări neurologice se recomandă Ceftriaxona, iv, 2g/zi, timp de 28 de zile.

9. NEUROPATIA DIN DIFTERIE

Corinebactrerium diphteriae nu este o bacterie invazivă, ea rămâne la poarta de intarare (de obicei faringoamigdaliană) în leziunile pe care le produce la acest nivel. Virulenţa sa este însă datorată exotoxinei pe care o produce la poarta de intrare, aceasta fiind cea care va difuza în organism şi va produce mare parte din manifestările clinice ale bolii. La nivelul nervilor periferici, toxina difterică produce demielinizare.

Se estimează că trei din patru pacienți cu difterie severă vor dezvolta manifestări neurologice. Inițial, în primele zile de boală apare paralizia vălului palatin, ce determină refluarea nazală a lichidelor înghițite. Ulterior, apar afectări ale altor nervi cranieni, cu apariția de paralizii ale nervilor oculomotori și tulburări de acomodare, paralizii ale nervilor faciali și glosofaringieni ce pot contribui suplimentar la riscul de aspirație în tractul respirator. În intervalul cuprins între 10 zile - 3 luni de la debut pot apărea și alte nevrite periferice. Cel mai frecvent apare un deficit motor ce afectează inițial grupele musculare proximale ale membrelor, după care se extinde distal și se însoțește de hiporeflexie.
Biopsiile relevă degenerescența mielinei și a axonilor. În majoritatea cazurilor, aceste leziuni de nervi periferici din difterie se remit lent dar complet.
Tratamentul de primă linie este reprezentat de administrarea de antitoxina difterică sub forma de ser heterolog (preparat pe cal) sau de imunoglobuline specifice umane anti-difterice. Anticorpii antitoxina difterică conținuți în aceste preparate vor neutraliza toxina aflată în circulație, dar nu și pe cea pătrunsă deja în celulă, motiv pentru care este foarte important ca serul antidifteric sau imunoglobulinele specifice să se administreze cât mai rapid după debutul clinic. Tratamentul antibiotic se face de obicei cu penicilină sau eritromicină. Eritromicina este superioară în eradicarea portajului, motiv pentru care este preferată [2].

Bibliografie

[1]. Peter D. Donofrio. Textbook of Peripheral Neuropathy. 2012. Demos Medical Publishing.
[2]. Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG. Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth edition. 2014. Saunders.
[3]. CRUICKSHANK EK. A neuropathic syndrome of uncertain origin; review of 100 cases. West Indian Med J. 1956 Sep;5(3):147-58
[4]. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, Blattner WA, Bartholomew C, Manns A. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998 Feb 1;17(2):167-70
[5]. Yoshida M, Osame M, Kawai H, Toita M, Kuwasaki N, Nishida Y, Hiraki Y, Takahashi K, Nomura K, Sonoda S, et al. Increased replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. Ann Neurol. 1989 Sep;26(3):331-5
[6]. Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman JA, Dambrosia J, Leist TP, McFarland H, Jacobson S. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. Ann Neurol. 2005 Apr;57(4):526-34
[7]. Yimam KK, Merriman RB, Todd Frederick R. A rare case of acute hepatitis B virus infection causing guillain-barré syndrome. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013 Feb; 9(2):121-3
[8]. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic Manifestations of Acute Hepatitis B Virus Infection. Gastroenterology & Hepatology. 2013;9(2):123-126.
[9]. Nam TS, Lee SH, Park MS, et al. Mononeuropathy Multiplex in a Patient with Chronic Active Hepatitis B. Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea). 2010;6(3):156-158. doi:10.3988/jcn.2010.6.3.156
[10]. Griffin JW. Vasculitic Neuropathies. Rheum Dis Clin North Am. 2001 Nov. 27(4):751-60
[11]. Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V, et al. Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. It J Gastroenterol1996;28:1–9
[12]. Betourné C, Buge A, Dechy H, et al. Neuropathies périphériques au cours d'un myélome IgA et d'une cryoglobulinémie mixte: traitment par plasmaphérèses itératives. Nouvelle Presse Médicale 1980;9:1369–71
[13]. Lidove O, Cacoub P, Maisonobe T, et al. Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always associated with cryoglobulinaemia. Ann Rheum Dis 2001;60:290–2
[14]. Paoletti V, Donnarumma L, De Matteis A, et al. Peripheral neuropathy without cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus infection. Panminerva Med2000;42:175–8
[15]. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzato N, et al. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. J Neuroimmunol1997;73:145–54
[16]. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. Clin Infect Dis. 1996 Feb;22(2):341-7

Capitolul 29. POLIOMIELITA

(Boala Heine-Medin sau paralizia infantilă)

Prof. Univ. Dr. Monica Luminița Luminos

1. DEFINIȚIE

Poliomielita este o boală infecțioasă acută și transmisibilă, determinată de virusurile poliomielitice de tip 1, 2 și 3, care se caracterizează clinic prin paralizie musculară flască, urmată adesea de atrofie musculară.

Ca urmare a vaccinării în masă a copiilor și a efectuării rapelurilor vaccinale la adulți, formele paralitice de boală au dispărut. Mai sunt citate cazuri de îmbolnăvire la persoanele nevaccinate din unele țări sărace din Africa și Asia.

Poliomielita este cunoscută de aproximativ 6000 de ani, fiind menționată prezența deformărilor osoase la membrele mumiilor egiptene.

Poliomielita a fost endemică în USA și în Europa între anii 1940-1960.

Primul vaccin antipoliomielitic a fost cel cu virus inactivat, descoperit de *Jonas Salk*, care a fost lansat în America în 1955, iar cel de-al doilea vaccin a fost cel cu virus viu atenuat descoperit de *Albert Sabin*, care a fost comercializat începând din 1961.

Prin utilizarea pe scară largă a acestor 2 vaccinuri, poliomielita a fost aproape eradicată în lume, iar Europa poate fi considerată actualmente zonă "polio-free". Astfel, numărul cazurilor de poliomielită cu virus sălbatic raportate anual la nivel mondial a scăzut de la 350.000 de cazuri în 1988, la un număr de numai 22 de cazuri în 2017.

2. ETIOLOGIE

Virusurile poliomielitice (VP) fac parte din familia ***Picornaviridae***, genul ***Enterovirus***.

VP sunt virusuri de dimensiuni foarte mici (28 mm), de unde provine de altfel și denumirea familiei *Picornaviridae* (pico=mic, ma=acid ribonucleic).

Din genul *Enterovirus* fac parte: virusurile poliomielitice (3 tipuri); virusurile Coxsackie de grup A (24 de tipuri), virusurile Coxsackie de grup B (6 tipuri) și virusurile ECHO (34 de tipuri).

Din punct de vedere antigenic există 3 tipuri distincte de VP:

- **Tipul 1** (tulpina prototip *Brunhilde*) – care a produs epidemiile de poliomielită.
- **Tipul 2** (*Lansing*) – care determină predominant cazuri subclinice de poliomielită.
- **Tipul 3** (*Leon*)

După vaccinarea antipoliomielitică pe scară largă, tipul 1 de VP a dispărut din circulație, iar tipurile 2 și 3 de VP au devenit preponderente, ele fiind implicate în cazurile sporadice care mai sunt raportate. VP sunt foarte rezistente în mediul exterior, putând supraviețui în prezența cloroformului, eterului, alcoolului, compușilor cuaternari de amoniu precum și la frig. Ele rezistă în apă de canal, în lapte și în derivatele de lapte.VP sunt foarte sensibile la căldură, fiind distruse la temperaturi de 60^0C în 30 minute. Ele mai pot fi distruse de apă oxigenată, permanganatul de potasiu, razele ultraviolete, clorhexidina și de clorinarea puternică a apei. VP sunt patogene pentru om și maimuță.

3. EPIDEMIOLOGIE

Ca urmare a vaccinării în masă la nivel mondial a populației infantile, poliomielita a devenit la ora actuală o afecțiune extrem de rar întâlnită, astfel încât, generații întregi de medici și de părinți tineri din țările dezvoltate nu au văzut niciodată un caz de poliomielită, motiv pentru care ei nu conștientizează gravitatea bolii și nici riscul de sechele neurologice severe, fapt care îi face să subestimeze importanța vaccinării antipoliomielitice și uneori să refuze vaccinarea.

Actulamente se consideră că poliomielita a fost eliminată de pe continentul nord-american și din Europa. Poliomielita continuă să apară însă sporadic în țările subdezvoltate economic din Africa și Asia, în care vaccinarea populației infantile nu este încă sistematică.

În aceste ţări sunt raporate cazuri sporadice sau mici focare epidemice de poliomielită. Următoarele ţări sunt considerate încă de către OMS zone endemice pentru poliomielita: Afghanistan, Nigeria şi Pakistan.

Conform reglementărilor internaţionale în vigoare, apariţia unui caz de poliomielită cu virus sălbatic constituie o urgenţă de sănătate publică, care trebuie raportată în cel mai scurt timp la OMS.

Actualmente, datorită refuzului părinţilor de a vaccina copiii trebuie să fim foarte vigilenţi în supravegherea reemergenţei poliomielitei în orice colţ al lumii. Având în vedere pe de o parte că virusurile poliomielitice nu au dispărut (ele vor continua să existe), iar pe de altă parte că a crescut masa populaţiei receptive la boală prin refuzul vaccinării, izbucnirea unei epidemii de poliomielită este oricând posibilă.

Poliomielita a fost considerată o boală a copilăriei, cele mai multe cazuri înregistrându-se iniţial la copii sub vârsta de 2 ani. După introducerea vaccinării sugarilor cele mai multe cazuri au fost raportate sub vârsta de 5 ani. Ulterior s-a observat o deplasare a vârfului de incidenţă al bolii către grupele de vârsta 5-14 ani, unde se raportează majoritatea cazurilor.

Se estimează că între anii 1980-1990, aproximativ 30-50% din cazurile de poliomielită au fost raportate la adolescenţi şi la adulţii tineri.

3.1. Sursa de infecţie este exclusiv umană, putând fi reprezentată de:

- bolnavii de poliomielită cu forme clinic manifeste (paralitice sau neparalitice)
- bolnavii cu infecţii inaparente cu VP
- purtători sănătoşi de VP, unde se încadrează persoanele care au avut o formă clinică de boală şi continuă să elimine virusul prin scaun timp de 4-6 luni după episodul acut.

  Nu se cunosc purtători cronici de VP.

Virusul se găseşte la debutul bolii în orofaringe, apoi în tractul intestinal, boala având o contagiozitate maximă în primele 10 zile de evoluţie. Eliminarea activă a VP prin scaun continuă încă 2-6 săptămâni, putând uneori persista până la 4-6 luni de la debut, timp în care bolnavul este contagios.

3.2. Calea de transmiterea a VP poate fi prin:

- **contact direct interuman**
  - *aerogen* – prin picături Flugge
  - *pe cale fecal-orală*, de obicei prin intermediul mâinilor murdare.
- **contact indirect cu VP prin**:
  - obiecte contaminate
  - ingestia de apă, lapte, alimente contaminate (zarzavaturi şi legume crude nespălate, stridii, scoici)
  - În contaminarea alimentelor un rol important îl au muştele, care constituie un vehicul mecanic al VP, fapt susţinut de identificarea VP în intestinul muştelor.

3.3. Contagiozitatea poliomielitei este foarte mare, dar 95-97% din infecţii rămân inaparente clinic. Se estimează că 10 % din persoanele infectate prezintă manifestări clinice şi numai 1% dezvoltă forme paralitice. Copiii sub vârsta de 2 ani sunt cei mai importanţi vectori în diseminarea bolii, atunci când aceştia se îmbolnăvesc. VP sunt eliminate prin fecale cu 19 zile înaintea apariţiei paraliziilor.

3.4. Receptivitatea la boală este generală, boala putând afecta orice individ neimunizat sau insuficient imunizat. Receptivitatea depinde de gradul de imunizare al persoanei respective.

3.5. Sexul masculin este cu 10-30% mai des afectat decât sexul feminin.

3.6. Imunitatea după boală este specifică pentru tipul de VP care a produs boala şi este durabilă. Anticorpii neutralizanţi apar precoce şi persistă uneori toată viaţa. **Imunitatea postvaccinală** este limitată în timp la un interval de 10-12 ani. De aceea boala trebuie foarte atent monitorizată şi în momentul unei alerte epidemiologice de poliomielită trebuie efectuat un rapel vaccinal atât copiilor, cât şi adulţilor.

4. PATOGENIE

4.1. Poarta de intrare a VP în organism este digestivă (orofaringele şi tractul intestinal) sau respiratorie (rinofaringele). Virusul se multiplică în celulele epiteliale ale faringelui, intestinului şi în ţesutul limfatic locoregional (amigdale, ganglioni limfatici, plăci Peyer). Ca urmare a multiplicării VP în ţesutul limfatic, organismul va produce anticorpi neutralizanţi protectori.

4.2. Infecţia poliomielitică se dezvoltă în 3 stadii:

4.2.1. Stadiul intestinal este obligatoriu. Localizarea şi multiplicarea virusului la nivel intestinal corespunde infecţiilor inaparente, care conduc la o imunizare ocultă. Rareori VP ajung să depăşească şi să traverseze bariera intestinală.

4.2.2. Stadiul de viremie se realizează numai atunci când virusul depăşeşte apărarea locală intestinală şi pătrunde în sânge. Viremia survine către sfârşitul incubaţiei şi în cursul bolii minore. În majoritatea cazurilor, viremia este stopată prin neutralizarea VP de către anticorpii specifici circulanţi. Rareori, VP se propagă în timpul viremiei către sistemul nervos central. De aceea, stadiul de viremie este considerat o "placă turnantă" pentru evoluţia infecţiei cu VP către forme paralitice.

4.2.3. Stadiul de invazie a sistemului nervos central survine numai în 1-2% din cazuri. VP se multiplică în neuronii motori din coarnele anterioare ale măduvei spinării, dar multiplicarea poate avea loc şi în bulb, punte, mezencefal, scoarţa cerebrală (predominant în aria motorie a girusului precentral). Multiplicarea VP în SNC conduce la distrucţii mai mult sau mai puţin importante ale motoneuronilor.

5. TABLOU CLINIC

Dintre infecţiile produse de VP sălbatic se apreciază că 90% sunt asimptomatice, 10% îmbracă forme clinice neparalitice şi numai 1% forme paralitice. În evoluţia poliomielitei se descriu o serie de perioade evolutive:

5.1. Incubaţia este cuprinsă între 7-14 zile (cu extreme între 3-35 zile).

5.2. Perioada prodromală sau **boala minoră** coincide cu viremia, durează 2-4 zile şi are tabloul unui sindrom infecţios acut nespecific, compus din febră (39-40^{0}C), faringită, tulburări digestive, la care se adaugă unele elemente clinice cu coloratură neurologică: irascibilitate, nevralgii, cefalee, mialgii, sindrom meningean, tulburări sfincteriene (retenţie acută de urină). Evoluţia se opreşte de obicei în acest stadiu, purtând numele de forma abortivă de boală.

5.3. Perioada de latenţă durează 2-4 zile, fiind total asimptomatică şi fără febră.

5.4. Perioada de stare sau **boala majoră** începe brusc după câteva zile de linişte aparentă şi constă în reapariţia febrei, urmată de instalarea paraliziilor, pe parcursul primei săptămâni a bolii majore. În cadrul bolii majore se disting 2 stadii:

5.4.1. Stadiul preparalitic care durează de la câteva ore la câteva zile şi constă în: febră, cefalee, irascibilitate, mialgii, scăderea forţei musculare, contracturi musculare, diminuarea reflexelor osteodentinoase, parestezii, sindrom meningian discret, fără afectarea stării de conştienţă.

5.4.2. Stadiul paralitic începe odată cu instalarea paraliziilor musculare. Caracteristicile definitorii ale paraliziilor musculare din poliomielită sunt:

- Paralizii flasce, cu hipotonie şi abolirea mişcărilor active, care se instalează rapid, în 48 de ore.
- Paraliziile sunt inegale ca intensitate (pareze sau plegii) şi asimetrice ca topografie. Uneori sunt dispuse „în diagonală", afectând membrul superior de o parte a corpului şi membrul inferior de cealaltă parte.
- Paraliziile predomină proximal, la musculatura rădăcinii membrelor (coapsă, braţ). Uneori afectarea musculară este difuză, dar deseori este limitată la mono sau paraplegie.
- Muşchii cei mai afectaţi sunt deltoidul, supra şi subspinosul, cvadricepsul, peronierii, tibialul anterior şi posterior, fesierii, musculatura jgheaburilor vertebrale şi musculatura abdominală.
- Paraliziile se însoţesc de hipotrofii musculare şi sunt urmate de atrofii musculare severe cu reducerea forţei segmentare, care se instalează precoce.
- Paraliziile se însoţesc de durerea atroce, care nu se calmează la antialgice, ci numai la aplicaţii calde la nivelul membrelor. Se spune că bolnavul de poliomielită suferă mai mult din cauza durerilor musculare decât din cauza paraliziilor.
- Reflexele osteotendinoase sunt abolite sau foarte mult diminuate; reflexul cutanat plantar este în flexie. Nu se decelează tulburări de sensibilitate.
- Starea de conştienţă este păstrată, dar pacientul este anxios şi prezintă insomnie.

Pe lângă paraliziile de neuron motor periferic, în perioada paralitică a poliomielitei mai pot exista următoarele manifestări clinice:

- persistența sindromului meningean,
- modificări neurovegetative: tulburări vasomotorii, transpirații profuze, răcirea extremităților
- manifestări cardiace: tahicardie, extrasistole, uneori miocardita,
- pareza vezicală cu retenție acută de urină,
- constipație rebelă la tratament.

5.5. Perioada de retrocedare a paraliziilor începe după 10-14 zile de la debutul bolii majore și durează săptămâni, luni sau chiar ani, încheindu-se de obicei cu instalarea definitivă a sechelelor și mult mai rar cu vindecarea. Retrocedarea paraliziilor se face în ordine inversă instalării lor, astfel încât ultimele paralizii instalate vor retroceda primele. Prin urmare mușchii extremităților își revin mai rapid decât cei ai rădăcinii membrelor.
Recuperarea este maximă în primele 3 luni, când se recuperează 50% din totalul paraliziilor, urmând ca până la 1 an să se recupereze 75% din paralizii.

5.6. Perioada de sechele este caracterizată prin instalarea de paralizii definitive cu atrofii musculare, cu deformații ale membrelor și tulburări trofice. Deformările și atitudinile vicioase sunt deseori invalidante, fiind cauzate de lipsa mișcărilor, sclerozarea și retracția tendoanelor și a capsulelor articulare (figura 1).

Figura 1. Sechele de poliomielită *(www.who.org)*

Cele mai frecvente deformări sunt: picior varus equin, picior valgus, picior plat, genu recurvatum (paralizia cvadricepsului), picior balant (paralizia întregii musculaturi a membrului inferior), deformări ale coloanei și ale bazinului (lordoză, scolioză, cifoză). Tulburările trofice determină scurtarea membrelor.

5.7. Sindromul postpoliomielitic
După 25-35 ani de la boala acută, o treime dintre bolnavii complet vindecați de paralizia poliomielitică prezintă un sindrom compus din slăbiciune musculară, durere, atrofie și oboseală la aceleași grupe musculare afectate anterior.

6. CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE DE POLIOMIELITĂ

6.1. Forme clinice neparalitice:

- *Infecția inaparentă*, asimptomatică (90% din cazuri)
- *Forma abortivă* corespunde „bolii minore" și se manifestă clinic ca o „gripă ușoară" sau o „diaree de vară"
- *Forma meningiană*: meningita cu LCR clar, cu evoluție favorabilă fără paralizii.

6.2. Forme clinice paralitice

- *Forma spinală* este cea mai frecventă, reprezentând 60% din formele paralitice. Ea constă în paralizii ale membrelor, în special ale membrelor inferioare.
- *Forma bulbară* era raportată în cursul epidemiilor în 5-25 % din cazuri, fiind observată mai ales la pacienţii recent amigdalectomizati.
  Ea se manifestă prin:
  - paralizii de nervi cranieni: paralizii de nervi oculomotorii, tulburări de deglutiţie, tulburări de masticaţie)
  - afectarea centrilor respiratori bulbari cu paralizii respiratorii care necesită ventilaţie mecanică
- *Forma encefalitică* (polioencefalita): encefalita difuză, encefalita în focare, cerebelita acută.
- *Forme mixte:* spino-bulbare, bulbo-encefalitice, encefalo-mielitice.
- *Forme atipice*: tetraplegie spastică, mielită transversă, ataxie cerebeloasă, paralizie facială periferică.

6.3. Forme clinice după vârstă

- Poliomielita la sugar, care îmbracă forme severe, bulbare şi encefalitice, cu letalitate înaltă.
- Poliomielita la adult

6.4. Poliomielita cu virus vaccinal (VPO)

Virusul poliomielitic atenuat din vaccinul administrat oral va fi eliminat prin materiile fecale ale persoanei vaccinate. Odată ajuns în mediul exterior, virusul atenuat din vaccin poate suferi o serie de mutaţii, în urma cărora îşi recapătă virulenţa, putând infecta pe cale fecal-orală contacţii nevaccinaţi ai persoanei recent vaccinate. Se estimează că în mod cu totul excepţional (0,2 - 1 caz / 1 milion de doze de vaccin antipolio oral administrate) ar putea apărea un caz de poliomielită paralitică cu virus vaccinal atenuat.

7. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv de poliomielită se bazează pe următoarele categorii de criterii:

7.1. Criterii epidemiologice:

- Persoana nevaccinată sau incomplet vaccinată
- Călătorie recentă în ţări încă endemice pentru poliomielită (Afganistan, Nigeria, Pakistan)
- Contact cu o persoană diagnosticată cu poliomielită;
- Contact cu o persoană vaccinată recent cu vaccin antipolio oral (VPO) cu virus viu atenuat;

7.2. Criterii clinice: sindrom meningian, paralizii flasce dureroase, asimetrice şi inegale, de etiologie neprecizată, survenite la o persoană nevaccinată sau incomplet vaccinată antipoliomielitic.

7.3. Date nespecifice de laborator

- LCR clar, cu pleiocitoza limfocitară moderată, albuminorahie normală sau uşor crescută, glicorahie normală. După a 15-a zi de boală, numărul de celule nucleate din LCR scade, iar albuminorahia creşte.

7.4. Diagnostic de confirmare etiologică

- Izolarea VP pe culturi celulare din faringe (la debutul bolii), din scaun (timp de 2-3 luni), din LCR, din lichid pericardic, din ţesuturi sau sânge. Există la ora actuală tehnici care pot diferenţia VP sălbatice de cele vaccinale. Identificarea VP se face cu antiseruri specifice.
- Detectarea ARN-ului viral al VP prin PCR în diverse produse patologice;
- Diagnosticul serologic prin teste de neutralizare specifice de serotip nu este suficient pentru confirmarea etiologică a poliomielitei, fiind necesară întotdeauna izolarea VP.

8. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial (tabelul 1) al poliomielitei trebuie efectuat cu:

- Poliomielita abortivă şi meningita cu LCR clar produse de VP trebuie diferenţiate de multe afecţiuni virale;
- Poliomielita paralitică trebuie diferenţiată de paraliziile din difterie, botulism, encefalite, de sindromul *Guillain-Barre*, mielita transversă, dar şi de paralizii produse de virusuri nonpoliomielitice;

Tabelul 1. Diagnosticul diferenţial al poliomielitei vs Sindrom Guillain-Barre

Poliomielita	Sindrom Guillain-Barre
Febră	Paralizie simetrică şi ascendentă
Sindrom meningian prezent	Tulburări de sensibilitate la 80% dintre cazuri
Boală acută	Diplegie facială (50%)
Paralizie asimetrică	Extinderea paraliziilor în 2 săptămâni
Extinderea paraliziilor în 3-4 zile	Parestezii
LCR - pleiocitoză 20-500 mmc - proteinorahie puţin crescută	LCR **cu disociere albumino-citologică** - proteinorahie crescută - 10 elemente /mmc

9. COMPLICAŢII

- ***Insuficienţa respiratorie*** - este cea mai importantă complicaţie, fiind cauzată de:
  - paralizia muşchilor respiratori (diafragm şi intercostali)
  - obstrucţia respiratorie
  - leziunile centrului respirator bulbar
  - pneumonie de aspiraţie
  - edem pulmonar asociat cu poliomielită bulbară
  - embolie pulmonară prin stază venoasă la nivelul membrelor paralizate
- ***Cardiace:***
  - miocardită
  - insuficienţă circulatorie periferică
  - modificări ale TA.
- ***Gastrointestinale:***
  - hemoragie digestivă
  - ileus paralitic
  - dilataţie gastrică.
- ***Urinare:***
  - infecţii urinare de cateter
  - calculi ureterali prin imobilizarea prelungită a pacientului.
- ***Alte complicaţii:***
  - escare
  - tulburări psihice
  - anxietate
  - depresie.

10. EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Mortalitatea poliomielitei epidemice s-a situat la nivelul de 5-10% pentru toate formele paralitice spinale şi 20-60% pentru formele bulbare.

Sechele apar la peste 60% dintre poliomielitele paralitice.

Deficitele neurologice regresează în mod variabil şi imprevizibil.

11. TRATAMENT

- Din nefericire nu există un tratament antiviral activ şi eficient asupra VP
- Tratamentul este eminamente suportiv şi simptomatic
- Spitalizarea este obligatorie în perioada acută a paraliziilor
- Repausul la pat previne amplificarea şi extinderea paraliziilor
- Este recomandată utilizarea de dispozitive medicale pentru plasarea piciorului paralizat în unghi drept, pentru prevenirea deformaţiilor
- Împachetări calde musculare pentru ameliorarea durerii şi spasmului recomandate după încetarea progresiei paraliziilor

- În cazul apariţiei paraliziei muşchilor respiratori este necesară ventilaţia mecanică, care trebuie instituită înaintea apariţiei hipoxiei.
- În poliomielita bulbară: drenajul postural şi aspirarea secreţiilor sau intubaţia orotraheală
- În caz de pareză vezicală: cateterizare vezicală.
- Recuperare neuro-motorie pentru sechele în centre specializate de recuperare.

12. PROFILAXIE

Profilaxia poliomielitei se bazează pe utilizarea sistematică a vaccinării antipoliomielitice complete a întregii populaţii infantile, cu menţinerea unei acoperiri vaccinale înalte, la care se adaugă efectuarea unor rapeluri vaccinale regulate la adulţi.

Având în vedere că mai sunt ţări în lume în care se înregistrează cazuri de poliomielită cu virus sălbatic, OMS recomandă continurea vaccinării antipoliomielitice peste tot în lume.

Vaccinurile antipoliomielitice trivalente protejează împotriva îmbolnăvirii cu oricare dintre cele 3 tipuri de virus polio. Există 2 tipuri distincte de vaccin antipoliomielitic:

12.1. Vaccinul antipoliomielitic de administrare orală (VPO), cu **virus viu atenuat (tulpina Sabin)** este un vaccin trivalent, care conţine toate cele 3 tipuri de virus poliomielitic. El nu mai este utilizat în ţările din Europa şi America de Nord, unde a fost complet înlocuit cu vaccinul antipoliomielitic inactivat. În România se utilizează actualmente exclusiv vaccin antipoliomielitic inactivat, de adminstrare injectabilă.

Avantajele VPO:
- Are imunogenicitate superioară vaccinului antipoliomielitic inactivat
- Cost mai redus
- Administrare comodă şi facilă pe cale orală
- Induce atât imunitate sistemică (anticorpi serici neutralizanţi – care împiedică viremia) cât şi o imunitate la poarta de intrare digestivă (gastrointestinală), care împiedică infecţia pe cale digestivă.

Dezavantajele VPO:
- Necesită păstrarea la frigider (între 2-8^0 C)
- Virusul viu atenuat din vaccin va fi eliminat prin fecale în mediul exterior de către persoana vaccinată, putându-i infecta pe cale fecal-orală pe contacţii lui încă nevaccinaţi. După pasaje succesive de la o persoană la alta, virusul atenuat din vaccin poate suferi mutaţii, în urma cărora îşi poate relua virulenta. Riscul de apariţie a unei forme paralitice de boală postavaccinală este cu totul excepţional (0,2-1 caz / 1 milion de doze vaccinale admninstrate), dar cu toate acestea, din motive de siguranţă, majoritatea ţărilor au renunţat la utilizarea acestui vaccin în programele Naţionale de Vaccinare. El mai este încă utilizat în diverse campanii de vaccinare în ţările endemice, în care se adminstrează şi o doză de VPO în vederea asigurării unei imunităţi la poarta de intrare, care împiedică infecţia cu VP.

12.2. Vaccinul antipolio inactivat (VPI), de administrare injectabilă, care conţine **virus inactivat (tulpina Salk),** cultivat pe linii celulare.

- La ora actuală, cu excepţia ţărilor africane şi a altor ţări în care poliomielita este încă endemică, în practica imunizării curente se foloseşte exclusiv vaccinul cu virusuri inactivate (Salk).
- VPI este actualmente disponibil în diverse combinaţii cu alte vaccinuri, sub forma vaccinurilor polivalente, care pot conţine 2-6 valente vaccinale.
- Astăzi vaccinarea antipoliomielitică se face conform schemelor din programele naţionale de vaccinare ale fiecărei ţări.

Conform Programului Naţional de Vaccinare actualizat în 2018, primovaccinarea constă în administrarea injectabilă (intramusculară) a 3 doze de vaccin hexavalent la vârsta de 2, 4 şi 11 luni, cu un rapel DTPa - IPV la vârsta de 4-6 ani.

- La adulţii nevaccinaţi se recomandă vaccinare antipoliomielitică cu IPV în caz de călătorii în zone endemice sau în ţări cu nivel igienosanitar redus.
- În ţările din Europa de Vest şi SUA se recomandă efectuarea la adulţi a unui rapel VPI la fiecare 10 ani.
- La apariţia unui focar de poliomielită într-o zonă sau colectivitate se va vaccina toată populaţia receptivă (copii şi adulţi)
- În **SUA** adulţii din oricare din cele patru grupuri enumerate mai jos trebuie evaluaţi din punct de vedere al imunităţii postvaccinale şi vor primi schema de imunizare completă sau un rapel:

- Persoanele care călătoresc în țările în care poliomielita este endemică (Afganistan, India, Pakistan și Nigeria), unde circulă tipul 1 de virus sălbatic, trebuie imunizate prin vaccinare. Dacă au fost imunizate corect anterior, se va administra un singur rapel vaccinal.
- Personalul medical care se află în contact strâns cu pacienții care ar putea fi purtători (eliminatori) de virus poliomielitic (puțin probabil în Statele Unite).
- Grupuri populationale nevaccinate, care au venit în contact cu un caz sau focar de poliomielită, în special după ce au călătorit în zone endemice
- Lucrătorii din laboratoare care manipulează specimene ce pot conține virusuri poliomielitice (este puțin probabil în Statele Unite).

- Vaccinul antipoliomielitic trebuie administrat femeilor însărcinate / care alăptează care sunt expuse riscului; rata de atac a poliomielitei este mai mare la femeile însărcinate comparativ cu femeile care nu sunt însărcinate.

- IPV se administrează adulților nevaccinați în trei doze, după cum urmează:
  - Doza inițială în orice moment (ziua 0)
  - A doua doză după 1-2 luni
  - A treia doză la 6-12 luni după a doua doză.

- Cu toate că în multe țări și zone ale lumii poliomielita a fost eliminată se recomandă continuarea vaccinării antipoliomieltice și menținerea unei acoperiri vaccinale înalte pentru a controla rezervorul de infecție.

Bibliografie

[1]. Khan F, Datta SD, Quddus A, Vertefeuille JF, Burns CC, Jorba J, et al. Progress Toward Polio Eradication - Worldwide, January 2016-March 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 May 11. 67 (18):524-528

[2]. Dutta A. Epidemiology of poliomyelitis--options and update. *Vaccine*. 2008 Oct 23. 26 (45):5767-73.

[3]. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, Donnelly CA, Abanida EA, Koleosho-Adelekan T, et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med*. 2008 Oct 16. 359 (16):1666-74

[4]. Koopman FS, Beelen A, Gilhus NE, de Visser M, Nollet F. Treatment for postpolio syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 18. 5:CD007818

[5]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward poliomyelitis eradication--India, January 2004-May 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Jul 8. 54 (26):655-9

[6]. Thompson KM, Duintjer Tebbens RJ. The case for cooperation in managing and maintaining the end of poliomyelitis: stockpile needs and coordinated OPV cessation. *Medscape J Med*. 2008. 10 (8):190

[7]. Frustace SJ. Poliomyelitis: late and unusual sequelae. *Am J Phys Med*. 1987 Dec. 66 (6):328-37

[8]. Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of postpolio syndrome. *Lancet Neurol*. 2010 Jun. 9 (6):634-42.

[9]. "Does polio still exist? Is it curable?". World Health Organization. *Retrieved 2018-05-21.*

[10]. "Polio vaccines: WHO position paper, March, 2016" (PDF). *Wkly Epidemiol Rec. **91** (12): 145–168. 25 March 2016.* PMID 27039410. Archived (PDF) from the original on 3 June 2016

[11]. "Poliomyelitis prevention: recommendations for use of inactivated poliovirus vaccine and live oral poliovirus vaccine. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases". *Pediatrics*. **99** (2): 300–5. 1997.

[12]. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. (2008). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book) (PDF)* (10th ed. (2nd printing) ed.). Washington, D.C.: Public Health Foundation. Archived from *the original (PDF)* on 24 September 2008. *Retrieved 29 November 2008.*

[13]. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. E.Pilly Maladies infectieuses tropicales (2018). 26 Édition: pag 489-491.