

Augustin Cupșa

Boli infecțioase transmisibile

curs universitar
cu recomandări pentru activitățile practice



Editura Medicală Universitară
Craiova
2007

Cursul a fost aprobat in Biroul Senatului UMF din Craiova: 1040/20.06.2007

Referenți științifici: Prof. Univ. Dr. Lucian Negruțiu, UMF "Victor Babeș" Timisoara;
Prof. Univ. Dr. Dumitru Cristina, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca;
Conf. Univ. Dr. Sorin Rugină, UMF "Ovidius" Constanța;
Conf. Univ. Dr. Vasile Melinte, UMF Craiova

Augustin Cupșa, MD, MP, DM
profesor universitar

Colectiv de colaboratori

Conf. univ Iulian Diaconescu MD, MP, DM (cap. 7, 11)
Șef lucrări Dan Hurezeanu MD, MP, DM (cap.10)
Șef lucrări Valentina Ionescu, MD, MP, DM (cap. 10)
Șef lucrări Elena Volosciuc Gadza, MD, MP, DM (cap. 10)
Asist.univ. Carmen Canciovici, MD, MP, DM (cap. 8, 9)
Asist.univ. Livia Dragonu, MD, MP, DM (cap. 12, 17)
Asist.univ. Florentina Dumitrescu, MD, MS, drnd (cap. 2, 4, 13)
Asist.univ. Lucian Giubelan, MD, MS, drnd (cap. 13)
Asist.univ. Irina Niculescu MD, MS (cap. 9, 11, 13, 14, 15)
Amalia Romanescu, MD, MS, drnd (cap. 8)

Componenta sinteză și evaluare

A. Cupșa, L. Giubelan, F. Dumitrescu, I. Niculescu

Tehnoredactare

A. Cupșa, Cl. Popescu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României (11340/12.07.2007)
CUPȘA, AUGUSTIN

Boli infecțioase transmisibile / Augustin Cupșa - Craiova:
Editura Medicală Universitară, 2006

Bibliogr.
Index
ISBN 978-973-106-053-8

616.9



EDITURA MEDICALĂ UNIVERSITARĂ CRAIOVA

Acreditată CNCIS Nr. 54/2001

Str. Petru Rareș 4, 200654 Craiova

Tel / Fax: +40 251 502 179

e-mail: emuc@umfcv.ro; editura.medicala.universitara@gmail.com



Copyright © 2007 Editura Medicală Universitară

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate EMUC. Orice reproducere integrală sau parțială, prin orice procedeu, a unor pagini din această lucrare, efectuate fără autorizația editorului este ilicită și constituie o contrafacere. Sunt acceptate reproduceri strict rezervate utilizării individuale sau citări justificate de interesul științific, cu specificarea respectivei citări.

Copyright © 2007 Editura Medicală Universitară

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner.

Prefață

*Studentilor noștri,
împreună cu care învățăm mereu...*

Cursul actual, ca și ediția precedentă, se adresează studenților mediciști din anii superiori și medicilor rezidenți, dar poate fi util și altor categorii de medici interesați de bolile infecțioase transmisibile și de diversele probleme de decizie și conduită asociate acestora în lumea contemporană.

Scopul final al cursului este ca absolventul să înțeleagă mai bine boala infecțioasă, în permanența sa Planetară, să-și însușească principiile de diagnostic și tratament în infecții, să poată lucra și decide profesionist în principalele boli infecțioase transmisibile din arealul nostru, să fie informat și pregătit să intervină eficient în actuala tranziție epidemiologică, cu ale sale îngrijorătoare emergente și re-emergente infecțioase, cu extinderea alarmantă a rezistențelor microbiene la antibiotice, cu amenințările la diseminarea intenționată a unor boli de către indivizi sau grupări teroriste.

Cursul a suferit, pe lângă actualizările impuse de achizițiile științifice recente și de evoluția epidemiologică a bolilor infecțioase transmisibile, schimbări fundamentale în ceea ce privește concepția didactică și organizarea materialului. Am acordat o atenție sporită obiectivelor de învățare, fixării cunoștințelor și autoevaluării, în acord cu principiile pedagogiei contemporane. Astfel, cursanții, ghidați de cadrele didactice, vor putea să-și organizeze mai bine și mai eficient studiul individual sau în grup, mai adaptat propriilor nevoi de învățare și la ceea ce se așteaptă de la ei în cadrul evaluării sumative.

Benzile laterale, și ele o noutate, conțin elemente facilitatoare pentru învățatul bazat pe dovezi, dar și o încercare de spargere a tiparelor rigide de prezentare a materialului didactic, încurajând meditația, reflecția, învățatul din curiozitate, discuția în grup, învățatul asistat de calculator și oferind unele sugestii pentru activitățile practice. Întoarcerea unor file din istoria bolilor infecțioase nu are altă menire decât de a sublinia că în spatele oricăror date sau informații științifice prezentate au stat, și vor sta întotdeauna, profesioniștii, cercetătorii, savanții, care au fost și ei cândva cursanți, au avut preocupări diverse, medicale și extramedicale, au avut succese și eșecuri, într-un cuvânt „Oamenii”.

Materialul iconografic, foarte bogat, este în parte creație originală sau a fost preluat de pe diverse site-uri (în general, domenii publice sau educaționale, cărora îi aparține de drept), pe care îi invităm pe cursași să le viziteze la adresele prezentate pentru a studia pe îndelete materialele originale *in extenso*, rostul său principal fiind o susținere cât mai eficientă a obiectivelor didactice și de învățare.

În timp, până la o ediție următoare, vor surveni, fără îndoială, schimbări conceptuale și de abordare medicală și antiepidemică, se vor modifica sau se vor închide o parte din adresele web, dar permanenta documentare individuală, ca și participarea la toate activitățile organizate de disciplina de boli infecțioase, vor permite menținerea corectă în actualitate.

Orice sugestii, observații, critici constructive din partea celor interesați de acest curs sunt nu numai binevenite, dar sunt și dorite pentru că vor fi, fără îndoială, și o sursă deosebit de utilă pentru viitoarele materiale educative.

Augustin Cupșa

Cuprins

Sindromul Tucidide	
1. Bolile infecțioase - o permanență planetară	1.1
Obiectivele învățării	1.1
I. Trecutul...	
La început au fost microbi...	1.1
...și apoi, Omul	1.5
Începuturile umanității, începutul bolilor infecțioase	1.7
Revoluția neolitică	1.8
Tranzițiile epidemiologice	1.9
Prima tranziție epidemiologică: agro-pastoralismul și urbanizarea	1.9
A doua tranziție epidemiologică: boli cronice și degerative	1.11
II. Prezentul...	
A treia tranziție epidemiologică: boli infecțioase emergente și re-emergente	1.11
1. Boli infecțioase emergente și re-emergente	1.12
2. Boli recent recunoscute/suspectate ca având o etiologie infecțioasă	1.14
3. Boli produse de microbi rezistenți la tratamentul etiologic	1.16
III. Viitorul bolilor infecțioase	1.17
Evaluare	1.22
2. Etiologia bolilor infecțioase	2.1
Obiectivele învățării	2.1
Relațiile dintre microorganism și macroorganismul uman	2.1
Flora microbială normală a organismului	2.2
Caracteristicile generale ale claselor de microbi implicate în patologia umană	2.4
Evaluare	2.10
3. Patogeneza bolilor infecțioase	3.1
Obiectivele învățării	3.1
Cadru conceptual al patogenezei bolii infecțioase	3.1
I. Întâlnirea microbului cu gazda	3.2
II. Atașarea și pătrunderea microbilor în interiorul gazdei	3.3
III. Multiplicarea și răspândirea microbilor în organismul gazdei	3.3
IV. Conflictul microorganism-gazdă	3.5
1. Factorii de agresiune microbieni	3.5
2. Mecanismele de apărare ale gazdei	3.8
3. Strategii microbiene de evitare/inactivare a mecanismelor de apărare ale gazdei	3.16
V. Apariția leziunilor tisulare	3.16
a. Mecanisme directe	3.17
b. Mecanisme indirecte	3.17
1. Inflamația	3.17
2. Imunopatologia	3.22
Alte efecte/rezultate ale infecției	
Febra	3.22
Erupțiile cutanate	3.25
Forme generale de manifestare a infecției	3.25
Evaluare	3.32
4. Elemente de epidemiologie a bolilor infecțioase	4.1
Obiectivele învățării	4.1
Factorii epidemiologici determinanți	4.1

Factorii favorizanți ai procesului epidemiologic	4.5
Formele de manifestare a procesului epidemiologic	4.5
Măsuri generale de prevenire și combatere a bolilor transmisibile	4.7
Evaluare	4.8
5. Laboratorul clinic în bolile infecțioase	5.1
Obiectivele învățării	5.1
Observații generale preliminare	5.1
Metode și tehnici de stabilire a diagnosticului etiologic	5.2
Erori în utilizarea laboratorului clinic	5.8
Evaluare	5.9
6. Principii de diagnostic în bolile infecțioase	6.1
Obiectivele învățării	6.1
Probleme generale	6.1
Procesul de dezvoltare a diagnosticului unei boli infecțioase	6.3
Opțiuni decizionale	6.5
Evaluare	6.6
7. Principii de tratament în bolile infecțioase	7.1
Obiectivele învățării	7.1
I. Combaterea agentului etiologic	7.2
Date generale despre antibiotice	7.2
Clasificarea antibioticelor	7.2
Mecanismele de acțiune	7.4
Reacțiile adverse	7.4
Rezistența microbiană la antibiotice	7.6
Elemente de farmacocinetică a antibioticelor	7.7
Caracterizarea principalelor clase de antibiotice	7.9
Principii de terapie antimicrobiană	7.32
Alegerea antibioticului	7.32
Stabilirea schemei de tratament	7.34
Laboratorul în conducerea tratamentului cu antibiotice	7.36
Antibioticoterapia în situații speciale	7.37
Asocierea de antibiotice	7.39
Profilaxia cu antibiotice	7.40
Erori în folosirea antibioticelor	7.42
Eșecul terapeutic	7.42
Medicația antivirală	7.43
Medicația antifungică	7.47
II. Restabilirea macroorganismului gazdă	7.51
Tratamentul patogenic	7.51
Tratamentul imunomodulator	7.52
Tratamentul de susținere și corectare a dezechilibrelor funcționale	7.55
Tratamentul simptomatic	7.55
III. Tratamentul igienico-dietetic	7.56
Evaluare	7.58
8. Infecții cu manifestări majore la nivelul tegumentelor și mucoaselor	8.1
Obiectivele învățării	8.1
Aspecte generale	8.1
I. Boli infecțioase cu erupție generalizată	8.3
Scarlatina	8.3
Rujeola	8.10
Rubeola	8.15
Exantemul subit	8.19
Varicela	8.20
Variola și vaccina	8.24
Rickettsiozele	8.25
II. Boli infecțioase cu manifestări cutanate localizate	8.31
Erizipelul	8.31
Herpes zoster	8.34
Infecții cu virus herpes simplex	8.38

Evaluare	8.41
9. Infecțiile tractului respirator	9.1
Obiectivele învățării	9.1
Introducere în bolile infecțioase respiratorii	9.1
I. Infecțiile căilor respiratorii superioare	9.1
II. Infecțiile căilor respiratorii inferioare	9.4
Coriza acută	9.8
Faringitele acute	9.11
Difteria	9.14
Gripa	9.21
Gripa aviară	9.32
Infecții cu adenovirusuri	9.36
Infecții cu virusuri paragripale	9.39
Infecții respiratorii produse de enterovirusuri	9.43
Pneumonii	9.44
Pneumonia cu <i>Legionella pneumophila</i>	9.47
Pneumonia cu <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	9.50
Febra Q	9.53
Ornitoza-psitacoza	9.56
Pneumonia cu <i>Pneumocystis jiroveci</i>	9.58
Sindromul respirator acut sever (SARS)	9.61
Tusea convulsivă	9.66
Evaluare	9.72
10. Infecțiile aparatului digestiv	10.1
Boala diareică infecțioasă (BDI)	10.1
Obiectivele învățării	10.1
Aspecte generale	10.1
Etiologie	10.2
Patogenie	10.3
Clinica și diagnosticul BDI	10.5
Diagnostic	10.7
Principii de tratament	10.9
Dizenteria bacilară	10.15
Febra tifoidă	10.21
Febrele paratifoide	10.28
Holera	10.29
Toxiinfecții alimentare	10.35
Gastroenterite virale	10.41
Alte diarei infecțioase (<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Campylobacter</i> sp. <i>C. difficile</i>)	10.44
Evaluare	10.57
Infecția urliană	10.59
Evaluare	10.64
Hepatite acute virale (HAcV)	10.66
Model general clinico-evolutiv și diagnostic al unei HAcV	10.67
Particularitățile formelor etiologice de HVA	10.74
I. Hepatite cu transmitere fecal-orală	10.74
I. a. Hepatita acută virală de tip A	10.74
I. b. Hepatita acută virală de tip E	10.77
II. Hepatite acute virale cu transmitere predominant parenterală	10.78
II. a. Hepatita acută virală de tip B	10.78
II. b. Hepatita acută virală de tip C	10.84
II. c. Hepatita acută virală de tip D	10.87
II. d. Hepatita acută virală de tip G	10.89
Principii de tratament in hepatita acută virală	10.90
Evaluare	10.94
11. Infecții ale sistemului nervos	11.1
Obiectivele învățării	11.1
Aspecte generale	11.1
Meningite	11.6
Meningite acute bacteriene - forme etio-clinice	11.14

I. Meningite la nou-născut	11.14
II. Meningite bacteriene comunitare după vârsta de nou-născut	11.16
1. Meningita meningococică	11.16
2. Meningita pneumococică	11.18
3. Meningita cu <i>H. influenzae</i> tip b	11.20
Alte meningite acute bacteriene	11.21
Meningite virale	11.23
Meningite cronice	11.27
Encefalite	11.32
Rabia	11.41
Poliomielita	11.46
Botulismul	11.54
Tetanosul	11.56
Evaluare	11.63
12. Sindromul mononucleozic	12.1
Obiectivele învățării	12.1
Aspecte generale	12.1
Mononucleza infecțioasă	12.3
Citomegaloviroza	12.12
Toxoplasmoza	12.16
Evaluare	12.23
13. Infecții la persoane cu mecanisme de apărare deficitare	13.1
Obiectivele învățării	13.1
Definirea cadrului problemei	13.1
I. Infecții la persoane cu deficite de apărare primare	13.2
II. Infecții la persoane cu deficite de apărare secundare	13.3
Corelații între categoriile majore de PDAS și modificările mecanismelor de apărare	13.4
Corelații între deficitul de apărare și etiologia infecțiilor	13.4
Elemente de evaluare, management și profilaxie	13.6
Infecții la diverse categorii de PDAS	13.7
I. Infecții asociate cu vârstele extreme	13.7
I.1. Nou-născutul și sugarul mic	13.7
I.2. Vârstnicii	13.11
II. Infecții asociate cu malnutriția	13.14
III. Infecții asociate cu suferințe hepatice cronice	13.16
IV. Infecții asociate cu diabetul zaharat	13.17
V. Infecții asociate cu bolile maligne	13.19
VI. Infecții asociate cu cateterul intravascular	13.22
VII. Infecții asociate cu dializa	13.24
VIII. Infecții asociate cu tratamente imunosupresive	13.26
IX. Infecții asociate cu consumul de substanțe recreaționale	13.28
Infecția cu virusul imunodeficienței umane	13.34
Etiologie	13.34
Patogenie și imunopatologie	13.36
Epidemiologie	13.38
Aspecte clinice asociate cu infecția cu HIV	13.43
Clasificarea infecției cu HIV la adulți (CDC, 1993)	13.49
Diagnostic	13.49
Indicațiile testării și consilierea	13.51
Aspecte particulare ale infecției cu HIV la copii	13.53
Infecția cu HIV la femei	13.58
Tratamentul infecției cu HIV	13.60
Supravegherea activă a persoanelor infectate cu HIV	13.63
Profilaxia primară a infecției cu HIV	13.64
Evaluare	13.68
14. Stările septicemice și șocul septic	14.1
Obiectivele învățării	14.1
Probleme conceptuale (septicemie, SIRS, sepsis)	14.1
Elemente de fiziopatologie	14.3

Sindromul răspunsului antiinflamator compensator (CARS)	14.4
Atitudine practică în fața unei stări septicemice	14.6
Septicemia cu bacili gram-negativi aerobi	14.11
Septicemia cu stafilococi	14.13
Șocul septic	14.15
Sindromul șocului toxic stafilococic	14.17
Sindromul șocului toxic streptococic	14.18
Principii de tratament	14.18
Evaluare	14.21
15. Zoonoze	15.1
Obiectivele învățării	15.1
Aspecte generale (Importanța problemei, clasificare, epidemiologie)	15.1
Antrax	15.6
Boala ghearelor de pisică	15.13
Borelioza	15.15
Bruceloza	15.19
Leptospiroze	15.23
Trichineloza	15.30
Evaluare	15.34
16. Bioterorism, arme biologice, boli infecțioase	16.1
Obiectivele învățării	16.1
Definiția bioterorismului	16.1
Istoric	16.1
Agenți biologici folosiți ca arme biologice	16.3
Tipuri de atac bioterorist	16.5
Elemente indicatoare pentru un atac terorist	16.6
Răspunsul la atacul bioterorist	16.6
Rolul medicului din rețeaua primară în prevenirea și combaterea unui atac bioterorist	16.6
Antraxul de inhalație (pulmonar)	16.7
Variola	16.9
Tularemia de inhalație	16.11
Pesta pulmonară	16.13
Botulismul de inhalație	16.15
Evaluare	16.19
17. Infecții nosocomiale	17.1
Obiectivele învățării	17.1
Aspecte generale	17.1
Epidemiologie	17.2
Clasificarea și clinica infecțiilor nosocomiale	17.3
Infecții nosocomiale virale	17.7
Infecții nosocomiale fungice	17.8
Profilaxia	17.8
Evaluare	17.11
18. Boli infecțioase asociate cu turismul internațional și imigrația	18.1
Obiectivele învățării	18.1
Aspecte generale	18.1
Probleme infecțioase asociate cu turismul internațional	18.2
Diareea turistului	18.5
Malaria	18.5
Leishmanioza	18.9
Amibiaza	18.10
Schistosomiaza	18.11
Febrele hemoragice	18.12
Evaluare	18.18
Sindromul Tucidide	
Răspunsuri la evaluări	

Sindromul Tucidide

În cartea a doua, capitolul 49, a *Războiului Peloponesian*, istoricul grec Tucidide a descris o boală care a decimat populația din Atena în perioada 430-427 î.Ch. (cca 300000 de morți, i.e. 30% din populație), însuși scriitorul supraviețuind numai printr-o minune zeiască teribilei epidemii (cf. II.48).

Boala începea brusc cu febră (*thermai*), congestie (*erythemata*) și senzație de arsură (*phlogosis*) a globilor oculari (*dysodes*). Faringele și limba bolnavului erau intens congestionate (*haimatodes*), iar respirația era dezgustătoare (*atopos*) și fetidă (*dysodes*).

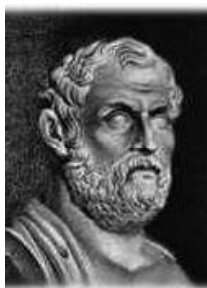
În evoluție, simptomatologia se amplifică și se diversifică, apărând strănuturi (*ptarmos*), răgușeală (*branchos*) și tuse tenace (*bex*). Bolnavul mai putea prezenta vărsături biliace (*chole*) și spasme gastrice (*spasmos*). Tegumentele erau umede și livide, adesea cu vezicule sau pustule (*phlyktaina*). Temperatura corporală era atât de ridicată încât bolnavul nu suporta hainele sau lenjeria de pat, solicitând în permanență apă rece pentru a-și domoli setea intensă (*dipsa*). Mulți bolnavi nu se puteau odihni (*aporos*) și prezentau insomnie (*agrypnia*) rebelă.

Decesul survenea de obicei între a 7-a și a 9-a zi. La supraviețuitori, suferința se extindea la intestine, apărând ulceratii (*helkosis*) și diaree severă (*diarrhoia*). Nu rareori, bolnavii prezentau contracturi ale extremităților și afectarea organelor genitale (*aidoia*). Foștii bolnavi își puteau pierde vederea sau prezentau alterări ale memoriei (*lethe*).

Istoricul mai notează că animalele au fost și ele afectate de molimă.

De-a lungul timpului au fost numeroase încercări de identificare a teribilei maladii ateniene, fără a se ajunge la un diagnostic de certitudine unanim acceptat.

Parcurgând cursul de boli infecțioase ai șansa să găsești soluția enigmaticei boli !



Tucidide (gr. Θουκυδίδης, Thoukudidês, cca 460-398 î.Hr.), om politic și istoric grec, autor al unei ample cronici a *Războiului peloponesiac*, care a angajat Atena (ajutată de Liga de la Delos) și Sparta (împreună cu aliatele ei) în cea de-a doua jumătate a secolului V î.Cr.

Despre sindromul Tucidide:

Olson, E., Hames, C., Benenson, A.S., Genovese, E.N. The Thucydides syndrome : Ebola déjà vu ? (or Ebola reemergent?) *Emerg Infec. Dis* 1996, 2, 155-56.

Retief, F.P., Cilliers, L. - The epidemic of Athens, 430-426 BC. *S Af. Med. J.* 1998, 88, 50-53.

Langmuir, A.D., Worthen, T.D., Solomon, J. et al.- The Thucydides syndrome : a new hypothesis for the cause of the plague of Athens. *NEJM* 1985, 313, 1027-30

David, E.M.- "The good and the bad dying indiscriminately": the Athenian plague reconsidered. *Pharos of Alpha Omega Alpha Spring* 2000, 63, 4-7

Holladay, A.J. - The Thucydides syndrome: another view. *NE JM* 1986, 315, 1170-73

Bolile infecțioase

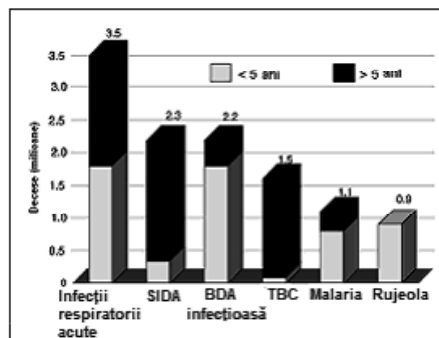
- o permanență planetară

1



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie :

- să argumenteze permanența și importanța bolilor infecțioase în evoluția umană;
- să descrie caracteristicile evoluționiste ale relațiilor microbi - om;
- să definească particularitățile bolilor infecțioase în paleolitic și neolitic (revoluția neolitică - efecte asupra bolilor infecțioase);
- să explice conceptul de tranziție epidemiologică și să descrie comparativ prima și a doua tranziție;
- să aducă argumente în favoarea celei de a treia tranziții epidemiologice;
- să prezinte situația actuală în lume a bolilor infecțioase (emergențe, re-emergențe infecțioase, boli cronice infecțioase, expansiunea microbilor rezistenți);
- să cunoască prioritățile în cercetarea științifică și în activitățile de prevenire și combatere a bolilor infecțioase.



F 1.1. Primele cauze de deces prin boli infecțioase (Klauke, 2002)

La nivel Planetar, bolile infecțioase au reprezentat din totdeauna componenta cea mai importantă a suferinței umane, depășind de departe oricare altă cauză, inclusiv dezastrele naturale și toate războaiele cu impact asupra condiției umane din cele peste 2 milioane de ani de evoluție.

La începutul mileniului III, bolile infecțioase continuă să reprezinte, la nivel mondial, cauze majore de morbiditate și mortalitate. În raportul Worldwatch Institute, din 2005, dedicat stării de sănătate a Planetei, se consemnează că, în cursul anului 2002, războaiele au realizat 0,3% din totalul deceselor, în vreme ce bolile transmisibile s-au făcut responsabile de 26%! Se estimează că, în toate războaiele purtate de-a lungul secolului XX, cumulativ, au murit 111 milioane de militari și civili, adică în medie 1,1 milioane/an; bolile infecțioase însă, omoară anual de cca 14 ori mai multe persoane.

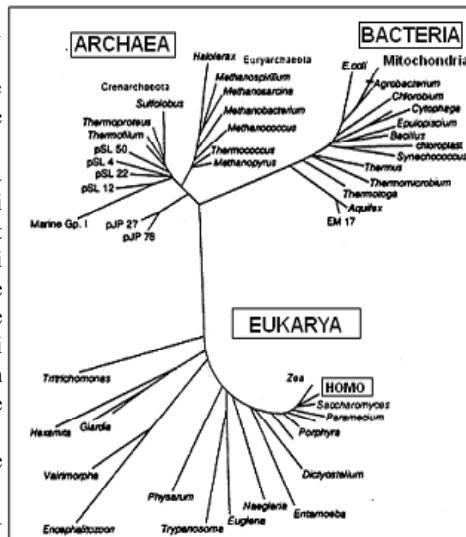
În zilele noastre, mor anual cca 2,3 milioane de pământeni prin 8 boli care ar putea fi prevenite prin vaccinare. Se apreciază că în fiecare oră bolile infecțioase omoară cca 1500 de persoane, cu precădere în țările cu resurse limitate.

Astfel, cu toate progresele senzaționale ale omeniului în confruntarea cu lumea agresorilor microbieni (i.e. antibiotice, vaccinuri, măsuri de igienă și sanitație), starea de beligeranță persistă, și capătă chiar aspecte noi, îngrijorătoare.

I. Trecutul...

La început au fost microbii...

Dacă este greu de spus cu exactitate când a apărut (sau a ajuns !) Viața pe Pământ, există însă suficiente argumente că microbii, prin precursorii lor, sunt prezenți aici de cel puțin 3,5



F 1.2. Arborele universal al vieții.

Rezultat din secvenționarea ss rARN, include trei domenii majore ale viului: **Archaea**, **Bacteria** și **Eucaryota**.

« Distanța evoluționistă » între două organisme este proporțională cu distanța dintre sfârșitul unei ramuri la un nod de la sfârșitul ramurii de comparat. Ex omul (HOMO) este mai aproape de porumb (zea) decât de alge și evident în alt domeniu decât bacteriile. (www.textbookofbacteriology.net)

T.1.1. Sinopsis cu cronologia principalelor evenimente din evoluția Viului pe planeta Pământ

Ani anterior (nu scală)	Eveniment	Convertit la dimensiunea unui an calendaristic	
		Cu cât timp înainte	Ora și data
	Climatul actual; omul modern; mamiferele contemporane.		
40 000	Glaciațiunea recentă; variate specii umane; mamuții	6 minute	23,54 h 31 Dec
1 640 000	Specii apropiate de om, australopitecii.	4 ore	20 h 31 Dec
5 200 000	Maimuțele se extind; apar savanele. Se dezvoltă rumegătoarele.	13 ore	11 h 31 Dec
23 300 000	Evoluează familia hominide și maimuțele.	2 zile 10 ore	14 h 28 Dec
35 400 000	Înfloresc prosimienii; precursorii și primele maimuțe.	3 zile 17 ore	07 h 27 Dec
56 500 000	Primele primate (protoprosimienii).	5 zile 19 ore	05 h 25 Dec
65 000 000	Extincție	6 zile 19 ore	05 h 24 Dec
	Mamifere și păsările arhaice încep să înlocuiască dinozaurii; plantele cu floare.		
146 000 000	Domină dinozaurii; diseminează mamiferele primitive; primele păsări cu dinți; broaște și salamandre.	15 zile	16 Dec
208 000 000	Primatele timpurii (protoprosimienii).	22 zile	09 Dec
245 000 000	Extincție	25 zile	06 Dec
	Diseminează reptilele și insectele.		
290 000 000	Domină amfibienii; păduri de conifere. Apar reptilele și insectele actuale	30 zile	01 Dec
363 000 000	Extincție	37 zile	24 Nov
	Domină peștii; apar amfibienii		
409 000 000	Primele plante de câmpie; peștii cu mandibulă;	43 zile	18 Nov
439 000 000	Extincție	45 zile	16 Nov
	Domină nevertebratele; primii pești cu mandibulă		
510 000 000	Extincție	53 zile	08 Nov
	Domină nevertebratele; viermii, trilobiții etc.; Primele plante ?		
	Stratul de ozon format?		
570 000 000	Extincție	59 zile	02 Nov
	Predomină uncelularele; primele multicelulare ca nevertebrate		
	Explozia eukariotelor	Nivel înalt de oxigen	
800 000 000	Eukariote aerobe cu mitocondrii și cloroplaste ca protociste fagocitate;	83 zile	07 Oct
1 500 000 000	Predomină formele uncelulare; se dezvoltă oxigenul atmosferic	156 zile	26 Iul
1 800 000 000	Predomină uncelularele; cianobacteriile; algele roșii	187 zile	24 Iul
	Apare oxigenul		
2 000 000 000	Predomină uncelularele.	208 zile	03 Iun
2 700 000 000	Predomină uncelularele. Primele eukariote (anaerobe fără mitocondrii).	281 zile	22 Mar
3 000 000 000	Prima dovadă de viață; prokariotele.	321 zile	20 Feb
	Prima formă de viață		
3 400 000 000	Compuși de carbon simpli găsiți în roci din acest timp.	354 zile	10 Ian
3 500 000 000			
	Crusta permanentă a oceanelor și atmosferă oferă condiții favorabile apariției vieții.		
	Viața devine posibilă		
4 000 000 000	Se formează planeta Pământ.		
4 600 000 000			
15 000 000 000	BIG BANG	T ₀	0,0 01 Ian

Se observă precedența cu miliarde de ani a microbilor față de Homo Sapiens (cărui îi aparțin doar câteva minute de la sfârșitul unui an din calendarul imaginat al Evoluției).

miliarde de ani (v. T 1.1.), prokariotele fiind vreme de 500 de milioane de ani chiar singurii locuitori ai planetei. În timp, microbii au ajuns să ocupe, singuri, toate nișele fundamentale ale acesteia, mai mult decât tot restul formelor de viață la un loc.

Apariția, cu cca 2 milioane de ani anterior, și evoluția ulterioară a hominidelor până la *Homo sapiens sapiens* au presupus o permanentă competiție, nu neapărat și nu întotdeauna dușmănoasă, uneori fiind vorba chiar de parteneriate reciproc avantajoase, între cele două entități: micro- și macroorganisme.

În evoluție, fiecare competitor și-a dezvoltat strategii proprii de cooperare sau, după caz, de confruntare cu șanse de câștig imediat sau pe termen lung.

Considerați, tradițional, dușmanii înverșunați ai omului (pe principiul "Noi suntem buni, ei sunt Răul"), asimilați cu putrefacția și boala, considerați forme primitive de viață, microbii sunt în realitate o paradigmă evolutivă diferită față de celelalte entități vii.

Probabil, primele bacterii au fost inițial anaerobe, consumând din materia din jur ("supa primitivă"), ca prokariote independente, trăind fără oxigen și mitocondrii, dar în condițiile creșterii concentrației oxigenului atmosferic, s-au adaptat rapid noii situații dezvoltând fotosinteza și alte mijloace de utilizare a energiei solare pentru construcția propriei structuri.

Obligate să înfrunte, perioade geologice îndelungate, condițiile de mediu cele mai stresante (temperaturi extreme, pH-uri și condiții de umiditate variabile, anaerobioză etc), bacteriile au câștigat enorm în plasticitatea și flexibilitatea genetică. Pe de altă parte însă, deși se confruntă și consumă reciproc, atât de numeroasele specii bacteriene, contribuie cu informație genetică la găsirea unor soluții ulterioare, succesele fiind transmise descendenților codificate genetic. Bacteriile au ajuns să constituie, la scară planetară, o librărie uriașă cu soluții cumulate de câteva miliarde de ani, iar fondul informativ este în permanentă îmbogățire. Astfel, microbii evoluează în timp, iar câștigătorii în confruntarea cu adversarii își pot prolifera rapid genele de succes (informația) și pot folosi aceste îmbunătățiri, cel puțin pe termen scurt, pentru a trece eficient la o nouă gazdă.

Studii experimentale pe diverse bacterii au dovedit clar evoluția moleculară rapidă, urmată de schimbări extinse în genom. *E. coli*, de exemplu, în numai 4 ani de adaptare la un mediu în care microbii au primit zilnic nutrimenți, a prezentat modificări genetice semnificative. Divergența cu strămoșii a crescut în timp, iar diversitatea genetică cu fiecare populație. Divergențe evoluționiste și diversificare genetică se produc în mod asemănător chiar și în absența suportului nutritiv, dar mai lent.

Diversele specii microbiene se remarcă printr-o plasticitate genetică surprinzătoare. Mutațiile spontane, care reprezintă un aspect important, deloc neglijabil, sunt estompate de variațiile genetice induse de diverse provocări mutagene naturale sau de artefacte (e.g. lumina solară, anticorpii, noxele industrializării, antibioticele și chimioterapicele etc), iar microbii haploizi pot imediat să-și exprime variațiile genetice. Schimburile



"Care este cea mai puternică forță care conduce evoluția umană? Unii spun că este mediul, alții argumentează că ar putea fi sexul. Dar dovezi noi, extrem de incitante, pledează pentru un jucător la care nu ne-am fi așteptat - microbii. Se pare că bacteriile, virusurile și alți profitori care încearcă să trăiască în organismul nostru ne-au modelat genomul într-o măsură mult mai mare decât ne-am fi putut vreodată imagina, și continuă să o facă și în prezent. "

David Weatherall
genetician, Oxford Univ.



Dacă majoritatea microbilor are o soartă strâns legată de gazdă, în mod deosebit virusurile, unele bacterii, datorită capacității de a forma spori în condiții de mediu vitrege, pot să-și păstreze, perioade îndelungate de timp, nealterată, informația genetică (în așteptarea unor vremuri mai bune!).

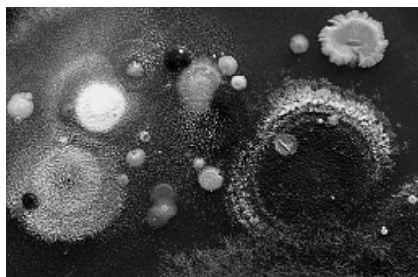
*Cercetătorii de la California Polytechnic University au reușit să extragă dintr-un chihlimbar vechi de 25 de milioane de ani o albină, în stomacul căreia au evidențiat prezența unor spori bacterieni, pe care i-au separat și cultivat. Modelul genetic unic al bacteriei care s-a dezvoltat este similar cu **Bacillus sphaericus**, microb întâlnit și la albinele moderne (cu rol în digestie, și producător al unui antibiotic natural).*

"Early Creatures Are Found Intact," The New York Times, 1993. "Scientists Revive Very Old Bacteria Entombed In Extinct Bee," Associated Press, 1995

Permanența microbilor



De la primii pași ai hominidelor (site-ul arheologic Laetoli/Tanzania) ...



...la primii pași pe Lună,



Omul a fost în permanență însoțit, supravegheat (și modelat) de lumea microbilor!

genetice conduc la proliferarea mecanismelor de depășire/atenuare a presiunii stressorilor și contribuie la diversitatea speciilor. În plus, microbii beneficiază de mecanisme de reparare a erorilor (controlate la rândul lor genetic), deși unele specii sunt înalt mutante tocmai datorită nereparării ADN-ului propriu. Pe de altă parte, plasmidele diseminează larg în lumea microbiană, putând depăși granițele fungurilor și bacteriilor.

Patogenitatea, toxicitatea, rezistența la sistemele de apărare ș.a. sunt legate de transferul lateral de informație genetică, nefiind limitate la nivelul unei singure clone proliferate. S-a dovedit că sistemele bacteriene de restricție sunt mult mai permissive la introducerea de ADN străin, probabil datorită unor condiții în care doar modificarea genetică este soluția supraviețuirii.

S-a vorbit de o “intelligență a microbilor”, dar microbii, cel puțin după cunoștințele actuale, nu știu ce mutații trebuie să efectueze ca răspuns la diverse provocări ale mediului; însă, mutația de succes, odată realizată, este rapid transmisă descendenților.

Relațiile microbilor cu lumea Viului sunt surprinzător de complexe, desfășurate pe o paletă foarte largă, de la indiferență și ignorare până la agresivitate fatală. Dificultățile de previzionare a relațiilor din lumea microbiană sunt recunoscute.

Iată câteva exemple. În urmă cu 2,5-3 miliarde de ani, eukariotele primitive anaerobe au fost invadate de bacterii cu capacități oxidative, care au devenit mitocondriile regăsite azi în toate celulele speciilor eukariote (și au constituit premiza evoluției multicelulare, tisulare). Un alt exemplu: în genomul uman sunt integrate 4-5000 de retrovirusuri umane endogene (HERV), probabil dinainte de separarea *Homo sapiens* de restul liniei hominidelor. Prezența HERV, implicate în modificările genetice, face posibilă duplicarea genelor, diversitatea alelelor și polimorfismul, care probabil influențează nivelul de diversitate al genelor umane polimorfe, ca cele din complexul major de histocompatibilitate, MHC (la genele MHC clasa II s-au identificat HERV și unități repetitive terminale HERV). De asemenea, exprimarea genelor HERV ar putea produce imunosupresia timpurie din sarcină, care permite păstrarea produsului de concepție; imunosupresia tranzitorie din timpul diferențierii sincițio-trofoblastului ar putea explica un posibil avantaj adaptativ în evoluția mamiferelor placentare.

Originea virusurilor nu este cunoscută, dar este sigur că ele interacționează cu genomul gazdei în diverse feluri (v. și exemplele anterioare): particulele pot părăsi oricare genom, devenind entități vii libere (unități replicative autonome, independente în celulele gazdei) și pot reintra în genom (ca retrovirusurile), repetând acest ciclul de numeroase ori. Evoluția lor este însă greu, dacă nu imposibil, de anticipat pe termen lung, oricând fiind posibile limitări, unificări, bifurcări sau reemergențe de noi specii.

Microbii, s-a spus pe drept cuvânt, au o abilitate specială de a îmbolnăvi omul, a-l omorî și chiar să-i recicleze în geosferă rămășițele pământești. Pe termen lung însă, interesul speciei este ca gazda să supraviețuiască, “domesticirea” gazdei apărând ca o strategie mult mai utilă. Mitocondriile la eukariote (la plante, cloroplastele) sunt exemple de succes microbian în procesul de

endosimbioză. La polul opus se situează insuccesul modificărilor celulelor canceroase de către microbi, cu pierderea gazdei furnizoare de nutrienți. Între ele se situează strategia unor paraziți de a forța intrarea în gazdă cu producerea unor fenomene toxice locale pentru depășirea apărării gazdei, urmate de temperarea virulenței.

... și apoi, Omul

Cu cca 55 milioane de ani anterior, în această lume microbiană complexă, au apărut primele primat (proto-prosimieni), iar acum 6 milioane de ani s-au desprins maimuțele antropoide de hominini. Primii hominizi primitivi (mers biped, creier mic, dinți mari, niciun fel de unelte de piatră) se vor diversifica de-a lungul câtorva milioane de ani, pentru ca *Homo sapiens* să se răspândească mai apoi din Africa (cf. modelului “out of Africa”) în regiunile învecinate, ajungând în cele din urmă în Australia, Europa și cele două Americi (probabil până la 60 000, 40 000 și respective 15 000 de ani în urmă). Studiul ADN-ului mitocondrial sugerează că singurul strămoș comun al contemporanilor în viață a trăit în Africa anterior cu cca 171 000 de ani (“Eva mitocondrială”).

Pe toată durata acestei evoluții, strămoșii noștri și-au dezvoltat și au vehiculat cu ei propria floră endogenă, dar și diverse specii parazitare, trăind permanent noi și noi experiențe microbiologice. Omul a ajuns să găzduiască mai mulți agenți infecțioși decât oricare formă de viață studiată, și pentru că a intrat în lume înzestrat cu mecanisme de apărare complexe, unele înăscute (vechi de când lumea vie!), altele dobândite și perfecționate în evoluția sistemelor vii complexe, superioare.

Răspunsul imun adaptativ (anticipativ) a apărut destul de recent, fiind construit pe mai vechiul filogenetic răspuns imun înăscut, de care este controlat și susținut. În absența răspunsului imun înăscut, răspunsul anticipativ oferă o protecție slabă (fapt evident la pacienții cu granulocitopenie).

Imunitatea înăscută a apărut înainte de separarea vertebratelor de nevertebrate. Ultimul strămoș comun al insectelor și mamiferelor a trăit cu mai bine de 500 milioane de ani anterior. În acele vremuri s-a produs divergența fundamentală între fiziologia insectelor și animalelor: apărarea înăscută bazată pe peptide antimicrobiene la insecte și inflamația mediată de citokine la mamifere. Multe organisme multicelulare depind exclusiv de sistemul de apărare înăscut, care acționează fără expunere anterioară la microb, intervine instantaneu și oferă protecție față de o gamă largă de agresori.

Fagocitul, prezent la toate animalele existente și care, probabil, a existat de asemenea la majoritatea speciilor dispărute, oferă un sprijin în trasarea dezvoltării unei componente majore a sistemului de apărare de-a lungul timpului evoluționist (geologic). Fagocitoza fiind tot atât de veche ca viața animală însăși, este probabil ca arsenalul fagocitar să fie la rândul său la fel de vechi.

Protistele, plantele și animalele au dezvoltat însă sisteme de apărare înăscută mult mai diverse și eficiente. Strămoșii vertebratelor au folosit componentele complementului, inhibitori de protează, proteine de legare a metalului, proteine de legare a carbohidraților și



“...venim după un lung șir de eșecuri. Suntem maimuțe antropoide, un grup care era aproape să dispară cu cincisprezece milioane de ani în urmă în competiția cu maimuțele mai bine proiectate. Suntem primat, un grup care aproape a dispărut cu 40 de milioane de ani în urmă în competiția cu rozătoarele mai bine proiectate. Suntem cordate, o categorie care, cu 500 de milioane de ani în urmă, în Cambrian a supraviețuit pe muchie de cuțit în competiția cu artropodele, care înregistraseră un succes strălucitor. Succesul nostru ecologic vine împotriva unor șanse absolut modeste...”

Ridley, M. - *Genome: The autobiography of a species in 23 chapters.*
2000, HarperCollins Publishers,
New York, NY



Bayne, J. C. - Origins and Evolutionary Relationships Between the Innate and Adaptive Arms of Immune Systems *Integ Comp Biol.*, 2003, 43(2), 293-99 icb.oxfordjournals.org/cgi/reprint/

Karlen, A - Man and Microbes, Disease and Plagues in History and Modern Times G.P. Putnam's Sons, New York, 1995

Kimbrell, D. A., Beutler, B.- The Evolution And Genetics Of Innate Immunity *Nature* 2001, 2, 256-67 www.nature.com/reviews/genetics

Klein, J. - Did Viruses Play a Part in the Origin of the Adaptive Immune System (adaptive immune system / vertebrates / RAG / MHC / evolution) *Folia Biologica (Praha)*, 2004, 50, 87-92

Papadopoulos, D. et al - Genomic evolution during a 10 000-generation experiment with bacteria *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 30, 96(7), 3807-12

Stringer, C., Andrews, P.- Istoria completă a evoluției umane (trad. rom), Ed. Aquila, 2006

Woolhouse, M.E., Gowtage-Sequeria, S.- Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis* 2005, 11 (12), 1842-

alte molecule plasmatică ca agenți umorali de apărare. Imunocitele cu receptori Toll-like erau înzestrate cu un repertoriu de comportamente defensive - producția de radicali de oxigen toxici și de oxid de azot, peptide antimicrobiene și enzime litice.

Multe din componentele răspunsului înăscut al nevertebratelor au fost păstrate și joacă un rol esențial în funcționarea sistemului imun al vertebratelor (ex. omologul uman al proteinei Toll întâlnit la *Drosophila*, care induce activarea limfocitelor T umane naive după recunoașterea unor produși microbieni).

Capacitatea de autoprotecție față de microbii și paraziții potențial patogeni, ca și față de neoplazii (imunocompetența) a apărut timpuriu în evoluția vieții. Imunocompetența presupune existența unor celule și molecule care recunosc și neutralizează agresorul, iar organismele eucariote posedă astfel de componente esențiale.

Trecerea filogenetică de la sistemul imun al nevertebratelor la cel al vertebratelor este marcată de apariția *imunității adaptative*. Diversitatea sistemului imun adaptativ depășește ca magnitudine numărul total de gene al unui individ

La originile sale, brațul adaptativ (limfoid) al sistemului imun al vertebratelor a fost subordonat brațului apărării înăscute. Există dovezi că sistemul imun înăscut își impune experiența evoluționistă limfocitelor, instruindu-le pentru declanșarea unui tip de răspuns adecvat. Astfel, limfocitele, înzestrate cu capacitatea nouă de a produce receptori capabili să recunoască specific o gamă largă de epitopi, se asociază arsenalului complex, competent și diversificat al mecanismelor de apărare înăscute, care pot astfel să-și exercite mai bine funcțiile.

Vertebratele cu mandibulă posedă un sistem imun adaptativ (anticipativ) bazat pe moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC), receptorii celulelor T (TCR) și imunoglobuline sau receptorii celulelor B (Ig sau BCR), denumite de imunologi "sfânta treime". În cadrul sistemului de apărare, pe lângă tripleta fundamentală, mai acționează mii de alte molecule, în absența cărora sistemul de apărare ar suferi serios. O parte importantă din genomul uman privește, direct sau indirect, mecanismele de apărare față de toate tipurile de agresori

Conflictul dintre microb și macroorganism este omniprezent de-a lungul tuturor formelor de viață, dar numai vertebratele posedă un sistem imun adaptativ (anticipativ), care devine astfel atributul definitoriu al mecanismelor de apărare ale acestora. Sistemele de apărare ale vertebratelor au un grad avansat de omogenitate: de la peștii cartilagineși la mamifere, sunt prezente, într-o formă sau alta, toate elementele sistemului imun. Toate vertebratele au capacitatea de a distinge selful de non-self; broaștele, peștii și omul au țesuturi limfatice diferențiate, dezvoltate, afișează la suprafața celulelor molecule ale MHC clasa I și II, au celule B producătoare de anticorpi cu o gamă largă de specificități de legare a antigenului.

Conservarea de-a lungul evoluției a sistemului imun la vertebrate este dovada plasticității, desenului elegant și solidității funcționale în atât de diversele ecologii ale bolilor infecțioase în lume. Sistemul imun s-a conservat atât de bine (spre deosebire de alte sisteme fiziologice care s-au adaptat specific strămășilor mamifere și hominide), probabil și datorită faptului că desenul sistemului de apărare al gazdei se bazează pe proprietăți funcționale mediate specific ontogenic, care repetă ele însele procesul evolutiv la nivelul individului în care operează.

Toate vertebratele adevărate prezintă celule clar identificabile ca limfocite și pot efectua funcții de celulă T (ex. respingerea grefei) și dovedesc capacitatea celulelor B de a sintetiza și secreta imunoglobuline. Ganglionii limfatici adevărați nu sunt prezenți la vertebratele mai primitive decât mamiferele, dar păsările posedă agregate de țesut limfatic cu funcție similară.

Oamenii posedă 5 izotipuri de imunoglobuline: molecula de IgM este prima care apare ontogenetic, și prima apărut filogenetic. Ciclostomele, rechini și unii pești osoși prezintă exclusiv IgM, păsările posedă IgM și IgA. IgG similare celor întâlnite la om și la mamiferele adevărate se mai întâlnesc numai la membrii subclaselor de mamifere placentare, marsupiale și mamiferele poikiloterme ovipare. Natura exactă a precursorilor elementelor specifice ale sistemului imun în evoluție rămâne de stabilit, dar evenimentele genetice și celulare care au condus la capacitatea de recunoaștere imună specifică, diversificare și reactivitate au apărut timpuriu în evoluția vertebratelor.

Omul este înzestrat cu un sistem de apărare puternic, peste 5 % din genomul uman este destinat funcționării sistemului de apărare (innăscut și adaptativ). Dar sistemul imun s-a modificat foarte puțin de la originile sale la vertebratele timpurii (cca 200000 ani anterior). În intimitatea sa, imunitatea este un proces darwinist - o diversificare randomizată a leucocitelor care sunt pregătite în colectiv pentru o confruntare pe durata vieții cu agresori impredictibili. Deoarece confruntările au loc în soma gazdei, rezultatele pozitive ale confruntărilor nu rămân consemnate genetic și în consecință nu sunt transmise urmașilor gazdei.

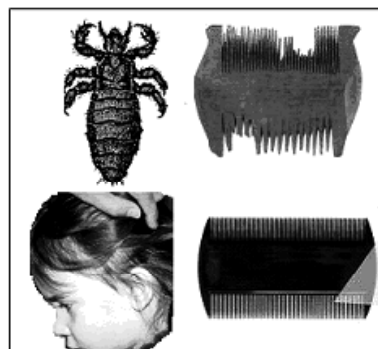
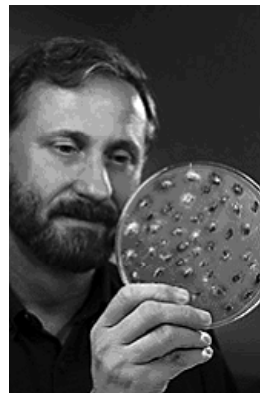
Unele modificări genetice umane dezvoltate în timp conferă protecție față de unele boli infecțioase, cum este cazul hemoglobinopatiilor heterozigote cu efecte protectoare față de malarie, dar cu un efect pervers însă: homozigotismul aduce cu sine greaua povară a siclemiei.

Răspunsurile adaptative la presiunile exercitate de mediu pot influența genomul, morfologia și chiar comportamentul primatelor. Microbii au făcut parte, de mii/milioane de ani din mediul primatelor iar variația în susceptibilitate la infecție și boală observată la primat sugerează că genomurile unora sunt mai bine adaptate pentru co-existența cu anumiți microbi.

Începuturile umanității, începutul bolilor infecțioase

La începuturile lor, oamenii au trăit în mici grupuri nomade, de culegători-vânători. Aceștia erau mai înalți decât descendenții lor sedentari, aveau o dietă preponderent vegetală, cu puține proteine animale și o durată medie de viață de 40 de ani.

Grupurile umane se aflau într-o continuă deplasare, pendulară, circulară chiar, în limitele unui anumit teritoriu, sezonier, în funcție de anotimp și de animalul vânat; acest fenomen, evident încă la nivelul paleoliticului mijlociu, îl prezintă pe omul primitiv nu ca un nomad propriu-zis, ci mai curând ca un seminomad: în pofida realelor sale deplasări, oamenii se mențineau, totuși, în limitele unui anumit teritoriu, care poate fi chiar conturat.



F 1.3. Păduchele de cap a fost între primele parazitoze ale omului din Paleolitic.

O serie de studii au confirmat că păduchele cimpanzeului și cel al omului au suferit o divergență în urmă cu 5,6 milioane de ani (consistent cu dovezile divergenței cimpanzeilor și oamenilor dintr-un strămoș comun).

Unele mijloace de combatere se mențin de sute de ani aceleași (un pipeten egiptean din sec VI și actualul "piepten țigănesc")



Tranziția epidemiologică (TE)

Concept în demografie, formulat de Omran Adnan, în 1971, care se referă la schimbarea modelului dominant de boală într-o comunitate, de la boli infecțioase spre boli degenerative; de ex. TE se produce într-o țară pe măsură ce aceasta se dezvoltă economic și se modernizează.

Clasic se disting 2 tranziții:

Prima TE, legată de trecerea omului de la stadiul de culegător-vânător la cel de producător de hrană, sedentar, este dominată de boli infecțioase și parazitoze.

A doua TE, asociată perioadei post-industrializare, din țările dezvoltate, cu un control mai eficient al bolilor infecțioase, este caracterizată de o creștere semnificativă a bolilor cronice, non-infecțioase, degenerative; concomitent, țările în curs de dezvoltare continuă să fie afectate în principal de bolile infecțioase.

Există suficiente argumente pentru a susține apariția, în contemporaneitate, a unei a **treia tranziții epidemiologice**, reprezentată de emergența și re-emergența bolilor infecțioase acute, extinderea bolilor cronice infecțioase și a celor provocate de microbi rezistenți la antibiotice.



Omran, R. A. – The Epidemiologic Transition. A Theory of the Epidemiology of Population Change 2005 *Milbank Quarterly*, 83, 4, 731-57 (reproducere integrală a textului original din 1971).

Armelagos, J.G., Barnes, K.C., Lin, J. – Disease in human evolution: the re-emergence of infectious disease in the third epidemiological transition *AnthroNotes*, 1996, 18,3, 1-7

Barrett, R., Kuzawa, W.C., McDade, T., Armelagos, J.G. – Emerging and Re-emerging Infectious Diseases: The Third Epidemiologic Transition *Annu Rev Anthropol* 1998, 27, 247-71

Fiind organizați în grupuri mici, dispersate, într-o permanentă mișcare în spațiu, oamenii din Paleolitic nu ofereau un suport eficient microbilor transmisibili, obișnuit întâlniți în comunitățile dense sedentare, în special celor care aveau ca unică gazdă omul și o evoluție endemo-epidemică.

În procesul de adaptare la mediu, strămoșii noștri s-au confruntat cu două categorii de boli:

- boli produse de organisme deja adaptate hominidelor, cu care au stabilit relații pe termen lung, acestea devenind adevărate “moșteniri de familie”, cum ar fi paraziții intestinali (ex. *Enterobius vermicularis*), ectoparaziții (*Pediculus humanus*) sau unii enteropatogeni, ca *Salmonella* sp.

- unele boli trecute accidental de la animale la om (zoonoze) prin înțepături sau dejecte de insecte, mușcături sau zgîrieturi de animal, în timpul pregătirii și consumului cărnii: tripanosomiaza, trichineloză, tularemia, leptospirozele, tuberculoza, rabia ș.a.

Bolile s-au diversificat pe măsură ce primii oameni au exploatat noi și noi nișe ecologice, ca și prin trecerea de la climatul glacial la cel al perioadelor interglaciare, precum și prin Marea Deplasare dinspre Africa spre Asia și Europa.

Revoluția neolitică

Acum cca 14 000 de ani, la sfârșitul perioadei glaciare, vremea s-a încălzit, hrana a devenit, după mii de ani, relativ mai abundentă. Spre 10 000 î.Cr., oamenii încep să devină mai stabili, domesticesc animale (capre, oi, vite, porci), selectează și cultivă anumite cereale (grâu, secară, ovăz) pentru hrana unor grupuri mari, pe care învață să le depoziteze și păstreze peste iarnă. În jurul anului 7 000 î.Cr. agricultura și creșterea animalelor devin ocupațiile principale în Orientul Mijlociu, dar și în amplă extindere în sudul Europei și în nordul Africii. Schimbările produse în această perioadă vor conduce la o creștere a populației de 10-50 de ori față de cea din paleolitic, precum și la modificări importante, cu implicații sociale, economice, ecologice, spirituale și de sănătate, cu răsunet până în zilele noastre.

Starea de sănătate a populației va fi influențată decisiv de coexistența, pentru prima oară în istorie, într-un același perimetru stabil, a unor grupuri mari de oameni, animale, reziduuri fecaloid-menajere și gunoaie. Aceasta a permis *selectarea unor microbi cu transmisibilitate interspecii să afecteze pentru prima oară un număr mare de oameni.*

Bolile infecțioase emergente, atât de discutate - justificat!- în prezent, au însoțit *in factu* omul pe tot parcursul evoluției sale, cu precădere după apariția agriculturii. Incidența bolilor infecțioase a crescut semnificativ prin dezvoltarea unor condiții favorizante:

- sedentarismul, la care a obligat activitatea agricolă alimentară deliberată, a înlesnit extinderea bolilor parazitare prin contactele mai strânse cu reziduurile fecaloid-menajere (pe când culegătorii-vânătorii se deplasau permanent, lăsând în urmă aceste rezervoare de microbi !); așezările umane s-au organizat în apropierea surselor de apă, care erau cu ușurință expuse contaminării microbiene.

- domesticirea animalelor a oferit un suport și un vector eficient pentru zoonoze (inclusiv prin rozătoarele atrase de depozitele de hrană); produsele de origine animală folosite în

alimentație și în gospodărie (lapte, carne, piele, lână ș.a.) au putut fi la originea unor îmbolnăviri de bruceloză, tuberculoză, antrax, febră Q ș.a.

- despăduririle, irigațiile au favorizat circulația intensă a unor vectori de tipul țânțarilor anofel și extinderea malariei și a schistosomelor bilharziozei. Unii vectori transmitători ai febrei galbene, tripanosomiazei s-au adaptat sângelui uman.

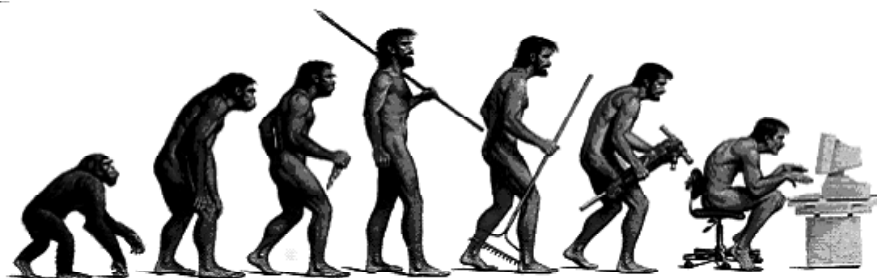
- utilizarea dejectelor umane și animale ca îngrășămintă naturale a contribuit la extinderea diareei infecțioase.

Multe din bolile nou apărute sau extinse ("emergente") în neolitic (ex. tuberculoza, rujeola, gripa, rabia, salmoneloză, malarie, diverse parazitoze digestive), cu toate progresele medicinei, se regăsesc în populația Lumii contemporane, cu toate efectele lor negative.



F1.4. Micile grupuri de vânători-culegători, în continuă mișcare pentru căutarea hranei, nu ofereau un suport bun pentru implantarea infecțiilor endemo-epidemice; caracteristice erau parazitozele și zoonozele sporadice..

Tranzițiile epidemiologice



Prima tranziție epidemiologică - agro-păstoritul și urbanizarea

Bolile infecțioase au însoțit omul pe tot parcursul evoluției sale, cu precădere după apariția agriculturii, când, așa cum s-a precizat, s-au creat condiții favorabile pentru apariția și diseminarea unor variați agenți patogeni.

Mai merită reținut că, schimbarea alimentației (i.e. trecerea agricultorilor la o alimentație mai monotonă în nutrienți) a antrenat malnutriția și deficiențe de oligominerale (desigur, amplificate de concomitența unor parazitoze), oferind terenuri propice unor variate grefe infecțioase.

Dezvoltarea orașelor, inițial în Orientul Mijlociu, apoi pe celelalte continente, a făcut ca, printr-o urbanizare suficient de largă a populației, să apară condiții favorabile suplimentare pentru evoluția endemică a unor boli. Or, starea de endemicitate poate oricând genera epidemii severe cu afectarea (prin migrare, călătorii, comerț etc.) altor grupe populaționale, așa cum a fost cazul Ciomei Negre, din secolul XIV, care a omorât aproximativ

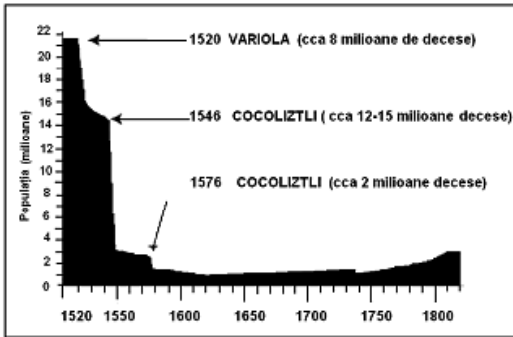


F 1.5. Odată devenit păstor-agricultor sedentar, riscul infecțios a crescut considerabil pentru Om, în bună parte și din cauza modificărilor de mediu pe care le-a produs pe măsura extinderii speciei și a creșterii standardelor de viață.

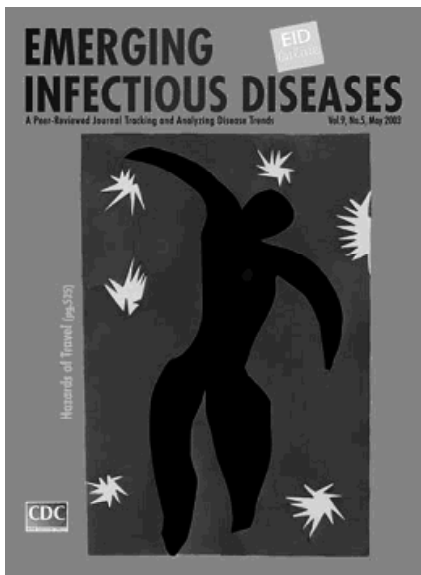
un sfert din populația Europei. Deci, prima tranziție epidemiologică este dominată de boli infecțioase endemo-epidemice.

Marile contacte între centrele de civilizație, începute cu 2500 de ani în urmă, au înlesnit schimburile de boli și au accelerat diseminarea lor. Călătoriile transoceanice după secolele XIV și XV au dus la un schimb mai intens: ciuma bubonică din Asia în Europa, variola, rujeola și gripa din Europa în America, la “schimb” cu o spirochetoză care avea să devină sifilisul de nimeni asumat (de unde și numeroasele denumiri cu implicarea adversarului: boala de Neapole, boala franceză, boala poloneză, boala chineză, boala cantoneză ș.a.).

În vremea Imperiului Roman, drumurile comerciale legau Europa, Asia și Africa într-un uriaș mediu de cultură pentru microbi - milioane de romani a fost omorâți în 15 ani, când variola a ajuns la Roma în secolul II (molima lui Antonius, 165-180 d.Cr.). La jumătatea secolului al VI-lea d. Cr., ciuma bubonică lovește pentru prima oară puternic Europa (ciuma lui Justinian, 542-543 d.Cr.); după zece secole, *Y. pestis* avea să revină ucigător (“Moartea Neagră”), datorită noilor drumuri comerciale cu China, pe care vor ajunge din Asia Centrală în Europa, blănuri de animal infestate cu puricii-vector ai bacilului. În timpurile moderne, “drumul tirurilor” de-a lungul coastei de est a Africii a favorizat circulația HIV între populația locală, prostituate, șoferi, iar prin comportamentul permisiv sexual din anii ‘60- ‘70, diseminarea intra- și intercontinentală.



F 1.6. Colapsul populației native din Mexic în sec. XVI. Cocoliztli – nume dat de amerindieni unei boli cu totul nouă pentru ei = gripa.



Revista Boli Infecțioase Emergente, a CDC/USA

www.cdc.gov/ncidod/EID/

Pandemii istorice

- ☛ Ciuma neagră din Evul mediu (sec. XIV), importată în Europa, favorizată de creșterea rezervorului, șobolanul, în orașele în extindere
- ☛ Holera, din antichitate, sifilisul din secolul XV în Europa, urmând deplasările unor grupuri umane mari
- ☛ Malaria și febra tifoidă
- ☛ Tuberculoza - a decimat populația urbană în sec XIX
- ☛ Variola omniprezentă, scarlatina, rujeola, difteria (bolile copilăriei, aproape tot secolul XX în Europa)
- ☛ Gripa spaniolă la începutul secolului XX

Așadar, procesul de cunoaștere a Lumii, urbanizarea și industrializarea au condus la intensificarea schimburilor de persoane și bunuri, la migrarea forței de muncă (liberă sau prin sclavie), marile drumuri comerciale fiind și culoare de circulație a microbilor dintr-o regiune în alta (evoluând, adaptându-se, la rândul lor, noilor condiții întâlnite). Revoluția industrială, începută cu 2 secole anterior în Europa, ca și marile conflagrații mondiale, au adus cu ele importante modificări ecologice și sociale, care au favorizat răspândirea variolei, tifosului, tuberculozei, rujeolei, gripei, pneumoniilor ș.a.

În același timp, industrializarea și progresele tehnologice

au permis dezvoltarea științelor fundamentale în general, a celor medicale în particular, o cunoaștere mai bună a bolilor și a epidemiologiei acestora. Îmbunătățirea condițiilor de viață și a gradului igienico-sanitar individual și comunitar, apariția chimioterapicelor, antibioticelor și vaccinurilor, au făcut ca lumea occidentală dezvoltată să apară mai puțin penetrabilă la marile flageluri infecțioase, pe primul plan, în vitrina patologiei, fiind etalate diverse suferințe non-infecțioase.

A doua tranziție epidemiologică - boli cronice și degerative

Apariția celei de a doua tranziții epidemiologice – caracterizată de creșterea bolilor cronice și degerative (HTA, diabet, obezitate, colagenoze, boala Alzheimer, cancere ș.a.), este legată tocmai de progresele tehnico-științifice, de prelungirea duratei de viață, precum și de controlul relativ bun al bolilor infecțioase “tradiționale”. De aici, și un sentiment de siguranță, de sfidare arogantă și minimalizare a pericolului bolilor infecțioase de către autoritățile din Lumea Occidentală dezvoltată.

Pe la mijlocul anilor ‘60, o înaltă autoritate guvernamentală americană, cu responsabilități în domeniul sănătății publice, spunea că “a venit vremea să închidem cartea despre bolile infecțioase și să ne îndreptăm toată atenția națională (și dolarii) spre ceea ce se numește “Noua dimensiune” a sănătății: bolile cronice”. În anii care au urmat, America, dar și multe alte țări dezvoltate economic, a fost copleșită de o gamă largă de boli infecțioase emergente, între care boala legionarilor, sindromul șocului toxic, SIDA, boala Lyme, encefalita West Nile, SARS ș.a. Se confirmau afirmațiile făcute cu decenii în urmă de autentici oameni de știință: în domeniul viului, nimic nu este definitiv.

În ultimele decenii ale secolului XX, venise vremea emergențelor și re-emergențelor infecțioase!

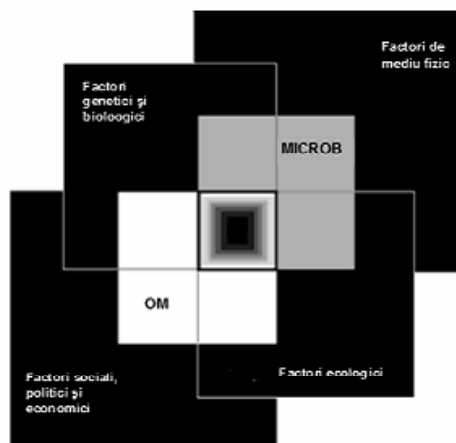
II. Prezentul...

A treia tranziție epidemiologică – boli infecțioase emergente și re-emergente

Apariția sau reapariția unei boli este rezultatul interacțiunii dintre modificările sociale, demografice și de mediu, într-un context ecologic global, în care adaptarea și genetica microbiană sunt influențate de presiunile exercitate de comerțul și turismul internaționale, de transformările tehnologice, de deficiențele în sistemele de sănătate publică, modificările ecologice (F1.7.).

În prezent asistăm la un adevărat mozaic de boli infecțioase, în care coexistă:

- boli infecțioase caracteristice primei perioade de tranziție epidemiologică (ex. tuberculoză, sifilis, malarie);
- boli infecțioase emergente, re-emergente;
- boli anterior cunoscute, cu etiologie infecțioasă recent identificată/suspectată;



F1.7. Modelul convergenței determinanților emergenței bolilor infecțioase - zona centrală reprezintă zona de convergență a factorilor asociați cu emergența bolilor infecțioase; periferia albă a acestuia reprezintă datele cunoscute despre factorii de emergență, în vreme ce zona neagră pe cei necunoscuți. Actorii principali în procesul de emergență/re-emergență sunt microbii și gazda umană. Interacțiunea dintre aceștia este influențată de intervenția altor determinante ale emergenței: factori genetici, biologici, ecologici, de mediu, sociali, politici, economici, culturali.
(după IOM, AAP, 2003)

Boli infecțioase emergente și re-emergente
(NIAID, SUA, 2006)

GRUP I – Microbi și boli nou-identificate în ultimele două decenii

Acanthamebiaza
Lyssavirusul liliacului australian
Babesioza, atipică
Bartonella henselae
Ehrlichioza
Encephalitozoon cuniculi
Encephalitozoon hellem
Enterocytozoon bieneusi
Helicobacter pylori
Hendravirus sau virusul bolii ecvine
Virusul hepatitic C
Virusul hepatitic E
Herpesvirus uman 8
Herpesvirus uman 6
Boala Lyme
Microsporidioza

GRUP II – Microbi re-emergenți

Enterovirus 71
Clostridium difficile (din iunie 2006)
Coccidioides immitis
Virusul urlan (din iulie 2006)
Bolile prionice (encefalopatii spongiforme)
Streptococcus, grup A
Staphylococcus aureus

GRUP III – Microbii potențial utilizabili în bioterorism

- categoriile A, B și C
- v. capitolul 16

- boli provocate de microbi rezistenți la antibiotice.

1. Boli infecțioase emergente și re-emergente

Deși boli infecțioase noi au apărut permanent în evoluția umanității, conceptul modern de “emergență-reemergență” s-a conturat la începutul anilor 90 din secolul trecut.

Definiții

O boală infecțioasă este considerată *emergentă* dacă este de apariție recentă, se manifestă (devine vizibilă) într-o manieră nouă sau inedită, se propagă rapid și potențial poate avea un impact medical local, regional sau internațional. Boala emergentă trebuie distinsă de creșterile aparente ale incidenței unor boli prin ameliorarea recentă a metodelor de diagnostic și de depistare și/sau a modalităților de supraveghere epidemiologică și/sau prin sporirea mediatizării.

Termenul nu trebuie folosit fără menționarea coordonatelor temporo-spațiale corespunzătoare.

Boli infecțioase *re-emergente* sunt entități nosologice cunoscute, care au reapărut, adesea sub o formă diferită, în general mai severă, după un declin semnificativ al incidenței, precum și boli cunoscute care depășesc, mai mult sau mai puțin rapid, fluctuațiile medii cunoscute (ex. epidemii cu salmonelle, BTS prin modificări de comportament sexual, encefalita West Nile în bazinul mediteranean în 2000-2001).

Incidență

În ultimele 3 decenii, 37 de noi agenți patogeni au fost identificați ca amenințări morbide pentru om, și se estimează că 12% din microbii patogeni cunoscuți au fost recunoscuți ca emergenți sau reemergenți.

Factori cauzali și favorizanți

Cauzele emergenței și re-emergenței bolilor infecțioase sunt numeroase, cu ponderi variabile, adesea acționând intrinsec:

Factori umani și de mediu - sunt numeroși: schimbările climatice - încălzirea planetei; modificările diversității biologice, globalizarea; comportamentul uman; comerțul, turismul și transporturile internaționale; războaiele și conflictele armate; migrațiile umane și animale; urbanizarea; managementul surselor de apă; zootehnia și agricultura intensivă; modificarea vectorilor; managementul reziduurilor fecaloide-menajere, spitalicești și industriale; deficiențele în sistemele de sănătate publică;

Factori medico-sanitari: tehnicile invazive de diagnostic și tratament; securitatea transfuzională; extinderea chimioterapiei și a tratamentelor imunosupresive; antibioterapia abuzivă; insuficiența politicilor și strategiilor de prevenire (discontinuități în programele de vaccinare, de ex.) și combatere a bolilor infecțioase; programe indecvente de luptă antivectorială.

Factorii legați de microbi: apariția unor variante noi, cu patogenitate diferită, sau chiar a unor microbi anterior necunoscuți (HIV-1980, Hendra – 1994, Nipah- 1999, SARS-CoV în 2003); producția de toxine noi; modificări antigenice majore (cazul pandemiei de gripă); lipsa vaccinurilor pentru noile

variante microbiene; introducerea microbilor, prin purtători sau bolnavi, umani sau animali, în regiuni până atunci indemne.

Factori legați de vectori: schimbarea climatului și a regimului vânturilor, deplasările rezervorului animal; intervenția unor mecanisme antropice în deplasarea vectorilor în noi zone geografice; vectori rezistenți la insecticide; vectori cu virulență modificată.

Factori legați de gazda vertebrată: diversificarea rezervoarelor animale; modificarea terenului gazdei (lipsa imunizării în zone endemice, creșterea numărului gazdelor cu apărare modificată; gazde cu comportamente la risc, i.e. prostituție, toxicomanie; gazde cu susceptibilitate genetică crescută).

Clasificare

1. Boli infecțioase nou apărute

1.1. Boli necunoscute

Microbul și/sau condițiile de mediu nu au existat înainte ca primele manifestări clinice să fie detectate (ex. SIDA în anii '80, sindroamele cardio-pulmonare cu Hantavirus din 1993, noua variantă a bolii Creutzfeld-Jakob (nv-MCJ) în 1995, SARS-CoV (2003).

1.2. Boli noi pentru om

Boli întâlnite la animale, dar care nu au mai fost raportate vreodată la om, iar transmiterea interumană este dificilă (ex. gripa aviară H5N1, care în 1997 a fost raportată la om în Asia, apoi în Orientul Mijlociu și în Africa).

2. Boli infecțioase cunoscute

2.1. *Boli fără o nosografie cunoscută* : boala a existat, dar nu a fost diferențiată și recunoscută ca entitate nosologică la om (ex. legioneloză, boala Lyme, hepatita virală C, E, G) sau boala era cunoscută fără a fi fost asociată cu agent etiologic infecțios până la introducerea unor tehnici diagnostice noi (ex. gastrita și/sau ulcerul gastro-duodenal - *Helicobacter pylori*, cancerul de col uterin - *Human Papillomavirus*, carcinomul hepatic - v. hepatite, unele limfoame - HTLV I).

2.2. Schimbări semnificative cantitative sau calitative:

Calitative - apariția de variante de microbi, care prezintă sensibilitate mai redusă la antibiotice, la testele de depistare sau au o patogenitate modificată (virulență crescută, producție de toxine noi), induc forme clinice noi;

Cantitative - epidemii sau aglomerări de cazuri cu boli care păreau să nu mai fie de actualitate (boli transmise prin vectori, alimente sau bioterorism).

2.3. Schimbarea teritoriului geografic al bolii

O boală care nu a mai existat într-o regiune înainte de a fi introdusă din alte zone. (encefalita cu West Nile în America și în România, virusul fiind adus de păsările călătoare; arboviroza cu *Chikungunya* (*Alphavirus*, *Togaviridae*), endemic în Africa, care a afectat regiuni din Oceanul Indian și India în 2005 și 2006).

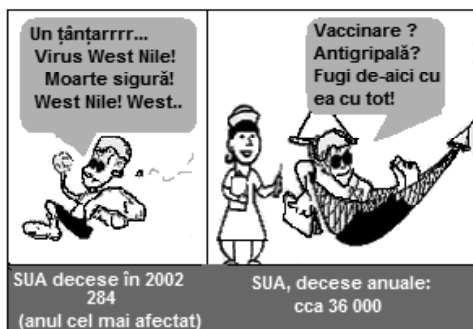
3. Boli infecțioase re-emergente

- Boli transmisibile cunoscute care au re-apărut, adesea sub o formă diferită de cea cunoscută, de obicei mai severă (ex. tuberculoza, recrudescență în țările dezvoltate, febra



"La începutul anului 1962, pentru că trei oameni fuseseră izolați în spital cu variolă, în fața clinicilor din Birmingham se întindeau nesfârșite cozi în așteptarea vaccinării. În aceeași perioadă, în oraș mureau săptămânal peste 100 de persoane din cauza gripei... dar aceasta nu a provocat mare agitație publică."

T.H. Flewett *Postgrad Med J* 1963, 39, 563



(apud Prevention Arizona Bureau Epid, 2003)



După 4 decenii, percepția deformată a emergenței (re-emergenței) rămâne nealterată la nivelul populației (de data aceasta, cazurile de encefalită West Nile vs gripă, în SUA, de ex.); media au o contribuție importantă în apariția și întreținerea falselor urgențe



File de istorie

Charles Nicolle

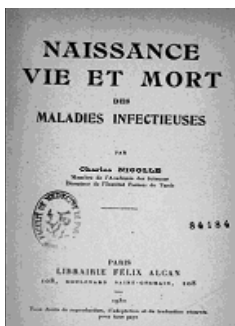
laureat al premiului Nobel

A publicat, în anul 1928, monografia :«Nașterea, viața și moartea bolilor infecțioase» , titlu care sugerează ideea actuală de urgență. În lucrare, Ch. Nicolle nota : « Bolile infecțioase sunt însoțitoare fatale, constante ale vieții noastre... »... « O boală infecțioasă se schimbă, evoluează fără încetare... »... "Boala infecțioasă este un fenomen biologic ca oricare altul. Ea are caracterul vieții care caută să se

perpetueze... » « Vor fi deci boli noi. Este inevitabil.

De asemenea, inevitabil este și faptul că noi nu vom ști niciodată să le depistăm de la începutul lor. Când vom avea noțiunea acestor boli, ele vor fi deja constituite, mature am putea

spune. Ele vor apărea ca Atena, ieșind gata înarmată din creierul lui Zeus. Cum vom recunoaște aceste boli noi, cum vom suspecta existența lor înainte de a-și îmbrăca haina de simptome? Trebuie să ne resemnăm cu ignorarea primelor cazuri evidente. Nu vor fi recunoscute, vor fi confundate cu boli deja existente și abia după o lungă perioadă de tatonări vom desprinde noul tip patologic din taboul suferințelor deja clasate"



O'nyongnyong (*Flavivirus, Togaviridae*) re-apărută după 35 de ani în Africa, formele actuale severe de febre hemoragice);
- Boli cunoscute care depășesc, mai mult sau mai puțin rapid, fluctuațiile medii obișnuite (bolile cu transmitere sexuală, legat de comportamentul la risc, reemergența salmonelozelor).

4. False emergențe

Boli cunoscute ca stabile, percepute ca urgențe prin supradimensionare mediatică: în multe țări există o mai bună supragherere epidemiologică și mijloace de diagnosticare mai perfecționate, ceea ce face ca o boală anterior subdiagnosticată din motive obiective, să apară în creștere, mai ales dacă se cuplează cu un prognostic sever (general sau la anumite categorii de pacienți) – ex. legionelloza la vârstnici sau listeriozele la vârste extreme.

5. Eșecul urgenței

Anumite boli pot, la un moment dat și într-o anumite regiune, să provoace episoade repetate de izbucniri/aglomerări de cazuri îngrijorătoare, dar care, în timp, nu îmbracă totuși caracteristicile urgențelor. Așa s-a întâmplat de exemplu, în Australia, cu virusul Hendra, care, în 1994 și 1995, a produs 3 îmbolnăviri la om, cu două decese, ca virusul să reapară în 1999 și în 2004, dar numai la cai.

6. Re-emergența unui risc

O aceeași boală infecțioasă poate fi urgentă într-o țară, re-emergentă în alta și să constituie o amenințare/risc de urgență în altele.

2. Boli recent recunoscute/suspectate ca având o etiologie infecțioasă

Suspiciunea etiologiei infecțioase a unor boli cronice inflamatorii fără vreo cauză dovedită, ca și a unor cancere nu este nouă. Cu circa un secol în urmă, medicii au asociat cancerul cervical cu promiscuitatea sexuală sau unele cancere animale cu virusuri; mycoplasmele au fost propuse cauză a artritei reumatoide în 1930, și curând s-au confirmat ca implicate cauzal în artritele cronice ale animalelor. Până recent, în lipsa izolării unui agent infecțios într-o boală cronică, dar în prezența unor

Boala	Agent etiologic
Ateroscleroză accelerată post transplant	Citomegalovirus
Anemie, artrita	Parvovirus B19
Boala inflamatorie pelvină	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Boala ulceroasă peptică gastro-duodenală	<i>H. pylori</i>
Crioglobulinemie mixtă	VHC
Parapareză spastică tropicală	HTLV-I
Poliarterită nodoasă	VHB
Sindrom Guillain Barre	<i>Campylobacter jejuni</i>
Sindrom hemolitic uremic	<i>E. coli</i> O157 H7

T 1.2.. Boli cronice cu dovezi ferme pentru o etiologie infecțioasă

argumente clinico-epidemiologice, obliga la investigații centrate pe mecanismele inflamației, tumorogenezei, probe terapeutice.

Progresele biologiei celulare și moleculare, ca și noile tehnologii de diagnostic microbiologic și imunologic au readus în

atenția cercetătorilor boli și suferințe “orfane” etiologic până în prezent (T1.2., T1.3.).

Bacterii	<i>Fusobacterium fusiforme</i> și <i>Borrelia vincentii</i>	Carcinom cu celule scuamoase
	<i>Helicobacter pylori</i>	Adenocarcinom gastric, limfom intestinal tip MALT, limfoame non-hodgkiniene
	<i>Vibrio cholerae</i>	Asociere posibilă cu boala imunoproliferativă a intestinului subțire, limfoame non-hodgkiniene
Virusuri	Epstein-Barr	Limfom Burkitt, carcinom nasofaringian, boală imunoproliferativă reversibilă la pacienții cu imunodeficiențe
	Herpesvirus - 8 (KSHV)	Sarcom Kaposi, limfoame cavitare
	HIV	Sarcom Kaposi, limfoame non-hodgkiniene, papiloame cutanate și mucoase, carcinoame
	HTLV I și II	Leucemii, limfoame
	Papillomavirus uman VH B și VHC SV-40	Carcinoame, papiloame cutaneo- mucoase Hepatita cronică , carcinom Mezoteliome și endoteliome
Protozoare	<i>Plasmodium falciparum</i>	Limfom Burkitt
	<i>Schistosoma hematobium</i>	Carcinom cu celule scuamoase a vezicii biliare
	<i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i>	Carcinom de colon
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Leucemie cu celule T (cu HTLV)

Înțelegerea tot mai bună a mecanismelor de apărare ale gazdei, a faptului că rezultatele infecției sunt determinate în esență de genetica gazdei și a microbului sugerează că o parte din bolile cronice cu etiologie neidentificată ar putea fi cauzate de un microb. Ar putea fi vorba de: microbi cunoscuți, dar extrem de pretențioși, care nu au permis identificarea curentă și deci nici evaluarea potențialului patogen; agenți infecțioși neidentificați până în prezent; microbi inductori ai unui răspuns autoimun responsabil de o inflamație cronică, persistentă după dispariția microbului din gazdă. Și în primele două situații, în absența recunoașterii etiologiei și implicit administrării tratamentului adecvat, prin intervenția unor factori intrinseci gazdei sau intrinseci se pot dezvolta inflamații cronice.

Numeroase studii au dovedit rolul microbilor în etiopatogeneza unor boli cronice, între care diverse tipuri de cancer (T 1.3.) și o mare varietate de boli cardio-vasculare, gastrointestinale, respiratorii, neuropsihice (T 1.4.).

În plus, există și un număr de boli cronice în care etiologia infecțioasă este posibilă, dar nu sunt dovezi peremptorii (ex. asocierea între infecția cu *Chlamydia pneumoniae* și dezvoltarea aterosclerozei la om și la modele animale (T 1.4.).

În alte boli cronice s-a sugerat o etiologie infecțioasă: în boala Crohn - *Mycobacterium paratuberculosis* sau *E. coli* aderent; în cancerul colorectal - *Streptococcus bovis* și schistosoma.

Microbii ar mai putea fi implicați în patogeneza unor suferințe cronice urologice și renale (i.e. nefrolitiaza, prostatita cronică, cistita interstițială, unele glomerulonefrite sau boli renale prin complexe imune), hepatice și gastro-intestinale (colita

T 1.3. Boli maligne de etiologie infecțioasă dovedită



F 1.8. Focare de infecții emergente și re-emergente 1996-2001 (Klaue, 2002)

ulcerativă, sprue tropical, enterocolita necrotizantă, boala celiacă, colangita sclerozantă, atrezia biliară, achalasia, hepatitele autoimune și criptogenetice, insuficiența hepatică acută), obezitate, diabet zaharat tip 1.

Categoria de boli	Boala	Microb(i) posibil de implicat
Cardiovasculare	Accidente vasculare cerebrale	<i>Ch. Pneumoniae</i> , infecții periodontale
	Ateroscleroza	<i>Ch. pneumoniae</i> , CMV
	Cardiomiopatie de dilatație	Virusuri Cocksackie
Boli digestive	Boala Crohn	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i> ș.a (<i>Clostridium</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. faecalis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Chlamydia</i> sp., <i>Eubacterium</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. coli</i>)
	Ciroza biliară primitivă	<i>Helicobacter pylori</i> , retrovirus
Boli neuropsihice	Boala Alzheimer	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	Epilepsie	<i>Plasmodium falciparum</i> , helminți
	Paralizia Bell	Virus herpes simplex
	Oboseala cronică	HTLV-1, virus Epstein-Barr
	Scleroza multiplă	Virus Epstein-Barr
	Schizofrenia	Expunere intrauterină la v gripal, <i>Toxoplasma gondii</i> , virus herpes simplex2, Bornavirus
	Scleroza laterală amiotrofică	Prioni
Endocrine, imunologice, diverse	Ticuri și tulburări compulsiv-obsesive	<i>Streptococcus agalactiae</i> Grup A
	Diabet zaharat tip 1	Enterovirusuri (Cocksackie), rubeola congenitală
	Boala Sjogren	<i>H. pylori</i>
	Sarcoidoza	<i>Mycobacterium</i> sp
	Cancer de prostată	Virus BK

3. Boli produse de microbi rezistenți la tratamentul etiologic

T1.4. Boli cronice pentru care se suspectează/ speculează o etiologie infecțioasă

Rezistența la antibiotice

Fenomenul rezistenței (-R) la antibiotice a fost semnalat curând după introducerea acestora în practică, la începutul deceniului cinci din secolul trecut, dar semnalele de alarmă serioase sunt trase începând cu anii '60-'70.

Printre bacteriile-R emergente, cele mai serioase probleme sunt puse de :

– *Staphylococcus aureus* rezistent la metilcină (MRSA), care s-a extins din spitale spre comunitate, după anul 1990. Pe la sfârșitul anilor '90 s-a semnalat și apariția *S. aureus* vancomicino-R (VRSA)?

– *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium* sunt microbi emergenți, care au devenit recent rezistenți la vancomicină (EVR) și la alte glicopeptide. S-a descris transferul unei gene (*vanA*) de la EVR la MRSA.

– Enterobacteriile secretoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL), precum *Klebsiella pneumoniae* rezistentă la imipenem, devin o problemă în unitățile de îngrijire a persoanelor cu mecanisme de apărare modificate.

– *Streptococcus pneumoniae* a devenit tot mai rezistent la penicilină (PRSP), carbapeme, fluorochinolone, macrolide (eritromicina), precum și la noua clasă a ketolidelor (Telitro-



pune de-un chat!

Sunt microbii "băieți deștepți" cu bună știință?

micina).

În țările cu resurse limitate s-au raportat rezistențe la antibiotice a numeroși microbi : *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, agenți etiologici ai meningitelor, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoea*, *Salmonella typhi*, *Shigella* sp., *Vibrio cholerae*.

Rezistențe la multiple antibiotice (-MDR) s-au raportat la *Salmonella typhi*, agentul patogen al febrei tifoide, dar mai ales la *Mycobacterium tuberculosis*, agentul cauzal al tuberculozei. Bacilii ultrarezistenți (UR) la toate antibioterapicele actuale au fost identificați în toate regiunile Globului (Europa fiind printre cele mai expuse).

Rezistența la antivirale

Deși încă puține, antiviralele s-au dovedit inductoare de rezistență. Este de acum binecunoscut cazul antiretroviralelor utilizate în tratamentul infecției HIV/SIDA, la care mai devreme sau mai târziu apar tulpini rezistente. S-au descris tulpini de HIV la pacienți naivi (i.e. fără tratamente antivirale în antecedente) rezistente la toate antiretroviralele existente la un moment dat în circulație. De asemenea, sunt în emergență virusurile hepatice B și C rezistente la antivirale (Lamivudina, Entecavir).

Rezistența la antiparazitare

Plasmodium falciparum, agentul etiologic al celei mai grave forme de malarie, a început să devină rezistent la clorochină la începutul anilor '50, ca astăzi, în unele țări, nivelul de rezistență să atingă 100%, iar multirezistența este în continuă extindere.

III. Viitorul bolilor infecțioase...

“Ferește-ne, Doamne, de războaie, foamete și moliمة”

În prezent planeta Pământ este locuită de cca 6,5 miliarde de oameni, majoritatea (61%) în regiunile asiatică, iar restul în cele două Americi (14%), Africa (13%) și Europa (12%), precum și în numeroase insule din Oceania. Spre 2030, se apreciază că vor fi cca 8-9 miliarde, iar la sfârșitul secolului cca 11-14 miliarde. De curând, ponderea populației din centrele urbane a depășit 50%. Ce se expectează la o populație de asemenea dimensiuni este prezentat în T1.5.

Vor fi în continuare, și probabil întotdeauna, boli infecțioase

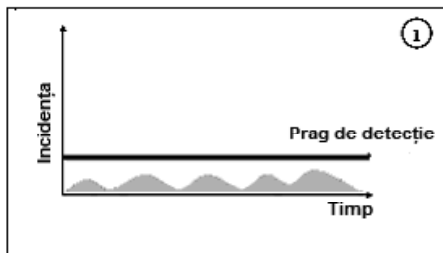
Există numeroase motive pentru care bolile infecțioase vor rămâne și în deceniile următoare o provocare serioasă.

Este dificil ca omul să concureze în cursa evoluției cu microorganismele la care durată replicării se măsoară în minute, ale căror populații se măsoară în exponenți de ordinul 10^{12-14} în câteva zile și care se bucură de o plasticitate și flexibilitate genetică uimitoare. Mai mult, până în prezent cunoaștem mai puțin de 1% din speciile microbiene existente la nivel planetar!

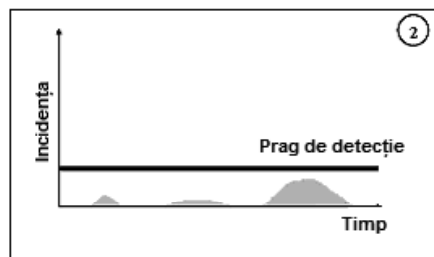
Este foarte probabil că, la scara evolutivă, bolile infecțioase sunt abia la începutul lor.

Modalități de evoluție a bolilor infecțioase cu etiologie inițial necunoscută

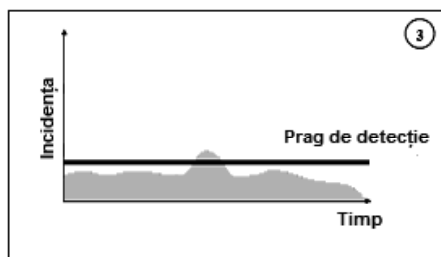
(după Toma, B., Thiry, E., 2003)



SITUAȚIA 1 Infecția este prezentă, dar nu a fost încă detectată în regiune (+/- în lume); sunt boli care vor fi descoperite în viitor.



SITUAȚIA 2 : Situație similară precedentei, dar boala nu este permanent prezentă (cazuri sporadice)



SITUAȚIA 3 Situație apropiată de 1, dar la un moment dat, incidența depășește pragul de detecție și boala este « descoperită » sau prezența sa este identificată în regiune: o boală “nouă”, o boală care apare. Dacă incidența revine rapid la un nivel inferior pragului de detecție, nu se poate vorbi de emergență fiind o prezență accidentală; este mai curând o “tentativă de emergență” sau “emergență nereușită”

Din fericire, Omul, grație inteligenței superioare, a mai dezvoltat, pe lângă propriile sisteme imunologice defensive, și complexe sisteme culturale și comportamentale de apărare antimicrobiană.

Organizația Mondială a Sănătății, consideră necesară focalizarea atenției organizațiilor guvernamentale și neguvernamentale asupra unor probleme țintă, hotărâtoare pentru succesul activității de prevenire și control a bolilor infecțioase la nivel Planetar:

Grad de încredere în producerea evenimentului	Consecințele atingerii pragului de 10 miliarde de locuitori pe Pământ (după Louria, D.B., Carbon, C.)
Sigur	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Războaie și conflicte armate interstatale ▲ Migrație și dislocări masive de populație ▲ Distrucția pădurilor tropicale ▲ Dispariția solurilor mlăștinoase
Probabil	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Pierderea considerabilă a unor specii ▲ Percepția scăderii calității vieții
Posibil	<ul style="list-style-type: none"> ▼ Aprovizionarea cu apă (ar putea fi evitată cu ajutorul noilor tehnologii) ▲ Creșterea sărăciei (ar putea fi evitată prin creșterea economică) ▲ Creșterea potențialului de diseminare a bolilor infecțioase
Incert	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Creșterea malnutriției severe și a foametei (se poate evita cu ajutorul noilor tehnologii de producere a hranei și prin creșterea economică)

T 1.5. Efectele estimate ale creșterii populației mondiale la 10 miliarde



Carbone, K. M. et al - Microbial triggers of chronic human illness, American Academy of Microbiology, New Orleans, Louisiana, 2004 (www.asm.org)

Drexler, M. - Secret Agents: The Menace of Emerging Infections Madeline 2002 Joseph Henry Press, Washington, D.C. (www.nap.edu/catalog)

Ending the War Metaphor: The Changing Agenda for Unraveling the Host - Microbe Relationship - Workshop Summary, 2006, IOM, National Academy of Sciences. (www.nap.edu)

- Sărăcia - în creștere, expune zilnic milioane de oameni cu condiții de viață mizere riscului infecțios: cca 1/5 din populația globului se află într-o sărăcie extremă și 1/3 din copii sunt subnutriți; " din populație nu are acces regulat la majoritatea medicamentelor esențiale;

- Creșterea populației Globului (90% din creșterea previzionată pentru deceniile următoare se va produce în Africa, Asia și America Latină) și urbanizarea rapidă (s-a depășit pragul de 50% populație urbană) cu supraaglomerări umane în condiții neigienice, deficite în aprovizionarea cu apă și în îndepărtarea reziduurilor fecaloide menajere;

- Sisteme de sănătate - insuficiente, ineficiente sau chiar lipsă, responsabile de resurgența unor boli cândva sub control sau controlabile;

- Migrația și mișcările în masă a milioane de refugiați sau persoane deplasate dintr-o țară în alta ca rezultat al războaielor, frământărilor civile sau dezastrelor naturale;

- Creșterea semnificativă a transporturilor aeriene internaționale și a traficului comercial și turistic (cca 5 000 de aeroporturi cu orare internaționale; creștere anuală cu 7% a zborurilor internaționale în ultimii 20 de ani și o creștere previzionată de 5% anual în următoarele 2 decenii);

- Permisivitatea crescută a comportamentelor sexuale și expunerea crescută la boli cu transmitere sexuală (1 milion de infecții noi/zi);

- Creșterea schimburilor internaționale de hrană și alimente cu noi oportunități pentru diseminarea infecțiilor

(transportul de animale de hrană; producția, depozitarea și comercializarea hranei; schimbarea obiceiurilor alimentare);

- Schimbările sociale cu expunerea unor grupe de vârstă la un risc infecțios crescut (copii în centre de zi, vârstnici în instituții de îngrijire pe termen lung);

- Extinderea ariilor umane de locuit cu riscul de expunere la microbi anterior necunoscuți sau rar întâlniți; modificările climatice (încălzirea globală a vremii); utilizarea în continuă creștere a antibioticelor; diseminarea rezistențelor microbiene la antibiotice;

Pe lângă aceste ținte, trebuie avute în vedere costurile economice și sociale deloc neglijabile pentru indivizi, familii și comunități.

În rezolvarea crizei actuale trebuie luați în considerare și o serie de factori politici, sociali, environmentali, precum și multe dintre “binefacerile” lumii moderne.

Priorități actuale în cercetarea științifică și în activitățile de prevenire și combatere a bolilor infecțioase

“Inteligența noastră contra genelor lor”

Joshua Lederberg, genetician american,
laureat al premiului Nobel (1958)

1. Înțelegerea factorilor de mediu care favorizează apariția, menținerea și transmiterea acestor boli;

- efectele despăduririlor, cu extinderea localităților și/sau activităților umane; efectele dezvoltării barajelor hidro-tehnice și a sistemelor de irigație; efectele secetei sau a ploilor abundente; efectele încălzirii globale asupra vectorilor; ecologia urbană și a vectorilor; definirea grupelor de populație cu risc crescut de îmbolnăvire; evoluția focarelor naturale etc.

2. Cunoașterea evoluției microbilor în urma schimbărilor în patogenitate, virulență, transmisibilitate, adaptare;

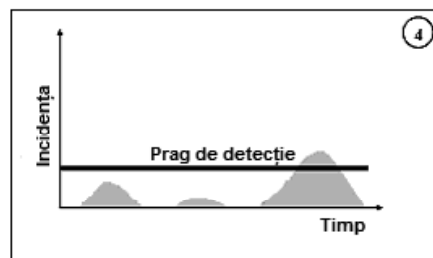
- descifrarea codului genetic a microbilor importanți în patologia umană în vederea elaborării de vaccinuri și tratamente noi; descifrarea mecanismelor biochimice și genetice moleculare implicate în replicarea și dezvoltarea microbială (ținte terapeutice potențiale); mecanismele de rezistență la antibiotice; dezvoltarea unor tehnici moleculare care să permită o mai bună urmărire epidemiologică; identificarea tipurilor de transmitere inter-regională etc.

3. Identificarea caracteristicilor gazdei care influențează apariția și transmiterea noilor infecții;

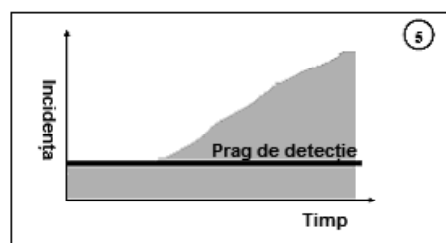
- mecanismele de apărare; efectele imuno-supresiei; mecanismele moleculare responsabile de sechelele pe termen lung a infecțiilor; comportamente de risc; factori demografici, economici, sociali, culturali care influențează apariția și diseminarea infecțiilor; abuzul de antibiotice;

4. Dezvoltarea de tehnici și tehnologii de diagnostic, tratament, control și profilaxie;

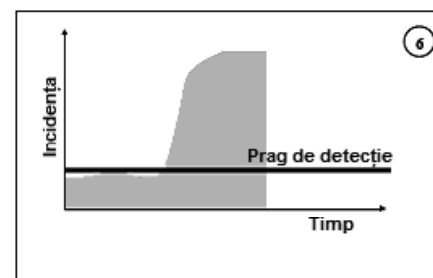
- aplicarea achizițiilor din domeniul diagnosticului în sistemele de supraveghere și control; transfer de tehnologii noi



SITUAȚIA 4: Situație similară cu 3, dar tentativa de urgență apare după o evoluție cu cazuri sporadice.



SITUAȚIA 5 : Emergență adevărată : boala apare iar incidența sa urmează un trend ascendent lent.



SITUAȚIA 6: Boala recent descoperită, are un potențial epidemic (epizootic) mai mare decât în situația 5, se « aprinde în flacără ».

Emergența este flagrantă (ex. o nouă pandemie de gripă).

Emergența reală trebuie distinsă de falsele urgențe.

în producția de vaccinuri și medicamente; eficientizarea sistemelor de supraveghere prin proceduri de avertizare globale, supraveghere sindromatică etc; identificarea și neutralizarea surselor de contaminare a apei, alimentelor; dezvoltarea unor modele animale experimentale pentru bolile infecțioase emergente/reemergente umane, pentru testarea de vaccinuri și molecule noi; simulări matematice pentru înțelegerea dinamicii transmiterii etc.



F 1.9. Cadrul de supraveghere globală a bolilor infecțioase: o rețea de rețele

5. Pregătirea infrastructurii în vederea unui răspuns adecvat la provocările emergențelor și re-emergențelor;

- rețele de supraveghere activă și de îngrijiri în condiții de siguranță; laboratoare cu niveluri de siguranță biologică adecvată; asigurarea de reactivi și consumabile în cantități suficiente pentru situații epidemice; asigurarea și actualizarea rezervei adecvate de materiale biologice și antibiotice; pregătirea profesională continuă; exerciții de mobilizare a forțelor de intervenție rapidă, inclusiv mobilizarea “rezerviștilor” (infecționiști, epidemiologi, microbiologi, nurse pensionare păstrate în programe de pregătire); susținere materială corespunzătoare etc.

6. Diseminarea informației privind bolile infecțioase emergente;

- buletine informative, cursuri, ghiduri, criterii comune de diagnostic și raportare; pregătirea publicului larg; media, cu evitarea senzaționalului și a emergențelor mediatice...

7. Dezvoltarea unor rețele și baze de date care să ofere dovezile necesare pentru adoptarea strategiilor adecvate;

- sisteme naționale, regionale și globale, bazate pe IT moderne; rețele umane de calitate pentru colectarea, stocarea, prelucrarea și circularea informațiilor specifice; colaborare și parteneriat internațional între comunitățile de clinicieni, microbiologi, epidemiologi, veterinari pentru îmbunătățirea infrastructurii naționale și regionale, pregătirea în epidemiologie și tehnici de laborator; dezvoltarea de ghiduri de supraveghere standardizate; editarea de buletine profesionale specifice etc



Sistemul de avertizare precoce Globală (**global early warning system (GLEWS)**) – s-a lansat în 2006 de UN Food and Agriculture Organization (FAO), the World Organization for Animal Health (OIE) and the World Health Organization (WHO) - primul program comun de alertare precoce și răspuns cu scopul de a anticipa și răspunde la bolile animalelor, inclusive zoonoze, la nivel mondial.

• La nivel Planetar, bolile infecțioase au reprezentat din totdeauna componenta cea mai importantă a morbi-mortalității umane.

• Cu toate progresele omenirii în confruntarea cu microbii (i.e. antibiotice, vaccinuri, măsuri de igienă și sanitație), starea de conflict persistă, și capătă chiar aspecte noi, îngrijorătoare prin perspectiva escaladării în viitor.

• În Paleolitic, oamenii au suferit boli produse de microbi adaptați hominidelor, cu care au stabilit relații pe termen lung, cum ar fi paraziții intestinali (ex. *Enterobius vermicularis*), ectoparaziții (*Pediculus humanus*) sau unii enteropatogeni, ca

Salmonella sp., și boli trecute accidental de la animale la om (zoonoze).

•În neolitic, prin coexistența, într-un același perimetru stabil, a unor grupuri mari de oameni, animale, reziduuri fecaloïd-menajere și a gunoaielor, s-a ajuns la selectarea unor microbi cu transmisibilitate interspecii, capabili să afecteze pentru prima oară un număr mare de oameni. Condițiile favorizante pentru apariția unor boli infecțioase (față de paleolitic): sedentarismul, la care a obligat activitatea agricolă, domesticirea animalelor (zoonoze), despăduririle, irigațiile (circulația vectorilor), utilizarea dejectelor umane și animale ca îngrășăminte naturale (boli diareice infecțioase).

•Prima tranziție epidemiologică a fost legată de agropastoralism și urbanizare, fiind caracterizată de boli infecțioase cu potențial endemo-epidemic mare.

•A doua tranziție epidemiologică, caracterizată de predominanța bolilor cronice și degerative în defavoarea celor infecțioase, a fost apanajul țărilor dezvoltate economic după Revoluția Industrială.

•A treia tranziție epidemiologică și-a început evoluția după 1990 și este caracterizată de un mozaic de boli infecțioase emergente (nou apărute), re-emergente (reapărute după o perioadă de acalmie), boli cronice cunoscute anterior cu etiologie infecțioasă recent dovedită, boli prin expansiunea microbilor rezistenți la antibiotice.

•Boala infecțioasă emergentă apare și se manifestă (devine vizibilă) într-o manieră nouă sau inedită, se propagă rapid, și potențial poate avea un impact medical local, regional sau internațional. Termenul nu trebuie folosit fără menționarea coordonatelor temporo-spațiale corespunzătoare.

•În ultimele 3 decenii, cca 40 de noi agenți patogeni au fost identificați ca amenințări morbide pentru om, și se estimează că 12% din microbii patogeni cunoscuți au fost recunoscuți ca emergenți sau reemergenți.

•Bolile infecțioase sunt în perioada lor de pionierat, ele vor continua, în condiții naturale, să apară, să se modeleze epidemiologic, să dispară și să reapară, cu fețe schimbate, mai devreme sau mai târziu.

•Prevenirea și combaterea bolilor infecțioase presupune nu numai măsuri de ordin medico-sanitar, ci și intervenții la nivel social, economic, politic, cultural, comportamental.

•La nivel național, regional și mondial, sunt necesare investiții consistente, umane și materiale, pe termen mediu și lung, în cercetarea științifică a bolilor infecțioase și a sistemelor de supraveghere și control a bolilor emergente și reemergente.



evaluatează-te

1. Omul primitiv culegător-vânător, fără stabilitate teritorială, suferea cel mai probabil de:

- a). Ectoparazitoze
- b). Endoparazitoze
- c). Zoonoze
- d). Boli bacteriene cu evoluție endemo-epidemică
- e). Boli virale cu evoluție endemo-epidemică

În cazul bolilor infecțioase, indiferența, lipsa de transparență și comunicare constituie importanți factori de emergență



“În foarte interconectatul și ușor de străbătut “sat global” al vremurilor noastre, problema unei națiuni devine repede problema fiecărei națiuni”

Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response”, Institute of Medicine, 2003



Fagherazzi-Pagel, H. - *Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme (Concepts, Facteurs d'émergence, Les dernières alertes, réussites émergentielles, Stratégies de riposte et coopération mondiale)*, 2006, CNRS

Knobler, S.L., O'Connor, S., Lemon, S.M., Najafi, M. (Editors) - *The Infectious Etiology of Chronic Diseases: Defining the Relationship, Enhancing the Research, and Mitigating the Effects*, 2004, National Academies Press, Washington, DC <http://www.nap.edu/catalog/11026.html>

Pirages, Dennis. 2005. *Containing infectious diseases*. Pp 42-59 In *State of the World 2005* – Worldwatch Institute, WRI.

Toma, B., Thiry, E. - *Qu'est-ce qu'une maladie émergente* *Epidémiol. et santé anim.*, 2003, 44, 1-11



Weboteca urgențelor și reemergențelor infecțioase

- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*
www.ecdc.eu.int
- *European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD)*
<http://enivd.de>
- *Inventory of Resources for Infectious Diseases in Europe. (IRIDE)*
<http://iride.cineca.org>
- *Network for Prevention and Control of Zoonoses (MED-VET-NET)*
www.medvetnet.org
- *DoD Global Emerging Infections System*
www.geis.fhp.osd.mil
- *National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAD). Research on Emerging Infectious Diseases, Division of Microbiology and Infectious Diseases*
www.niaid.nih.gov/dmid/eid/
- *Institute Of Medicine (IOM)*
www.iom.edu/
- *CDC About the Emerging Infections Programs*
www.cdc.gov/ncidod/osl/site/eip/
- *Les maladies infectieuses émergentes*
<http://disc.vjf.inserm.fr/BASIS/medsci/>
- *Eurosurveillance*
www.eurosurveillance.org/index-01.asp
- *ESCIMD News*
www.escmid-news.org

2. Care boli infecțioase sunt comune omului din neolitic și celui contemporan: a). tuberculoza b). infecția cu HIV c). malaria d). rujeola e). sifilisul

3. Afirmații adevărate în legătură cu prima tranziție epidemiologică: a). este caracteristică vânătorilor culegători din paleolitic b). este dominată de boli infecțioase sporadice c). evoluția bolilor infecțioase este asociată cu stabilizarea teritorială (sedentarismul) și practicarea agriculturii d). este dominată de boli infecțioase cu evoluție endemo-epidemică e). la nivel Global, s-a încheiat odată cu dezvoltarea Revoluției Industriale (sec.XVIII)

4. Afirmații adevărate în legătură cu a doua tranziție epidemiologică: a). a apărut în țările dezvoltate după Revoluția Industrială b). bolile epidemice și pandemice sunt dominante c). evoluția bolilor infecțioase este asociată cu creșterea duratei de viață, creșterea gradului de igienă individuală și comunitară, dezvoltarea antibioticelor, programele de prevenție vaccinală d). este dominată de boli cronice și degenerative e). este prezentă la nivel Global și astăzi

5. Afirmații false în legătură cu a treia tranziție epidemiologică: a). este caracterizată de boli infecțioase emergente și re-emergente b). a început în anii '80-'90 ai secolului XX c). este asociată cu creșterea semnificativă a populației, urbanizarea, eșecul sistemelor sanitare, modificarea vectorilor și gazdelor umane și animale d). exclude bolile produse de microbi cu rezistențe dobândite la antibiotice și bolile cronice cunoscute cu etiologie infecțioasă recent dovedită e). exclude coexistența la nivel mondial a bolilor caracteristice primei tranziții.

6. O boală infecțioasă este considerată emergentă dacă: a). este de apariție recentă b). apare/se manifestă (devine vizibilă) într-o manieră nouă sau inedită c). se propagă rapid d). potențial poate avea un impact medical local, regional sau internațional e). este însoțită de o morbi-mortalitate foarte mare

Rezultate:



Etiologia bolilor infecțioase



După parcurgerea cursului, absolventul trebuie:

- să prezinte diferitele tipuri de relații existente între micro- și macroorganism folosind corect terminologia asociată problemei;

- să argumenteze importanța florei bacteriene normale a organismului pentru existența umană;

- să cunoască compoziția florei normale în diverse zone ale organismului;

- să descrie caracteristicile generale ale claselor de microbi implicate în patologia umană.

2

"Majoritatea vieții pe Planetă este microbină. Cu certitudine se poate crea o lume fără dinozauri sau oameni, dar nu se poate face fără microbi"

Andrew H. Knoll

Relațiile dintre microorganism și macroorganismul uman

De-a lungul evoluției, vertebratele au fost obligate să-și dezvolte modalități tot mai eficiente de conviețuire cu microorganismele, care le-au precedat apariția cu mai multe miliarde de ani (v.capit.1, T2.1.).

Supuse timp îndelungat agresiunilor microbiene, vertebratele și-au dezvoltat **sisteme de recunoaștere, neutralizare și îndepărtare a agresorilor**. Aceste mecanisme însă, nu sunt nici complete, nici absolut eficiente, dovadă numeroasele infecții întâlnite pe durata vieții unui vertebrat, eliminarea lentă a multor microbi sau persistența acestora în organism pentru perioade lungi de timp.

Pe de altă parte, *microbi* și-au dezvoltat, la rândul lor, o serie de proprietăți care îi fac **capabili să depășească sau să ocolească mecanismele de apărare ale gazdei**, chiar să exploateze în favoarea lor punctele slabe ale acesteia.

Din această confruntare, în timp, între micro- și macroorganismul vertebrat s-au stabilit o serie de **relații favorabile, nefavorabile sau indifferente**:

- **relația comensală** - microorganismele consumă pe seama gazdei substanțe nutritive indispensabile, fără a-i aduce prejudicii evidente;

- **relația simbiotică** - între gazdă și microorganism se stabilesc legături de cooperare, reciproc avantajoase;

- **relația de parazitism** - microorganismele se dezvoltă pe seama gazdei, căreia îi aduc prejudicii, care pot culmina cu boala infecțioasă.

Aceste relații pot suferi modificări în timp. În anumite condiții (ex. perturbări ale mecanismelor de apărare ale gazdei sau dobândirea de către microb a unor proprietăți noi, care îi permit să depășească mecanismele de apărare intacte ale gazdei), unii dintre comensali sau simbiotici pot deveni patogeni - *microbi oportuniști, germeni condiționat patogeni*.

Căile și mecanismele prin care se stabilesc aceste relații, sunt la rândul lor diferite:

- **contaminarea** semnifică *prezența* unui microorganism pe o suprafață corporală, obiecte și substanțe (inclusiv apa sau alimentele), *fără multiplicare și fără vreo reacție* din partea gazdei;

- **colonizarea** reprezintă *multiplicarea* unor microorganism pe țesuturile gazdei sau alte suprafețe, *fără producerea*

T 2.1. În evoluție, pentru a supraviețui, hominidele au fost obligate să interacționeze și să stabilească relații cu microbi, care le-au precedat cu mult apariția și-și dezvoltaseră deja abile strategii de supraviețuire.

Ani anteriori	Calendar evoluția vieții= 1 an	Eveniment
4,56 Ga	1 ian.	Formarea Pământului
3,77 Ga	1 mar.	Apar bacteriile Bacteriile au realizat
1,5 Ga	12 sept.	cea mai mare parte din evoluția biochimică
1,0 Ga	1 oct.	Bacteriile cooperează în dezvoltarea eukaria , organisme multicelulare.
185 Ma	15 dec.	Apar dinozaurii
5 Ma	31 dec. 3pm	Apar hominidele , gazde atrăgătoare pentru bacterii

G=Giga=1 miliard M=Mega=1 milion a=ani

☛ Peste 99% din microbi existenți în natură nu sunt dăunători pentru om (cel puțin deocamdată!).



Germen - termen folosit în mass media (și nu numai!) cu semnificația "microorganism care poate produce boală"; rămâne util când ne adresăm unor persoane fără pregătire medicală. Deoarece termenul nu are o semnificație bine definită, nu este recomandată utilizarea lui în comunicarea profesională și științifică.

Infestație - colonizarea organismului gazdă cu ectoparaziți sau endoparaziți mari.



Denumirea științifică a unei bacterii cuprinde două cuvinte latinizate: primul se referă la **gen** (ex. *Staphylococcus*), al doilea este

un epitet sau termen specific referitor la **specie** (ex. *ureus*). Genul împreună cu epitetul formează **numele speciei**, care este sinonim cu **denumirea științifică**: ex. *Staphylococcus aureus*. Denumirile științifice sunt aceleași în toată lumea.

Genul se scrie cu majusculă, iar termenul specific cu literă mică. Denumirea științifică se scrie cu *italic* sau se subliniază. Alte elemente taxonomice (ex. clasă, ordin, familie) se scriu obișnuit.

Când denumirea științifică se repetă într-un text, prima apariție se desemnează complet (ex. *Staphylococcus aureus*), la următoarele genul se abreviază (ex. *S. aureus*).



Flora microbiană normală provine din:

- tractul genital matern
- tegumentele personalului de îngrijire
- cavitatea bucală și faringele persoanelor din anturaj
- atmosfera înconjurătoare
- mediu și hrană

vreunei reacții detectabile din partea acesteia;

- **infecția** reprezintă ansamblul proceselor biologice legate de interacțiunea dintre microorganismele patogene aflate în multiplicare și gazdă.

Pentru realizarea infecției, microbii trebuie să pătrundă în organismul-gazdă, să depășească sau să neutralizeze barierele și mecanismele de apărare ale acesteia, să se multiplice și să intre într-un lanț de transmitere, care să le asigure persistența în natură.

Infecția poate sau nu să fie urmată de boală.

Boala infecțioasă este expresia unor alterări ale integrității morfofuncționale a macroorganismului gazdă în raport cu localizarea și proprietățile patogene ale microbului agresor, a reacțiilor gazdei față de infecție sau prin intervenția conjugată a ambelor mecanisme.

Semnele și simptomele de boală apar când leziunile din macroorganism depășesc o anumită limită.

În situația în care singura reacție detectabilă a gazdei este numai la nivelul răspunsului imunologic (i.e. apariția de anticorpi), se vorbește de **infecție inaparentă**.

Flora microbiană normală a organismului

Colonizarea organismului uman începe din momentul nașterii, la trecerea produsului de concepție prin canalul pelvin matern, cu flora locală, din vagin și de pe tegumente, apoi continuă cu flora de pe mâinile și mucoasele personalului de îngrijire, din aer, de pe suprafețe, din alimente. Organismul uman este colonizat pe tegumente și mucoase cu un număr uriaș de microbi, care formează **flora normală**.

Bine adaptată micromediului local, unde, în condiții normale, nu produce leziuni, flora normală este *potențial patogenă* în cazul pătrunderii în țesuturi.

Flora normală a organismului uman este într-o *stare dinamică permanentă* determinată de intervenția unui complex de factori: vârsta, sexul, statusul hormonal, starea sănătății, condițiile igienico-sanitare, comunitare și individuale.

Flora microbiană normală joacă un rol critic în existența omului, intervenind în:

- sinteza și eliberarea unor factori nutriționali esențiali (ex. vitamina K, vitamine B);
- procesul de metabolizare a hranei;
- protecția față de agresiunea unor microbi patogeni, prin:
 - competiția pentru receptori și factori nutritivi;
 - menținerea în stare de veghe a sistemului imunitar;
 - producția de bacteriocine.

În organismul uman, există diferențe regionale privind flora normală:

- *zone practic sterile* - mediul intern, țesuturile, cavitățile seroase;

- *zone cu contaminare redusă și tranzitorie* - sinusuri paranazale, urechea medie, căile biliare, căile urinare de la rinichi la uretra proximală, organele genitale interne;

- *zone contaminate, dar necolonizate* - stomac, duoden, ileon proximal;

- *zone normal colonizate* - tegumentele, conjunctiva, cavitatea nazală, cavitatea bucală, colonul, ileonul terminal, uretra distală, vaginul.

Tegumentul, deși vine în contact permanent cu o mare varietate de microbi, constituie un mediu neprielnic pentru majoritatea acestora. Flora locală este supusă unor mari variații, legate de presiunea exercitată de mediul exterior, particularitățile fizico-chimice individuale, structurile anatomice (i.e. plci, apropierea de orificiile naturale).

Stafilococii coagulazo-negativi, mai rar *S. aureus*, corinebacteriile și propionbacteriile sunt prezențe obișnuite. *C. perfringens* este izolat la aproximativ 20% din oameni, iar unii fungi (*Candida*, *Malassezia*) sunt frecvenți mai ales în zonele tegumentare umede. Streptococii colonizează numai tranzitor pielea, acizii grași volatili produși de propionbacteriile anaerobe fiind toxici pentru ei. Bacilii gram-negativi (cu câteva excepții) sunt, de asemenea, numai colonizatori tranzitori, mediul oferit de tegument fiind prea uscat.

Căile respiratorii superioare sunt intens colonizate. Bacteriile anaerobe (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* etc.) și unii microbi aerobi (stafilococi coagulazo-negativi, streptococi viridans, neisserii nepatogene, haemophili) domină flora locală. Fiind relativ slab virulentă, rareori această floră este asociată cu boala. Excepție: pătrunderea constituenților în locuri normal sterile - sinusuri, ureche medie, creier.

La acest nivel se găsesc însă, și microbi cu potențial patogen crescut: streptococi grup A, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b, *M. catarrhalis*, enterobacteriacee. *Izolarea acestor microbi din căile respiratorii superioare nu semnifică obligator implicarea în etiologia unei boli.* De exemplu, cu excepția streptococilor din grupul A, acești microbi sunt rareori implicați în etiologia anginelor acute, deși se izolează relativ frecvent de la persoane cu manifestări anginoase acute.

Căile respiratorii inferioare sunt în general sterile, dar colonizarea tranzitorie este posibilă după aspirație. Infecțiile sunt produse, de obicei, de microbi relativ patogeni cu origine în cavitatea bucală (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, unele enterobacteriacee).

Tubul digestiv, colonizat încă de la naștere, este pentru toată viața gazda unui număr impresionant de microbi, cu variații largi de la un segment la altul. Din cauza condițiilor locale nefavorabile, stomacul și duodenul, în condiții normale, sunt practic lipsite de o floră proprie permanentă. Ileoul poate găzdui stafilococi, streptococi și variate specii de bacili gram-negativi.

Regiunea ileo-cecală și colonul conțin o floră bogată, compusă din bacili gram-negativi (enterobacterii, piocianic), bacili anaerobi, care sunt componentele cele mai importante (*Prevotella* sp., clostridii), coci gram-pozitivi, mai ales anaerobi, fungi. Fecalele conțin 10^{11} bacterii/gram, bacteriile anaerobe fiind predominante.

Administrarea de antibiotice poate rupe rapid echilibrul dintre diversele specii, cu proliferarea microbilor rezistenți la antibiotic, cum ar fi enterococii, Pseudomonas, fungii sau C. difficile.

Aparatul genito-urinar - Ariile anatomice colonizate cu microbi sunt uretra anterioară și vaginul. Vezica urinară poate fi colonizată tranzitor cu microbi proveniți din uretră pe cale ascendentă, dar care sunt eliminați prin intervenția activității bactericide a uroepiteliului și mecanic (i.e. evacuarea ritmică, fluxul urinar).



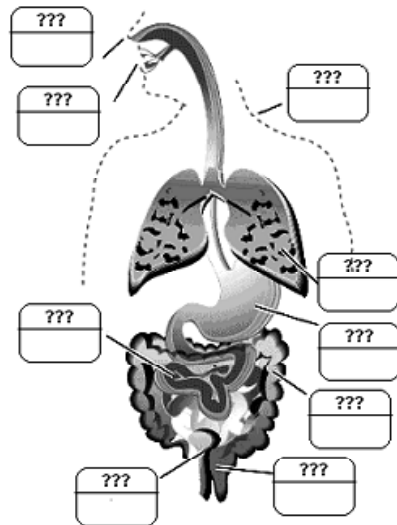
weboteca microbilor

- 📖 Ken Todar's Microbial World
www.bact.wisc.edu
- 📖 Medical microbiology
www.geocities.com/CapeCanaveral/3504/
- 📖 The World of Microbes
www.bact.wisc.edu/Microtextbook

Corpul uman conține 10^{13} celule eukariote
Bacteriile reprezintă 10% din greutatea materiei uscate a organismului
Tegumentul găzduiește 10^{12} bacterii,
cavitatea bucală - 10^{10} ,
tubul digestiv - 10^{14}



Caută, citește, completează...



Completează căsuțele cu flora regională normală



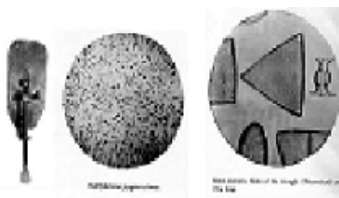
File de istorie

El l-a văzut și l-a desenat primul!



Antoine Van Leeuwenhoek,
(1632-1723)

Inventatorul primului microscop, cu ajutorul căruia a observat particule provenind de la suprafața pielii, guri sau dinților, și le-a desenat. Primele bacterii au fost observate de inventivul și iscoditorul textilist olandez în anul 1683.



“Nu mi s-a arătat ceva mai frumos în fața ochilor decât miile de mici creaturi vii dintr-o picătură de apă”

Flora normală a **vaginului** suferă modificări importante în funcție de profilul hormonal al vârstei:

- la naștere și în următoarele 6 săptămâni, vaginul fetițelor este colonizat cu lactobacili;
- scăderea ulterioară a nivelului de estrogen, duce la colonizarea cu stafilococi, streptococi, enterobacteriacee;
- creșterea pubertară a nivelului de estrogeni conduce la reparația lactobacililor, la care se adaugă stafilococi, streptococi grup B, enterococi, clostridii, enterobacteriacee, bacili anaerobi, spirili, micoplasme, funghi.

Flora normală a **uretrei anterioare** conține lactobacili, corinebacterii și stafilococi coagulazo-negativi, toți relativ avirulenți, rareori asociați cu boală. Alături de aceștia, este posibilă colonizarea cu enterococi, enterobacteriacee și *Candida*, care pot invada tractul urinar și produce boală.

Izolarea unor gonococi sau *Chlamydia trachomatis* trebuie întotdeauna considerată semnificativă, indiferent de prezența sau absența manifestărilor clinice.

Cunoașterea florei microbiene normale :

- oferă orientare asupra posibilei etiologii a unei infecții apărută în urma injuriei într-o anumită zonă a organismului;
- permite o mai bună interpretare a izolatelor microbiene de la bolnavii cu infecții;
- facilitează înțelegerea consecințelor supracreșterii unor microbi normal absenți într-o anumită regiune a organismului.

Caracteristicile generale ale claselor de microbi implicate în patologia umană

Agenții infecțioși implicați în patologia umană reprezintă un procent extrem de mic din plerora de microorganisme cu care omul vine în contact de-a lungul vieții. Microbii sunt clasificați în : virusuri, bacterii, protozoare, funghi, metazoare.

Virusurile (T 2.2.) sunt un grup de microorganisme larg răspândite în natură, care, deși extrem de eterogene ca mărime, formă, compoziție, au o serie de proprietăți comune:

- dimensiuni reduse, sub limita vizualizării cu microscopul optic (10-300 nm);
- prezența unui singur tip de acid nucleic (ARN sau ADN);
- inerție metabolică, care le determină să fie obligator paraziți intracelulari.

Structura generală - Virionul prezintă un miez de acid nucleic (*core*) înconjurat de un înveliș proteic (*capsida*), care îl protejează de factorii inactivatori din mediu și are proprietăți antigenice. Capsida este formată din unități structurale proteice (*capsomere*). Miezul împreună cu capsida constituie *nucleocapsida*, care se aranjează după o arhitectură bine stabilită și prezintă o simetrie icosaedrică, elicoidală și, foarte rar, este dispusă într-un mod neregulat.

Unele virusuri prezintă un înveliș lipoproteic, care conține structuri antigenice. Virusurile au un echipament enzimatic sărac, folosind pentru replicare bagajul enzimatic al celei gazdă.

Nu cultivă pe medii artificiale abiotice. În laborator, evidențierea virusurilor se face prin culturi celulare, inoculare la animale sau pe oul embrionat.

Atașarea virusurilor la celula gazdă este o etapă esențială

la dezvoltării infecției. Virusurile au dezvoltat structuri destinate acestei etape, *proteinele virale de atașare* (ex. *hemaglutinina* pentru virusul gripal, *glicoproteina de suprafață* a HIV).

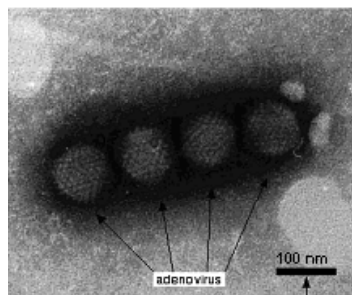
T 2.2 Principalele virusuri implicate în patologia umană

Caracteristici	Familia	Gen	Exemple de boli
I. Virusuri ADN, simetrie cubică, lipsite de înveliș			
	Parvoviridae	Parvovirus	Parvovirus B19-eritem infecțios, crize de hemoliză
	Papovaviridae	Papillomavirus Polyomavirus	Veruci vulgare Leucoencefalopatie multifocală progresivă
	Adenoviridae	Mastadenovirus	Boli respiratorii, conjunctivite, angine, boli febrile
II. Virusuri ADN, cu înveliș sau structuri externe complexe			
	Hepadnaviridae	Hepadnavirus	Hepatita B
	Herpesviridae	H. simplex v. Varicellovirus Cytomegalovirus Lymphocitovirus	Infecții cutanate, genitale, infecții ale sistemului reticuloendotelial, sindr. mononucleozice etc
	Poxviridae	Orthopoxvirus	Variola
III. Virusuri ARN cu simetrie cubică			
	Picornaviridae	Enterovirus Rhinovirus Heparnavirus Aphovirus	Boli paralizante, meningite, boli respiratorii, hepatita A
	Caliciviridae	Norovirus Hepevirus	Asociate cu gastroenterite Hepatita E
	Reoviridae	Orbivirus Reovirus Rotavirus	Boli diareice
	Togaviridae	Alphavirus Rubivirus	Encefalite Rubeola
	Flaviviridae	Flavivirus Hepacavirus	Encefalite Hepatita C
IV. Virusuri ARN cu simetrie elicoidală			
	Paramyxoviridae	Paramixovirus Morbillivirus	Boli respiratorii, oreion Rujeola
	Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Gripa
	Rhabdoviridae	Rabivirus	Turbarea
	Filoviridae	Filovirus	Febre hemoragice
	Coronaviridae	Coronavirus	Boli respiratorii, enterale
	Bunyaviridae	Hantavirus Bunyavirus	Encefalite
V. Virusuri ARN cu arhitectură complexă			
	Arenaviridae	Arenavirus	Meningite
	Retroviridae	HIV HTLV	Infecția HIV/SIDA Limfoame/leucemii

Asupra celulelor gazdă virusurile pot produce mai multe tipuri de efecte: moartea celulei (*efect citopatogen*), transformare celulară (celula “câștigă” proprietăți de celulă malignă), infecție latentă (virusul rămâne în celulă potențial activ, dar fără a produce modificări evidente în aceasta).

Bacteriile sunt microorganisme cu organizare celulară primitivă, de tip *procariot*, de dimensiuni mai mari decât virusurile (1- 10 mm), ceea ce permite vizualizarea la microscopul optic.

Clasificarea bacteriilor se face pe diverse criterii, cele mai utilizate fiind: aspectul la colorația gram, forma microbului (coc, bacil, coccobacil, spirochetă), necesitățile atmosferice pentru respirație (aerobi obligatori, microaerofili, facultativ anaerobi, anaerobi obligatori) și după prezența sporilor (sporulați/nesporulați).



F2.1. - Adenovirusurile sunt virusuri tipic...ADN



File de istorie

Intuiția științifică dincolo de SF



Martinus W Beijerinck
(1851-1931)

Botanist, fiziolog, fizician, zoolog olandez

Pe baza studiilor proprii privind boala mozaicului tutunului, Beijerinck a concluzionat, în 1898, că patogenul filtrabil este un "contagium vivum fluidum," termen creat pentru a exprima concepția sa despre un agent infecțios viu într-o formă fluidă (non-celulară) – o idee revoluționară la vremea respectivă, când viața și celularitatea erau privite ca inseparabile.

Lucrarea originală

Beijerinck, M. W. - Ueber ein contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaks-blätter. Verhandelingen der Koninklyke akademie van Wetenschappente, Amsterdam 1898, 65, (2), 3-21

"In forma sa cea mai primitivă, viața nu mai este legată, așadar, de celulă ... viața este ca focul, ca o flacără născută din substanța vie, ca o flacără care apare la sfârșitul diversității și are încă specificitate în ea"

Beijerinck

Un tablou sinoptic, bazat pe criteriile menționate, cu principalii microbi întâlniți în practica medicală umană este prezentat în T2.3. și 2. 4.

Bacteriile cresc bine pe medii acelulare, dacă le sunt satisfăcute necesitățile nutriționale, de pH și de temperatură.

Structura bacteriilor, mai complexă decât cea a virusurilor, este totuși relativ simplă: *nucleoplasma* în centrul unei *mase citoplasmatică (protoplast)*, totul învelit de *membrana și peretele celular*. Unele bacterii mai pot prezenta: o *capsulă* externă, organite de suprafață (*pili, flageli*) sau *spori*. Bacteriile se multiplică prin diviziune binară.

Peretele celular este structura de rezistență a bacteriei, care se opune cu succes diferenței de presiune osmotică uriașe între interiorul și exteriorul celulei, și asigură forma caracteristică bacteriei. Rigiditatea și soliditatea peretelui este legată de **peptidoglican** (polimer al acidului muramic cu N-acetilglucozamina, consolidat cu punți peptidice transversale).

Peretele bacteriilor gram-pozitive este format din membrana plasmatică și învelișul de peptidoglican dispus în rețea tridimensională, în timp ce bacteriile gram-negative prezintă un perete mai subțire, dar mai complex, cu: membrană plasmatică, un înveliș subțire de peptidoglican dispus bidimensional, membrana externă fosfolipidică dublu stratificată, lipoproteine și lipopolizaharide. *Peretele celular este ținta a numeroase antibiotice (beta-lactamine, glicopeptide), cu alterarea sintezei acestuia, reducerea rezistenței și, în final, distrugerea celulei prin forțe osmotice*. La nivelul peretelui celular sunt cantonate, de asemenea, numeroase antigene bacteriene, cu rol în patogenie (ex. endotoxina bacililor gram-negativi).

Structura peretelui extern (care nu este colorabil) condiționează însă proprietățile de colorabilitate a protoplastului diverșilor microbi la colorațiile diferențiale Gram și Ziehl-Nielsen.

În anumite condiții, unele bacterii pierd peretele celular, devenind *protoplaști, sferoplaști, forme L*. Antibioticele sau carențele nutritive induc modificări structurale mai discrete (forme filamentoase, înmugurite). *Membrana citoplasmatică* este compusă din fosfolipide dispuse bistratificat, cu extremitățile hidrofile expuse contactului cu apa pe ambele fețe și cu extremitățile hidrofobe orientate spre stratul mijlociu.

Se mai găsesc glicoproteine și glicolipide de membrană, dar, spre deosebire de celulele eucariote, lipsesc sterolii.

Membrana citoplasmatică are funcții multiple: *barieră osmotică selectivă, contribuind la menținerea compoziției citoplasmice; sediu al metabolismului energetic; excreție de enzime hidrolitice; participare activă la biosintezele celulare; chemotactism*.

Genomul bacterian este constituit dintr-o moleculă circulară de ADN dublu catenar. *Ribosomii bacterieni* - constantă de sedimentare de 70S - se află liberi în citoplasmă sau fixați pe membrana citoplasmatică. Sunt formați din 3 molecule de ARN (ARNr) și numeroase proteine. Ribosomii reprezintă aparatul de sinteză proteică a celulei bacteriene. *Numeroase antibiotice îi au drept țintă principală (macrolide, antibiotice cu spectru larg, aminoglicozide)*.

Bacteriile pot adăposti mici molecule de ADN circular (*plasmide*), care codifică funcții accesorii (ex. rezistența la antibiotice, producția de colicine, de toxine extracelulare).

Capsula bacteriană este o structură exterioră de natură

polizaharidică, vizibilă la microscopul optic, pe preparate colorate negativ, ca un halou incolor în jurul bacteriei. Are rol protector prin capacitatea de schimb ionic și excluderea unor substanțe tensioactive, ca și față de unele acțiuni antiinfecțioase (fagocitoză, activarea complementului pe cale alternă, atacul imun) sau de condiții defavorabile (desicație).

Microbii capsulați (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. typhi*, *B. anthracis*, *K. pneumoniae*) pot produce cantități mari de material capsular, care apare ca un puroi gelatins la locul infecției. Gazda umană nu răspunde eficient prezenței antigenelor polizaharidice capsulare (*antigene independente de celulele T*) deoarece în dezvoltarea anticorpilor celulele T sunt ocolite, astfel că memoria imunologică nu se realizează eficient. *S. pyogenes* conține *antigenul M*, o proteină fibrilară, care formează o structură extracelulară de tip capsular, cu importanță majoră în ocolirea fagocitozei PMN. Streptococii piogeni pot fi endocitați numai după opsonizare cu anticorpi anti-M.

Fimbriile intervin în fenomenul de aderență bacteriană la structurile receptoare ale gazdei și contribuie la trecerea microbului de la o gazdă la alta sau la menținerea sa în apropierea sursei de substanțe nutritive.

Pili sunt proteine filamentoase care permit atașarea microbului de antigenele gazdei acționând ca lectine.

Flagelii sunt principalele structuri ale motilității microbilor (bacili, vibrioni sau spirili, foarte rar coci), iar antigenele flagelare sunt folosite pentru clasificarea unor microbi (ex. salmonellele).

Sporul bacterian este o formă de rezistență a unor microbi (ex. genul *Bacillus* și genul *Clostridium*) în condiții de mediu extern nefavorabile. Ajunși însă în condiții favorabile, spori germinează și dau naștere la forme vegetative.

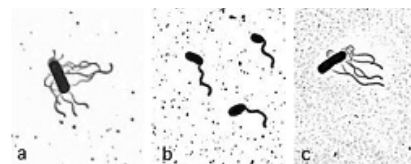
Micoplasmele și ureaplasmele, două genuri ale familiei *Mycoplasmataceae*, clasa **Mollicutes**, sunt cei mai mici microbi capabili să trăiască liber. Spre deosebire de bacterii, nu au perete celular. Prin dimensiuni (125-250 nm) se apropie de virusurile mari. Genomul este reprezentat de un ADN dublu catenar, iar în citoplasmă au un echipament enzimatic complex. Micoplasmele se reproduc prin înmugurire și fragmentarea formelor filamentoase în forme cocoide. Spre deosebire de virusuri, se pot cultiva pe medii artificiale și sunt sensibile la antibiotice.

M. salivarium și *M. orale* fac parte din flora respiratorie normală. Mai frecvent, în patologia umană, respiratorie și extrarrespiratorie, sunt implicate *M. pneumoniae*, *M. hominis* iar în infecțiile genitale: *U. urealyticum*.

Unele specii (*M. hominis*, *M. fermentans*, *M. orale*) produc infecții persistente (osoase, articulare, renale, hematologice) la gazdele cu apărare compromisă.

T 2.3. Bacterii gram-pozitive cu importanță în patologia umană

Familie Gen	Specie	Boli reprezentative/frecvente
COCI GRAM POZITIVI		
Staphylococcus	<i>S. aureus</i>	Abcese, septicemii, șoc toxic
Streptococcus	<i>S. epidermidis</i>	Infecții nosocomiale
	<i>S. pyogenes</i>	Angine, infecții cutanate, scarlatină, șoc
	<i>S. agalactiae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Infecții la nou-născut Pneumonie lobară, meningită
Enterococcus faecalis		Infecții secundare
BACILI GRAM-POZITIVI SPORULAȚI		
Bacillus	<i>B. anthracis</i>	Antrax (cărbune)
	<i>C. botulinum</i>	Botulismul
	<i>C. difficile</i>	Colita pseudomembranoasă
	<i>C. perfringens</i>	Gangrena gazoasă
	<i>C. tetani</i>	Tetanos
BACILI GRAM-POZITIVI NESPORULAȚI		
Listeria	<i>L. monocytogenes</i>	Meningita
Corynebacterium	<i>C. diphtheriae</i>	Difteria
MYCOBACTERIA		
	<i>M. tuberculosis</i>	Tuberculoza
	<i>M. avium</i>	Infecții diseminate la gazde cu apărare compromisă
	<i>M. intracellulare</i>	



F 2.3. Structuri flagelare la bacterii mobile (*B. cereus*, *V. cholerae*, *B. brevis*)



Cine a folosit pentru prima dată termenul "bacterie" ?

(răspuns la pg.2.8)

Chlamidiile (familia Chlamydiaceae) împart proprietăți comune atât cu virusurile, cât și cu bacteriile. Cele trei specii cu importanță în patologia umană (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*) se caracterizează prin: dimensiuni care permit vizualizarea la microscopul

optic (250-500 nm), prezența peretelui celular și a ambilor acizi nucleici.

Replicarea se face prin diviziune binară, obligator intracelular.

Sunt sensibile la acțiunea unor antibiotice. În laborator, chlamidiile cresc numai pe culturi de țesuturi și pe oul de găină embrionat. La om produc infecții respiratorii, oculare și genitale.

Rickettsiile sunt microbi cu parazitism strict intracelular. În general, prezintă un **rezervor animal** și se transmit la om prin intermediul **vectorilor** (artropode).

Rickettsiile se colorează gram-negativ și, având dimensiuni asemănătoare chlamidiilor (300-500 nm), se pot observa la microscopul optic. Structura lor este mai complexă, cuprinzând perete celular, ambii acizi nucleici, echipament enzimatic bogat. Cresc numai pe celule eucariote, dar sunt sensibile la

unele antibiotice.

Din familia *Rickettsiaceae* fac parte: *Rickettsia* spp (*R. rickettsii*, *R. prowazekii*, *R. mooseri*), *Coxiella*, *Erllichia* și *Bartonella* spp.

Rickettsiile sunt agenții etiologici ai tifosurilor, febrilor pătate, febrei de tranșee a unor pneumonii atipice (febra Q), erlichioza, boala ghearelor de pisică ș.a.

Fungii sunt microorganisme eucariote multinucleate, majoritatea saprofite, trăind pe materiile organice moarte. În patologia umană sunt implicate peste 100 de specii de **mucegaiuri** și **levuri**.

Mucegaiurile sunt fungi formați din filamente ramificate (*hife*) cuprinse în structuri tubulare polizaharidice, adesea septate transversal. Prin creștere și ramificare, mucegaiurile formează rețele complicate (*micelii*).

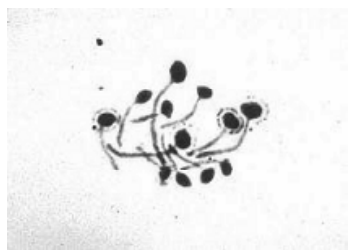
Levurile apar ca celule simple, independente, rotunde sau ovale. Formează celule fiice prin înmugurire.

Fungii de interes medical au o patogenitate redusă, dar constituie o problemă redutabilă la gazdele cu apărare compromisă. Majoritatea fungilor de interes medical nu sunt pretențioși și cresc bine la pH 4-6 pe mediul Sabouraud sau pe agar-dextroză-cartof. Sunt sensibile la medicația antifungică, dar pot dezvolta în timp rezistență.

Protozoarele sunt microorganisme unicelulare, larg răspândite

Familie Gen	Specie	Boli reprezentative/frecvente
COCI ȘI BACILI GRAM-NEGATIVI AEROBI		
Bordetella	<i>B. pertusis</i>	Tusea convulsivă
Brucella	<i>B. abortus</i> <i>B. melitensis</i>	Bruceloză
Francisella	<i>F. tularensis</i>	Tularemia
Legionella	<i>L. pneumophila</i>	Pneumonii atipice, boala legionarilor
Neisseria	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. meningitidis</i>	Gonoree Meningita cerebro-spinală epidemică
Pseudomonas	<i>P. aeruginosa</i>	Infecții urinare, respiratorii (pneumonii în fibroza chistică), ale plăgilor, arsurilor etc.
BACILI GRAM-NEGATIVI FACULTATIV ANAEROBI		
Enterobacteria	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Yersinia</i> spp	Infecții digestive, urinare, respiratorii, nervoase, septicemii
Vibrio	<i>V. cholerae</i> <i>V. parahaemolyticus</i>	Holera Toxiinfecții alimentare
Pasteurella	<i>P. multocida</i>	Infecții după mușcătura de pisică
Haemophilus	<i>H. influenzae</i>	Meningită, diverse infecții pediatrice
BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI/MICROAEROFILI		
Campylobacter	<i>C. fetus</i> <i>C. jejuni</i>	Septicemii Entecolita
<i>Helicobacter pylori</i>		Ulcer peptic, gastrită cr.
BACILI GRAM NEGATIVI ANAEROBI		
Prevotella	<i>P. melaninogenica</i>	Infecții ORL, SNC,
Bacteroides	<i>B. fragilis</i>	respiratorii, abdominale,
Fusobacterium	<i>F. nucleatum</i>	genitale, cutanate ș.a

T 2. 4. Bacterii gram-negative cu importanță în patologia umană



F 2. 4. *Candida albicans* face parte din flora normală din intestin, vagin și gură, dar poate produce și infecții invazive la gazdele cu apărare deficitară.

(răspuns la întrebarea de la pg.2.7)

Termenul de bacterie a fost introdus în 1828 de Christian Gottfried, zoolog, anatomist german

în întreaga lume, trăind în cele mai variate condiții de mediu. Unele protozoare se transmit la om prin intermediul vectorilor (țânțari, căpușe), altele prin apă, alimente contaminate, aerogen sau prin contact sexual.

În structura protozoarelor se disting: membrana celulară externă și protoplasma cu organite (nucleu, reticul endoplasmatic, vacuole digestive și contractile).

Motilitatea este asigurată de pseudopode sau de structuri mai complexe - flageli sau cili. Unele protozoare se reproduc prin diviziune binară simplă, altele au un ciclu de viață în care alternează diviziunile multiple cu perioade de reproducere sexuată.

O clasificare simplă împarte protozoarele în:

Sporozoaare - *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* sp., microsporidii (*Encephalitozoon cuniculi*, *Enterocytozoon beneusii* implicate mai ales în patologia bolnavilor cu SIDA)

Flagelate - *Giardia lamblia*, *Trichomonas* sp., *Leishmania* sp.

Amebe - *Entamoeba histolytica* (dizenteria amebiană)

Ciliate - *Balantidium coli*

Metazoarele - organisme multicelulare, majoritatea vizibile cu ochiul liber (viermi) - fac obiectul de studiu al parazitologiei. Principalii paraziți implicați în patologia umană, se pot clasifica în:

Nematode intestinale - *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma intestinale*

Nematode tisulare - *Toxocara* sp., *Trichinella spiralis*

Cestode - *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Echinococcus granulosus*

Trematode - *Fasciola hepatica*, *Paragonimus*, *Schistosomas*.

Agente neconvenționale transmisibile (ANCT) - prionii

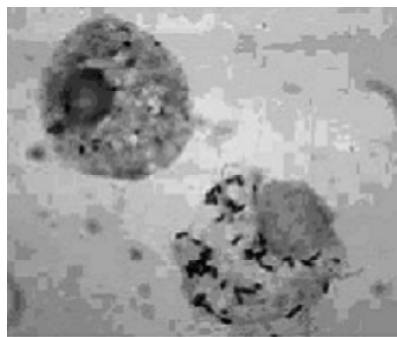
Prionii sunt particule infecțioase care produc, la animale și la om, un grup de boli caracterizate prin deteriorarea progresivă a sistemului nervos central, urmare a degenerescenței vacuolare a neuronilor. La om, cele mai cunoscute sunt: boala Creutzfeld-Jacob (CJD), sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), insomnia fatală familială (FFI), boala Kuru și sindromul Alpers (întâlnit numai la copii), iar la animale: scrapie (la oi și capre), encefalopatia spongiformă bovină (BSE) sau "boala vacilor nebune" ș.a.

Prionii sunt lipsiți de orice tip de acid nucleic, aspect cu totul particular între agenții patogeni infecțioși, iar modul lor de replicare rămâne un mister. Procesul care declanșează boala este reprezentat de conversia unei proteine normale, sintetizată în mod natural în creierul tuturor mamiferelor (PrPc), într-una mutantă, anormală (PrPsc). Conversia precursorului în PrPsc s-ar putea produce spontan sau prin intervenția unor factori neidentificați. Perioada de latență a acestor maladii este variabilă (luni sau chiar zeci de ani). Odată instalată, boala evoluează spre debilitate mintală, demență, pierderea controlului motor, imobilizare etc. Este posibil însă, ca aceste encefalopatii să fie produse de particule conținătoare totuși de acid nucleic, dar extrem de mic, nedetectabil prin mijloacele actuale.



• În evoluție, între micro- și macroorganism s-au stabilit relații favorabile, nefavorabile sau indiferente (i.e. comensală, simbiotică, parazitată). Căile prin care se

Curiozități care merită investigate...



F 2.5.Celule limfatice infectate cu rickettsii (CDC)

"Analizele filogenetice indică faptul că *R. prowazekii* este înrudită cu mitocondria mai mult decât oricare microb studiat până în prezent."(1)

"Rickettsiile reprezintă una din marile ironii ale biologiei. Pe de o parte, strămoșii *R. prowazekii* au produs unele dintre cele mari epidemii care au afectat specia umană. Pe de altă parte, într-un antecedent evoluționist, *R. prowazekii* a participat la un eveniment germinal al celei eukariote – formarea mitocondriei". (2)



1 . Andersson, S.G.E. et al - The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria - *Nature* 1998, 396, 133-40

2. Gray, M.W.- Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection *Nature* 1998, 396, 109-110)



pune de-un chat!

Apariția mitocondriei a fost un eveniment cu adevărat formidabil? Ce consecințe ar fi avut acea infecție "primordială" asupra altei celei prokariote?

stabilesc aceste relații sunt contaminarea, colonizarea, infecția.

- Boala infecțioasă are la bază întotdeauna o relație de tip parazitar.

- Organismul vertebrat este tapetat și căptușit de flora normală, dar există și zone practic sterile sau cu contaminare redusă, tranzitorie.

- Funcțiile florei sunt esențiale pentru existență, intervenind în nutriție, metabolisme, și apărare. Flora este potențial patogenă în cazul pătrunde în țesuturi și spații sterile.

- Dezechilibrele florei sau distrugerea regională a acestora au consecințe nefaste, în primul rând prin favorizarea suprainfecțiilor cu microbi rezistenți la antibiotice sau cu fungi.

- Pentru caracterizarea microbilor, v. T2.5 și revezi cursul de microbiologie.

T2.5. Caracteristicile generale ale microbilor

Caracteristica	Virusuri	Bacterii	Funghi	Protozoare
Ac .nucleic	ADN sau ARN	ADN și ARN	ADN și ARN	ADN și ARN
Membrana nucleară	Nu	Nu	Da	Da
Perete celular extern	Nu	Da (obișnuit)	Da	Nu
Sensibilitate la antibiotice	Nu	Da	Nu	Unele
Replicare/reproducere	În celula gazdă	În interiorul și în afara celulei gazdă - fisiune binară	În interiorul și în afara celulei gazdă - fisiune binară și sexual	În interiorul și în afara celulei gazdă - fisiune binară și sexual

evaluatează-te



1. În cadrul diverselor tipuri de relații stabilite, de-a lungul timpului, între microorganism și gazdă, fiecare partener are avantaje și deza-vantaje. Corelează în tabelul alăturat tipul de relație cu efectele asupra partenerilor folosind codificarea: (0) = fără efect (+) = efect favorabil

(-) = efect defavorabil



În 1997, americanului Stanley B. Prusiner i s-a conferit premiul Nobel pentru medicină/fiziologie pentru descoperirea "Prionii – un nou principiu biologic al infecției", bazată pe o muncă de cercetare susținută timp de 25 de ani

Nr. crt	Tip de relație	Microb	Gazdă
I.	Indiferentă		
II.	Simbioză		
III.	Comensalism		
IV	Parazitism		

2. Unele zone ale gazdei umane sunt lipsite de floră normală; care anume din următoarele: a). tractul respirator superior b). tegumentul c). sângele d). colonul e). cavitatea bucală

3. Ribosomii bacterieni reprezintă _____ și sunt ținta unor antibiotice de tipul _____

4. De ce micoplasmale, chlamidiile și rickettsiile nu sunt sensibile la beta-lactamine ?

5. Ce proprietăți comune au virusurile ?

Rezultate: ☺ ☹ ☹

Patogeneza bolilor infecțioase

3



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să prezinte cadrul conceptual al patogenezei bolilor infecțioase și să descrie diversele etape ale acesteia;
- să enumere și să caracterizeze factorii de agresiune microbieni și să definească doza infectantă;
- să sistematizeze mecanismele de apărare ale gazdei și implicațiile clinice ale perturbărilor acestora;
- să descrie conflictul microb-gazdă și consecințele sale;
- să definească și să diferențieze inflamația locală și sistemică;
- să definească febra, să-i descrie patogenia și implicațiile clinice, inclusiv ale febrei de etiologie obscură;
- să identifice și să caracterizeze principalele forme de manifestare a procesului infecțios.

Cadrul conceptual al patogenezei bolii infecțioase

Infecția reprezintă un tip particular de relație între microorganismele patogene sau condiționat patogene și macroorganismul gazdă. Din punct de vedere biologic, *infecția este o relație de tip parazită, care poate sau nu să fie urmată de boală*. Pentru realizarea infecției, microbii trebuie să pătrundă în organismul-gazdă, să depășească sau să neutralizeze barierele și mecanismele de apărare ale acesteia, să se multiplice și să intre într-un lanț de transmitere, care să le asigure persistența în natură.

Procesul infecțios definește ansamblul relațiilor intra-și postinfecțioase dintre microorganismul agresor și macroorganismul gazdă, care reacționează la agresiune prin mijloace proprii, nespecifice și specifice. În cadrul procesului infecțios, se poate ajunge la distrugerea agentului patogen sau la îmbolnăvirea gazdei.

Boala infecțioasă este consecința pătrunderii microorganismului agresor în mediul intern al gazdei, cu dezvoltarea conflictului dintre aceștia și constituirea unor modificări anatomo-funcționale, care, când depășesc un anumit prag, se exprimă clinic printr-o gamă largă de simptome și semne, și se însoțesc de modificări biologice, mai mult sau mai puțin specifice.

În situația în care singurele reacții detectabile ale gazdei sunt numai la nivelul răspunsului imunologic (ex. apariția de anticorpi), se vorbește de *infecție inaparentă*.

Deși în producerea unei infecții intervin o multitudine de factori și variabile, o serie de elemente comune permit conturarea unui **cadru conceptual al patogenezei**:

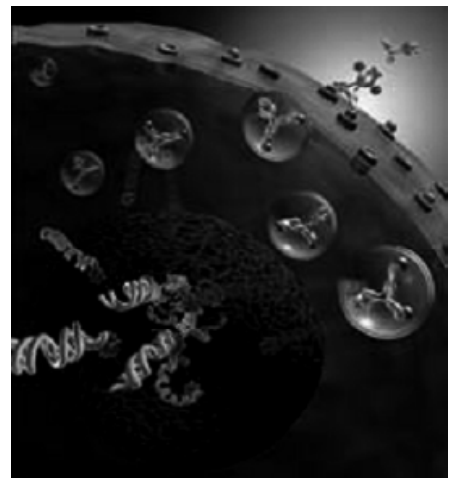
« Am moștenit un sistem imunitar robust, dar puține s-au schimbat de la originile sale vertebrate din urmă cu 200 milioane de ani.

În interiorul său, imunitatea este o bătălie darwinistă : o diversificare generată randomizat a leucocitelor, care sunt pregătite colectiv să lupte cu invadatori imprevizibili.

Aceste lupte au loc în organismul gazdei, dar confruntările soldate cu succes imunologic nu sunt înscrise genetic și transmise descendenților gazdei.

Din contră, microbii care înving în luptă proliferază rapid genele de succes, și astfel pot pot folosi aceste întăriri pentru a trece la alte gazde.»

Joshua Lederberg
genetician bacteriolog american
laureat al premiului Nobel



F3.1. Conflict deschis microb-gazdă: anticorpii atacă un intrus "însemnat" (www.gcarlson.com)



File de istorie

Postulatele lui Koch



Robert Koch (1843-1910)

Microbiolog german

Fondator al bacteriologiei moderne

Laureat al premiului Nobel (1905)

În anul 1892, Koch a formulat condițiile pe care trebuie să le îndeplinească un microb pentru a fi acceptat ca agent etiologic al unei boli:

1. Microbul trebuie să fie prezent în fiecare caz de boală, dar nu și la indivizi sănătoși;
2. Microbul trebuie izolat de la bolnav și să crească în cultură pură;
3. Inocularea experimentală a microbilor din cultura pură la animal trebuie să producă boala;
4. Microbul trebuie re-izolat de la gazda infectată experimental.



Rafinate în timp, în corelație cu achizițiile științifice, postulatele lui Koch rămân valabile și azi în judecarea relației cauză-efect.

Care sunt însă limitele formulării inițiale?

(răspuns la pg 3. 16)

- I. întâlnirea microbului cu gazda;
- II. atașarea / pătrunderea microbului în organismul gazdă;
- III. multiplicarea și răspândirea, locală sau sistemică, a microbilor, după depășirea mecanismelor de apărare ale gazdei;
- IV. apariția leziunilor tisulare prin acțiunea microbului sau/și a răspunsurilor de apărare ale gazdei;
- V. evoluția infecției, soldată cu: distrugerea/îndepărtarea microbului; îmbolnăvirea gazdei (cu diverse forme de exprimare clinică) sau stabilirea unei coabitări între micro- și macro-organism.

I. Intâlnirea microbului cu gazda

În mod normal, prima întâlnire a organismului uman are loc în momentul nașterii. În timpul sarcinii există o protecție proape absolută a produsului de concepție față de agresiunile biochimice, fizice și microbiene. Nașterea pune în contact nou-născutul cu flora microbiană existentă în vaginul și pe tegumentele mamei, dar și cu flora de pe mâinile personalului de îngrijire, din mediul exterior etc. Beneficiar al “zestrei” imunologice primită de la mamă, sugarul își va maturiza și dezvolta progresiv sistemele proprii de apărare.

Ulterior, pe tot parcursul vieții, se vor produce numeroase întâlniri și reîntâlniri cu o gamă largă de microbi. Aceștia pot proveni din *mediul exterior* (fiind la originea infecțiilor exogene) sau *din/de pe organismul gazdei* (infecții endogene).

Rezistența de specie – unele animale sunt natural rezistente (non-susceptibile) la anumite infecții; ex. *Shigella* sp. infectează omul și numai anumite tipuri de maimuțe; rujeola, poliomielita, sifilisul afectează numai omul. Diferența de susceptibilitate între specii este parțial elucidată, putând fi incriminați factori variați: absența unor receptori tisulari sau celulari specifici pentru anumiți microbi, lipsa unor elemente nutritive cheie pentru metabolismul microbial, temperatura gazdei defavorabilă creșterii microbiene; lipsa unor ținte pentru toxinele microbiene ș.a.

Rezistența individuală este variabilă în cadrul aceleiași specii, cauza fiind multifactorială (ex. vârsta, sexul, stresul, starea de nutriție, bolile asociate, tratamentele aplicate ș.a.).

Microbiile din mediul extern pot pătrunde în organism odată cu alimentele, apa, aerul, sperma sau secrețiile vaginale contaminate. Alți microbi pătrund în organism prin înțepături de insecte, cum este cazul tifosului exantematic, febrei hemoragice sau al malariei, sau prin mușcăături sau zgârieturi, de animale - ex. rabia, boala ghearelor de pisică. Transfuziile de sânge și derivate sau transplantul de organe contaminate, ca și diversele manopere invazive constituie alte modalități de infectare.

În multe situații, pentru producerea infecției, este nevoie de *alterarea prealabilă a barierelor externe* (plăgi cutanate, obstrucții ale emonctorilor, leziuni ale mucoasei produse de alți microbi).

În fine, *infecțiile oportuniste* se produc numai în condițiile existenței unor alterări ale mecanismelor de apărare ale gazdei.

Rezultatele întâlnirilor microb-macroorganism sunt diferite: majoritatea microbilor va fi îndepărtată rapid din organism, o parte va deveni componentă a florei endogene normale și numai o minoritate va produce boală.

II. Atașarea și pătrunderea microbilor în interiorul gazdei

Unii microbi posedă mecanisme specifice de atașare și, uneori, de penetrare în interiorul gazdei.

Atașarea (F 3.2., 3.3.) se face prin intermediul unor *adezine*, care aparțin structurilor de suprafață ale microbului (ex. *hemaglutinina* în cazul v. gripal, v. rujeolic sau *hemaglutinina filamentoasă* a *B.pertussis*, *proteinele de legare de fibronectină* și de *colagen* pentru stafilococi și streptococi, *pili* și *finmbriile* în cazul meningococilor, respectiv a unor tipuri de *E.coli* etc.)

Adezinele se fixează pe proteinele matricei extracelulare și pe constituenții membranei bazale sau pe *receptorii* aflați la suprafața celulelor eucariote, mai ales cei din familia *integrinelor* și *selectinelor*.

Anticorpții blocați ai aderenței pot preveni inițierea infecției.

III. Multiplicarea și răspândirea microbilor în organismul gazdei

Multiplicarea microbilor în organismul gazdei este un moment esențial în dezvoltarea unei boli infecțioase. Acest lucru este necesar deoarece rareori cantitatea de microbi pătrunsă în organism este suficientă pentru a produce direct boală (v. F3.7.).

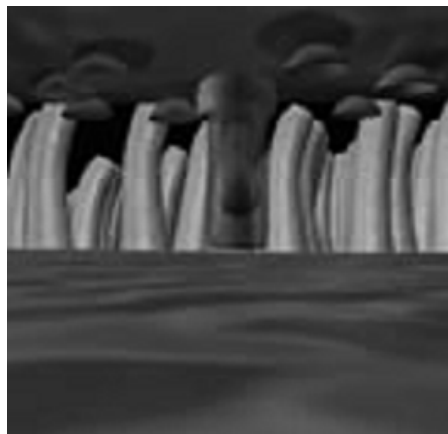
Multiplicarea poate preceda sau poate urma *diseminării* (*invaziei*) *microbiene*.

Doza infectantă reprezintă numărul de microorganisme necesar pentru a produce boala.

Boala se dezvoltă doar după atingerea unui prag critic al numărului de microbi. În intervalul de timp dintre pătrunderea microbului în organism și apariția primelor semne de boală (*perioada de incubație*) are loc depășirea mecanismelor de apărare timpurii și multiplicarea microbilor. O întârziere de 1-2 zile a răspunsurilor de apărare ale gazdei permite microbilor să atingă pragul critic cu apariția leziunilor anatomo-funcționale și a bolii infecțioase.

În organismul gazdei, microbii pot urma evoluții diferite:

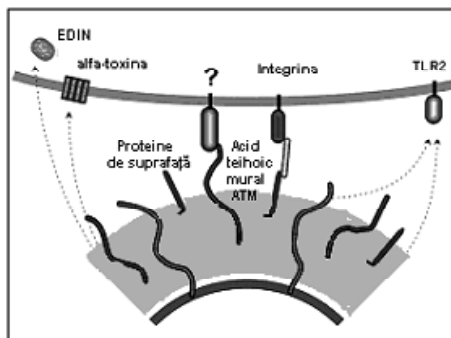
a) *Multiplicare în epiteliul de la nivelul porții de intrare*, cu apariția unui răspuns inflamator, dar cu invazie minimă (sau chiar fără) a țesuturilor subiacente. La acest nivel, va fi infectată majoritatea celulelor locale, fapt care, împreună cu intervenția factorilor rezistenței nespecifice, poate duce la stingerea rapidă a infecției. Evenimentele se succed atât de



F 3.2. Fenomenul de aderență microbiană se realizează prin mecanisme specifice și este suficient pentru declanșarea procesului patogenic (SNI)

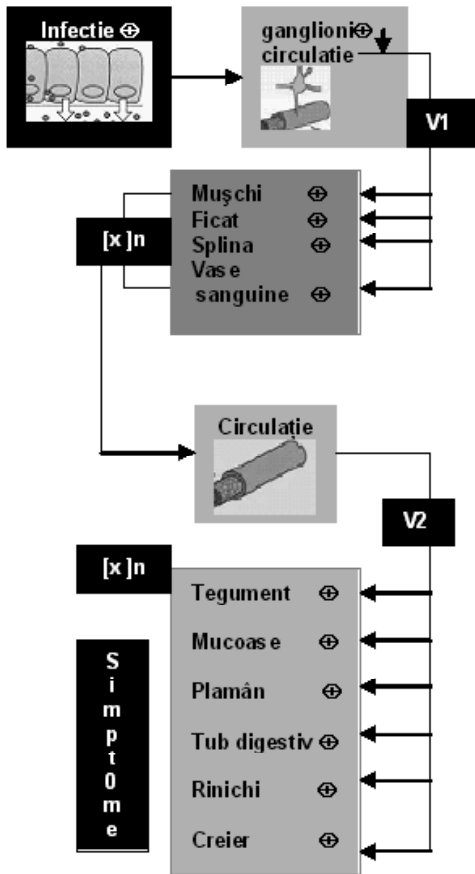


Doza infectantă este variabilă de la germen la germen sau de la situație la situație. Astfel, pentru a infecta o tăietură curată este nevoie de câteva mii de stafilococi, dar numai câteva sute pot infecta o sutură



F 3.3. Exemplu de aderență a unui microb (aici *S. aureus*), prin structuri de suprafață (ex. ac.teichoic mural, ATM) la celulele gazdei (aici, celulele endoteliale), la o structură complementară, specifică sau nespecifică (receptorul); În urma aderenței, *S. aureus* induce fagocitoza, urmată de activarea și lezarea celulelor endoteliale. (apud A. Peschel www.endothelial-infections)

F3.4. Model de diseminare microbiană - infecții virale



[x]n – locuri de multiplicare
 ⊕ - replicare activă
 V1 – viremia primară
 V2 – viremia secundară



‡ Se dau genurile următoare și ID_{50} :
Escherichia spp. $ID_{50} = 10^8$ microbi
Salmonella spp. $ID_{50} = 10^5$ microbi
Shigella spp. $ID_{50} = 2 \times 10^2$ microbi
Treponema $ID_{50} = 5 \times 10^1$ microbi

Care gen este cel mai infecțios ?

R - *Treponema*

repede, încât răspunsul imunologic sistemic nu se poate realiza complet înainte de rezolvarea bolii. Astfel de situații se întâlnesc în virozele respiratorii și în gastroenteritele virale. În unele boli bacteriene, microbii pot rămâne la suprafața epitelului porții de intrare (ex. difterie, angina streptococică, tusea convulsivă), în mare măsură datorită intervenției mecanismelor de apărare ale gazdei.

b) *Penetrarea membranei bazale și trecerea în țesuturile subepiteliale*, unde microbii sunt supuși acțiunii conjugate a lichidelor tisulare, fagocitelor și sistemului limfatic local. Mulți microbi reușesc să evite aceste mecanisme de apărare și să *disemineze* în organismul gazdei:

- *Diseminare directă, laterală*, în țesuturile vecine porții de intrare este o posibilitate frecvent întâlnită în practică. Amploarea și viteza acestei invazii sunt legate de proprietățile intrinseci ale microbului (ex. capacitatea de a secreta o serie de substanțe promotoare ale difuziunii) și de mecanismele de apărare ale gazdei.

- *Diseminarea limfatică* este, de departe, calea cea mai folosită pentru difuziunea microbilor. Tegumentul, aparatele digestiv și respirator au rețele limfatice bogate, astfel că microbii ajunși în țesuturile subepiteliale pătrund aproape inevitabil și sunt purtați de fluxul limfei spre ganglionii locali. La acest nivel, microbii vin în contact cu macrofagele din sinusurile marginale iar antigenele sunt prezentate celulelor limfoide, cu inițierea răspunsului imunologic. Încă din primele etape ale procesului infecțios la nivelul ganglionilor ajung substanțe proinflamatorii, cu instalarea dilatației vaselor sanguine și limfatice, extravazarea leucocitelor, având ca expresie clinică *adenopatia* (F 3.5.). Tumefacția este accentuată prin multiplicarea celulelor implicate în răspunsul imun și acumularea locală de noi celule limfoide din sânge.

Cea mai mare parte dintre bacteriile, virusurile, funghi și protozoarele ajunse la acest nivel va fi inactivată. O mică parte reușesc să supraviețuiască și să treacă în circulația sistemică *via* canalul toracic. Există, însă, și microbi cu capacitate de multiplicare în interiorul ganglionilor, care devin astfel rezervoare și surse de diseminare a microbilor sau a celulelor infectate în organismul gazdei (brucelele, rickettsiile, herpesvirusurile, adenovirusurile, HIV).

Diseminarea pe cale sanguină permite microbilor să ajungă rapid la distanțe mari, în orice organ sau țesut al gazdei. Microbii diseminați pe cale limfatică sfârșesc până la urmă prin a ajunge în torrentul circulator sanguin.

Penetrarea directă a microbilor în sânge este posibilă în câteva circumstanțe: lezarea pereților vaselor sanguine de către microbi, care se multiplică în endoteliul, sau prin introducerea direct în circulație a microbilor - prin înțepături, mușcături de animale, injecții cu ace contaminate, transfuzii de sânge contaminat etc. În sânge, microbii pot circula liberi sau purtați de elementele figurate ale sângelui (v. Epstein-Barr, CMV, virusul rujeolic, HIV sunt transportați de limfocite și monocite, ultimele vehiculând și unele bacterii intracelulare - brucele, listerii).

În infecțiile virale sistemice (ex. rujeolă, rubeolă, infecție urliană), într-un stadiu timpuriu, virusurile ajung în circulația sanguină fie prin intermediul sistemului limfatic, fie prin penetrarea directă a unui vas epitelial. Se realizează o *viremie primară*, lipsită de expresie clinică, cu însămânțare și replicarea ulterioară în anumite *organe țintă* (ficat, creier, mușchi). După atingerea unui *prag cantitativ*, virusurile trec din nou în circulația sanguină (*viremie secundară*) și însămânțează noi țesuturi (tegumente, glande salivare, rinichi etc.) cu apariția diverselor simptome și semne de boală (v. F3.4.).

Prezența tranzitorie a bacteriilor în sânge (*bacteriemia*) este un eveniment frecvent întâlnit de-a lungul vieții. În condiții normale, nu are consecințe, microbii fiind rapid inactivați și îndepărtați din circulație prin activitatea bactericidă a sângelui. Astfel de bacteriemii pot apărea uneori în condiții banale: după extracții dentare, dar și după mușcatul dintr-un aliment consistent sau spălătul pe dinți energic. Bacteriemii se produc însă și în unele infecții severe (de ex. în pneumonii).

În anumite situații, microbii nu pot fi îndepărtați din circulație și însămânțează în diferite organe și sisteme - plămâni, ficat, rinichi, creier, oase ș.a., situație în care se vorbește de *septicemie*. Unii microbi au caracteristică dezvoltarea unei infecții sistemice (*S. typhi*, *B. anthracis*).

Calea nervoasă este mai puțin implicată în invazia organismului de către microbi. Pe această cale pot difuza unele virusuri și toxine microbiene, dinspre periferie spre sistemul nervos central (v. rabic, toxina tetanică) sau în sens invers (v. herptic, virusul varicela-zoster).

IV. Conflictul microorganism-gazdă

1. Factorii de agresiune microbieni

Patogenitatea definește capacitatea microorganismelor de a produce boală.

Virulența apreciază gradul patogenității, fiind deci o măsură a acesteia, și cuprinde 2 trăsături ale microorganismului producător de boală:

- infectivitatea, respectiv capacitatea de a coloniza și invada gazda;
- severitatea bolii produse.

Factorii de virulență sunt reprezentați de componentele microorganismului care îi determină capacitatea de a produce boală, dar nu influențează viabilitatea acestuia. Microbii capabili să producă îmbolnăviri posedă deci o serie de calități (*factori de virulență*), care nu se regăsesc la organismele nepatogene sau oportuniste, acestea fiind capabile să infecteze gazda numai în anumite condiții speciale.

S-au identificat o serie de *gene* (insule de patogenitate) care codifică unii factori de virulență.

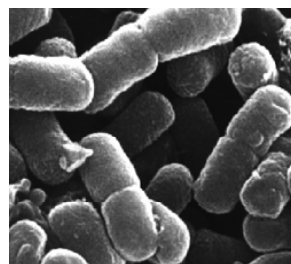
Virulența este *multifactorială*, factorii de virulență putând fi comuni microbilor dintr-un anumit gen sau specie, dar pot fi și specifici numai unei anumite tulpini patogene :

1. *Adezinele* sunt structuri de suprafață (pili/fimbrii, proteina M a *S. pyogenes* ș.a.), care interacționează cu celulele



F 3.5. Adenopatia hilară urmează unei difuziuni microbiene limfatice; la nivelul ganglionilor, substanțele proinflamatorii induse de prezența microbului provoacă vasodilatație, extravazare leucocitară, acumulare de celule limfoide sanguine și multiplicarea celor locale. (www.netmedicine.com)

Implicații practice ale aderenței, un exemplu...



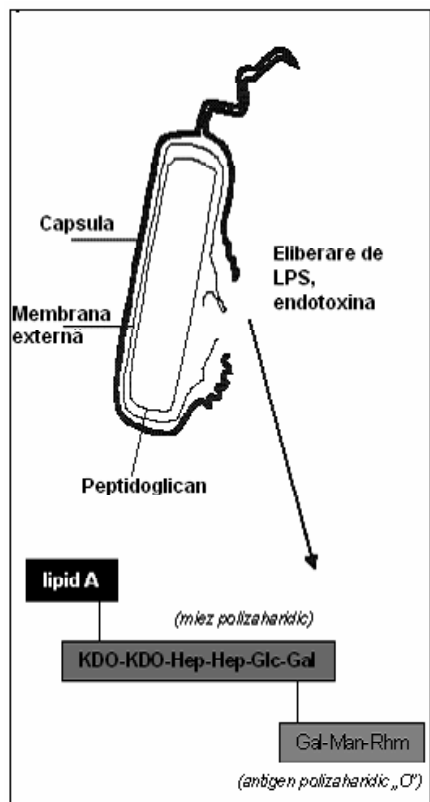
E. coli (ME, CDC)

🔒 Studii dedicate diverselor tulpini de *E. coli* au demonstrat că numai un număr mic de tipuri este implicat în infecțiile tractului urinar, deși intestinul din vecinătate este colonizat de o largă varietate de tipuri.

Motivul?

(răspuns la pg 3. 13)

F 3.6. Endotoxina, fiind o componentă a peretelui bacteriilor gram-negative, se eliberează numai în momentul ruperii acestuia.



Lipidul A – responsabil de efectele toxice principale; stimulează macrofagele care produc IL-1, TNF. Grupul polizaharidic "O" are funcție antigenică.

Spre deosebire de endotoxine, unele toxine tratate fizico-chimic (ex. cu formol și căldură) își pierd proprietățile biologice (i.e. toxice), dar păstrează în continuare capacitatea imunogenă, devenind *anatoxine* utilizate în imunizările active (ex. anatoxina difterică, tetanică).

și țesuturile în funcție de expresia receptorilor pentru care au afinitate;

2. *Capacitatea de invazie* a celulei gazdă este un proces complex, multifactorial. Unele microorganisme invadează monocitele sau neutrofilele, unde scapă activității sistemului imunitar, altele (ex. shigellele, salmonellele, listeriile) invadează celulele fagocitare neprofesionale (celulele epiteliale) și se multiplică în citoplasmă. La unele bacterii s-au identificat proteine de suprafață care promovează invazivitatea (ex. la *Yersinia* sp, *invazina* se leagă strâns de *integrinele* celulei gazdă).

3. *Mecanismele antifagocitare* permit anumitor microbi să reziste acestui mecanism de apărare.

Factorii antifagocitari sunt reprezentați de: structuri speciale de suprafață (capsula pneumococilor și meningococilor, care previne legarea anticorilor opsonizanți, fimbriile), producția unor substanțe toxice (ex. eucocidinele streptococilor grup A), inhibiția fuziunii fagozomului cu lizozomul (*M. tuberculosis*).

4. *Sideroforii* au o mare afinitate pentru fier, iar după fixarea acestuia, se leagă de receptorii de pe membrana bacteriei, eliberând fierul necesar creșterii microbului.

5. Numeroase bacterii produc și secretă *exo-enzime* cu rol patogen deosebit: *hialuronidaza* rupe acidul hialuronic, materialul intracelular al țesutului conjunctiv, favorizând penetrarea tisulară microbială; *streptokinaza* streptococilor și stafilococilor produce, prin activarea plasminei, disoluția cheagurilor de sânge; *coagulaza* stafilococilor este asociată cu coagularea plasmei și producția unui înveliș de fibrină cu care se înconjoară și previne/inhibă fagocitoza; *colagenaza* produsă de unele clostridii rupe colagenul favorizând diseminarea germenului.

6. *Toxinogeneza* se referă la producția de substanțe proteice cu efect toxic, care pot amplifica procesul infecțios sau pot produce singure boala (difterie, holeră, tetanos, botulism).

6.1. Toxinele produse de microbi și eliberate în mediul exterior se numesc *exotoxine* (T 3.1.).

Exotoxinele se pot clasifica după modul de acțiune:

a. Toxine cu acțiune asupra membranelor celulare - acționează asupra unor ținte intracelulare, omorând celula (*toxine citotoxice*) sau dereglându-i activitatea (*toxine citotonice*).

Toxinele au o structură asemănătoare, de tip A-B: *subunitatea B* realizează atașarea de receptorul celular și facilitează preluarea de către celulă a *subunității A*, fragmentul responsabil de activitatea biologică toxică.

- toxine citotoxice: toxina difterică, toxina Shiga, verotoxina (Shiga-like) a *E.coli*, exotoxina A a *P. aeruginosa*, toxina C2 botulinică;

- toxine cu efecte dereglatoare celulare: toxina holerică, pertusigenul și adenilatciclaza-hemolizina *B. pertussis*, toxina *B. anthracis*, toxina tetanică, toxina termolabilă a *E.coli*.

b) Toxine care lezează membrana celulară - prin activitate proteolitică (*P. aeruginosa*, *L. pneumophila*), degradarea componentelor lipidice (alfa-toxina *C. perfringens*, hemolizina-beta stafilococică), formare de pori.

c) Alte exotoxine: toxinele stafilococice (toxina sindromului șocului toxic, enterotoxinele) sau cele streptococice, ambele tipuri având și calități de super-antigene și promovând apoptoza.

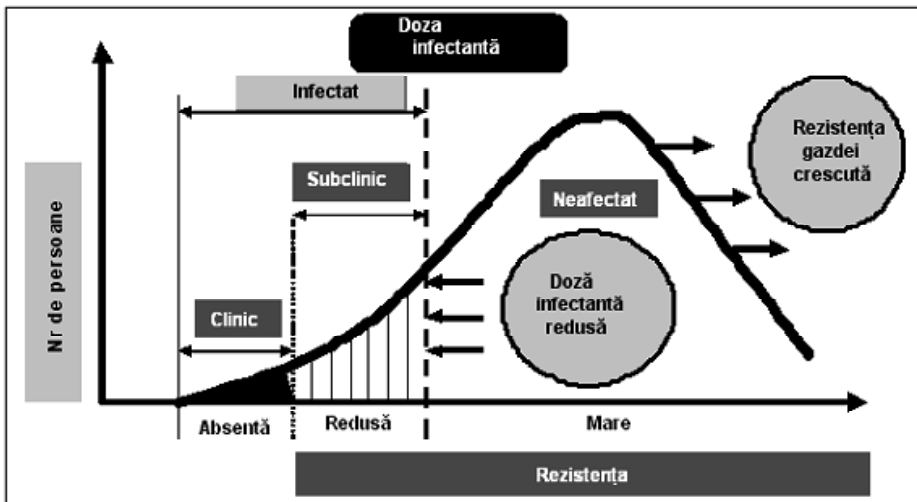
Proprietăți	Exotoxina	Endotoxina
Natura chimică	Proteină	Lipopolizaharid
Relația cu microbul	Sintetizată specific cu acțiune toxică; extracelulară, difuzibilă	Componentă normală a membranei celulare externe
Denaturare prin fierbere	Obișnuit	Nu
Putere relativă	Mare (1 μg)	Scăzută (> 100 μg)
Antigenitate	Da	Da
Specificitate	Înaltă	Redusă
Activitate enzimatică	Obișnuit	Nu
Pirogenitate	Ocazional	Da

Exotoxinele mai pot fi clasificate după simptomatologia pe care o realizează în: enterotoxine, neurotoxine, citotoxine.

6.2. *Endotoxinele* (T 3.1.,F 3.6.), spre deosebire de precedentele, sunt componente ale peretelui celular al bacteriilor gram negative și se eliberează în momentul lizei acesteia. Endotoxinele joacă un rol important în patogenia febrei tifoide, brucelozei, tularemiei și a unor infecții nosocomiale cu bacterii gram-negative oportuniste (*E.coli*, *Proteus*, *Ps.aeruginosa*, *Klebsiella* etc.).

Lipopolizaharidul (LPS) din învelișul extern al bacteriilor gram-negative, important factor de patogenitate, este constituit dintr-un miez responsabil de principalele efecte toxice

T 3.1. Comparatie între proprietățile exo- și endotoxinei



(lipidul A), o regiune oligo-zaharidică, și un lanț polizaharidic, responsabil de specificitatea antigenică. LPS produce eliberarea de substanțe vasoactive, activează cascada complementului (pe cale alternă) și cascada coagulării, induce producția IL-1 și este un mitogen puternic pentru limfocitele B. În infecțiile cu bacili gram-negativi, este pirogen, induce toleranță non-imună, hipotensiune și șoc. Prin răspunsul pe care îl induce la nivelul

F 3.7. Relația doză infectantă-rezistență și expresia clinică a infecției

macrofagelor și polimorfonuclearelor, LPS ar putea avea și unele efecte pozitive pentru gazdă, susținând recunoașterea și distrugerea unor bacterii.

7. *Moleculele de suprafață care pot crește capacitatea de colonizare* amplificând astfel virulența, prin promovarea *aderenței la celule* și prin *scăderea atracției fagocitelor*.

Virulența se exprimă de obicei prin cantitatea de germeni care infectează sau distruge 50% din animalele inoculate; se exprimă prin doza infectantă 50 (ID₅₀) sau prin doza letală (LD₅₀). Doza infectantă corelată cu gradul de rezistență a gazdei față de agentul microbial agresor influențează modul de manifestare a infecției (v. F 3.7.)

T 3.2. Elemente de diferențiere între tipurile de apărare majore

Apărare nespecifică - înnăscută-	Apărare specifică - adaptativă, dobândită-
Răspuns independent de antigen	Răspuns dependent de antigen
Răspuns maximal imediat	Interval de timp între expunerea la antigen și răspunsul maximal
Răspunsul nu este antigen specific	Răspunsul este antigen-specific
După expunere nu se instalează memoria imunologică	După expunere se dezvoltă memoria imunologică

2. Mecanismele de apărare ale gazdei

Mecanismele de apărare ale gazdei pot fi separate didactic în: *mecanisme nespecifice* (apărare înnăscută) și *mecanisme specifice* (apărare adaptativă), dar, în condiții normale, ele acționează conjugat, cooperant. (v. T 3. 2.)

2.1. Prima de linie de apărare în fața agresiunii microbiene este reprezentată de *barierele cutaneo-mucoase*, la nivelul cărora acționează factori nespecifici și specifici:

- tegumentul: descuamația stratului cornos superficial, acizii grași produși de glandele sebacee, acidul lactic din transpirație;

- mucoase: mișcarea cililor din mucoasa respiratorie, aciditatea gastrică, motilitatea intestinală, evacuarea periodică a urinei, lizozimul și lactoferina din lacrimi, imunoglobulinele A secretorii, flora locală.

În afara structurilor menționate, mai există o serie de *bariere de organ*: bariera histo-hematică (peretele capilarelor și al precapilarelor care separă sângele și mediul nutritiv), bariera hemato-oftalmică (endoteliul vascular prin care se realizează schimburile între sânge și lichidele intraoculare), bariera placentară, barierele sistemului nervos central (*bariera hemato-encefalică*, formată din endoteliul capilarelor sanguine, epitelile și endoteliile rețelei vasculare ale ventriculelor cerebrale și elementele gliale; *bariera hemato-lichidiană*).

La nivelul tegumentelor, mucoaselor și anumitor cavități în legătură cu exteriorul este localizată o *floră normală*, cu rol deosebit în apărarea antiinfecțioasă (v. capit.2)

2.2. A doua linie de apărare intervine în momentul când microbii au reușit să depășească bariera cutaneo-mucoasă.



F 3.8. Lizozim - structură 3D- opsonină nespecifică înnăscută, facilitând fagocitoza. (content.answers.com)

Extrem de complexă, linia a doua de apărare cuprinde mecanisme umorale și celulare, nespecifice și specifice. (v. T 3.3.).

2.2.1. Apărarea nespecifică umorală.

Lizozimul, proteină polipeptidică cu activitate enzimatică, este prezentă în multe din lichidele și secrețiile organismului (lacrimi, salivă, secreții nasale, plasmă, lapte matern), precum și în granulațiile polimorfonuclearelor fagocitare. Lizozimul interferează cu sinteza peretelui celular microbial (în special cocci gram pozitivi) și amplifică acțiunea componentelor efective ale sistemului complement.

Lactoferina, prezentă în granulațiile specifice ale polimorfonuclearelor, acționează ca un chelator de fier, lipsind astfel microbii de un element necesar creșterii.

Sistemul complement este format din peste 34 proteine plasmatică și are activități importante în mecanismele de apărare: inițiază răspunsul inflamator, îndepărtează complexe imune, modulează producția de imunoglobuline, opsonizează microbii, distruge o seamă de microbi.

T 3.3. Componentele și factorii de suport ai mecanismelor de apărare ale gazdei

Componentele mecanismului de apărare	Apărare nespecifică	Apărare specifică
Umorală	Lizozim, lactoferina Sistemul complement Fibronectina Citokine ș.a.	Imunoglobuline (anticorpii)
Celulară	Celule fagocitare Celule natural ucigașe (natural killer, NK)	Limfocite T Macrofage

Componentele sistemului acționează în „cascadă”, i.e. „una cu alta”, cu formare de complexe cu activitate enzimatică, care vor folosi ca substrat următorul component al sistemului.

Activarea sistemului se poate face pe *cale clasică*, prin complexe antigen-anticorp, sau *alternă*, prin componente structurale microbiene, în absența anticorpilor.

În calea clasică de activare, componenta C_1 , activată de complexe antigen-anticorp, induce activarea următoarelor componente ale sistemului (C_4, C_2), cu formarea complexului C_4C_2 (C_3 -convertază), care are ca substrat C_3 . În urma acțiunii enzimei se generează: C_{3a} - cu activități chemotactice și eliberatoare de histamină, și C_{3b} , care se leagă de complexul antigen-anticorp, permițându-i astfel fixarea pe receptorii C_{3b} de pe macrofage și polinucleare.

În cazul căii alterne, polizaharidele microbiene și endotoxinele au capacitatea de a activa direct C_3 , mecanismele de apărare acționând astfel mai prompt, i.e. înainte de formarea anticorpilor (infecții cu stafilococi sau cu pneumococi).

Indiferent pe ce cale s-a produs, activarea C_3 este urmată de formarea *complexului de atac la membrana celulară* (complexul $C_{5b}C_{6789}$). Acesta se va insera în membrana celulară cu formarea de pori prin care se produce un eflux de potasiu și influx marcat de Na^+ și apă, având ca rezultat moartea celulei (fie ea: microb, eritrocit, celulă tumorală).

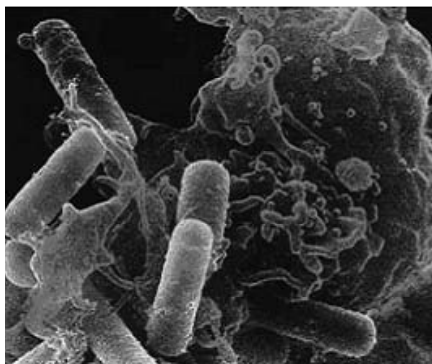
Depozitarea C_{3b} pe celulele infectate crește citotoxicitatea mediată celular (ADCC).



caută, citește, explică...

1. Cine a descoperit lizozimul
2. Mecanismul de acțiune al lizozimului

(răspunsuri la pg. 3. 31)



F 3.9. Un macrofag internalizând bacili la locul infecției (ME) (www.ecbody.com)

Macrofagul (*makros* = mare, *phagein* = a mânca) a fost descoperit de E. Metchnikoff



F 3.10. Diapedeza și activarea neutrofilelor, cu formare de pseudopode, la locul de infecție (www.ecbody.com)

Sistemul complement induce inflamație și leziuni tisulare, mai ales datorită *fenomenului de amplificare*.

Deficitul, cantitativ sau calitativ, a unor componente ale sistemului complementului a fost asociat cu incidența crescută a unor infecții. Astfel, persoanele cu deficit de C_3 prezintă infecții recidivante, mai ales cu bacterii încapsulate. În cazul deficitului de C_5 , activitatea chemotactică în ser este compromisă și apar infecții piogene recidivante. În lipsa unui component al complexului terminal C_{5-8} , incidența infecțiilor cronice sau recidivante cu *Neisseria* sp. este crescută, iar mortalitatea în rândul acestor bolnavi este ridicată.

În unele infecții severe cu bacteriemie se poate produce o activare masivă a cascadei complementului, asociată cu hipotensiune, insuficiență respiratorie și coagulare intravasculară diseminată.

Deși complementul intervine și în apărarea antivirală, deficitul unor componente ale sale nu par să se asocieze în mod special cu anumite infecții virale.

Fibronectina este o glicoproteină care intervine în fenomenul de aderență intercelulară, inducția receptorilor pentru endocitoză pe fagocite și amplificarea activității bactericide a mononuclearelor. În septicemii, coagulare intravasculară diseminată, șoc și traumatisme există deficite de fibronectină.

Citokinele sunt polipeptide elaborate în principal de leucocite, în special de limfocite și mononuclearele fagocitare, dar și de alte celule (fibroblaste, endoteliale, astrocite etc.), în urma interacțiunii acestora cu diverse antigene sau cu stimuli solubili nespecifici (i.e. alte citokine). Secreția de citokine poate fi provocată de endotoxine, complexe imune, injurii fizice, inflamație.

Citokinele au rol în transmiterea unor semnale între celulele sistemului imunitar (dar și între alte celule), fiind astfel adevărați *mediatori intercelulari activi*, locali sau sistemici, *ai răspunsului imunologic* al gazdei față de agresiunea infecțioasă. Acționează într-o manieră autocrină, paracrină sau endocrină.

Aceste substanțe nu sunt antigen-specifice, fiind considerate ca o punte între apărarea innăscută și adaptativă. Ele interacționează însă cu receptori transmembranari celulari permițând transducția semnalului până la nivelul genelor.

Citokinele realizează o rețea de acțiuni și interacțiuni (stimularea sau inhibiția producției unei citokine de către o alta, sinergie sau antagonism între două citokine).

În răspunsul inflamator sunt implicate în primul rând IL-1, TNF, IL-6 și IL-8 (*citokine pro-inflamatorii*). Acestea acționează local asupra endotelului (i.e. crește aderența leucocitelor la perete), participă la reacțiile sistemice de fază acută și afectează fibroblastele. IL-1 este pirogenă, TNF este un promotor al leziunilor tisulare, IL-6 induce producția de către hepatocite a proteinelor din fază acută a inflamației, iar IL-8 are proprietăți chemoattractante și activează neutrofilele.

Alte citokine (i.e. IL-4, IL-10, IL-13, alfa-INF) au capacitatea de a se opune producției de citokine proinflamatorii, induc inhibitori specifici ai TNF și IL-1, se opun unor activități a

TNF și IL-1 (*citokine anti-inflamatorii*).

Interferonii (IFN) sunt glicoproteine solubile cu activitate antivirală, antiproliferativă și imunomodulatoare. Pe baza specificităților antigenice se disting trei clase majore: alfa-IFN (produs în principal în celulele hematopoietice), beta-IFN (produs de fibroblaste, celulele epiteliale ș.a.) și gamma-IFN (produs de limfocite, celule NK). Alfa-IFN și beta-IFN acționează în primul rând ca agenți antivirali nespecifici. Efectul antiviral se realizează prin modificări intracelulare care duc la inhibiția replicării, dar și prin stimularea mecanismelor de apărare ale gazdei, în primul rând a celulelor naturale ucigașe. g-IFN este un puternic activator al macrofagelor. După stimulare, acestea devin foarte sensibile la acțiunea endotoxinelor și se sintetizează cantități mari de citokine.

2.2.2. Apărarea nespecifică celulară este realizată de celule fagocitare din seria granulocitară (neutrofilele și eozinofilele) și de celule din sistemul fagocitar mononuclear (macrofagele și precursorii lor).

Sistemul fagocitar este cel mai puternic mecanism de apărare care operează *imediat* asupra microbului penetrant prin epiteliu.

Fagocitoza se produce în mediul intern și în celulele specializate de la nivelul mucoaselor intraluminale și este realizată atât de celule "profesionale" (polinuclearele neutrofile, monocite, macrofage, eozinofile), cât și de celule "amatoare" (fibroblaști).

Neutrofilele conțin mici granulații, care, clasic, sunt de două tipuri: *azurofile*, primare (conțin hidrolaze și proteaze și sunt asociate cu diverse proteine microbicide, de tipul defensinelor, proteinei de creștere a bactericidiei/permeabilității, azurocidinei ș.a.) și *specifice*, secundare (conțin lactoferină, proteina de legare a vitaminei B₁₂, procolagenaza ș.a.). PMN circulante se activează rapid prin interacțiunea factorilor chemotactici, metaboliților arahidonici sau fragmentelor de complement cu receptorii de la suprafață.

Procesul de fagocitoză se desfășoară secvențial: sosirea fagocitelor la locul infecției, aderența acestora la țintă, ingestia particulei țintă, formarea fagolizozomului, distrugerea țintei și digestia intracelulară (v. F 3.9., F 3.10.).

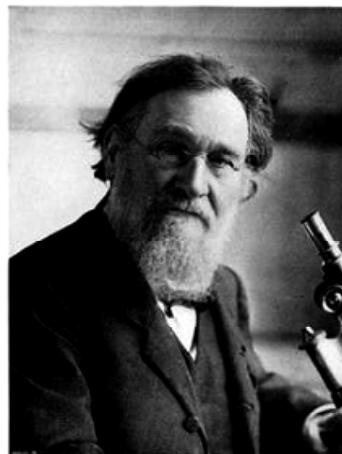
Procesul fagocitozei începe prin fixarea microbilor - direct sau prin intermediul unor liganzi (IgG1, IgG3, și C3b) sau opsonine - de receptorii de pe membrana celulară (receptorul Fc-g, receptorul C3b).

Celula generează semnale care declanșează emiterea de pseudopode, care înconjură particula, cu formarea unei vezicule (*fagozom*), care va fi internalizată în citoplasma fagocitului. Încă din momentul contactului microroganismului cu suprafața fagocitului se produce activarea *mechanismelor microbicide oxigen-dependente*, cu producere de superoxid, peroxid de hidrogen, radicali hidroxil.

În interiorul celulei, fagozomul se unește cu granulele lizozomale cu formarea unui *fagolizozom*. Conținutul enzimatic al granulelor se descarcă (*degranulare*) în fagolizozom și se inițiază procesul de distrugere a microbului (*mechanism oxigeno-independent*).



File de istorie



Elie Metchnikoff
(1845-1916)

În cei 28 de ani în care a lucrat la Institutul Pasteur/Paris, bacteriologul rus E. Metchnikoff a abordat trei direcții de cercetare: teoria fagocitară și problema imunității; bolile infecțioase și microbismul intestinal; procesul de îmbătrânire și ortobioza.

Laureat al premiului Nobel în 1908

“În 1884, E. Metchnikoff a respins paradigmele precedente și a introdus ideea strălucită că organismele se apară activ față de agenți cauzali ai bolii. Bazat pe cercetări privind inflamația, în cursul cărora a observat comportamentele unor celule amoeba-like, pe care le-a botezat "fagocite", și care ingerau materiale dăunătoare, Metchnikoff a descris "fagocitoza" ca o reacție normală a organismului la infecția parazitară și reprezentând o formă de apărare a gazdei. A denumit această acțiune defensivă "imunitate"

Ed Cohen *Queen: a journal of rhetoric and power*, vol 4.1.

Lucrări fundamentale:

- Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes *Annals de L'Institut Pasteur*, 1887, 1, 7

- Phagocytosis and Immunity, *British Medical Association*, London, 1891

- Immunity in Infective Diseases. Trans. Francis Binnie, Cambridge UP, 1905

În cazanul cu leukine găsești:



- Interleukine (IL-1, IL-2 ...)
- Interferoni (INF alfa, beta, gamma)
- Monokine (alfa-TNF)
- Factori de stimulare a coloniilor (M-CSF, G-CSF, CM-CSF)
- Chemokine (MIP-1, RANTES...)
- Factori de creștere (N-GF, E-GF...)

...și poate încă multe altele...

Alterările sistemului fagocitar, cantitative sau calitative, sunt urmate aproape inevitabil de infecții bacteriene sau fungice. Astfel, prezintă risc crescut de infecție: bolnavii neutropenici ($< 500/\text{mm}^3$), persoanele cu deficite ale chemotaxiei (cu apariția de infecții tegumentare, subcutanate, ganglionare, pulmonare cu stafilococi, streptococi, *Candida* sp, *E. coli*), deficite de opsonizare și cele cu deficite în endocitoză sau ale mecanismelor bactericide intracelulare.

Celulele natural ucigașe (NK) sunt limfocite granulare mari, care deși nu fac parte din sistemul fagocitar, pot distruge celulele infectate cu virus, unele bacterii (ex. *S. typhi*), ca și unele celule tumorale.

Acționează fără sensibilizare anterioară, fără implicarea MHC, în absența anticorpilor și a complementului.

Celula este distrusă prin acțiunea unor *perforine*, care penetrează membrana celulară și provoacă liza. Celule NK au și funcție secretorie pentru unele citokine, fiind cea mai importantă sursă de g-INF.

Imunoglobuline	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Greutate moleculară	150 000	900 000	385 000	180 000	190 000
Semidurata de viață (zile)	25	5	6 IgAs-minute IgA1, IgA2	2,8	2
Subclase	IgG1-IgG4				
Locul principal de acțiune	Ser	Ser	Secreții	?; Receptor pt. celulele B	Mastocite
Fixare de complement	+	++++	-	-	-
Efect principal	Ig sistemică majoră; Protejează țesuturile de bacterii, virusuri, toxine. Activează complementul și amplifică fagocitoza prin opsonizare; răspuns imun secundar	Prima Ig care apare după imunizarea primară (ex-punere la un antigen nou) – răspuns imun primar. Pentamerul activează complementul, are activitate opsonizantă și aglutinantă, susținând fagocitoza	La nivelul mucoaselor intervine în apărarea timpurie anti-bacteriană și antivirală. IgA secretorii sunt produse în regiunea subepitelială a tubului digestiv și a tractului respirator	Necunoscut. Ar avea rol în creșterea și dezvoltarea celulelor B	Anafilaxie. Rol în apărarea anti-parazitară
Transfer mamă-copil	Transplacental	Nu	Prin lapte matern	Nu	Nu
Total Ig (%)	85	5-10	5-15	<1	<1
Concentrație serică (mg/dl)	800-1700	50-190	140-420	0,3-0,4	<0,001

T 3. 4. Proprietățile imunoglobulinelor umane

Celulele ucigașe având un receptor pentru Fc-IgG (CD16) sunt implicate în *citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi* (ADCC): recunoașterea și distrugerea celulelor țintă învelite cu anticorpi.

2.2.3. Apărarea specifică umorală este realizată prin **imunoglobuline (Ig)**, produși ai **limfocitelor B**.

În timpul dezvoltării celulelor pre-B, grație unor rearanjări genetice, apare o diversitate clonală cu potențialul generării unui număr mare de clone de celule B.

După întâlnirea cu un antigen, unele celule B se diferențiază în *plasmocite* producătoare de anticorpi (Ac), care sunt imunoglobuline cu specificitate bine definită.

Molecula de Ig (F 3.11.) este formată din două *lanțuri grele* (H) și două *lanțuri ușoare* identice (L), legate între ele prin punți disulfidice, realizând o configurație în formă de Y.

Molecula de Ig conține două regiuni majore:

- *regiunea variabilă* (V), localizată în partea distală a brațelor Y, cu o mare diversitate de aminoacizi, care determină capacitatea de legare de antigen; în interiorul acestora există *regiuni hipervariabile*, care conțin *determinanții idiopatici*, de care se leagă anticorpii naturali (anticorpi anti-idiotip)

- *regiunea constantă* (C), localizată proximal de locul de legare a antigenului, conține secvențe de aminoacizi relativ constante distincte la fiecare clasă de Ig; regiunea conține *determinanți alotipici*.

Cu papaină, Ig se rupe în două fragmente: Fab, dedicat legării antigenului, și Fc, responsabil de activarea complementului și legarea de receptorul Fc de pe fagocite.

În funcție de specificitatea antigenică a lanțurilor grele, Ig se împart în *clase* și *subclase*. Se cunosc 5 clase de imunoglobuline: trei **clase majore** (Ig G, Ig M, IgA) și două **clase minore** (Ig D, Ig E). În funcție de diferențele între lanțurile grele, Ig A și IgG sunt împărțite în subclase (IgA1-IgA2, IgG1-IgG4).- v. T 3.4.

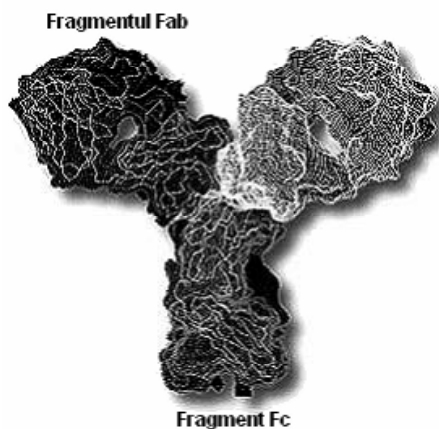
Efectele antimicrobiene ale anticorpilor:

- promovează fagocitoza și digestia ulterioară a microbilor;
- neutralizează toxinele microbiene;
- neutralizează virusurile care circulă libere în sânge;
- blochează atașarea microbilor pe receptorii celulari sau la suprafața mucoaselor;
- promovează inflamația prin interacțiuni cu antigenele și sistemul complementului;
- în cooperare cu celulele efectoare (celule T citotoxice, PMN, NK) participă la distrugerea celulelor infectate cu virus sau a unor microbi;
- contribuie la pierderea mobilității unor microbi, favorizând astfel fagocitarea lor.

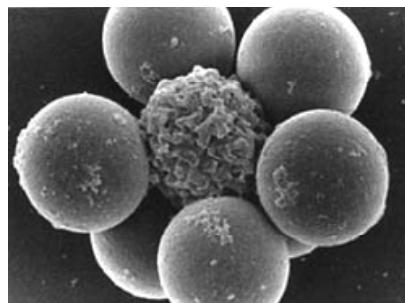
Tipuri de răspun imun umoral

Se disting un **răspun imun primar** și un **răspun imun secundar** sau anamnestic (v F 3. 13.).

Răspunul imun primar apare în urma interacțiunii dintre un antigen nou și celulele B. Anticorpii apar în sânge după o perioadă de latență (5-14 zile de la contactul cu un imunogen nou) și sunt în cantitate mică. În răspunul primar, inițial apar IgM, care sunt înlocuiți ulterior cu IgG, IgA sau IgE (switch-ul este asociat cu intervenția celulelor T). În cadrul răspunului



F 3.11. Structura 3D a unui anticorp; se observă fragmentul de legare a antigenului (care este o zonă variabilă) și cel fix de legare a complementului (CDC)



F 3.12. Atac cu anticorpi văzut în ME (www.biotech.ufl.edu)



(răspuns la întrebarea de la pg 3.5)

Tulpinile de *E. coli* care exprimă pili de tip 1 se pot atașa de proteina Tamm-Horsfall în mucusul tractului urinar inferior, prevenind astfel îndepărtarea lor de către fluxul urinar; dacă reușesc să ascensioneze uretra în vezica urinară, tulpinile de *E. coli* care nu exprimă acești pili nu pot adera și sunt îndepărtați mecanic.

În cazul infecțiilor urinare superioare, tulpinile de *E. coli* își schimbă structura de suprafață, exprimând pili P, care le permit să se atașeze de antigenul grup sanguin P, care se găsește pe celulele din pelvisul renal.

imun primar, apar și *celule cu memorie*, capabile de răspuns la o nouă reîntâlnire cu antigenul.

Răspunsul imun secundar (anamnestic, booster) apare cu ocazia reîntâlnirii cu antigenul. Răspunsul în anticorpi este mai prompt, limfocitele B proliferând rapid, mai durabil, nivelurile de anticorpi sunt mai înalte decât în cazul răspunsului primar, și este bazat în principal pe IgG (dar, în unele infecții se decelează și IgM).

Rezistența organismului la reinfecție este mediată în primul rând de anticorpi, în principal IgG, care persistă timp îndelungat (ani de zile) și mai puțin de IgA, care au o persistență mai redusă. Chiar în condițiile în care nivelul anticorpilor protectori scade în timp sub limita detecției, intervenția *celulelor cu memorie* induce un răspuns anamnestic accelerat în condițiile reinfecției, mecanism eficient mai ales în cazul infecțiilor cu perioade de incubație mai lungi.

În multe boli infecțioase, fiecare reinfecție realizează un *efect booster* prin care se consolidează răspunsul imun.

Rezistența la reinfecție este legată și de natura antigenică a microbului infectant inițial. Ea este solidă, pe viață, în cazul unor agenți monotipici antigenici (rujeolă, rubeolă, varicelă, infecția urliană). Când microorganismul prezintă mai multe tipuri antigenice distincte, protecția este legată de dobândirea rezistenței față de fiecare subtip antigenic (ex. poliomielite).

Existența unor tipuri antigenice multiple poate să facă să nu se instaleze rezistența, fiind boli în care reîbolnăvirile repetate sunt posibile.

Rezistența la reinfecție mediată de imunitatea mediată celular este o realitate, dar răspunsul la reinfecție este mult mai slab decât în cazul anticorpilor. Infecțiile în care acționează acest tip de rezistență sunt cele persistente intracelular, cu stimulare continuă a răspunsului imun umoral (anticorpi) și celular.

Răspunsul umoral specific se află sub un control complex: condiționări genetice complexe, dispariția naturală a antigenului, intervenția anticorpilor și celulelor T, intervenția rețelei idiopatische de anticorpi, intervenția unor citokine.

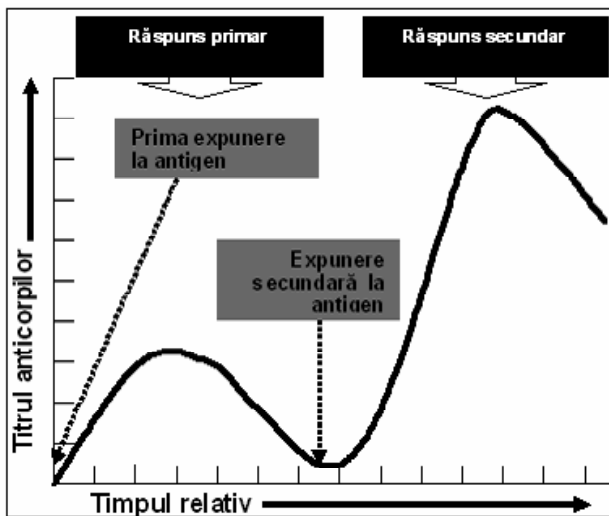
Scăparea de sub control a sintezei de anticorpi poate conduce la o patologie severă cu autodistrucții tisulare.

Consecințele deficitului de anticorpi sunt variate, în funcție de clasele și subclassele interesate.

În *hipogamaglobulinemie* apar infecții cu bacterii încapsulate (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), cu specii enterale (salmonele, *Campylobacter* sp), cu diverse protozoare (giardia) și cu unele virusuri (ex. poliovirusuri, rotavirusuri).

Bolnavii cu *deficit selectiv de IgA* sunt expuși infecțiilor respiratorii recidivante și la giardioze tenante, iar persoanele cu *deficit de IgM* au un risc crescut de infecții meningococice etc.

F 3.13. Tipuri de răspun imun umoral (observă timpul de reacție diferit!)



Într-o familie, mama a prezentat o artrită cu *N. meningitidis*, recidivantă, iar doi copii - meningite cu același gen de microb. Ce deficit de apărare ar putea fi implicat?

(răspuns la pg 3.27)

2. 2.4. Apărarea specifică celulară

Suportul apărării specifice celulare este constituit de activitatea *celulelor T* timus-derivate. Limfocitele T sunt prezente în țesutul limfoid, în special în splină și ariile paracorticale ale ganglionilor, în sânge și în limfă.

Spre deosebire de limfocitele B, există mai multe categorii funcționale de celule T (helper, Th; citotoxice, Tc; supresoare, Ts), care recunosc antigenul asociat cu moleculele *complexului major de histocompatibilitate* (celule Th - MHC clasa II, celulele Tc - MHC clasa I).

Celulele T au un receptor specific de antigen (Ti) și un *complex receptor* (TCR) care include proteina CD3, care distinge limfocitele T de alte celule ale sistemului imun.

Celulele helper (ajutătoare, Th) prezintă la suprafață, pe lângă CD3, și proteina CD4. Rolul lor este esențial pentru proliferarea și diferențierea celulelor B și a precursorilor celulelor T și în creșterea capacității fago-citare și bactericidiei macrofagelor. Adevărați *dirijori ai orchestrei imunologice* a organismului, celulele Th activate eliberează variate limfokine: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF, INF ș.a. În funcție de profilul citokinelor sintetizate, limfocitele Th au fost separate în două subseturi distincte:

- **Th1** secretoare de IL-1, gamma-IFN și TNF și
- **Th2** secretoare de IL-4, IL-5, IL-10.

Subsetul Th1 induce hipersensibilizarea de tip întârziat și răspunsul imun mediat celular, în timp ce subsetul Th2 favorizează răspunsul în anticorpi de tip IgG1 și IgE.

Tipul de răspuns Th la o agresiune microbiană depinde de acțiunea unor citokine secretate de macrofage (IL-12) și celulele T (IL-4).

Celulele Th recunosc numai antigenele străine asociate cu celulele prezentatoare de antigen (APC) și cu molecule MHC clasa II (care au o distribuție restrânsă la macrofagele activate, celulele dendritice și celulele B).

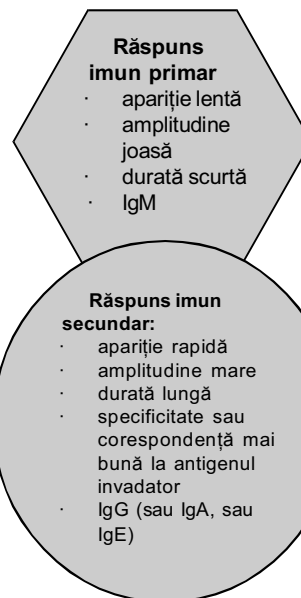
Celulele T citotoxice (Tc) au ca markeri de suprafață moleculele CD8 și răspund la antigenele procesate prealabil sub formă de peptide și asociate cu molecule MHC clasa I (care, virtual, se găsesc în toate celulele mamiferelor).

Rolul limfocitelor Tc în controlul infecțiilor virale este deosebit de important, dat faptul că virusurile sunt capabile să infecteze o gamă largă de celule care exprimă la suprafață molecule MHC I.

Limfocitele Tc eliberează proteine penetrante în peretele celular (*perforine*), cu apariția unor structuri canaliculare (pori) la acest nivel, modificarea permeabilității și distrugerea celulei țintă prin liză osmotică. De asemenea, celulele Tc pot distruge celula țintă infectată cu virus prin inducerea fragmentării ADN-ului celular, mediată de endonucleaze (moartea programată a celulei, apoptoza).

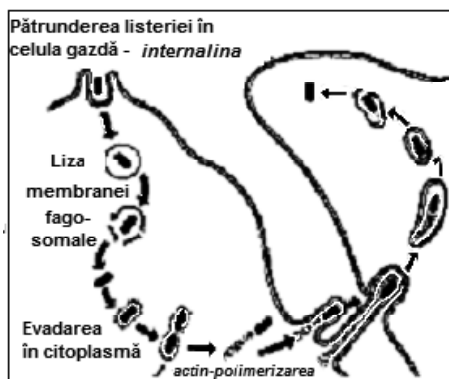
Celulele T supresoare exercită un control limitativ asupra răspunsului imunologic.

Între diversele componente ale mecanismelor de apărare dobândită există o strânsă cooperare (F 3.15.).



CD – abreviere de la “Cluster Of Differentiation” (“ciorchine de diferențiere”) – termen creat pentru a defini moleculele de la suprafața celulei recunoscute de un set dat de anticorpi monoclonali. Clusterul primește un număr (i.e. CD1, CD2 ... există >100), în funcție de ordinea descoperirii. În general, fiecare CD este asociat cu una sau mai multe funcții, care au fost descoperite prin efectele asupra funcției celulei sau țesutului a anticorpilor care îl definesc.





F3.14. Strategia *L. monocytogenes* de a supraviețui fagocitozei: după internalizarea în macrofag, listeria evadează din vacuola fagocitară, prin lizarea membranei grație unei citolizine, listeriolizina-O, în citoplasmă (unde va polimeriza actina gazdei, cu ajutorul căreia se va deplasa în celula vecină).



(Răspun la întrebarea de la pg. 3.2.)

Postulate lui Koch suferă observații actuale:

1. Bolile pot fi produse și de microbi cu virulență redusă sau de oportuniști, care se întâlnesc adesea la persoane sănătoase;
2. Există persoane sănătoase purtătoare de microbi cu virulență mare;
3. Unele boli pot avea mai mult decât o cauză (ex. pneumonia, hepatita);
4. Unii microbi, inclusiv virusurile, nu cresc în cultură pură;
5. Pentru unii microbi nu există disponibile sisteme experimentale pentru reproducerea bolii; experimentul pe animale nu reproduce întotdeauna fidel boala umană, iar experimentul pe om este non-etic.

Există **deficite congenitale** ale imunității mediată celular, dar mai ales **dobândite** în variate circumstanțe: boli maligne ale sistemului limfoid, tratamente cu medicamente supresoare, infecții virale (herpesvirusuri, virus hepatitic C, dar mai ales *virusul imunodeficienței umane dobândite*, HIV), sarcină, malnutriția protein-calorică.

Persoanele afectate sunt expuse apariției de infecții severe, oportuniste - bacteriene, virale, fungice, dar și a unor tumori maligne.

3.Strategii microbiene de evitare/inactivare a mecanismelor de apărare ale gazdei

a) Fagocitoza - O mică parte din patogeni și-a dezvoltat strategii de a supraviețui celei mai vechi și mai dure confruntări dintre microorganism și gazdă, fagocitoza:

- distrugerea celulei fagocitare (stafilococii, streptococii, *B. anthracis*);

- inhibiția chemotaxiei și a mobilizării polimorfoculelor spre focarul de infecție (stafilococi, streptococi, listerii);

- inhibiția adsorbției, a opsonizării și/sau a ingestiei microbului de către fagocite (bacteriile încapsulate, unele micoplasme, stafilococii);

- inhibiția fuziunii fagosomului cu granulele lisosomale (*M.tuberculosis*, unele salmonelle);

- evadarea din fagosom în citoplasmă (bacili dizenterici, listerii-F 3.14.);

- rezistența la digestie și distrugere intravacuolară, și chiar creșterea și multiplicarea în interiorul macrofagelor (micobacterii, brucele, rickettsii, listerii, unele virusuri).

b) Răspunsul imun specific poate fi ocolit sau supresat prin mecanisme variate:

- Variația antigenică*: prin modificări repetate ale structurii antigenice, unii microbi extracelulari reușesc să se sustragă acțiunii anticorpilor (virusurile gripale A și B, HIV, unele bacterii responsabile de infecții cutanate superficiale, gonococul, unele protozoare). Variația antigenică se poate produce la nivel populațional (gripa, cu apariție de epidemii sau pandemii) sau la nivel individual (HIV, cu persistența infecției).

- Interferența/evitarea răspunsului imun umoral sau celular* se poate face prin: inducția sintezei de anticorpi ineficienți, distrucția anticorpilor, localizarea infecției în regiuni sau structuri inaccesibile anticorpilor, infecții silențioase fără exprimarea antigenelor la suprafața celulelor gazdă, mimetism molecular (antigenele microbiene mimează structura unor antigene ale gazdei față de care răspunsul în anticorpi este minim), nerecunoașterea celulelor infectate de către limfocitele T datorită unei slabe exprimări a moleculelor MHC, inhibiția citokinelor, sinteza unor inhibitori ai IFN și a.

V. Apariția leziunilor tisulare

Unii microbi au câștigat în evoluție abilitatea de a prelua de la gazda cu care se află în relație de parazitism cele necesare

propriei existențe și dezvoltări fără însă a-i provoca leziuni semnificative, astfel ca numărul speciilor gazdă să rămână relativ nemodificat, iar răspunsul gazdei să fie minim, să permită multiplicarea și trecerea la o altă gazdă. Acest stadiu evolutiv de *patogenitate echilibrată* permite persistența și circulația în natură a acestor germeni. În numeroase infecții virale, leziunile tisulare sunt minime sau chiar lipsesc. Astfel se întâmplă în multe infecții acute (v. gripale, poliovirusuri, echovirusuri ș.a.) sau persistente (adenovirusuri, herpes simplex virusuri).

Nu toate speciile microbiene au atins însă acest grad de dezvoltare.

Practic, în majoritatea cazurilor, invazia țesuturilor de către bacterii, fungi sau protozoare este urmată aproape obligator de apariția unor leziuni, care pot fi minime sau, dimpotrivă, severe. Leziunile se pot produce prin mecanisme diferite, uneori intricate („există atâtea modalități de producere a leziunilor câte boli infecțioase există”) prin acțiunea microbilor, prin acțiunea răspunsurilor gazdei sau ale ambelor.

a. Mecanisme directe (T 3.5.)

Virusurile pot produce moartea celulelor infectate prin oprirea sintezelor proteice și a acizilor nucleici, prin alterarea permeabilității membranei citoplasmatică sau prin amplificarea „apoptozei” sau „moartea programată a celulei” (adenovirusuri, HIV, v. gripale). Principalele modificări celulare induse de virusuri constau în apariția de incluziuni corpusculare (v. rabic, herpesvirusuri) sau formare de celule multinucleate gigante (HIV, v. rujeolic, herpesvirusuri). Bacteriile cu multiplicare intracelulară pot distruge în acest mod celula gazdă, de obicei celule fagocitare (*listeria*, *Brucella*, micobacterii). Rickettsiile, chlamidiile, unele virusuri pot distruge celula gazdă printr-o serie de produși toxici proprii.

Mecanisme toxinice

Exotoxinele, produse de bacterii gram-pozitive și gram-negative, realizează leziuni celulare și tisulare locale. Unele dintre ele acționează asupra membranelor și pot produce fie moartea celulei (ex. toxina difterică, toxina Shiga și verotoxinele, toxina botulinică), fie dereglează grav activitatea acesteia (ex. toxina holerică, unele toxine ale *B. pertussis*, toxina tetanică). Prelucrarea chimico-termică a unor toxine le transformă în *anatoxine*, vaccinuri extrem de eficiente.

Endotoxinele sunt implicate în patogenia unor infecții sistemice (febra tifoidă, bruceloză etc), infecții nosocomiale cu bacili gram-negativi oportuniști și în unele sindroame severe (șocul septic, insuficiența organică multiplă)

În realitate, și alți produși microbieni au efecte toxice.

b. Mecanisme indirecte

1. Inflamația

1.1. Răspunsul inflamator local

Inflamația este un proces complex, bine orchestrat, la care participă o diversitate de celule și molecule multifuncționale, cu implicații diferite: inițiere, amplificare, susținere, sau, dimpotrivă, atenuare sau stingere a procesului.

T 3.5. Mecanisme directe de producere a leziunilor tisulare în infecții

Mecanism	Agent patogen	Boli
Producție de exotoxină	<i>S. pyogenes</i>	Angine, scarlatină
	<i>S. aureus</i>	Furuncule, SSTS, TA
Endotoxina	<i>C. diptheriae</i>	Difterie
	<i>C. tetani</i>	Tetanus
	<i>V. cholerae</i>	Holera
	<i>E. coli</i>	Sepsis
	<i>H. influenzae</i>	Meningite, pneumonii
Efect citopatic direct	<i>S. typhi</i>	F. tifoidă
	<i>Shigella</i>	Dizenterie
	<i>P. aeruginosa</i>	Infecția plăgilor
	Poxvirus	Variola
	VVZ	Varicela
	VHB	Hepatită
	V. rujeolic	Rujeola
	V. gripal	Gripa
	VHS	Herpes
	HHV8	S. Kaposi

SSTS - sindromul șocului toxic stafilococic TA - toxiinfecții alimentare

T 3.6. Mecanisme indirecte de producere a leziunilor tisulare în infecții

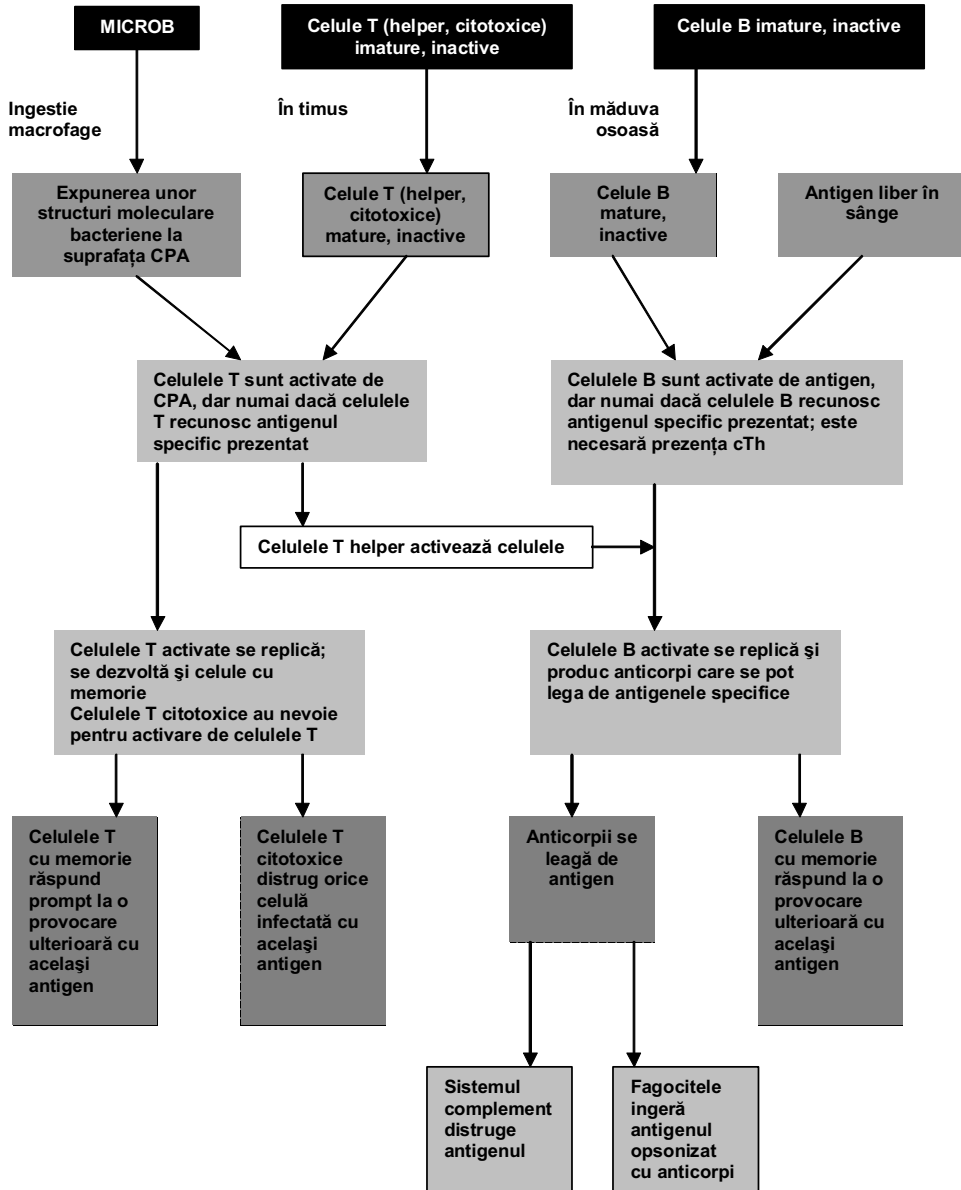
Mecanism	Agent patogen	Boli
Complexe imune	VHB	B.renală
	<i>P. malariae</i>	Malarie
Anticorpi antigazdă	<i>S. pyogenes</i>	GNA
	<i>S. pyogenes</i>	RAA
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Anemie hemolitică
Imunitate mediată celular	<i>Micobact. tuberculosis</i>	TBC
	VMCL	Meningita
	<i>B. burgdorferi</i>	B. Lyme
	VHS	Keratita herpetică

VMCL - virusul coriomeningitei limfocitare

F 3.15. Cooperarea diverselor componente ale apărării în fața agresiunii microbiene

Prin distrugerea celulelor gazdei sau a lezării vaselor sanguine de către microbi sau toxinele acestora, se eliberează substanțe pronflamatorii.

În complexitatea fiziopatologică a procesului inflamator interacționează numeroși factori: vasodilatația locală; creșterea permeabilității venulelor și capilarelor cu exudare de lichide din



Se cunosc peste 220 de toxine bacteriene. Aproximativ 40% din ele rup membranele plasmatiche!

capilarele dilatate; migrarea neutrofililor și macrofagelor; eliberarea substanțelor active ale neutrofililor, care atacă microbii și contribuie la dezvoltarea inflamației prin activarea sintezei prostaglandinelor.

Se eliberează enzime lizozomale, care produc distrucția locală a fibrelor de colagen și a matricei țesutului conectiv.

Clinic, inflamația produce local roșeață, căldură, tumefiere, durere, cu alterarea funcționalității segmentului respectiv.

Anatomo-clinic se disting: *inflamații alterative* (în care coexistă leziunile distrofice, necrobiotice cu procesele exudative și proliferative, cum se întâmplă în miocardita difterică), *inflamații exudative* seroase (pleurezii, pericardite, peritonite, meningite), fibrinoase (în difterie, dizenterie, infecții streptococice), purulente (numeroase infecții cu coci piogeni), hemoragice (prin creșterea permeabilității vasculare sau agenți patogeni particulari) sau catarale (la nivelul mucoaselor cu prezența abundentă a mucusului) și *inflamații proliferative* (în care predomină proliferarea celulelor mezenchimale ale țesutului sau organului lezat, la care se poate adăuga și proliferarea celulelor specializate ale acestora).

O formă particulară a acestui ultim tip de inflamație îl reprezintă *granulomul* (tuberculos, brucelos, sifilitic, parazitar), care are un caracter cronic nodular, fiind constituit din țesut granulomatos.

Biologic, se detectează niveluri crescute ale *proteinelor de fază acută*, a căror sinteză hepatică este indusă în principal de unele citokine (IL-6, IL-1, TNF-a, gamma-INF, TGF-beta), care se produc în timpul și participă la procesul inflamator: proteina C-reactivă, amiloidul A, ceruloplasmina, haptoglobina, alfa-antitripsina, fibrinogenul ș.a. Modificările proteice prin creșterea vâscozității sanguine contribuie la creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor.

Proteina C-reactivă recunoaște unii agenți patogeni, ca și unele componente ale celulelor lezate, activează sistemul complement, se leagă de celulele fagocitare inițiind eliminarea celulelor țintă în cooperare cu efectorii imuni umorali și celulari, induce producția de citokine inflamatorii (v. F 3.16.). Determinarea proteinei C-reactive (normal < 2 mg/L, dar valorile < 10 mg/L par să nu aibă semnificație clinică) are o serie de avantaje față de determinarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, care evaluează indirect concentrația proteinelor de fază acută și suferă variații legate de eritrocite și diverșii constituenți plasmatici. S-a constatat că 80-85% din bolnavii cu concentrații ale proteinei C-reactive > 100 mg/L prezintă infecții bacteriene (v. F 3.17-19.)

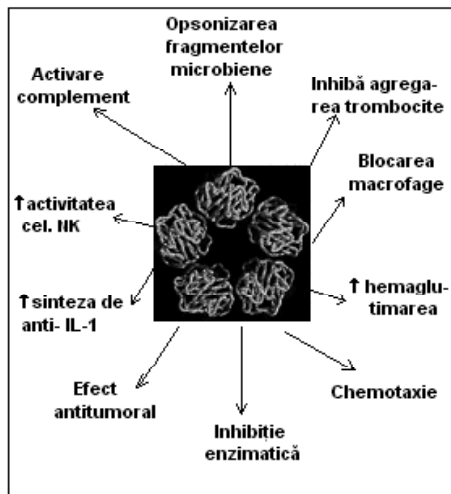
Determinarea concentrației altor molecule pro-inflamatorii nu este superioară determinării proteinei C-reactive.

Din punct de vedere evolutiv, se disting:

- *inflamații cu evoluție spre cronicizare* (determinate de structura antigenică a microorganismului, apariția de molecule autoantigene și complexe imune, persistența stimulilor inflamatori și a unor fenomene de autoîntreținere);

- *inflamații cu evoluție spre vindecare*, prin *restitutio ad integrum* (caracteristică inflamațiilor acute localizate la nivelul mucoaselor sau organelor parenchimatose produse de microorganisme cu patogenitate redusă și leziuni ușoare/medii) sau prin cicatrizare (apanajul inflamațiilor cu leziuni marcate).

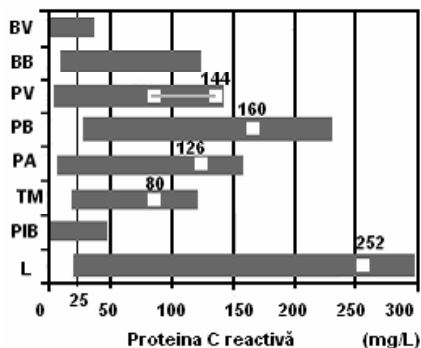
Combaterea inflamației cu substanțe inhibitoare ale sintezei de prostaglandine (ac. acetilsalicilic, diclofenac,



F 3.16. Proteina C reactivă are funcții importante în organismul gazdă

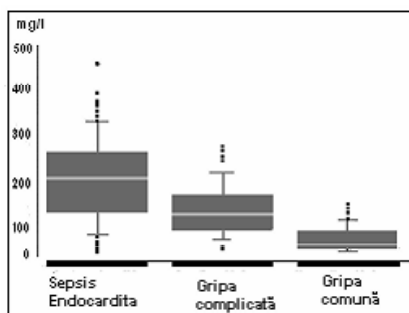
Factori de influență ai proteinei C reactive

- **Vârsta** - limita cea mai joasă trebuie utilizată la copil
- **Fumatul** - afectează nivelul bazal
- **Nutriția** - malnutriția reduce producția
- **Statusul hormonal**- hipofuncția severă reduce producția
- **Sarcina** - nivelul crește ușor (până la 20 mg/L la naștere)
- **Starea clinică** - inflamațiile influențează nivelul
- **Durata bolii** - poate fi normală în primele 12 ore de boală
- **Tipul de infecție** - infecțiile virale și cele superficiale generează niveluri reduse
- **Tratamente preevaluare**- antibioticele și corticoizii influențează nivelul
- **Frecvența determinărilor**- de preferat determinări seriale

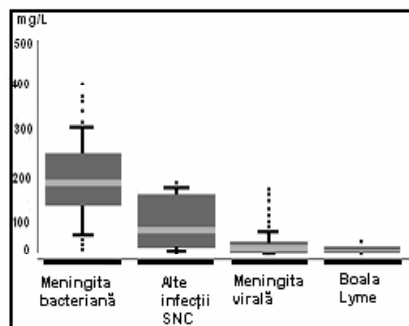


BV - bronșită virală BB - bronșită bacteriană PV - pneumonie virală PB - pneumonie bacteriană PA - pneumonie atipică (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. burnetii*) TM- tuberculoză miliară PIB- pleurezie bacteriană L - legioneloză

F3.17. Nivelurile PCR sunt semnificativ mai mari în infecțiile respiratorii bacteriene (*L. pneumoniae* ar induce nivelurile cele mai ridicate)



F3 18. Nivelurile PCR sunt semnificativ mai mari în infecții bacteriene severe vs virale, chiar complicate



F3. 19. Și în infecțiile bacteriene ale SNC, valorile PCR sunt cele mai mari

apud Hanson, O.L. 2005
(www.axis-shield-poc.com); Vazquez, G. E., *Eur Respir J*, 2003

ibuprofen) constituie un element cheie în tratamentul patogenetic al multor procese infecțioase.

1.2. Răspunsul inflamator sistemic

Fiziopatologia *sindromului răspunsului inflamator sistemic* (sepsis când este produs de o infecție) nu este pe deplin clarificată. Este cert însă, că bacteriile, endotoxinele sau exotoxinele reprezintă *factori puternici de activare a răspunsului inflamator*. Acest răspuns implică *activarea sistemelor în cascadă*: complement, kinin-kalikreină, coagulare, fibrinoliză, precum și aderența leucocitelor la endoteliu, activarea polimorfonuclearelor, eliberarea de citokine proinflamatorii (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), enzime proteolitice și a radicalilor toxici de oxigen.

Sepsisul se dezvoltă în trei etape. În urma infecției, se realizează o *producție locală de citokine* (TNF, IL-1, IL-6), cu rol pozitiv în procesul de reparație a leziunilor și în recrutarea de elemente celulare (macrofage) capabile să distrugă agentul patogen. Concomitent, în circulație se eliberează mici cantități de citokine și se induce secundar un *răspuns de fază acută*.

În aceste stadii, *citokinele contribuie la procesele de apărare a organismului*.

Reacția de fază acută este controlată prin reducerea producției de mediatori pro-inflamatori. Normal, răspunsul în citokine este reglat de o rețea complexă de mediatori, care include alte citokine, antagoniști ai receptorilor de citokine, anticorpi.

În anumite circumstanțe, homeostazia nu poate fi restabilită și se inițiază o *reacție inflamatorie sistemică* masivă.

Similitudinile și diferențele dintre răspunsul inflamator local și cel sistemic sunt prezentate în T3.7.

Apariția răspunsului inflamator sistemic este multi-cauzală:

- producție inadecvată de citokine (creșteri ale producției de TNF, IL-6);
- stimularea măduvei osoase și modificarea tipului de monocite produse (monocite și limfocite cu funcții aberante, tulburări metabolice, creșterea disproporționată a limfocitelor cu receptori de IgG, care stimulează producția de IgG și, prin aceasta, creșterea producției de citokine);
- alterarea răspunsului umoral la producția de citokine;
- perturbarea metabolizării citokinelor;
- apariția de leziuni suplimentare prin mecanismul de ischemie-reperfuție a organelor.

În această etapă, *citokinele au un efect distructiv*.

Integritatea capilarelor este afectată, iar citokinele ajunse în organe aflate la distanță de infecția inițială produc leziuni tisulare suplimentare asociate cu intervenția altor factori: acțiunea PMN (aderență, agregare, leucostază, eliberare de radicali de oxigen și proteaze), sistemul coagulare/fibrinoliză, factorul de activare a trombocitelor (PAF), fosfolipaza A2 nonpancreatică, eicosanide.

Se ajunge, în final, la un *sindrom de insuficiență multiorganică*

Factorul de necroză a tumorilor (TNF-alfa) ocupă poziția cheia în instalarea sepsisului și a stării septicemice. Activitățile

TNF-alfa sunt numeroase: efecte pirogene puternice; acțiuni asupra metabolismului tisular, funcției cardiace și a tonusului vascular (depresie miocardică, tahicardie, creșterea permeabilității capilare, hipotensiune); crește aderența granulocitelor la celulele endoteliale cu apariția fenomenului de marginație rapidă; efecte proinflamatorii fiind un inductor puternic de IL-1, IL-6, PAF, prostanoide, radicali liberi, oxid nitric. TNF-alfa acționează sinergic cu alte citokine (IL-1, IL-6).

IL-1, deși are o structură diferită de TNF- alfa și receptori proprii, se eliberează și acționează similar acestuia și cooperant cu el.

Experimental, s-a dovedit că IL-1 are efecte pirogene, produce activare neuro-hormonală, acidoză lactică și creșterea catabolismului proteic. Împreună cu TNF- alfa, modulează răspunsul sistemului fibrinolitik la endotoxine și induce producția de metaboliți ai ac. arahidonic și de PAF.

“Prezența constantă a reacției inflamatorii în imunitatea naturală este una dintre cele mai bune dovezi ale corectitudinii punctului de vedere conform căruia inflamația este un fenomen util organismului animal, în special în lupta cu invazia microbiană...”

Acest fenomen constituie cu adevărat o reacție de vindecare a organismului.”

Elie Metchnikoff. Immunity in Infective Diseases. Trans. Francis Binnie. Cambridge: Cambridge UP, 1905

T3. 7. Comparație între inflamația locală și cea sistemică (SIRS, sepsis)

CRITERII COMPARATIVE	INFLAMAȚIE LOCALA	RĂSPUNS INFLAMATOR SISTEMIC
Manifestări clinice	Semne celsiene: <ul style="list-style-type: none"> • rubor • calor • tumor • dolor • functio laesa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tegumente calde, rozate (vasodila-tație periferică generalizată) • Febră (chiar în absența unui focar infecțios) • Edem generalizat bogat în proteine (balanță pozitivă de lichide; concen-trația proteinelor plasmatiche ↓; crește-rea greutății organelor la examenul necroptic) • Insuficiențe organice multiple
Modificări morfologice	<ul style="list-style-type: none"> • Marginația PMN • Aderența PMN la endotelii • Extravazarea PMN 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificări similare, la distanță de le-ziunea primară (ficat, rinichi, plămân, splină), fără prezența microbului
Modificări biochimice	<ul style="list-style-type: none"> • Activarea complementului • Activarea PMN • Eliberare de enzime proteolitice. • Producția de radicali de O₂ • Eliberare de citokine (TNF, IL-1, IL-6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificări similare cu prezența în circulație în concentrații foarte mari înainte de apariția manifestărilor clinice
Oxygenare tisulară	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie hiperemică. • Aport de sânge ↑ • Extrakția O₂ ↓ • Saturația venoasă în O₂ ↑ • Hipoxie tisulară. • Utilizarea glucozei ↑ • Producție de lactat 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificări similare

IL-6 - inițiază eliberarea de TNF- alfa și IL-1, dar inhibă eliberarea altor citokine. Este considerată pricipalul mediator al sintezei accelerate a proteinelor de fază acută după infecție.

TNF- alfa, IL-1, IL-6 își exercită efectele:

- *direct* asupra celulelor țintă, alterându-le metabolismul;
- *direct și indirect* asupra organelor vitale, ca ficat, rinichi, plămâni, jucând astfel un rol important în apariția sindromului de insuficiență multiorganică;

- *indirect*, prin inducția unor mediatori secundari (ciclooxigenaza, PAF, radicali liberi, de ex.).

Descifrarea mecanismelor fiziopatologice ale răs-punsului inflamator sistemic in sepsis a permis dirijarea



Dintre toate mecanismele de apărare, în infecțiile bacteriene, cel mai important, probabil, este răspunsul inflamator, care face ca

toți factorii antimicrobieni circulanți să se con-centreze la locul infecției.

În același timp însă, inflamația este un factor important în patogeneza bolii infecțioase deoarece răspunsul indus de microb poate produce gazdei leziuni importante.



File de istorie

Părintele termometriei moderne



Carl Reinhold August Wunderlich
1815 -1877

În 1868, Wunderlich a publicat cel mai comprehensiv studiu asupra variațiilor temperaturii corporale, bazat pe aproape 1 milion de determinări pe 25 000 de subiecți.

A stabilit valoarea medie normală la 37° C și pragul febrei la 38° C. În același timp, a demonstrat existența variațiilor diurne de temperatură, cu cele mai mici valori între orele 2 și 8 a.m., iar cele mai mari între 4 și 9 p.m.

Studii ulterioare au confirmat existența variațiilor diurne ale temperaturii corporale (0,1 - 1,3° C), dar există controverse privind valoarea medie normală (Wunderlich ar fi rotunjit valoarea medie de 36,8° C spre gradul superior).



Cum se transformă gradele Celsius în grade Fahrenheit și invers?

(vei avea nevoie când citești literatura anglo-saxonă !)

(răspuns la pg 3.23.)

cercetărilor pentru găsirea unui tratament adecvat. Dat fiind rolul cheie pe care îl joacă TNF-alfa în geneza SIRS și a șocului infecțios, se încearcă găsirea de modalități de modulare a producției sau de neutralizare a citokinei (ex. anticorpi anti-TNF-alfa). Terapia imunomodulatoare se află însă în faza de pionierat.

2. Imunopatologia

În producerea leziunilor intra- sau post-infecțioase intervin și o serie de răspunsuri imune care, atunci când depășesc anumite limite pot fi extrem de severe, chiar provocatoare de moarte. Practic, există semne ale răspunsului imun în orice infecție. Dezvoltarea răspunsului imun implică în mod necesar grade variabile de inflamație, infiltrat celular, tumefacție ganglionară și chiar distrucții celulare.

Distrucția celulelor infectate acoperite cu anticorpi este întâlnită în necroza din hepatita virală B.

Formarea de *complexe antigen-anticorp* este un fenomen care apare frecvent în bolile infecțioase. Atunci când se formează *extravasculare*, complexele contribuie la producerea inflamației și a infiltratului inflamator, iar când se formează în *spațiul vascular* apar complexe imune circulante. Aceste complexe contribuie la stingerea infecției, dar în unele cazuri ele se depun în diverse organe producând o gamă largă de suferințe (glomerulonefrite, artrite, modificări cutanate etc).

Acumularea de limfocite și macrofage în cadrul răspunsului imun mediat celular se poate solda, la rândul său, cu leziuni tisulare.

Existența unor similitudini între unele antigene microbiene și componentele tisulare ale gazdei, o face vulnerabilă pe aceasta la apariția unor leziuni prin *mecanisme autoimune* în contextul răspunsului imun la agresiune (ex. infecții cu *M. pneumoniae* sau cu virus Epstein-Barr, unele complicații poststreptococice).

Alte efecte/rezultate ale infecției

Febra

Febra este considerată expresia clinică a unui răspuns inițial necorespunzător față de agresiunea microbiană.

La om, temperatura corporală medie normală este de 36,8°C cu variații circadiene minime (cca. 0,6° C/24 de ore). Creșterea temperaturii interne peste valorile normale este definită ca **febră**.

Menținerea valorilor temperaturii corporale normală este controlată de aria preoptică din hipotalamusul anterior, care funcționează ca un termostat setat pentru o temperatură internă de 37°C (temperatura internă, set-point). Hipotalamusul menține un echilibru între pierderile periferice de căldură și producția internă a acesteia. În ultimă instanță, febra reprezintă o creștere a valorii de referință la care este reglat "termostatul" hipotalamic.

Din punct de vedere fiziologic, în perioada de instalare a febrei crește termogeneza și scade termoliza, cele două fenomene reechilibrându-se la un nivel superior în perioada de

stare. Prin aceasta, ea se deosebește de **hipertermie**, care este o acumulare de căldură prin producție excesivă.

În cazul febrei, resetarea hipotalamusului la normal duce la restabilirea valorilor când producția de căldură încetează, iar vasodilatația și transpirațiile restabilesc temperatura corporală normală.

Febra poate apare în cadrul proceselor infecțioase sau neinfecțioase (neoplasme, boli ale țesutului conjunctiv-vascular, imuno-alergice, metabolice ș.a).

Inducția febrei este realizată de o varietate de *substanțe pirogene*, care pot fi de proveniență exogenă (microbi, toxine sau diverși produși microbieni) sau endogenă (polipeptide sintetizate de gazdă, preponderent de celulele sistemului monocito-macrofagic, sub acțiunea pirogenelor exogene).

Pirogenele endogene sunt în esență citokine diverse: TNF, IL-1, IL-6, IFN. Aceste molecule, ajunse în zona centrului termoreglator hipotalamic, determină apariția locală de prostaglandine E₂ (PGE₂), care vor acționa asupra structurilor nervoase responsabile de creșterea producției interne de căldură și declanșarea mecanismelor de conservare a acesteia. (v. F3.20.) Prin intervenția căilor eferente (sistemul vegetativ și sistemul hipotalamo-hipofizar și a organelor efectoare) apar o serie de evenimente cu expresie clinică: vasoconstricția periferică, piloerecția, creșterea tonusului muscular.

Beneficiile posibile ale febrei: alterarea directă a multiplicării și supraviețuirii unor microbi (gonococi, treponeme, pneumococi, virusuri), interferența indirectă cu multiplicarea bacteriană (în febră nivelurile fierului seric scad, cantitatea de feritină este crescută, microbii fiind privați astfel de un element important pentru dezvoltare), accelerarea unor răspunsuri imune (fagocitoza, migrarea leucocitelor, transformarea limfocitelor, producția crescută de IFN).

Efecte negative ale febrei: o serie de studii asupra metabolismului în infecții experimentale sugerează că menținerea normotermiei este mai benefică pentru organism comparativ cu hiper- sau hipotermia.

În timpul febrei, metabolismul bazal crește cu 10-12% pentru fiecare grad Celsius, cu creșterea consumului de oxigen, a producției de CO₂, a nevoilor calorice și lichidiene.

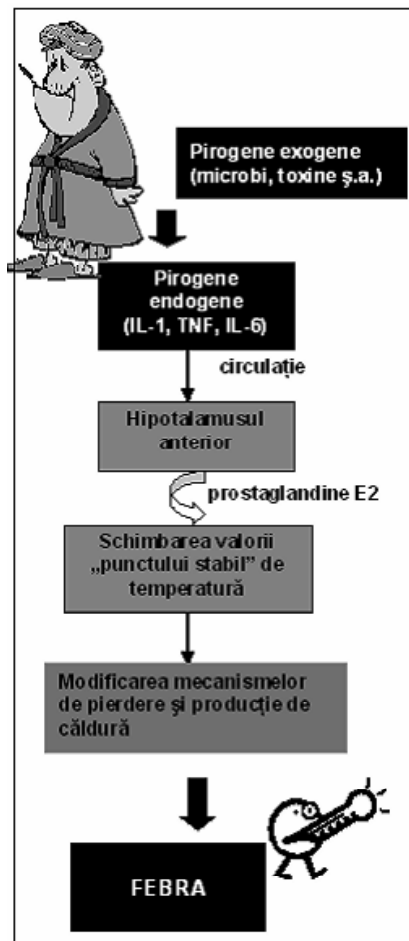
Febra constituie un factor de stres pentru sistemul cardio-pulmonar (cresc frecvența cardiacă, debitul cardiac, frecvența respirației). În plus, febra se asociază cu diverse manifestări neuropsihice (iritabilitate, delir, dezorientare, halucinații).

Creșterile brutale ale temperaturii produc convulsii la cca. 4% din copiii cu vârsta între 6 luni și 6 ani.

Febra fiind o manifestare a răspunsului inflamator la agresiunea tisulară se însoțește de reacții de fază acută nespecifice. Deși creșterea proteinei C reactive și a VSE este frecvent întâlnită, unii bolnavi febrili pot avea concentrații plasmatiche normale de proteina C-reactivă.

Clinic, febra poate fi acută, subacută sau cronică, însoțite sau nu de semne de localizare (ultima situație punând probleme deosebite de diagnostic).

F 3.20. Fiziopatologia febrei (după Keusch)



(răspuns la întrebarea de la pg 3.22)



$$\text{Celsius} = (\text{Fahrenheit} - 32) \times 5/9$$

$$\text{Fahrenheit} = \text{Celsius} \times 9/5 + 32$$

Pentru ce nivel de temperatură valorile în scala Celsius și Fahrenheit sunt egale?

(răspunsul și o medalie la pg.3.26)



Clasic, febra poate îmbrăca diverse aspecte: în platou, intermitentă, remitentă, inversă, ondulantă utile clinicianului, dar în prezent frecvent modificate de tratamentele aplicate precoce (nu rareori din inițiativa bolnavilor!).

Extrem de utilă pentru clinician este identificarea diverselor simptome și semne asociate febrei (hepatomegalia, splenomegalia, adenopatiile, erupțiile cutanate, icterul etc.).

T 3. 8. Tipuri de febră în funcție de durată

Acută < 5 zile	Subacută 5-21 zile	Prelungită > 21 zile
Infecții virale sau cu bacterii virulente	Infecții cu bacterii mai puțin virulente; elimină infecțiile virale, cu excepția CMV, VEB, HIV, VHB	Infecții - 40% Cauze neinfecțioase - 60% (boli de colagen, tumori, febră fictivă ș.a.)

Febra se poate instala brutal sau progresiv, iar durata febrei variază de la o boală infecțioasă la alta și de la un bolnav la altul. Defervescenta se poate face lent (*in lysis*) sau brusc (*in crisis*).

Administrarea de antipiretice și steroizi modifică modelul și evoluția febrei. În bolile febrile neinfecțioase defervescenta nu apare în absența tratamentului specific. Majoritatea bolilor infecțioase acute se ameliorează sau se agravează în circa 2 săptămâni, dar nu rareori febra poate persista 3 săptămâni după ameliorarea clinică (*febră prelungită*) - (T. 3.7.)

Febra de etiologie obscură (FEO) definește situațiile în care temperatura corporală depășește 38,2° C, durează cel puțin 3 săptămâni și etiologia ei nu a putut fi stabilită după 3 vizite medicale în ambulatoriu sau 3 zile spitalizare (v. T 3. 8.)

Tratarea febrei este indicată ori de câte ori este disconfortantă pentru bolnav, are valori mari (>40° C), există risc de convulsii febrile, insuficiență cardiacă sau respiratorie, sepsis, boli neurologice, boli metabolice, dezechilibre hidroelectrolitice.

Febra trebuie scăzută gradual prin administrare de antipiretice (ac. acetilsalicilic, paracetamol, care scad sinteza de prostaglandine) în combinație cu răcirea externă cu bureți înmuiți în apă la temperatura de 29-32° C.



Febra *per se* nu este un motiv de instituire de rutină a tratamentului cu antibiotice !

(pentru detalii, vezi cap.7)

T 3.8. Tipuri de febră de etiologie obscură (FEO)

Tipuri de FEO	Criterii
FEO clasică	T > 38° C, > 3 săptămâni, 3 vizite medicale sau 3 zile de spitalizare
FEO nosocomială	T > 38° C, > 3 zile, lipsa/nu era în incubație la internare, culturi negative după 2 zile
FEO la neutropenici	T > 38° C, > 3 zile, < 500 neutrofile/mm ³ , culturi negative după 2 zile
FEO asociată cu HIV	T > 38° C, > 4 săptămâni în ambulatoriu, >3 zile în spital, infecție cu HIV confirmată

Erupțiile cutanate

Erupțiile cutanate, frecvent întâlnite în bolile infecțioase, au o patogenie complexă, în care produși toxici microbieni, inflamația și imunopatologia se intrică adeseori.

Astfel, erupțiile maculopapuloase apar când inflamația este la nivelul dermului, iar infecția este cantonată la nivelul

Durack, D.T., Street, A.C. - Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991, 11, 35-51

patului vascular sau în imediata sa vecinătate. În rujeolă, virusul se găsește la nivelul vaselor sanguine din derm, dar erupția apare în condițiile existenței unui răspuns imun adecvat producerii unui proces inflamator cu leziuni cutanate.

Dimpotrivă, în cazul toxinei eritrogene a *S. pyogenes*, aceasta produce, după localizarea în vasele sanguine tegumentare, leziuni și inflamație fără a necesita intervenția răspunsului imun.

Virusurile capabile de difuziune extravasculară în straturile superficiale ale tegumentului produc leziuni cu acumulare de lichid și apariția de vezicule (virusul varicelozosterian, virusul herpes simplex, unele enterovirusuri non-polio). În aceste situații este implicat întotdeauna, în grade variabile, răspunsul imunopatologic. Infiltrarea secundară cu leucocite transformă veziculele în pustule, care ulterior se uscă și formează cruste.

Leziunile cutanate pot fi consecința depunerii în vasele mici din derm a complexelor imune circulante (rashul prodromal de la sfârșitul perioadei de incubație a unor boli febrile eruptive, unele micoze, hepatita virală acută B ș.a.).

În cazul rickettsiilor, care se localizează și se multiplică în endoteliul vaselor mici, exantemul este consecința tumefacției endoteliale, trombozelor, micilor infarcti și hemoragii.

În fine, erupțiile cutanate pot fi consecința diseminării germenilor pe cale sanguină (embolii în septicemii) sau limfatică (rozeolele din febra tifoidă)

Factorii implicați în apariția leziunilor cutanate intervin și în producerea leziunilor de la nivelul mucoaselor.

VI. Evoluția infecției

Conflictul microb-gazdă se poate finaliza în mai multe moduri: distrugerea/îndepărtarea microbului, îmbolnăvirea gazdei (cu diverse forme de exprimare clinică) sau stabilirea unei coabitări între micro- și macroroganism. Principalele modalități evolutive ale conflictului microb-gazdă, în funcție de răspunsul mecanismelor de apărare, sunt prezentate în F3.21.

Forme generale de manifestare a infecției

Modificările clinice, biologice și histopatologice apărute în cadrul procesului infecțios sunt rezultatul acțiunii conjugate a mai multor elemente:

- microorganismul agresor, cu toate proprietățile sale de patogenitate și virulență;
- mecanismele de apărare specifică și nespecifică ale gazdei;
- reactivitatea particulară a gazdei legată de vârstă, sex, zestia genetică, stări patologice anterioare sau concomitente, disfuncții neuroendocrine, stil de viață ș.a.
- intervenția unor factori favorizanți exogeni (alimentația, factori geo-climatici și meteorologici, factori socio-economici și culturali ș.a.).

Aceste elemente acționează cu diverse grade de intensitate și conduc la manifestări variate, de la forme subclinice la forme severe, uneori letale.



L-au confirmat pe Wunderlich ...

"... un om poate menține mediul intern la o temperatură constantă de 37 °C"
Campbell, N. A. - Biology, 3rd ed. California, Benjamin Cummings, 1987, 790.

"... la un adult sănătos în repaus... temperatura este de 98.6 °F (37.0 °C)"
"Temperature, Body." *World Book Encyclopedia* Chicago, Field Enterprises, 1996.

"... limitele normale ale temperaturii corporale sunt cuprinse între 97 și 100 grade Fahrenheit sau 36,1 to 37, 8 grade Celsius"
Simmers, L. - *Diversified Health Occupations*, 2nd ed. Canada, Delmar, 1988, 150-151.

"...temperatura constantă corectă este de 98,6 grade (Fahrenheit)"
Eisman, L. - *Biology and Human Progress*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1972, 125.



L-au infirmat pe Wunderlich ...

"Rezultatele noastre vin în conflict cu cele ale lui Wunderlich în sensul că 36,8° C (98,2° F) mai curând decât 37° C (98,6° F) a fost media temperaturii normale la subiecții noștri. Valoarea de 37° C (98,6° F) trebuie abandonată ca un concept relevant al termometriei clinice."

Mackowiak, P.A., Wasserman, S.S., Levine, M. M. - *A Critical Appraisal of 98.6 Degrees F, the Upper Limit of the Normal Body Temperature, and Other Legacies of Carl Reinhold August Wunderlich*. *J A MA*, 1992, 268, 12, 1578-80.

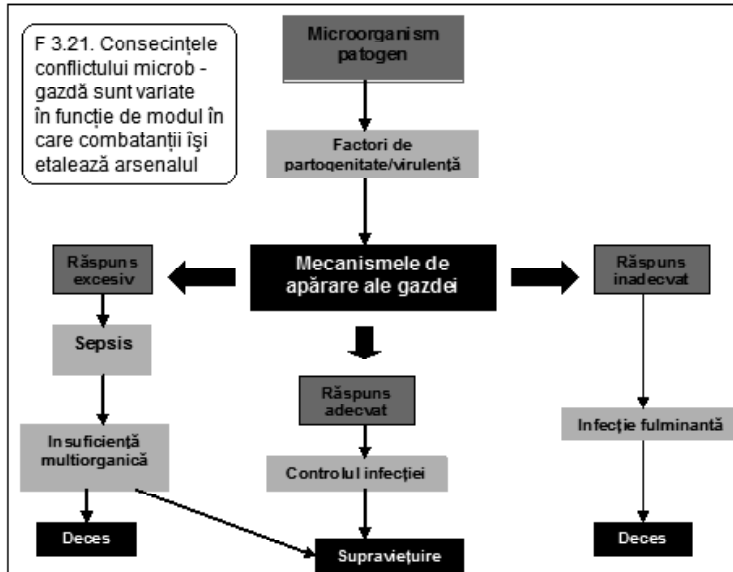


pune de-un chat!

Discutați în grup, fără a vă încinge prea tare!, cu argumente pro și contra, care valoare a temperaturii corporale, la o persoană sănătoasă, este mai ... sănătoasă: 36,8° C, 36,9° C sau 37° C !?

1. *Starea de purtător de germeni patogeni* - Purtătorii de microbi pot fi foștii bolnavi sau persoane sănătoase, care adăpostesc și elimină agenții patogeni, continuu sau intermitent. În această categorie se disting mai multe situații:

- *purtători de scurtă durată*: foștii bolnavi, care pot elimina germenii încă 3-6 luni după episodul acut; **purtătorii pasivi**, ocazionali sau temporari, de obicei persoane aflate în anturajul bolnavilor, și care au fost anterior imunizate, natural sau artificial;



- *purtătorii de lungă durată* - foști bolnavi care elimină germeni patogeni peste 6 luni după terminarea bolii. O parte dintre aceștia se poate *negativa* în cursul primului an, alții vor rămâne *purtători cronici*, uneori pentru toată viața.

În organismul purtătorului de germeni are loc o multiplicare a microbilor, cel mai adesea la nivelul porții de intrare, dar leziunile lipsesc sau sunt minore și fără răsunet supra condiției generale a persoanei (*purtători aparent sănătoși*).

Această categorie are o importanță epidemiologică deosebită, fiind surse de infecție pentru alte persoane sau chiar pentru colectivitate.


2. *Infecția inaparentă (asimptomatică)* evoluează fără manifestări clinice de boală și fără dezechilibre funcționale, umorale sau organice. Infecțiile inaparente apar în condițiile existenței unor microbi cu patogenitate redusă sau ale unei rezistențe crescute a gazdei.

Infecția inaparentă se decelează numai prin mijloace de laborator: **evidențierea agentului patogen** sau a *modificărilor imunologice specifice*.

Pentru multe infecții (> 90%), este forma majoră de manifestare a procesului infecțios (poliomielita, hepatita virală acută, gripa, rubeola etc) și constituie o cale importantă de imunizare ocultă (F 3.22.).

Răspuns la întrebarea de la pg 3. 23

(...și medalia promisă pentru cei care au știut)

 -40 °C = -40 °F



Din punct de vedere imunologic, persoanele cu infecții asimptomatice constituie surse majore de răspândire a bolii în comunitate.

3. *Infecția subclinică* are o expresie clinică discretă, dar bolnavul prezintă leziuni organice și tulburări funcționale, care pot fi puse în evidență prin examene biologice și paraclinice. Diagnosticul acestor infecții este dificil, adesea fiind descoperite accidental, mai ales plecând de la **complicațiile sau sechelele** pe care le pot realiza.

Infecția subclinică poate croniciza. Infecțiile streptococice sau hepatita virală acută anicterică realizează adesea astfel de forme.

4. *Infecția latentă* reprezintă o stare de echilibru, temporar sau definitiv, stabilit între microorganismul agresor și gazdă. După pătrunderea în organismul gazdei, microbul rămâne localizat, ani sau toată viața, la poarta de intrare, în vecinătatea ei (ex. în ganglionii regionali) sau la distanță de aceasta.

După o perioadă de timp, adesea greu de prevăzut, infecția se poate exprima clinic, în condițiile apariției unor factori favorizanți, externi sau interni, care rup echilibrul stabilit.

În infecția cu virusul imunodeficienței umane, infecția acută este urmată de o perioadă asimptomatică, lungă în multe cazuri (la adult, chiar peste 10-12 ani) înainte de trecerea în stadiul final de SIDA. În această perioadă, deși virusul se multiplică mai ales în ganglionii limfatici și se distruge permanent și progresiv limfocite CD4+, organismul are încă o bună capacitate de suplere a pierderilor și control asupra progresiei infecției.

La unii bolnavi, pot apărea puseuri de acutizare cu manifestări clinice (infecția herpetică, tuberculoza ș.a.)

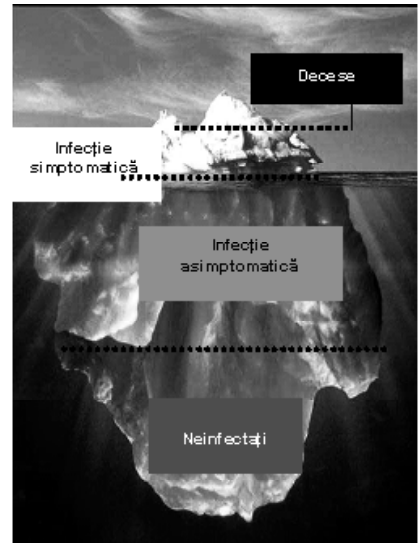
5. *Infecția manifestă clinic* evoluează cu semne și simptome evidente. Poate fi limitată sau generalizată, legat de posibilitățile de apărare ale organismului.

5.1. *Infecția localizată* (ex. absces - F 3.23., flegmon, furuncul, pustula malignă din antrax, rinita etc.) se caracterizează prin localizarea și multiplicarea microbului la nivelul porții de intrare (sau în apropiere).

5.2. *Infecția de focar* (F 3.24.) evoluează cu semne locale minime, dar cu un amplu răsunet general (febră, afectarea stării generale, transpirații, mialgii, artralgii etc). Se produce mai ales la nivelul sinusurilor, amigdalelor, dinților, colecistului, urechii medii, și poate determina suferințe la distanță.

5.3. *Infecția regională* (F 3.26.) apare când microbii depășesc poarta de intrare și afectează ganglionii limfatici regionali și vasele limfatice corespondente, determinând adenoflegmoane sau limfadenite (tuberculoza, tularemia, limfogramulomatoza inghinală). Poate constitui doar o etapă în dezvoltarea unei infecții sistemice.

5.4. *Boala infecțioasă generală (sistemică)* se realizează prin pătrunderea agentului patogen în circulația sistemică, după depășirea mecanismelor de apărare loco-regională, și localizarea sa în organele și țesuturile gazdei. În general, fiecare microorganism are afinitate pentru anumite organe.



F 3.22. Iceberg epidemiologic al formelor de exprimare a infecției



F 3.23. Abscesul - un exemplu de infecție locală (missinglink.ucsf.edu)

(răspuns la întrebarea pg 3.14)



Dat fiind caracterul recidivant al infecției cu meningococ, precum și aglomerarea de cazuri, am putea suspecta un defect familial al complexului C5-8.

Teoria infecției de focar



F3.24. Abcesul periapical poate fi cauza unor suferințe la distanță care să dea ... multe dureri de cap pacientului și medicului deopotrivă...

Edward C. Rosenow
(1875-1966)



Pe baza unor susținute studii experimentale, prezentate în peste 300 de articole, E. Rosenow, bacteriolog la Mayo Foundation (1915-1944), a fundamentat conceptul de *focar de infecție oral*, conform căruia bolile la distanță și/sau generalizate au fost atribuite diseminării micro-organismului sau toxinelor acestuia din focarul oral, prin torentul sanguin, în organism. A demonstrat prezența unor streptococi non-hemolitici virulenți, specifici în focarul oral, în primul rând la nivelul dinților și/sau amigdalelor (adesea fără semne locale de infecție), responsabili de o varietate de boli la distanță, de la artrită la schizofrenie (sic!).



De la sublim la ridicol nu este decât un singur pas...

"Teoria infecției de focar a fost extrem de populară în deceniile 3 și 4 ale secolului XX, ajungându-se la multe exagerări și aplicații clinice cel puțin bizare. Un exemplu se referă la bolile psihice, care ar fi avut ca punct de plecare o infecție undeva în organism. Tratamentul, pe cale de consecință, ar fi fost îndepărtarea focarului de infecție. Zeci de mii de bolnavi au suferit extracții dentare, amigdalectomii, colectomii ș.a. Femeilor li s-au îndepărtat ovarele și uterul. Bărbații au fost castrați. "

(apud John Saul's Blackstone Chronicles)

Boala infecțioasă sistemică acută poate evolua sub două forme distincte:

a. Boala infecțioasă ciclică are, sub aspect clinic, anatomo-patologic și imunologic, o evoluție stadială previzibilă (F3.25.), aceeași în toate cazurile tipice:

Perioada de incubație corespunde intervalului de timp dintre momentul pătrunderii agentului patogen în organismul gazdei până la apariția primelor semne de boală. Deși, clinic asimptomatică, în perioada de incubație se produc o serie de evenimente legate de microorganism, dar și de gazdă.

Microbul se multiplică, elaborează proprii factori de patogenitate și inițiază leziunile organice și tisulare.

La nivelul gazdei se declanșează o serie de procese complexe, decelabile prin investigații biochimice, imunologice și histopatologice.

Se inițiază activarea mecanismelor de apărare:

- Fagocitoza cu eliberarea de mediatori endogeni, care inițiază inflamația locală și răspunsuri metabolice la distanță;
- Inițierea mecanismelor imunologice, umorale și celulare;

Evenimente fiziopatologice semnificative: crește preluarea hepatică de aminoacizi, Fe și Zn din plasmă; crește anabolismul hepatic al proteinelor; are loc stimularea hipofizei cu creșterea secreției de ACTH și a hormonului de creștere, sinteza de glucocorticoizi se amplifică; deiodarea tiroxinei crește; se produce retenție renală de PO_4 și de Zn.

Durata incubației variază de la o boală la alta, dar în cadrul aceleiași boli există limite relativ stabile. Din acest punct de vedere există boli infecțioase cu:

- incubație scurtă, 1-7 zile (gripa, coriza, toxiinfecțiile alimentare, dizenteria, scarlatina);
- incubație medie, cca. 14 zile (rujeola, febra tifoidă, tusea convulsivă);
- incubație lungă, cca. 21 de zile (varicela, infecția urliană, rujeola);
- boli cu incubație foarte lungă (rabia, hepatita acută virală B).

Perioada de invazie corespunde intervalului dintre apariția primelor semne de boală și instalarea tabloului clinic caracteristic al bolii. În unele boli, această perioadă este denumită în raport cu semnul major din perioada de stare (*perioada preeruptivă* în bolile cu exantem, *perioada preicterică* în hepatitele virale, *perioada preparalitică* în poliomieliță).

Perioada de invazie marchează începutul bolii infecțioase, care poate fi **brusc**, chiar brutal, în plină sănătate (scarlatina, gripa, toxiinfecțiile alimentare, unele meningite etc.) sau lent, insidios, **progresiv** (febra tifoidă, hepatită acută virală, bruceleza etc.)

Această perioadă este *etapa de maximă contagiozitate* a bolilor infecțioase, iar recunoșterea sa permite instituirea unui tratament precoce și a măsurilor eficiente de limitare a extinderii procesului epidemiologic în familie și în colectivitate.

Semnele clinice sunt adesea nespecifice (febră, anorexie, grețuri, vărsături, mialgii, cefalee), fiind produse prin mecanisme încă incomplet cunoscute (producția de IFN, acțiunea unor produși toxici microbieni sau celulari).

Diagnosticarea bolii infecțioase în această perioadă este mult ajutată de anamneza epidemiologică.

Sub aspect metabolic, în perioada de invazie se produc evenimente complexe: creșterea producției hepatice de glicoproteine plasmatic de “fază acută” și scăderea producției de albumine; creșterea utilizării vitaminelor; pierdere urinară de vitamină B2; alterarea producției și a utilizării “carburanților” metabolici: intoleranță la carbohidrați; creșterea nivelului plasmatic de creatinină, insulină și glucagon; sinteză hepatică crescută de glucoză, colesterol, trigliceride.

Perioada de stare se definește prin prezența tuturor simptomelor și semnelor obiective ale bolii infecțioase respective.

În această perioadă apar *marile sindroame*: febril, eruptiv, icteric, diareic, pertusiform, pneumonic, meningeal, encefalitic etc., pe baza cărora se poate preciza *diagnosticul clinic* al bolii.

În plan metabolic, modificările din perioada precedentă se dezvoltă în continuare și li se pot adăuga noi aspecte: fenomene catabolice ale azotului, potasiului, magneziului, fosfaților, sulfaților, zincului, cu consecințe clinice: hipotrofie musculară, scăderea în greutate; retenție de apă și sare; creșterea secreției de ADH și aldosteron.

Acum se dezvoltă diverse modificări hematologice, imunologice și leziunile tisulare din cadrul bolii.

În cazul în care evoluția bolii este favorabilă, bolnavul intră în *perioada de declin* și apoi de *convalescență*.

Perioada de declin marchează sfârșitul bolii, care se poate realiza prin intervenția eficientă a mecanismelor de apărare ale organismului, prin intervenție terapeutică sau ale ambelor.

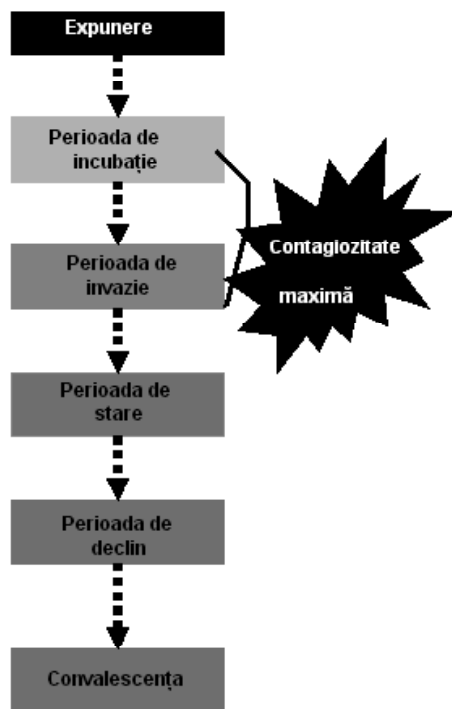
În această etapă, procesele catabolice pierd din intensitate, crește secreția de tiroxină, se consolidează procesele imunologice protectoare. Multiplicarea microbilor începe să fie tot mai bine controlată și începe *îndepărtarea debriurilor și reparația leziunilor organelor și țesuturilor*.

În perioada de declin, fenomenele clinice și biologice din perioada de stare pot să repara (*recrudescență*), de obicei cu intensitate și durată mai reduse (ex. în febra tifoidă, hepatita acută virală, bolile diareice infecțioase).

Perioada de convalescență este etapa în care se desăvârșește vindecarea leziunilor apărute în cursul bolii.

Uneori trecerea din stadiul de boală în convalescență este marcată de o creștere a diurezei (*criza poliurică*). Progresiv, are loc o întoarcere la balanțele metabolice pozitive cu recuperarea deficitelor apărute în cursul bolii. Convalescentul crește în greutate, evoluează progresiv spre o “stare de bine”, își recâștigă capacitatea de muncă.

Convalescența poate fi de scurtă durată (ex. toxinfecțiile alimentare, infecție urliană, coriză) sau mai lungă, săptămâni sau luni de zile, până la revenirea bolnavului la starea

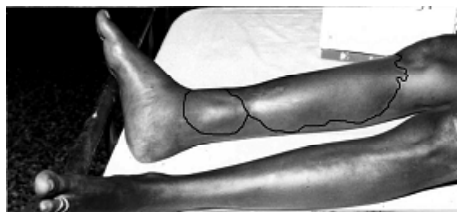


F 3. 25. Evoluția naturală a unei boli ciclice



Kreier, P.J. (edit) – Infection, Resistance, and Immunity, 2nd ed. Taylor&Francis, 2002

Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M – Immunobiology – the immune system in health and disease 6th ed., Churchill Livingstone, NY, 2005



F 3.26. Limfadenită acută cu limfangită, un exemplu de infecție regională (pondicherry.nic.in)



4 x R

Recrudescență - reapariția în perioada de declin a bolii a fenomenelor clinice și biologice caracteristice perioadei de stare

Recădere - reapariția în perioada de convalescență a fenomenelor clinice și biologice caracteristice perioadei de stare

Reîmbolnăvire- o nouă infecție cu același tip de microb, după vindecarea clinică inițială.

Recidivă - reaprinderea bolii inițiale, după intervale variabile de timp, în infecțiile în care, după vindecarea clinică, agentul etiologic rămâne în stare de latență în organismul gazdei.

anterioară îmbolnăvirii (ex. febra tifoidă, tifos exantematic, hepatită acută virală).

Recăderea reprezintă reapariția în convalescență a fenomenelor clinice și/sau biologice din perioada de stare și este produsă de același microorganism, rămas în continuare în organismul gazdei prin defecte în mecanismele de apărare ale acesteia sau tratamente incomplete.

În cazul bolilor care nu lasă imunitate solidă, de durată, după vindecarea clinică inițială, se poate produce o a doua (re)-infecție (**reîmbolnăvire**).

În condițiile în care agentul etiologic rămâne în stare de latență în organismul gazdei, boala inițială se poate “reaprinde” după intervale lungi de timp (ani), situație în care se vorbește de **recidivă** (erizipel, tifos exantematic).

Vindecarea presupune controlul multiplicării microbului, încetarea diseminării în organism și a dezvoltării/progresiei bolii. În procesul de reparare și reconstrucție a țesuturilor intervin factori imunologici (anticorprii, imunitatea celulară, complementul, fagocitele, interferonii), care lucrează cooperant între ei, dar și cu alte procese reparatorii. Un rol deosebit revine citokinelor, prin efectele lor asupra creșterii și diferențierii celulare.

Vindecarea poate fi completă, cu *restitutio ad integrum* sau incompletă, cu sechele (paralizii, tulburări psihice sau senzitivo-senzoriale după encefalite, meningite etc).

După unele infecții, microorganismul poate *persista* în interiorul gazdei perioade lungi de timp, uneori chiar toată viața (v. herpes simplex, v. varicelo-zosterian, VHB, adenovirusuri, chlamidii, rickettsii, *S. typhi* ș.a.). Această persistență poate avea consecințe importante: menținerea unor surse de infecție în comunitate; posibilitatea activării în condiții de imunodepresie; asocierea cu suferințe imunopatologice, neoplazii sau infecții oportuniste.

Sunt situații în care boala infecțioasă poate evolua spre *cronicizare*, inflamația cronică fiind legată de prezența și eliberarea constantă a produșilor microbieni și a antigenelor de la locul infecției. Bacteriile intracelulare, fungii, chlamidiile pot produce infecții persistente, în care există răspunsuri mediate celular cronice cu proliferarea locală a limfocitelor și fibroblastelor, influx de macrofage și apariția de celulele epitelioid mari. Granuloamele care se formează reprezintă încercări de (de-)limitare a infecției. Ex. tuberculoza, sifilisul, coccidioidomicozele.

Mai rar, boala infecțioasă evoluează invariabil spre *deces*, din cauza incapacității mecanismelor de apărare ale gazdei sau lipsei unor mijloace terapeutice eficiente (rabia, infecția HIV/SIDA).

În anumite boli infecțioase (ex. febra tifoidă, hepatita virală B, dizenterie etc.), se poate produce vindecarea clinică și biologică, dar bolnavul rămâne *purător de germeni* pentru perioade mai lungi sau mai scurte de timp.

Boala infecțioasă cronică este consecința persistenței și acțiunii îndelungate a germenului patogen în organismul gazdei. Poate urma unei infecții clinic manifeste sau unor infecții

inaparente. Poate fi întâlnită în dizenterie, hepatita virală B, C, bruceloză, malarie ș.a.

b.Septicemia, spre deosebire de boala infecțioasă ciclică, are o evoluție neregulată, imprezibilă, adesea gravă și, în absența instituirii prompte a unui tratament adecvat, cu o mortalitate ridicată.

Septicemia, în sens clasic, se caracterizează prin existența următoarelor elemente patogenice:

- poartă de intrare a agentului patogen (nu întotdeauna ușor de evidențiat!);

- focar septic primar (locul de multiplicare al microorganismului patogen), care se află în legătură cu circulația sistemică;

- prezența, continuă sau intermitentă, a germenilor patogeni, în circulația sistemică;

- metastaze septice în diverse organe și țesuturi.

Termenii de „septicemie” și „sepsis” nu sunt sinonimi. Sepsisul este un răspuns inflamator sistemic (SIRS) la o infecție. Septicemia este infecție severă care poate declanșa sepsisul, și cel mai adesea o face, dar nu obligatoriu la toți pacienții („septicemie fără sepsis”).

Pentru clarificări, vezi capitolul 14.



- Apariția unei boli infecțioase este dependentă de proprietățile gazdei și caracteristicile microorganismului.

- Modelul patogenic unificator, dar cu mari variații, al bolilor infecțioase presupune: întâlnirea microbului cu gazda; atașarea / pătrunderea în organism; multiplicarea și diseminarea, după depășirea mecanismelor de apărare ale gazdei; apariția leziunilor tisulare.

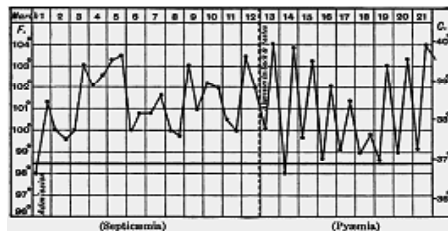
- Infecția se poate finaliza cu distrugerea/indepărtarea microbului, îmbolnăvirea gazdei (cu diverse forme de exprimare clinică) sau stabilirea unei coabitări între micro- și macroorganism.

- Caracteristicile de virulență ale microbilor includ: factori de atașare și invazie a celulei gazdă, rezistența la fagocitoză, interferarea apărării adaptative.

- Mecanismele de apărare ale gazdei includ o componentă nespecifică (innăscută) și una dobândită (adaptativă), fiecare având suporturi umorale și celulare, și cooperând strâns între ele.

- Invasia țesuturilor de către microbi este urmată de apariția unor leziuni de amploare variabilă, produse prin acțiunea microbilor, prin acțiunea răspunsurilor gazdei sau prin acțiunea conjugată a ambelor.

- inflamația este un important mecanism de apărare, dar peste anumite limite poate produce leziuni semnificative; forma cea mai severă o constituie răspunsul inflamator sistemic (sepsis).



F3.27. Aspectul clasic al curbei febrile într-o septicemie

Manual of Surgery,
by Alexis Thomson and Alexander Miles,
Londra 1921



(răspuns la întrebările de la pg.3.9)

1. Fleming, A.- On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc Roy Soc Ser B* 1922, 93, 306-17

2. Lizozimul acționează enzimatic: atacă peptidoglicanul din peretele bacterian (în special la gram-pozitivi) și hidrolizează legăturile dintre ac. N-acetilmuramic și N-acetil-gluco-zamină.



weboteca

📖 G. Mihăilescu , Imunologie și imunochimie, Univ. București, 2003
www.unibuc.ro/eBooks/biologie/mihaiescu

📖 Microbiology and Immunology on line, Univ of South Caroline
pathmicro.med.sc.edu/g/haffar

📖 Inflammation, Infectious diseases
www.axis-shield-poc.com



Pentru un punct de vedere mai clar, mai consultă:

√ CMIT - Generalite, în E. Pilly, 20e ed., Vivactis Plus Ed, 2006, 7-44

√ Microbial Virulence Factors, Host Defense Mechanisms în Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005, 3-33, 34 -41

√ General Principles of Infectious în Gorbacch, Bartlett, & Blacklow Infectious Diseases, 3rd ed., Lippincott Williams & Williams, 2004, 1-126

√ Mims's Pathogenesis of Infectious Disease, 5th edit, 2001

• Febra este o manifestare a răspunsului inflamator, cu efecte pozitive și negative deopotrivă, dar per se nu este un motiv de inițiere de rutină a antibioticoterapiei .

• Infecția se poate exprima într-o gamă extrem de largă de forme, de la inaparență la exprimări clinice variate, de la localizat la generalizat , sistemic , de tip ciclic sau septicemic, și cu evoluție diferită (acută, subacută, cronică).



evaluatează-te

1. Pentru a produce boala, un microb trebuie să parcurgă mai multe etape, într-o anumită ordine (de obicei). Care din următoarele, nu se înscrie între acestea: a) penetrarea gazdei b) atașarea (aderența) c) multiplicarea d) producerea leziunilor e) părăsirea gazdei

2. Care din următoarele afirmații legate de apărarea nespecifică sunt incorecte:

a) este independentă de antigen b) răspuns maximal imediat c) răspunsul este antigen-specific d) este inductoare de memorie imunologică

3. Exotoxinele se eliberează numai în momentul distrugerii microbului.

Adevărat/Fals

4. Pune de acord proprietatea (I) cu clasa de imunoglobuline - II (NB - o Ig poate avea mai multe proprietăți):

I. 1). reprezintă cea mai mare cantitate de Ig din ser; 2). se găsesc numai la suprafața celulelor B; 3). primul anticorp produs în răspunsul imun primar; 4). prezente în concentrații mari în tractul respirator și tubul digestiv; 5). rol în apărarea antiparazitară.

II. a). IgA b). Ig D c). Ig E d). IgG e). IgM

5. Prin prelucrare fizică sau chimică, unele toxine se pot transforma în produși imunologic activi, dar lipsiți de activitate biologică, care se numesc _____ și sunt folosiți în _____

6. Febra de etiologie obscură (FEO este definită de: temperatura corporală peste ___ cu durată de _____, iar cauza nu a putut fi elucidată după ___ vizite medicale în ambulatoriu sau ___ zile de spitalizare

7. De ce febra în sine nu este o indicație de inițiere de rutină a antibioticoterapiei?

8. Infecția de focar este :

a). O stare de purtător b). o infecție inaparență c). o infecție latentă d). o infecție manifestă clinic e). o stare septică

9. Contagiozitatea maximă este în: a). incubatie b). invazie c). stare d). declin e). convalescență

10. Definește genul proxim și diferențele specifice a noțiunilor de SIRS, SEPSIS și septicemie

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Elemente de epidemiologie a bolilor infecțioase

4



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să definească conceptul de proces epidemiologic și să-l diferențieze de procesul infecțios;
- să argumenteze rolul datelor epidemiologice în stabilirea diagnosticului și în actul decizional în infecții;
- să descrie factorii epidemiologici determinanți și favorizanți ai procesului epidemiologic;
- să definească și să exemplifice formele de manifestare a procesului epidemiologic;
- să cunoască principiile luptei în focar și ale activităților preventive.

Epidemiologia (de la gr. *epi* = pe, deasupra; *demos* = popor, populație; *logos* = cuvânt, înțelepciune), știință medicală fundamentală, are ca obiect de activitate studiul dinamic al factorilor determinanți, apariției și distribuției stării de sănătate și a bolilor într-o populație.

Acest capitol se limitează la abordarea unor aspecte fundamentale ale epidemiologiei bolilor infecțioase transmisibile și contagioase, necesare înțelegerii și diagnosticării acestora.

Bolile de acest tip se extind la nivelul populației printr-un lanț continuu de evenimente, fenomen denumit *proces epidemiologic*.

Procesul epidemiologic reprezintă totalitatea factorilor și mecanismelor implicate în apariția, extinderea și evoluția unei boli infecțioase într-o populație. Constituit din trei factori majori sau determinanți: *izvorul de infecție, căile de transmitere, masa receptivă*, și numeroși factori favorizanți, procesul epidemiologic trebuie diferențiat de **procesul infecțios**.

Procesul infecțios rezultă din interacțiunea agentului patogen cu organismul gazdă în anumite condiții de mediu și constituie *componenta biologică a procesului epidemiologic*.

Factorii epidemiologici determinanți interacționează în, și sunt influențați de mediu. Modul în care mediul influențează relațiile dintre microroganisme și boală reprezintă *ecologia infecției*.

Factorii epidemiologici determinanți

I. Sursa/izvorul de infecție

Toți microbii au un *rezervor* și o *sursă*, care pot coincide sau nu.

Rezervorul este locul în care microbii există, metabolizează și se multiplică. Rezervorul poate avea o specificitate înaltă (ex. pentru virusul poliomielitico sau *S.typhi* rezervorul este întotdeauna uman) sau un microb poate fi găsit atât în rezervoare animate, cât și inanimate.

Sursa de infecție este reprezentată de organismul

"Tu și cu mine poate nu vom mai apuca ziua aceea, și numele meu poate va fi fost uitat atunci, dar va sosi vremea în care marile epidemii de holeră vor aparține trecutului; iar **dispariția lor va fi urmarea cunoașterii modului în care se propagă boala**"

J. Snow, într-o discuție cu reverendul Henry Whitehead

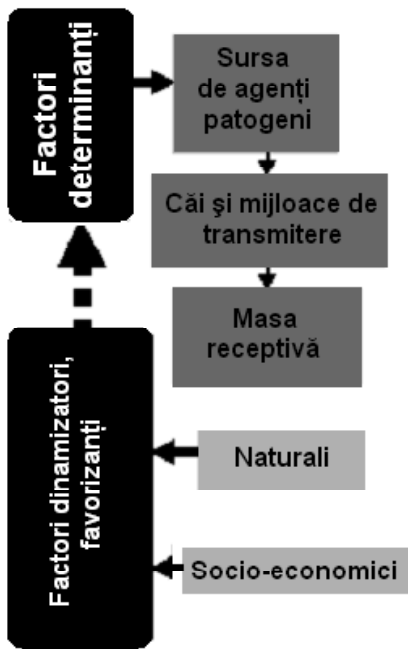


Bolile infecțioase pot fi

- **netransmisibile** – nu trec de la o persoană la alta
- **transmisibile** – pot trece de la o persoană la alta
- **contagioase** – trec cu ușurință de la o persoană la alta



F 4.1. Supravegherea epidemiologică mondială a gripei: 110 centre naționale în 83 de țări. Colectarea și centralizarea datelor pe zone geografice se face la Londra, Atlanta, Tokio, Melbourne.



F 4. 2. Lanțul epidemiologic major și factorii de influență



weboteca epi

- library.thinkquest.org/11170/epidemics/
- www.amnh.org/exhibitions/epidemic/
- www.cdc.gov/ncidod/index.htm
- www.cdc.gov/mmwr/

(uman sau animal) care adăpostește sau creează condiții de viață și de multiplicare, sau în care se acumulează, și de unde se elimină și trece la persoanele receptive.

Sursa de infecție împreună cu teritoriul din jurul său, în care există oportunități de transmitere a agentului patogen la alte persoane receptive, constituie *focarul epidemic*.

Eliminarea agenților patogeni în mediul extern se realizează la nivelul porților de eliminare, care sunt reprezentate de diferite căi naturale sau de leziunile determinate de microb.

Căile de eliminare a agenților patogeni de la nivelul sursei sunt:

- secrețiile nasofaringiene și sputa - implicate în infecțiile respiratorii: gripa, difteria, tusea convulsivă, tuberculoza...

- saliva - rabia, infecția urliană...

- secrețiile purulente și produsele cutaneo-mucoase-stafilocociile sau streptocociile cutanate, bolile venerice virale, bacteriene, chlamidiene...

- materiile fecale și vărsăturile - infecții digestive (dizenterie, holeră, hepatite virale enterale...);

- sângele contaminat cu virusuri, bacterii, rickettsii, protozoare (hepatite virale parenterale, HIV, malarie...);

- secreția lactată umană (HIV, VHB) sau animală (tuberculoza, febra aftoasă...).

Durata eliminării microbului este variabilă și reprezintă *perioada de contagiozitate*.

Sursele de infecție umane sunt reprezentate de omul bolnav și de purtătorii de germeni.

Bolnavul poate elimina agentul patogen în oricare din stadiile de evoluție a bolii, dar *contagiozitatea maximă se înregistrează în perioada de invazie și de stare*.

Din punct de vedere epidemiologic, surse deosebit de importante sunt bolnavii cu forme atipice, fruste, ambulatorii sau cu infecții inaparente, care trec adesea neidentificate și pot disemina infecția pe arii foarte largi.

Purtătorii de germeni sunt:

- foștii bolnavi (temporari, în convalescență, sau cronici);

- persoane sănătoase care, având o stare de imunitate (naturală, după trecerea prin boală, sau postvaccinală) nu s-au îmbolnăvit în urma contaminării, dar elimină, temporar sau cronic, agenți patogeni (purtători de contact, purtători ocazionali).

Purtătorii de germeni patogeni întrețin nivelul endemic al unei boli transmisibile într-o anumită comunitate și se află la originea unor izbucniri epidemice.

Sursele de infecție animale - Mamiferele, păsările, artropodele pot fi bolnave sau purtătoare de diverse organisme patogene, care ajung accidental la om. Bolile comune omului și animalelor se numesc generic (*antropo-)*zoonoze și se apreciază că o treime din bolile infecțioase ale omului au origine în sursele animale. Astfel de boli sunt: leptospirozele, antraxul, bruceleza, rabia, coriomeningita limfocitară, toxoplasmoza, trichineloză, boala ghearelor de pisică etc.

Identificarea izvoarelor de infecție, prin anamneză sau anchetă epidemiologică, este extrem de utilă diagnosticului corect al unei boli infecțioase și permite instituirea unor măsuri eficiente

antiepidemice.

II. Căile și mijloacele de transmitere

Transmiterea, a doua componentă majoră a procesului epidemiologic, se referă la mișcarea agentului patogen de la sursa de infecție la persoana receptivă.

Transmiterea unui agent patogen se poate face:

1. **direct**, prin:

- contact de imediată vecinătate (bolile aerogene);
- contact fizic: sexual (boli venerice, HIV, VHB), sărut (mononucleoza infecțioasă, difterie), mușcăături (rabie), transcutanat (boala ghearelor de pisică);

- transplacental (rubeolă, toxoplasmoză, CMV, HIV, VHB);

- transfuzii de sânge (hepatite virale B, C, D, retrovirusuri);

- transplantate (citomegalovirus, HIV, VHB, rabie).

2. **indirect**, prin intermediul unor elemente din mediul

extern: apă, aer, sol, obiecte contaminate, mâna murdară:

- *simplu*, când este implicat un singur element de mediu

- *complex* ("în ștafetă"), când sunt implicați mai mulți factori de transmitere.

Transmiterea aerogenă este una dintre cele mai comune căi de răspândire a microbilor. Microbii patogeni sau condiționat patogeni sunt eliminați de sursa de infecție prin secrețiile naso-faringiene și prin secrețiile plăgilor, dar pot proveni și de pe tegumente, din fecale sau din urină. Răspândirea în aer se face prin:

- picături septice (picăturile Flügge): provenind din nasofaringe sau din bronșii, sunt expulzate prin tuse, strănut sau vorbit, în imediata apropiere a sursei, menținându-se în aer pentru scurt timp (este, de fapt, o transmitere prin contact)

- nucleosoli, picături care și-au pierdut umiditatea la suprafață, dar asigură în interior condiții optime pentru conservarea unor microbi rezistenți în mediul exterior (ex. *M. tuberculosis*, stafilococ)

- particule de praf (pulberi bacilifere) - provin din secrețiile uscate încărcate cu microbi rezistenți la uscăciune (stafilococi, bacili difterici, streptococi)

Principalele boli aerogene sunt: gripa și alte viroze respiratorii, difteria, tusea convulsivă, pneumoniile tipice și atipice, tuberculoza.

Transmiterea prin solul contaminat este posibilă pentru salmonelle, shigele, v. holerice, geohelminți etc. Tot pe această cale se pot transmite sporii unor microbi (b. tetanic, b. botulinic, b. antraxului).

Solul se contaminează direct de la sursa de infecție sau indirect, de la celelalte căi de transmitere.

Transmiterea hidrică este o cale deosebit de importantă de transmitere a microbilor patogeni, fiind implicată în declanșarea unor epidemii. Apa de suprafață se contaminează prin dejecte umane sau animale, adăpatul animalelor bolnave, înot, prin deversarea apelor fecaloide-menajere etc. Instalațiile de aprovizionare centrală cu apă defecte, fisurate, prost racordate permit infiltrarea unor impurități, inclusiv a unor microbi patogeni. Rezistența agenților patogeni în apă este variabilă, de la câteva zile la câteva luni, în funcție de condițiile oferite. Unii

"O călătorie în jurul lumii se poate face azi în mai puțin de 80 de ore (comparativ cu 80 de zile din fanteziile lui Jules Verne în sec. XIX), reprezentând o experiență istorică nouă. Astfel de călătorii lungi au devenit cotidiene: peste un million de pasageri, fiecare dintre ei fiind un potențial purtător de germeni, călătoresc zilnic cu avionul spre destinații internaționale. Comerțul internațional, mai ales cel agro-alimentar, adaugă traficului global alți potențiali microbi și vectori. Deoarece timpul de tranzit al oamenilor și bunurilor este azi mai scurt decât perioada de incubație a bolii, purtătorii de boală pot ajunge la destinație înainte ca pericolul pe care-l poartă să devină detectabil, reducând carantina aproape la o absurditate".

Joshua Lederberg

*pionier al geneticii bacteriene,
laureat al premiului Nobel*



F 4.3. Purtătorul de germeni sănătos circulă în toată lumea ducând cu el pericolul unor boli, nu rareori, severe.



File de istorie

Începuturile epidemiologiei ca știință



**John Snow
(1813-1858)**

Impresionat de efectul devastator al holerei care a lovit populația Londrei în 1848 (53000 de decese), J. Snow folosește următoarea epidemie, din 1854, pentru a-și valida ipotezele privind etiologia, modul de transmitere al bolii și măsurile de prevenire și combatere. A făcut uz de marea sa autoritate medicală pentru a convinge autoritățile publice să acționeze prompt.

Studiile suplimentare privind aprovizionarea cu apă a cartierelor Londrei sunt considerate un "experiment vizionar".

"Pentru eforturile susținute în determinarea modului de transmitere a holerei și pentru metodele statistice de cartografiere pe care le-a inițiat, John Snow este unanim considerat părintele epidemiologiei"

David Vachon
Old News 16(8), 8-10, 2005



Ce alte contribuții importante pentru dezvoltarea medicinei a mai avut J. Snow ?

(răspuns la pg 4.8.)

microbi pot supraviețui în gheață (salmonele, shigelle, virusuri), ape minerale, diverse băuturi.

Principalele boli cu transmitere hidrică : holera, febra tifoidă, dizenteria, hepatitele acute virale enterale, diverse parazitoze.

Transmiterea prin alimente, de origine animală sau vegetală, este frecvent întâlnită în practica epidemiologică.

Alimentele pot fi contaminate direct de la sursă (carnea- *T.spiralis*, *Salmonella* sp., *M. tuberculosis*; laptele- *Brucella* sp., *M. tuberculosis*, *S. aureus*, ouăle de rață -*Salmonella* sp), în timpul transportului, depozitării, preparării, conservării sau servirii. Irigarea grădinilor de zarzavaturi și legume cu ape fecaloid-menajere sau folosirea dejectelor umane sau animale ca îngrășământ favorizează contaminarea acestor produse cu diverși agenți patogeni, mai ales specii sporulate.

Transmiterea prin obiecte contaminate - cu secrețiile și excrețiile bolnavilor sau ale purtătorilor, cu sânge sau prin intermediul altor factori (apă, vectori)- este implicată în difuziunea multor boli infecțioase. În unitățile sanitare, în acest tip de transmitere mai intervin, pe lângă efectele personale, lenjeria și vesela bolnavilor, și instrumentarul, echipamentele medicale nedezinfectate sau nesterilizate, chiar medicamente și soluții pentru administrare parenterală contaminate.

Majoritatea microbilor se poate transmite pe această cale, dar rezistența lor este extrem de variabilă, în funcție de propriile calități și de condițiile de mediu oferite.

Mâna murdară este un mijloc extrem de "eficient" de răspândire a unor boli infecțioase, mai ales a celor cu poartă de intrare digestivă (dar, și infecții respiratorii). Contaminarea mâinii se poate face cu microbi proprii (*autocontaminare*), prin contact direct cu sursa de infecție sau prin contact indirect, în timpul îngrijirii bolnavului, manipulării unor obiecte sau produse umane și animale contaminate.

Pe această cale se pot transmite: dizenteria, febra tifoidă, hepatitele virale enterale, poliomieliita, precum și unele infecții cu poartă de intrare respiratorie.

Transmiterea prin insecte este o altă cale importantă de răspândire a unor boli infecțioase.

Vectorii, membri ai încrengăturii **arthropoda**, sunt din punct de vedere biologic:

- **pasivi** - vehiculează microbii în mod mecanic, fără a le fi gazde sau loc de multiplicare - exemple: muștele, gândacii de bucătărie, furnicile

- contaminarea vectorilor se face prin: contact extern direct cu produsele patologice, în timpul hrănirii sau prin sugere

- se pot transmite astfel: shigelle, salmonelle, v. holerici, stafilococi, ouă de helminți etc.

- **activi hematofagi** -sunt gazde intermediare, în care agenții patogeni își desfășoară parte din ciclul de dezvoltare; exemple: păduchii, puricii, țânțarii, flebotomii, căpușele. Se transmit astfel rickettsiile, plasmodiile malariei, virusuri encefalitice etc.

III. Masa (populația) receptivă

Starea de receptivitate, a treia verigă principală a procesului epidemiologic, reprezintă capacitatea organismului de a face (*susceptibilitate*) sau nu (*rezistență, imunitate*) o boală

infecțioasă.

Receptivitatea la infecție este influențată de numeroși factori: vârstă, sex, rasă sau grup etnic, status hormonal, alimentație și stare de nutriție, stress, experiența imunologică, comportamente de risc, profesie etc.

Stabilirea gradului de receptivitate a unei populații se face prin: analiza morbidității și a mortalității, anchete epidemiologice și seroepidemiologice etc. *Fondul imunitar al unei populații* reprezintă proporția persoanelor posesoare a unui anumit tip de anticorpi, apăruti după trecerea prin boala respectivă sau după vaccinare.

Factorii favorizanți ai procesului epidemiologic

Factorii determinanți ai procesului epidemiologic sunt influențați, activator sau, dimpotrivă, limitativ, de o serie de *factori favorizanți (secundari)*. Aceștia, se pot sistematiza astfel:

Factori naturali:

- climaterici și meteorologici- umiditate, regimul precipitațiilor, temperatura, gradul ionizării atmosferice, regimul vânturilor, radiațiile ultraviolete

- geografici - latitudine, altitudine, relief.

Factori socio-economici: nivelul de trai și condițiile de locuit; căile de comunicație; mișcările de populație; turismul intern și internațional; profesia; gradul de cultură și civilizație

Formele de manifestare a procesului epidemiologic

Sezonalitatea - reprezintă creșterea incidenței morbidității în anumite anotimpuri ale anului. Ex. bolile infecțioase digestive sunt mai frecvente în sezonul cald, ca și cele transmise prin vectori sau unele zoonoze, iar bolile infecțioase respiratorii domină în sezonul rece.

În condițiile aplicării unui program susținut de imunizări artificiale-active într-o populație, sezonalitatea tinde să dispară.

Periodicitatea se referă la evoluția epidemică multianuală a unei boli infecțioase și este legată de factori biologici și sociali. Astfel, apariția periodică, multianuală a unor epidemii depinde de gradul de imunitate lăsat de boală și specificitatea acesteia, de dimensiunile masei receptive, de persistența surselor de infecție în colectivitate, de aria geografică, de mediul social, de nivelul de sanitație etc. Evoluție periodică prezintă scarlatina, hepatitele virale parenterale, rujeola.

Sporadicitatea este caracterizată de apariția unui număr redus de cazuri de îmbolnăvire, dispersate în spațiu și timp, fără legătură aparentă între ele. Sporadicitatea reflectă o situație epidemiologică bună și este consecința existenței unei mase refractare la infecție (imunizată natural sau artificial), a unui număr redus de surse de infecție, a unor posibilități limitate de transmitere a agentului patogen, condiții socio-economice bune, măsuri igienico-sanitare eficiente.

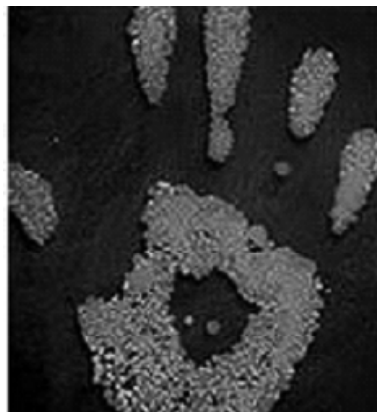
Bolile supuse regimului de vaccinare, chiar cele cu potențial mare de difuziune, pot deveni sporadice (difterie, rujeola, difterie etc)

Endemicitatea se caracterizează prin apariția într-un teritoriu a unui număr redus, dar constant, de îmbolnăviri, fără legătură evidentă între ele (cazuri sporadice sau mici izbucniri epidemice).

Modalități de transmitere



F 4.4. Transmitere aerogenă, prin picături septic
(J. Deacon, Oxford Scientific Films)



F4.5. Transmitere prin mâna murdară
(J. Deacon, Oxford Scientific Films)



F4.6. Transmitere prin vectori: *Blatella germanica* (gândaclul negru de bucătărie), calvarul gospodăriilor, dar și al spitalelor...



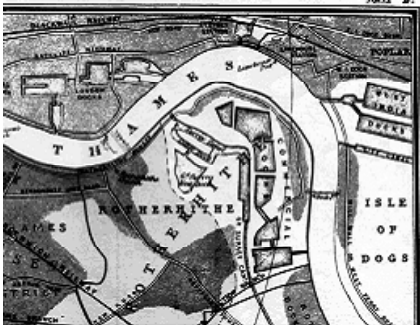
Încearcă să stabilești o cale de transmitere, legând între ele mijloacele de mai sus și alegând un microb corespunzător ...

S-a întâmplat în 1854, la Londra

Snow a observat în teren distribuția cazurilor și a corelat-o cu modul de aprovizionare cu apă...



"Nu mai puțin de trei sute de mii de persoane de ambele sexe, de toate vârstele și ocupațiile, de toate rangurile, înstăriți și foarte săraci, s-au împărțit, fără voia lor și, în majoritatea cazurilor, fără să știe, în două grupuri; unul care se aproviziona cu apă conținând murdăriile Londrei, unele probabil provenind de la bolnavii de holeră, și un al doilea grup care folosea apă fără astfel de impurități"



... cartogramele întocmite apoi îi susțin ipoteza de lucru și îl conduc spre măsura combativă care s-a dovedit eficientă ...

"Am avut o întâlnire cu eforii parohiei St. James, miercuri, 7 septembrie, cărora le-am prezentat circumstanțele de mai sus. Ca urmare a ceea ce le-am spus, în ziua următoare, pompele manuale au fost îndepărtate"



... închiderea pompelor manuale publice, urmată de stingerea epidemiei!

Endemicitatea într-un teritoriu este întreținută de factori biologici și sociali: rezistența scăzută a masei receptive, deficiențe în aplicarea măsurilor de control a infecției în condițiile existenței unor surse de infecție neidentificate, condiții de sanitație deficitare etc. Evoluează endemic: scarlatina, tusea convulsivă, dizenteria bacilară ș.a.

Epidemia este definită de apariția într-un teritoriu sau într-o colectivitate a unui număr mare de cazuri, care depășește evident nivelul de expectanță, într-un interval de timp variabil (săptămâni -luni de zile).

Potențialul epidemic al unei boli este legat de constantele biologice ale acesteia (ex., indicele de contagiozitate, durata contagiozității, modul de transmitere), dar și de aspecte sociale: densitatea populației, structura anului școlar, dimensiunea familiei etc.

După originea și modul de transmitere, se disting:

- *epidemii prin mod de viață*, în care boala se extinde în comunitate de la o persoană la alta, în "pată de ulei". Ex. rujeola, gripa, dizenteria, infecția cu HIV, bolile venerice;

- *epidemii hidrice*, în care îmbolnăvirile se limitează la persoanele care au consumat apă contaminată dintr-o sursă comună (arealul epidemiei se suprapune peste teritoriul de distribuție a apei din sursa respectivă). Numărul de îmbolnăviri scade brusc în momentul suspendării sursei, dar pot apare în continuare noi cazuri infectate prin mod de viață.

Acest tip de epidemii este caracteristic infecțiilor digestive: holeră, dizenterie, hepatite virale acute etc.

- *epidemii de tip alimentar* - au caractere asemănătoare celor hidrice, dar dimensiunile sunt mai reduse. În general, o epidemie apare când receptivitatea la infecție este maximă și există oportunități de transmitere într-o colectivitate în care au pătruns surse de infecție eficiente sau agenți patogeni noi.

Pandemia este definită de extinderea procesului epidemiologic în populația unei arii geografice întinse (țară, continent sau chiar la nivel Planetar). De-a lungul timpului, manifestări pandemice au avut variola, holera, gripa etc, iar în prezent - infecția cu HIV.

În dezvoltarea pandemică a unei boli infecțioase intervin numeroși factori: gradul de receptivitate a populației, natura și proprietățile agentului patogen, numărul și mobilitatea surselor de infecție, factori economico-sociali etc.

Măsuri generale de prevenire și combatere a bolilor transmisibile

I. Măsuri combative (*lupta in focar*)

• Depistarea bolnavilor (forme tipice, atipice, abortive, fruste, inaparente) și a purtătorilor de germeni
Izolarea bolnavilor și suspecților (în spitalul de boli infecțioase sau la domiciliu, conform prevederilor legale)

• Transportul la spital - în bolile transmisibile se face cu autosanitară, care este ulterior supusă dezinfecției

• Declararea cazurilor

• Înregistrarea și raportarea (individuală sau numeric)

• Depistarea și supravegherea contactilor pe toată durata

maximă a incubăției a bolii (calculat din momentul ultimului contact cu sursa de infecție, dacă nu există alte indicații legale)

- Măsurile de sterilizare a purtătorilor de germeni și de reducere a riscului de diseminare a infecției pe perioada portajului

- Măsurile de dezinsecție, dezinsecție și deratizare (DDD) în focar

- Creșterea rezistenței populației receptive, prin: măsuri nespecifice: igienico-sanitare, nutriție cores-punzătoare, călirea organismului; măsuri de profilaxie specifică: administrare de imunoglobuline (standard sau hiperimune), chimioprofilaxie, imunizare artificială activă - vaccinare.

- Educație sanitară

II. Măsurile de prevenție a bolilor infecțioase

cuprind totalitatea acțiunilor întreprinse într-o comunitate în absența cazurilor de boală cu scopul evitării apariției și răspândirii acestora. Se disting două mari categorii de măsuri de prevenție, care se aplică concomitent, coordonat și sistematic; la aplicarea lor contribuie toți factorii competenți împreună cu populația:

Măsuri generale igienico-sanitare - urmăresc realizarea unui climat defavorabil circulației microbilor și apariției bolilor infecțioase. Se bazează pe promovarea, aplicarea și respectarea normelor de *igienă comunitară, alimentară, școlară, profesională, individuală.*

Măsuri speciale antiepidemice - vizează controlul tuturor factorilor determinanți și favorizanți ai procesului epidemiologic în contextul patologiei infecțioase și a condițiilor specifice dintr-un teritoriu.

III. Măsurile speciale antiepidemice:

- *Triajul epidemiologic* - practicat în special în colectivități de copii și tineri, vizează depistarea și izolarea precoce, înainte de intrarea în colectivitate, a suspecților și bolnavilor

- *Controlul medical la angajare și periodic* a personalului din sectoarele speciale de activitate (alimentație publică, aprovizionare cu apă, colectivități de copii)

- *Supravegherea activă a purtătorilor de germeni*

- *Măsurile preventive, continue, sistematice DDD*

- *Depistarea activă și lichidarea promptă a focarelor de parazitism*

- *Organizarea și aplicarea programelor de imuno-profilaxie.*

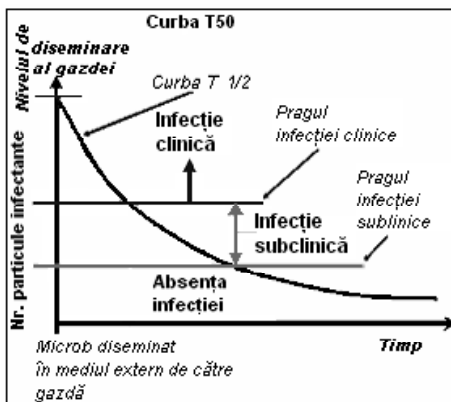


■ **Procesul epidemiologic** = totalitatea factorilor și mecanismelor implicate în apariția, extinderea și evoluția unei boli infecțioase într-o populație;

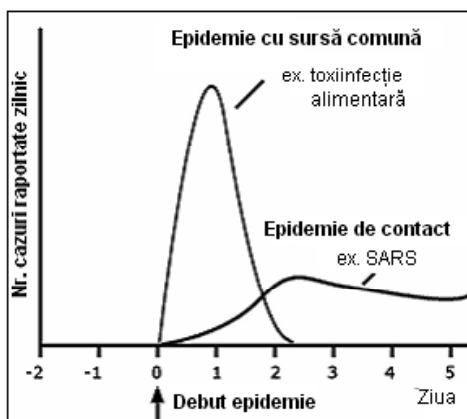
■ Factorii majorii (determinanți) ai procesului epidemiologic: *izvorul de infecție, căile de transmitere, masa receptivă*; se adaugă numeroși factori favorizanți, dinamizatori.

■ Izvorul de infecție este reprezentat de bolnavi sau purtători de microbi, umani sau animali;

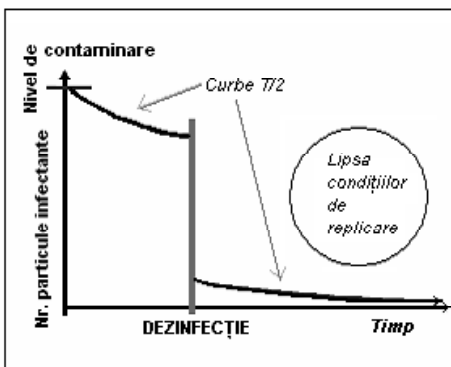
■ Transmiterea se poate face direct (ex. contact intim, mușcătură de animal) sau indirect, simplu sau în ștafetă, prin mâna, apa, solul, alimentele etc. contaminate;



F 4.7. Efectele supraviețuirii în mediu a microbilor eliminați de o sursă



F4.8. Aspectul curbei epidemice ajută la diagnosticarea originii: în surse comune (hidrice, alimentare) curba urcă și declină rapid (după suspendarea/epuizarea sursei); în transmiterea inter-personală, prin contact direct, curba urcă coboară lent peste mai multe perioade de incubăție.



F4.9 Efectele pozitive ale dezinfecției aplicate în cadrul acțiunilor de prevenire și combatere



F 4.10. Tatuaajele și piercingul constituie factori de risc în transmiterea unor boli infecțioase.

Enumeră câteva!

Nishioka, S. de A, Gyorkos, T.W. - Tattoos as Risk Factors for Transfusion-Transmitted Diseases *Int J Infect Dis.* 2001, 5(1), 27-34

În martie 2003, o anchetă printre cititorii revistei *Hospital Doctor* l-a desemnat pe J. Snow "cel mai mare doctor" din toate timpurile (înaintea părintelui medicinei, Hippocrates !)

- Receptivitatea este influențată de factori genetici, imunobiologici, rasiali, comportamentali etc;
- Formele de manifestare a procesului epidemiologic sunt: sezonalitatea, periodicitatea, sporadicitatea, endemicitatea, epidemia, pandemia;
- Activitatea preventivă se referă la totalitatea măsurilor igienico-sanitare și medicale aplicate sistematic într-o colectivitate pentru a preveni apariția unei boli infecțioase transmisibilă sau contagioasă;
- Activitatea combativă cuprinde măsurile aplicate pentru identificarea, limitarea și lichidarea focarului de boală infecțioasă; se adresează factorilor determinanți și favorizanți.



evaluatează-te

1. Fac parte din factorii determinanți ai procesului epidemiologic: a). sursa b). calea de transmitere c). măsurile DDD d). receptorul e). carantina
2. Apariția constantă într-un teritoriu a unui număr restrâns de cazuri de boală infecțioasă, fără legătură între ele definește: a). pandemia b). sporadicitatea c). epidemia d). endemia e). periodicitatea
3. Se transmit prin vectori activi hematofagi : a). rickettsiile, b). shigelle c). plasmodiile malariei d). arbovirusurile e). rinovirusurile
4. Se transmit transplacentar : a) v. rubeolic b). *T. gondii* c). CMV d). *M. tuberculosis* e). HIV
5. Se transmit prin sânge și derivate din sânge contaminate: a) VHB b). poliovirus c). retrovirusuri d). salmonelle e) chlamidii

Rezultate: ☺ ☹ ☹



(răspuns la întrebarea de la pg. 4.4.)

J. Snow a avut contribuții remarcabile la dezvoltarea anesteziei ca specialitate, fundamentând-o teoretic, și practicând el însuși ca anestezist eminent.

Printre pacienții lui Snow s-a numărat și regina Victoria, căreia i-a administrat cloroform la două nașteri.

Laboratorul clinic în bolile infecțioase



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie :

- să definească bazele diagnosticului de laborator în bolile infecțioase;
- să prezinte metodele și tehnicile de stabilire a diagnosticului etiologic, cu avantajele și limitele lor;
- să poată opera critic în selectarea investigațiilor de laborator pentru demersul diagnostic;
- să identifice erorile frecvente în utilizarea investigațiilor de laborator

La ora actuală, laboratorul clinic pune la dispoziția clinicianului implicat în îngrijirea pacienților cu boli infecțioase o gamă foarte largă de teste, care aduc informații decisive în luarea deciziilor terapeutice și antiepidemice. Aceste teste, de la foarte simple, ușor accesibile, până la foarte complexe, sofisticate, necesitând aparatură și specialiști de înaltă calificare, trebuie utilizate rațional, diferențiat, ținând cont de situația clinică și epidemiologică a bolnavului, de stadiul de evoluție al bolii, de specificitatea și sensibilitatea uneia sau alteia dintre tehnici, de posibilitățile laboratorului, de costuri etc.

Colaborarea dintre clinician și specialistul de laborator este cea mai în măsură să asigure luarea deciziilor adecvate fiecărui caz în parte.

Diagnosticul etiologic al unei boli infecțioase se

bazează pe :

- Căutarea agentului patogen cauzal în produsele patologice, umorile sau țesuturile bolnavului (diagnostic direct);
- Identificarea și izolarea unui agent infecțios specific (importantă majoră, dar nu întotdeauna realizabilă);
- evidențierea/depistarea unor structuri proprii microorganismului (ex. antigene fixate sau circulante, prin tehnici imunologice, sau a genomului, prin tehnici de biologie moleculară) sau a unui produs de metabolism unic, specific microorganismului;
- Evidențierea răspunsului imunitar al gazdei, i.e. determinarea și titrarea anticorpilor (Ac) față de agentul infecțios specific (diagnostic indirect).

Observații generale preliminare

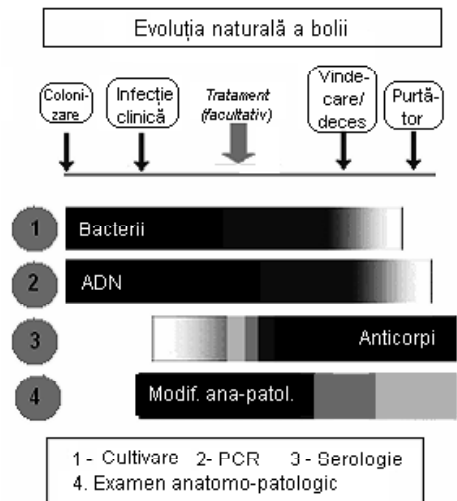
Pentru a avea succes în efortul stabilirii etiologiei unei boli infecțioase, permanent trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- a. Probele biologice trebuie selectate pe baza simptomelor și semnelor prezentate de bolnav și trebuie să fie reprezentative pentru procesul infecțios;
- b. Toate probele trebuie recoltate înainte de inițierea (sau schimbarea) antibioticoterapiei;

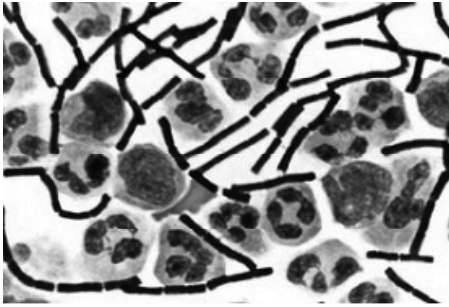
5

„De fapt, laboratorul confirmă doar o suspiciune epidemiologică sau clinică”

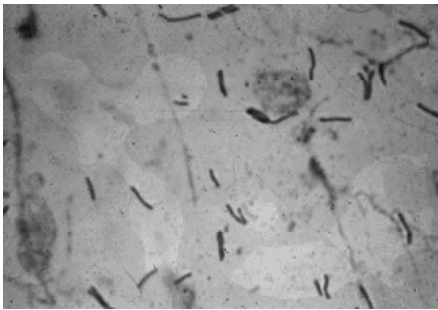
M. Baș
Laboratorul clinic în infecții
Ed Medicală, Buc, 1982



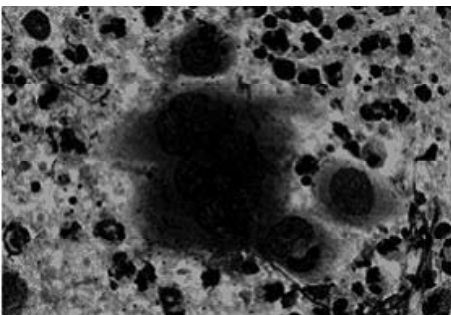
F 5.1. Există astăzi un avantaj tehnic larg pentru elucidarea etiologiei bolii infecțioase. Pentru buna alegere a metodelor, singure sau în asociere, colaborarea dintre clinician și medicul de laborator este esențială. Observați în diagramă cum poate fi abordat diagnosticul etiologic într-o infecție bacteriană în funcție de etapele de evoluție a bolii.



F 5.2. Bacili de antrax - gram-pozitivi - bastonașe roșu închis/violet (content.answers.com)



F.5.3. *M. tuberculosis* se evidențiază pe frotiuri colorate prin tehnica Ziehl-Neelson (sau varianta Kinyoun)



F 5. 4. Colorația Tzank, celule multinucleate în infecții herpetice (www.md.pims.org)

c. Recoltarea diverselor probe trebuie să se facă de asemenea manieră încât să evite sau să reducă la minim contaminarea cu floră reziduală;

d. Utilizarea unor sisteme adecvate de recoltare (recipiente curate, sterile, fără materiale inhibitorii, ca: reziduuri de detergenți, substanțe dezinfectante);

e. Transportul probelor la laborator trebuie efectuat rapid și în condiții corespunzătoare, pentru a evita distrugerea germenilor. Ideal este ca recoltarea să se facă în momentul când sunt asigurate condițiile de transport și inoculare în laborator (ceea ce nu este totdeauna posibil!).

Când transportul sau prelucrarea imediate nu sunt posibile se folosesc medii de transport (ex. Carry-Blair, Hanks) sau se iau măsuri corespunzătoare conservării produsului (ex. congelare, păstrare în gheață etc);

f. Probele trebuie etichetate corect, cu toate datele necesare identificării exacte a bolnavului, date despre natura probei, momentul recoltării, diagnosticul suspectat, investigația solicitată, iar dacă este vorba de un material puternic contaminant se vor marca distinct (ex. Biorisc!)

Metode și tehnici de stabilire a diagnosticului etiologic

1. Metodele de examinare directă (numite și „tehnici rapide”, deoarece majoritatea - dar, nu toate! - oferă rezultate în aceeași zi sau în următoarea) sunt extrem de utile în cazurile în care îngrijirea clinică a pacientului depinde în mare măsură de disponibilitatea rapidă a rezultatelor de laborator.

1.1. Examenul microscopic direct al frotiurilor efectuate din diverse produse patologice sau lichide și secreții fiziologice, sub formă nativă sau colorate, are avantajul rapidității, simplității și accesibilității.

Acest examen oferă date imediate, în timp ce tehnicile de izolare pot necesita mai multe zile sau chiar săptămâni. În alte cazuri, ca în malarie sau alte parazitoze, nu se pot efectua culturi, examenul direct fiind esențial pentru diagnostic.

1.1. 1. Examenul microscopic al produsului umed, nativ (din fecale, sediment urinar, LCR, exudate, spută ș.a.) permite evidențierea unor agenți etiologici foarte diverși - bacterii, fungi, paraziți .

Rezultatele pot fi îmbunătățite prin tratarea produsului proaspăt recoltat cu diverse soluții (ex. ser fiziologic adăugat materiilor fecale pentru depistarea paraziților intestinali; hidroxid de potasiu amestecat cu scurgeri cervicale, scarificate tegumentare sau tisulare, spută pentru evidențierea fungilor; tușul de India amestecat cu LCR, urină sau exudate centrifugate permite vizualizarea capsulei mucoide a *Cryptococcus neoformans*).

Examenul microscopic în câmp întunecat este utilizat în diagnosticul sifilisului primar.

1.1.2. Microscopia electronică (x 50 000) permite detectarea unor particule virale pe baza morfologiei acestora. Fiind costisitoare și cu o sensibilitate redusă, este tot mai puțin utilizată în clinică.

1.2. Frotiurile colorate după diverse tehnici își păstrează o poziție extrem de importantă în demersul diagnosticului etiologic.

1.2.1. Colorația Gram (F 5.2.) este practică de rutină în orice laborator de bacteriologie, fiind simplă, ieftină și oferind date de mare utilitate. Metoda diferențiază microorganismele cu perete celular peptidoglicanic (gram-pozitive) de cele cu membrană externă dizolvabilă cu alcool-acetonă (gram-negative). Virtual toate probele provenite de la bolnav pot fi colorate cu această tehnică.

1.2.2. Colorația pentru dovedirea acido-alcoolorezistenței (F 5.3.) unor microbi se realizează prin tehnica Ziehl-Neelson, și varianta sa Kinyoun (se lucrează la temperatura camerei), ca și prin folosirea unor substanțe fluorochrome, de tipul auramină-rodamină. Prin aceste tehnici se pun în evidență mycobacterii, *Nocardia* sp. și unele protozoare (*Cryptosporidium* sp.).

O altă categorie de colorații pot fi folosite pentru detectarea și identificarea unor agenți infecțioși în sânge, amprente de țesuturi, celule exfoliate, secțiuni de țesuturi.

1.2.3. Colorațiile Giemsa și Wright, cunoscute bine din practica hematologică, pot fi folosite în diagnosticul malariei, pneumocistozei, toxoplasmozei, histoplasmozei ș.a.

1.2.4. Colorația Tzanck (F 5.4.) a scarificatului din veziculele cutanate poate deveni un argument important pentru infecția herpetică.

1.2.5. Diversele colorații argente sunt folosite pentru detectarea unor fungi, *T. pallidum*, *P. carinii*, *Legionella* sau a rickettsii.

1.2.5. Colorația cu acridin-oranj, mai sensibilă decât colorația Gram, este eficientă în cazul prezenței unui număr redus de germeni și chiar după administrarea de antibiotice. Se folosește pentru evidențierea unor bacterii, fungi, trichomonade. Necessită însă, existența unui microscop fluorescent.

2. Tehnicile de cultivare (hemoculturi, coproculturi, uroculturi, biliculturi, cultivarea LCR, a secreției plăgilor, a exudatului faringian, scurgerilor genitale, a cateterelor iv. etc.) urmăresc izolarea și identificarea agenților patogeni (virusuri, chlamidii, micoplasme, bacterii, fungi, paraziți).

Bacteriile (inclusiv micobacteriile și micoplasmele) și **fungii** se pot cultiva pe medii artificiale lichide sau solide.

Hemocultura este indicată ori de câte ori există motive clinice de suspiciune a unei bacteriemii. La bolnavii gravi, hemocultura poate fi singura sursă de dovedire a agentului patogen. Pentru a reuși, este necesar să se respecte cu strictețe regulile de recoltare și transport.

Descoperirea microbilor patogeni se poate face prin:

- însămânțarea sângelui pe medii de cultură lichide (diferențiat pentru aerobi și anaerobi). La adult, hemocultura standard constă în recoltarea din venele periferice a 20-30 ml de sânge egal distribuite în 2 sau 3 recipiente cu mediu de cultură.

Practica standard presupune cultivarea în atmosferă aerobă (1-2 eșantioane a 10 ml) și în condiții anaerobe (1 eșantion de 10 ml).

O diluție de 1:10 - 1:20 a sângelui în mediul de cultură



File de istorie

Un colorist mai aparte...



**Hans Christian Joachim Gram
(1853-1938)**

Bacteriolog și farmacolog danez, a descoperit, la Berlin, în 1884, o metodă (plecând de la cercetările lui Paul Ehrlich în domeniul coloranților) prin care a putut discrimina între *Streptococcus pneumoniae* și *Klebsiella pneumoniae*.

Tehnica, care îi poartă azi numele, este o metodă empirică de diferențiere a bacteriilor în două grupuri mari (gram-pozitive și gram-negative), bazată pe proprietățile chimice și fizice ale peretelui celular.

Metoda sa a fost publicată, în 1884, în revista *Friedländer der Fortschritte Medizin*

În 1891, Gram a devenit profesor de farmacologie la Universitatea din Copenhaga, unde rămâne până în 1900, când demisionează pentru a ocupa postul de profesor de medicină internă.

A fost un practicant clinician toată viața.



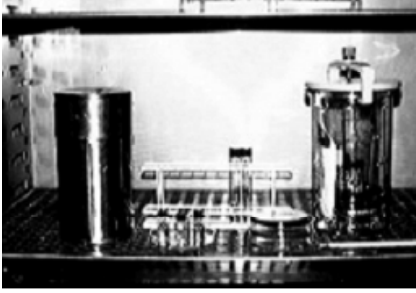
Reactualizează cunoștințele despre colorația Gram (principiu, tehnică)



Care sunt avantajele colorației Gram?

(răspuns la pg 5.9.)

F 5. 5. Cameră de lucru în anaerobioză



Probele biologice suspectate, într-o primă etapă, se incubează în condiții de anaerobioză

**Pentru reușita cultivării
microbilor anaerobi, trebuie
reținut că:**

- materialul se va recolta prin aspirație;
- locurile necolonizate în mod normal de anaerobi vor fi preferate pentru recoltare (lichidele în mod normal sterile, conținutul abceselor, aspiratul profund din plăgi, aspiratul pulmonar traheal sau percutan, aspiratul vezical suprapubian);
- examenul prealabil prin colorație Gram a probelor supuse cultivării (deoarece prelucrarea și identificarea anaerobilor solicită timp, un frotiu poate aduce clinicianului date foarte utile: când pe frotiul colorat apar germeni, dar pe culturile aerobe de rutină nu se dezvoltă colonii, suspiciunea de infecție cu anaerobi este foarte mare).



pune de-un chat!

Discutați în jurul afirmației unui infecționist francez contemporan: „Izolarea este adesea foarte dificilă și serodiagnosticul fără obiect; trebuie deci să alegi!”

lichid permite reducerea puterii bactericide intrinseci a sângelui și a concentrației de substanțe antimicrobiene la niveluri subinhibitorii. Se recoltează cel puțin 2 hemoculturi, preferabil 3, în decurs de 24 de ore la intervale de timp variabile.

- lizarea eritrocitelor și leucocitelor eliberează microbi intracelulari și are o serie de avantaje: crește procentul de izolări, scade timpul de detecție a unor agenți patogeni (ex. fungi), permite o mai bună identificare a bacteriemiilor polimicrobiene, precum și o cuantificare a microbilor în sânge. Este însă inferioară în ceea ce privește identificarea anaerobilor și oferă mai multe posibilități de contaminare a probei.

Hemoculturile pentru bruceloză, leptospiroză și infecțiile fungice sistemice necesită medii și metode speciale de incubație, de aceea în astfel de situații va fi avertizat în mod expres laboratorul.

Cultivarea microbilor anaerobi necesită condiții speciale de transport și procesare.

Cultivarea virusurilor - Particulele virale infectante se multiplică numai pe culturi celulare și pe animale de laborator.

Pentru cultivarea virusurilor se folosesc 3 tipuri de culturi celulare:

- culturi celulare primare (ex. celule de rinichi de maimuță); permit cultivarea enterovirusurilor și a myxovirusurilor

- linii de celule diploide, semicontinue (din placenta umană sau plămânul embrionar) pentru herpes virusuri sau adenovirusuri

- linii celulare continue (de origine canceroasă) pentru adenovirusuri, herpesvirusuri, v.rujeolic, VSR.

Majoritatea virusurilor interferează cu metabolismul celular ducând în final, mai lent sau mai rapid, la distrucția celulelor sau la modificări morfologice (*efect citopatogen*, ECP).

Alte virusuri (v. gripale, de ex.) realizează infecția cronică a celulelor din culturi, dar fără EPC sau modificări evidente. Ele pot fi detectate prin antigenele specifice pe care le induc în celulele infectate (fenomenul de hemadsorbție, de hemaglutinare).

Unele virusuri neinductoare de EPC, ca v. rubeolic, nu permit în schimb multiplicarea unui al doilea virus (care în mod normal induce ECP) pe cultura primară, proprietate folosită pentru diagnosticul de laborator.

Tot mai rar este folosit oul embrionar pentru cultivarea *in vitro* a unor virusuri. Este utilizat de către unele laboratoare pentru izolarea unor noi tulpini de virus gripal în vederea realizării vaccinurilor.

În prezent, animalele de laborator sunt folosite limitat: ex. șoarecele sugar pentru izolarea coxsackievirusurilor, sau, în centre de cercetare, animale mari pentru diagnosticul unor grupe speciale de virusuri sau pentru obținerea de antiseruri virale (înlocuite însă cu succes de anticorpii monoclonali).

Pentru a reuși izolarea unui virus, trebuie recoltate cele mai adecvate probe și cât mai curând de la începutul bolii. Se pot cultiva secrețiile nasofaringiene, lichidul pleural, peritoneal, pericardic sau articular, sângele, urina, fecalele, lichidul din vezicule, secrețiile conjunctivale ș.a.

Recoltarea se face în condițiile general acceptate în microbiologie, dar uneori se recurge la manopere invazive: biopsie cerebrală, cardiacă, hepatică, pulmonară, medulară.

Probele trebuie transportate și prelucrate imediat, sau se folosesc medii de transport (mediul Hanks) sau în condiții de frig.

Rickettsiile se pot izola cu dificultate, și risc pentru personalul din laborator, pe animale sau oul embrionat; obișnuit se diagnostichează prin examene serologice.

3. Evidențierea/depistarea unor structuri proprii sau a unui produs de metabolism unic, specifice microorganismului

3.1. Demonstrarea antigenelor microbiene este importantă deoarece, fiind bazată pe metode imunologice, nu presupune existența unor microbi viabili, deci se poate folosi cu succes și la bolnavii tratați anterior cu antibiotice. Numeroasele teste disponibile în prezent trebuie privite ca mijloace valoroase de diagnostic, dar care nu înlocuiesc tehnicile de rutină (de ex. cultivarea microbilor).

Contraimmunoelectroforeza (CIE) este folosită pentru detectarea antigenelor polizaharidice bacteriene în infecții severe produse de microbi încapsulați, ca *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* tip A și C. În meningitele cu această etiologie, examenul LCR prin CIE permite diagnosticul etiologic chiar dacă s-a început deja tratamentul cu antibiotice. În pneumonia pneumococică se investighează sângele și urina.

Latex aglutinarea (F.5.8.) este mai sensibilă decât CIE și foarte rapidă (câteva minute). Cele mai bune rezultate se obțin la examenul LCR, dar se pot examina și serul, urina, exudatul faringian. Metoda este foarte bună pentru detecția *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, streptococi grup B și beta-hemolitici din grupul A, *Cryptococcus neoformans*.

Coaglutinarea – folosește anticorpi atașați de tulpini de *S. aureus* bogate în proteină A, omorâte termic, care, în prezența antigenului omolog, vor aglutina vizibil. Este cel puțin la fel de sensibilă pentru *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ca și metodele precedente. Permite detectarea în urină, chiar după antibioticoterapie, a antigenelor de pneumococ și *H. influenzae* în pneumonii, sau de streptococi gr. B în septicemii.

Imunofluorescența (IF, F5.6.) -se realizează prin două tehnici: directă și indirectă. În tehnica directă, antiserul conjugat cu fluoresceină interacționează cu antigenul. Tehnica indirectă se bazează pe o incubare prealabilă a probei cu antiser specific neconjugat, urmată de adăugarea unui antiser anti-Ig conjugat cu fluoresceină.

IF necesită antiseruri de calitate, conjugat fluorescent, un microscop în imunofluorescență și un foarte bun specialist. Se pot examina diverse materiale de la bolnav: spălătură nasofaringiană, exudat faringian, sputa, lichidul pleural, sângele, țesuturile recoltate prin biopsie.

Tehnica se folosește curent pentru detectarea virusurilor respiratorii, herpes virusurilor, v. rujeolic, *B. pertusis*, legionele, unele rickettsii și chlamidii etc.

Utilizarea animalelor în laborator naște controverse...

Pro...

Este non-etic să lăsăm omul bolnav să moară sau să sufere când cercetarea biomedicală folosind animale poate să ușureze această suferință.
Este un rău necesar"



Contra...

"A omori animale într-un laborator te face insensibil la durerea și suferința altuia, erodează sentimentul de empatie pentru cei din jur, ființe umane sau nu. Mai mult, deteriorează caracterul și noblețea persoanei care participă la un asemenea act"



Care este punctul tău de vedere?

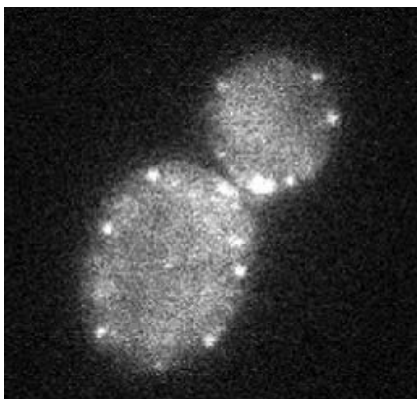


F 5.6. Microscop fluorescent

Albert H. Coons, H.J. Creech, R.N. Jones și E. Berliner folosesc pentru prima oară anticorpi fluorescenți pentru a identifica antigene de pneumococ în țesuturile umane; ei au legat o grupare fluorescentă de anticorpii antipneumococ tip III și au folosit un microscop fluorescent pentru a localiza anticorpii în secțiunile histologice.

Articolul original:

A.H. Coons, H.J. Creech, R.N. Jones, E. Berliner - Demonstration of pneumococcal antigen in tissues by use of fluorescent antibody *J. Immunol* 1942, 45, 159-70



F5.7. Proces de endocitoză vizualizat în IF
(www.shef.ac.uk)



Din cele de mai sus reiese că pentru un diagnostic corect prin IF este nevoie de reactivi de calitate și de un microscop în IF. Coons a adăugat și un al treilea. Știi care?

(răspuns la pg 5.10.)

Testele imunoenzimatică, directe sau indirecte, au ca principiu observația că anticorpii și enzima legate covalent își păstrează activitatea imunologică și, respectiv, enzimatică.

Testele imunoenzimatică sunt folosite pe scară largă pentru diagnosticul infecțiilor bacteriene (*H. influenzae*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*), virale (VSR, rotavirusuri), chlamidiale, micoplasmatică, fungice, parazitare.

Radioimunoanaliza, foarte specifică și sensibilă, dar din cauza riscului de iradiere, a fost înlocuită cu succes de EIA.

Tehnica de hibridare au ca principiu identificarea unor segmente de acid nucleic (ARN/ADN) microbial în diverse probe biologice recoltate de la bolnav. Tehnica se bazează pe legarea unor segmente de acid nucleic ale microbului cu o sondă ADN sau ARN, marcată radioactiv sau enzimatic, și apoi, confirmarea corespondenței prin microradiografie sau adăugarea substratului enzimei.

Metoda s-a dovedit eficientă în identificarea virusurilor ADN (*metoda Southern blot*), a virusurilor ARN (*metoda Northern blot*), ca și pentru o serie de alți agenți patogeni, cum ar fi: *C. trachomatis*, legionela, listeria, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*.

Tehnica dot-blot, realizând aderența directă a acizilor nucleici pe placa de nitroceluloză, permite identificarea atât a virusurilor ARN, cât și a celor ADN, într-un timp mult mai scurt.

Amplificarea lanțului polimerazic (Polymerase Chain Reaction, PCR) este o metodă foarte sensibilă întrucât o moleculă de ADN poate fi amplificată de milioane de ori și se ajunge astfel la un semnal detectabil. PCR se bazează pe detectarea primerilor polinucleotidici care flanchează secvența de detectat și necesită o ADN-polimerază unică. Reacția permite identificarea infecțiilor cu virusuri herpetice, papovavirus, parvovirus B19, retrovirus, picornavirus, virusuri hepatice B, C, D, virus gripal A, precum și o serie de alți germeni: *E. coli* enteroinvaziv, shigelle, *M. tuberculosis*, chlamidii, micoplasme, rickettsii, toxoplasma.

3.2. Depistarea unui produs de metabolism specific microorganismului

Se utilizează cromatografia gazoasă pentru decelarea acizilor grași produși de anaerobi sau se detectează toxina produsă de microorganism (ex. *Clostridium difficile*).

Testul cu Limulus - endotoxina bacililor gram-negativi produce o gelificare rapidă a lizatului de amebocite de crab marin *Limulus polyphemus*. Testul este folosit în diagnosticul septicemiilor cu astfel de germeni (rezultate fals negative la 40-65% din bolnavi); util și în diagnosticul altor infecții cu bacili gram-negativi: meningite, artrite.

4. Demonstrarea răspunsului imun al organismului față de un agent patogen - se poate face prin diverse metode serologice:

1. Reacții de aglutinare: latex-aglutinare, coaglutinare, hemaglutinare;
2. Teste de inhibiție a hemaglutinării;
3. Reacții de precipitare (precipitare în tuburi, imunodifuzie în gel, contraimmunoelectroforeza);
4. Reacția de fixare a complementului;
5. Reacții de neutralizare,
6. Tehnici de imunofluorescență (IF);

7. Reacții imunoenzimatic (EIA);
8. Radioimunoanaliza (RIA),
9. Western blot (imunoblotare, WB),
10. Test imunoblot recombinant (RIBA) ș.a.

În selectarea uneia sau altele dintre metode se va ține cont de specificitate și sensibilitate, de antigenele disponibile și de costuri.

În principiu, aplicațiile clinice ale testelor serologice sunt:

1. *Diagnosticul unei infecții acute* - Se realizează prin compararea serurilor recoltate în faza acută și în convalescență. Serul de fază acută trebuie obținut cât mai curând de la începutul bolii, iar cel de convalescent la cca. 10 zile, preferabil la 2-4 săptămâni, de la începutul bolii. Cele 2 seruri se analizează concomitent, comparativ.

Se consideră ca fiind indici de infecție acută o conversie de la seronegativ la seropozitiv sau o creștere de cel puțin patru ori a titrului între cele două seruri.

În unele infecții, când există posibilitatea determinării anticorpilor IgM (care se dezvoltă în cadrul răspunsului imun primar) se poate analiza un singur ser de fază acută (hepatită virală A, rubeola etc.)

Un singur titru mare de IgG (sau anticorpi totali) are puțină valoare diagnostică serologică deoarece este dificil de stabilit cut-off-ul credibil.

2. *Criterii pentru diagnosticul reinfecției/reactivării* - în anumite circumstanțe este important să distingem între infecția primară și reinfecție, de ex. în rubeola gravidei în primul trimestru de sarcină, primoinfecția se asociază cu un risc malformativ crescut, dar nu și re-infecția (de unde și deciziile terapeutice diferite!). În general, în reinfecții se înregistrează o creștere înaltă a titrului de anticorpi, iar IgM sunt de obicei absente/minime în reinfecții/reactivări.

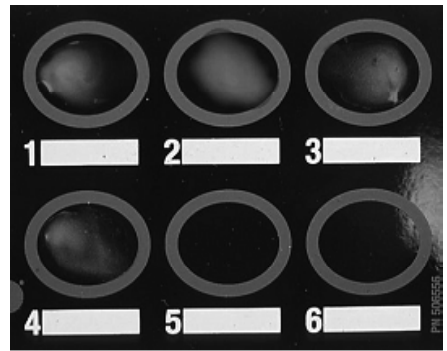
3. *Stabilirea statusului imun* al unei persoane față de un anumit microb are implicații practice deosebite. De exemplu, prezența anticorpilor anti-HBs face inutilă vaccinarea antihepatitică B, persoana fiind protejată sau, dimpotrivă, în cazul rubeolei, vaccinarea se recomandă femeilor seronegative aflate la vârsta fertilității (pentru a preveni rubeola congenitală).

Dezavantajele testelor serologice :

- Necesită timp pentru diagnostic (seruri perechi, acut și convalescent);
- Infecțiile moderate locale pot să nu inducă un răspuns umoral detectabil;
- Pot exista reacții încrucișate între antigene la microbi înrudiți cu apariția unor reacții fals pozitive;
- La gazdele cu apărare modificată, răspunsul imun umoral poate fi minim sau chiar să lipsească complet, prin alterarea producției de anticorpi;
- Recipienții de sânge sau derivate de sânge pot avea rezultate fals pozitive datorită transferului de anticorpi.

5. Alte investigații de laborator

5.1. O serie de teste biologice nespecifice (numărătoare de leucocite, formula leucocitară, VSE, proteina C reactivă, teste de evaluare a funcției diverselor organe etc.) sunt de mare utilitate și sunt folosite curent în practica



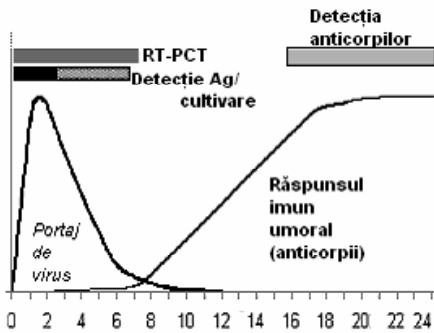
F5 8. Latex aglutinare, o tehnică rapidă, cu o bună sensibilitate și specificitate (SNI)

Tehnicile imunologice au o valoare deosebită când :

- încercările de izolare a agentului patogen au eșuat
- un anumit agent patogen nu poate fi cultivat
- laboratorul nu este înzestrat cu tehnici adecvate de izolare



Deși sunt disponibile la ora actuală numeroase tehnici imunologice, cultivarea microbilor rămâne metoda diagnostică de elecție (atunci când este posibilă!).



F 5.9. În diagnosticul etiologic, alegerea tehnicii optime ține cont și de cronologia bolii; într-o infecție virală, de ex., inițial se pot aplica tehnici imunoenzimatic (PCR, ELISA) pentru detecția ac. nucleic sau antigenului, cultivarea pe linii celulare, și, abia apoi, testele serologice în dinamică, pe probe perechi (corelat cu dinamica răspunsului imun umoral specific)

Exemple de boli infecțioase în care diagnosticul etiologic se pune prin metode serologice:

- infecții virale : gripă, enteroviroze, hepatite acute, adenoviroze, arboviroze, infecții herpetice, etc.
- leptospiroza, legioneloza, pneumonia cu *M .pneumoniae*, bruceloza, sifilisul, rickettsiozele ș.a.
- infecții fungice - candidoza sistemică, criptococoza, coccidio-momicoza ș.a.



Ce se întâmplă cu bolile parazitare ?

Valoarea examenelor serologice este redusă, din cauza naturii complexe și a multiplicității acestora; există totuși, rezultate promițătoare în: amebiază, criptosporidiază, malarie

infecțiilor. Dacă sunt caracteristice unei boli infecțioase, testele biologice nespecifice constituie un suport pentru susținerea unui diagnostic posibil. Invers, absența lor pledează împotriva bolii respective și orientează spre un diagnostic alternativ. Este extrem de utilă asocierea de anomalii nespecifice multiple (ex. în febra tifoidă se asociază tipic: leucopenia, anemia, limfopenia, VSE scăzută, GOT/GPT crescut, eritrofagocitoza).

5.2. Pentru *aprecierea integrității mecanismelor de apărare* se recurge la investigații cantitative și calitative, multe dintre acestea fiind însă apanajul cercetării științifice (v. și capitolul 13)

Evaluarea minimală cantitativă a imunității celulare include: numărătoarea limfocitelor, a subseturilor de celule T (CD3, CD4, CD8) și a celulelor NK prin citometrie de flux, iar evaluarea calitativă se bazează pe testele cutanate de hipersensibilizare întârziată și studiul in vitro a funcțiilor celulelor T, răspunsul la mitogene, răspunsul la antigene specifice.

Imunitatea umorală se apreciază prin determinarea imunoglobulinelor serice, măsurarea titrului anticorpilor serici specifici ș.a.

6. Teste cutanate de receptivitate și sensibilizare

Testele de receptivitate au ca principiu injectarea intradermică a unei cantități minime de toxină, care produce o roșeață locală intensă (reacție pozitivă) la persoanele lipsite de anticorpii specifici necesari pentru a o neutraliza. Ex. *reacția Dick* în scarlatină, *reacția Schick* în difterie.

Testele de sensibilizare se bazează pe sensibilizarea care se produce la persoanele infectate cu anumiți germeni patogeni. Prin introducerea unei cantități minime de antigen, local va apare o reacție alergică (zona de inflamație eritematoasă, chiar necroză). Ex. idr. la tuberculină, brucelină, histoplasmină.

7. Investigații paraclinice - o serie de *examinări paraclinice* (ORL, ginecologie, chirurgie, explorări imagistice diverse etc.) sunt importante pentru stabilirea diagnosticului.

Erori în utilizarea laboratorului clinic

- Să nu știi **ce și de ce** cauți, **când, cum și care** produs biologic/patologic trebuie recoltat;
- Să inițiezi tratamentul antimicrobian înainte de a recolta toate produsele biologice/patologice din care s-ar putea stabili etiologia;
- Să nu încerci, ori de câte ori este posibil, izolarea sau vizualizarea directă a agentului etiologic;
- Neconsemnarea pe biletul de însoțire a probelor a datelor complete ale bolnavului (epidemiologice, clinice, suspiciunea etiologică ș.a), cu formulări de tipul ex. „P.A, 36 ani, sânge, test ELISA”;
- Să nu recoltezi, în cazul examenelor serologice, o a doua probă (de „convalescent”);
- Să soliciți teste „serologice” din LCR, urină, lichid pleural etc.
- Să nu fi informat de către laboratorul clinic în legătură cu metoda/testul utilizat.

- Să nu cunoști sensibilitatea și specificitatea testelor de laborator utilizate;
- Să subestimezi sau să supraestimezi laboratorul clinic sau să-l substitui raționamentului clinic.



• Diagnosticul etiologic al unei boli infecțioase se bazează pe căutarea microbului cauzal în produsele patologice, umorile sau țesuturile bolnavului (diagnostic direct); identificarea și izolarea unui agent infecțios specific; evidențierea/depistarea unor structuri proprii microorganismului sau a unui produs de metabolism unic, specific microorganismului; evidențierea răspunsului imunitar al gazdei față de agentul infecțios specific (diagnostic indirect).

• Materialele biologice și produsele patologice trebuie recoltate înaintea administrării tratamentului etiologic empiric, trebuie transportate rapid și corect și porcesate cât mai curând după prelevare.

• Examenul microscopic direct al frotiurilor efectuate din diverse produse patologice sau lichide și secreții fiziologice, sub formă nativă sau colorate (Gram, Giemsa, Ziehl-Neelson, Kinyoun ș.a.), are avantajul rapidității, simplității și accesibilității.

• Tehnicile de cultivare prin care se urmărește izolarea și identificarea agenților patogeni pe medii artificiale sau pe culturi de celule, în funcție de tipul de microb, rămân standardul de aur al diagnosticului unei boli infecțioase.

• Demonstrarea antigenelor microbiene este importantă deoarece, fiind bazată pe metode imunologice (contrainmunelectroforeză, imunofluorescență, latex-aglutinare, co-aglutinare ș.a.), nu presupune existența unor microbi viabili, deci se poate folosi cu succes și la bolnavii tratați anterior cu antibiotice.

• Amplificarea lanțului polimerazic (Polymere Chain Reaction, PCR) este o metodă foarte sensibilă, bazată pe detectarea unei secvențe de ac. nucleic specifică microbului; permite identificarea infecțiilor cu virusuri herpetice, papovavirus, parvovirus B19, retrovirus, picornavirus, virusuri hepatice B, C, D, virus gripal A, precum și: *E. coli* enteroinvaziv, shigelle, *M. tuberculosis*, chlamidii, micoplasme, rickettsii, toxoplasma.

• Demonstrarea răspunsului imun al organismului față de un agent patogen constă în determinarea anticorpilor specifici și se poate face prin diverse metode serologice: reacții de aglutinare: latex-aglutinare, coaglutinare, hemaglutinare; teste de inhibiție a hema-glutinării; reacții de precipitare; RFC; reacții de neutralizare; tehnici de imunofluorescență; reacții imunoenzimatic; radioimunoanaliza (RIA); Western blot (imunoblotare, WB) ș.a.

• În cazul examenelor serologice, diagnosticul unei infecții acute se realizează prin compararea serurilor recoltate în faza acută și în convalescență. Se consideră ca fiind indicatoare de infecție acută o conversie de la seronegativ la seropozitiv sau o creștere de cel puțin patru ori a titrului între cele două seruri.



F 5.10. *Limulus polyphemus* (crabul potcoavă) - folosit mult timp pentru hrană, fertilizarea solului sau ca momeală, a trezit interesul industriei biomedicale prin conținutul de coagulen din celulele sanguine. Toxinele eliberate de microbi patogeni în sângele crabului viu declanșează a descărcare și activare masivă a coagulantului. Extractul lizat de amoebocite se folosește pentru diagnosticarea prezenței endotoxinelor microbiene.



(răspuns la întrebarea de la pg. 5.3)

Beneficiile colorației Gram

- frotiurile pot fi scanate pentru prezența sau absența leucocitelor (indicativ al infecției);

- confirmă calitatea probei recoltate de la bolnav (prezența celulelor epiteliale scuamoase este indicator al contaminării mucoasei)

- alertează personalul laboratorului asupra prezenței unor microorganisme care ar necesita medii speciale pentru izolare;

- oferă medicului informații despre agentul etiologic, permițând luarea unor decizii terapeutice raționale.



Weboteca laborator

- √ Houpijian, P., Raoult, D. - Traditional and Molecular Techniques for the Study of Emerging Bacterial Diseases: One Laboratory's Perspective? *Emerg Infect Dis* 8(2), 2002. www.medscape.com/viewarticle/424737
- √ Henrickson, K.J. - Advances in the Laboratory Diagnosis of Viral Respiratory Disease *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23(1s), S6-S10 www.medscape.com/viewarticle/468723
- √ Crowley, B. - Laboratory Diagnosis of Viral Infection, Department of Clinical Microbiology, St. James Hospital, Dublin, 2004 www.stjames.ie/
- √ World Health Organization Laboratory biosafety manual, 3rd edit., Geneva, 2004 www.who.int/csr/resources/publications/biosafety
- √ The Merck Manual of Diagnosis and Therapy - Laboratory Diagnosis of Infectious Disease, 2005 www.merck.com/mmpe
- √ University of Leeds Infectious Diseases Laboratory Diagnosis www.bmb.leeds.ac.uk/mbiology/ug/ugteach



(răspuns la întrebarea de la pg 5.6.)

Un investigator cu o acuitate vizuală deosebită



“Infecțiile sunt deseori greșit diagnosticate sau chiar deloc – din această cauză fie rămân netratate, fie sunt tratate greșit”

Prof. G. H. Cassell,
37th ICAAC, Toronto, 1997
JAMA 1997, 278, 2051-52

• Constituie erori în utilizarea laboratorului clinic: inițierea tratamentului etiologic înainte de recoltarea produselor patologice, renunțarea la încercările de izolare sau vizualizare directă a agentului etiologic, să nu recoltezi a doua probă pentru serologie, să nu conlucrezi “la caz” cu medicul de laborator, să nu cunoști sensibilitatea și specificitatea metodelor utilizate, să supra- sau subevaluezi laboratorul sau să-l substitui raționamentului clinic.



evaluează-te

1. Diagnosticul etiologic direct cuprinde:

- a). identificarea și izolarea agentului patogen b). determinarea titrului de anticopi specifici c).evidențierea unor componente specifice microorganismului d). evidențierea unui produs de metabolism specific microorganismului e) testele de receptivitate

2. Nu se încadrează în metodele indirecte de diagnostic etiologic:

- a) examenul microscopic al produsului nativ b) determinarea răspunsului în anticorpi c) demonstrarea efectului citopatogen în culturi de celule d) cultivare pe medii artificiale e). inocularea la animale de laborator

3. Stabilește corespondența între metoda de colorație (I) și microroganism (II)

- I. a). Ziehl-Neelson b). Giemsa c). Tzank d). argentică e) Gram

II. m). v. herpetice n). *M. tuberculosis* o). *Toxoplasma gondii* p). *T. pallidum* q). *S. pneumoniae*

4. Hemoculturile sunt indicate ori de câte ori.....

.....

5. Legat de diagnosticul serologic al unei infecții acute, care afirmații sunt incorecte:

- a). este indicatoare o creștere de cel puțin 2 ori a titrului de anticorpi b). se analizează concomitent serul recoltat în perioada acută a bolii și în convalescență c). un singur titru mare de IgG (sau anticorpi totali) confirmă diagnosticul d). intervalul optim între recoltările de sânge este de 14-28 zile e). un singur titru mare de IgM este suficient pentru anumite etiologii

Rezultate: ☺ ☹ ☹

Principii de diagnostic în bolile infecțioase

6



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să definească specificul demersului diagnostic în bolile infecțioase, transmisibile și contagioase;
- să descrie etapele construcției diagnosticului și particularitățile acestora în bolile infecțioase;
- să argumenteze importanța diagnosticului clinic și al celui etiologic definitiv în actul decizional terapeutic și antiepidemic;
- să cunoască opțiunile decizionale.

Probleme generale

Diagnosticul unei boli infecțioase nu constituie un scop în sine, el trebuie privit ca un mijloc practic, unic și de importanță majoră în instituirea măsurilor terapeutice adecvate fiecărui caz în parte (importanța individuală) și a măsurilor antiepidemice în colectivitate (importanță comunitară).

Din aceste considerente, derularea procesului de diagnosticare trebuie să stea sub semnul *rapidității*, care, la rândul său, depinde de *precocitatea abordării cazului*. Aceasta este legată de:

- nivelul de educație sanitară a populației (condiționează prezentarea la medic încă de la primele semne de boală, *autodeclararea*)
- nivelul de organizare și funcționare a asistenței sanitare (presupune sondarea activă a stării de sănătate a populației din teritoriu, urmărirea permanentă a situației epidemiologice, adresabilitatea și accesul populației la asistență medicală)
- nivelul de pregătire a medicului și personalului medical în problema bolilor infecțioase (cunoașterea semnelor de început a bolilor infecțioase, abilitatea de a recunoaște formele fruste, atipice ale bolilor, capacitatea de corelare cu situația epidemiologică, conștiințozitatea cu care urmărește un caz până la elucidare etc.)

Fiecare caz, trebuie abordat pe principiul urgenței:

- **medicală**, dată fiind acțiunea nocivă, adesea extrem de rapidă, a unor agenți patogeni asupra gazdei (ex. fixarea, într-un interval scurt de timp, a toxinelor microbiene pe țintele celulare duce la blocarea ireversibilă a unor procese metabolice esențiale, făcând ineficientă intervenția terapeutică, ca în difterie sau în tetanos) și a mecanismelor patogenice ale bolii (instalarea unor sindroame amenințătoare de viață în absența unei intervenții prompte: șoc endotoxinic, insuficiență respiratorie, edem cerebral etc.).

- **epidemiologic**, dat fiind potențialul mare de extindere în masa a unor boli infecțioase transmisibile, se impune instituirea imediată a unor măsuri de limitare și lichidare rapidă a bolii într-un teritoriu dat.

În aceste condiții, orice medic, indiferent de profil, trebuie să fie familiarizat cel puțin cu elementele generale de semiologie infecțioasă și conștient de implicațiile epidemiologice potențiale ale bolilor infecțioase.

Diagnosticul nu este sfârșitul, ci începutul practicii.

Martin H. Fischer

Diagnosticul este adesea ușor, adesea dificil și adesea imposibil.

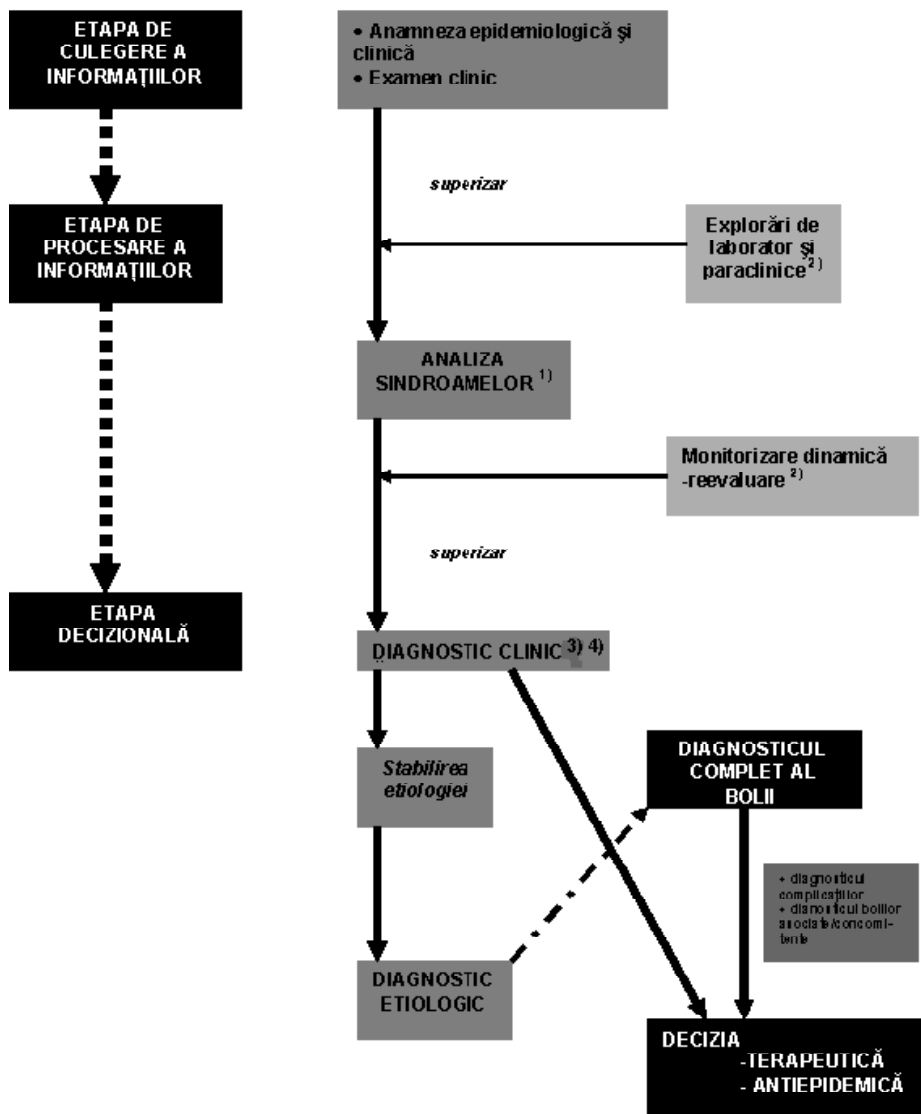
Peter Mere Latham
1878



[...*diagnosticul reflectă*] concepția completă [a medicului] privind relațiile dintre pacientul ca persoană, boala ca parte a pacientului și pacientul ca parte a lumii în care trăiește”

Thomas Addis
1948

F 6. 1. Etapele procesului de dezvoltare a diagnosticului în bolile infecțioase



1. Gruparea informațiilor culese prin anamneză și examen clinic în jurul unui criteriu clinic mai semnificativ la bolnav: febra, erupția cutanată, diareea, icterul ș.a. (criteriu de gradul I); diagnosticul se dezvoltă în continuare prin asocierea altor criterii (gr. II, III...), ex.: febră+angină+adenopatie cervicală+splenomegalie. Aceste asocieri au ca scop major "ordonarea gândirii medicului pe o cale logică, care îi va permite să-și pună în valoare pregătirea, experiența, capacitatea de analiză și sinteză".
2. În această etapă se pot practica unele investigații curente de laborator (i.e. HL, VSE, sumar de urină...) și/sau unele examene paraclinice (ex. ORL, ginecologie, chirurgie...).
3. În cadrul diagnosticului clinic se realizează individualizarea clinică, se recunosc diversele localizări ale microbilor, se stabilește existența sensibilizărilor anterioare, se caută focarele accesibile drenajului chirurgical.
4. În bolile monoetiologice infecțioase cu un tablou clinic caracteristic (ex. varicela, herpes zoster), acest diagnostic este suficient pentru instituirea tratamentului și a măsurilor antiepidemice, fără a mai solicita/aștepta confirmarea laboratorului de microbiologie.

Procesul de dezvoltare a diagnosticului unei boli infecțioase este similar celui consacrat de practica medicală, dar are unele particularități.

I. Etapa de culegere a informațiilor - începe de la primul contact cu bolnavul și se face în mod continuu până la elucidarea cazului.

Sursele de informație sunt: în primul rând, bolnavul, dar și aparținătorii (mai ales în cazul copiilor și a bolnavilor necooperanți din varii motive), prietenii, colegii de la locul de muncă, autoritățile sanitare sau, chiar, cele administrative.

Anamneza epidemiologică, istoricul bolii și examenul fizic sunt principalele căi de obținere a informațiilor și stau la îndemâna fiecărui medic.

Prin *istoricul bolii* se stabilesc: motivele pentru care s-a solicitat consultul medical, data și modul în care a început boala, fenomenele de început, evoluția acestora "la zi", eventualele investigații efectuate, tratamentele urmate și influența pe care au avut-o asupra suferinței.

În cazul bolilor infecțioase transmisibile, *ca și la cea mai mică suspiciune a unei astfel de boli*, medicul trebuie să efectueze *anamneza epidemiologică*, prin care se urmărește identificarea principalelor verigi ale procesului epidemiologic și factorii epidemiologici secundari, care pot influența, uneori decisiv, diagnosticul:

1. **Identificarea sursei de infecție:** existența unor cazuri de boală similare în familie sau în colectivitatea de unde provine bolnavul; persoanele cu care a venit în contact în intervalul de "x" zile anterior îmbolnăvirii ("x"= numărul de zile corespunzător perioadei maxime de incubație a bolii suspectate); călătoriile efectuate, în țară sau în străinătate; eventuale contacte cu animale domestice, peridomestice sau sălbatice; contacte profesionale cu bolnavi sau animale bolnave.

2. **Identificarea căilor de transmitere:** consum de alimente sau apă în comun cu alte persoane și starea de sănătate a acestora; contacte cu bolnavi cu leziuni cutaneo-mucoase; manipularea unor obiecte (lenjerie, veselă etc.) care au aparținut unor bolnavi; manipularea unor produse provenite de la animale bolnave (piei, carne, lână etc.); tratamente parenterale sau transfuzii în antecedente, contacte sexuale cu prostituate sau persoane necunoscute, deprinderi sexuale (ex. homosexualitate), hobby-uri (ex. pescuit, înot, vânătoare ș.a.); existența unor înțepături de artropode hematofage sau dacă locuiește/a călătorit în zone în care acestea există.

3. **Evaluarea stării de receptivitate:** bolile infecțioase de care a suferit; statusul vaccinal (primovaccinări și rapeluri); antibioticoprofilaxia primită (când și de ce), eventual imunoglobulinoprofilaxia.

Examenul fizic trebuie să fie complet și riguros, el fiind o sursă deosebită de informații.

În cadrul examenului, se va insista în depistarea unor semne și sindroame frecvent întâlnite în bolile infecțioase, care pot fi decisive în stabilirea diagnosticului de boală. Când anumite manifestări sugerează localizarea infecției la un anumit nivel, se va insista asupra segmentului respectiv, fără a neglija însă restul regiunilor anatomo-funcționale, care se găsesc adesea corelate.

În cazul în care se presupune o infecție sistemică (septicemie, de ex.) sau în cazul unui sindrom febril prelungit, se



F 6. 2. Mersul diagnosticului într-o boală infecțioasă



F6.1. Pictură după fresca de la Sorbonne dedicată comemorării inventării stetoscopului în 1816 (Theobald Chartan)

Un examen fizic efectuat de Laennec unui pacient cu tuberculoză: auscultația este "imediată", dar maestrul are în mână "cilindru" (așa a fost botezat inițial strămoșul stetoscopului modern), pe care l-a conceput pentru auscultația "mediată".

vor căuta atent elementele fiziopatologice definitorii: poarta de intrare, focare infecțioase profunde (i.e. în cavități naturale, care comunică cu exteriorul, și în cavități patologice produse de infecția însăși, cum ar fi abcesele profunde, subfrenice, retroperitoneale etc.).

Tot prin examenul clinic, se stabilește eventuala existență a unor *cauze favorizante infecțiilor secundare* (ex. ciroză hepatică, neoplasme, valvulopatii cardiace, proteze etc.).

Examenul macroscopic direct al produselor patologice ale bolnavului (spută, urină, fecale, puroi, vărsături, secreția plăgilor) este obligator și poate avea un rol decisiv în stabilirea diagnosticului.

II. Etapa de procesare a datelor - Simptomele

relatate spontan de către bolnav, traduse în limbaj medical, sau obținute prin chestionare activă, direcționată, coroborate cu *datele epidemiologice* și cele obținute la *examenul clinic* (prin inspecție, palpate, percuție, auscultație) constituie un material informativ extrem de important.

Acest material este prelucrat apoi de către medic (*superizare*), care selectează, analizează și grupează datele, trecând printr-un proces activ de gândire la **diagnosticul de sindrom**.

În această etapă, unele investigații de laborator *elementare* (i.e. hemoleucogramă, VSE, examenul urinii, examenul microscopic al materiilor fecale native sau colorate cu albastru de metil), ca și unele examene paraclinice (ORL, ginecologie, chirurgie etc.) aduc un supliment de date, care vor fi introduse în engramele de lucru.

Astfel, treptat, medicul va aduna în jurul unei manifestări clinice pregnante (e.g. febra, erupția cutanată, icterul, diareea etc.) alte simptome și semne (febră+ erupție cutanată, angină + adeno-splenomegalie, icter + sindrom dispeptic gastroduodenal, febră + semne de iritație meningiană + hipertensiune intracraniană). Acesta este un *diagnostic de etapă*, necesar și extrem de important în stabilirea diagnosticului final, deoarece *aduce în discuție câteva boli posibile*.

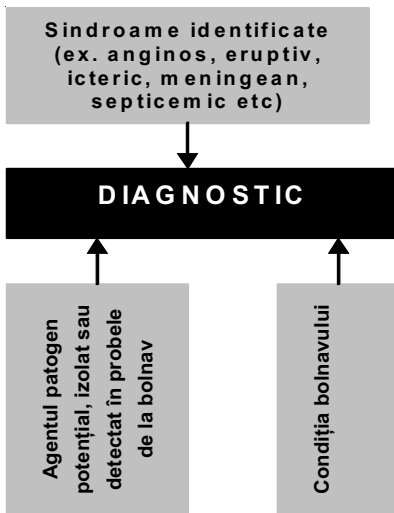
În general, este însă insuficient pentru o decizie terapeutică științifică sau pentru a solicita cele mai adecvate investigații.

În această etapă, medicul trebuie să caute existența unor dezechilibre sau condiții patologice care pot pune în pericol viața bolnavului și să instituie primele măsuri de corectare (șoc, sindrom de deshidratare, insuficiență respiratorie etc.)

III. Etapa decizională - În cadrul grupului de boli vizat, și în care s-ar putea înscrie suferința bolnavului, prin stabilirea genului proxim și a diferențelor specifice, prin raportare permanentă la cele învățate sau întâlnite anterior în practică, se ajunge la **diagnosticul clinic** (ex. angină acută, hepatită acută, pneumonie acută, meningită etc).

Diagnosticul clinic este un *diagnostic de lucru*, prezumtiv în foarte multe cazuri, care permite însă solicitarea ierarhizată a investigațiilor, instituirea unor măsuri terapeutice raționale și a unor măsuri antiepidemice combative.

Acest diagnostic trebuie prelucrat în continuare pentru stabilirea **diagnosticului etiologic**, mai ales în cazul bolilor



F 6. 2. Diagnosticul, implicat tratamentul eficient, al unei infecții depinde nu numai de izolarea agentului cauzal, ci și de stabilirea unei legături plauzibile între sindroamele identificate, condiția clinică a bolnavului și datele de laborator

infecțioase sistemice plurietiologice. În unele boli infecțioase, diagnosticul clinic coincide cu diagnosticul etiologic, este cazul bolilor monoetiologice cu expresie clinică bine definită (ex., erizipel, scarlatină, rujeolă, varicelă, herpes zooster).

În practica de zi cu zi, contrar unor păreri care circulă chiar în mediul medical, diagnosticul etiologic definitiv nu este foarte frecvent realizat. În activitatea curentă, în majoritatea cazurilor de boală infecțioasă se face mai curând un *diagnostic etiologic probabil*. Stabilirea unui diagnostic etiologic de certitudine este însă importantă din mai multe motive:

1. Pentru îngrijirea imediată corectă a bolnavului:

- oprirea continuării investigațiilor, care devin astfel inutile și costisitoare;

- instituirea unei terapii pe baze științifice;

- stabilirea unui prognostic mai realist, mai exact.

2. Contribuie la formarea profesională a medicului

3. Din punctul de vedere al medicinei preventive:

- indică ce microbi specifici sunt mai răspândiți și produc boli suficient de severe în populație pentru a lua decizia (atunci când tehnic și financiar este posibil) vaccinării acesteia;

- permite identificarea epidemiilor potențiale.

Opțiuni decizionale

După parcurgerea acestor etape, medicul se poate afla în situația de a alege între mai multe posibilități:

a. Definirea situației bolnavului pe baza datelor obținute în cadrul examinării - precizarea unui diagnostic și rezolvarea situației (instituirea măsurilor terapeutice și antiepidemice)

b. Neelucidarea cazului, dar menținerea suspiciunii, situație în care poate recurge la:

1. Reexaminarea ulterioară a bolnavului și obținerea unor date suplimentare (consult interdisciplinar, examene de laborator, lecturi de specialitate etc.);

2. Așteptarea și observarea supravegheată - mai ales când există date epidemiologice deosebite în teritoriu, dar simptomele și semnele nu sunt tipice pentru boala suspectată, spitalizarea sau ținerea sub observație la domiciliu sunt soluții foarte bune.

Este important de reținut că, în cazul bolilor infecțioase transmisibile, atitudinea față de suspect este aceeași ca și față de bolnav, până la confirmare sau infirmare.

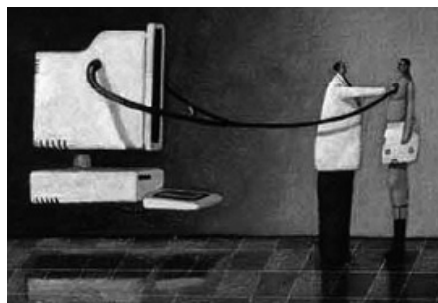
În cazul bolilor infecțioase cu mare potențial de transmitere în comunitate, un exces de diagnostic prezumtiv (de suspiciune), urmat de instituirea primelor măsuri de combatere, este mai mult decât scuzabil, este chiar recomandabil.



• Diagnosticul unei boli infecțioase, transmisibile sau contagioase, trebuie să se facă rapid și precoce, sub presiunea dublei urgențe: medicală și epidemiologică;

• Precocitatea abordării depinde de: 1. nivelul de educație sanitară a populației; 2. nivelul de organizare și funcționare a asistenței sanitare; 3. nivelul de pregătire a medicului și personalului medical în problema bolilor infecțioase;

• Demersul diagnostic pleacă de la culegerea datelor prin anamneza epidemiologică și medicală, examenul fizic, examenul



F 6.3. Diagnosticul la distanță este caracteristic vremurilor IT...



F 6.4. O cât mai bună stăpânire a tehnicilor de comunicare eficientizează anamneza epidemiologică și clinică.



pune de-un chat!

Merită o discuție despre diagnosticul la distanță și apropierea și comunicarea interumană!

Diagnosticul unei boli infecțioase se sprijină pe:



macroscopic al produselor patologice;

•În etapele următoare se elaborează etapizat, pe baze de raționament științific și coroborare a datelor clinice, biologice și paraclinice, diagnosticul de sindrom, diagnosticul clinic de boală și diagnosticul complet, definitiv;

•Diagnosticul definitiv etiologic servește îngrijirii corecte a bolnavului, deciziei antiepidemice și formării profesionale a medicului, dar nu este întotdeauna necesar sau nu poate fi tehnic realizat (situație în care decizia terapeutică se face pe baze raționale);

•Nu întotdeauna se ajunge la un diagnostic complet la primul contact cu bolnavul, situație în care observarea supravegheată, la nevoie izolarea temporară, la domiciliu sau în spital, reprezintă o atitudine de etapă justificată.



evaluează-te

1. Surse de informație la primul contact cu un bolnav cu boală transmisibilă sunt: a). anamneza epidemiologică b). investigațiile microbiologice c) istoricul bolii d). examenul fizic e). investigația imunologică.

2. Într-o suspiciune de boală transmisibilă, anamneza epidemiologică urmărește: a). identificarea agentului cauzal b). identificarea sursei c). identificarea căii de transmitere d). starea de receptivitate e). factorii epidemiologici secundari.

3. Identificarea căii de transmitere se referă la: a). manipularea obiectelor unui bolnav b). statusul vaccinal al pacientului c). identificarea antibioticoprofilaxiei d). transfuziile recente e). călătoriile recente în zone cu risc

4. Diagnosticul de sindrom: a). este un diagnostic de etapă b). limitează discuțiile la câteva boli posibile c). permite măsuri de corecție a homeostaziilor d). stă la baza deciziei terapeutice științifice e). stă la originea măsurilor antiepidemice.

5. Diagnosticul etiologic definitiv: a). permite inițierea antibioticoterapiei țintite b). trebuie stabilit în orice boală infecțioasă c). permite instituirea măsurilor antiepidemice adecvate d). contribuie la formarea profesională e). în lipsa lui nu se poate face antibioticoterapie eficientă.

Rezultate: ☺ ☹ ☒



Pentru ca un diagnostic să fie clar stabilit, trepidul argumentativ menționat mai trebuie confruntat cu diverse alte condiții, comparabile, dar totuși... diferite !

Principii de tratament in bolile infecțioase

7



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să definească obiectivele tratamentului bolilor infecțioase și mijloacele practice de realizare;
- să stăpânească noțiunile fundamentale legate de arsenalul antiinfecțios actual, incluzând elemente de farmacologie practică;
- să definească trăsăturile generale ale marilor clase de substanțe antimicrobiene;
- să enumere criteriile pe baza cărora se ia o decizie terapeutică și se alege un antibiotic;
- să aibă cunoștințele fundamentale pe baza cărora să utilizeze, empiric sau rațional, în monoterapie sau în asociere, cel puțin câte un reprezentat dintr-o clasă sau familie majoră de substanțe antimicrobiene;
- să stăpânească noțiunile de bază privind antibioticoterapia la gazde speciale;
- să expună principiile, scopurile și indicațiile antimicrobice profilaxiei;
- să acționeze asupra mecanismului patogenic al bolilor infecțioase
- să facă recomandări concrete privind îngrijirile igienico-dietetice și simptomatice;
- să înțeleagă gravitatea problemei rezistenței microbilor la antibiotice și să se poată angaja el însuși în lupta pentru limitarea fenomenului.

Tratamentul unei boli infecțioase este complex, vizând atât agentul etiologic, cât și efectele infecției asupra organismului, fiecare caz fiind abordat individualizat, raportat la starea mecanismelor de apărare și comorbiditățile asociate. În acest sens, obiectivele generale sunt:

I. Combaterea agentului etiologic:

- tratament etiologic cu antibiotice;
- tratament specific cu produse biologice (imunoglobuline, seruri imune, mai rar, vaccinuri);
- evacuarea și asanarea chirurgicală a colecțiilor purulente.

II. Restabilirea macroorganismului gazdă:

- corectarea dezechilibrelor funcționale și a sindroamelor amenințătoare de viață: insuficiența respiratorie, cardio-circulatorie, renală, hepatică, sindromul de deshidratare acută, edemul cerebral și hipertensiunea intracraniană
- tratament patogenic - antiinflamator și imunomodulator
- tratament simptomatic
- tratament de susținere și stimulare nespecifică a gazdei.

III. Asigurarea unor condiții igienico-dietetice optime.



File de istorie

Tratamentul bolilor infecțioase de-a lungul Vremii...

2000 î.Cr. – Pofțim, mănâncă rădăcina acesteia.

1000 d. Cr. – Rădăcina asta este lucrul Diavolului. Spune mai bine rugăciunea Aceasta.

1850 d. Cr. – Rugăciunea este doar o superstiție. Mai bine, bea o poțiune.

1920 d. Cr. – Poțiunea este otravă curată. Trebuie să înghiți pilulele acestea.

1945 d. Cr. – Pilulele nu au nici un efect. Ți trebuie neapărat penicilină .

1955 d. Cr. – Off... bestiile astea sunt niște mutante. Categorie, ai nevoie de tetraciclină.

1960-1999 – încă 39 de "off"-uri. Trebuie să iei Așa... Este cel mai tare Antibiotic!

2000 d. Cr. – Bestiile au învins! Pofțim, mănâncă rădăcina Aceasta.

Anonim (după - OMS, 2000)

"După 20 de ani de utilizare clinică, antibioticele au crescut durata medie a speranței de viață a omului cu zece ani, în timp ce, prin comparație, rezolvarea problemei cancerului ar contribui cu o creștere de numai doi ani"

McDermott, W. & Rogers, D.E.

Johns Hopkins Med J, 1982

"În anii '90, am ajuns în situația ca, pentru anumite infecții, să nu mai dispunem de antibiotice eficiente"

Blum, M.

FDA, division of antiinfective drug products

"Antibioticele sunt un adevărat miracol al vieții în lupta cu bacteriile ucigașe. Dar am subestimat abilitatea bacteriilor de a supraviețui. Cândva invincibil, arsenalul nostru de antibiotice și-a pierdut puterea. Ne întorcem oare la vremurile în care o zgîrietură putea fi fatală?"

Walsh, N., McManus, A.

AuBC, 1999

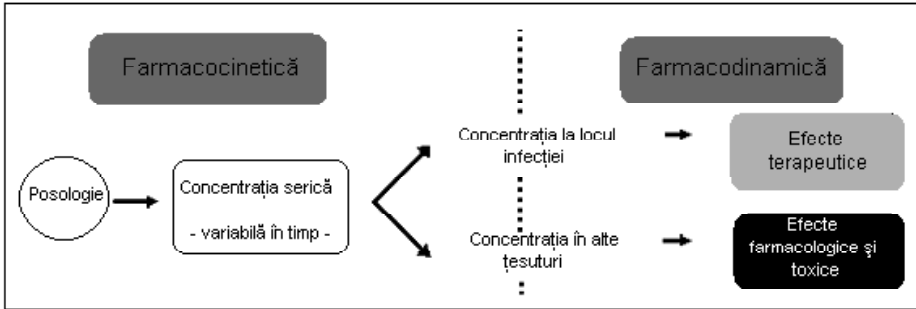


La început de curs, formulează un punct de vedere în legătură cu această problemă !
Reanalizează-l la sfârșit!

I. Combaterea agentului etiologic

Arsenalul terapeutic antiinfecțios este extrem de larg incluzând substanțe cu activitate antibacteriană, antivirală, antifungică sau antiparazitară, prezentate ca antibiotice, seruri imune, vaccinuri sau diverși imunomodulatori (v. clasificarea ATC - *anatomică, terapeutică, chimică* - a mijloacelor de luptă împotriva infecțiilor, clasa J01-J07, www.whooc.no/atcddd)

F 7.1. Relațiile dintre farmacocinetică (PK) și farmacodinamie (PD)



Date generale despre antibiotice



Dacă PK urmărește ce face organismul cu ABx, PD se ocupă de ce face ABx cu organismul.

Antibioticele (ABx) și chimioterapicele antimicrobiene sunt un grup de medicamente cu acțiune selectivă și specifică, capabile să oprească multiplicarea sau să distrugă anumite microorganisme patogene implicate în etiologia bolilor infecțioase, fără, însă, a leza celulele gazdei.

Distincția tradițională dintre ABx, ca substanțe antimicrobiene extrase din culturi de mucegaiuri, mai rar din bacterii, și chimioterapice, ca substanțe obținute prin sinteză chimică, este superfluă, din cel puțin două motive:

- în prezent, majoritatea substanțelor se pot obține prin oricare dintre metode, opțiunea fiind în primul rând o problemă economică și de eficiență,
- în practică, ambele categorii se supun aceluiași reguli și principii de administrare.

Clasificarea antibioticelor

Substanțele cu acțiune antimicrobiană se clasifică, uzual, în funcție de grupul mare de agenți asupra cărora acționează: *antibacteriene, antivirale, antifungice, antiprotozoare și antimetazoare*.

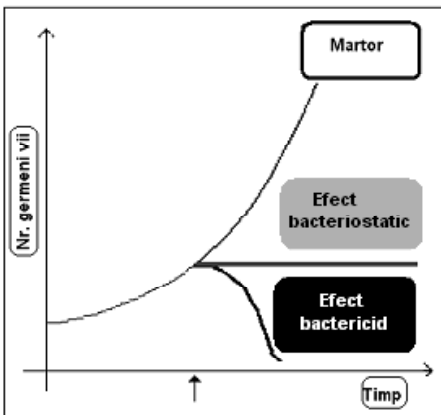
Există însă numeroase alte clasificări bazate pe diverse criterii: spectrul de acțiune, modul de acțiune, mecanismele de acțiune, dar mai ales pe structura chimică, nici una dintre ele însă, nu este perfectă.

ABx pot fi clasificate și în funcție de sensibilitatea microbilor în momentul introducerii în practica medicală.

Din acest punct de vedere se disting:

1. Antibiotice cu spectru îngust:

- de tip penicilinic, active pe coci și bacili gram-pozitivi, spirochete, leptospire (o mare parte dintre betalactamine)
- de tip streptomicinic, active pe bacili gram-negativi, coci gram-pozitivi și gram-negativi (aminoglicozidele)



F 7.2. Efectul microbicid al antibioticelor: bactericidie vs bacteriostază

2. *Antibiotice cu spectru larg*, active pe coci și bacili gram-pozitivi și gram - negativi, spirochete, leptospire, rickettsii, chlamidii, micoplasme (tetraciclina, cloramfenicolul);

3. *Antibiotice cu spectru larg și ultralarg*, cum sunt ureidopenicilinele și cefalosporinele de generația treia și a patra (cefalosporinele generației III și IV).

Spectrul antimicrobian actual este, în cele mai multe cazuri, mai restrâns decât **spectrul inițial** și variază de la colectivitate la colectivitate (mediu spitalicesc/comunitate). Îngustarea spectrului este consecința modificărilor în timp, sub presiunea unor factori diverși, a spectrului inițial. Medicul practician trebuie să se informeze periodic asupra sensibilității la ABx a diverselor bacterii patogene care circulă în unitatea/teritoriul unde lucrează.

Antibioticele de rezervă au o utilizare deliberat limitată la tratamentul unor infecții bacteriene grave până la aflarea rezultatului antibiogrammei sau/și după aceasta, când tulpina izolată este rezistentă la ABx uzuale (ex. antistafilococicele de rezervă)

În tratamentul bolilor infecțioase, pe cât este posibil, se preferă ABx cu spectru cât mai îngust, care sunt eficiente, selectează mai rar rezistențe, sunt sigure și (uneori) ieftine.

Caracteristicile farmacodinamice (PD) și farmacocinetice (PK) ale ABx au un rol important în decizia terapeutică (F 7.1.). Prezentate pe larg în manualele de farmacologie, vor fi doar trecute în revistă pentru o mai bună înțelegere a practicii antibioticoterapiei.

Farmacodinamia vizează efectele biochimice și fiziologice și mecanismele de acțiune ale ABx asupra organismului, precum și relația dintre concentrație și efect.

Modul de acțiune (F 7.2.)- Din acest punct de vedere, ABx pot fi:

- *bactericide* - produc distrugerea microbilor;
- *bacteriostatice* - opresc multiplicarea microbilor, care vor fi distruși și eliminați prin intervenția mecanismelor de apărare ale gazdei.

Antibioticele bacteriostatice sunt indicate în infecții ușoare/medii sau în bolile cu tendință spontană la vindecare.

Antibioticele bactericide sunt indicate în:

- infecții bacteriene severe și/sau generalizate (bronhopneumonii, meningite, septicemii);
- infecții bacteriene cu focare greu sterilizabile (endocardite, osteomielite, tuberculoza);
- infecții bacteriene cronice sau cu tendință la cronicizare (angiocolite, pielonefrite, metroanexite).

Mecanismele de acțiune ale ABx sunt numeroase (v. F 7.4., F 7.5.):

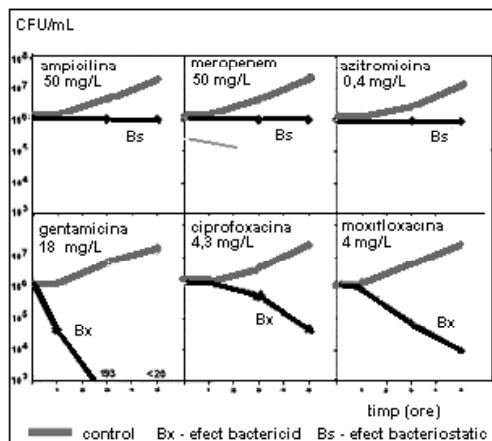
- ◆ Legarea la și inhibiția enzimelor care participă la sinteza peretelui celular (ex. peniciline, CFS);
- ◆ Alterarea permeabilității membranei celulare citoplasmatică (ex. polipeptidele);
- ◆ Interferența cu activitatea ribozomală și sinteza de proteine (ex. aminoglicozid, eritromicina, lincosamide, oxazolidinone, streptogramine, cloramfenicol, tetraciclina);
- ◆ Inhibiția sintezei de acid folic (ex. sulfamidele);
- ◆ Inhibiția sintezei acizilor nucleici (ex. rifampicina, novobiocina, trimetoprim);
- ◆ Inhibiția ADN-girazei (ex. chinolonele).

T 7.1. Exemple de ABx bacteriostatice și bactericide

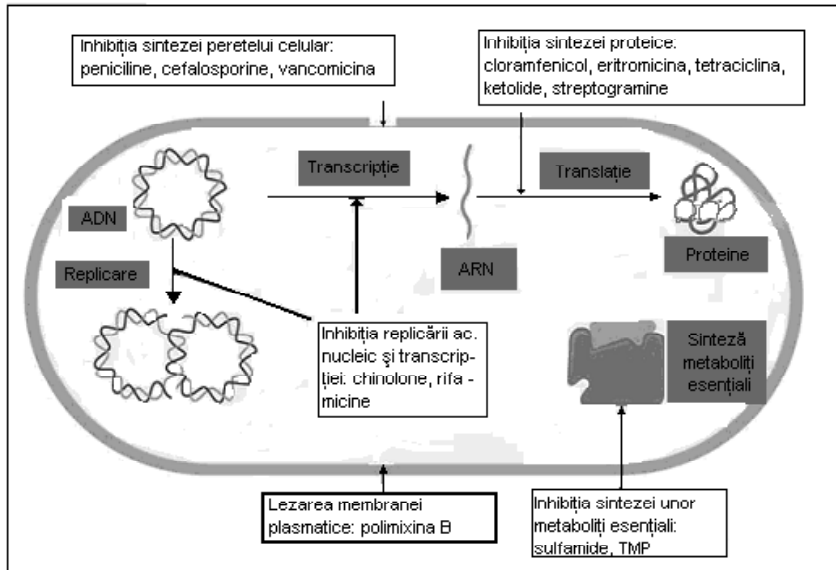
Antibiotice bactericide	Antibiotice bacteriostatice
Peniciline	Eritromicina
Cefalosporinele	Clindamicina
Vancomicina	Cloramfenicolul
Imipenem	Tetraciclina
Aminoglicozide	Sulfamidele
Fluorochinolone	
Monobactami	
Metronidazol	

F 7.3 . Efectul bactericid vs bacteriostatic.

Acțiunea a 6 antibiotice asupra creșterii *L. monocytogenes*: cu ampicilină, meropenem sau azitromicină numărul de colonii rămâne neschimbat în timp (efect bacteriostatic), în schimb, sub acțiunea gentamicinei sau a celor două fluorochinolonele se observă reducerea în timp a numărului de colonii (efect bactericid).
(După Carryn, S. et al - *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46, 2095-13)

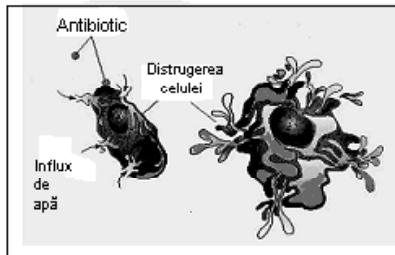


Efectul postantibiotic (EPA) se referă la capacitatea de supresie a creșterii bacteriene după întreruperea expunerii la un ABx. Beta-lactaminele, în general, au un EPA important pe microbii gram-pozitivi (carbapenemele și pe gram-negativi). Fluorochinolonele, macrolidele și aminoglicozidele, care



F 7.4. Țintele și mecanismele de acțiune ale antibioticelor (apud Pearson Edu.)

acționează prin inhibarea sintezei de proteine sau ac.nucleic, produc un EPA semnificativ în cazul bacteriilor gram-negative. Utilizarea în practica medicală a EPA este însă dificilă, deoarece există mari discrepanțe între efectele depistate *in vitro* și ceea ce se întâmplă *in vivo*.



F 7.5. Antibioticele distrug bacteriile în diferite moduri: scurtcircuitarea aportului energetic, destructurarea peretelui celular cu influx de apă (aici), interferarea sintezei proteice ș.a.

(apud EIG, www.surgeryencyclopedia.com/)

Reacțiile adverse ale ABx sunt numeroase, de intensitate și gravitate variabile, practic oricare produs având potențial capacitatea de a le produce.

Reacțiile adverse și contraindicațiile ABx trebuie cunoscute de fiecare practician care le prescrie.

Aceste efecte nedorite se pot sistematiza (cu câteva exemplificări):

● **Fenomene de intoleranță locală**, după administrare:

- orală: grețuri, vărsături, diaree, epigastralgie, gastroduodenită ulcerohemoragică (eritromicina);
- intramusculară: durere (benzilpenicilina, benzatinpenicilina, eritromicina lactobionat), inflamație, noduli, necroza, dermatită livenoidă, sindrom Hoigné (după introducerea accidentală intravenulară de benzatinpenicilină), iritație cu supraîncălzire bacteriană;
- intravenoasă: tromboflebita chimică (rolitetraciclina, amfotericina B);
- în plăgi: iritație, întârzierea cicatrizării, reacții alergice (diverse sulfamide, penicilina G);
- intrarahidian: encefalopatie convulsivantă, arahnoidită (doze mari de penicilină G);
- intraperitoneal: stop cardio-respirator (aminoglicozide);
- pe creier: convulsii (penicilina G);

● **Manifestări alergice și de hipersensibilizare**

(frecvente după peniciline, dar potențial orice ABx poate produce astfel de reacții):

- **reacții alergice imediate** (la 2-30 minute după administrare): eritem sau prurit, urticarie, angioedem, wheezing, hipotensiune sau **șoc anafilactic**;

- **reacții alergice accelerate** (la 1-72 de ore de la administrare): eritem sau prurit, urticarie, angioedem, edem laringean, wheezing, rinită;

- **reacții tardive** (la peste 3 zile): erupții cutanate, urticarie-angioedem, urticarie-artralgiei, boala serului;

- **alte reacții** (rare): anemie hemolitică imună, infiltrat pulmonar cu eozinofilie, granulocitopenie, trombocitopenie, febră medicamentoasă, vasculită alergică, eritem multiform, LED indus medicamentos.

- **Efecte toxice** la nivelul rinichiului, urechii interne, măduvei osoase, ficatului, sistemului nervos:

- **Nefrototoxicitate** - nefrita interstițială, leziuni glomerulare sau/și tubulare, insuficiență renală acută sau cronică (aminoglicozide, polimixina, cefaloridina, rifampicina);

- **Ototoxicitate** - surditate ireversibilă, parțială sau totală, sindrom vestibular, tranzitor sau definitiv (aminoglicozide, polipeptide);

- **Neurotoxicitate** - nevrite, polinevrite, encefalomielite, convulsii (izoniazida, ac. nalidixic, sulfamide, vancomicina, amfotericina B);

- **Hepatotoxicitate** - icter colestatic, mecanic, hemolitic, hipertransaminazemie, steatoză medicamentoasă, insuficiență hepatică acută (izoniazidă, ac. nalidixic, nitrofurantoin, rifampicina, sulfamide);

- **Medulotoxicitate** - anemii hemolitice și aplastice, granulopenii, trombopenii, pancitopenii (cloramfenicol, sulfamide).

- **Perturbări ecologice și biologice** (mai ales după ABx cu spectru larg sau asocieri de ABx):

- **dismicrobisme**: candidoză, enterocolită postantibiotice cu *Cl. difficile*, stafilococ, bacili gram-negativi (numeroase antibiotice);

- infecții nosocomiale;

- perturbarea sarcinii, embriopatii, efecte secundare la nou-născut.

● **Alte reacții adverse:**

Tulburări metabolice și avitaminoze:

- dismetabolisme - sindrom de malabsorbție;

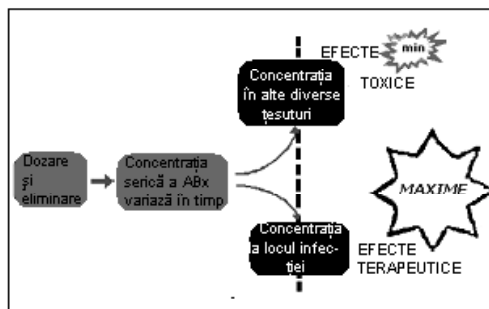
- avitaminoze - deficite de vitamine B1, B2, B12, K (ABx cu spectru larg).

Interferența imunității postinfecțioase :

- consecințe: apariția de recrudescențe, recăderi, reinfecții, cronicizarea infecției

Rezistența microbială la ABx este o problemă serioasă, în continuă expansiune la nivel mondial. Este dovedit că eficiența oricărei clase de ABx se reduce în timp prin instalarea rezistenței microbiene microbiene, care urmează aproape invariabil utilizării pe scară largă a ABx.

Rezistența clinică poate apărea prin:



F 7.6. Caracteristicile farmacodinamice ale unui ABx în relație cu efectele: terapeuice, care trebuie maximizate pe cât posibil, și toxice, care trebuie să fie minime (ideal, nule)

(apud w.a.craig)

Șocul anafilactic: o abordare practică

0. Poziție Trendelenburg ;

- dacă este posibil, garou deasupra locului de administrare a medicamentului.

1. Primul gest : administrare s.c. sau, mai bine, im, de adrenalină 0,5-1 mg, în 15 minute. Dacă este rapid accesibilă calea intravenoasă, se administrează 0,1-0,2 mg (adrenalină 1 mg diluat în 10 ml), eventual repetat tot la 10 -15 minute.

2. Umplerea patului vascular:

- abord venos și instalarea unei linii de perfuzie

- administrare de sol. salină izotonă 500 ml în 30 minute (uneori mai mult și mai rapid!)

3. Alte măsuri :

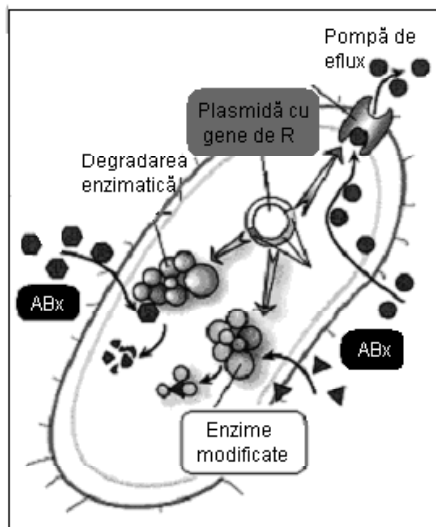
- beta-2 adrenergice- terbutalină sau salbutamol prin nebulizare sau parenteral (în dispnee necontrolată de adrenalină)

- corticoterapie: hemisuccinat de hidrocortizon, 200 mg IV, și antihistaminic H1 (după asigurarea imediată a funcțiilor vitale)

- Administrare de oxigen sistematic.

4. Transport la spital

Dacă șocul se prelungeste, se continuă umplerea patului vascular și readministrare de adrenalină



F 7.7. Mecanismele principale ale rezistenței microbiene la antibiotice: inactivare enzimatică, modificarea țintei, efluxul antibioticului - toate determinate genetic, cu transmitere plasmidică în populația bacteriană

(după G. Yim, www.bioteach.ubc.ca/Biodiversity)

T 7.2. Utilizarea abuzivă, nejustificată, în medicina umană, veterinară sau în agricultură contribuie semnificativ la extinderea fenomenului rezistenței microbiene.

Domeniu de utilizare	Tipul de utilizare	Gradul de justificare
Uman (50%)	20% Spital	20-50% administrare inutilă
	80% Comunitate	
Agricultură (50%)	20% Terapeutic	40-80% administrare îndoielnică
	80% Profilactic/stimularea creșterii	

Harrison, P.F., Lederberg, J. (eds.) - Antimicrobial resistance: issues and options. Washington, DC: National Academy Press, 1998

-selectarea unor mutante rezistente de microbi (*rezistență endogenă*)

-transferul genelor de rezistență de la alte specii, natural rezistente (*rezistența exogenă*).

Diseminarea orizontală a genelor care codifică rezistența la ABx și a clonelor microbiene rezistente are numeroase consecințe negative: creșterea morbidității și a mortalității, limitarea posibilităților terapeutice, creșterea costurilor asistenței medicale.

Mecanismele rezistenței microbiene (F 7.7.)- Aflați într-o permanentă confruntare cu acțiunea substanțelor antimicrobiene, agenții patogeni, pentru a supraviețui, și-au dezvoltat numeroase mecanisme, complexe și adesea subtile, de rezistență la ABx:

Mecanisme genetice: mutații genetice, transferul plasmidelor R între tulpini și specii diferite, mișcarea elementelor genetice (transposoni, integroni, casete genice) între plasmidii sau cromozomi în același microorganism sau într-un nou microb.

Plasmidele sunt elemente genetice extracromosomiale formate din molecule de ADN d.c. circular, autonome și autoreplicative, de care, în anumite condiții, celula se poate dispensa. Plasmidele conțin gene care codifică rezistența, virulența sau alte funcții celulare. Unele plasmidii se pot transfera între specii microbiene compatibile (difuziune orizontală) sau la descendenți (difuziune verticală).

În plus, genele plasmidice ale rezistenței la ABx pot fi cantonate în *elemente genetice mobile* (transposoni, integroni, casete genice), care se pot deplasa pe alte plasmidii sau cromozomi, uneori combinându-se cu alte gene de rezistență rezultând rezistențe simultane la mai multe ABx neînrudite.

Mecanismele biochimice includ, printre altele:

- producția de enzime inactivatoare (ex. beta-lactamaze);
- alterarea țintei antibioticului;
- reducerea transportului antibioticului și, implicit, reducerea acumulării intracelulare.

Instalarea rezistenței microbiene și extinderea fenomenului au fost asociate cu numeroși *factori de risc*:

•folosirea, adeseori abuzivă, a ABx (T 7.2.), mai ales pe perioade lungi de timp;

• utilizarea, în scop terapeutic sau profilactic, tot mai extinsă a ABx în zootehnie și agricultură (T 7.2., F 7.8, F7.9.);

• capacitatea microbilor de a realiza schimburi de material genetic;

• aspecte socio-economice care favorizează îmbolnăvirile repetate și implicit administrarea de ABx (subnutriția, suprapopularea locuințelor, lipsa locuințelor, deficiențe de ordin gospodăresc, prelungirea duratei de viață cu scăderea capacității de apărare);

• diseminarea microbilor rezistenți pe arii largi, la nivel național sau internațional (călătorii, mișcări de grupuri populaționale, conflicte armate), deficiențe în organizarea și funcționarea instituțiilor spitalicești.

• diseminarea microbilor rezistenți pe arii largi, la nivel național sau internațional (călătorii, mișcări de grupuri populaționale, conflicte armate), deficiențe în organizarea și funcționarea instituțiilor spitalicești.

Elemente de farmacocinetică a antibioticelor

Caracteristici farmacocinetice: se includ aici: absorbția ABx de la locul de administrare, distribuția și penetrarea în țesuturile și lichidele organismului, legarea de proteinele plasmatică, metabolizarea, caracteristicile de eliminare din organism (ADME; F9-11).

Absorbția reprezintă procesul prin care ABx este transferat de la locul de administrare (oral, intramuscular, intrarectal) la locul de determinare.

Biodisponibilitatea se referă la fracțiunea din doza administrată care ajunge în circulația sistemică. Unele ABx au o biodisponibilitate minimă sau nulă după administrarea orală, trebuind să fie introduse în organism pe cale parenterală (ex. aminoglicozide, polimixine ș.a.). Altele, în schimb, au o excelentă absorbție digestivă, atingând niveluri serice similare livrării parenterale (ex. rifampicina, sulfamidele, fluorochinolonele). Absorbția digestivă poate fi afectată de starea de plenitudine a stomacului (a se urma recomandările producătorului!).

Distribuția se referă la schimbul de ABx între diversele compartimente ale organismului și locul de determinare. Ca regulă generală, ABx cu un volum aparent de distribuție (VD) mic (între 0,2 și 0,6 L/kg) se vor regăsi în primul rând în lichidele extracelulare, iar ABx cu VD mai mare, în țesuturi.

Distribuția este *moderată* pentru beta-lactamine, aminoglicozide, glicopeptide și *bună* pentru macrolide, fluorochinolone, cefalosporinele G III parenterale.

Distribuția trebuie privită prin prisma schimbului de ABx între diversele compartimente ale organismului; distribuția în afara spațiului intravascular depinde de mărimea moleculei, ionizarea la PH-ul fiziologic, solubilitatea apă/lipide, gradul de legare de proteinele plasmatică. Deoarece mărimea lichidelor extracelulare variază cu vârsta (e.g. la nou-născut -40% din apa totală, adult -20%), la copii se vor produce niveluri extracelulare (i.e. intravasculare) de medicamente hidrosolubile mai mari vs. adult (ex. la nou-născut VD al sulfizoxazolului este dublu față de adult).

Legarea de proteinele plasmatică - în sânge, ABx circulă legate de proteine plasmatică: cu cât legarea este mai mare, cu atât nivelul seric de ABx este mai persistent, dar penetrația tisulară este mai lentă.

Penetrația tisulară se referă la capacitatea ABx *nelegat de proteine* de a trece barierele tisulare și celulare și a atinge concentrații terapeutice la locul infecției.

Un ABx cu un VD mic poate avea, totuși, o bună penetrație tisulară.

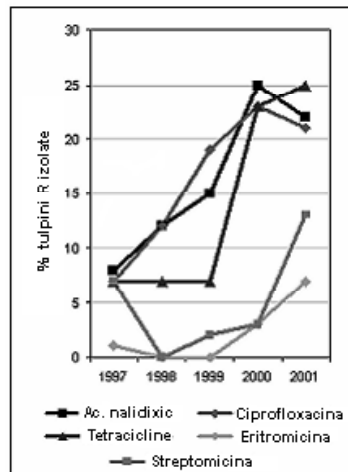
Compartimentele în care penetrația ABx se face cu dificultate sunt: creierul, LCR, osul, prostata și globul ocular.

Metabolizarea este o etapă necesară eliminării renale a ABx din organism.

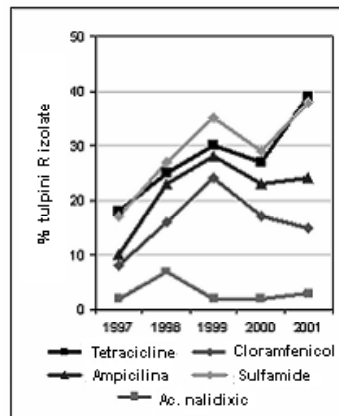
Excreția se face cel mai frecvent pe cale renală, prin filtrare glomerulară sau excreție tubulară. Calea de eliminare influențează de asemenea efectul terapeutic.

Durata de semiviață (T_{50}) a unui ABx reprezintă timpul în care concentrația plasmatică scade la jumătate (F7.13.); constanta "rată de eliminare" este panta liniei formată când se reprezintă grafic logaritmul natural al concentrației medicamentului vs timp. Ambii parametri sunt importanți când se estimează timpul de eliminare.

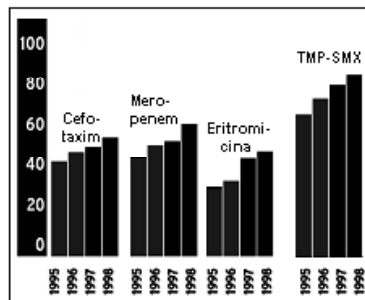
F 7.8. Creșterea spectaculoasă, în 5 ani, a tulpinilor de *Campylobacter jejuni*, respectiv de *Salomonella typhimurium* rezistente la antibioticele utilizate intens în medicina veterinară.

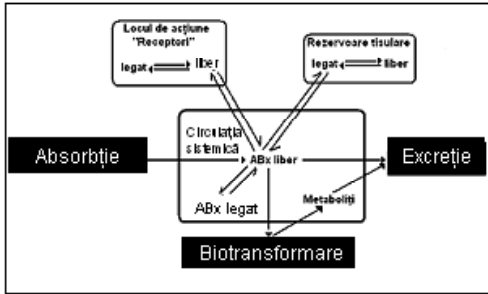


F 7.9. Trecerea tulpinilor rezistente la ABx de la animalele domestice la om este numai o problemă de timp, căci oportunitățile sunt numeroase (sursa DVI, DK 2001, 2002)

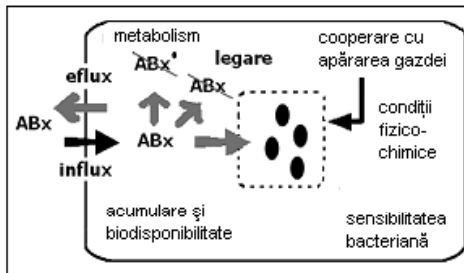


F 7.10. Creșterea continuă a ponderii tulpinilor de *S.pneumoniae* rezistente la ABx este îngrijorătoare, cu atât mai mult cu cât ea nu se limitează numai la penicilină (CDC)





F 7.11. Interrelația dintre absorbție, distribuție, legare, biotransformare și excreția unui antibiotic și concentrația sa la locurile de acțiune (după Villalobos, T.I., *Jacksonville Medicine*, 1998)



F 7.12. Factori de influență a activității intracelulare a ABx.

Echilibrul dintre influx și eflux, metabolismul și legarea determină concentrația intracelulară de ABx activ liber, capabil să-și atingă ținta (zona punctată peribacteriană sugerează că accesul ABx poate fi prevenit, și nu vreun anume fel de structură-barieră care ar include toate bacteriile intracelulare).

Activitatea antimicrobiană intracelulară este influențată de capacitatea de răspuns a bacteriei, condițiile fizico-chimice dominante la locul infecției, gradul de cooperare cu mecanismele de apărare ale gazdei.

Rezultatul final poate avea numai o corelație îndepărtată cu concentrația extracelulară actuală a ABx și chiar cu nivelul concentrației celulare. Aceasta nu înseamnă totuși că pătrunderea în celulă și concentrația intracelulară sunt irelevante pentru că în absența pătrunderii sau la niveluri joase intracelulare activitatea antibacteriană nu se produce.

(Carrin et al, *Infect Dis Clin North Am*, 2003, 17, 615)

Majoritatea medicamentelor se elimină în aproximativ $5 \times T_{50}$, în mod discontinuu, ceea ce conduce la variații importante ale concentrației ABx. Relația ABx-microb este deci dinamică, implicând atât parametrii de concentrație cât și de timp (durata expunerii la ABx, intervalul dintre perioadele de expunere).

C_{max} (**vârful seric**) = concentrația maximă de Abx care se poate obține în ser.

C_{max}/CMI = raport indicator al eficienței ABx a căror activitate bactericidă crește cu concentrația în ABx și care prezintă un EPA important și dependent de doză. Consecințe practice : administrarea unei doze suficient de mari de ABx reușește o reducere importantă a masei microbiene care se va putea menține până la următoarea administrare datorită EPA. (e.g. aminoglicozidele).

Timpul de expunere (t) reprezintă perioada de timp în care concentrația ABx se menține peste concentrația minimă inhibitorie (CMI). Raportarea $t > CMI$ determină activitatea ABx cu EPA minor sau absent, a căror efect bactericid depinde de timpul de expunere la ABx dar nu de concentrația acestuia (e.g. beta-lactaminele).

Aria de sub curbă (ASC sau AUC) măsoară cantitatea totală de ABx la care este expus organismul. Raportul ASC/CMI este un parametru determinant în activitatea ABx cu efect bactericid rapid și dependent de concentrație (F7.14.), iar EPA este dependent de doză și durata expunerii (e.g. fluorochinolone, tetracicline, azitromicina ș.a.)

În termeni reali, ASC (de la 0 la oo) reprezintă cantitatea totală de medicament absorbită în organism, indiferent de rata de absorbție. Determinarea ASC este utilă când se determină dacă două formulări ale aceleiași doze (ex. capsule vs tablete) eliberează aceeași cantitate de substanță în organism, precum și în monitorizarea tratamentului, mai ales pentru ABx toxice (ex. măsurarea concentrației plasmatice și calcularea ASC permite ajustarea administrării pentru evitarea oto- nefrotoxicității).

Dacă $t > CMI$, C_{max}/CMI și ASC_{0-24}/CMI constituie parametri capabili să previzioneze succesul clinic și microbiologic, calitățile PD ale unui antibiotic vor deveni un instrument important în procesul de selectare a moleculei antimicrobiene, dacă datele vor fi validate secvențial *in vitro*, pe modele animale și, cel mai important, pe om.

Clasificarea antibioticelor în funcție de proprietățile PK și PD - acest tip de sistematizare permite o mai bună utilizare clinică. ABx disponibile în prezent se pot grupa în 3 categorii în funcție de dependența lor predominantă față de timp ($t > CMI$), de raportul ASC_{0-24}/CMI sau de raportul ASC_{0-24}/CMI și C_{max} :

a) *ABx cu efect dependent de timp, neinfluențat practic de concentrație, și cu EPA minor ($t > CMI$):* beta-lactamine, clindamicina, oxazolidinone, macrolide, flucitozina.

Eficiențizarea acestor ABx prin maximizarea $t > CMI$, prin creșterea frecvenței de administrare a dozei unitare, de ex. (creșterea dozei unitare ar duce la un C_{max} inutil, devreme ce parametru timp de expunere nu este satisfăcut).

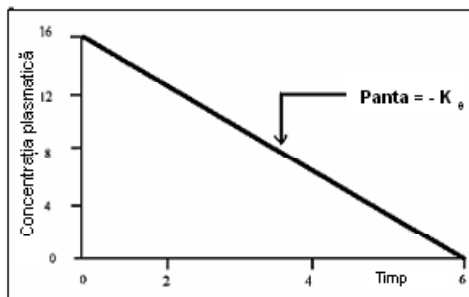
b) *ABx cu efect dependent de timp, neinfluențat practic de concentrație, dar cu EPA important (ASC_{0-24}/CMI):* glicopeptide, tetracicline, azitromicina, streptogramine, fluconazol. Eficiențizarea acestor ABx prin maximizarea cantității de ABx administrat.

c) *ABx cu efect dependent de concentrație și cu un EPA prelungit (ASC_{0-24}/CMI și C_{max}):* fluorochinolone, amino-

glicozide, ketolide, amfotericina B. Eficientizarea se poate realiza prin creșterea C_{max} și a cantității unitare administrate.

Denumirea antibioticelor. Denumirea comună internațională (DCI) se aplică tuturor ABx, indigene sau străine, și este folosită în limbajul medical curent și în lucrările științifice. DCI este formulată în limba latină. În România, acestor termeni li se aplică regulile de fonetică și ortografiere oficiale.

Denumirea comercială se referă la numele dat de firma producătoare produsului respectiv. O substanță antimicrobiană are o singură DCI, dar se poate găsi pe piața medicamentului sub diverse denumiri.



F 7.13. Timpul de înjumătățite (T_{50}) și constanta rata de eliminare: reprezentarea teoretică a logaritmului natural al concentrației ABx vs timp, după administrarea iv a unui produs cu distribuție instantanee.

(după Villalobos, 1998/ Jacksonville Medicine)

Caracterizarea pricipalelor clase de antibiotice

Beta-lactaminele

Beta-lactaminele sunt cea mai mare clasă de ABx, cu cel mai mare volum de utilizare, atât la nivel spitalicesc, cât și comunitar.

Elementul structural comun îl constituie inelul beta-lactamic, în funcție de alte structuri asociate acestuia, dezvoltându-se apoi mai multe subfamilii: peniciline (peneme), CFS (cefeme), carbapeneme și monobactami (v. T 7.3.)

Penicilinele sunt antibiotice naturale sau de semi-sinteză, provenite din sau produse de ciuperci din genul *Penicillium*. Toți reprezentanții conțin un nucleu de ac. 6-aminopenicilanic, compus dintr-un inel b-lactamic legat de un inel tiazolidinic. *Penicilinazele*, enzime produse de anumiți microbi, pot desface inelul lactamic, rezultând acid penicilinoic, care este inactiv pe bacterii (F 7.15.).

Clasificarea penicinelor în funcție de spectrul de acțiune:

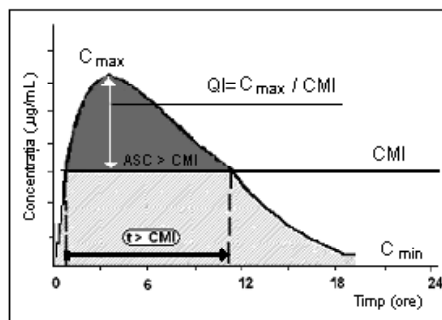
- **Peniciline naturale:** penicilina G, penicilina V, procainpenicilina, benzatinpenicilina;
- **Peniciline rezistente la penicilinază (peniciline M):** oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina;
- **Aminopeniciline (peniciline A):** ampicilina, amoxicilina;
- **Peniciline cu spectru extins:** carboxipeniciline (carbenicilina, ticarcilina, ureidopeniciline (piperacilina, mezlocilina, azlocilina).

Peniciline naturale

Reprezențai: penicilina G, penicilina V, fenoximetilpenicilina, procain-penicilina, benzatinpenicilina

Mecanism de acțiune: antibiotice bactericide, cu acțiune la nivelul unor structuri ale peretelui bacterian (peptidoglicani) al microbilor aflați în multiplicare.

S-a descoperit, la nivelul peretelui bacterian, un număr mare de *proteine care leagă penicilina* (penicillin-binding proteins, PBP). Acestea au funcție enzimatică legată de etapele târzii ale sintezei peptidoglicanului. Oricare dintre aceste etape poate fi blocată prin intervenția beta-lactaminelor. Multe din diferențele clinice dintre peniciline se datoresc acțiunii deosebite pe diverse PBP.



F 7.14. Principalii parametri farmacocinetici/ farmacodinamici

(Coeficientul inhibitor = $QI = C_{max} / CMI$; Aria de sub curbă = ASC; Timpul de menținere a unei concentrații peste CMI = $t > CMI$)

Spectrul de activitate al penicinelor cuprinde: coci gram-pozitivi (*S. pneumoniae*, *S.pyogenes* (grup A), streptococi viridans, *S. aureus* penicilinosensibili), germeni aerobi gram-negativi (*N. meningitidis*, unii gonococi), anaerobi (*Clostridium* sp., *Fusobacterium* sp.).

Subfamilia	Membri	DCI
Peniciline (peneme)	Peniciline G și V Peniciline A Peniciline M Carboxipeniciline Ureidopeniciline Inhibitori de betalactamaze	Penicilina G-V benzatin benzilpenicilina Ampicilina și derivate, amoxicilina Oxacilina, cloxacilina ... Ticarcilina... Mezlocilina, piperacilina Ac.clavulanic, tazobactam, sulbactam
CFS (cefeme)	Generația I (CFG I) Generația II (CFG II) Generația III (CFG III) Generația IV (CFHIV)	Cefalotin, cefalexina, cefaclor, cefapirina, cefadroxil, cefatrizina, cefradina ... Cefamandola, cefuroxim-axetil, cefoxitina, cefotetan... Inj: cefotaxima, ceftriaxona, sufsulodina, cefepima, cefoperazona... Orale: cefixima, cefpodoxima-proxetil, cefotiam-hexetil Cefpirom, cefpiramida
Carbapeneme	Carbapeneme	Imipenem-cilastatin, meropenem, ertapenem
Monobactami	Monobactami	Aztreonam

În general, penicilinele naturale sunt **inactive** pe bacili gram-negativi, aerobi și anaerobi, micoplasme, chlamidii, rickettsii

Rezistența microbială față de penicilinele naturale se realizează în principal prin producție de betalactamaze (*penicilinaze*; F 7.15). Numărul pneumococilor rezistenți este în continuă creștere în toată lumea.

Proprietăți PK - Penicilina G practic nu se absoarbe oral. Realizează un VD larg cu concentrație adecvată în majoritatea lichidelor și țesuturilor organismului. Penetranța în LCR, în absența inflamației, este însă slabă, dar, în prezența acesteia, se realizează niveluri eficiente terapeutice.

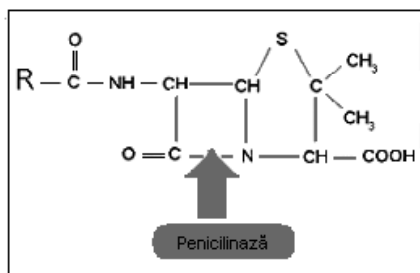
Majoritatea dozei de penicilină se elimină rapid prin rinichi, în primul rând prin excreție tubulară. T50 - 0,5 ore, este prelungit în insuficiența renală sau în administrarea concomitentă de probenecid, care blochează parțial secreția tubulară de penicilină.

Reacțiile adverse la peniciline sunt numeroase, dar frecvența lor este, în realitate, extrem de variabilă. Alergia la penicilină și reacțiile de hipersensibilizare sunt cele mai frecvente (5-7% din populație afirmă ca este alergică la penicilină). Alergia se poate manifesta numai ca febră medicamentoasă sau ca hiperezinofilie.

O persoana alergică la o penicilină trebuie considerată ca fiind alergică la toate beta-lactamitele. Trebuie menționat că 10% din persoanele alergice la penicilină, mai ales cele care au avut reacții imediate, sunt alergice și la cefalosporine.

Nefrita interstițială apare rar la penicilina G. În cazul unor doze excesive, cu niveluri foarte crescute în ser și în LCR, se pot produce convulsii.

Aplicații clinice - *Penicilina G* (benzilpenicilina), sub formă de săruri de sodiu sau potasiu, se administrează intramuscular sau intravenos. Dozele terapeutice variază în limite foarte largi (la adult, între 1,6 MU/zi - 24MU/zi, la copil -



F 7.15. Locul de acțiune al penicilinazei: inelul beta-lactamic, antibioticul degradat pierde activitatea antimicrobială.

50000-300 000 ui/kg/zi, în funcție de gravitatea infecției). În unele meningite severe, cu germeni sensibili, se poate administra intrarahidian.

Procain-penicilina G este o penicilină depozit, care are o absorbție prelungită, datorită procainei asociate (dar și un risc dublu de alergizare).

Penicilina V se poate administra oral fiind rezistentă la aciditatea gastrică și având o absorbție acceptabilă. Este o alternativă acceptabilă în infecțiile ușoare/medii cu germeni sensibili. Asociată cu penicilina G, are un efect de tip probenecid.

Utilitate clinică: terapeutic - angine streptococice, angina Vincent necomplicată, scarlatină, erizipel, gangrenă gazoasă sau bacteriemie cu *Clostridium perfringens*, sindroame poststreptococice majore, actinomicoză, leptospiroză, lues (peniciline retard); profilaxia erizipelului recidivant, a infecțiilor cu pneumococ la splenectomizați sau în asplenie funcționale, a scarlatinei (la contacti) și a RAA.

Peniciline rezistente la penicilinază (Peniciline M)

Reprezentanți: meticilina, oxacilina, cloxacilina, nafcilina...

Apariția tulpinilor de *S.aureus* rezistente la penicilina G și congenerile sale a condus cercetările științifice spre descoperirea unei peniciline rezistente la penicilinaze.

Biochimic, aceste antibiotice diferă de precedentele prin structura lanțului lateral atașat nucleului beta-lactamic comun.

Mecanism de acțiune - sunt bactericide, interferând cu sinteza peretelui bacterian.

Spectru de activitate. Ca medicamente de primă opțiune sunt recomandate în toate infecțiile cu *S. aureus* și *S. epidemidis* rezistente la penicilină, dacă bolnavul nu este alergic. În cazul în care tulpina de stafilococ este dovedită ca sensibilă la penicilina G, aceasta va fi folosită ca medicament de primă intenție (spectru îngust, activitate *in vitro* de 5 ori mai puternică, preț mai redus).

Toate produsele din această clasă sunt inactice pe stafilococii rezistenți la meticilină (MRSA).

Penicilinele rezistente la penicilinază sunt active și pe alți microbi, cum ar fi *S. pneumoniae* sau *S. pyogenes*, dar CMI pentru acești agenți patogeni sunt mult mai mari în comparație cu penicilina.

În cazul unor infecții asociate (stafilococ rezistent la penicilină și pneumococ sau streptococ grup A) poate fi folosită o penicilină rezistentă la penicilinază.

Acești produși nu sunt activi pe germenii gram-negativi aerobi, și au o acțiune slabă/absentă pe anaerobi.

Rezistența microbiană- În ultimii ani s-au descris, stafilococii meticilin/ multiplu rezistenți, cu precădere la bolnavi cu spitalizări prelungite și tratamente anterioare cu antibiotice. Aceste tulpini sunt rezistente la penicilinele naturale și de sinteză, dar multe sunt rezistente și la cefalosporine, aminoglicozide sau clindamicină. În aceste cazuri se recomandă vancomicina.

S.aureus tolerant se caracterizează printr-o CMB de 8-100 de ori mai mare decât CMI. În cazul infecțiilor cu astfel de tulpini se recomandă asocierea unui al doilea antibiotic la penicilina semisintetică (un aminoglicozid, de ex.).



Cartea din mână

J	Penicilina G
♠	- inhibă sinteza peretelui celular bacterian prin legare de PBP
	- bactericidă
Q	Penicilina G
♠	Spectru antimicrobian: coci și bacili gram (+), coci gram (-), spirochete, leptospire
	- incidența pneumococilor penicilino-R este în creștere
K	Penicilina G
♠	- pătrunderea în LCR este bună în prezența inflamației
	-probenecidul prelungeste excreția renală



Care sunt cele mai frecvente reacții adverse la penicilina G ?



(Verifică-te întorcând cartea la pag 7.14)



File de istorie

Penicilina:

Un premiu Nobel ... pe din trei!
1945



Sir Alexander Fleming
(1881 – 1955)



Ernst Boris Chain
(1906- 1979)



Sir Howard Walter Florey
(1898-1968)

Penicilina, descoperită de Fleming și produsă industrial de Florey și Chain, reprezintă primul ABx adevărat: o substanță produsă de un microorganism, care, în cantități foarte mici, inhibă sau omoară alte microorganisme.

Viziunea Descoperitorului:

« Până la urmă se va ajunge ca, în loc să elimine infecția, penicilina să învețe microbii să-i reziste, iar aceștia să fie transmiși de la o persoană la alta până vor întâlni una căreia-i vor provoca o pneumonie sau o septicemie pe care penicilina nu o va putea vindeca »

Al. Fleming, New York Times, 1945



S-a încetățenit mitul descoperirii întâmplătoare a penicilinei de către un Fleming dezordonat în laborator.
Ce știi despre această descoperire?

(v. pg. 7.48.)

Proprietăți PK - Majoritatea dozei absorbite este excretată nemodificată prin rinichi, în primul rând prin secreție tubulară, și un procent redus prin bilă. Oxacilina este inactivată în principal prin mecanisme extrarenale. Oxacilina și nafcilina au un clearance hepatic important. Volumul de distribuție este mic, iar legarea de proteine este mare.

Reacții adverse - După administrarea orală, pot apare semne de suferință gastrointestinală moderată (vărsături, dureri abdominale, scaune modificate). Ocazional, pot apărea alterări ale testelor hepatice și granulocitopenie reversibilă. Reacțiile alergice sunt similare celor la peniciline.

Aplicații clinice - La adult, oxacilina se administrează în infecții moderate în doză de 4-6 g/zi, iar în infecții severe 9 - 12 g/zi, intravenos, în subdoze la 4-6 ore. La copil, doza medie este de 100-200 mg/kg/zi.

Prođușii cu administrare orală sunt indicați în infecții medii cu stafilococi rezistenți la penicilină. Oxacilina și nafcilina realizează niveluri serice mai joase comparativ cu alți agenți. Se preferă cloxacilina sau dicloxacilina.

Utilitate clinică: infecții sistemice cu stafilococi meticilino-sensibili (bacteriemii, sepsis, stafilococia malignă a feței, osteomielite, artrite).

Reacțiile adverse constau în manifestări alergice, similare altor peniciline, hepatită în cazul administrărilor intravenoase prelungite, disfuncții hepatice, nefrită interstițială (rar).

Alte produse:

Nafcilina - avantaje: o mai bună penetranță în lichidul cefalorahidian, mai ales în prezența pleocitozei

- dezavantaje: nu se recomandă la nou-născut și sugarii mici.

Meticilina se evită la adult din cauza nefritei interstițiale pe care o induce frecvent, dar care apare rar la nou-născuți.

Peniciline A (Aminopeniciline)

Reprezentanți: ampicilina, amoxicilina, amoxicilină-ac.clavulanic, ampicilină-sulbactam

Structura chimică - Aminopenicilinele diferă de penicilinele naturale prin prezența unui grup amino în poziția alfa a inelului beta-lactamic, care le crește capacitatea de penetrare prin membrana externă a microbilor gram-negativi. Prototipul clasei este ampicilina.

Mecanism de acțiune - similar penicinelor (dar acționând și la nivelul membranei externe a unor bacili gram-negativi)

Spectru de activitate - Ampicilina și amoxicilina sunt produși de semisinteză, care cuprind în spectrul lor, pe lângă germenii sensibili la penicilina G, și alți microbi. *Dacă un germen este sensibil la penicilină, aceasta se va prefera, dat fiind spectrul îngust și prețul mai redus.*

În spectrul ampicilinei sunt cuprinse specii microbiene sensibile (>90% din tulpini) precum: streptococi grup A, B, C, F, G și non-grupabili, pneumococi penicilino-sensibili, *Listeria monocitogenes*, *C. diphteriae*, meningococi, *B. pertussis*, specii de clostridii, actinomicete, leptospire și spirochete, *Borrelia*, *Salmonella typhi* și alte specii de salmonele, shigelle. Sunt natural rezistente: corinebacteriile, majoritatea tulpinilor de *Klebsiella* sp., *E.coli* sp., *Pseudomonas* sp., *Enterobacter* ș.a.

Rezistența microbială - Rezistența stafilococilor și a enterococilor este rezultatul producției de beta-lactamaze, iar a pneumococilor, a alterării țintelor celulare. Rezistența salmonelilor și a shigelelor este mediată plasmidic.

Proprietăți PK - Nivelurile serice de ampicilină după administrarea intramusculară sunt dependente de doză. Amoxicilina are o absorbție digestivă mai bună și un T50 mai lung comparativ cu ampicilina. Difuziunea extracelulară, este bună în bilă și, în doze mari (parenteral), în LCR. Eliminarea se face predominant renal (formă activă).

Reacții adverse - Tulburările de tranzit, grețurile, vărsăturile apar frecvent după administrarea orală, dar în general nu reclamă întreruperea tratamentului. Au fost asociate însă, uneori, cu colita pseudomembranoasă cu *C. difficile*.

Pot apărea, de asemenea, variate reacții alergice mai ales cutanate, în special la bolnavii cu viroze intercurate.

Aplicații clinice - Ampicilina se poate administra:

- intravenos, la adult - 4-12 g/zi în funcție de severitatea și sediul infecției; la copil, doza medie variază între 100-200 mg/kg/zi, chiar mai mult în meningite cu *H. influenzae*. Administrarea intramusculară este o alternativă bună.

- oral - doza medie este de 250-500 mg tot la 6 ore, eventual asociat cu probenecid (50 - 100 mg/kg/zi la copil).

Amoxicilina se administrează oral în doză de 250-500 mg tot la 8 ore la adult, 20-40 mg/kg/zi la copil, în 3 prize.

Utilitate clinică – *curativ probabilistic*: pneumonia cu pneumococ; exacerbarea BPCO; meningite cu germeni/tulpini susceptibile: *L. monocytogenes*, meningococ, pneumococ; endocardite cu streptococi D sau enterococ; boala Lyme, infecții cu *Pasteurella multocida*; suspiciunea de listerioză la gravidă; infecții stomatologice;

- *curativ pe bază de dovezi microbiologice*: angina streptococică, infecția cu *H. pylori*, ITU cu germeni sensibili;

- *profilactic* - endocardita bacteriană (anterior intervențiilor stomatologice).

Asocieri de aminopeniciline cu inhibitori de beta-lactamaze. Inhibitorii de beta-lactamaze (**ac. clavulanic, sulbactam, tazobactam**) au structuri asemănătoare penicinelor (F 7.16.) și se comportă ca molecule "sinucigașe", împiedicând distrugerea aminopenicilinei de către proteazele bacteriene printr-un mecanism de inhibiție competitivă.

Amoxicilin/clavulanat (Augmentin) - prin combinarea moleculei de amoxicilină cu ac. clavulanic s-a obținut un produs eficient și pe germenii producători de penicilinază (e.g. *S. aureus*, *H. influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*).

Doza uzuală este de 625 mg amoxicilină/125 mg clavulanat, de 2 ori pe zi la adult și 20-40 mg/kg/zi pentru amoxicilină, la copil. Dozele se pot crește până la 2,2 g la 12 ore.

Ampicilina/sulbactam a fost folosită cu succes în tratamentul infecțiilor bacteriene mixte: infecții intra-abdominale, din sfera genitală, infecții ale țesuturilor moi și ale oaselor.

Peniciline cu spectru extins (carboxi- și ureido-peniciline)

Reprezentanți: carbenicilina, ticarcilina (carboxipeniciline), mezlocilina, piperacilina (ureidopeniciline).

Structura chimică Carboxipenicilinele conțin acid carboxilic în poziția alfa a lanțului lateral al nucleului penicilinic, iar



Cartea din mână

8 Oxacilina

♠ Spectru antimicrobian: stafilococi penicilin-R, pneumococi, streptococi grup A (CMI > penicilina)

- absorbție digestivă bună, volum de distribuție mic

9 Oxacilina

♠ - rezistențe: stafilococii meticilino-R(MRSA)

♣ - reacții adverse: digestive (oral), hepatocitoliză, granulocitopenie, reacții alergice (încrucșate cu alte peniciline)

10 Oxacilina

♠ -indicații: infecții cu stafilococi M-sensibili (bacteriemii, septicemii, osteo-articulare, stafilococia malignă a feței etc.)

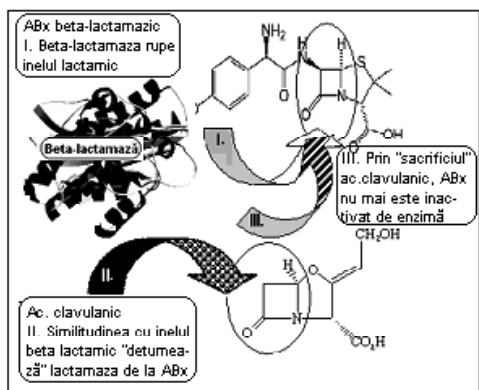
- adult: 4 - 6 g/zi - inf. medii 9-12 g/zi - inf. severe, în 4-6 subdoze



Din ce familie de ABx face parte oxacilina, prin ce mecanism acționează și cu ce efect antimicrobian ?

(Verifică-te întorcând cartea la pg 7.24.)





F 7.16. Similitudinea structurală dintre ac. clavulanic și inelul beta-lactamic al amoxicilinei (încercuite), deturnează beta-lactamaza microbiană de la ABx spre molecula "sinucigașă": enzima se epuizează, iar ABx rămâne integru și activ.

Cartea din mână de la pg 7.11.

A

♠

Reacțiile adverse cel mai frecvent sunt suferințele alergice, inclusiv șocul anafilactic și fenomene tip boala serului

Penicilina G

- cca 5-7% din populația generală afirmă că este alergică la penicilină

- la alergici se optează pentru antibiotice din alte clase

♥

V

ureidopenicilinele conțin un grup bazic. Ticarcilina este un analog de carboxipenicilină.

Mecanism de acțiune: interferarea producției de peptidoglican, urmată de inhibiția sintezei peretelui bacterian.

Spectru de activitate. Aceste antibiotice au un spectru de acțiune similar penicinelor și aminopenicinelor, dar sunt active și pe Enterobacteriaceae, incluzând tulpini de *E. coli*, *M. morgani*, specii de *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*. Activitatea anti-pseudomonas este variabilă de la produs la produs, cea mai activă fiind *piperacilina*, în timp ce asocierea ticarcilina cu aminoglicozide are efect sinergic.

Rezistența germenilor gram-pozitivi este legată de producția de beta-lactamaze (care poate fi depășită prin asocierea acestor molecule cu ac. clavulanic, sulbactam, tazobactam). Speciile de *Pseudomonas* rezistă prin producție de beta-lactamaze, prin scăderea permeabilității membranei externe, posibil și prin alterarea PBP.

Proprietăți PK - În general, aceste ABx au o penetranță tisulară bună, dar pătrunderea în LCR este minimă. Biodisponibilitatea după administrarea orală este neglijabilă (cu excepția carbenicilinei), de aceea se utilizează parenteral. Distribuția principală este în spațiul extracelular, iar eliminarea se face la nivel renal.

Reacții adverse: reacții alergice, eozinofilie, creșterea enzimelor hepatice, disfuncții trombocitare, prelungirea timpului de sângerare. S-au raportat cazuri de colită pseudomembranoasă.

Aplicații clinice - *Carbenicilina* este folosită în infecții cu *P. aeruginosa* (mai ales în asociere cu aminoglicozide) și cu specii de *Proteus*.

La adult, în infecții sistemice extrarenale se administrează 4-5 g tot la 4 ore. Doza uzuală la copil este 600 mg/kg/zi, divizată în 6 subdoze, la 4 ore.

Produsul oral (*Geocilina*) este folosit în infecții urinare.

Ticarcilina este similară carbenicilinei, dar necesită doze mai mici (adult și copii, 200-300 mg/kg/zi).

Combinăția *ticarcilina/ac. clavulanic* (*Timentin*) este activă pe bacterii secretoare de beta-lactamază (stafilococi, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus*, *Shigelle*, *H. influenzae*, unele tulpini de *P. aeruginosa*).

Mezlocilina este foarte asemănătoare carbenicilinei și ticarcilinei, deși *in vitro* este mai activă pe bacilii gram-negativi (ex. *K. pneumoniae*). În infecții severe, se administrează 200- 300 mg/kg/zi.

Piperacilina (Piperacilină / tazobactam - Tazocin) are o activitate remarcabilă pe *K. pneumoniae* și *P. aeruginosa*. Se administrează, la adult, în infecții severe, 3-4 g tot la 4-6 ore (12-24 g/zi), iar la copil 200-300 mg/kg/zi.

Utilitate clinică: carboxipenicilinele sunt rezervate tratamentului, în spital, a infecțiilor severe cu germeni sensibili, în asociere cu aminoglicozide; ureidopenicilinele sunt utilizate țintit (antibiogramă), mai ales în infecții cu localizare abdominală, pelvină, pleuropulmonară, ORL, precum și în profilactic în chirurgia colorectală și ginecologică

Monobactami

Reprezentanți: aztreonam.

Structura chimică - Sunt ABx cu structură beta-lactamică monociclică. Conțin acid 3-amino-monobactamic cu numeroase

substituții la nivelul lanțurilor laterale, ceea ce le conferă stabilitate față de beta-lactamaze și un spectru îngust de activitate.

Mecanism de acțiune - Efectul bactericid este realizat prin inhibiția sintezei de mucopeptide de la nivelul peretelui celular. Au afinitate mare pentru PBP3 de la nivelul bacteriilor gram-negative.

Spectru de acțiune - *Aztreonam* este foarte activ pe bacteriile gram-negative aerobe, printre care: *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Ps. aeruginosa*.

Rezistența microbiană se realizează prin acțiunea unor enzime care împiedică accesul antibioticului la PBP și/sau prin alterarea permeabilității membranei celulare.

Aplicații clinice: se administrează im/iv, la adult, 3-8 g/zi, subdivizat în 3 prize la 8 ore interval.

Utilitate clinică - infecții cu gram-negativi, respiratorii, urinare, intra-abdominale, osteo-articulare, bacteriemii.

Carbapeneme

Reprezentanți: imipenem-cilastatin, meropenem, ertapenem.

Structura chimică - Sunt antibiotice beta-lactamice, dar inelul lactamic a suferit unele modificări.

Mecanism de acțiune - inhibă sinteza peretelui bacterian prin alterarea producției de peptidoglican în urma legării de una sau mai multe PBP implicate în transpeptidarea finală a acestuia.

Spectru de activitate - sunt active pe majoritatea coccilor gram-pozitivi, inclusiv stafilococii producători de penicilază și pe enterococi. Au acțiune puternică pe numeroși bacili gram-negativi, inclusiv cei rezistenți la CFS III, precum și pe bacterii anaerobe.

Rezistența la imipenem implică mecanisme variate: ex. alterarea PBP-urilor, scăderea permeabilității membranei externe, eflux activ ș.a. (F 7.17.).

Aplicații clinice: *Imipenemul* este unul dintre cele mai puternice antibiotice, utilizat în combinație cu *cilastatinul* (inhibitor specific și reversibil al dihidropeptidazelor renale, inactivatoare ale imipenemului administrat singur). Este indicat în infecții severe intraabdominale (chiar în monoterapie), urinare, osteo-articulare, pulmonare, obstetricale și ginecologice etc.

Ertapenemul are o activitate antimicrobiană comparabilă cu asocierea ceftriaxonă plus metronidazol. Este indicat în infecții intraabdominale cu *E. coli*, clostridii, peptostreptococi sau *Bacteroides* sp; infecții complicate tegumentare și de părți moi; pneumonia comunitară cu pneumococi (tulpini sensibile la penicilină), *H. influenzae* (tulpini beta-lactamazo-negative) sau *M. catarrhalis*, infecții urinare, inclusiv pielonefrite cu *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, infecții pelvine acute și post-chirurgie ginecologică. Se administrează 1 g x 1/zi, 7-14 zile (im, respectiv iv).

Cefalosporinele

Pe plan mondial, cefalosporinele (CFS), după ce au câștigat, doar în două decenii, primul loc între antibioticele prescrise în spitale (30-50% din toate antiinfecțioasele), în ultimii ani înregistrează un declin (în favoarea fluorochinolonei și macrolidelor, în primul rând, v. F 7.18).

La suficient timp de la lansarea pe piață, se pot pune în balanță avantajele și dezavantajele acestor antibiotice.



Cartea din mânecă

7 Amoxicilina

- ◆ - antibiotic lactamic
- subfamilia aminopeniciline
- inhibă sinteza peretelui celular bacterian
- bactericidă

7 Amoxicilina

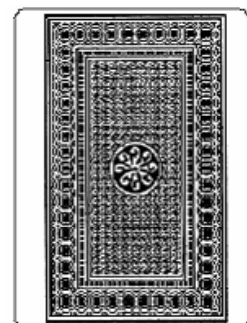
- ◆ - activă pe gram (+) și unii gram (-), neproducători de beta-lactamaze
- absorbție digestivă bună
- T 50 > ampicilina

Amoxicilina

- ◆ - doze mai mici și la intervale mai mari decât ampicilina
- reacții alergice încrucișate cu penicilinele

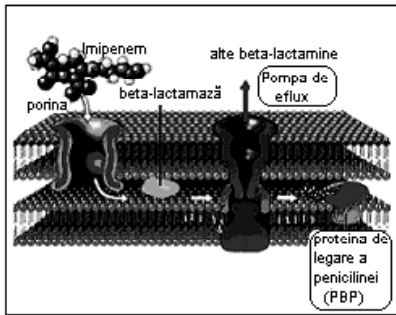


Prin asocierea cu o moleculă "sinucigașă", se dezvoltă proprietăți noi. Ce moleculă, ce proprietăți, ce produs?



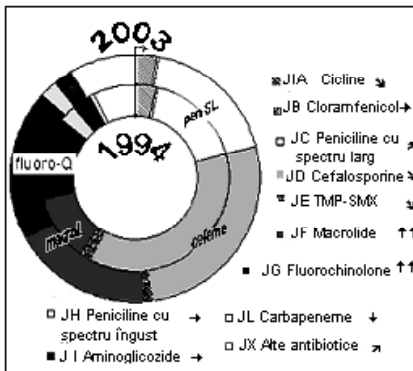
(Verifică-te întorcând cartea la pg 7.18.)

F 7.17. Mecanismul de acțiune al imipenemului asupra bacteriilor gram-negative: interferarea sintezei peretelui celular



(după: rit.edu/~japfaa)

Rezistența la imipenem se instalează greu, implicând variate mecanisme, uneori asociate la același microb: scăderea permeabilității membranei celulare, scăderea afinității PBP, intervenția cefalosporinazelor, efluxul activ.



F 7.18. Dinamica vânzărilor de antibiotice într-un deceniu (1994-2003); creșteri semnificative a utilizării macrolidelor (și înruditele), fluoro-chinolonele, precum și a lactamelor cu spectru larg, concomitent cu restrângerea prescripțiilor de CFS carbapeneme și tetraciclone. (Sursa: IMS World Reviews, 2004)



Încearcă să găsești explicații pentru aceste modificări

Avantaje: - sunt bactericide, prin acțiune la nivelul sintezei peretelui celular

- sunt active pe *S. aureus* producător de penicilinază, mai ales cefalosporinele din generația I;

- spectru larg de activitate: numeroase bacterii gram-pozitive și gram-negative;

- au un indice terapeutic înalt, având puține efecte secundare, sunt bine tolerate și cu mai puține reacții alergice comparativ cu penicilinele.

Dezavantaje: - penetranță slabă în lichidul cefalorahidian, cu excepția unor produși din generațiile II și III (CFS II, CFS III);

- activitate nulă sau foarte redusă pe enterococi, listerii și *Pseudomonas* (excepție antipseudomonas: ceftazidim);

- excesiva nefrotoxicitate când sunt asociate cu aminoglicozide;

- sunt scumpe.

Dintre numeroasele produse existente pe piață, reprezentanții principali ai celor patru generații de CFS sunt prezentați în T 7.4.

Structura chimică - CFS sunt derivați semisintetici dintr-un produs antibacterian (*cefalosporin C*) al unei ciuperci, *Cephalosporium acremonium*. Sunt înrudite farmacologic cu penicilinele, având un inel beta-lactamic ca structură majoră.

Mecanism de acțiune - CFS sunt bactericide, acționând prin inhibiția sintezei mucopeptidelor peretelui celular bacterian.

Spectru de activitate - Există diferențe de spectru între generații. Astfel, CFS I au o acțiune bună pe o gamă largă de bacterii gram-pozitive, inclusiv stafilococii producători de penicilinază, dar nu și cei meti-R. CFS II au o mai mare stabilitate față de acțiunea lactamazelor bacteriilor gram-negative și o acțiune sporită pe multe enterobacteriacee și pe *H. influenzae*. CFS III au o acțiune mai puternică față de numeroase bacterii gram-negative, dar mai slabă pe cele gram-pozitive (comparativ cu CFS I). CFS IV combină activitatea foarte bună pe bacteriile gram-negative cu cea asupra germinilor gram-pozitivi.

Până în prezent, nici o cefalosporină nu este activă pe enterococi sau pe *L. monocytogenes*.

Proprietăți PK - Puținele CFS cu administrare orală au o excelentă biodisponibilitate. Au o penetranță tisulară foarte bună, dar numai câteva produse (CFS III) asigură concentrații eficiente în LCR. Eliminarea se face prin filtrare glomerulară și excreție tubulară activă. CFS III au o excreție biliară semnificativă. Timpul de înjumătățire, legarea de proteine și volumul de distribuție variază mult de la un produs la altul, în consecință vor varia mult dozele și intervalul dintre ele.

Reacții adverse - Oricare dintre CFS poate produce anafilaxie, mai ales în cazul persoanelor care au în antecedente reacții imediate de hipersensibilizare la alte CFS sau la peniciline. În cazul CFS orale, hipereozinofilia este frecvent întâlnită. De asemenea, testul Coombs direct pozitiv, însă numai rareori au fost asociate cu anemie hemolitică (la bolnavii cu siclemie sau cu leucemie mielocitară - ceftriaxonă) sau descris diverse modificări hematologice și alterări tranzitorii ale testelor hepatice.

Datorită structurii chimice, unele CFS (cefamandolă, cefoperazonă) pot induce fenomene hemoragipare prin hipopro-

trombinemie sau reacții tip disulfiram (Antabuse), în cazul consumului concomitent de alcool.

Aplicații clinice

Generația I - Dintre CFS, produsele din prima generație au cea mai bună activitate pe bacterii gram-pozitive. Formele injectabile sunt indicate în tratamentul infecțiilor sistemice. CFS I orale au rare indicații de primă intenție în practica de ambulator și nu se justifică decât în situații în care se suspicionează implicarea unor tulpini rezistente la peniciline și aminopeniciline. Constituie alternative pentru infecțiile cu gram-pozitivi, mai ales cu stafilococi secretori de penicilinază, precum angine, exacerbarea bronșitelor cronice și în tratamentul unor infecțiilor urinare.

T 7.4. Principalii reprezentanți ai generațiilor de cefalosporine

Generația I	Generația II	Generația III	Generația IV
Cefalexina [■]	Cefotetan	Cefixim [■]	Cefepim
Cefazolina	Cefamandola	Cefpodoxim proxetil [■]	Cefpirom
Cefalotina	Cefonicid	Cefoperazona	
Cefapirina	Cefproxil [■]	Cefotaxim	
Cefadroxil [■]	Cefuroxim	Ceftazidim	
Cefradina [■]	Cefuroxim-axetil [■]	Moxalactam	
Cefaclor [■]	Cefoxitin	Ceftriaxona	
Cefatrizim [■]		Ceftibuten [■]	
		Cefodzim	
		Cefsulodina	

Generația II este activă pe germeni sensibili la penicilină, oxacilină, ampicilină, aminoglicozide și metronidazol, dar există diferențe între membrii săi. Toate sunt active pe *H.influenzae*, dar numai cefoxitinul este activ pe *B.fragilis*. Au o activitate antistafilococică mai redusă vs CFS I.

Sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu microbi sensibili din sfera ORL (angine, otite, sinuzite), în episoadele de acutizare a BPCO, unele infecții cutanate, și constituie alternative eficiente în tratamentul infecțiilor extrameningiene cu *H. influenzae*.

Generația III are o mai mare rezistență la degradarea beta-lactamazelor, și membrii săi sunt substanțial mai activi pe tulpini selectate de bacterii gram-negative. Unele au o bună activitate pe piocianici.

Sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu enterobacterii gram-negative care nu răspund la CFS timpurii sau la penicilinele cu spectru larg. Ceftazidimul este activ pe *Ps. aeruginosa* (în asociere cu aminoglicozide). De asemenea, pot fi folosite în tratamentul meningitelor cu bacili gram-negativi, atât la adult cât și la copil (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim).

Cefalosporinele din **generația a IV-A** sunt o soluție terapeutică pentru infecțiile nosocomiale moderate sau severe, asigurând o acoperire largă de germeni.

Cefalosporinele parenterale se administrează în primul rând intravenos, din cauza nivelurilor serice mari cerute de tratamentul infecțiilor sistemice. Producții cu T50 lung (ceftriaxona) se pot administra intramuscular în astfel de situații.

Produsele cu administrare orală realizează niveluri serice ridicate numai tranzitor, de aceea folosirea lor în infecții cu bacili

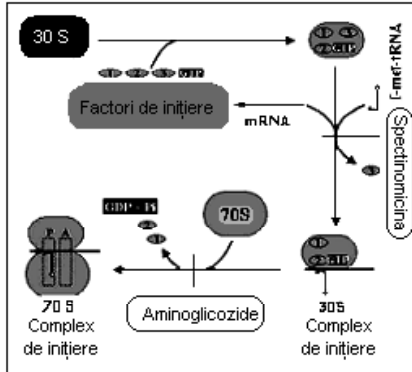
■ orale

Numeroase alte CFS se aflau, în 2007, în pragul intrării pe piață, chiar dacă nu au fost încă încadrate într-o anumită generație:

- Cefaclomezine • Cefaloram • Cefaparole • Cefcanel • Cefedrolor • Cefempidone • Cefetizole • Cefivitril • Cefmatilen • Cefmepidium • Cefovecin • Cefoxazole • Cefrotil • Cefsumide • Ceftioxide • Ceftobiprole • Ceftobiprole • Cefuracetime...



Documentează-te în legătură cu soarta lor.



F 7.19. Antibiotice cu efecte asupra sintezei proteice (I): aminoglicozide și spectinomicina. Aminoglicozidele (streptomycină, kanamicină, gentamicină, tobramicină, amikacină ș.a.), ABx care se leagă de subunitatea ribosomală 30S, inhibând sinteza proteică vitală pentru microb, sunt bactericide.

(apud pathmicro.med.sc.edu/mayer)

Spectinomicina, are o structură asemănătoare aminoglicozidelor, dar nu produce citirea eronată a mARN-ului, ci interferează reversibil interacțiunea dintre mARN și ribozomul 30S, și este bacteriostatică.

gram-negativi este limitată la infecțiile urinare. Pot fi însă eficiente în tratamentul infecțiilor respiratorii sau ale țesuturilor moi cu bacterii gram-pozitive.

Aminociclitoli: aminoglicozide și spectinomicina

Reprezentanți: streptomycină, kanamicină, tobramicină, amikacină, gentamicină, netilmicină, sisomicină, neomicină, paromomicină ș.a.

Structura chimică - Aminoglicozidele sunt derivați naturali sau de semisinteză din specii de *Streptomyces* sau *Micromonospora*. În structura lor intră unul sau două aminozaharide legate printr-o punte glicozidică de un aminociclitol central. Lanțurile laterale fac diferența de activitate între diversele aminoglicozide.

Mecanism de acțiune - Aminoglicozidelor pătrund peretele celular și membrana citoplasmatică și se leagă de ribozomii 30S bacterieni, inducând o citire greșită a mARN-ului, ceea ce duce la sinteza de proteine anormale și nefuncționale, cu moartea bacteriei (F7.19.).

Aminoglicozidele sunt bactericide, cu efect rapid și intens, dependent de concentrație, dar independent de inoculum; EPA este intens.

Spectrul de activitate cuprinde o varietate de microbi gram-pozitivi și gram-negativi, aerobi și facultativ anaerobi. Importanța lor clinică rezidă în primul rând din acțiunea pe enterobacteriile gram-negative și pe *P. aeruginosa*. Sunt rezistenți natural: streptococii, enterococii, bacteriile strict anaerobe, chlamidiile, micoplazmele și rickettsiile. Din cauza rezistenței dobândite, care este multifactorială, sensibilitatea unor bacterii este imprevizibilă în absența antibiogramii, în primul rând pentru stafilococii meti-R (excepție *S. aureus*, cu majoritatea tulpinilor sensibile la gentamicină), enterobacteriile secretoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL), *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*. Amikacină, kanamicină și streptomycină au activitate față de micobacterii.

Rezistența se realizează prin mecanisme multiple: scăderea permeabilității peretelui celular pentru antibiotic, alterarea locurilor de legare pe ribozomi sau, cel mai frecvent, inactivare enzimatică cu mecanism plasmidic.

Proprietăți PK - Aminoglicozidele sunt bine distribuite în majoritatea țesuturilor, dar concentrațiile de aici sunt inferioare celor plasmatiche (excepție structurile pleuro-pulmonare și cavitatea peritoneală). Nu pătrund în LCR, chiar în prezența inflamației (cu excepția nou-născutului). Nu se absorb din tubul digestiv. Se elimină nemodificate prin urină. Modificarea dozelor este necesară în prezența alterării funcției renale, chiar dacă este minimă. La nou-născut și la neutropenici VAD este crescut.

Reacții adverse - Dintre toate antibioticele folosite în practică, aminoglicozidele au cel mai redus raport între nivelul de eficiență terapeutică și pragul toxic. Sunt afectate, în primul rând, perechea a opta de nervi cranieni și rinichiul.

Kanamicină și derivații săi, amikacină și tobramicină, afectează componenta auditivă a nervului VIII, în timp ce gentamicină și streptomycină afectează componenta vestibulară.

În timpul tratamentului trebuie monitorizată funcția renală, deoarece pot apărea disfuncții ale acesteia, mai ales la vârstnici. Funcția renală revine, complet sau parțial, la normal după întreruperea tratamentului.

Există formule și nomograme pentru calcularea dozelor de aminoglicozide pe baza greutateii corporale și funcției renale. Determinarea nivelurilor serice de aminoglicozid, după prima zi de tratament și apoi periodic, este cel mai bun ghid în conducerea terapiei.

Aplicații clinice: administrarea aminoglicozidelor trebuie restrânsă la tratamentul infecțiilor severe cu bacili gram-negativi rezistenți la alte antibiotice. Nu se folosesc în monoterapie, ci asociate cu alte antibiotice în infecții severe (se respectă indicațiile asocierii de antibiotice!).

Spectinomnicina este un aminociclitol, dar nu un aminoglicozid adevărat. Este indicată în infecția gonococică necomplicată (2g în doză unică) sau diseminată (4g/zi, 3 zile), mai ales în cazul gonococilor producători de penicilinază.

Deoarece nici un aminoglicozid nu se absoarbe semnificativ după administrare orală, iar resorbția musculară este variabilă, curent se administrează numai intravenos (perfuzii lente, de minim 30 minute).

Neomicina (50-100 mg/kg) și kanamicina (100-150 mg/kg) se pot administra oral pentru efectul local asupra bacteriilor facultative intestinale.

Macrolide, ketolide, lincosamide și streptogramine

Reprezentanți

Macrolide: inel lactonic cu lanțuri laterale cu 14C - claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina; cu C15 - azitromicina; cu C16 - josmicina, spiramicina...

Ketolide: telitromicina

Lincosamide: clindamicina, lincomicina

Streptogramine (sinergistine) : quinupristin-dalfopristin

Deși deosebite sub aspectul structurii chimice, eritromicina (macrolid), clindamicina și lincomicina (lincosamide) posedă numeroase proprietăți comune: mecanisme de acțiune și de rezistență, activitate antimicrobiană, farmacologie.

Eritromicina este un antibiotic considerat *sigur*, dar există puține situații clinice în care este considerat antibiotic de primă intenție.

Structura chimică - Macrolidele, derivate din specii de *Streptomyces*, conțin un inel lactonic complex cu lanțuri laterale de dizaharide, în funcție de care se disting macrolidele cu lanțuri C14, C15 sau C16.

Mecanism de acțiune - Molecula de antibiotic se leagă reversibil pe subunitatea ribosomală 50S, cu blocarea transpeptidării și/sau translocării, ceea ce duce la alterarea sintezei proteice.

Macrolidele sunt de regulă bacteriostatice; unele însă pot fi bactericide în concentrații mari și pe un inoculum redus.

Spectrul de activitate cuprinde streptococi, stafilococi meti-S, bacterii intracelulare (micoplasme, chlamidii, rickettsii, *Legionella*, *Treponema*); inconstant sensibile sunt *Haemophilus*

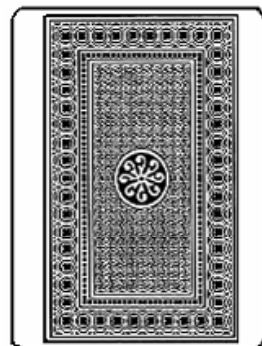


Cartea din mână

A	Cefalexina
♣	- absorbție digestivă foarte bună
	- distribuție largă; legare de proteine redusă
	- excreție renală nemetabolizată
	- T 50 - 1h
♠	K
	Cefalexina
♣	- spectru de acțiune:
	I-a opțiune: <i>Klebsiella</i>
	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> ; a II-a :
	stafilococi meti-S; streptococi
	gr. A, D, C, D, O; cocci gram + anaerobi
	- infecții ORL, osoase, respiratorii, prostatice, urinare cutanate
♠	K
♠	Reacții adverse: bine tolerat; rareori - eozinofilie
	- permisă în arcină și alăptare
	- adult: 250-500mgx4/zi
♠	K
♠	



Cărei clase ABx aparține cefalexina, prin ce mecanism acționează, ce efect antimicrobian are?



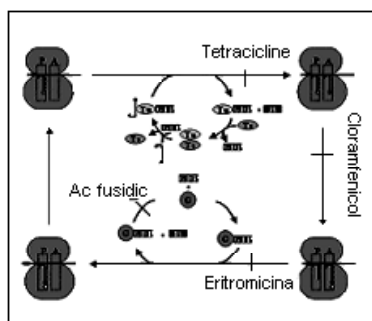
(Verifică-te întorcând cartea la pg. 7.25)

sp, pneumococii (50% R!), enterococii.

Majoritatea enterobacteriilor, MRSA, *Pseudomonas* sp, *Bacteroides fragilis* sunt natural rezistenți la macrolide (excepție claritromicina, activă pe unii bacili gram-negativi).

Aminoglicozid	Adult - doza/zi	Copil - doza/zi
Amikacina	15 mg/kg	15 mg/kg
Kanamicina	15 mg/kg	15-30 mg/kg
Gentamicina	3-5 mg/kg	3-7,5 mg/kg/
Netilmicina	4-6,5 mg/kg	6-7,5 mg/kg
Tobramicina	3 mg/kg	3-5 mg/kg
Spectinomicina	2 g x1/doză unică, im (infecția gonococică)	

T 7.5. Dozele uzuale ale principalelor aminoglicozide



T 7. 20. Antibiotice cu efecte asupra sintezei proteice (II): macrolide, tetraciline, cloramfenicol

Tetracilinele (tetraciclina, doxiciclina ș.a.) se leagă ireversibil de ribosomul 30S și inhibă fixarea tARN pe acceptor (ribosomul 70S).

Cloramfenicolul, ca și lincomicina și clindamicina, se leagă de ribosomul 50S, inhibând activitatea peptidil-transferazei, în vreme ce macrolidele inhibă traslocarea.

Toate sunt bacteriostatice și au un spectru de activitate antimicrobiană larg.

Ac. fusicidic se leagă de factorul de elongație G (FE-G) împiedicând eliberarea acestuia din complexul cu GDP; activ pe cocii gram-pozitivi

Azitromicina are o acțiune foarte bună pe specii de *Haemophilus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.

Spiramicina, claritromicina și azitromicina sunt active pe *Toxoplasma gondii*, ultimele două acționând și pe micobacterii non-tuberculoase (ex. *M. avium*, *M. marinum*).

Proprietăți PK – Macrolidele se absorb bine după administrarea orală și au o largă distribuție în țesuturi. Realizează concentrații tisulare bune, și foarte bune în macrofage și neutrofile. Majoritatea cantității de ABx este inactivată în ficat și este excretată prin bilă, foarte puțin urinar (nu necesită reducerea dozei în insuficiența renală). T_{50} este variabilă pentru diversele macrolide; lung pentru azitromicină, permite administrarea zilnică în doză unică. Difuziunea în substanța nervoasă și LCR este mediocră.

Reacțiile adverse sunt reduse. După administrare orală pot apare tulburări gastrointestinale. Hepatita colestatică a fost raportată numai după tratamentul cu eritromicină estolat. Este precaut ca în insuficiența hepatică, eritromicina să fie evitată sau să se ajusteze doza.

Aplicații clinice de elecție:

Eritromicina: pneumonia cu *M.pneumoniae*, infecția cu *Legionella pneumophila*, pneumonia cu *Ch. trachomatis*, tratamentul și profilaxia tusei convulsive, difteria și starea de purtător de bacil difteric, infecțiile cu specii de *Campylobacter*. Eritromicina este, de asemenea, o alternativă la persoanele alergice la penicilină în cazul infecțiilor respiratorii superioare cu streptococi grup A, pneumonia pneumococică, profilaxia reumatismului articular acut, profilaxia endocarditei bacteriene în cazul intervențiilor dentare.

Dozele orale, la adult sunt de 250-500 mg tot la 6 ore, iar la copil se recomandă 30-50 mg/kg/zi. Administrarea intravenoasă este asociată frecvent cu tromboflebite, dacă nu se respectă diluția corespunzătoare a dozei și perfuzarea lentă.

Claritromicina, bacteriostatică sau bactericidă, are un spectru de acțiune mai larg decât eritromicina, este indicată și în infecții cu diverse specii de micobacterii atipice, toxoplasmoză, shigeloză, salmoneloză, campylobacterioză, *H. pylori*. Doza zilnică la adult: 0,5-1,5 g/zi.

Azitromicina are un spectru de acțiune similar eritromicinei, dar este mai activă pe *H. influenzae*, gonococi,

M. catarrhalis, *Campylobacter* sp., *Chlamydia trachomatis*.
Se administrează în doză unică, zilnică, 0,250-1 g/zi.



Cartea din mână

Ketolide

Reprezentanți: telitromicina, cetricomicina

Antibiotice semisintetice, aparținând grupului macrolide (derivate din eritromicină prin substituirea cladinozei cu un grup keto și atașarea unui grup carbamat la inelul lactonic).

Mecanism de acțiune: inhibiția sintezei proteice prin legarea în 2 locuri pe ribozomul bacterian.

Elemente PK: după administrarea orală, biodisponibilitate de cca 60%, neinfluențată de alimentație; C_{max} la 1 oră și T_{50} - cca 10 ore. Metabolizare hepatică și eliminare pe căi multiple (excreție neschimbată intestinală, biliară, renală). Concentrează bine în fagocite unde prezintă activitate față de patogenii respiratori intracelulari.

Reacții adverse: gastrointestinale ușoare, creșterea transaminazelor hepatice, prelungirea intervalului QT.

Interacțiuni medicamentoase potențial numeroase, fiind inhibitor și substrat pentru izoenzima 3A4 a CYP450.

Spectru de activitate: *S. aureus* (meti- și eritromicino-sensibili), *S. pneumoniae* (inclusiv tulpini multi-rezistente [MDRSP=PRSP și tulpini cu R la 2 sau mai multe dintre: peniciline, CFS II, macrolide, tetraciline, TMP/SMX]), *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Indicații: aprobată de FDA pentru tratamentul la adult a pneumoniei comunitare, exacerbarea bronșitei cronice, sinuzita maxilară acută, telitromicina se administrează 800 mg (2 tb a 400 mg) x1/zi. Nu necesită ajustări de doză la vârstnici, bolnavi cu insuficiență renală ușoară/medie sau insuficiență hepatică.

Lincosamidele se leagă pe aceleași locuri ribo-somale ca și eritromicina și cloramfenicolul, cu care pot intra în competiție, interferând cu etapele timpurii ale sintezei proteice.

Prin proprietățile sale superioare, clindamicina a înlocuit virtual lincomicina.

Clindamicina poate fi bactericidă sau bacteriostatică, în funcție de specia bacteriană, mărimea dozei infectante, concentrația de antibiotic atinsă.

Proprietăți PK -se absoarbe bine din tractul digestiv, are o distribuție largă în lichidele și în țesuturile organismului (nu, însă, și în LCR !) și este metabolizată în primul rând în ficat.

Reacții adverse: colita pseudomembranoasă, rare reacții alergice, hepatotoxicitate moderată.

Aplicații clinice - Este considerată de mulți autori ca ABx de elecție în infecțiile cu *B. fragilis*. Poate fi folosit ca o alternativă la bolnavii alergici la peniciline și CFS în infecțiile cu coci gram-pozitivi. Deoarece penetrează foarte bine în țesutul osos, este utilă în tratamentul osteomielitei cu germeni sensibili.

Doze și căi de administrare - Pe cale orală, la adult se administrează 1,2-1,8g/zi, iar la copil 10-25 mg/kg/zi, în subdoze la 6 ore. În infecțiile severe, la adult se administrează intravenos 600 mg de 4 ori pe zi (la copil, 10-40 mg/kg/zi).

7 Cefuroxima

◆ - cefalosporină de generația a II-a

- inhibă sinteza peretelui celular bacterian, legare de PBP

- bactericidă

8 Cefuroxima

◆ ◆ L

- spectru, opțiuni: b. gram (-) aerobi: *E. coli*, *Citrobacter*, *P. mirabilis*; coci gram (-) aerobi (*M. catarrhalis*); coci gram (+): stafilococi meti-S, streptococi gr A, B, C, D, G); gram (+) anaerobi; nocardia; borrelia

10 Cefuroxima

◆ - absorbție orală - 50%

- distribuție largă; legre de proteine plasmatice < 50%

- excretat renal nemodificat

- $T_{50} = 1,5$ h

- indicații: infecții cutanate, de părți moi, respiratorii superioare și inferioare, ORL, urinare, osoase

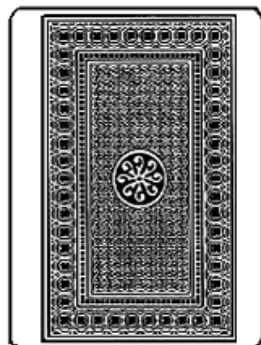
10

Cefuroxima

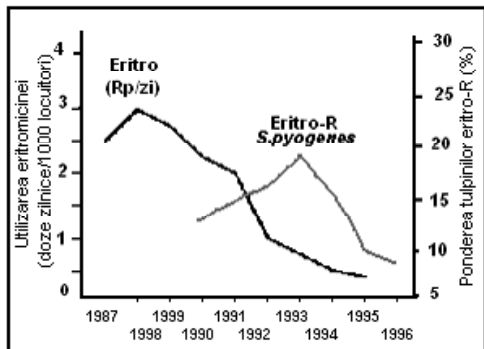


Ce reacții adverse poate produce cefuroximul, cum este recomandat la gravida și care sunt dozele la adult?

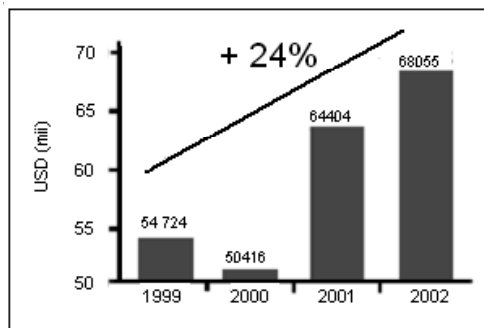
(Verifică-te întorcând cartea la pag 7.39).



F7. 21. Corelația între rata prescripției de ABx (aici eritromicina) și ponderea rezistenței într-o populației microbiană (aici, *S. pyogenes*).



În Finlanda, creșterea numărului de doze zilnice/1000 de locuitori (1987-89), a fost urmată la câțiva ani (1992-1993) de dublarea % de tulpini rezistente; reducerea consumul zilnic, a făcut să se reducă ulterior numărul tulpinilor rezistente.



F 7.22. Prescripția de macrolide la copii 0-17 ani a cunoscut o creștere spectaculoasă între 1999/2000 și 2001/2002. Introducerea noilor macrolide a fost urmată de o creștere a prescripțiilor (reflectedă de creșterea cu 24% a vânzărilor – statul Iowa, SUA) (Wellmark Blue Cross and Blue Shield claims data 1999-2002)



pune de-un chat!

Care sunt factorii care determină creșterea prescripțiilor unui antibiotic?

Cu noile macrolide, utilizate cf. F9-22, s-ar putea întâmpla un fenomen similar celui din Finlanda cu eritromicina?

Streptogramine (sinergistine)

Reprezentanți: Quinupristin-dalfopristin (Synercid) și pristinamicina

Combinția Synercid asociază două antibiotice din clasa streptogramine, membră a grupului macrolide-lincosamide-streptogramine. Pristinamicinele I și II constituie pristinamicina.

Mecanism de acțiune: componentele se leagă secvențial de unitatea ribozomală 50S, rezultând un complex stabil care inhibă sinteza proteică.

Spectru de activitate: asocierea este foarte activă pe bacteriile gram-pozitive, inclusiv cele „cu probleme” de tipul: MRSA, stafilococii coagulazo-negativi, stafilococii cu sensibilitate intermediară la glicopeptide (GISA sau VISA - *S. aureus* insensibil la vancomicină), *Enterococcus faecium* vanco-R (VREF), pneumococii (și alți streptococi), *C. perfringens* rezistenți la penicilină și macrolide.

Rezistențele se dezvoltă prin modificarea țintei pentru quinupristin. La unii stafilococi s-au evidențiat gene implicate în efluxul streptograminelor. Enterobacteriaceele, *Ps. aeruginosa* și *Acinetobacter* sunt specii natural rezistente (perete celular impermeabil). Au fost descrise și alte mecanisme de rezistență: inactivare enzimatică, fenomen de eflux.

Proprietăți PK- combinația se administrează numai intravenos, se metabolizează hepatic (fără implicarea CYP450) în metaboliți activi. Eliminarea renală fiind minoră, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu suferințe renale, inclusiv cei cu dializă. Pristinamicina se administrează oral.

Indicații clinice: Synercidul se folosește în infecții cu *E. faecium* vanco-R și cu MRSA (dacă antibiograma recomandă produsul).

Pristinamicina - infecții cu stafilococi, dovedite sau suspectate, pneumonii comunitare, exacerbări a BPCO, sinuzite.

Reacții adverse: durere, arsură, edem, roșeață la locul de administrare iv; mialgii și artralgii (35-45% din bolnavi), corelate cu doza administrată. Rare (< 2-4%): digestive, cutanate, hepatice, hematologice, nervoase. Pristinamicina: alergodermii și tulburări digestive.

Aplicațiile clinice: Synercidul a fost aplicat cu succes în infecții sistemice, dar și în celulele, infecția plăgilor, peritonite, empiem, pneumonii nosocomiale sau comunitare, artrite septică. Se administrează, la adult, intravenos, 7,5 mg/kg x 3/zi, la 8 ore (în infecții nosocomiale) sau x 2/zi, la 12 ore, în infecții de părți moi complicate. Pristinamicina se administrează oral, de 2-3 ori/zi, 50-75 mg/kg/zi.

Cicliline

Reprezentanți: tetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina.

Mecanism de acțiune - Tetraciclinele acționează prin interferarea sintezei proteice, prin legare la nivel ribozomal (subunitatea S30, posibil și S50). Produc și alterări ale membranei citoplasmatică. Sunt ABx bacteriostatice (în anumite condiții bactericide).

Proprietăți PK – după administrare orală, absorbția

intestinală este bună. Se distribuie larg în țesuturile și lichidele organismului, dar nivelurile atinse sunt dependente de produsul folosit. T50 variază, în funcție de produs, între 6 și 18 ore. *Doxiciclina* se inactivează 50% în ficat și se elimină prin bilă. Produsul este puțin inactivat renal, fiind excretat neschimbat prin rinichi. *Doxiciclina* este considerată tetraciclina de elecție în infecțiile extrarenale la bolnavii cu insuficiență renală.

Mecanismul principal al rezistenței microbiene este în principal cel al efluxului crescut sub acțiunea unei gene plasmidice.

Spectru de acivitate: sunt ABx cu spectru larg, fiind active, în primul rând, pe microbi intracelulari (*Brucella*, micoplasme și ureaplasme, *Rickettsiae*, *Coxiella*), dar și pe *Borrelia*, *Pasteurella*, *Leptospira*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Corynebacterium acnes*, *Nocardia*, *B. antracis*, unele micobacterii atipice.

Indicații clinice - Datorită spectrului antimicrobian și eficienței terapeutice, tetraciclina sunt indicate ca *primă opțiune* în bruceloză (asociate cu rifampicina), rickettsioze, infecții cu *Chlamydia* și *Mycoplasma*, gonoreea anogenitală necomplicată, uretrite nespecifice, febra Q.

Tetraciclina sunt *utile* în puseele de exacerbare a bronșitelor cronice, în infecții urinare cu germeni sensibili, în acnee, în prostatite și unele infecții cu anaerobi.

Reacții adverse: tulburări digestive, fototoxicitate, anomalii osoase și dentare până la vârsta de 8 ani, tulburări vestibulare, modificări hematologice, toxidermii.

Doze, căi de administrare - în mod curent tetraciclina hidrocloridă este administrată pe cale orală, în doză de 250-500 mg x 4 ori pe zi. La copiii peste 8 ani, se administrează 20-40 mg/kg/zi. Administrarea parenterală este rareori recomandată.

Doxiciclina se administrează: în doză de atac 200 mg/zi, și 100- 200 mg/zi în continuare.

Tetraciclina trebuie evitate la gravide, mamele care alăptează și la copiii sub 8 ani (se depun în mugurii dentari și produc anomalii și decolorări ireversibile ale dentiției, indiferent de doză sau de durata administrării).

Cloramfenicolul

Cloramfenicolul este unul dintre cele mai controversate ABx, din cauza rarelor, dar extrem de severele reacții adverse hematologice (motiv pentru care în unele țări s-a renunțat la utilizare).

Proprietăți PK- Se absoarbe rapid după administrare orală, atingând concentrații serice comparabile cu administrarea parenterală. În LCR, inflammat sau neinflammat, realizează concentrații care depășesc 50% din nivelul seric. Este larg răspândit în țesuturi, creier, ochi etc. Metabolizarea și inactivarea se produc în ficat. Sub formă activă în urină se elimină în cantități foarte reduse.

Cloramfenicolul are o acțiune ambivalentă: bacteriostatic (enterobacterii, *S. aureus*) sau bactericid (pneumococ, meningococ, *H. influenzae*).

Spectru de activitate - gonococi, meningococi, *H. influenzae*, enterobacterii (ex. salmonelle, shigele), anaerobi, spirochete. bacterii intracelulare (v. ciclinae).



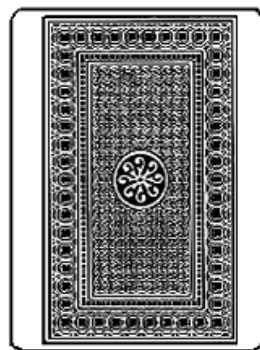
Cartea din mână

A	<i>Ceftriaxona</i>
	- cefalosporină din generația a III-a
	- inhibă sinteza peretelui celular bacterian
	- bactericidă
K	<i>Ceftriaxona</i>
	- spectru: bacili gram (-) aerobi (I-a opțiune: <i>Actinobacillus</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> spp)
	- gram (-) aerobi: gonococi, <i>M. catarrhalis</i>
	- coci gram (+): stafilo-, streptopneumococi (I-a opțiune)
	- anaerobi (a II-a opțiune)
J	<i>Ceftriaxona</i>
	- septicemii, bacteriemii, meningite, infecții respiratorii superioare și inferioare, pelvine, intrabdominale, urinare, osoase, cutanate...
	- reacții adverse: flebite, alergii, diaree, pseudolitiiază biliară
	- sarcină și alăptare: da
	-adult: 1-2 g/zi, iv (maxim 4 g)
<i>BUO</i>	<i>Ceftriaxona</i>



Care sunt principalele caracteristici farmacocinetice ale cefotaximei?

(Verifică-te întorcând cartea la pg 7.46.)



Reacții adverse - Cloramfenicolul a fost asociat cu două tipuri distincte de *depresie medulară*:

-o formă legată de doză, *reversibilă, apărută în timpul tratamentului*

- o formă severă, idiosincrazică, independentă de doză, *fatală*, care *apare la câteva săptămâni* de la suspendarea tratamentului

Nou-născuții cu imaturitatea glicuroconjugării hepatice pot dezvolta "*sindrom cenușiu*", potențial fatal, dacă nu este surpins la timp și nu se suspendă imediat tratamentul.

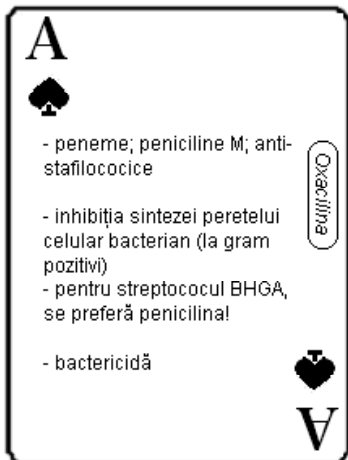
T 7.6. Indicațiile cloramfenicolului

Indicații	Doze	Observații
Terapie eficientă Absces cerebral Febra tifoidă/salmoneloză sistemică	100 mg/kg/zi 50 mg/kg/zi	Alternativă pentru anaerobi: metronidazol Tulpini rezistente; alternative: fluoroquinolone și CFS III
Terapie alternativă Meningite bacteriene Rickettsioze	75-100 mg/kg/zi 50 mg/kg/zi	La alergici la penicilină sau în suspiciunea de pneumococ rezistent la penicilină

Aplicațiile clinice (T 7.6.) sunt limitate la: infecții severe cu *H. influenzae* (meningite, epiglotite), când nu există disponibilă altă alternativă (ex. CFS III), meningite bacteriene cu microbi sensibili la persoane alergice la peniciline, abscese cerebrale, febră tifoidă. Este o *alternativă* în bruceloză, rickettsioze, chlamidioze, tularemie. Doza uzuală este 50-100 mg/kg/zi (doza maximă: 4,8 g/zi)

Glicopeptide

Cartea din mână de la pg 7.13.



Antistafilococice majore, glicopeptidele constituie instrumente terapeutice majore în infecțiile grave cu stafilococi rezistenți la meticilină (MRSA). Riscurile reale de apariție a tulpinilor cu sensibilitate redusă la glicopeptide, impun însă o utilizare cât mai rațională.

Reprezentanți: vancomicina, teicoplanina

Vancomicina

Structură chimică - complex glicopeptidic triciclic, derivat din *Nocardia orientalis*.

Mecanism de acțiune - ABx bactericid, care se leagă de precursorii peptidoglicanului din peretele celular bacterian, blocând polimerizarea glicopeptidelor și, în final, inhibând sinteza peretelui celular.

Proprietăți PK- glicopeptidele nu se absorb digestiv. Difuziune bună în seroase, modestă în țesutul pulmonar și osos, nulă în LCR (bună, dar saturabilă, prin meningele inflamate). Durata de semiviață- variații individuale mari. Eliminarea renală fără metabolizare prealabilă.

Spectru de activitate și indicații clinice - activă pe majoritatea microbilor gram-pozitivi, în special aerobi (inclusiv stafilococul secretor de penicilinază, enterococii, listerii, corinebacterii și clostridii). Având o structură chimică diferită de beta-lactamine, poate fi folosit la persoanele alergice la acestea. Neresorbindu-se digestiv, realizează concentrații mari

în scaun, motiv pentru care este utilizată în tratamentul colitei pseudomembranoase cu *C. difficile* indusă de antibiotice (opțiune secundară, în eșecul cu imidazoli) și în enterocolita stafilococică (500 mg x 4/zi, la 6 ore/zi).

Se recomandă în infecțiile stafilococice severe, în endocardita cu streptococi viridans sau alți streptococi (ex. pneumococ penicilin-R, enterococi); se administrează iv., 500 mg la 6 ore, în perfuzie lentă (la copil, 40 mg/kg/zi).

În insuficiența renală dozele trebuie reduse, deoarece vancomicina se elimină primar prin rinichi.

Reacții adverse - ototoxică și nefrotoxică

Teicoplanina este înrudită chimic cu vancomicina, are un mecanism de acțiune similar, dar este activă pe tulpini de *S. aureus* și pe specii de enterococi rezistente la aceasta.

Glicopeptidele, pentru a evita extinderea rezistențelor, au recomandări limitate la tratamentul infecțiilor grave cu microbi gram-pozitivi rezistenți la beta-lactamine sau la pacienți cu astfel de infecții și cu alergii la beta-lactamine; profilactic, în instituții în care circulația MRSA este intensă, la persoanele alergice la beta-lactamine .

Acidul fusidic

Reprezentanți: ac. fusidic

Mecanism de acțiune- prin fixare la nivelul ribosomului oprește elongația și implicit sinteza proteică. Este bacteriostatic (în anumite condiții bactericid).

Spectru de activitate: coci și bacili gram-pozitivi (*S. aureus* sensibil sau rezistent la meticilină, *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*). Sunt rezistenți natural cocii și bacilii gram-negativi.

Proprietăți PK - biodisponibilitate ridicată, difuziune bună în oase, lichidul sinovial, secreția bronșică și intracelular. Difuziune meningiană modestă. T_{50} este de cca 9 ore (permite administrarea de 2-3 x/zi), metabolizare hepatică și excreție biliară.

Aplicații clinice: infecții cu stafilococi (MRSA, Meti-S), cu/fără aminoglicozide. Se administrează oral sau iv, 1-1,5 g/zi, în 2 - 3 subdoze. La copil: 25-50 mg/kg/zi.

Reacții adverse: intoleranță digestivă, alergii, icter colestatic

Utilitate clinică: osteomielite, suprainfecții stafilococice în mucoviscidoză.

Oxazolidinone

Clasă distinctă de ABx sintetice, dezvoltată inițial pentru controlul infecțiilor bacteriene și fungice la plante

Reprezentanți: linezolid, primul reprezentant aprobat pentru uz uman.

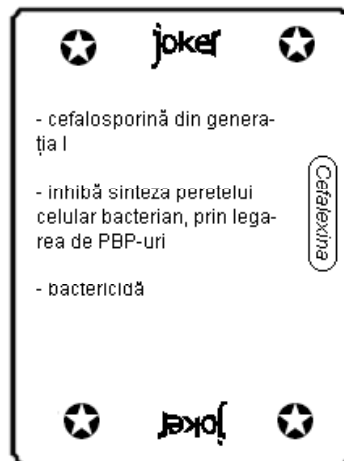
Mecanism de acțiune- vizează sinteza proteică în primele etape (legare de subunitatea 50S a rARN, în timpul formării complexului de preinițiere, v. F 7.24). Bacteriostatic față de stafilococi și enterococi, bactericid față de streptococi.

Proprietățile PK- se absorbe bine după administrare orală, fără a fi influențat de alimente, realizând niveluri plasmatice comparabile cu administrarea parenterală. Legare moderată de proteine. Se metabolizează în ficat, independent de citocromul

F 7. 23. Reacție adversă la tetracilină: colorația negricioasă ireversibilă a dinților (www.bedminsterdental.com)



Cartea din mână de la pg 7.19.





Cartea din mănecă

J Gentamicina

♣ - aminoglicozid

- blochează sinteza proteică prin legare de ribosomul 30 S

- bactericid

- utilizat numai asocieri sinergice

K Gentamicina

♣ - nu se absoarbe oral

- distribuție limitată (limfă, lichide seroase și extracelulare, abcese)

- legare de proteine: 25% din greutate

- NU pătrunde în LCR

- excreție renală

7 Gentamicina

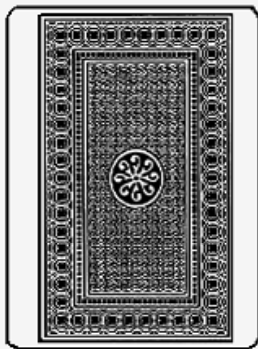
♠ Indicații de la opțiune: infecții cu *Citrobacter*, *Francisella tularensis*, *Enterobacter Hafnia*, *Ps. aeruginosa*, *Y. enterocolitica*, *M. morgani*

- recomandat în sepsis, pneumonii nosocomiale, colangite, colecistite, abcese abdominale, endocardite

- 5 - 7 mg/kg/zi, im, iv



Ce efecte toxice majore are gentamicina?



(Verifică-te întorcând cartea la pg 7.47)

CYP450. Nu necesită ajustări de doze la bolnavii cu suferințe hepatice și renale ușoare și medii

Spectru de activitate: microbi gram-pozitivi, inclusiv *S. aureus* meti-R (MRSA), *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la glicopeptide (GISA), enterococi vancomicino-rezistenți (VRE), *S. pneumoniae* penicilino-rezistent (PRSP). Este activ pe micobacterii tipice și atipice, *Legionella* și *Borrelia* sp., iar in vitro are activitate pe unii anaerobi.

Indicații clinice - pneumonii nosocomiale și comunitare cu pneumococi susceptibili sau stafilococi (MRSA și MSSA), infecții cutanate și de părți moi, inclusiv cele cu MRSA, infecții cu *E. faecium* vanco-R. A fost folosit cu succes în endocardite și osteomielite

Reacții adverse: bine tolerat, cu puține reacții adverse gastrointestinale. În tratamentele prelungite peste 10 zile, cca. 1/3 din bolnavi prezintă trombocitopenie

Aplicații clinice: Se administrează, intravenos sau oral, la adult, 600 mg x 2/zi, la 12 ore.

Asociera cu alte antibiotice care inhibă sinteza proteică (macrolide, cloramfenicol, clindamicina) sau cu bactericide poate fi antagonistă.

Rifamicine

Reprezentați: rifampicina, rifabutin, rifaximin

Structură chimică - Rifampicina este un derivat sintetic al rifampicinei B, un ABx derivat din *Streptomyces mediterranei*. Rifabutinul este, la rândul său, un derivat spiroiperidil al rifampicinei S.

Mecanism de acțiune - Acționează prin inhibiția sintezei ARN-ului bacterian blocând transcripția acestuia. Rifampicina acționează cel mai eficient în faza de diviziune bacteriană, dar poate acționa și asupra bacteriilor aflate în stare de repaus. Rifabutinul inhibă ARN-polimeraza ADN dependentă și implicit transcripția.

Rezistența se dezvoltă rapid, într-o singură treaptă, chiar în timpul tratamentului de scurtă durată, *mai ales dacă rifampicina este folosită în monoterapie*.

Proprietăți PK - Absorbția orală este foarte bună. De asemenea, distribuția în țesuturile și lichidele organismului, inclusiv în LCR. Este metabolizată în ficat, unde intră în ciclul enterohepatic. Timpul de înjumătățire este prelungit în insuficiența hepatică. Este excretată în principal prin fecale și o mică parte prin urină.

Rifaximina nu se absoarbe digestiv.

Reacții adverse - Sensibilizarea la rifampicină, mai ales în tratamentele intermitente, poate merge până la șoc, Toxicitatea hepatică este amplificată de bolile hepatice preexistente sau de administrarea concomitentă de izoniazidă și pirazinamidă. Tratamentul cu rifabutin a fost asociat cu anemie, leucopenie, trombocitopenie, alterarea testelor hepatice, creșterea susceptibilității la infecții. Colorează în roșu saliva, urina, transpirația, lacrimile.

Spectru de acțiune larg, fiind active pe bacterii gram-pozitive și negative (chiar unele specii enterale), micobacterii și chlamidii.

Este indicată în tratamentul asociat al tuberculozei, în

legioneloza severă (asociată cu eritromicină), în profilaxia contactărilor cu meningite cu *H. influenzae*, în reducerea colonizării nasale cu stafilococ (asociată cu dicloxacină sau eritromicină). Este un antibiotic *antistafilococ de rezervă*.

Rifabutinul este activ pe multe specii de micobacterii atipice, dar și pe unele tulpini de *M.tuberculosis* rezistente la rifampicină.

Rifaximin- boală diareică bacteriană, encefalopatia hepatică.

Chinolonele

Reprezentanți: acidul nalidixic, ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, sparfloxacina, norfloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina...

Chinolonele sunt o clasă de antibiotice în plină expansiune, în directă concurență cu noile beta-lactame. Prototipul original al clasei este *acidul nalidixic*, iar prin modificarea structurii sale chimice s-au obținut noi agenți sintetici.

Fluorochinolonele

Structura chimică - Fluorochinolonele au atașat un atom de fluor la nucleul 4-chinolonice, ceea ce le conferă proprietăți antibacteriene deosebite comparativ cu restul chinolonelelor.

Mecanism de acțiune - interferență cu sinteza de ADN, prin blocarea ADN-girazei, enzimă bacteriană esențială pentru replicarea acidului nucleic. Sunt bactericide.

Spectru de activitate - Dacă, acidul nalidixic era activ pe bacterii gram-negative aerobe, spectrul de acțiune al noilor chinolone este mult mai larg, cuprinzând: coci gram-pozitivi (inclusiv stafilococi metilino-rezistenți), numeroase specii de microbi gram-negativi (*E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Neisseria* spp.), bacterii intracelulare (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella*, *M. tuberculosis*). Au activitate limitată pe *S. pneumoniae* și pe anaerobi.

În funcție de spectrul de activitate și indicațiile terapeutice, fluorochinolonele au fost clasificate în patru generații (v. T 7.6.).

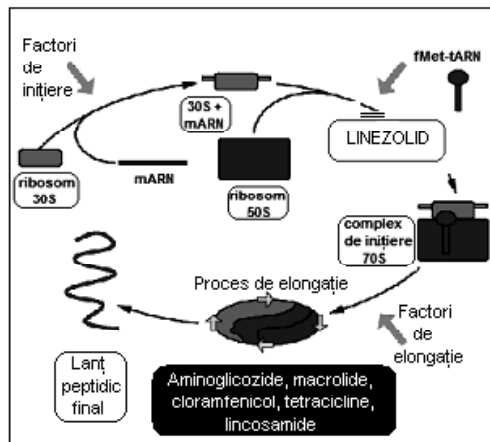
Rezistența se poate dezvolta rapid, chiar în timpul tratamentului. *S.aureus*, enterococii, *S.pyogenes* și *P.aeromonas* rezistenți sunt în continuă creștere, la nivel mondial.

Proprietăți PK - Noile chinolone au o absorbție foarte bună din tubul digestiv, se leagă moderat de proteinele serice și pătrund în majoritatea țesuturilor. Penetrația în LCR variază între produse. Sunt metabolizate și eliminate prin ficat.

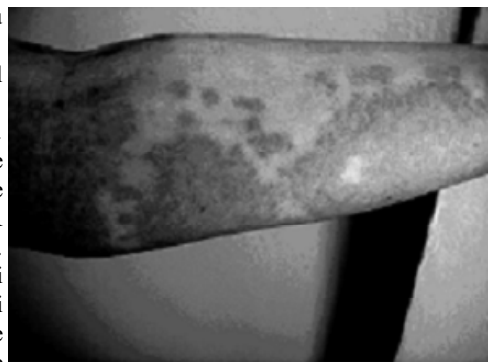
Reacții adverse - Deși s-au raportat diverse reacții adverse, chinolonele sunt bine tolerate. În timpul tratamentului pot apărea: diaree, erupții cutanate, manifestări neurologice (cefalee, tremurături, convulsii), mai ales când sunt asociate cu antiinflamatorii nesteroidice. Unii bolnavi prezintă modificări tranzitorii ale enzimelor hepatice, creșterea creatininei serice, modificări hematologice (leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie).

S-au mai raportat: prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor, rabdomioliză, scăderea pragului convulsivant.

Fluorochinolonele interferează cu dezvoltarea cartila-



F 7.24. Mecanismul de acțiune a linezolidului



F 7.25. Reacțiile alergice, uneori dramatice, trebuie în permanență avute în vedere în practica antibioticoterapiei - cu ponderi diferite, oricare dintre ABx poate fi implicat

jului de creștere, de aceea sunt contraindicate la copii.

Aplicații clinice - Chinolonele sunt indicate în tratamentul infecțiilor urinare, în uretrita gonococică, prostatite, boli diareice infecțioase, infecții respiratorii, osteomielita și în infecții ale părților moi cu germeni sensibili. Pentru dozele la adult, în infecții comune, v. T 7.7.

Generația	DCI (DC)	Spectru de acțiune	Indicații generale
I.	Cinoxacin Ac. nalidixic (<i>Negram</i>) Acid oxolinic Acid pipemidic	- gram-negativi (nu și <i>Pseudomonas</i> sp.)	- infecții urinare necomplicate
II	Ciprofloxacina (<i>Ciprobay</i> , <i>Euciprin</i> , <i>Ciflox</i> ...) Enoxacin (<i>Abenox</i> , <i>Bactidan</i> ...) Lomefloxacina (<i>Lomaday</i> , <i>Maxaquin</i> , <i>Okacin</i> ...) Norfloxacina (<i>Nolicin</i> , <i>Grenis</i> ...) Ofloxacina (<i>Floxa</i> , <i>Novecin</i> , <i>Oflocef</i> ...) Pefloxacina (<i>Abaktal</i> , <i>Peflox</i> ...)	-gram-negativi (inclusiv <i>Pseudomonas</i> sp), unii gram-pozitivi (inclusiv <i>S. aureus</i> , dar nu și pneumococ), unele bacterii atipice	- infecții urinare, inclusiv complicate, și pielonefrite, BTS, prostatite, infecții cutanate și de părți moi
III	Levofloxacina (<i>Tavanic</i>) Sparfloxacina (<i>Zagam</i>)	Similar cu G II plus acoperire mai largă pe gram-pozitivi (pneumocii penicilino-R sau – S), <i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i>	- exacerbarea bronșitei cronice, pneumonia comunitară
IV	Moxifloxacina (<i>Avelox</i>) Gatifloxacina (<i>Tequin</i>) Trovafloroxacina (<i>Trovan</i>)	Similar G III plus acoperire mai largă pe anaerobi.	- similar G I-III (minus infecțiile urinare complicate și pielonefritele) plus infecții intraabdominale, pneumonii nosocomiale, infecții pelvine

T 7.6. Clasificarea pe generații, spectrul antimicrobian și indicațiile comune ale fluoro-chinolonele

Polipeptide

Reprezentanți: colimicin, polimixina B.

Mecanism de acțiune - Polipeptidele se leagă de și lezează membrana celulară, acționând ca niște detergenți tensioactivi. Sunt bactericide dependent de concentrație și au EPA.

Proprietăți PK - Absorbția din tubul digestiv este redusă, dar la sugari este imprezvizibilă. Se elimină prin urină.

Spectrul de activitate este limitat la b. gram-negativi.

Reacții adverse - oto- și nefrotoxice

Aplicații clinice - Realizând, după administrarea orală, concentrații intestinale eficiente, sunt utilizate în tratamentul infecțiilor digestive cu germeni sensibili. Administrate parenteral, au indicații în septicemii cu b. gram-negativi sau în infecții urinare iatrogene (de obicei în asociere cu alte antibiotice sinergice).

Sulfamidele și cotrimoxazolul

Reprezentanți:- sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfasalazina, sulfizoxazol ș.a.

- cotrimoxazolul (sulfametoxazol+trimetoprim)

Structură chimică - Sulfamidele sunt analogi sintetici ai p-aminobenzen-sulfon-amidei, conținând un nucleu benzenic



Ce alte contribuții remarcabile în domeniul bolilor infecțioase a avut Alex. Fleming ?

(răspuns la pg.7.57)

cu un grup sulfonamidic și un grup amino primar.

Mecanism de acțiune - Sulfamidele interferează cu sinteza bacteriană de acid folic. Acești produși inhibă producția de ac. tetrahidrofolic, purinele și, în final, ADN-ul bacterian. În consecință, sulfamidele acționează numai asupra microbilor capabili să sintetizeze acid folic; nu sunt afectați cei care folosesc precursori de acid folic sau acid folic preformat. Sunt bacteriostatice.

Agent	Doza uzuală
Norfloxacin (Noroxin)	400 mg x 2/zi, po
Lomefloxacin (Maxaquin)	400 mg x 1/zi, po
Enoxacin (Penetrex)	200 - 400 mg x 2/zi, po
Ofloxacin (Floxin)	200 - 400 mg x 2/zi, po 200 - 400 mg x 2/zi, la 12 ore, iv
Ciprofloxacin (Cipro)	250 - 750 mg x 2/zi, po 200 - 400 mg x 2/zi, la 12 ore, iv
Levofloxacin (Levaquin)	250 - 750 mg x 1/zi, po 250 - 750 mg x 1/zi, iv
Sparfloxacin (Zagam)	200 mg x 1/zi, po
Gatifloxacin (Tequin)	400 mg x 1/zi, po 400 mg x 1/zi, iv
Moxifloxacin (Avelox)	400 mg x 1/zi, po 400 mg x 1/zi, iv
Trovafloxacin (Trovan)	100 - 200 mg x 1/zi, po
Gemifloxacin	320 mg x 1/zi, po
Alatrofloxacin (Trovan IV)	200 mg x 1/zi, iv

Spectru de activitate - Prin folosire îndelungată, spectrul inițial s-a redus semnificativ. Sunt susceptibile la sulfamide unele tulpini de streptococ, stafilococ, clostridii, *B. anthracis*, multe specii de *Nocardia*. Dintre bacteriile gram-negative pot fi sensibile unele tulpini de *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* și *Proteus*. Actualmente, majoritatea tulpinilor de *Neisseria* sunt rezistente.

Rezistența se dezvoltă ușor, mai ales când tratamentul se prelungește peste două săptămâni.

Proprietăți PK - Se absorb bine după administrarea orală (chiar în condițiile existenței unor tulburări de tranzit) și realizează un VD larg, corespunzător spațiului lichidian extracelular. Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină. Sulfamidele sunt în competiție pentru locurile de legare a bilirubinei pe albuminele plasmatiche, ceea ce poate duce la creșterea periculoasă a nivelurilor serice de bilirubină neconjugată. În consecință, vor fi evitate în ultima lună de sarcină, la nou născut și la mama care alăptează.

Reacții adverse - Cele mai redutabile sunt fenomenele de hipersensibilizare, dintre care sindromul Stevens-Johnson și epidermiza toxică pot fi fatale. Pot apărea de asemenea: insuficiență renală cu cristalurie, disfuncții hepatice, modificări hematologice (eozinofilie, granulocitopenie, trombocitopenie)

Aplicații clinice - Descori, rezultatele obținute *in vitro* prin antibiogramă difuzimetrică nu concordă cu activitatea *in vivo* a sulfamidelor, de aceea antibiograma trebuie interpretată cu precauție. Dacă este necesar, se va determina CMI.

Deși înlocuite cu succes de alte substanțe antimicrobiene, sulfamidele sunt încă medicație de elecție în: primoinfecții urinare necomplicate (*E. coli* este în general

T 7.7. Dozele uzuale de fluorochinolone



CDC dixit!

CDC estimează că 6-8 milioane de prescripții de antibiotic pentru otite medii supurate și otite încorect diagnosticate sunt inutile.

În general, CDC afirmă că > 50% din toate prescripțiile de antibiotice sunt inutile !!!



Cartea din mână

Clarithromicina

J

♣

- macrolid

- blochează sinteza proteică prin legare de ribosomul 50 S

- bactericid

Clarithromicina

8

♦

- absorbție digestivă-50%

- distribuție predominantă intracelulară, cu niveluri mai mari decât în ser

- metabolizare hepatică

- excreție: urină, fecale

- T 50 - 5-7h

f

Clarithromicina

Eu

♣

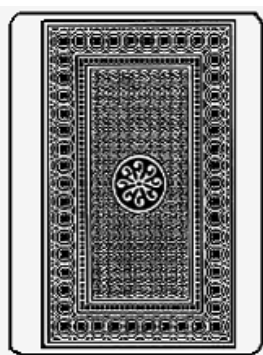
- indicații: infecții ORL, BPCO acutizat, pneumonie comunitară, tratament și profilaxie pt *M. avium* complex, infecții cutanate necomplicate

- reacții adverse: gust metalic grețuri, vărsături, creșterea enzimelor hepatice

Clarithromicina



În cazul căror infecții, claritromicina este o indicație de primă intenție și în ce doze?



(Verifică-te întorcând cartea la pg 9.53)

sensibilă la sulfamide), nocardioză, toxoplasmoză (*sulfadiazina*), în profilaxia RAA (*sulfadiazina*, *sulfizoxazolul*, dar **nu în tratamentul anginei streptococice**), profilaxia contactilor de meningită cu tulpini sensibile de meningococ și ca alternative în pneumonia cu *Chlamydia*.

Cotrimoxazolul (CTX) este o combinație de două sulfamide, *sulfametoxazol* și *trimetoprim*, în proporție de 1:5.

Mecanism de acțiune - CTX este bactericid, acționând prin inhibiția secvențială a enzimelor meta-bolismului acidului folic.

Spectrul de activitate cuprinde: tulpini de *S. aureus*, *Streptococcus* grup A, *Nocardia*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* ș.a. *P. jirovecii* este, de asemenea, sensibil la CTX.

Rezistența este mediată plasmidic.

Proprietăți PK - se absoarbe foarte bine din tubul digestiv, chiar în prezența unor tulburări de tranzit. Se distribuie larg în țesuturile și lichidele organismului, inclusiv în LCR. Are un timp de înjumătățire lung, ceea ce permite administrarea bicotidiană. Se metabolizează în ficat și se elimină renal

Reacții adverse - Manifestările alergice și tulburările gastrointestinale sunt cele mai frecvente reacții adverse. Bolnavii cu SIDA fac mult mai frecvent reacții alergice.

Aplicații clinice - folosit cu succes în tratamentul infecțiilor urinare, primare sau recidivante, în pneumonia cu *P. jirovecii*, exacerbarea bronșitei cronice, otita medie la copil, dizenterie, salmoneloze, prostatite acute și cronice, unele forme de meningită.

Doza orală la adult este de 2 comprimate x 2 ori/zi, iar în administrarea intravenoasă 8-10 mg/kg/zi (calculat pentru trimetoprim). La copil, 10 mg/kg/zi, în două-trei prize, dar este de evitat la nou-născut.

Metronidazolul

Structură chimică - nitroimidazol sintetic.

Mecanism de acțiune - în organism, metronidazolul este metabolizat în compuși lipsiți de grupul nitro, care par a fi responsabili de efectele citotoxice și antimicrobiene.

Spectrul de acțiune: bacterii anaerobe și unele protozoare.

Proprietăți PK - foarte bine absorbit după administrarea orală. Metronidazolul pătrunde bine în țesuturile organismului, inclusiv în lichidul vaginal, pleural și cefalorahidian (în prezența inflamației), în laptele matern. Poate trece placenta. Este metabolizat primar în ficat și eliminat renal.

Metronidazolul este bactericid, amebicid, trichomonacid.

Reacții adverse: neurotoxicitate (convulsii, cefalee, ataxie, neuropatie periferică), tulburări digestive, fenomene alergice. Potențial carcinogenetic descris la animale, rămâne de confirmat la om.

Aplicații clinice - Este indicat în tratamentul unor infecții cu anaerobi (mai ales cu specii de *Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium*): abcese cerebrale, infecții intra-abdominale, ginecologice, abcese hepatice, enterocolită

pseudomembranoasă postantibiotice. Este eficient în giardioză și în trichomoniază.

În infecțiile severe se preferă calea intravenoasă, sub formă de perfuzii lente (doza de încărcare: 15 mg/kg, doza de întreținere: 7,5 mg/kg în perfuzii de o oră tot la 6 ore). Imediat ce starea bolnavului se ameliorează, se trece la administrare orală (30 mg/kg/zi, subdivizat în 4 prize).

Principii de terapie antimicrobiană

Alegerea antibioticului

În alegerea și utilizarea unui ABx trebuie să se ia în considerație următoarele aspecte:

-proprietățile agentului patogen, cunoscut sau suspectat a fi generatorul bolii infecțioase

- factori legați de gazdă, care pot influența eficiența și toxicitatea ABx (vârstă, stări fiziologice și patologice, localizarea infecției)

- proprietățile antimicrobiene și farmacocinetice ale ABx

Înainte de orice, este necesar să se stabilească **oportunitatea instituirii unui tratament cu ABx**. Se apreciază că 30-50% din prescripții sunt inutile, fie că este vorba de bolnavi cu suferințe neinfecțioase, fie că sunt într-adevăr boli infecțioase, dar care nu necesită ABx (virale, parazitare, chiar bacteriene ușoare/moderate, autolimitate).

Folosirea nejustificată a ABx are drept consecințe:

- creșterea riscului real de reacții adverse
- apariția de rezistențe bacteriene
- modificarea florei endogene
- întârzierea instituirii tratamentului adecvat prin compromiterea diagnosticului
- prelungirea suferinței bolnavului
- creșterea costurilor.

Pentru a evita astfel de situații, trebuie avute în vedere o serie de **considerente generale**:

- Necesitatea unui **diagnostic precoce de infecție, cât mai precis și complet**, ceea ce presupune ca medicul să adune și să analizeze cât mai multe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Febra ca unic criteriu de apreciere a unei eventuale etiologii infecțioase nu constituie *per se* un motiv de instituire a antibioticoterapiei. Febra, deși însoțește majoritatea infecțiilor, poate să apară și în alte condiții: boli maligne, colagenoze, endocrinopatii, boli alergice etc., care necesită cu totul alt tratament. Chiar în cazul unei etiologii infecțioase, administrarea de ABx nu este întotdeauna necesară: boli virale, boli bacteriene ușoare la gazde cu mecanisme de apărare integre, infecții care pot fi rezolvate sau necesită alte tratamente (ex. drenaj chirurgical).

În principiu, ABx **sunt indicate** în infecții cu germeni sensibili (bacterii, spirochete, leptospire, rickettsii, chlamidii,



Cartea din mânecă

A *Doxiciclina*
♠ - ciclină
- interferează sinteza proteică prin legare de ribosomul 30 S
- bacteriostatică

7 *Doxiciclina*
♦ - spectru microbian larg
- poate fi l-a opțiune în infecții cu: chlamidii, rickettsii, micoplasme, micobacterii non-TB, *H. pylori*, *Vibrio*, *P. aches*, *K. pneumoniae*, *A. felis*, *Eritichia*
- l-a opțiune în antraxul respirator (bioatac)

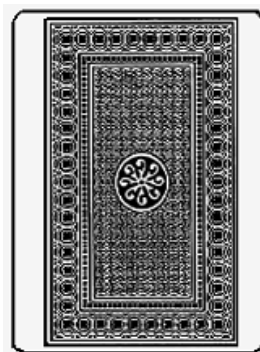
J *Doxiciclina*
♠ - reacții adverse: digestive, fototoxicitate, anomalii dentare și osoase la copii, neurologice
- contraindicat la gravidă și la copii < 8 ani; de evitat la femeia lactantă
- adult: 100-200 mg/zi, po/iv

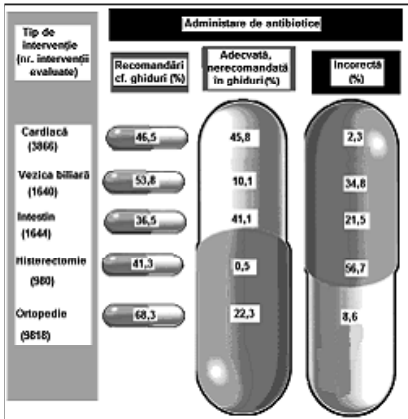
Doxiciclina



Care sunt principalele proprietăți farmacocinetice ale doxiciclinei?

(Verifică-te întorcând cartea la pag 7.54).





7.26. Folosirea nejustificată, abuzivă de antibiotice este universală, până și în îndepărtatele Australia și Noua Zeelandă !

O analiză efectuată de VICNISS privind modul de utilizare a antibioticelor în 18 000 de intervenții chirurgicale (în 27 de spitale),

în perioada 2000-2005, a evidențiat o pondere a administrării "inadecvate" cuprinsă între

2,3% în chirurgia cardiacă și 56,7% în histerectomii.

(sursa vicniss www.smh.com.au)

F

micoplasme) și **sunt inutile** în boli bacteriene spontan curabile sau cu patogenie toxică (infecții cutanate minime, enterocolite banale, toxiiinfecții alimentare, infecții comune de căi respiratorii superioare necomplicate)

- Înainte de instituirea tratamentului cu ABx trebuie recoltate de la bolnav, și supuse neîntârziat prelucrării, toate produsele fiziologice și patologice necesare stabilirii etiologiei.

- Rareori ABx înlocuiesc tratamentul chirurgical în cazul absceselor sau a infecțiilor localizate, care necesită drenaj.

În mod practic, dacă s-a decis oportună inițierea antibioticoterapiei, se recoltează materialele biologice din care se speră să se izoleze/evidențieze agentul patogen (exudat faringian, coprocultură, urocultură, hemocultură, secreția unei plăgi etc.) și se începe tratamentul pe *baze raționale*. Excepții: unele tipuri de osteomielită și abcesele cerebrale.

- Antibioticele singure nu sunt eficiente în eliminarea infecțiilor asociate cu catetere intravenoase sau intravezicale, proteze, șunturi de drenaj

Aceste materiale trebuie îndepărtate prompt (și investigate microbiologic!) pentru a putea controla infecția.

- Stabilirea momentului optim de inițiere a tratamentului cu ABx este un element cheie pentru succes. În stările infecțioase grave, trebuie instituit un tratament în regim de urgență, bazat pe criteriile statistice de probabilitate (clinice, bacteriologice, epidemiologice), urmând să se reconsidere în evoluție.

În multe boli cu evoluție comună, instituirea tratamentului poate fi temporizată în vederea obținerii unui supliment de date.

Diagnosticul bacteriologic este necesar în:

1. Cazurile în care manifestările clinice nu sunt caracteristice pentru un microb bine determinat

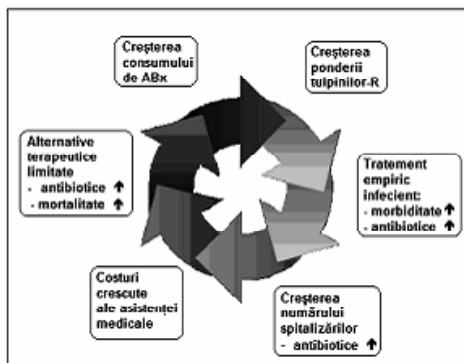
2. Infecțiile severe fără o etiologie specifică (meningite, bronhopneumonii, septicemii, endocardite, infecții genito-urinare sau biliare).

Locul infecției este probabil cel mai important factor de luat în considerație în alegerea unui ABx.

Locul infecției sugerează agentul patogen implicat.

În funcție de localizarea infecției se optează pentru un ABx sau altul, se stabilesc doza și calea de administrare. Pentru a avea succes terapeutic, este necesar ca la locul de infecție să se atingă o concentrație corespunzătoare de ABx, cel puțin egală cu *concentrația minimă inhibitorie (CMI)* a microbului respectiv. Deși există dovezi că și atingerea unor niveluri subinhibitorii poate avea efecte antimicrobiene (alterarea aderenței, a morfologiei microbilor, creșterea fagocitozei, distrugerea intracelulară a microbului), care ajută sistemele de apărare a gazdei să elimine infecția, este necesar ca atingerea CMI la locul infecției să rămână un obiectiv major.

● Întotdeauna trebuie atent analizați o serie de factori legați de gazda infecției: vârsta, starea fiziologică (sarcină, lactație), existența unor anomalii metabolice și genetice (diabet zaharat, deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, siclemie ș.a.) sau a altor stări care pot interfera cu mecanismele de apărare a gazdei, sensibilizări și intoleranțe anterioare la medicamente.



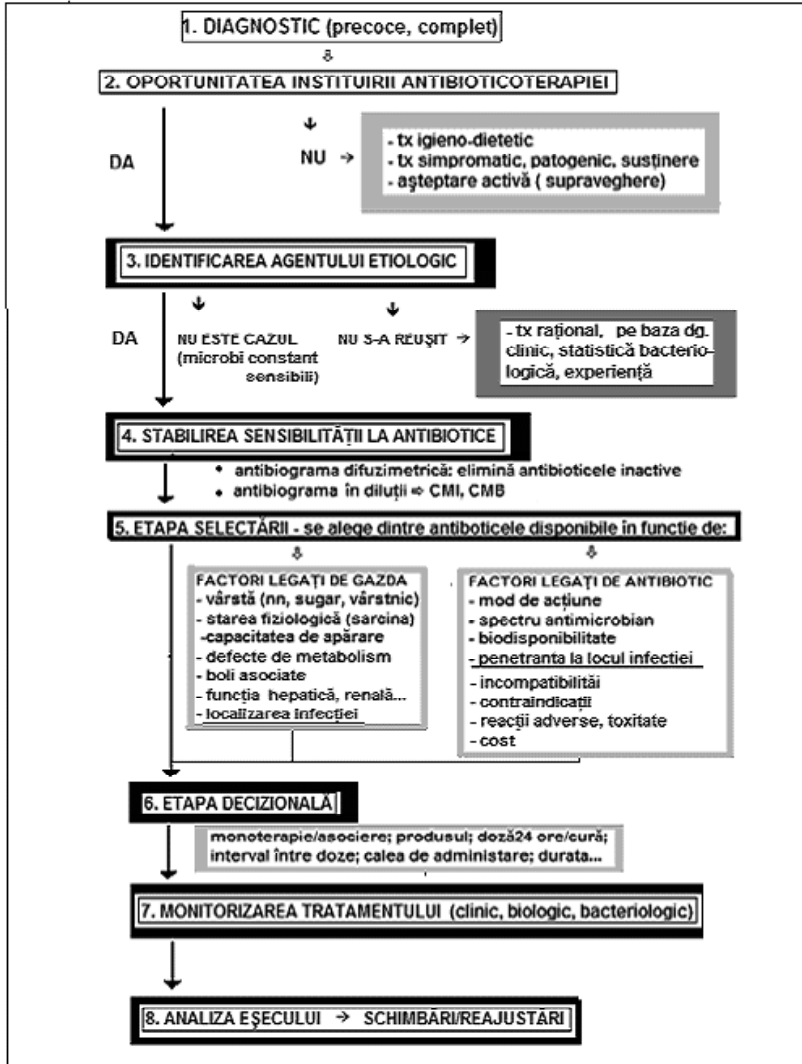
F 7.27. Relația dintre consumul de antibiotice, rezistența microbiană, eșecul terapeutic și creșterea costurilor asistenței medicale (apud McKinnon, P.S., Detroit Receiving Hospital)

● Se impune o analiză atentă a *funcției hepatice și renale*, deoarece aceste organe sunt, în majoritatea cazurilor, singurele căi de eliminare și/sau inactivare a ABx.

Unele medicamente se pot administra fără modificarea dozei legat de funcția renală (eritromicina, clindamicina, cloramfenicolul, doxiciclina, oxacilina, rifampicina, ceftriaxona ș.a.). Pentru alte ABx (mai ales aminoglicozide), în suferințele renale, se impune ajustarea dozei sau mărirea intervalului dintre doze.

"Administrarea unor doze prea mici duce la apariția de tulpini bacteriene rezistente"

A. Fleming, 1946



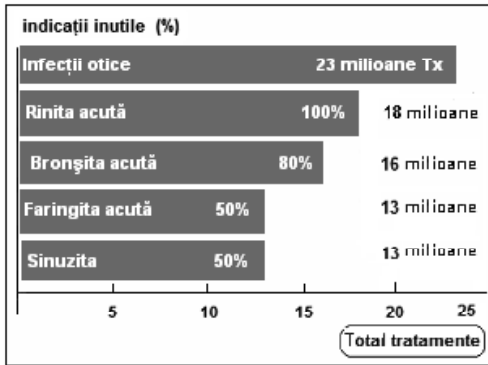
În suferințele hepatice, se folosesc cu precauție ABx cu excreție sau metabolizare hepatică (eritromicina, cloramfenicolul, lincomicina, clindamicina).

Se analizează minuțios proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale ABx presupuse a fi eficiente în cazul respectiv.

F 7.28. Algoritmul demersului de selecție a tratamentului antimicrobian

Nu există un ABx ideal, dar medicul trebuie să-l aleagă pe acela care îndeplinește cât mai multe proprietăți pozitive de maximă utilitate și cât mai puține efecte negative în cazul respectiv.

F 7.29. Conform CDC, în SUA se prescriu anual în ambulator peste 50 de milioane de tratamente inutile cu antibiotice



12 întrebări recomandate medicului înainte de alegerea unui antibiotic

1. Este indicat tratamentul cu antibiotice la bolnavul respectiv?
2. S-au recoltat, transportat la laborator și cultivat toate produsele biologice care ar putea permite stabilirea etiologiei?
3. Care este etiologia cea mai probabilă?
4. Care antibiotic este cel mai bun în cazul respectiv?
5. Monoterapie sau asociere de antibiotice?
6. Care sunt particularitățile terenului bolnavului?
7. Pe ce cale trebuie administrat antibioticul?
8. Care este doza zilnică și ritmul de administrare recomandat?
9. Care ar fi durata tratamentului în condițiile unei evoluții obișnuite?
10. Ce reacții adverse ar putea apărea?
11. Este antibioticul compatibil cu eventuala medicație pe care o mai primește bolnavul?
12. Este posibilă instalarea unei rezistențe microbiene?

Stabilirea schemei de tratament

Dozele de antibiotic se stabilesc în funcție de greutatea corporală sau de suprafața corporală, de particularitățile infecției, de proprietățile farmacodinamice și de pragul toxic al fiecărui produs. Se ajustează în funcție de starea funcțională a rinichiului. Dozele vor trebui astfel alese încât să reducă pe cât posibil riscul de reacții adverse, potențialul de suprainfecție și costurile, dar să asigure efectele pozitive scontate.

Calea de administrare a antibioticelor poate fi:

- orală - preferabilă, atunci când toleranța bolnavului, severitatea infecției și biodisponibilitatea produsului permit
- parenterală - în primul rând, în infecțiile severe, permițând atingerea rapidă a unor niveluri serice ridicate, sau când produsul nu se poate administra oral sau nu este tolerat de bolnav. La diabetici, absorbția după administrarea intramusculară este modificată, în consecință se va prefera administrarea intravenoasă.
- locală - este limitată, și chiar periculoasă în cazul aplicării pe seroase.

Intervalul dintre doze ține cont de severitatea bolii, de proprietățile ABx (timpul de înjumătățire, efectul post-antibiotic), de complianța bolnavului, de aceea se vor alege schemele cele mai simple, ușor de aplicat de către bolnav sau aparținători.

Durata tratamentului variază de la caz la caz și ține cont de două principii:

- a nu prelungi inutil tratamentul în cazul infecțiilor acute ciclice, cu tendință spontană la vindecare și fără risc de cronicizare
- a menține suficient timp tratamentul, și în perioada de afebrilitate, în infecțiile cu potențial de cronicizare, în perioadele de acutizare ale infecțiilor cronice și în bolile cu focare greu sterilizabile.

Laboratorul în conducerea tratamentului cu antibiotice

În conducerea științifică a tratamentului cu ABx se folosesc două categorii de teste:

- teste de evaluare a sensibilității microbului la diferite ABx;
- teste de evaluare a concentrației de ABx sau a activității în ser sau în alte lichide ale organismului.

Testarea sensibilității la antibiotice

Antibiograma este o metodă de laborator care permite aprecierea sensibilității sau rezistenței la ABx a microbilor cultivați din produsele patologice recoltate de la bolnavii cu infecții bacteriene. (F 7.30, F 7.31.).

Antibiograma este obligatorie în cazul microbilor cu sensibilitate variabilă (ex. *S. aureus*, bacilii gram-negativi)

Indicațiile antibiogrammei:

- infecții bacteriene grave (septicemii, meningite, bronhopneumonii, endocardite);
- infecții bacteriene localizate acute cu tendință la cronicizare sau cronice, situații în care pot apare tulpini rezistente (oto-mastoidite, supurații pulmonare, infecții genito-urinare, biliare, osteomielită);
- infecții nosocomiale cu microbi de spital cu rezistențe multiple (complicații postoperatorii, bronhopneumonii la persoane intubate, traheostomizate etc.);
- infecții bacteriene severe la gazde cu apărare compromisă;
- purtătorii cronici de microbi (stafilococ, salmonelle, shigelle).

Efectuarea antibiogrammei este inutilă în cazul microbilor cu sensibilitate constantă la ABx (ex. streptococii gr. A la penicilină).

Trebuie reținut că, virtual, în timp, orice microb poate deveni rezistent la ABx la care a fost anterior sensibil.

În interpretarea unei antibiogramme trebuie să se aibă în vedere că aceasta este o investigație de laborator, în consecință informațiile pe care le oferă se interpretează în context clinic. În plus, ea este supusă unor erori posibile, subiective sau obiective.

Rezultatele antibiogrammei difuzimetrică (metoda cea mai larg răspândită) au valoare orientativă, indicând pentru bacteria testată ABx inactive (care se vor elimina din terapie) și antibioticele active.

Interpretarea rezultatelor unui buletin de anti-biogramă:

Sensibil - indică faptul că o infecție produsă de tulpina testată poate răspunde la tratamentul cu Abx respectiv administrat corect.

Rezistent - tulpina nu este complet inhibată de concentrațiile obținute cu dozele uzuale de ABx și sugerează puternic eșecul monoterapiei cu produsul respectiv.

Intermediar - indică posibilitatea unui răspuns clinic favorabil dacă se realizează concentrații foarte mari la locul de infecție. În general însă, o tulpină cu sensibilitate intermediară trebuie considerată practic rezistentă până la proba contrarie.

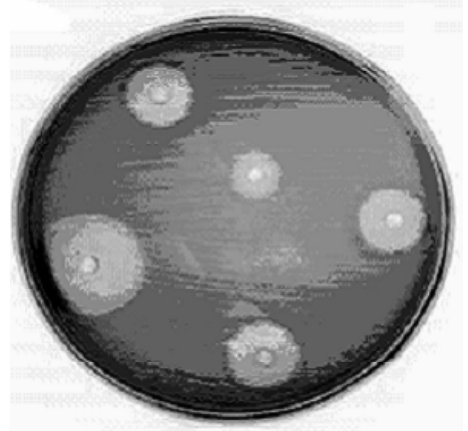
Clinicianul va trebui să aleagă dintre ABx active, ținând cont de toleranța individuală, toxicitate, proprietăți farmacocinetice, compatibilități medicamentoase etc.

Metoda diluțiilor permite și stabilirea dozelor cu care se poate obține un efect bactericid *in vivo*. (F 7. 32)

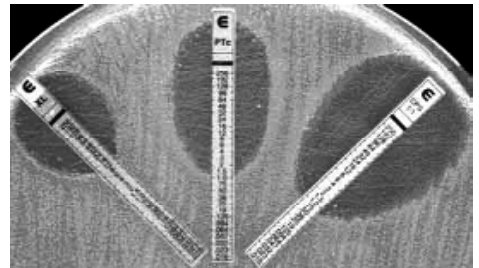
Nu trebuie uitat însă că unii microbi au un comportament diferit față de ABx *in vivo* versus *in vitro*.

"Fără laborator, antibioticoterapia e adevărată ghicitoare"

prof. Matei Baș



F 7. 30. Antibiograma difuzimetrică

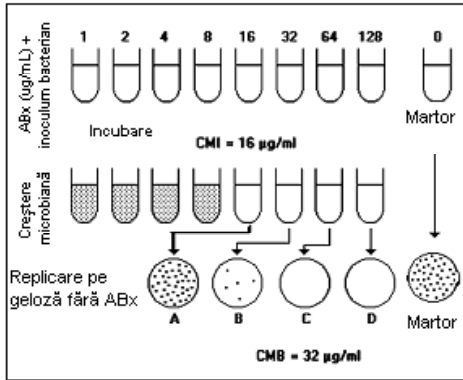


F 7. 31. eTest - o variantă de antibiograma difuzimetrică



Prin ce se deosebesc cele două variante de antibiogramă?

F 7. 32. Determinarea CMI și CMB.



- A = nr de colonii > cu 0,01% din numărul obținut cu inoculul inițial (Martor)
- B = nr de colonii < cu 0,01% din numărul obținut cu inoculul inițial (Martor)
- C, D = fără colonii

În general, CMI și CMB sunt apropiate (diferență de 1-2 diluții). Când raportul CMI/CMB este > 1/32, microbii sunt considerați **toleranți** (ex. unii stafilococi și penicilina).



CMI = concentrația cea mai mică de ABx care produce o inhibiție vizibilă a creșterii microbului (i.e turbiditate în medii lichide sau colonii pe plăcile cu mediu de cultură), în condiții standard.

CMB = cea mai mică concentrație de ABx care omoară 99,9% dintr-un inoculum inițial într-un interval de timp. Practic, din eprubeta cu diluția care a inhibat creșterea, se fac în continuare însămânțări pe medii de cultură solide, urmărindu-se concentrația la care nu se mai dezvoltă nici o colonie vizibilă.

(apud pathmicro.med.sc.edu/mayer/antibiot)

Dacă nu a fost posibilă izolarea microbului, deci nici realizarea antibiogramei, medicul apelează la statistica bacteriologică, aplicând toate cunoștințele, dobândite prin lecturi și experiență proprie, legate de germele cel mai probabil implicat în producerea unei infecții cu o anumită localizare și de antibioticele la care este mai frecvent sensibil.

Monitorizarea tratamentului antimicrobian CMI, CMB

Puterea bactericidă a serului apreciază capacitatea distructivă a serului bolnavului tratat cu ABx asupra microbului care i-a provocat boala. Rezultatul este exprimat prin diluția cea mai mare cu care se obține efectul urmărit.

Practic, diluții din serul bolnavului sunt incubate cu o cantitate standard de microbi.

Capacitatea inhibitorie (bacteriostatică) a serului (CMB) este exprimată prin diluția cea mai mare în care se evidențiază un efect inhibitor vizibil al creșterii bacteriene.

Capacitatea bactericidă (letală) a serului (CMI) este exprimată de diluția cea mai mare care are efect letal, cu alte cuvinte diluția care reduce cu 99,9% sau mai mult numărul microorganismelor viabile.

Capacitatea bactericidă poate fi determinată și în alte lichide ale organismului (LCR, urină, lichid sinovial).

Determinarea puterii bactericide a serului este recomandată în endocardite, osteomielite, infecții la gazde cu apărare modificată.

Monitorizarea nivelului de antibiotic permite evaluarea corectitudinii dozei și căii de administrare alese și evitarea toxicității. Se folosesc metode biologice, imunologice și cromatografice. Este indicată în cazul tratamentelor cu ABx cu index terapeutic redus.

Alte probleme ale antibioticoterapiei

Antibioticoterapia în situații speciale

La **gravidă** alegerea tratamentului cu ABx trebuie să țină cont de particularitățile legate de sarcină, de toxicitatea ABx și de capacitatea lor de traversare a placentei, cu riscul apariției unor efecte teratogene.

În primul trimestru nu se administrează sau se evită ABx care pot interfera cu *embriogeneza*: aminoglicozidele, polimixinele, rifampicina, cotrimoxazolul, chinolonele, metronidazolul.

În următoarele două trimestre (II și III) nu se folosesc în continuare aminoglicozidele, polimixinele, cotrimoxazolul, tetraciclinele, metronidazolul, pirimetamina.

În plus, perinatal se contraindică cloramfenicolul și sulfamidele.

La femeia care alăptează, în principiu se pot administra toate ABx care sunt permise nouului-născut și sugarului. În practică, se evită: cloramfenicolul, fluorochinolonele, imidazolii, sulfamidele.

În caz de nevoie, se pot folosi tetraciclinele, deoarece

efectele secundare nu apar grație formării de complexe cu calciul din laptele matern.

Antibiotice care se pot administra la gravidă:

- penicilina G și toate penicilinele de semisinteză (mai puțin ticarcilina, care este teratogenă)
- cefalosporinele
- lincomicina și streptogramine
- macrolide (mai puțin claritromicina)

La nou-născut și la sugarul mic trebuie avute o serie de particularități legate de vârstă: imaturitatea funcției renale, rata de filtrare glomerulară mai redusă, capacitatea de resorbție intestinală mai mare față de adult, imaturitatea unor sisteme enzimatice care intervin în metabolizarea ABx (ex. glicuroconjugarea hepatică) etc.

Reguli generale de administrare: indicații stricte, alegerea unor ABx fără contraindicație de vârstă, doze calculate după formulele pediatrie (pe kilocorp sau pe suprafață corporală), preparate pediatrie etc.

La bolnavii cu **insuficiență renală** administrarea de ABx se supune la două reguli de bază:

- modificarea schemelor terapeutice și corectarea lor (reducerea dozei, creșterea intervalului dintre administrări);
- monitorizare cu mijloacele laboratorului clinic (nivel de ABx în sânge, evaluarea gradului de insuficiență renală).

În infecțiile apărute la un bolnav cu insuficiență renală (sau care dezvoltă insuficiență renală în contextul bolii infecțioase) se pot administra în regim normal: penicilina G, penicilinele de semisinteză, majoritatea cefalosporinelor, lincosamidele, eritromicina, cotrimoxazolul.

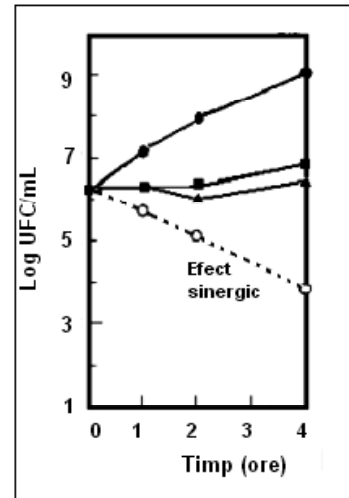
Sunt **nerecomandate:** tetraciclinele, sulfamidele, cloramfenicolul, rifampicina.

Aminoglicozidele și polipeptidele, care sunt nefrotoxice puternice, în situația când sunt absolut necesare bolnavului (nu există alternativă) vor fi administrate după ajustarea schemei (reducerea dozei sau creșterea intervalului între administrări) și se monitorizează atent.

Asocierile de antibiotice

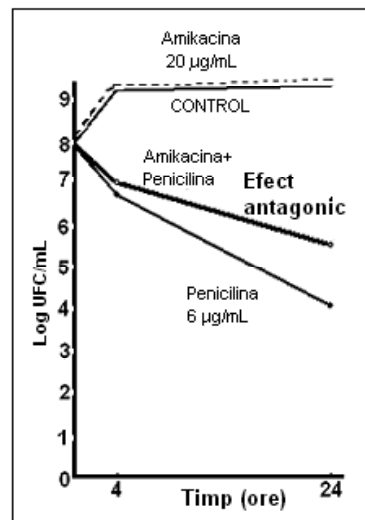
În practica infectologică se preferă monoterapia cu antibiotice. Există însă situații în care sunt recomandate asocierile de ABx, *scopurile* fiind:

- evitarea apariției de microbi rezistenți la locul infecției;
- obținerea unui efect bactericid puternic;



F 7. 33 Efectul sinergic al unei asocieri de antibiotice. Ex.: activitatea bactericidă a asocierii ciprofloxacină cu cefpodoxim (O) asupra *S. marcescens* (exprimat în log CFU/mL) este evident peste suma efectelor celor două antibiotice administrate separat

(▲ ciprofloxaxina, ■ cefpodoxim)
(după Otsuki, N., Nishino, T. - The synergic effects of quinolones and oral cephem antibiotics on *Serratia marcescens* J Antimicrob Chemother 1996, 38, 771-76)



F 7.34. Efectul antagonic al unei asocieri de antibiotice: asocierea penicilină cu amikacină a produs un efect antagonic față de o tulpină de *Streptococcus faecalis* producător de aminoglicozid 3'fosfatază.

(după Thauvin, C. et al - Antagonistic effect of penicillin-amikacin combinations against ente-rococci Antimicrob Agents Chemother. 1985, 28, 1, 78-83)

- și/sau lărgirea spectrului antimicrobian.

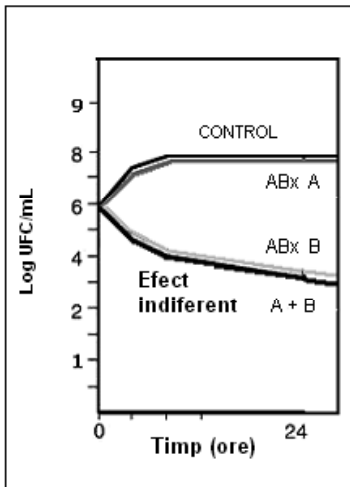
Asocierile dintre două antibiotice pot avea efecte diferite : aditive, sinergice, antagoniste. (v T 7.8., F 7.33-35). Este firesc, ca în practica antibioticoterapiei, cel vizat să fie efectul sinergic, în vreme ce antagonismul trebuie exclus cu orice preț.

Situații în care se acceptă administrarea de asocieri de antibiotice:

a. Septicemii sau alte infecții severe cu etiologie necunoscută și la bolnavul cu neutropenie febril (pentru acțiune, care să cuprindă microbi gram-pozitivi și negativi, și cu speranța obținerii unui sinergism pe bacilii gram-negativi).

T 7.8. Semnificația efectelor asocierii de antibiotice

Tip de efect	Semnificație	Formula mnemo
Aditiv	Efectul total este egal cu suma efectelor celor două antibiotice utilizate separat	$1 + 1 = 2$
Sinergic	Efectul total este superior sumei efectelor celor două antibiotice utilizate separat	$1 + 1 > 2$
Antagonist	Efectul total este inferior sumei efectelor celor două antibiotice utilizate separat	$1 + 1 < 2$



F 7.35. Efectul indiferent/aditiv al asocierii de antibiotice : combinarea antibioticului A cu B nu produce nici un efect.

(după Moellering, R.C. Jr. - Use and abuse of antibiotic combinations. *R I Med J.* 1972, 55, 341)

b. Infecții în care sunt implicate mai multe tipuri de microbi cu sensibilitate diferită la ABx; ex. în tratamentul abceselor intraabdominale sunt incluse aminoglicozide (pentru a acoperi microbii aerobi gram-negativi) și clindamicina (pentru a acoperi *B. fragilis* și alți anaerobi), la care unii autori asociază și penicilina (acționează sinergic cu gentamicina pe enterococi); noile ABx cu spectru ultralarg au redus din conținutul acestei recomandări.

c. Infecții monoetiologice extrem de severe sau la gazde cu apărare modificată (pentru asigurarea sinergismului).

d. În micobacterioze; în cazul infecțiilor cu *Brucella*, *Serratia*, *Citrobacter* și utilizarea de beta-lactamine; infecții cu *Pseudomonas* sp și beta-lactamine sau fluorochinolone; enterobacterii rezistente la ac. nalidixic și fluorichinolone; *S. aureus* și rifampicina, fluorochinolone, ac. fusidic (în toate, scopul asocierii este limitarea sau prevenirea apariției de tulpini rezistente).

Alegerea antibioticelor pentru asociere se face pe baza și respectând criteriile folosite în cazul monoterapiei, la care se adaugă câteva *principii de asociere*:

-se asociază ABx bactericide, cu efect sinergic sau, cel puțin, aditiv, în nici un caz nu se folosesc ABx antagoniste;

- în cazul infecțiilor nosocomiale, se ține cont de modelul particular de sensibilitate a germenilor implicați în aceste situații;

- nu se asociază ABx cu toxicitate similară (ex. aminoglicozide între ele);

- nu se asociază între ele ABx cu spectru larg.

Asocieri de ABx bactericide mai frecvent folosite:

- penicilină și gentamicină, sinergice în special pe streptococi viridans și enterococi;

- ticarcilina/piperacilina și aminoglicozide, sinergice pe bacili gram-negativi, în special *P. aeruginosa*;
 - vancomicina cu CFS III în meningitele cu pneu-mococi posibil rezistenți la beta-lactamine.

Alte asocieri de ABx:

- trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) combinație sinergică pe numeroși microbi gram-pozitivi și negativi;
 - acid clavulanic și amoxicilina sau ticarcilina;
 - sulbactam-amoxicilina
 - imipenem/cilastatin - se previne inactivarea renală a imipenemului.

Dezavantajele pe care le prezintă asocierile de antibiotice:

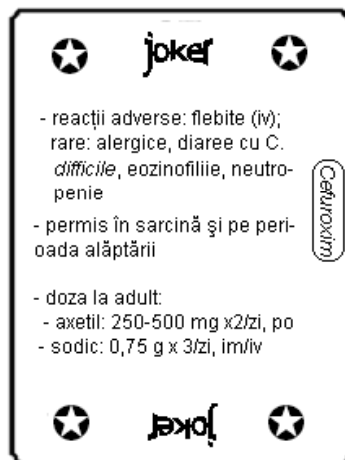
- Creșterea riscului de hipersensibilizare și/sau a toxicității
- Creșterea riscului de colonizare cu microbi rezistenți la tratamentul aplicat
- Riscul potențial al apariției antagonismului
- Creșterea costurilor
- Fals sentiment de securitate (oricum, nicio combinație nu poate acoperi toți microbii *posibil* implicați într-o infecție, în schimb poate produce complicații serioase!)

In concluzie, indicațiile folosirii de asocieri de ABx sunt limitate la câteva situații clinice, eficiența lor fiind dovedită în primul rând în infecțiile ca bacili gram-negativi și în infecțiile la gazde cu apărare modificată sever. Mai mult, noile beta-lactamine, când sunt asociate, pot interacționa în diverse moduri, producând fie sinergism, fie antagonism, de aceea trebuie bine analizate.

Profilaxia cu antibiotice

Profilaxia cu ABx este unul din domeniile în care se comit cele mai mari abuzuri, deși, prin experiența acumulată de-a lungul timpului, s-au putut formula o serie de principii, care respectate cu strictețe ar limita acest exces dăunător.

Cartea din mână de la pg. 7.21



T 7.9. Situații în care se recomandă profilaxia cu antibiotice

Profilaxie înainte de expunere la un agent patogen	Profilaxie înainte de expunere la un agent patogen
Prevenirea infecțiilor postoperatorii ^{*)}	<i>Expunere probabilă, dar nu dovedită (potențială)</i>
Px cu risc de endocardită supuși unei proceduri stomatologice cu risc de bacteriemie	Contacti cu meningită cerebro-spinală epidemică (meningococ)
Transplant	Contacti cu holeră, tusa convulsivă, scarlatină
Splenectomie	Contact sexual cu risc (prevenție BTS)
Arsuri grave	Gonococia oculară la nou-născut
Bolnavi cu neutropenie	Plăgi mușcate de animale
Malaria (zone endemice)	<i>Expunere dovedită, actuală</i>
^{*)} Intervenții din clasele Altemeier I (intervenții prelungite cu risc de infecție postoperatorie rar dar grav) și II (toate) (clasele III și IV presupun administrare curativă)	Tuberculoza (primo-infecție)
	HIV (profesional)
	Colonizare cu MRSA la pacienți cu risc
	Hemodializă

Principiile profilaxiei cu antibiotice:

- Profilaxia este indicată față de un singur agent patogen, care produce o boală specifică transmisibilă;

T 7.10. Profilaxia cu antibiotice în expuneri infecțioase prin bioterorism

- Se practică numai în condițiile unui contact infectant sigur (sau probabil în cazul unor microbi cu virulență marcată);
- Se face cu ABx cu spectru cât mai îngust, administrate pe durate scurte, dar în doze și la intervale similare celor folosite în caz de boală;
- Profilaxia este, în primul rând, o măsură individuală de prevenire a îmbolnăvirii;
- Instituirea profilaxiei cu ABx nu înlocuiește măsurile de asepse și antisepsie.

Agent biologic	Prima opțiune	A doua opțiune	Durata
<i>Bacillus anthracis</i>	Ciprofloxacina	Doxiciclina	Inițial 3 zile + 57 zile (completare până la 60 de zile)
<i>Brucella</i> sp	Doxiciclina plus Rifampicina	Cotrimoxazol	3 săptămâni
<i>Burkholderia pseudomallei</i> sau <i>mallei</i>	Doxiciclina	Cotrimoxazol	7 zile
<i>Coxiella burnettii</i> (Febră Q)	Doxiciclina	Cotrimoxazol	7 zile
<i>Yersinia pestis</i> (Pesta)	Ciprofloxacina	Doxiciclina	Inițial 3 zile + 4 zile (completare până la 7 zile)
<i>Francisella tularensis</i> (Tularemia)	Ciprofloxacina	Doxiciclina	Inițial 3 zile + 11 zile (completare până la 14 zile)
<i>B. botulinic</i>	Tratament cu ser antitoxinic – Nu se recomandă profilaxie cu antibiotice.		

În legătură cu profilaxia, mai trebuie menționat că administrarea de ABx în virozele respiratorii, în ideea prevenirii suprainfecțiilor bacteriene, este iluzorie și dăunătoare. La fel este și în cazul intervențiilor chirurgicale aseptice, în corticoterapia de scurtă durată, diareea călătorilor, peritonita bacteriană spontană la bolnavii cu ciroză hepatică și ascită (norfloxacina ar putea diminua riscul de peritonită și bacteriemie, dar există un risc major de infecție stafilocică severă, precum și risc de dezvoltare a rezistenței).

În chirurgie, antibioticoprofilaxia presupune utilizarea de ABx cu semiviață lungă, spectru de activitate adecvat, efect secundare minime și o bună concentrație la nivelul plăgii operatorii. Se inițiază înainte de incizie și se limitează la durata intervenției, cel mult 24 de ore după încheierea acesteia.

În cazul bolilor transmisibile, beneficiază de profilaxie cu ABx un număr redus: difteria, scarlatina și anginele cu streptococ beta-hemolitic grup A, tusea convulsivă, tuberculoza, pneumonia cu *P. jirovecii*, toxoplasmoza (la gazde cu apărare deficitară), meningita meningococică, febră tifoidă, holera, diareea călătorilor, tifosul exantematic, malaria, tetanosul, unele boli venerice. Profilaxia cu antiretrovirale este recomandată în postexpunere profesională la HIV (v. capitolul 13).

În cazul expunerilor la atacuri bioteroriste, deoarece majoritatea agenților biologici potențial utilizabili este sensibilă la ciprofloxacina și/sau doxiciclina, specialiștii le recomandă (v. T 7.10.) pentru perioade de timp variabile (primele 3 zile ar urma să fie distribuite din rezerva de necesitate, următoarele prin prescriere la nivelul cabinetelor de boli infecțioase)



Formula Cockcroft

permite calcularea clearance-ului creatininei în funcție de vârstă, greutate și creatinina serică:

$$Cl Cr = [140 - \text{vârsta[ani]}] \times Gr. (kg) \times R / Cr (\text{umol/L})$$

R = 1,23 la bărbați

R = 1,04 la femei

Erori frecvente în folosirea antibioticelor

1. **Lipsa diagnosticului clinic:** antibioticoterapie de rutină, “justificat” de febră, tratamente la întâmplare etc.

2. **Nefolosirea sau interpretarea greșită a datelor de laborator** (lipsa cunoștințelor fundamentale de bacteriologie, instituirea tratamentului înainte de recoltarea tuturor produselor patologice necesare diagnosticului etiologic de laborator, ignorarea unor investigații elementare, interpretarea eronată/supra- sau subevaluarea rezultatelor de laborator, inclusiv a antibiogramii)

3. **Indicații nejustificate** (ex. boli febrile neinfectioase, boli infecțioase virale sau bacteriene ușoare, autolimitate, la persoane cu apărare indemnă, infecții localizate colectate, în care drenajul chirurgical este esențial)

4. **Alegerea greșită a antibioticului** (necunoașterea principiilor antibioticoterapiei, a mecanismelor patogenice ale bolii infecțioase, proprietăților farmacologice ale medicamentului, a contraindicațiilor sale, asocieri inutile, inadecvate, antagoniste)

5. **Greșeli în conducerea tratamentului** (doze, ritm, durată inadecvate, schimbarea frecvență a antibioticelor, continuarea tratamentului după apariția reacțiilor adverse etc)

6. **Utilizarea abuzivă a antibioticelor în scop profilactic** (profilaxia infecțiilor bacteriene ipotetice în virozele respiratorii, profilaxia excesivă, de rutină în chirurgie, obstetrică, pediatrie etc)

7. **Greșeli în tehnica de administrare** (căi greșite de administrare, nerespectarea indicațiilor de dizolvare, lipsa de pregătire profesională a personalului, nerespectarea asepsiei etc).

Eșecul terapeutic

Eficiența unui tratament antimicrobian se judecă prin amendarea rapidă a simptomatologiei clinice, sterilizarea produselor patologice, normalizarea parametrilor biologici (leucocitoza, proteina C reactivă, VSE, procalcitonina), ameliorarea/dispariția modificărilor imagistice.

Eșecul poate fi de cauză microbiologică, farma-cologică, legat de gazdă sau de furnizorii de tratamente (medici, nurse) :

1. **Cauze legate de agentul infecțios cauzal** (eșec microbiologic): rezistența microbului la tratamentul aplicat, naturală sau dezvoltată pe parcurs (în fapt, este adesea legată de erori decizionale sau de lipsa unei monitorizări adecvate); suprainfecții cu microbi rezistenți, selecția adesea, sub presiunea antibioticoterapiei din propria floră endogenă (e.g. într-o infecție urinară, se obține eradicarea *E. coli* cauzale folosind o sulfonamidă, dar se selecționează o *Klebsiella* rezistentă preexistentă); efectul unui inoculum mare, care poate produce creșterea CMI, iar, practic, în focarul infecțios, se obțin doar niveluri subinhibitorii de antibiotic; infecții cu microbi cu un metabolism lent, care pot supraviețui perioade lungi de timp în focare greu accesibile ABx.

12 pași pentru oprire a extinderii rezistențelor microbiene în mediul hospitalicesc

I. Prevenirea infecției

Pasul 1 - Vaccinare

- administrarea, la externare, pacienților cu risc a vaccinurilor antigripal și anti-pneumococic
- revaccinarea antigripală anuală

Pasul 2 - Controlul cateterelor

- aplicarea cateterelor numai în situații de strictă necesitate
- folosirea corectă a cateterelor
- utilizarea de protocoale adecvate de inserție și îngrijire a cateterelor
- îndepărtarea cateterelor imediat ce nu mai sunt necesare

II. Diagnostic corect și tratament eficient

Pasul 3 - Țintirea agentului etiologic

- culturi adecvate din produsele biologice și patologice
- tratament empiric ținând etiologia cea mai probabilă și bazat pe studiile locale de sensibilitate microbiană
- tratament ținut pe microbul izolat bazat pe fenotipul său de sensibilitate

Pasul 4 - Acces la consult de specialitate

- consultarea expertului infecționist și a microbiologului clinician în cazul oricărei infecții serioase

(continuă pg. 7.42)

- după CDC:

Campaign to prevent antimicrobial resistance in health care settings

- accesibil la:

www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/

III. Utilizarea corectă a antibioticelor

Pasul 5 - Monitorizarea practicii antimicrobiene

- angajarea personalului medical în susținerea politicii locale de utilizare corectă a antibioticelor

Pasul 6 - Valorificarea datelor locale

- utilizarea judicioasă a rezultatelor antibiogramelor
- cunoașterea profilului pacienților

Pasul 7 - Tratamentul infecției, nu al contaminării

- recoltare, în condiții corecte a probelor pentru diagnosticul microbiologic
- abordarea microbiologică corectă a infecțiilor de cateter
- transport și prelucrare corectă în laborator a probelor biologice și patologice

Pasul 8 - Tratamentul infecției, nu al colonizării

- tratarea pneumoniei, nu a aspiratului traheal!
- tratarea bacteriemiei, nu a vârfului sau hubului cateterului!
- tratarea infecției urinare, nu a cateterului vezical!

Pasul 9 - A ști să spui NU!

- tratarea infecției, nu a microbilor contaminanți sau colonizatori!
- febra la un pacient cu cateter intravenos nu este o indicație de rutină pentru vancomicină
- a nu ceda presiunilor de prescriere a antibioticelor

Pasul 10 - Oprirea tratamentului

- când infecția este rezolvată
- când culturile sunt negative și infecția improbabilă
- când infecția nu se poate susține argumentat

IV. Controlul transmiterii microbilor

Pasul 11 - Oprirea circulației microbilor

- folosirea măsurilor standard de prevenire a transmiterii
- manipularea corectă a produselor fiziologice și patologice
- conlucrare cu epidemiologul, ori de câte ori e cazul.

Pasul 12 - Întreruperea lanțului transmiterii

- izolarea la domiciliu a cadrelor medicale cu infecții acute
- igiena corectă a mâinilor personalului
- exemplu personal

2. *Cauze legate de gazdă* : mecanismele de apărare deficitare predispun la infecții deosebit de severe, adesea cu microbi intracelulari normal eradicați într-un context defensiv normal, la infecții multiple și la suprainfecții, endo- sau exogene; deficiente de absorbție, difuziune și metabolizare datorită unor procese patologice subiacente sau lipsa de aderență a bolnavului, ambele situații conducând la niveluri suboptimale de ABx.

3. *Cauze legate de antibiotic* (eșec farmacologic): necunoașterea/aprecierea greșită a proprietăților farmacologice (ex. administrării la intervale prea mari a unui ABx cu efect dependent de timp); pătrunderea defectuoasă a ABx la locul infecției, situat în compartiment greu accesibile, intracelular sau organizat în focare purulente închise (unde apar condiții inhibitorii pentru antibiotic); inactivarea *in situ* prin factori de mediu inactivatori sau produși microbieni, de tipul beta-lactamazelor.

4. Alte cauze (false eșecuri, eșecuri iatrogene): potențial toate erorile de terapie incluzând diagnosticul incorect, ignorarea comorbidităților subiacente, graba nejustificată în schimbarea tratamentului (sunt necesare adesea 5-7 zile pentru a obține rezultate vizibile), reacții adverse interpretate ca persistența infecției ș.a.

Medicația antivirală

După aproape 5 decenii de la introducerea în clinică a primului chimioterapic antiviral (Prusoff, 1959, 5-iodo-20-deoxiuridina; idoxuridina), această medicație a ajuns în situația de a avea o poziție bine stabilită în terapia și profilaxia multor boli infecțioase virale: sunt disponibile cca 40 de molecule utilizate în infecții cu herpesvirusuri, retrovirusuri, orthomyxovirusuri, virusuri hepatice B și C.

Numeroase molecule se află în studiu, dar din păcate multe antivirale active *in vitro* s-au dovedit inutile *in vivo*. Un antiviral ideal ar trebui să interfereze cu o funcție specific virală (funcție unică pentru virus sau o funcție similară a celei gazdă dar puțin susceptibilă la acțiunea chimioterapicului) sau să interfereze cu o funcție celulară prin care se blochează replicarea virală (cu afectarea exclusivă a celulelor infectate). Mai mult, chimioterapicul antiviral ar trebui să fie hidrosolubil, stabil în circulația sanguină, ușor de preluat de celulele țintă, dar să nu fie toxic, carcinogenetic, alergizant, mutagen, teratogen. Toxicitatea oricărui antiviral ar trebui acceptată dacă nu există altă alternativă, iar prognosticul infecției virale este extrem de sever (ex. rabia, practic mortală cu medicația actuală).

Medicația antivirală se află în plină expansiune, ca utilizare și producție, elaborându-se permanent substanțe capabile să intervină la diverse niveluri ale procesului infecțios viral (F 7. 37.):

- adsorbție-atașare - polianioni, molecule CD4 solubile, enfuvirtid;
- penetrare-dezvelire - amantadina, rimantadina;
- sinteza virală:
 - replicare- idoxuridina, trifluorotimidina;
 - inhibiția ADN polimerazei virale- Ara A, Ara AMP,

ac. fosfonoacetic, emtricitabina;

- inhibiția unor enzime specifice:

- timidinkinaza - *acyclovir*, *bromo-vinil-deoxuridina*

- reverstranscriptaza- *azidotimidina*, *DDI*,

DDC, *stavudina*, *lamivudina*, *efavirenz*...

- proteaza: *saquinavir*, *ritonavir*, *indinavir*,
nelfinavir, *amprenavir*, *atazanavir*...

- neuraminidaza - *oseltamivir*, *zanamivir*

- inhibiția sintezei proteice virale- *metisazona*

• asamblarea și eliberarea virionilor maturi- *interferonii*,
2-deoxi- D-glucoza.

Principalele produse antivirale

Acyclovirul, convertit de timidinkinaza virală în monofosfat activ, care la rândul său, la nivel intracelular, este trifosfatat, acționează în cele din urmă ca un inhibitor competitiv al ADN polimerazei virale.

Este activ în primul rând pe VHS-1, VHS-2, mai puțin pe VV-Z (sunt necesare doze foarte mari), EBV (reduce portajul); activitate minimă pe CMV.

Este indicat în: infecții herpetice, episodul inițial sau în recurențe, la pacienți cu apărare modificată; encefalita cu VHS; herpes zoster (pacienți imunocompromiși), varicela forme severe (în primele 48 de ore de la apariția exantemului); episoadele inițiale de herpes genital (imunocompetenți); herpes labial (aplicații locale, eficiență îndoielnică).

În infecțiile ușoare/medii cu VHS se administrează 200 mg x 5/zi sau 400 mg x 3/zi, po; în profilaxia sau supresia infecțiilor genitale produse de VHS, cu peste 6 episoade/an - 400 mg x 2/zi, 10 zile.

În infecții severe: 5 mg/kg x 3/zi, la 8 ore, iv. În formele cutanate extinse, VHS/VV-Z visceral sau encefalită: 10 mg/kg x 3/zi, la 8 ore, iv. Herpes zoster - oral, 800 mg x 5/zi, po, 5 zile (de preferat valcyclovirul).

Reacții adverse: flebită și iritație locală, disfuncție renală, creșterea enzimelor hepatice, neurotoxice (delir, tremor, modificări eeg).

Amantadina - interferează cu primele etape replicative ale virusului gripal A; inhibă funcționarea canalelor de ioni ale proteinei M2. Spectru de acțiune: virusul gripal A. Se utilizează numai în situațiile cu confirmare epidemiologică de gripă cu o tulpină A sensibilă.

Se administrează profilactic în epidemiile de gripă A (100 mg x 2/zi, 10 zile după expunere sau 2-4 săptămâni după vaccinare); eficiență 70-90%.

Folosit în primele 24-48 de ore de la începutul gripei A (100 mg x 2/zi, la 12 ore, 5 zile), reduce febra și atenuază simptomele la cca. 50% din bolnavi.

Este recomandat, profilactic și terapeutic, la persoanele aparținând grupelor cu risc crescut de forme severe, complicate de gripă.

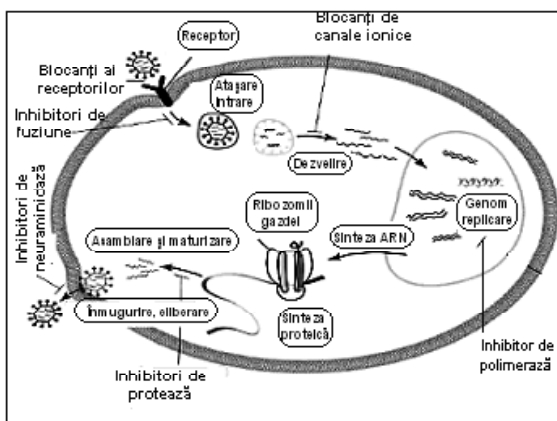
Alte indicații: parkinsonism.

Cidofovir - convertit intracelular, de către enzimele gazdei, în forma difosfat, care inhibă ADN-polimeraza virală.



F 7.36. Medicația antivirală este în continuă expansiune, dar aplicațiile practice rămân încă reduse comparativ cu ponderea infecțiilor virale.

Din păcate, și nu rareori, unii medici și bolnavi o înlocuiesc, profund eronat, inutil și costisitor, cu antibiotice!



F 7. 37. Țintele vizate de medicația antivirală

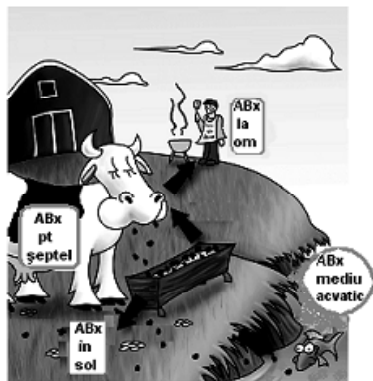


F 7.38. Automedicația este o cauză importantă de eșec terapeutic și răspândire a rezistențelor microbiene



“Dorința de a consuma medicamente este probabil cea mai importantă deosebire dintre om și animale.”

Sir William Osler
(1849 - 1919)



F 7.39. Utilizarea nejustificată, abuzivă adesea, a ABx în sănătate, zootehnie, agricultură, piscicultură constituie o cauză importantă de diseminare a rezistențelor microbiene

(Philpott, J. The Science Creative Quarterly, scq.ubc.ca)

Este activ pe VHS-1, VHS-2, VV-Z, VEB, CMV, unele poxvirusuri; posibil unele adenovirusuri. Indicații: corioretinita cu CMV. Nefrotoxicitatea (proteinurie, azotemie, disfuncție tubulară proximală), legată de doză, este frecventă.

Entecavir - analog nucleozidic guanosinic, care inhibă specific polimeraza VHB. Nu are activitate pe HIV (se poate administra la bolnavii cu coinfecție HIV-VHB, care nu impun încă inițierea tratamentului antiretroviral). Indicații: hepatita cronică cu VHB activă (replicare virală activă, enzime hepatice crescute sau modificări histopatologice).

Famciclovir este convertit în penciclovir, un analog guanozinic, care în celulele infectate este transformat în trifosfat, cu acțiune inhibitorie a sintezei de ADN polimerază virală. Activ pe VHS 1 și 2, VV-Z și VHB, este indicat în: herpes genital recurent (supresie și tratament), herpes zoster (tratament la gazde cu apărare indemnă), herpes labial (tratament). Bine tolerat, în general.

Formivirsen, un oligonucleotid antisens, care inhibă CMV prin legare de mARN-ul care transcrie unitatea timpurie-imediată a virusului. Indicat în retinita CMV, sub formă de injecții intravitroase.

Ganciclovirul este o guanozină convertită intracelular în trifosfat, care inhibă ADN polimeraza virală. Este activ pe CMV, VHS-1, HSV-2, HHV-8, virusul B. Indicații majore: tratamentul și profilaxia retinitei cu CMV, profilaxia bolii citomegalice, întâlnite mai ales la bolnavii cu SIDA sau cu alte imunodepresii. În infecțiile cu virus B, cu sau fără simptomatologie neurologică, se recomandă ganciclovir 5 mg/kg x 2/zi, iv. Efecte adverse: neutropenie și trombo- citopenie, reversibile.

Interferon (Intron A - Interferon alfa-2b; Rebif- Interferon beta -1a, Roferon A -Interferon alfa - 2a) - citokină glicoproteică (mesager intracelular) cu activitate complexă: imunomodulatoare, antineoplazică și antivirală, după legarea și formarea de ARN celular nou și proteine efectoare; acestea mediază efectul antiviral față de VHB, VHC, papilomavirusul uman. Indicații (FDA): interferon 2a în hepatita virală cronică C, leucemia mielogenă cronică; interferon 2b: hepatita virală cronică C, hepatita virală cronică B, condyloma acuminata. Se administrează, în hepatite, 3 milioane u. x 3/săptămână (în VHC în asociere cu ribavirin); 30-35 milioane u./săptămână în VHB; 30-36 milioane u. x 3-7/săptămână în sarcomul Kaposi; 1 milion u. intralezional x 3/săptămână în condyloma acuminata.

Reacții adverse frecvente: simptome tip gripă, depresie, tulburări gastrointestinale; ocazional: supresie medulară, tulburări neuropsihice (psihoză, confuzie, anxietate), erupții cutanate, hepatită (la doze mari), alopecie.

Peginterferon-alfa (Peg-Intron - Peginterferon alfa-2b; Pegasys - Peginterferon alfa-2a), pe lângă efecte imunomodulante, are capacitatea de a inhiba replicarea virusului în celulele infectate. Recomandări (FDA) pentru peg-interferon alfa-2b: tratamentul hepatitei cronice C la pacienți netratați anterior cu interferon alfa; peg-interferon alfa-2a – monoterapie sau în asociere cu ribavirina pentru hepatita cronică C

compensată și fără tratamente anterioare cu alfa- interferon; coinfecția VHC-HIV (cu ribavirina). Eficient și în tratamentul hepatitei cronice B AgHBe-pozitivă. În monoterapie, Peg-intron se administrează 1 mcg/kg săptămânal sau 1,5 mcg/kg săptămânal cu ribavirina. Reacții adverse comune: simptomatologie tip gripal, cefalee, somnolență, cefalee, oboaseală, febră, depresie (30%), insomnie, alopecie.

Osetamivirul inhibă neuraminidaza virusului gripal, cu efecte asupra agregării și eliberării virionilor din celula infectată. Indicat în tratamentul gripei cu virus A și B, după vârsta de 1 an (75 mg x 2/zi, la 12h, 5 zile; tratamentul trebuie inițiat în primele 2 zile de la debutul simptomatologiei); prevenția gripei după vârsta de 1 an (75 mg/zi, po, cel puțin 7 zile de la ultimul contact apropiat sau 6 săptămâni în epidemii; eficiență > 80%).

Penciclovir – analog nucleosidic guaninic transformat în celulele infectate în trifosfat. Activitate inhibitorie asupra ADN polimerazei virale. Spectru de activitate: VHS-1, VHS-2, VV-Z. Indicații: herpes labial, aplicații locale.

Vidarabina este folosită în keratoconjunctivita și encefalita herpetică (inferioară însă acyclovirului), herpesul zoster la gazde cu apărare deficitară, herpesul neonatal (15 mg/kg/zi, 10 zile, în perfuzie continuă, 12-24 de ore).

Rimantadina, analog al amantadinei, este folosită în profilaxia și tratamentul infecțiilor cu virus gripal A. Are efecte adverse mai reduse decât amantadina.

Ioddeoxiuridina (IDU) are indicații în keratoconjunctivita herpetică, sub formă de aplicații locale.

Ribavirina (Copegus, Rebetol, Ribasphere, Virazole; Rebetron - Ribavirin + Interferon alfa-2b) este un analog nucleozidic sintetic, cu spectru antiviral larg, activ *in vitro* pe numeroase virusuri ARN și ADN. Spectrul de activitate include: virusurile gripale A și B, v. paragripale, unele arenavirusuri, bunyavirusuri, VHC. Se utilizează în infecția cu v. sincițial respirator (RSV), inclusiv în bronșiolită și pneumonie, în aerosoli; în hepatita cronică C (în asociere cu alfa-interferon sau peg-interferon alfa-2a) 600 mg x 2/zi, po (>75kg). Ribavirina a fost utilizată (aplicare controversată) în SARS (Hong Kong) sub formă orală (1200 mg x3/zi, la 8 ore) sau 8mg/kg x 3/zi, la 8 ore, iv. Reacții adverse serioase: anemie hemolitică dependentă de doză.

Rimantadina – interferează cu primele etape ale replicării (dezvelirea virusului) și cu funcționarea proteinei M2 ale virusului gripal A. Utilizată (în epidemii confirmate) atât în profilaxia (100 mg x 2/zi, po), cât și în tratamentul (inițiat în primele 48 de ore de la debutul simptomatologiei) gripei A (100 mg x 2/zi, po, 7 zile). Doza se reduce în suferința hepatică severă, insuficiența renală și la vârstnici.

Trifluridina este un analog timidinic fluorinat care inhibă ADN polimeraza specifică necesară incorporării timidinei în ADN-ul viral, fără de care formarea acidului nucleic viral eșuează. Indicată în tratamentul keratitei și keratoconjunctivitei herpetice, inclusiv cazurile fără răspuns sau hipersensibilizare la idoxuridină sau vidarabină. Se fac aplicații locale de mai multe ori pe zi.



Cartea din mână

K Levofloxacină

♠ -absorbție digestivă >95%
(administrare iv = po)

- distribuție largă; legare de proteinele serice < 40%

- LCR inflammat: 30 - 60% din nivelul seric

- T 50 - 7 h

8 Levofloxacină

♠ - spectru: b.gram (-) anaerobi (I-a opțiune pentru *Aeromonas, Enterobacter, K. pneumoniae, Legionella, Salmonella, Shigella* spp

- cocci gram (+) aerobi (I-a)

- cocci gram (-) aerobi (II-a)

- b. gram (+) aerobi (II-a)

- chlamidii, rickettsii, micobacterii, micoplasme (II-a)

J Levofloxacină

♠ - indicații: pneumonii comunitare, BPCO acutizate, infecții urinare, de părți moi, legioneloză, antrax respirator

- contraindicată în sarcină și alăptare

- reacții adverse: rare (digestive, neuropsihice)

- adult: 500-750 mg/zi, iv, po

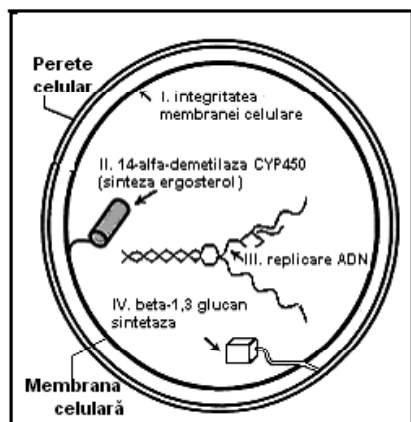
♠



Cărei familii de ABx îi aparține levofloxacină, prin ce mecanism acționează și cu ce efect antimicrobian?

(Verifică-te întorcând cartea la pg 9.56)





F 7.40. Medicamentele antifungice vizează blocarea sintezei unor constituenți esențiali ai peretelui membranei celulare, precum și replicarea ADN-ului fungului.

Cartea din mână de la pg 7.23.

joker

- nu se absoarbe digestiv
- difuziune largă în organism
- legarea de proteinele plasmatice este mare
- concentrații terapeutice în meningele inflamate
- eliminare renală și biliară
- T₅₀ = 8 ore

joker

Ceftriaxon
EVOXON

Valacyclovir-ul este clivat enzimatic în acyclovir, care după fosforilări intracelulare repetate, inhibă competitiv ADN polimeraza virală. Spectru de activitate: VHS-1, VHS-2; moderat activ pe VV-Z, EBV și modest pe CMV. Indicații: herpes genital, tratament și supresie la adultul imunocompetent; formele recidivante la persoanele infectate cu HIV; herpes zoster la adultul imunocompetent.

Se administrează, în herpes zoster: 1000 mg x 3/zi, po; VHS primul episod: 1 g x 2/zi, po, 7-10 zile; VHS recidivant: 500 mg x 2/zi, po; VHS supresie: 500 mg x 1 -2/zi; herpes labial: 2 g x 2/zi, po, 1 zi. Bine tolerat.

Valganciclovir - un ganciclovir cu biodisponibilitate îmbunătățită. Spectru de activitate: CMV, VHS-1, VHS-2, VHH-8. Se folosește în profilaxia bolii citomegalice la recipienții de transplant de organ CMV negativi (D+/R-).

Zanamivir - inhibă neuraminidaza virusului gripal, cu alterarea agregării și eliberării virionilor din celula infectată. Activ pe virusurile gripale umane A și B, precum și pe cel aviar H5N1. Se administrează la pacienți cu vârsta peste 7 ani, în primele 2 zile de la debutul simptomatologiei, sub formă de inhalații. În profilaxia gripei A/B la pacienți > 5 ani, se administrează 2 inhalații/zi (eficiență peste 80%).

Medicația antifungică

Antifungicele disponibile în prezent au ca ținte: integritatea membranei celulare (polienele), sinteza ergosterolului (azolii, alilaminele), sinteza ADN (analogi pirimidinici) și integritatea peretelui celular (echino-candine) - v. F 7.39. Multe produse însă au un mecanism de acțiune pleotrope care pot inhiba și alte elemente importante în homeostazia fungilor (ex. azolii inhibă numeroase alte enzime CYP-dependente sau amfotericina B acționează și asupra funcției mitocondriale).

I. Poliene antimicotice

Polienele antifungice (PAF) sunt molecule circulare amfoterice (i.e. formate dintr-o regiune hidrofobă și una hidrofilă). PAF se leagă de sterolii din membrane celulară (în principal de ergosterol), producând scurgerea conținutului hidrofili și moartea celulei. Celulele animale care conțin colesterol în locul ergosterolului sunt mai puțin susceptibile.

Reprezentanți: amfotericina B, natamycina, rimocidina.

Amfotericina B

Există mai multe forme de prezentare (amphotericin B, complex cholesteril sulfat, complex lipidic, formulare liposomală, F 7.40), care nu diferă ca spectru de activitate, ci doar ca tolerabilitate.

Mecanism de acțiune: asocierea cu ergosterolul membranei celulare fungice duce la formarea de pori prin care se scurge K⁺, contribuind, alături de alte evenimente intracelulare, la moartea microorganismului.

Elemente de PK: biodisponibilitate 100% după administrarea intravenoasă. T₅₀ în faza inițială - 24 de ore, în faza secundară - cca 2 săptămâni; metabolizare renală; eliminare

renală și biliară.

Reacții adverse comune: la 1-3 ore după perfuzi, febră, frisoane, hipotensiunea, grețuri, vărsături, dispnee, tahipnee (secundare eliberării de histamină și prostaglandine). Se tratează cu acetaminofen, petidină, difenhidramină și/sau hidrocortizon. Majore: nefrotoxicitatea, care poate fi severă și/sau ireversibilă; hepatotoxicitatea până la insuficiență hepatică acută; aritmii cardiace severe și insuficiență cardiacă; reacții cutanate severe. Reacțiile adverse sunt mai rar întâlnite după preparatele liposomale.

Numeroase interacțiuni medicamentoase.

Spectru de activitate: *Aspergillus* sp. (*A. fumigatus*, *A. flavus*), *Candida* sp. (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*.

Aplicații clinice: în administrare iv, în infecțiile fungice sistemice severe la gazde cu apărare modificată: aspergiloză, criptocoză, candidiază, și în leishmanioza viscerală. Utilizată empiric la pacienții neutropenici febrili care nu răspund tratamentului cu antibiotice (v. capitolul infecții la gazde cu apărare deficitară). Preparatele orale se folosesc în stomatite candidiazice.

Se administrează amfotericină liposomală 1 mg/kg/zi - 3 mg/kg/zi (doze crescânde) la bolnavii neutropenici febrili și 3-5 mg/kg/zi în infecțiile fungice (doza maximă în aspergiloza SNC).

NB. Toate preparatele liposomale sunt mult mai scumpe decât decât forma simplă de amfotericină B.

II. Imidazoli și triazoli

Compuși organici aromatici heterociclici care inhibă demetilaza CYP450, enzimă care convertește lanosterolul în ergosterolul utilizat în sinteza peretelui celular al fungilor. Acești produși blochează și sinteza de steroizi umani.

Reprezentanți

Imidazoli: Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol ș.a.

Triazoli: fluconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, voriconazol, ș.a.

Ketoconazol

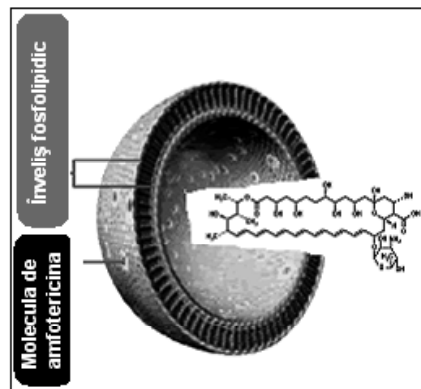
Antifungic lipofilic care realizează concentrații mari în țesuturile grase și în exudatele purulente, dar cu penetranță redusă în LCR.

Spectru de activitate: *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, de asemenea pe fungi dimorfi: *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii* ș.a..

Reacții adverse: digestive, hepatotoxicitate, ginecomastie, oligospermie.

Aplicații clinice: alternativă de linia a doua pentru tratamentul infecțiilor cu fungi dimorfi. Nu se folosește în meningitele cu fungi sensibili datorită proastei penetranțe în LCR.

Doza uzuală la adult: 200-400 mg/zi po, în candidiaza mucocutanată cronică. Doze mai mari (cu risc crescut de toxi-



F 7. 41. Forma liposomală a amfotericinei B are o tolerabilitate mai bună, dar păstrează același spectru de activitate ca formularea clasică.

Cartea din mână de la pg 7.26

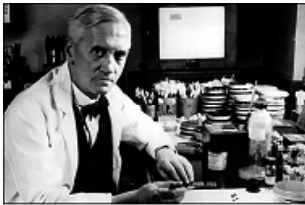




File de istorie

O descoperire întâmplătoare..și nu prea!

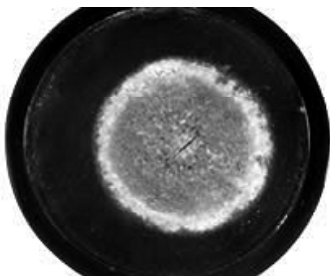
Printr-o înlănțuire neprevăzută de evenimente, începutul toamnei din 1928 a fost rece, permițând unor spori de fungi contaminanți, aduși de vânt, prin fereastra deschisă, în laboratorul dr. Fleming, plecat în concediu, să crească pe unele plăci de cultură. Vremea s-a încălzit ulterior stimulând creșterea coloniilor de *Staphylococcus*. Mulți oameni de laborator, confrunțați cu o placă contaminată, ar fi considerat-o numai bună pentru coșul de gunoi, dar nu și Sir Fleming. La întoarcerea din concediu, savantul a zăbovit mai mult timp examinând atent mediul de cultură contaminat.



Sir Fleming în laboratorul unde a descoperit penicilina (1928)

Ceva i-a atras atenția: în jurul fungului apăruse o zonă clară, unde coloniile de stafilococi nu au crescut, sugerându-i că fungul ar fi putut elibera un compus cu proprietăți antibacteriene, care a difuzat în mediul de cultură. Intrigat, Fleming a cultivat fungul, o specie de *Penicillium*, și a izolat ulterior, după numeroase experimente, un extract solubil care putea omorî bacterii și trata infecții localizate.

A botezat noul compus *penicilină*, după fungul de proveniență. Din lipsa unei tehnologii adecvate, nu a putut însă prepara o soluție care să poate fi folosită sistemic la om fără a-i cauza probleme. Aveau să o facă, după un deceniu, Florey și Chain.



Placa Petri cu *Penicillium notatum* dăruită Comitetului Reprezentativ al Studenților de către Sir Alexander Fleming, în anul 1952, cu ocazia alegerii sale în funcția de rector al Universității din Edinburgh.

toxicitate) în micozele endemice cu fungi dimorfi.

Fluconazol

Mecanism de acțiune: fungistatic, dar și fungicid față de anumite specii în funcție de concentrație.

Spectru de activitate: *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* sp. (excepție *C. krusei* și *C. glabrata*), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* sp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* sp., *Trichophyton*.

Elemente PK: după administrare orală se absoarbe aproape complet, practic neinfluențat de alimentație. Concentrații similare în plasmă, salivă, spută, secreție vaginală, și mai mici în tegument și urină. Eliminare predominant prin urină și transpirație.

Reacții adverse și toxicități: rash, fenomene dispeptice digestive, oligurie, trombocitopenie, prelungirea intervalului QT cu aritmii cardiace severe, hepatotoxicitate,

Aplicații clinice: tratament de primă linie în: coccidioidomicoză, criptococoză, histoplasmoză, și în profilaxia candidiazei la persoane cu apărare modificată.

Mai poate fi utilizat în tratamentul și profilaxia micozelor în care alte antifungice sunt contraindicate sau au eșuat, între care: candidiaze cu specii sensibile, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, onicomicoză, meningita cripto-cocozică.

Doze variabile în funcție de indicație și pacient: 50-600 mg/zi în infecții sistemice sau severe, chiar 800 mg/zi în meningite.

Voriconazol

Triazol antifungic destinat infecțiilor sistemice serioase, întâlnite cu precădere la pacienții cu apărare modificată sever.

Proprietăți PK: după administrare orală, biodisponibilitate aproape completă, ceea ce permite trecerea de pe administrarea parenterală la cea orală. Metabolizat în citocromul hepatic CYP450, prezintă numeroase interacțiuni medicamentose și presupune ajustarea dozei în bolile hepatice ușoare și medii (nu și în cele renale). T50 – dependent de doză.

Spectru de activitate in vitro: *Aspergillus* sp (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*), *Candida* sp. (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Scedosporium apiospermum* și *Fusarium* sp.

Reacții adverse și toxice: tulburări (trecătoare, fără consecințe pe termen lung) de vedere - 1/3 din bolnavi; modificarea testelor hepatice, fenomene dispeptice gastro-intestinale, edeme periferice, cefalee.

Aplicații clinice: aspergiloza invazivă la persoane cu probleme de apărare (recipienți de transplant medular allogenic și de organe solide), candidemia (rezultate similare Amfotericinei B) și candidioza esofagiană. A mai fost folosit cu rezultate bune la pacienții neutropenici febrili fără răspuns la antibioticoterapia cu spectru larg.

Doza în aspergiloză, candidemia la pacienții neutropenici și în candidiozele tisulare profunde este de 6 mg/kg la 12 ore, în prima zi, apoi 4 mg/kg la 12 ore iv sau 200 mg l 12 ore po.

Posaconazol

Utilizat în infecții invazive cu *Candida* sp. și *Aspergillus* sp la persoane cu apărare modificată sever. A mai fost utilizat în tratamentul fusariozei.

Allilamine

Antifungice care inhibă squalen-epoxidaza, enzimă necesară sintezei ergosterolului.

Reprezentanți: terbinafina, butenafina, amorolfina, naftifina.

Utilizări principale în dermatologie.

III. Analozi pirimidinici

Flucitozina este dezaminată la fluracil, care se incorporează în ARN în locul uracilului și inhibă sinteza proteică sau se metabolizează în acid 5-fluorodeoxiuridilic și inhibă timidilat sintetaza cu blocarea sintezei de ADN.

Elemente PK: biodisponibilitate bună după administrare orală; T50 2,5 -6 ore, cu eliminare renală (90% din doza orală, nemodificat).

Spectru de activitate: tulpini de *Candida* (dar 1-50% din tulpinile izolate de la bolnavi sunt rezistente) și de *Cryptococcus*. Activ și pe *Sporothrix*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Exophila*, *Phialophora*.

Reacții adverse: toxicitate medulară, gastro-intestinală, hepatică și renală.

Aplicații clinice: infecții cu fungi sensibili; în infecțiile severe, dată fiind activitatea sa moderată și inducția de rezistențe, se recomandă asocierea cu amfotericina B și/sau azoli (fluconazol, itraconazol).

Doza zilnică recomandată: 50-150 mg/kg, în subdoze egale la 6 ore.

IV. Echinocandine

Echinocandinele inhibă sinteza de glucan din peretele celular via 1,3-beta glucan sintetaza.

Reprezentanți: Caspofungin

Produs comercial: Cancidas

Proprietăți farmacologice: biodisponibilitate orală redusă, de aceea se administrează numai parenteral. T50 plasmatic 9 - 11 ore, dar clearance-ul plasmatic este de fapt consecința difuzării în țesuturi, nu metabolizarea sau excreția. Legare importantă de proteine, de unde un volum de distribuție aparent ușor mai mare decât volumul plasmatic. Metabolizare prin hidroliză și acetilare cu eliminare renală.

Reacții adverse - sunt rare și includ: febră, iritații locale și flebite la locul de administrare, cefalee, vărsături. Creșterea enzimelor hepatice, scăderea hemoglobinei sunt posibile.

Spectru de activitate: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *Candida albicans* (inclusiv tulpini rezistente la fluconazol), *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* și alte sp.

In vitro mai este activ pe *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*. Sunt rezistenți in vitro: *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigeli*, *Fusarium* sp.

Aplicații clinice: aspergiloza invazivă la pacienți refractari sau intoleranți la alte antifungice; candidemia și infecții cu *Candida* sp: abcese intraabdominale, peritonite, pleurezii; esofagita; tratamentul empiric al posibilelor infecții fungice la



Cartea din mână

J (Vancomicina)
♣ - glicopeptid
- blochează sinteza peretelui celular microbial
- bactericid

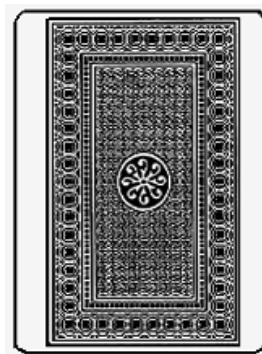
Q (Vancomicina)
♠ - nu se absoarbe digestiv
- distribuție largă în țesuturi, lichide, seroase, dar redusă în LCR și pulmonar
- legare de proteine: 50%
- eliminare renală, nemodificată
- T 50: 4-6 h

J (Vancomicina)
♠ - spectru: gram (+) aerobi și anaerobi, inclusiv MRSA, MDRSA, enterococi non-VR
- VRSA, VRE - în creștere utilizare abusivă!
- adult: iv 1 g x 2zi
- po (BDA postantibiotice): 125 mg x 4zi



Care sunt reacțiile adverse majore la vancomicină și ce precauții trebuie luate?

(Verifică-te întorcând cartea la pg 7.55)





Cartea din mânecă

Q *Cotrimoxazol*

- absorbție digestivă >90%
- difuziune în țesuturi și LCR foarte bună
- T 50: 11/9 h
- spectru larg, gram (+) și (-)

Q *Cotrimoxazol*

- poate fi l-a opțiune în infecții cu:
- *M. catarrhalis, Hafnia, Aeromonas, Enterobacter, H. influenzae, Klebsiella, Shigella, Yersinia* spp
- *Pneumocystis jirovecii, Nocardia* spp

J *Cotrimoxazol*

DOZE

- indicații: infecții ORL, BPCO acutizat, PCP, alte infecții respiratorii, urinare, diareea turistului, shigeloză
- profilaxie: PCP, toxoplasma
- reacții adverse: alergii, digestive, hematologice, hepatice, renale

Cotrimoxazol



Cărei clase de ABx îi aparține cotrimoxazolul, ce particularități de compoziție, acțiune și efect antimicrobian are?

Verifică-te întorcând cartea la pg.7.58.



pacienții neutropenici febrili.

Doza la adult: 70 mg iv/ziua 1, apoi 50 mg IV x 4/zi, infuzate peste 1 oră.

Asocierea de antifungice

Multiplificarea infecțiilor fungice severe, ca și problemele de rezistență primară sau dobândită la antifungice, aduc în discuție oportunitatea asocierilor similar antibiotelelor sau antiviralelor. Avantajele potențiale ar fi: lărgirea spectrului și puterii activității moleculii, atingerea mai rapidă a efectelor maxime, posibilitatea reducerii dozelor unor agenți individuali cu toxicitate crescută (ex. amfotericina B), prevenirea instalării rezistenței.

Această strategie nu a intrat în practica de rutină, considerându-se necesare studii suplimentare privind interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice, mecanismele de sinergie și antagonism, metodele de testare, efectele în diverse situații clinice.

II. Restabilirea macroorganismului gazdă

Tratamentul patogen

Tratamentul anti-inflamator

Medicație antiinflamatorie nesteroidică - acționează prin inhibiția sintezei de prostaglandine, substanțe vasoactive puternice implicate în apariția procesului inflamator infecțios.

Se utilizează: ibuprofen, aspirină (se evită la copiii sub 12 ani, la care există riscul apariției sindromului Reye), naproxen, diclofenac, antiinflamatoare selective din clasa coxibilor ș.a.

Se poate recurge, în caz de eșec, la **preparate cortizonice** (utilizate în bolile infecțioase și în alte scopuri decât cel antiinflamator)

Substanțele corticoide sunt folosite în bolile infecțioase pentru principalele lor proprietăți: antiinflamatoare, antialergică, antipiretică, imunosupresivă și antitoxică.

Indicații majore: encefalite, mielite și poliradiculonevrite postinfecțioase și post-vaccinale; meningita cu *H. influenzae* a copilului și în cea cu pneumococ a adultului; tuberculoză - afectări seroase severe și prelungite, meningită; reumatismul articular acut; glomerulonefrita acută poststreptococică; crupul viral, febra tifoidă cu encefalită și toxemie; șocul anafilactic; boala serului; reacții de tip Herxheimer; manifestări hematologice autoimune intrainfecțioase; vasculite.

Indicații selective: encefalite și meningite virale, mononucleoza infecțioasă, antrax, bruceloză, trichineloză, gripa toxică, pneumonia virală severă, pneumocistoza pulmonară cu hipoxie severă/moderată, toxoplasmoza cerebrală cu edem cu efect de masă; hepatita virală formă colestatică.

Este **controversată** folosirea lor în șocul septic, septicemii hipertoxice, hepatita acută virală cu potențial de agravare.

Corticoterapia este o medicație de excepție, recurgerea la ea trebuie bine cântărită prin prisma raportului cost/beneficiu, ținând cont de posibilitatea dezvoltării unor reacții adverse severe.

În bolile bacteriene, corticosteroizii se administrează concomitent cu antibiotice, iar în cele virale, acolo unde este posibil, cu antivirale.

Durata terapiei este în general scurtă (tratamentele sub 5 zile nu par să crească susceptibilitatea la infecții) și se va tatonat la doza minimă activă.

Administrarea se poate face în doze unice, dimineața între 8-10, mimând ritmul natural al secreției de cortizol, în doze fracționate în 2-3 prize cotidiene, sau în regim alternant (o zi da, o zi nu, cu dublarea dozei minime active), mai ales în administrările de lungă durată.

Imunomodulatorii

Utilizarea unor imunomodulatori cu ținte punctuale (ex. un mediator pro-inflamator) în combaterea inflamației, mai ales în faza ei severă sistemică (SIRS), a fost dezamăgitoare. Se vizează astăzi construcția bioinginerescă a unor molecule care să vizeze ținte care amplifică fiecare o gamă mai largă de mediatori (ex. HMGB; MIF, TREM), amplificatori ai activității celulelor T-reglatorii (recunoscute ca supresoare de inflamație tisulară în unele boli neinfecțioase), molecule de control a activării și traficului neutrofilelor. De asemenea, se caută tehnologii noi - genice și proteomice - care să permită stratificarea pacienților cu sindroame inflamatorii în vederea unor intervenții diferențiate.

Tratamentul imunomodulator

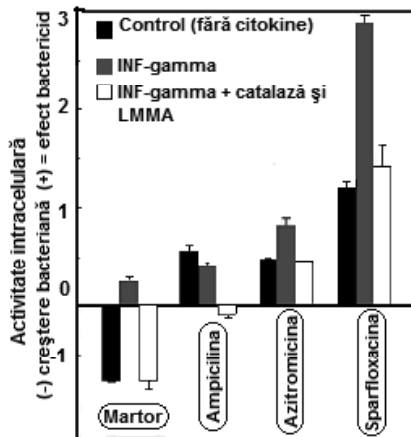
Panopia cu ABx se dovedește, și nu rareori, insuficientă în tratarea unor boli infecțioase severe, adesea re-emergente, produse de microbi cu sensibilitate la ABx modificată, de microbi fără tratament sau cu tratament ineficient din cauza mecanismelor de apărare modificate ale gazdei sau de microbi oportuniști. În aceste situații este nevoie de intervenții suplimentare pentru creșterea eficienței antibioticoterapiei și pentru reconstrucția imună la bolnavii cu deficite de apărare, pentru limitarea apariției de tulpini rezistente la antibiotice ș.a.

Pe de altă parte, s-a văzut într-un capitol anterior, că leziunile gazdei (care capătă expresie clinică peste un anumit prag) sunt consecința acțiunii directe a unor componente sau produși microbieni, a intervenției propriilor mecanisme de apărare sau, cel mai adesea, ale „activității” conjugate ale binomului micro-macroorganism. Conform conceptului cadru relațional „leziune-răspuns imun”, (v. F 7.43.), lezarea gazdei se poate reprezenta grafic ca o curbă parabolică leziune-răspuns imun, intervențiile imunomodulatoare fiind aplicabile la extremități, pentru imunostimularea unor mecanisme de apărare depreciate sau în scop de *imunosupresare* în situația unui răspuns imun exagerat din partea gazdei. În realitate, lucrurile sunt mult mai complexe, sistemul imun fiind o rețea complicată, cu multe interconexiuni, care face ca acțiunea îndreptată spre o componentă să se răsfrângă asupra întregului (nu rareori ca efect pervers, negativ). Mai mult, fiecare pacient își are specificul propriului sistem de apărare, iar răspunsurile sunt dinamice, ceea ce face posibil ca răspunsul la un anumit imunomodulator să fie diferit de la o persoană la alta și de un moment de aplicare la altul.

Se înțelege că acest tip de terapie este în faza de pionierat

Terapia imunologică are la dispoziție mijloace nespecifice și antigen-specifice de creștere sau restabilire a

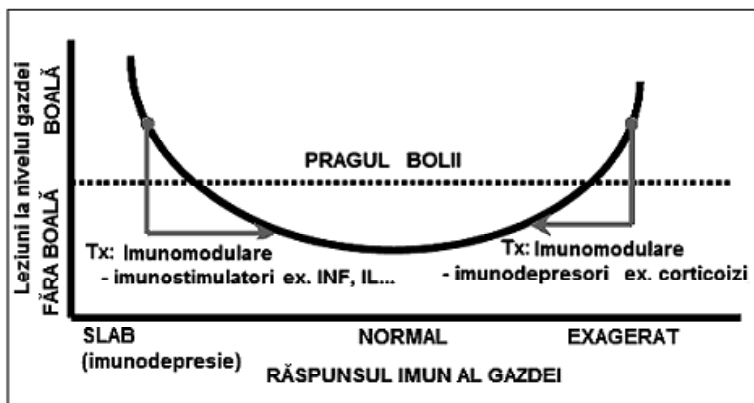
F 7.42 - Dovezi pentru cooperarea imunomodulatori-antibiotice.



După fagocitarea *Listeria monocytogenes*, macrofagele umane su fost expuse, timp de 5 ore, la antibiotice cu grade variabile de acumulare intracelulară: ampicilina (acumulare 0), azitromicina (+++), sparfloxacina (++) ; s-a determinat nivelul de creștere bacteriană intracelulară prin cooperarea antibiotic-interferon-gamma. Se observă în cazul sparfloxacinei o foarte bună cooperare, modestă în cazul azitromicinei și o reducere a activității modeste a ampicilinei. Faptul că adăugarea de catalază și L-MMA alterează efectul INF-gamma, demonstrează medierea efectului prin producția de peroxid de hidrogen și oxid de azot.

(după Ouadrhiri, Y et al. Evaluation of the activity of antibiotics against intracellular infection in models of macrophages and other phagocytic cells *Antimicrob. Agents Chemother* 1999, 43, 1242-51)

F 7.43. Relația-cadru dintre leziunile din boala infecțioasă și răspunsul imun al gazdei. Pentru majoritatea interacțiunilor micob-gazdă, expresia clinică a bolii apare la extremele răspunsului imun (imunodepresie, respective răspuns exagerat). Conceptual, teapiile bazate pe imunomodulatori pot fi considerate intervenții care încearcă să reducă afectarea gazdei prin amplificarea sau prin supresarea răspunsului imun.



(apud Casadevall, A., Pirofski, L.A. - The damage-response framework of microbial pathogenesis *Nature Micro Rev* 2003, 1, 17-24)



- Casadevall, A., Pirofski, L. - Host-Pathogen Interactions: The Attributes of Virulence *J Infect Dis*, 2001, 184, 337-44

- Buchwald, U.K., Pirofski, L. - Immune Therapy for Infectious Diseases at the Dawn of the 21st Century: the Past, Present and Future Role of Antibody Therapy, Therapeutic Vaccination and Biological Response Modifiers *Curr Pharma Des* 2003, 9, 12., 945-68

imunității. Imunomodulatorii cuprind: citokine obținute prin inginerie genetică (i.e. tehnici de recombinare a ADN) cum ar fi factorii de stimulare a coloniilor (CSF), interferonii (IFN), interleukinele (IL), chemokinele ș.a. ; anticorpi monoclonali și blocanți ai receptorilor celulari; imunoglobuline; gluco-corticosteroizi; diverse molecule imunomodulatoare (ex. pentoxifilina, imiquimod, talidomida); proteine anticoagulante cu proprietăți antiinflamatorii asociate (ex. proteina C activată recombinantă, APC).

Imunostimulante orale (Ribomunyl, Biostim, Lantigen, Imudon ș.a.) - nu sunt dovezi convingătoare privind eficiența clinică. Beneficiul utilizării ar putea veni din oferirea unei alternative la prescripția abuzivă de antibiotice în infecții cronice ORL.

Imunostimulante injectabile - interleukina 2, cu administrare s.c., poate contribui la reconstrucția imună în cazul anumitor bolnavi cu infecție cu HIV cu răspuns discordant viroimunologic sub tratament antiretroviral.

Tratamentul specific cu imunoglobuline și seruri - la originea terapiei antiinfecțioase moderne a stat *seroterapia*, un tratament imun specifică. Astăzi, se folosesc în primul rând produse biologice mai sigure și mai eficiente, care conțin anticorpi gata formați sub formă de “imunoglobuline standard” sau “specifice”, “hiperimune”, și doar câteva seruri antitoxinice mai sunt de interes practic.

Imunoglobulinele standard, obținute din placenta sau din sângele donatorilor adulți normali, sunt concentrate de diverși anticorpi reprezentativi pentru populația dintr-un teritoriu de recoltare.

Imunoglobulinele specifice (hiperimune) sunt obținute de la persoane imunizate, natural sau artificial, față de o anumită boală, având deci un conținut bogat de anticorpi specifici.

Imunoglobulinele sunt folosite în scop profilactic, substitutiv, în modularea imunologică, și mai puțin terapeutic. Imunoglobuline hiperimune sunt folosite în profilaxia varicelei la copii imunocompromiși, a rabiei (după mușcături de animal turbat), hepatitei virale B.

Administrarea de imunoglobuline standard, pe cale intramusculară sau intravenoasă, este utilă în tratamentul asociat

al unor infecții severe (pneumonii, septicemii, șoc septic, encefalite)

Indicațiile terapeutice ale imunoglobulinelor umane specifice sunt limitate, în prezent, la: tetanos, varicela severă la imunodeprimați, infecția cu virus sincițial respirator la sugar și copilul mic, și în formele severe de herpes zoster.

Serurile heterologe, obținute de la animale imunizate artificial, mai sunt folosite în tratamentul câtorva boli cu mecanism toxic (tetanos, difterie, botulism) și pot fi utile, alături de alte măsuri terapeutice, în gangrena gazoasă și formele grave de cărbune. Datorită efectelor secundare și reacțiilor adverse, tind să fie înlocuite cu imunoglobuline hiperimune.

Interferonii (INF) - produse biologice fiziologice cu activitate antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă. INF alfa-2a și 2b, simple sau pegilate (permit administrarea săptămânală cu o bună AUC) sunt indicați în: hepatitele virale cronice B și C, sarcom Kaposi, papilomatoza ano-genitală. INF gamma-1b recombinant (Imukin) a fost utilizat în controlul infecțiilor severe la bolnavii cu granulomatoză cronică familială.

Factorii de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) – sunt disponibile două produse: filgrastim (Neupogen) și lenogastim (Granocyte) cu efecte favorabile în reducerea duratei neutropeniei la bolnavii recipienti de transplant medular. Folosirea în alte situații este controversată.

Corticosteroizii sunt recomandați ca imunomodulatori la bolnavii cu șoc septic necesitând administrarea de amine vasoactive.

Se administrează hemisuccinat de hidrocortizon, 200 mg/zi, în perfuzie continuă sau în 3-4 subdoze, timp de minim 5 zile; sub protecție de antibiotice (controlul glicemiei și electroliților); întreruperea administrării aminelor vasopresoare permite reducerea progresivă a corticoidului.

Tratamentul de susținere și corectare a dezechilibrelor funcționale

În evoluția bolilor infecțioase apar adesea complicații și dezechilibre funcționale, care trebuie corectate cu promptitudine.

Tulburări hidroelectrolitice (boli diareice infecțioase, sindroame emetizante în infecțiile sistemului nervos sau în hepatitele virale la debut etc) - se corectează prin administrare orală de lichide cu supliment de electroliți (*săruri de rehidratare orală*), în formele ușoare și medii, și parenteral în cazurile severe.

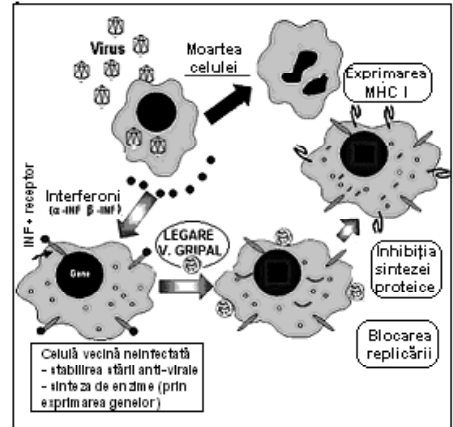
Insuficiența respiratorie se combate ținând cont de mecanismul patogen - dezobstrucția și drenarea căilor aeriene, drenaj postural, aspirație, oxigenoterapie, traheostomie, respirație asistată.

În insuficiența renală acută (în leptospiroze, de ex.) se încearcă forțarea diurezei cu furosemid și manitol, iar în caz de eșec se recurge la dializă extrarenală.

Insuficiența cardiacă beneficiază de tratament cu diuretice și cardiotonice.

În insuficiența hepatică acută se recurge la măsuri standard sau la mijloace eroice (inclusiv transplant hepatic).

Tratamentul șocului infecțios este prezentat odată cu



F 7.44. Modul de acțiune al interferonilor (ex. infecția gripală)

Legarea INF de receptorii săi celulari este urmată de transcripția genelor care codifică proteinele antivirale implicate în replicarea virusului. Celula gazdă va ajunge astfel într-o stare "antivirală", i.e. refractară infecției cu un alt virus (aici, v.gripal), datorită producției unor enzime care afectează sinteza proteică (fie prin alterarea mRNA-ului viral, fie prin inhibiția elongăției proteinei).

(apud G. Mayer, Medical microbiology; www.pathmicro.med.sc.edu/)

Cartea din mână de la pg 7.30

joker

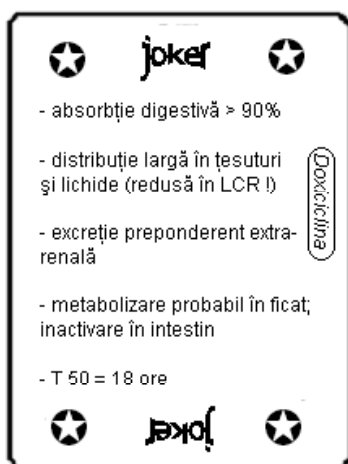
- prima opțiune: *B. pertussis*,
C. jejuni, *H. pylori*, *Legionella* sp
Bartonella sp., chlamidii, micoplasme, unele bacterii atipice

- doza la adult:
250-500 mg x 2/zi

- formularea XL:
1 000 mg/zi

Clarithromicina

joker



T 7.11. Combaterea diverselor tipuri de durere

Tipul durerii	Adjuvanți sau co-analgetici
Dureri osoase sau inflamatorii	Aspirina sau medicamente antiinflamatorii nesteroidice
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona
Dureri neuropatice, nevralgii	Antidepresive și/sau anti convulsivante (Carbamazepina)
Spasme rectale/vezicale	Clorpromazina
Spasme musculare	Diazepam



- Bartlett, J.G. - Pocket book of 2005/2006 Infectious Diseases Therapy, Lippincot, Williams, Wilkins
 - Pilly, E. - Maladies Infectieuses et tropicales, 20e ed., CMIT, 2006, 44-160
 - Mandell, Bennett, & Dolin: - Principles and Practice of Infectious Diseases, Section E, Anti-Infective Therapy, 6th ed, Churchill Livingstone, 2005, 272-702
 - Gorbach, S.L., Bartlett, G.J., Blacklow, N.R. - Infectious Disease, 3rd ed. Lippincot, Williams, Wilkins, 2004, 172-371

septicemiile.

Tratamentul simptomatic în bolile infecțioase

Tratamentul simptomatic vizează ameliorarea/ îndepărtarea unor manifestări patologice supărătoare apărute în evoluția unei bolii infecțioase.

Febra, deși recunoscută de secole ca un semn caracteristic al infecției, poate fi produsă și de cauze neinfecțioase: tumori, boli de colagen, medicamente ș.a.

Virusurile, produșii bacterieni, endotoxinele bacteriene, complexe imune și limfokinele eliberate de limfocitele sensibilizate sunt *pirogene exogene*. Ele acționează prin intermediul *pirogenelor endogene* (diverse limfokine, cea mai importantă fiind IL-1) și a prostaglandinelor asupra centrului termoreglator hipotalamic. În final, se produce reprogramarea spre o valoare mai ridicată a punctului termic, iar organismul încearcă activ să mențină acest nou punct termic (spre deosebire de hipertermie, în care producția de căldură depășește pierderile, așa cum se întâmplă în șocul termic sau în hipertermia malignă).

Scăderea febrei permite evitarea unor efecte secundare, cum sunt: tahicardia (care poate precipita o insuficiență cardiacă la vârstnici, la bolnavii cu valvulopatii și coronaropatii), convulsiile febrile (la copii sub 3-4 ani), hipercatabolismul cu hiperventilație, tran-spirații și pierderi hidroelectrolitice, alterarea stării de nutriție, deshidratare), encefalopatia (la vârstnici). De asemenea, se ameliorează starea de confort a bolnavului.

Febra se scade prin mijloace fizice (tamponări cu bureți muiați în apă la temperatura camerei, împachetări cu apă stătută) și medicamentoase. Se folosesc: aspirina (1,5 - 3 g/zi, în subdoze la 4-6 ore, la adult; 40-80 mg/kg/zi, subdivizat în 4-6 prize, la copil) sau acetaminofen (Paracetamol - doze similare).

Antibioticele nu sunt antitermice, iar febra nu este un indicator ferm de inițiere a antibioticoterapiei.

Durerea (cefalee, mialgii, artralgii, junghi toracic, colici, etc.) se combate cu salicilați, acetaminofen, ca atare sau în diverse combinații. În durerile accentuate sau persistente (ex. zona zoster), se pot asocia opiacei slabi (ex. codeina) cu diverși adjuvanți co-analgetici, iar în durerile foarte intense și în continuă accentuare (situații mai rare în bolile infecțioase, dar întâlnite la bolnavii cu SIDA) opiacee puternice + co-analgetice (T7.11.).

Se vor combate și alte suferințe care deranjează bolnavul: **tusea** (tusea productivă se “încurajează” cu substanțe fluidifiante, expectorante și, mai ales, hidratare largă; în tusea iritativă chinuitoare se administrează cu prudență alcaloizi de

opiu și alte antitusive); **vărsăturile** (în funcție de mecanism, beneficiază de metoclopramid, domperidon, clorpromazina, haloperidol, proclorperazina, cyclizina); **meteorismul, diareea** (loperamida, bismut subsalicilic, apă de calciu, codeina fosfat), **constipația, pruritul, agitația psihomotorie** etc.

Cartea din mână de la pg 7.49

III. Tratamentul igienico-dietetic în bolile infecțioase

Tratamentul igienic constă din:

Izolarea bolnavilor - Izolarea are un dublu scop: curativ, pentru tratarea infecției, și profilactic, pentru scoaterea sursei de infecție din circuitul epidemiologic. Conform legislației actuale se izolează și se tratează obligator în spitalul de boli infecțioase cu potențial epidemiogen ridicat: antraxul, bruceloza, difteria, febra Q, febra tifoidă, hepatitele virale, holera, leptospirozele, malaria, meningita cerebrospinală epidemică, poliomielite, rabia, scarlatina, sifilis, tetanosul, tifosul exantematic ș.a. Celelalte boli infecțioase (clasificate în grupa B) se internează numai în cazul formelor severe, complicate sau atunci când nu există alte posibilități de izolare (excepție dizenteria, care se internează și se tratează obligator în spitalul de boli infecțioase). În funcție de specificul epidemiologic al bolii, izolarea poate fi:

- *absolută* – ex. febrele hemoragice; presupune camera cu securitate absolută, cu presiune negativă și un sas; se folosesc echipamente de protecție de unică folosință;

- *strictă* – ex. infecții cu bacterii multirezistente, infecțiile respiratorii ale sugarului; persoane cu diverse infecții pe fondul unor mecanisme de apărare modificată cu risc de infecție nosocomială;

- *digestivă* – infecții enterale și hepatice cu transmitere fecal-orală;

- *cutanată* – infecții cutaneo-mucoase cu VV-Z, VHS, pediculoză, scabie, infecții pe sonda vezicală, infecții de cateter vascular sau pe canula de traheotomie; personalul va purta mască, bluză și mănuși ;

- *respiratorie* – boli cu transmitere aerogenă (aerosoli contaminați, picături Pflugge); ex. gripa și alte viroze respiratorii tusea convulsivă, difteria , infecții cu SHGA sau cu meningococ, varicelă, tuberculoza pulmonară activă; personal protejat de mască respiratorie.

Durata izolării este egală cu perioada de contagiozitate a bolii și se stabilește pe criteriile de laborator (ex. sterilizarea organismului), mijloace clinice și din experiența epidemiologică.

Repausul la pat în perioada acută, absolut sau relativ, prelungit uneori și în convalescență, reduce consumurile energetice, favorizează circulația și respirația, relaxează musculatura, reduce din ponderea stressorilor din mediu, favorizând astfel vindecarea.

Camera bolnavului trebuie să fie spațioasă, bine aerisită, cu temperatură adecvată (18-22° C), luminoasă (în unele situații, este necesară obscuritatea creată artificial - ex. meningoencefalite, tetanus, rabie), cu umiditate adecvată.

Se practică zilnic dezinfectia curentă, iar la externarea bolnavului se face dezinfectia terminală.

★

joker

★

- reacții adverse: nefro- și ototoxicitate; neutropenie; flebite; hipotensiune arterială severă; sindromul "omului roșu"

- precauții: perfuzie lentă; rotația locului de administrare; determinarea nivelului plasmatic (după 3-4 doze, în funcția renală normală !)
Nivel = 10-15 mg/L

★ **JOKER** ★

Vancomicina



Sir Alexander Fleming a mai descoperit lizozimul, o substanță naturală antimicrobiană, a utilizat pentru prima oară la om vaccinul antitifoidic și a fost un pionier în folosirea salvarsanului în sifilis.



Weboteca antibioticelor

🏠 The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)

www.rivm.nl/earss/

🏠 The Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP)

www.ansorp.org/



Weboteca antibioticelor

- 📖 Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA)
www.tufts.edu/med/apua
- 📖 American Academy of Pediatrics
www.aap.org
- 📖 Centers for Disease Control and Prevention
www.cdc.gov
- 📖 Infectious Diseases Society of America (IDSA)
www.idsociety.org
- 📖 National Guideline Clearinghouse
www.guidelines.gov
- 📖 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
www.niaid.nih.gov
- 📖 Pediatric Infectious Diseases Society
www.pids.org

Cartea din mână de la pg 7.45



O atenție deosebită trebuie acordată *micilor îngrijiri*, adresate tegumentelor, mucoaselor și întregului inventar moale al bolnavului, cu atât mai susținute cu cât bolnavul este mai grav sau comatos.

Bolnavul trebuie protejat de excitații cu rol negativ în procesul de vindecare: zgomote, stress psihic, insomnie, oboseală, mirosuri, gusturi și imagini neplăcute, manevre terapeutice dureroase etc.

Tratamentul dietetic, adaptat bolii, stadiului evolutiv, formei clinice, are adesea o influență decisivă în procesul vindecării.

Dieta trebuie să asigure un aport caloric adecvat metabolismului crescut în cursul febrei (2 500- 3000 cal la adult), necesarul de apă (2-3 L/zi) și electroliți (Na,K,Ca), să nu omită proteinele (10-20 g/zi din lapte și produse lactate, la care se adaugă ouă și carne) și necesarul de vitamine (în funcție de deficitul anterior sau apărut în cursul bolii, stări patologice sau fiziologice care necesită suplimentare)

Se apelează la diverse *regimuri alimentare*: **hidric** (la începutul bolii diareice acute), **hidro-zaharat** și **hidro-lacto-zaharat** (în perioada febrilă, hepatitele virale la debut), **hidro-lacto -făinos- vegetarian** (boli eruptive, infecții hepato-renale, meningoencefalite), **hidro-lacto-zaharat-făinos-vegetarian-carnat** în convalescența unor boli infecțioase, etc.

Dispensarizarea (i.e. monitorizarea clinică, biologică și microbiologică a fostului bolnav, pe perioade de timp variabile), este obligatorie atât timp cât mai persistă riscuri epidemiologice (ex. stări de portaj bacteriologic la convalescenți angajați în sectoare de risc), cât și pentru profilaxia "secundară" a complicațiilor tardive, cronicizărilor și sechelelor (ex. scarlatină, hepatite acute virale).



• **Tratamentul bolilor infecțioase este complex și are ca obiective:** combaterea agentului etiologic, restabilirea macroorganismului gazdă și asigurarea unor condiții igienico-dietetice optime.

• **Tratamentul etiologic cuprinde substanțe cu activitate antibacteriană, antivirală, antifungică, antiparazitară.**

• **Antibioterapia se face după reguli care țin cont de proprietățile microbului (virulență, patogenitate, fenotip de sensibilitate), particularitățile gazdei (mecanisme de apărare, comorbidități, toleranță) și caracteristicile antibioticului (proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice).**

• **Tratamentul empiric se face pe bază de statistică microbiologică locală (microbii mai frecvent întâlniți într-un anume sindrom/ boală, fenotipul de sensibilitate mai răspândit).**

• **Tratamentul științific se face pe baza fenotipului de sensibilitate a microbului izolat la pacientul respectiv coroborat cu date clinice, biologice (L, VSH, PCR, procalcitonina), microbiologice (sterilizarea produsului patologic), eventual parametrii farmacocinetici (CMI, CMB, niveluri serice de antibiotic).**

• **Erorile țin de:** lipsa diagnosticului clinic, nefolosire sau interpretarea greșită a datelor de laborator, nicații nejustificate, alegerea greșită a antibioticului, greșeli în conducerea tratamentului, utilizarea abuzivă a antibioticelor în scop profilactic, greșeli în tehnica de administrare.

• **Eșecul ține de microb (eșec microbiologic), gazdă,**

antibiotic (eșec farmacologic), erori de terapie.

• Tratamentul patogenic vizează în principal inflamația, dar și alte mecanisme rezultate din confruntarea microbului cu sistemele de apărare ale gazdei; se bazează pe antiinflamatorii nesteroidiene, corticoizi, unii imunomodulatori (imunostimulatori/imunosupresori).

• Măsurile igienico-dietetice și simptomaticele sunt esențiale, uneori ele singure fiind suficiente pentru rezolvarea infecțiilor ușoare și medii curente la gazde cu apărare îndemnată (ex viroze respiratorii).



Evaluează-te

1. Pune de acord antibioticul (I) cu efectul antimicrobian (II): I. a). Ampicilina b). TMP-STX c). Gentamicină d). Tetracilină e). Cloramfenicol
- II. 1). Bactericid 2). Bacteriostatic
2. Pune de acord antibioticul (I) cu mecanismul de acțiune antimicrobian (II): I a). Norfloxacină b). Penicilina G c). Cloramfenicol d). Colimicina e). Rifampicina II. 1). Alterarea sintezei de proteine 2). Alterarea permeabilității membranei celulare 3). Inhibiția ADN-girazei 4). inhibiția sintezei acizilor nucleici 5). inhibiția sintezei peretelui bacterian
3. Pune de acord antibioticul (I) cu spectrul antimicrobian (II): I. a). Penicilina G b). Gentamicina c). Cloramfenicol d). Tetracilina e). Meropenem II. 1. Îngust 2. Larg 3. Ultralarg
4. Asocieri cu efecte sinergice: a). penicilină + gentamicină b). ampicilină + amoxicilină c). piperacilină + amikacină d). trimetoprim + sulfametoxazol e). vancomicină + CFS III (în meningite cu pneumococi)
5. Antibiotice permise în sarcină : a). metronidazol b). penicilina G c). gentamicină d). lincomicină e). tetracilină
6. Se administrează în regim normal la un pacient cu insuficiență renală, antibioticele : a). Penicilina G b). CFS c) Gentamicină d). Cloramfenicol e). Eritromicină
7. În care dintre situații este indicată profilaxia cu antibiotice: a). asistentă medicală care s-a înțepat într-un ac folosit pentru p.e.v. la un pacient infectat cu HIV b). contactă cu un caz de meningită meningococică c). tineri diagnosticați cu gripă d). înaintea unei intervenții chirurgicale pentru ulcer gastric (intervenție aseptică) e). copil contact cu tatăl, diagnosticat cu TBC pulmonar
8. Pot fi considerate erori în folosirea antibioticelor: a). utilizarea de rutină la un pacient febril, în lipsa diagnosticului clinic b). utilizarea la un pacient cu infecție virală, pentru prevenirea suprainfecției bacteriene c). utilizare la pacienți granulocitopenici febrili d). administrarea i.v. a vancomicinei într-un caz de colită cu *C. difficile* e). administrarea de oxacilină la un pacient cu angină acută și *S. aureus* în exudatul faringian
9. Unui tânăr cu angină acută streptococică, i se va prescrie primă intenție : a). penicilina G b). eritromicină, în cazul alergiei la beta-lactamine c). oxacilină d). kanamicină e). tetracilină
10. Pot fi utilizate pentru tratamentul unei infecții cu *S. aureus* meticilino-sensibil : a) Oxacilina b). Nafcilina c) Cefalotin d). Eritromicina e). Metronidazolul



File de istorie

Cefalosporinele... tot dintr-o întâmplare !?

În golful Su Siccu, din Cagliari, în vara anului 1945, câțiva tineri se scăldau zgomotoși, bucurându-se de sfârșitul Calvarului Mondial. Un fapt banal până la urmă, dar care a aprins o lumină în mintea unui privitor de pe mal: profesorul Giuseppe Brotzu, șeful catedrei de igienă la Facultatea de Medicină a Universității locale. Intrigat de faptul că febra tifoidă, spre deosebire de alte locuri din Italia, avea aici o incidență mai redusă și realiza forme clinico-evolutive mai ușoare, profesorul căuta o dezlegare a acestei curiozități biologice. Or, tinerii, care se zbenguiau exact în gheana în care se deversau toate apele fecaloïd-menajere neprelucrate din comunitate, păreau a fi "protejați" de ... ceva necunoscut.

La curent cu experiența lui



Fleming, profesorul și col. reușesc să izoleze din gunoaiile lichide un fung – *Cephalosporium acremonium* – care s-a dovedit capabil să inhibe în laborator creșterea mai multor microbi gram-negativi (i.e. *S. typhi*, *Vibrio cholerae*, *B. melitensis*). Extractul de cultură, "micetina" cum l-a denumit Brotzu, s-a dovedit experimental capabil să

rezolve infecții localizate, dar și sistemice, precum febra tifoidă și bruceloza. Prin colaborarea cu sir E. Abraham, de la Oxford School of Pathology (condus de Florey – v. penicilina), s-a ajuns la identificarea cefalosporinei C, factorul activ din extract, care s-a dovedit a fi rezistentă la penicilinază, cu spectru antimicrobian larg și adaptabilă chimic. O nouă familie de lactame avea să se dezvolte exploziv în deceniile următoare: cefalosporinele.

Comunicarea originală:

Brotzu, G. – Ricerche su di nuovi antibiotico.

Lavori dell'Institute di Igiene dell'Universita di Cagliari, 1948.

Foto: prof. G. Bronzu (1895-1976) culegând eșantioane din reziduurile menajere din portul Su Siccu, Cagliari.

Orru, B. et al- Giuseppe Brotzu and the Discovery of Cephalosporins VIIIth Europ Conf Med Health Lib, 2002 (www.zbmed.de/fileadmin)

pune de-un chat!



Ce crezi despre rolul hazardului în marile descoperiri științifice?



Fără îndoială, la sfârșit de curs, punctele de vedere asupra antibioticelor și antibioticoterapiei sunt mult mai clare!

Rezultate: ☺ ☹ ☹

11. Antibiotice indicate pentru tratamentul unei infecții cu *S. aureus* metilino-rezistent: a). Vancomicina b). Acidul fusidic c). Oxacilina d). Pristinamicina e). Tetraciclina

12. Antibiotice indicate pentru tratamentul unei infecții cu bacili gram-negativ: a). Penicilina G b). Ceftriaxona c). Vancomicina d). Aztreonam e). Metronidazol

13. Pune de acord antibioticul (I) cu indicațiile clinice (II): I. a). Penicilina G b). TMP-SMX c). Vancomicina d). Rifampicina e). Metronidazol II. 1). infecții cu germeni anaerobi 2). de primă intenție într-o infecție streptococică 3). administrată p.o. în colita cu *C. difficile* 4). tratamentul asociat al tuberculozei 5). pneumonia cu *P. jirovecii*

14. Referitor la fluorochinolone, sunt adevărate afirmațiile: a). sunt bacteriostatice b). acționează atât pe germeni extracelulari, cât și pe germeni intracelulari c). inhibă ADN-giraza d). induc rapid rezistență e). sunt indicate de primă intenție în tratamentul meningitelor cu germeni sensibili

15. Pune de acord cefalosporinele (I) cu generația căreia îi aparțin (II): I. a). Cefalexina b). Cefazolina c). Cefuroxim d). Ceftriaxona e). Cefotaxima f). Cefoperazona g). Cefepima II. 1). CFS gen. I 2). CFS gen. II 3). CFS gen. III 4). CFS gen. IV

16. Referitor la aminoglicozide, sunt adevărate afirmațiile: a). sunt bactericide b). acționează la nivelul ribozomilor 30S inducând o citire greșită a mRNA-ului c). spectrul de activitate cuprinde streptococii, enterococi, germeni anaerobi; germeni intracelulari d). sunt oto- și nefrottoxice e). pot fi administrate la gravidă

17. Pune de acord molecula antivirală (I) cu ținta virală principală (II): I. a). Acyclovir b). Oseltamivir c). Ribavirina d). Ganciclovir e). Indinavir II. 1). V. gripal A, B 2). V. herpes simplex 3). HIV 4). V. citomegalic 5). V. hepatitic C

18. Antivirale utilizate în tratamentul gripei: a). Amantadina b). Acyclovir c). Oseltamivir d). Entecavir e). Peg-interferon

19. Pot fi utilizate în infecții cu virus herpes simplex: a). Oseltamivir b). Acyclovir c). Ribavirina d). Trifluridina e). Vidarabina

20. Antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor cu virusuri hepatice B și C: a). Entecavir b). Peg-interferon c). Acyclovir d). Saquinavir e). Ribavirină

21. Stabilește corespondența dintre antifungic (I) mecanismul de acțiune (II): I. a). Flucitozina b). Amfotericina B c). Fluconazol d). Caspofungin e). Nistatina II. 1). inhibiția sintezei de glucan din peretele celular 2). inhibiția sintezei ergosterolului 3). inhibiția sintezei de ADN sau a sintezei proteice 4). alterarea integrității membranelor celulare

22. Antifungice utile în tratamentul infecțiilor cu *Aspergillus* sp.: a). Amfotericina B b). Fluconazol c). Voriconazol d). Ketoconazol e). Caspofungin

23. Sunt situații cu indicație majoră pentru corticoterapie: a). encefalita postinfecțioasă b). meningita cu *H. influenzae* la copil c). șocul anafilactic d). hepatita virală acută - forma ușoară e). tuberculoza, fără tratament etiologic inițiat

24. Selectează imunomodulatorii: a). factorii de stimulare ai coloniilor (CSF) b). antiinflamatoarele nesteroidiene c). Interferonii d). interleukinele e). serurile imune

Infecții cu manifestări majore la nivelul tegumentelor și mucoaselor

8



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să poată defini, analiza semiologic și încadra clinic un exantem;

- să cunoască principalele boli infecțioase eruptive, generalizate (scarlatina, rujeola, rubeola, varicela, tifosul exantematic) și localizate (erizipelul, herpes zoster, VHS), sub aspect etiopatogenic, epidemiologic, clinic, diagnostic;

- să poată lua decizii antiepidemice și terapeutice în principalele boli infecțioase eruptive, generalizate și localizate.



Aspecte generale

Numeroase boli infecțioase evoluează cu modificări cutaneo-mucoase de variate aspecte. Recunoșterea promptă a unei erupții cutanate permite de multe ori un diagnostic imediat și instituirea măsurilor terapeutice și antiepidemice.

MAJORE		
Generalizate	Bacteriene	Scarlatina
	Virale	Rujeola Rubeola Varicela Eritemul infecțios Tifosul exantematic, febrele pătate...
	Rickettsiene	Erizipelul
Localizate	Bacteriene	Herpes simplex, herpes zoster
	Virale	
SECUNDARE - manifestările cutanate pot apărea, dar tabloul clinic este dominat de simptome și semne de suferință din partea altor organe; sunt extrem de numeroase.		
Exemple:		
Bacteriene	Infecția cu N. meningitidis, febra tifoidă, sifilisul secundar, Leptospira sp, septicemii diverse...	
Virale	Enterovirusuri, virusul Epstein-Barr, adenovirusuri, HIV, citomegalovirusul, virusul hepatitic B ...	
Chlamidiene	Febra Q, ornitoza-psitacoza	
Micoplasmatică	M. pneumoniae	
Parazitare	Malaria, toxoplasmoza ...	
Fungice	Criptococoza, candidioza, coccidioidomicoza ...	

Modificările cutanate infecțioase generalizate se numesc *exanteme*, iar modificările mucoase poartă numele generic de *enanem*.

Deoarece în bolile infecțioase, erupția evoluează adesea într-un mod previzibil, recunoșterea și interpretarea corectă a unui exantem se poate face printr-o **analiză clinică sistematizată**, urmărindu-se:

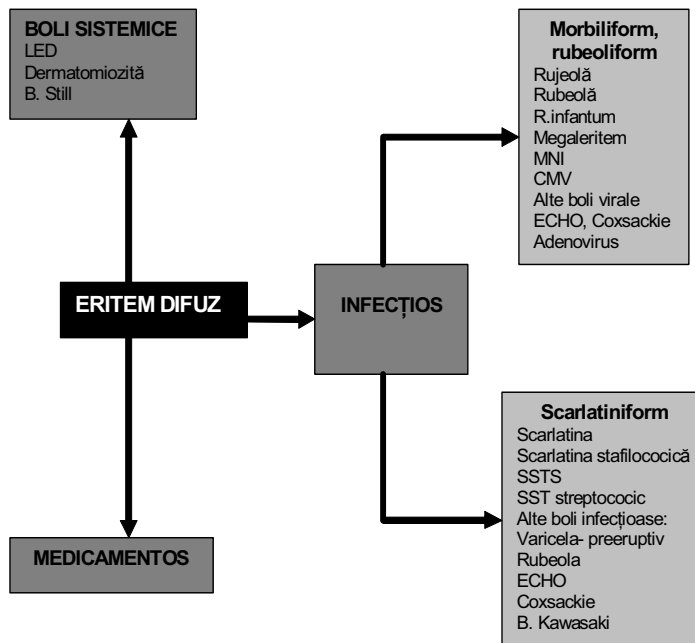
- Precizarea tipului de *leziune elementară* dominantă: maculă, peteșie, papulă, veziculă, bulă, nodul, placard;
- *Caracteristicile leziunii elementare*: dimensiune, culoare, dispoziție izolată, aglomerată în buchete sau ciorchine, tendința la confluență, evoluția individuală;

T 8.1. Boli infecțioase cu manifestări cutanate



F 8.1. Locul de debut al exantemului ajută la nosografia erupției; ex. în rujeolă, primele elemente apar la extremitatea cefalică, retroauricular, gât și față. (SNI)

- Urmărirea *dinamicii erupției*:
 - modul și locul de debut
 - extindere: rapidă, într-un puseu (*val*) sau mai multe, progresivă
 - stingerea (pălirea, dispariția): descumare, depigmentare, tegumente normale;
- Modul de *distribuție a erupției* în perioada de apogeu:
 - erupție **universală** (cuprinde în întregime tegumentele și apare și pe mucoase)
 - erupție **generalizată** (sunt respectate anumite regiuni, ex. fața, palmele, plantele)
 - erupție **localizată** într-un teritoriu (ex.un dermatom, un segment anatomic);
- *Semne particulare de însoțire*: masca Filatov și semnul Pastia - în scarlatină, adenopatia occipitală din rubeolă, fața plânsă din rujeolă, enantemul de însoțire (semnul Koplik, angina roșie *în flacără*);



SSTS - sindromul șocului toxic stafilococic

F 8.2. Tipuri etiologice de eritem difuz

- *Senzații subiective de însoțire*: prurit, durere, senzație de tensiune sau arsură ș.a.

Clasificarea erupțiilor

Se disting trei tipuri majore de erupții în funcție de caracterul leziunilor elementare:

- de tip **congestiv** - scarlatina, rujeola, rubeola;
- de tip **hemoragic** - tifos exantematic, febre hemoragice;
- de tip **veziculo-pustulos** - infecția herpetică, varicela, boala gură-mâini-picioare.

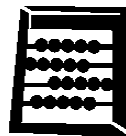
Prin referire la principalele boli eruptive majore se disting:

- exanteme roseoliforme sau rubeoliforme formate din mici macule roz, pale, bine separate unele de altele;

- exanteme morbiliforme (rujeoliforme) maculo-papuloase roșii, care pot conflua în placcarde separate de tegument sănătos, cu suprafață netedă, catifelată la palpare;

- exanteme scarlatiniforme cu micropapule, aspre, rugoase la palpare, putând evolua spre descuamare secundară;

- exanteme variceliforme caracterizate de prezența veziculelor la nivel cutaneo-mucos, cu evoluție spre cruste, care prin detașare lăsa modificări pigmentare, tranzitorii sau definitive.



În trecut, exantemele au fost numerotate în funcție de cronologia descrierii și identificării lor

- Boala întâia: rujeola
- Boala a doua: scarlatina
- Boala a treia: rubeola
- Boala a patra: boala Dukes (o boală controversată, v. pagina următoare)
- Boala a cincea: eritemul infecțios
- Boala a șasea: roseola infantum (exantemul subit)

Patogenia erupțiilor este complexă, bazată pe mecanisme variate: multiplicarea agentului patogen la nivelul tegumentului (ex. v. herpetice); eliberare de dermatoxine (ex. în scarlatină); mecanisme imuno-alergice cu depuneri de complexe imune (rujeolă); răspuns inflamator; mecanisme vasculare (veno-ocluzii și necroze, vasodilatație și hiperemie, extravazat hematic- ex. în rickettsioze); diseminare microbiană pe cale sanguină (embolii în septicemii) sau limfatică (*petele lenticulare* din febra tifoidă)

Relația erupție-febră trebuie analizată atent, fiind posibile mai multe situații:

- Relație strânsă, certă: ambele sunt provocate de același agent patogen

- Relație întâmplătoare: erupție alergică la unul dintre medicamentele administrate pentru tratamentul unei boli infecțioase eruptive

- Coincidență întâmplătoare: febra și erupția, fără legătură cauzală, survin concomitent la același bolnav ex. apariția unei boli infecțioase la un bolnav cu o suferință dermatologică cronică.

Capitolul prezintă principalele tipuri de boli eruptive infecțioase întâlnite în țara noastră.



I. Boli infecțioase cu erupție generalizată

Scarlatina

Scarlatina este o boală infecto-contagioasă acută, endemo-epidemică, cauzată de *streptococul beta hemolitic grup A* (SHGA), manifestată clinic prin febră, enantem caracteristic (angină și ciclul lingual) și erupție micropapuloeritematoasă, urmată de descuamație, cu posibile complicații severe.

Scarlatina este una dintre numeroasele infecții produse de SHGA. (v. T 8.2.)

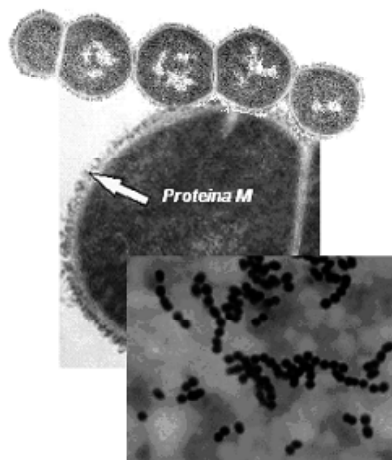
Spectrul larg de manifestare a infecțiilor cu SHGA este legat în bună măsură de structura și proprietățile biologice ale microbului, conjugate cu răspunsul de apărare al gazdei.

Etiopatogenie

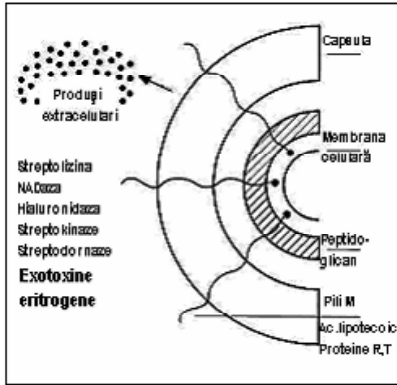
Streptococcus pyogenes (SHGA) este un coc gram-positiv, dispus în lanțuri (F 8.3.), care pe geloză-sânge produce hemoliză completă (beta) în jurul coloniei.

Antigenele streptococului (F 8.4.) se împart în:

a) antigene **capsulare** - capsula conține acid hialuronic care se opune fagocitozei;



F 8.3. *S. pyogenes* - colorația gram și ME: se observă dispunerea în lanțuri scurte; la ME, se mai observă "marginea în perie", formată în principal din proteina-M, un factor de virulență major (colaj)



F 8.4. Structura streptococului GA, chiar schematic prezentată, este complexă, posedând numeroși factori, interni și secretori, asociați cu patogenitatea și virulența.

b) antigene **de perete** - sunt cele mai **importante**, și sunt situate în cele trei straturi ale acestuia:

1. stratul exterior conține *proteina M* (antigen de virulență, specific de tip, după care sunt tipate cele 70 serotipuri din grupa A), *proteina T* (marker de tip), acid lipoteichoic.

2. stratul mijlociu conține *antigenul C* (specific de grup), un polizaharid comun cu cel din valvulele cardiace normale, pe baza căruia streptococii se împart în 19 grupe, notate cu litere de la A la U.

3. stratul intern conține *mucopeptidul* (MP), un peptidoglican responsabil de rigiditatea peretelui; este comun multor bacterii.

SHGA produc și eliberează în mediul înconjurător numeroase *substanțe biologice active*. Acestea includ: două *hemolizine* majore (cu capacitate distructivă asupra membranelor celulare), *streptolizina O* (stimulează producția de anticorpi), *streptolizina S* (slab imunogenă), două *streptokinaze* (convertesc plasminogenul în plasmină și clivează C3), patru *ADN-aze* (imunogene) ș.a.

Toxinele eritrogene (SPE A, B și C) sunt superantigene cu numeroase activități biologice: induc activarea celulelor T, supresează producția de anticorpi, potențează șocul endotoxinic, induc febră, stimulează producția de citokine.

SHGA este sensibil la penicilină și eritromicină, dar rezistența la macrolide este în continuă creștere.

Tipul de boală	Observații/exemple
I. Sindromul șocului toxic streptococic	
II. Infecții invazive	<ul style="list-style-type: none"> - de înite de izolarea streptococilor de grup A din locuri normal sterile la bolnavi care nu se încadrează în criteriile de diagnostic ale sindromului șocului toxic - bacteriemie fără focar septic primar identificabil - infecții localizate, cu sau fără bacteriemie: meningite, pneumonii, peritonite, sepsis puerperal, osteomielite, artrite, fasciită necrozantă, erizipel, infecția plăgilor, celulite
III. Scarlatina	
IV. Infecții neinvazive	<ul style="list-style-type: none"> - de înite de izolarea streptococilor de grup A din locuri nesterile: - mucoase: angine, amigdalite, otite, sinuzite, vaginite - cutanate: impetigo
V. Complicații nesupurative	RAA, GNA, eritem nodos, coree

T 8.2. Boli produse de streptococii beta-hemolitici grup A (SHA)

Epidemiologie

Boala este **răspândită** pe întreg globul. În țara noastră este mai frecventă între 1-10 ani și apare mai ales în anotimpul rece.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavii cu angine streptococice, purtătorii sănătoși de SHGA, bolnavii de scarlatină.

Calea de transmitere obișnuită este aerogenă (contact direct sau indirect); rareori, se transmite și pe cale digestivă (lapte, creme contaminate); mult mai rar (astăzi) poarta de intrare este cutanată (plăgi postoperatorii sau poate să apară post abortum sau post partum).

Receptivitatea este generală, dar sugarul și copilul mic fac rar scarlatină.

Contagiozitatea bolii durează atât timp cât bolnavul este purtător de streptococ beta hemolitic, de obicei, câteva zile la cei tratați corect cu antibiotice.

După boală se obține o *imunitate antitoxică* durabilă (motiv pentru care reîmbolnăvirile de scarlatină sunt foarte rare); imunitatea antibacteriană este specifică de tip (bolnavul poate face infecții cu SHGA de alt tip).

Patogenie (F 8.5.)

SHGA se cantonează la poarta de intrare (faringe), unde se multiplică și dezvoltă *toxina eritrogenă*, care difuzează în sânge, acționând în special asupra sistemului nervos vegetativ.

În scarlatină, toxinele sunt responsabile de febră, erupția cutanată, tulburările cardio-vasculare, digestive și nervoase, de blocarea sistemului reticuloendotelial. SPE A este asociată cu formele severe de boală și cu *sindromul șocul toxic streptococic*.

Sindromul **septic** poate apărea simultan sau la câteva zile de la sindromul toxic, datorită pătrunderii streptococului în țesuturile vecine focarului primar sau difuzării sale la distanță. Astfel, se pot dezvolta otite, sinuzite, adenite cervicale și, foarte rar, pneumonii, meningite, artrite, septicemii ș.a.

Sindromul **imunoalergic** - După 16-21 zile de boală, apar anticorpii față de diversele antigene streptococice. Titrul anticorpilor antieritrotoxină crește progresiv, atingând titrul protector în a 3-a săptămână și titrul maxim în a 4-5-a săptămână. Anticorpii antieritrotoxine asigură imunitatea specifică antiscarlatinoasă.

Tabloul clinic

Incubația este în medie de 3-6 zile, cu extreme între 1-10 zile.

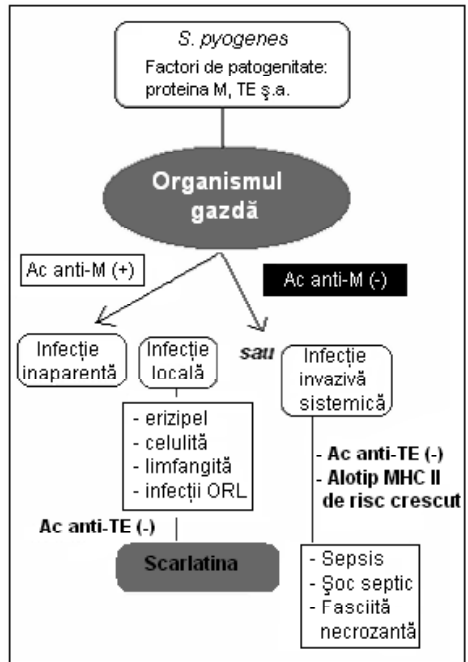
Debutul bolii este brusc, cu febră de 38-40° C, dureri în gât, greață, vărsături, uneori dureri abdominale, astenie, insomnie, cefălee și /sau delir. (F 8.6.) Faringele este intens hiperemiat, amigdalele hipertrofiat.

Perioada de stare începe cu exantemul, care apare după 12-48 ore de la debutul bolii, la baza gâtului și pe zona anterioară a toracelui, și se generalizează în câteva ore.

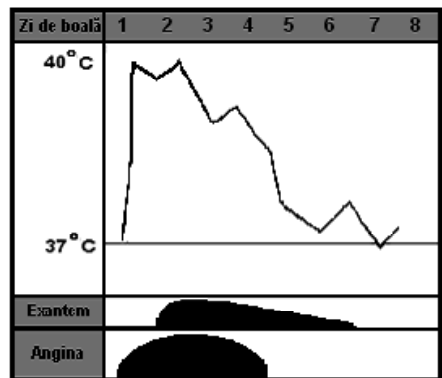
Exantemul este format din micropapule congestive pe un fond intens eritematos. El respectă fața, palmele și plantele, fiind mai accentuat la plicile de flexiune, pe abdomen și pe fața internă a coapselor, unde apar dungă hemoragice (**semnul Pastia**). Uneori elementele eruptive sunt atât de numeroase încât confluează prin baza lor eritematoasă, tegumentele având un aspect eritematos difuz (aspect de „rac fierț”).

Faciesul bolnavului pare „pălmuț”, obrații sunt congestivi, contrastând cu paloarea perioronazală și a frunții și cu buzele roșii, carminate (**masca Filatov**).

La palpare, erupția este aspră, rugoasă și dispare câteva clipe la presiune; pielea este uscată (inhibiția glandelor sudoripare). Exantemul este ușor pruriginos.



F 8.5. Patogenia infecției cu *S. pyogenes* (apud MicroLog)



F 8.6. Scarlatina - curba febrilă în corelație cu principalele manifestări clinice



F 8.7. Angina din scarlatină, clasic, este "roșie, în flacăra", dar adesea sunt prezente depozite albicioase.



F 8.8. Limba în scarlatină (MarshalEdu)



Dar în a câta zi?

(v. răspuns pg. 8.7.)



Din celebrele distihuri ale
Spitalului Colentina București

*Erupție plus angină
Egal SCARLATINĂ*

Enantemul este format din angină și din ciclul glositei descuamative.

Angina poate fi intens eritematoasă, roșie ca "flacăra", cuprinzând istmul faringian (amigdale, pilieri, lueta și vălul palatin) și oprindu-se brusc la limita palatului dur. Frecvent angina este însă albă, pultacee (F 8.7) și, mai rar, pseudomembranoasă.

Angina se însoțește de adenomegalie angulo-mandibulară și latero-cervicală, dureroasă, spontan și la palparea.

În cazurile severe, pe suprafața amigdalelor sau pe pilieri apar pete albicioase, care se extind rapid, se necrozează și ulcerază profund, cu margini neregulate, cu depozite cenușii sau cu false membrane. Ulcerațiile pot perfora amigdalele, pilierii, lueta, vălul palatin sau vase de sânge cu producerea unei septicemii. Starea generală este gravă, cu salivă importantă, halenă foarte fetidă și adenopatie regională importantă (*angina ulceronecrotică* - Henoch).

Asocierea anginei streptococice cu germeni anaerobi duce la necroze întinse și ulceratii adânci, acoperite cu depozite verzui, murdare sau hemoragice. Din nas și din gură se scurge o secreție abundentă foarte fetidă, starea bolnavului fiind gravă, cu evoluție de obicei letală (*angina gangrenoasă*).

Mucoasa linguală prezintă următoarele modificări: în prima zi, limba este intens saburală (F8.8); în următoarele două zile, depozitul sabural dispare în mod treptat, de la vârf spre bază și de la margini spre centru. În ziua a 4-5-a, descuamarea s-a terminat și limba este intens congestionată, cu papilele reliefate (limba zmeurie), apoi ia un aspect "lăcuit" (*limba de pisică*). În zilele a 10-12-a, limba își recapătă aspectul normal.

Acest **ciclu lingual** este specific și prin dinamica lui susține diagnosticul.

Simptomele generale din perioada de stare sunt: febră 38-40 °C, astenie, cefalee, insomnie, dureri în gât, agitație, greață, dureri abdominale, tahicardie, asurzirea zgomotelor cardiace, inapetență, hepatomegalie cu subicter sau icter în formele severe, oligurie, hematurie, albuminurie, artralgii.

Sub tratament, simptomele sunt mult atenuate.

Perioada de descuamație începe după 7-14 zile de boală, prelungindu-se 2-4 săptămâni. Caracteristic și precoce este clivajul periungheal. În prezent, datorită tratamentului cu penicilină, descuamația a pierdut caracterul spectaculos, lambourile mari sau în deget de mână fiind rare.

Recăderile: reapariția simptomelor în primele 6 săptămâni de convalescență se datorește reinfecției cu același tip de SHGA sau cu alt tip din mediul spitalicesc sau familial. Acestea au scăzut de la 10 % până la 0,5 %, datorită utilizării penicilinei și scurtării perioadei de izolare.

Reîmbolnăvirile datorate unei noi infecții cu SHGA, după luni sau ani de la prima îmbolnăvire, sunt ceva mai frecvente la bolnavii tratați cu antibiotice (1,3-5,2 %).

Formele clinice de boală, în funcție de gravitate, sunt:

1. **Forme benigne**: ușoară, abortivă, frustă-oligosimptomatică.
2. **Forma medie**, comună
3. **Forme grave** sau maligne:

- a. forma toxică, cu evoluție fulgerătoare sau lentă;
- b. forma septică - cu angină ulceronecrotică severă și multiple metastaze septice;
- c. forma toxico-septică.

Formele maligne se caracterizează prin intensitatea sindromului toxic: stare generală gravă, hemoragii cutaneo-mucoase, simptome neuroase, (delir, comă, convulsii), exantem hemoragic sau astacoid, nefrită hiperazotemică cu oligoanurie, colaps cardio-vascular.

În *forma septică*, apar angina ulceronecrotică sau gangrenoasă și metastaze septice, adenoflegmoane ș.a..

Complicații

De la 30-50 %, penicilinoterapia le-a redus incidența la 5-15 % cât și gravitatea.

Complicațiile scarlatinei pot fi:

- a) *toxice* în prima săptămână : miocardita, hepatita, nefrita, suprarenalita, artrita, encefalita;
- b) *septice* (în a doua săptămână) :
 - de vecinătate : otita, mastoidita, nevrita acustică, rinita purulentă, sinuzita, conjunctivita, dacriocistita, flegmonul orbitei, meningita purulentă, abcesul cerebral
 - la distanță : bronhopneumonii, pleurezii, apendicite, peritonite, nefrită
- c) *imuno-alergice* (între a 15-25-a zi de boală) : reumatismul articular acută; glomerulonefrita difuză acută, eritemul marginat, coreea.

Prognosticul bolii : rezervat în formele toxice și septice, este actualmente benign, penicilinoterapia reducând letalitatea sub 0,1 %.

Diagnosticul

1. *Date epidemiologice*: contact cu bolnavi cu infecții streptococice, în primul rând angine, sau cu purtători sănătoși de SHGA.

2. *Date clinice*: debut brusc, cu febră, disfagie, vărsături; exantem micropapulos; enantem: angină roșie și ciclu lingual; descuamație în perioada de defervescență.

3. *Diagnostic etiologic*:

Evidențierea SHGA în secrețiile nazo-faringiene ale bolnavului prin însămânțarea acestora pe geloză-sânge sau prin tehnica imunofluorescentă. **Un rezultat negativ, nu exclude scarlatina.**

Detectarea antigenului SHGA în exudatul faringian se poate face printr-un test rapid de latex-aglutinare, dar sensibilitatea sa este de numai 70%. Un rezultat negativ este, deci, prezumtiv, și trebuie confirmat prin cultură.

-Titrarea antistreptolizinelor în serul bolnavului în dinamică (în primele 10 zile și după 20 zile); o creștere de cel puțin 4 ori a titrului inițial (normal 150-200 u) este semnificativă.

Există teste rapide pentru evaluarea diferitelor categorii de anticorpi induși de SHGA (*Streptozym, Streptex, Phadirect Strepta*)

4. *Date nespecifice de laborator*: leucograma arată leucocitoză (15 000-25 000/mm³ leucocite), cu polinucleoză și



Clasicii spuneau că "diagnosticul scarlatinei stă în gâtul bolnavului"



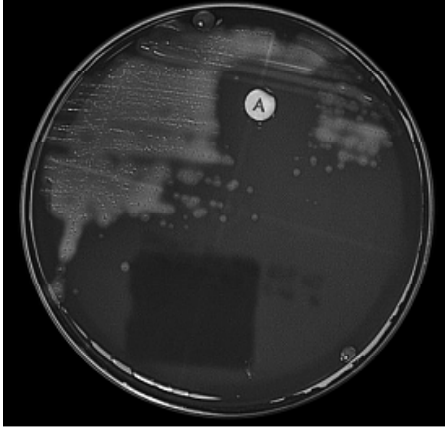
**Argumentează:
DE CE?**



F 8.9. Descuamație palmară furfuracee, în scarlatină (emecine)



În scarlatină, limba intens saburală este caracteristică primei zile de boală.



F 8.10. Bacitracina inhibă 98% din tulpinile de streptococ beta-hemolitic grup A, dar nu și alte grupuri (v. zona de inhibiție din jurul microdiscului cu bacitracină)

eozinofilie (5-10 % în 3/4 din cazuri).

Fenomenul de stingere Schultz-Charlton: injectarea intradermică a 0,2 ml imunoglobuline standard în regiunea cu maximă intensitate a erupției produce stingerea sau pălirea erupției de scarlatină pe o suprafață de 1-2 cm în timp de 8-12 ore.

Intradermoreacția Dick cu toxina eritrogenă- pozitivă la începutul bolii și negativă după 2 săptămâni, demonstrează apariția anticorpilor antitoxici.

Diagnosticul diferențial

1.În *perioada de invazie* este posibilă confuzia cu angine primare bacteriene sau secundare din rujeolă, oreion sau cu meningita meningococică.

2.În *perioada eruptivă*, diagnosticul diferențial se face cu rubeola, boala Kawasaki (T 8.3.), rujeola, rozeola infantum și mai rar cu rash-ul preeruptiv din varicelă, variolă, infecții stafilococice localizate, hepatita virală acută, cu exanteme alergice medicamentoase, cu dermite artificiale (după petrol, DDT, raze Roentgen, ultraviolete).

Scarlatina în *perioada de descuamație*, se diferențiază de: rujeolă, acrodinia infantilă, dishidroza palmo-plantară, descuamațiile traumatiche sau toxice.

Sinonime	- sindromul muco-cutanat limfoganglionar	
Epidemiologie	- descris în Japonia, în 1967 (Kawasaki) ; cazuri sporadice ; mici epidemii - posibil	Transmiterea interpersonală nu este dovedită
Etiologie	Necunoscută	Posibil prin superantigene bacteriene
Patogenie	Vasculită sistemică	
Diagnostic (CDC)	I. Criteriu obligator	Pondere
	Febră cu durată de minim 5 zile plus 4 dintre următoarele :	100%
	II. Criterii asociate	
	Modificări la nivelul cavității bucale (buzes roșii, eritem difuz, limba zmeurie)	90%
	Limfadenopatie cu cel puțin un ganglion > 1,5 cm	80%
	Erupție cutanată polimorfă	80%
	Modificări ale extremităților (indurația mâinilor și plantelor, eritem palmo-plantar, descuamație în convalescență)	75%
	III. Nici o altă cauză nu poate explica suferința	
Centers for Disease Control- Kawasaki disease - NewYork, MMWR, 1980, 29, 61-63		

Tratament

Bolnavul de scarlatină se izolează obligatoriu în spital 7 zile.

1.*Tratament igienico-dietetic:* repaus la pat în primele 7-10 zile, regim lacto-hidro-zaharat în perioada febrilă, apoi alimentație obișnuită.

2.*Tratamentul etiologic* vizează suprimarea agentului cauzal.

În formele ușoare și medii, tratamentul etiologic urmărește asigurarea unei penicilinemii eficiente timp de 10 zile

T 8.3. Boala Kawasaki

prin: penicilina G, intramuscular la 6-12 ore, 0,8-1,6 MU.I./zi timp de 6 zile și benzatin-penicilină (ex. Moldamin, 0,6 MU.I. la copiii sub 10 ani și 1,2 MU.I. la cei peste 10 ani).

La bolnavii alergici la penicilină se folosesc macrolidele (eritromicina propionil în doză de 30-40 mg/kg/zi, timp de 10 zile, sau noile molecule: azitromicina, la adult - 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi, 4 zile, claritromicina – la adult- 250 mg x 2/zi, 10 zile).

În convalescență, se repetă administrarea de benzatin-penicilină (în a 15-a zi și 21-a zi de la debutul terapiei).

La copiii cu masa musculară redusă, injecția de benzatin-penicilină poate fi înlocuită prin administrarea de fenoximetil-penicilină (penicilina V, 0,8 MU.I./zi), eritromicină 30-40 mg/ kg/zi, timp de 12-21 de zile.

3. *Tratament simptomatic* : antitermice, antialgice, igiena cavității bucale.

În formele toxice și toxice-septice, pe lângă antibioticoterapie în doze mai mari, se administrează de urgență imunoglobuline standard în doză unică de 0,4 ml/kg și hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie endovenoasă (10-30 mg/kg/zi), timp de 1-2 zile, apoi prednison 1-2 mg/kg/zi oral până la ieșirea din starea critică.

Fostul bolnav se dispensarizează timp de 3 luni de zile, cu controlul clinic lunar și examene de laborator (ex. urină - săptămânal în prima lună; ASLO, VSH, fibrinogen la 30 de zile) în vederea depistării unor sechele post-streptococice.

Lupta în focar urmărește: izolarea bolnavilor în spital minim 7 zile în condițiile unui tratament etiologic adecvat; raportare nominală a cazului; supravegherea contactilor timp de 10 zile de la izolarea ultimului caz; investigații bacteriologice pentru persoanele din sectoarele cu risc; sterilizarea purtătorilor (în condiții de ambulator); dezinfecție în focar (formol 5%, cloramină, bromocet); ancheta epidemiologică.

Profilaxia vizează: supravegherea epidemiologică (inclusiv triaj periodic), clinică și bacteriologică a colectivităților cu risc crescut; depistarea precoce și tratarea bolnavilor cu angine streptococice și a purtătorilor sănătoși; educație sanitară a populației privind riscurile și posibilitățile de prevenire a infecțiilor cu SHGA.



- Scarlatina este o boală eruptivă produsă de streptococul beta hemolitic grup A;

-Debutul este brusc cu febră, disfație, vărsături;

-Exantemul este microeritematopapulos, iar enantemul are două componente: angina și glosita descumativă;

-Diagnosticul se susține pe elemente clinice și microbiologice (izolarea SHGA);

-Internare obligatorie în spital;

-Tratamentul etiologic se face cu benzil-penicilină (macrolide la alergici);

-Dispensarizare 3 luni de zile.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY JULY 17 1937

PRONTOSIL IN THE TREATMENT OF ERYSIPELAS

A CONTROLLED SERIES OF 312 CASES*

BY

W. R. SNOODEN, M.A., B.Sc., M.D., F.R.C.S.D.

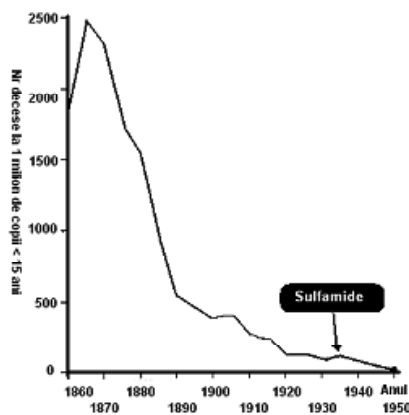
British Empire, Mount Vernon, Essex

AND

T. LINDBERG, M.D., C.M., M.R.C.P.S.D.

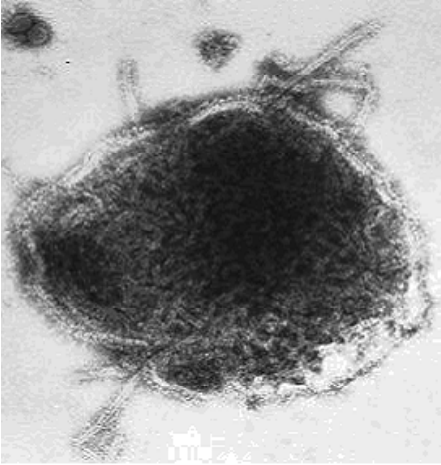
Apita, Stockholm, Stockholm, Sweden

F 8.11. 1937 - BMJ publica primele rezultate pozitive în tratamentul etiologic al erizipelului cu nou apăruta sulfamidă - prontosil.



F 8.12 Introducerea tratamentului etiologic cu sulfamide a fost urmată de o reducere spectaculoasă a deceselor cauzate de *S. pyogenes* (aici, evoluția mortalității prin scarlatină la copii în Anglia și Țara Gallilor - whale.to)

Rujeola



F 8.13. Virus rujeolic (ME, CDC)

Din celebrele distihuri ale Spitalului Colentina București



Erupție plus catar
Înseamnă POJAR

NB: denumirea populară a rujeolei în România este POJAR.

Mai cunoști alte sinonime, naționale sau internaționale?



F 8.14. Semnul Koplik: mici puncte albicioase dispuse pe o zonă eritematoasă a mucoasei jugale în dreptul ultimilor molari (FSid)

Boală infecțioasă acută, foarte contagioasă, endemo-epidemică (în zonele unde nu se practică vaccinarea sistematică), produsă de un singur tip de virus din familia Paramyxoviridae, caracterizată clinic prin febră, catar oculo-nazal și traheo-bronșic, exantem maculopapulos și enantem caracteristic.

Etiologie

Virusul rujeolic (F 8.13.) face parte din genul *Morbillivirus*, familia Paramyxoviridae și diferă de celelalte paramyxovirusuri prin lipsa activității neuraminidazice. Prezintă un înveliș extern lipoproteic și o nucleocapsidă internă cu simetrie elicoidală. Virionul conține mai multe proteine structurale, între care: *glicoproteina F* (produce fuziunea virusului cu membrana celulei gazdă favorizând penetrarea), *proteina M* (matriceală, cu rol în maturizarea virusului) și *proteina H* (hemaglutinina).

Virusul este inactivat de căldură, ultraviolete, solvenți lipidici, pH-uri extreme (<5 și >10). Este inactivat la 56° C în 30', dar se poate conserva la -70° C ani de zile.

Virusul cultivă pe celule primare de rinichi uman sau de maimuță și dezvoltă două tipuri de efecte citopatogene: formarea de sinciții și modificarea formei celulelor singure (aspect stelat sau fusiform).

Patogenie

Poarta de intrare este reprezentată de epiteliul din nasofaringe și conjunctiva. De la poarta de intrare, virusul se *răspândește* în țesuturile limfatice regionale, de unde se declanșează *viremia primară*. Virusul se multiplică în continuare în sistemul reticuloendotelial, regional și la distanță, dar continuă multiplicarea și la locul infecției inițiale.

Între ziua 5-a și a 7-a de la expunere, apare *viremia majoră secundară*, care va duce la generalizarea infecției.

Tegumentele, conjunctiva, tractul respirator sunt locuri evidente ale infecției, dar pot fi implicate și alte organe.

Ulterior, cantitatea de virus din sânge, aparat respirator și din alte organe atinge valoarea maximă, ca apoi să scadă rapid.

La **persoanele cu apărarea mediată celulară compromisă**, virusul nu poate fi îndepărtat din locurile infecției secundare și, frecvent, se produce progresiunea spre o *boală severă, fatală*.

Modificarea histopatologică caracteristică este prezența celulelor gigante multinucleate, rezultate din fuziuni celulare, în țesuturile limfoide și în epiteliu, în principal în epiteliul respirator.

La nivel tegumentar, ca și în leziunile bucale (semnul Koplik) s-au evidențiat celule epiteliale gigante sincițiale cu incluziuni celulare și nucleare.

Modificări imunologice

1. Infecția induce apariția de anticorpi antiproteine de înveliș (F, H, M) și, mai tardiv, anticorpi care, în prezența complementului, produc leziuni celulare. Prezența acestor anticorpi stă la baza diagnosticului serologic.

2. Rujeola induce un răspuns limfoproliferativ, fiind

demonstrată prezența clonelor de limfocite T CD4 și CD8 specifice pentru proteinele virale.

Persoanele cu deficite pe linia imunității mediată celulară au o evoluție progresivă severă.

3. Interferonii au valori crescute, mai ales în perioada eruptivă; pe măsura stingerii erupției cresc nivelurile de IL-4, care rămân crescute timp de săptămîni, indicând un răspuns predominant de tip Th2.

4. După boală, reacțiile tegumentare de hipersensibilizare tardivă sunt supresate.

Vindecarea în rujeolă este asociată cu răspuns în anticorpi serici și secretori, răspuns în interferon și apariția limfocitelor T sensibilizate.

Imunitatea după boală este solidă și de lungă durată.

Epidemiologie

Sursa de infecție este reprezentată de bolnav, mai rar de purtătorul temporar aparent sănătos. *Transmiterea* se face aerogen, prin picăturile septice, sau indirect, prin aerul, obiectele și mâinile contaminate recent. *Receptivitatea* este universală, cei mai expuși fiind, în absența vaccinării, copiii <15 ani. În general, sugarii sub 6 luni sunt protejați de anticorpii primiți pasiv transplacentar de la mamă. *Imunitatea postinfecție* este durabilă.

Tablou clinic (F 8.15.)

Incubația: 10 ± 2 zile (prelungită la 21-28 de zile dacă în această perioadă se administrează gammaglobuline).

Perioada de invazie (preeruptivă, catarală) durează 3 ± 1 zile.

Debutul este progresiv, cu febră, care atinge 38-39° C, cefalee, indispoziție, *fenomene catarale: conjunctivale* (hiperemie, hiperlăcrimare, fotofobie, tumefacția pleoapelor), *nasofaringolaringiene* (rinoree abundentă seromucoasă sau mucopurulentă, hiperemie faringiană, voce răgușită, tuse uscată, supărătoare, tenace) și *traheo-bronșice* (tuse productivă, raluri ronflante și sibilante). Din cauza catarului, fața bolnavului are un aspect "plâns", "buhăit".

În această perioadă se dezvoltă *enanthemul pulmonar*, confirmat radiologic în peste jumătate din cazuri, element favorizant al dezvoltării suprainfecțiilor pulmonare.

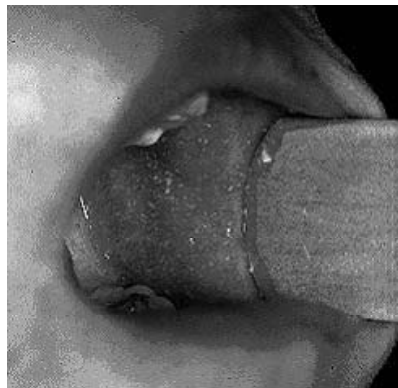
Modificări bucofaringiene: se evidențiază un *enanthem congestiv* difuz al amigdalelor, faringelui și vălului, cu puncte hemoragice și contur neregulat (*pichetele rujeolice*).

Limba este saburală, cu depozite albicioase și marginile roșii.

În ultimele 24-48 de ore ale perioadei prodromale, apare **semnul Koplik** (F 8.14.), localizat pe mucoasa jugală, gingivală, în dreptul ultimilor molari sau în șanțul gingivomaxilar și constând în micropapule albicioase, izolate sau grupate, dispuse pe o zonă roșie, de câțiva milimetri; elementele sunt aderente de mucoasă și persistă încă 2-3 zile după apariția erupției, fiind apoi înlocuite de o mică depresiune hemoragică, înconjurată de o zonă congestivă („rest de Koplik”). Semnul Koplik este **patognomic pentru rujeolă**, dar este prezent numai în aproximativ 80-90% din cazuri.



File de istorie



Henry Koplik
(1858-1927)

Pediatru new-yorkez, cu studii post-universitare la școlile de medicină din Leipzig, Praga, Viena, a fost profesor la Bellevue Medical College.

A descris semnul care îi poartă numele, în anul 1896. Semnul este patognomic pentru rujeolă (specificitate 100%), nefiind descris în nici o altă boală.

Fondator al Societății Americane de Pediatrie.

Lucrarea originală

Koplik, H - The diagnosis of the invasion of measles from a study of the exanthema as it appears on the buccal mucous membrane *Arch Pediatrics*, New York, 1896, 13, 918-922

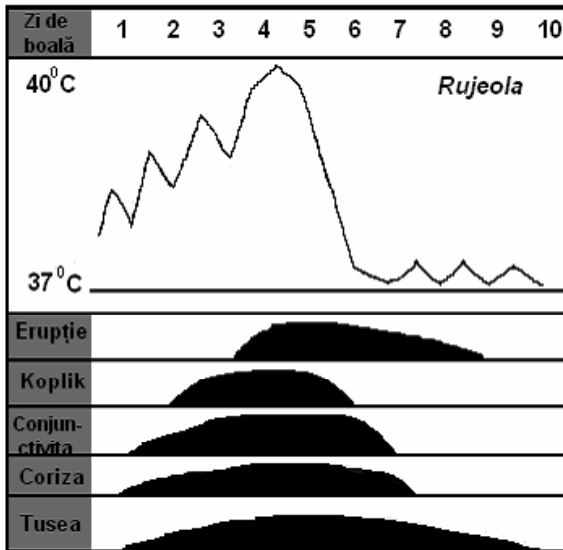
The Diseases of Infancy and Childhood. Philadelphia, 1902; 4th edition, 1918.



Ce altă contribuție a avut Koplik în domeniul bolilor infecțioase?



Koplik a obținut responsabilitatea B. pertussis în etiologia tusei convulsive. Citește tusea convulsivă, vei afla lucruri deosebiți!



F 8.15 . Rujeola - curba febrilă corelată cu principalele manifestări clinice



F8.16. Erupția maculoasă, confluentă generalizată, din rujeolă (pathmicro.med.sc.edu)

- Facies plâns (CATARURI !)
- Erupție maculoasă (CATIFELATĂ) generalizată (inclusiv pe față!)

Perioada eruptivă - Febra, care la sfârșitul perioadei prodromale avusese tendința să scadă, crește din nou. Semnele generale, catarale și nervoase se accentuează.

Exantemul (F8.16.) este alcătuit din macule congestive, de culoare roz, cu diametrul de 2-4 mm până la 1-3 cm, contur neregulat sau dantelat, ușor reliefate și catifelate la pipăit, cu tendință la confluență, dar lăsând zone de tegument integru (mai ales pe fese).

Erupția apare de obicei în cursul nopții, retroauricular (la limita dintre pielea păroasă a capului și tegumente), pe față, coborând spre gât. Generalizarea se face progresiv, descendent, în 2-3 zile. În momentul apariției pe extremități, începe să pălească pe față. Stingerea erupției se produce *în ordinea în care a apărut*, lăsând un desen rezidual, reticular, cafeniu-gălbui ("piele de vagabond", cu valoare în diagnosticul retrospectiv).

Erupția poate îmbrăca și alte aspecte: *miliară* (veziculoasă), *buloasă* (pemfigoidă, în forme severe), *hemoragică* (în forme toxice, însoțite de diateză hemoragipară), *cianotică* (în cazul complicațiilor pulmonare severe).

La persoanele parțial imunizate, erupția poate lipsi.

Alte suferințe. *Bronșita rujeolică*, ca și infiltratul interstițial pulmonar sunt mai curând regulă, decât excepție, și ele nu trebuie confundate cu complicațiile respiratorii.

Aparatul cardiovascular este rar afectat în formele comune, ca și cel urinar (eventual oligurie și albuminurie febrilă).

Perioada posteruptivă (convalescența): temperatura revine la normal odată cu stingerea erupției, treptat se recâștigă starea anterioară. În această perioadă, datorită supresiei reacțiilor de apărare ale organismului, există riscul complicațiilor prin suprainfecții bacteriene.

Forme clinice

Rujeola modificată (mitigată, atenuată) apare la copilul receptiv care a primit imunoglobuline după expunere, la sugari sub 9 luni parțial protejați de anticorpii materni, ocazional după eșecul vaccinării cu virus viu atenuat. Prodromul este adesea mai scurt, febra și fenomenele catarale sunt mai atenuate, semnul Koplik este mai tranzitor și apare concomitent cu erupția, care este discretă și neconfluentă. *Bolnavul este contagios.*

Rujeola atipică apare la persoane imunizate cu vaccin inactivat, dar, după anul 1970, s-au raportat cazuri *sporadice* și la cei care au primit vaccin viu atenuat. Incubația este 7-14 zile, prodromul este marcat de febră înaltă (39,5-40°C), cefalee intensă, mialgii, dureri abdominale, tuse uscată, neproductivă.

Erupția apare la extremități distale (glezne, încheietura mâinii) și progresează centripet spre torace, oprindu-se, de obicei, la nivelul mameloanelor (rareori interesează și față). Frecvent este prezentă o componentă peteșială, purpurică sau urticariană. Pot fi prezente edeme ale extremităților.

Conjunctivita și coriza sunt discrete, în schimb interesarea pulmonară este regula. Radiologic se evidențiază adenopatii hilare, pneumonie lobulară sau segmentară, pleurezie. Leziunile nodulare pot persista luni de zile.

Boala este urmată de un sindrom astenic prelungit (1 an, 1 an 1/2).

Titrul anticorpilor fixatori de complement și inhibitori ai hemaglutinării atinge valori mult mai mari comparativ cu rujeola comună. *Bolnavul nu este contagios.*

Rujeola toxică și hipertoxică evoluează cu convulsii tonico-clonice, fenomene de insuficiență cardio-circulatorie, șoc infecțios. Situația bolnavului este agravată de prezența bronșiolitei capilare.

Rujeola hemoragică, pe lângă erupția hemoragică, evoluează cu trombocitopenie și diateză hemoragipară (epistaxis, gingivoragii, metroragii etc).

Rujeola la gravidă, atunci când survine în primul trimestru de sarcină, poate fi cauza unor embriopatii congenitale. Poate provoca avort sau naștere prematură.

Complicații

În formele comune, la persoane cu mecanisme de apărare indemne, evoluția este în general benignă. În cazul unor terenuri deficitare, prin scăderea rezistenței generale și locale, apar complicații, determinate de virusul rujeolic (laringită, pneumonie, encefalită ș.a.) sau prin suprainfecție bacteriană.

Cele mai frecvente complicații interesează *aparatură respiratoră*; și pot fi:

- Pneumonia interstițială (deosebit de gravă la copilul mic, sub 4 ani, evoluând cu insuficiență respiratorie);

- Bronșiolita capilară;

- Infecția pulmonară bilaterală progresivă, nu rareori fatală, la bolnavii cu deficit pe linia apărării mediată celular. La acești bolnavi se raportează mai frecvent apariția pneumoniei cu celule gigante, cu un prognostic foarte rezervat.

- Pneumonia și bronhopneumonia prin suprainfecție bacteriană (stafilococ, pneumococ, bacili gram negativi);

- Crupul rujeolic, mai ales la copilul < sub 2 ani, apare în perioada de stare sau în plină erupție;

Complicațiile nervoase pot fi imediate – ex. encefalita, mai rar mielita, poliradiculonevrita, sau la distanță, tardive (pancefalita sclerozantă subacută, PESS).

Alte complicații: otite medii purulente, conjunctivite, iridociclite, stomatita, noma, flegmoane amigdalene, gastroenterite, miocardite și pericardite, modificări nespecifice eeg.

Diagnostic

Date epidemiologice - noțiunea de contact infectant cu 10-12 zile anterior debutului clinic; noțiunea de persoană receptivă.

Date clinice: debut febril cu catar oculo-nazal și traheobronșic, enantem - semnul Koplik, erupție maculoasă confluentă.

Diagnosticul etiologic: (nu este de importanță capitală în formele tipice) se poate face prin:

-izolarea virusului prin cultivarea secrețiilor naso-



Boala a patra:

Totul a pornit de la acest articol:

Dukes, C. - On the confusion of two different diseases under the name of rubella (rose-rash) *Lancet*, London, 1900, 2,89-94

Ce a urmat?

“Spre deosebire de rubeolă și boala a cincea, existența bolii a patra nu a fost ulterior dovedită, nici pe criteriile epidemiologice, nici prin izolarea agentului etiologic. Prin anii 1930 a fost rareori recunoscută, iar prin anii 1960 a fost scoasă din tratate.”

Morens, D.M., Katz, A.R. - The “fourth disease” of childhood: reevaluation of a nonexistent disease *Am J Epidemiol* 1991, 15, 134(6), 628-40

“În 1900, Dukes a propus ca una din formele de rubeolă să fie considerată o entitate separată pe care a denumit-o boala a patra. În următoarele cinci decade, boala a fost considerată o non-entitate, posibil o formă ușoară de scarlatină, dar cu certitudine nu o boală distinctă. În 1979, Keith Powell a reluat ideea bolii a patra și a argumentat că ar fi produsă de exotoxina unor tulpini de *Staphylococcus aureus*.”

Weisse, M.E. The fourth disease, 1900-2000 *Lancet* 2001, 27, 357 (9252), 299-30

“Boala Dukes, o boală febrilă ușoară a copilăriei, caracterizată de un exantem roz-roșu deschis, generalizat, probabil un exantem viral produs de grupul Coxsackie-ECHO; a fost desemnată ca boala a patra pentru a o diferenția de alte exanteme. Se mai numește *boala Filatov-Dukes* și *scarlatinella*”

Dorland's illustrated medical dictionary, 30th ed., Saunders, 2003



caută, citește, scrie

Documentează-te în legătură cu boala a IV-a și redactează un eseu de 500 de cuvinte.



Rujeola, deși există un vaccin eficient disponibil, rămâne o povară uriașă pentru sănătatea publică, în special în țările în curs de dezvoltare, cu 30-40 de milioane de cazuri (WHO 2002) și 745 000 de decese în anul 2001.

Aceste cifre reprezintă 50-60% din milionale de decese atribuite bolilor infecțioase ale copilului care pot fi prevenite prin vaccinare. Rujeola ar putea fi, în cele din urmă, responsabilă de mai multe decese ale copiilor decât oricare alt microb din cauza complicațiilor: pneumonii, diaree, malnutriție.

Rujeola este, de asemenea, o cauză, care se poate preveni, a orbirii la nivel planetar, afectând aceleași populații dezavantajate

Dintre toate decesele care se pot atribui rujeolei, 98% apar în țările cu resurse limitate, unde deficitul de vitamină A este regula.

Rata mortalității în aceste țări este estimată la 1-5%, dar, în anumite situații, poate ajunge la 10-30%.

Adunarea Generală a OMS, din 1989, ca și Reuniunea Mondială pentru Copii, din 1990, au stabilit obiective specifice pentru reducerea morbi-mortalității, etape importante pentru eventuala eradicare a bolii.

Ulterior, au fost stabilite date limită pentru eradicare bolii, i.e. 2000, 2007, 2010, la reuniuni mondiale sau zonale



Și tu ești chemat să lupți, alături de noi, împotriva rujeolei!

**Începe prin a învăța boala!
Începe prin a-ți vaccina propriul copil!**

faringiene pe culturi de celule (nu este de rutină);

- evidențierea prin imunofluorescență a antigenului rujeolic în celulele exfoliate din epiteliul nasofaringian;

- determinarea dinamică a titrului anticorpilor specifici antirujeolici prin reacții de inhibiție a hemaglutinării, fixarea complementului, neutralizare, teste imunoenzimatiche sau imunofluorescență.

Când există posibilitatea tehnică, demonstrarea anticorpilor specifici IgM este suficientă pe o singură probă.

Date nespecifice (utile în diagnosticul diferențial): inițial leucocitoză cu neutrofilie, apoi leucopenie, limfomonocitoză, moderată plasmocitoză.

Citodiagnosticul în secreția nasală în perioada prodromală evidențiază celulele epiteliale gigante multinucleate.

Diagnostic diferențial

În *perioada preeruptivă* se iau în discuție gripa, tusea convulsivă la debut, adenoviroze, rinita virală ș.a.

În *perioada eruptivă* se diferențiază de bolile febrile cu erupție maculo-papuloasă: scarlatina, rubeola, eritemul infecțios, exantemul subit, infecții cu virusuri Cocksackie, ECHO, mononucleoza infecțioasă, leptospiroze, sifilis secundar rozeoliform, exanteme toxice sau alergice, boala serului, eritem exudativ polimorf, pitiriazis rozat, dishidroză ș.a.

Prognosticul este bun la copilul peste 3 ani, cu mecanisme de apărare indemne. Factori care întunecă prognosticul: vârsta de sugar, distrofia, prezența complicațiilor și a asociațiilor morbide (tuberculoza, scarlatină, dizenterie), tulpini agresive de virus.

Tratament

Izolarea (cel puțin 6 zile de la apariția erupției) se poate face la domiciliu în cazul formelor comune. Se spitalizează formele clinice severe, toxice sau complicate.

Regimul alimentar va fi predominant hidro-lacto-zaharat-făinos, completând pierderile de lichide prin vărsături, iar în convalescență se îmbogățește, devenind complet.

În *formele necomPLICATE*, tratamentul este simptomatic.

Administrarea de vitamina A, 200 000 UI po, timp de două zile, reduce severitatea, complicațiile și evoluția bolii.

În *forma toxică*: se intensifică măsurile igieno-dietetice, se asigură alimentație lichidă și semilichidă, hidratare, oxigenoterapie, hemisuccinat de hidrocortizon, cardiotonice.

În suprainfecțiile respiratorii bacteriene (pneumonii, bronhopneumonii) sau cu altă localizare, se instituie tratament cu antibiotice adecvate germenului suspectat sau izolat.

Lupta în focar include:

- Izolarea bolnavilor la domiciliu (formele complicate în spital);

- Raportarea cazurilor;

- Supravegherea contactilor și administrare *selectivă* de imunoglobuline la persoanele cu rezistență scăzută;

- Supravegherea durează 10 zile de la izolarea ultimului caz (3 săptămâni dacă s-au administrat imunoglobuline în focar).

Profilaxie - Rujeola beneficiază de vaccinare cu un

produs biologic conținând virus viu hiperatenuat, care este extrem de eficientă asigurând protecția la peste 95% din recipienți. Începând cu anul 2000, România a intrat în faza de eliminare a rujeolei.

Contactii siguri pot beneficia - în mod selectiv - de administrarea de imunoglobuline standard.



Privește cu atenție F8.17.



- Rujeola este o boală virală cu un indice mare de contagiozitate (peste 95%).

- În perioada de invazie febra este înaltă și se însoțește de fenomene catarale respiratorii ; faciesul are aspect caracteristic (“plâns”, “buhăit”); semnul Koplik este patognomonic.

- Exantemul este maculopapulos, catifelat la palpare, cu debut retoauricular și extindere descendentă.

- Complicațiile pot fi generate de virus, în primul rând respiratorii (pneumonia interstițială), și nervoase (meningoencefalita acută postinfecțioasă sau, tardiv, PESS), și prin suprainfecții bacteriene.

- Rujeola beneficiază de profilaxie activă cu vaccin viu atenuat, care se administrează începând cu vârsta de 9 luni și rapel la vârsta de 7 ani.



F 8.17. Copil de 7 ani, cu exantem febril și enantem.

Rubeola

I. Rubeola dobândită (postnatală)

Boală infecțioasă contagioasă provocată de singurul serotip al genului *Rubivirus*, caracterizată prin manifestări catarale respiratorii ușoare, adenopatii și exantem maculopapulos. Importanța actuală rezidă în capacitatea virusului de a produce embriopatii în cazul infecției intrauterine a produsului de concepție.

Etiopatogenic

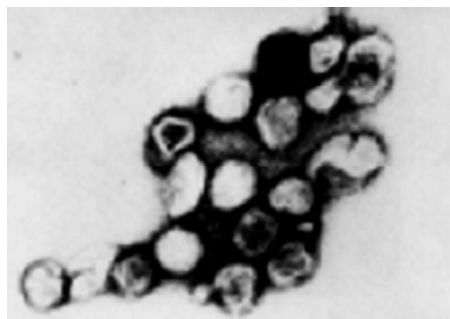
Virusul rubeolic (F 8.18.) face parte din familia *Togaviridae*, genul *Rubivirus*. Virionul are o mărime medie, cu un înveliș extern lipoproteic („toga”) și un miez conținând ARN. Au fost identificate proteine structurale virale și un antigen asociat celulei, folosit în testul de inhibiție a hemaglutinării.

Virusul cultivă pe culturi de celule de origine umană, simiană sau de iepure, adesea fără efect citopatic direct, dar producând *fenomenul de interferență* (nu permite multiplicarea unui enterovirus în cultura respectivă).

Virusul rubeolic este sensibil la căldură, solvenți organici, dar rezistă bine la frig.

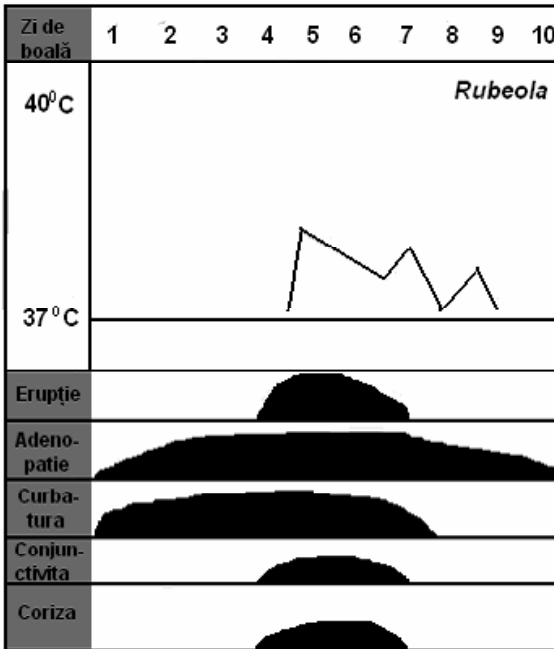
Pătruns în organism pe cale naso-faringiană, virusul se atașează de și invadează epiteliul respirator, de unde diseminează în ganglionii limfatici regionali (*viremia primară*). Multiplicarea are loc în celulele locale sau la distanță, în sistemul reticuloendotelial, producându-se *a doua viremie*. Virusul este vehiculat în sângele periferic de limfocite și monocite. Între zilele 8 și 14 de la expunere, virusul se replică activ în tot

Este aceasta o limbă de bolnav cu rubeolă sau mai curând cu ...



F 8.18. Virusul rubeolic (ME, CDC)

F 8.19. Rubeola - curba febrilă corelată cu principalele manifestări clinice



Semnul Forschheimer
 constă în pete congestive sau peșeșii pe vălul palatin în prima zi de rubeolă.
 Este util pentru diagnostic, deoarece exantemul poate evoca rujeola în prima zi, scarlatina în ziua a doua și poate lua un aspect polimorf în ziua a treia.

🔒 Semnul nu este însă specific pentru rubeolă. În ce alte boli mai pot apărea petele Forschheimer?

Scarlatină, roseola infantum, MN1, septiceimii ș.a.

organismul și poate fi găsit la nivelul aparatului respirator, tegumentelor, ganglionilor, în urină, LCR, laptele matern. În această perioadă apar manifestările clinice, care coincid cu apariția *răspunsului imun umoral*. La începutul bolii apar anticorpi neutralizanți și inhibitori ai hemaglutinării (HAI), ulterior apărând și anticorpii fixatori de complement (FC). Anticorpii neutralizanți și HAI persistă toată viața. În rubeolă, apare și un răspuns imun mediat celular.

Exantemul este consecința unui fenomen imunologic la nivel tegumentar.

Epidemiologie

Boala are răspândire universală, dar incidența reală este greu de apreciat, dat faptul că forma majoră de manifestare a infecției este cea asimptomatică.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu forme clinice sau inaparente, care elimină virusul spre sfârșitul perioadei de incubație și încă 4-6 zile după apariția erupției.

Transmiterea se face aerogen, prin picăturile Flügge, sau indirect, prin obiecte recent contaminate cu secreții provenind de la bolnav. La produsul de concepție se transmite transplacentar.

Receptivitatea este universală, interesând în primul rând copiii și adolescenții.

Imunitatea după boală este considerată solidă și durabilă, dar reinfecțiile sunt posibile, fiind atribuite unui răspuns imun primar incomplet.

Tablou clinic (F8.19.)

Incubația: 17-18 zile (14-21 de zile)

Perioada prodromală durează 2-4 zile. Debutul este insidios, cu febră moderată, fenomene catarale discrete, hiperemie conjunctivală, cefalee, indispoziție. Tumefacția ganglionilor apare cu 4-10 zile **înaintea** erupției și vor dispărea după 2-6 săptămâni ("*primul și ultimul semn al bolii*"). Sunt afectați în special ganglionii occipitali, retro- și submastoidieni, latero-cervicali, submaxilari, dar și cei inghinali, axilari, epitrochleeni. Ganglionii sunt ușor sensibili și nu supurează niciodată.

Faringele este hiperemic și sunt prezente uneori **picheteuri hemoragice** (petele Forschheimer) pe palatul moale.

Perioada de stare - Exantemul este format din macule de culoare roz, rotunde sau ovalare, nu prea intense, care nu confluează. Locul inițial de apariție este retroauricular și pe frunte, cuprinzând într-o zi fața, trunchiul (unde este mai abundentă) și membrele (discretă). Erupția dispăre rapid, fără urme, în decurs de câteva ore ("*vine și pleacă*") sau în 2-3 zile.

Febra este discretă sau lipsește. Splenomegalia discretă este frecventă, uneori și o hepatită tranzitorie. Pot apărea artralgiile supărătoare, mai ales la femeia adultă (mecanism imun + influență hormonală).

Tabloul hematologic: leucopenie cu limfocitoză relativă cu apariția de limfocite degenerate și plasmocite (5-20% din formulă). Modificările hematologice pot persista 5-6 săptămâni și pot fi, alături de adenopatii, singurele manifestări ale infecției.

Evoluția este ușoară, iar prognosticul foarte bun.

Complicațiile sunt rare: artrita rubeolică, interesând articulațiile mici; virusul a fost asociat cu artrita reumatoidă și cu artrita cronică juvenilă; encefalita sau encefalomielita apar rar și au un prognostic bun.

Diagnosticul rubeolei dobândite se sprijină pe:

-**date epidemiologice:** noțiunea de contact infectant a unei persoane receptive;

-**diagnostic clinic:** adenopatii postauriculare și occipitale, și sau exantem (este necesar un index de suspiciune înalt);

-**date de laborator:**

- **nespecifice:** leucopenie, prezența plasmocitelor și a limfocitelor atipice în frotiul de sânge periferic (nespecifice),

-**diagnosticul etiologic** se poate face prin: izolarea virusului din secreții faringiene sau naso-faringiene (metoda cea mai puțin utilizată); examene serologice (determinarea IgM prin ELISA), detecția ac. nucleic viral prin RT-PCR.

Diagnostic diferențial:

Se elimină: scarlatina ușoară, rujeola, roseola infantum, enteroviroze, adenoviroze, infecțiile cu parvovirus B19, sifilisul secundar, MNI, erupțiile medicamentoase, alergice etc.

II. Rubeola congenitală

Virusul rubeolic este unul dintre principalii agenți infecțioși cauzatori de malformații congenitale, făcând parte din grupul ToRCHS al infecțiilor congenitale (toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirus, herpesvirusuri – VHS, VVZ, luesul).

Riscul malformativ se apropie de 100% când infecția survine în prima lună de sarcină și scade la 20% în luna a patra. Circa 30% din copiii proveniți din mame infectate în primul trimestru prezintă sindrom malformativ.

Patogenie

Când gravida este infectată, virusul trece placenta ajungând la produsul de concepție. Infecția placentei poate duce la avort sau la naștere prematură. În organismul fetal, virusul diseminează, produce o infecție tisulară extinsă și, în pofida unui răspuns viguros în anticorpi IgG și IgM inhibitori ai hemaglutinării și neutralizanți, persistă până la naștere și uneori chiar și după aceasta. Virusul acționează asupra mitozelor celulare, inhibând multiplicarea celulară și perturbând dezvoltarea organelor (în infecția persistentă efectul continuă și după naștere). Prin vasculopatiile produse de virus se realizează o hipoperfuzie tisulară fetală. De asemenea, este posibilă apariția unor leziuni cromozomiale .

Manifestări clinice

Unele manifestări sunt prezente de la naștere, având un caracter permanent sau tranzitor (zile-săptămâni), altele se dezvoltă



F 8.20. Rubeola congenitală



F 8.21. Cataractă în sindromul rubeolic congenital



TORCH - engl = torță



pune de-un chat!

Ce se ascunde în spatele formulei mnemotehnice TORCH (varianta ToRCHS este asimilabilă) ?

Este TORCH-ul atotcuprinzător privind infecțiile congenitale?

în timp (în copilărie), având un caracter progresiv (exprimă o infecție rubeolică activă subacută continuă).

a. La naștere - sindrom congenital malformativ complex.

Cele mai frecvente și importante manifestări clinice ale rubeolei congenitale sunt oculare, cardiace și auditive (v. T 8.4, F 8.20., F 8.21.).

Organ/sistem interesat	Manifestări clinice
Ocular	- cataractă, glaucom, microftalmie, retinopatie
Cardiac	- persistență de canal arterial, stenoză de arteră pulmonară, defect septal interventricular, necroza miocardică
Auditiv	- pierderea auzului neurosenzorial bilateral
Nervoase	- microcefalie cu dezvoltare motorie anormală, variate forme de paralizii, reterd mental
Hematologic	- purpura trombocitopenică, anemie hemolitică sau hipoplastică
Altele	- malformații osoase, musculare, digestive, uro-genitale, cutanate, metabolice

T 8.4. Spectrul sindromului malformativ rubeolic

b. Infecția persistentă se caracterizează prin:

- Erupții cutanate, pneumonie interstițială, encefalită, miocardită, hepatită, hipogamaglobulinemie, alterarea imunității celulare.

- Tardiv, miopie progresivă și diabet zaharat.

c. Efecte asupra duratei sarcinii și a produsului de concepție: avort, naștere prematură, întârziere în creșterea intrauterină.

Diagnosticul rubeolei congenitale se sprijină pe:

1. *Date epidemiologice:* contact infectant al gravidei (adesea datele lipsesc);

2. *Date clinice* - bazat numai pe date clinice, diagnosticul este grevat de erori în cca. 25% din cazuri. Formele fără erupție se pot diagnostica numai în condiții epidemice, pe baza adenopatiilor și a modificărilor hematologice.

Diagnostic etiologic:

-izolarea virusului din exudat sau spălătură faringiană;
-evidențierea antigenului rubeolic prin imuno-fluorescență;

-tehnicile serologice: evidențierea anticorpilor inhibitori ai hemaglutinării, fixatori de complement sau neutralizanți.

Pentru diagnosticul unei infecții acute, recente este deosebit de importantă determinarea anticorpilor IgM, care apar precoce și persistă până la 10 săptămâni.

La gravidă, pentru diagnostic este necesară cunoașterea statusului imun înainte de sarcină sau boală.

Dacă gravida a fost seronegativă, apariția de anticorpi inhibohemaglutinanți în titru mare indică un diagnostic sigur. Când nu se cunoaște starea anterioară, determinarea IgM și Ig G clarifică diagnosticul: în infecția recentă cresc IgM (*răspuns imun primar*), iar în reinfecții numai IgG specifice (*răspuns imun secundar*).

Diagnostic diferențial: se elimină alte infecții congenitale, în primul rand cele din grupul ToRCHS, ca și diverse

În 1870, Meigs și Pepper au descris la copil o boală eruptivă, pe care au denumit-o *roseola aestiva* sau *roseola autumnalis*, probabil aceeași cu ceea ce denumim astăzi *roseola infantum* sau *exantem subit*. Zahorsky este creditat cu prima descriere clară a roseolei infantum, în 1910. Primul studiu prospectiv a fost condus de Breese, în 1941. Etiologia (HVS6) avea să fie stabilită abia după aproape o jumătate de secol (Yamanishi et al)

Meigs, J.F., Pepper, W. - A practical treatise of the diseases of children Philadelphia, Lindsay and Blakiston, 1870, 701-3, 803-6

Zahorsky J. - Roseola infantilis *Pediatrics* 1910, 22, 60-64

Breese, B. B. Jr. - Roseola infantum (exanthem subitum) *N Y State J Med* 1941, 41, 1854-59

Yamanishi, K. et al. - Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum *Lancet* 1988, 1, 1065-67

suferințe fetale neinfecțioase etc.

Tratamentul rubeolei

Izolare la domiciliu 7 zile, repaus la pat, simptomatice. Evitarea expunerii gravidelor la infecție.

Regim igienico-dietetic cu supliment de lichide în perioada febrilă; medicație simptomatică și patogenetic (antitermice, antiinflamatorii nesteroidice).

În rubeola congenitală - tratamente de specialitate, medicale și chirurgicale. Copiii vor fi urmăriți periodic în anii următori pentru decelarea defectelor scăpate neobservate inițial sau dezvoltate ulterior.

Elemente de luptă în focar: izolarea bolnavilor se face la domiciliu; raportarea numerică a cazurilor (trimestrial); evitarea accesului în focar a gravidelor neimunizate.

Supravegherea activă a focarului se face timp de 3 săptămâni.

Profilaxie

Vaccinarea antirubeolică se recomandă persoanelor de sex feminin, în copilărie sau în adolescență.

Prevenirea infecției congenitale: întreruperea cursului sarcinii. Administrarea de imunoglobuline specifice - practică la gravidele care doreau să păstreze sarcina - nu mai este recomandată, deoarece s-a dovedit că nu previn viremia.



- Virusul rubeolic se transmite pe cale aeriană și transplacentară.

- În rubeola dobândită, formele clinice sunt benigne și frecvent asimptomatice, febra este moderată, adenopatiile cervicale preced erupția, iar exantemul fugace, este la început morbiliform îmbrăcând ulterior aspect scarlatiniform.

- Complicațiile sunt rare și constau în poliartrite benigne, purpură trombocitopenică autoimună, meningoencefalită.

- Riscul major este constituit de rubeola congenitală, ca rezultat al primoinfecției gravidei cu apariția unei embriopatii sau fetopatii cu atingeri viscerale multiple.

- Rubeola beneficiază de profilaxie activă (vaccin viu atenuat) care se poate administra începând cu vârsta de 12-18 luni, cu revaccinare la vârsta de 4-12 ani.

Exantemul subit (Roseola infantum)

Boala este produsă de herpes virusurile umane 6 și 7 (HHV6, HHV7), afectând în 90% din cazuri copiii mici.

HHV 6 are un tropism deosebit pentru limfocitele T CD4+, unde stabilește o infecție activă, dar poate fi activat într-o infecție litică productivă prin stimulare mitogenică. In vivo, replicarea este controlată de imunitatea mediată celular.

Studii serologice au dovedit că aproape toți copiii sunt infectați până la vârsta de 2-3 ani, HHV6 fiind astfel cel mai contagios membru al familiei herpesvirusurilor.

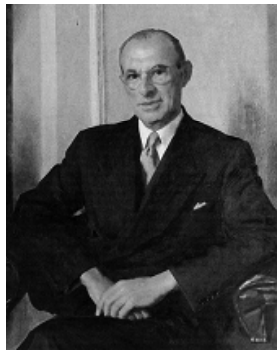
HHV7 este înrudit cu HHV6, cca 50% din copii prezintă anticorpi specifici la vârsta de 2-4 ani.

Incubația medie este 5-7 zile.



File de istorie

Rubeola și sindromul Gregg



Sir Norman McAlister Gregg
1892-1968

La începutul anilor '40, oftalmologul australian N. Gregg a constatat o creștere alarmantă a numărului de sugari cu cataractă congenitală (de cca 2-3 ori > incidența expectată). O frântură de discuție, pe culoarul clinicii, între mamele a doi sugari cu cataractă, îi reține atenția: ambele suferiseră de rubeolă în timpul sarcinii. Investigând posibila relație dintre evenimente, Gregg constată că din 78 de sugari cu suferințe oculare, născuți în primele luni ale anului 1941, 68 fuseseră expuși *in utero* la rubeolă. Dintre aceștia mulți mai prezentau tulburări ponderale și diverse malformații cardiace și nervoase.

În campusurile militare, de lângă Sydney, evoluase în 1940 o epidemie de meningite și rubeole. Soldații aduseseră probabil virusul rubeolic în familie, iar afectarea gravidelor a avut ca urmare dezvoltarea sindromului malformativ la produsul de concepție.

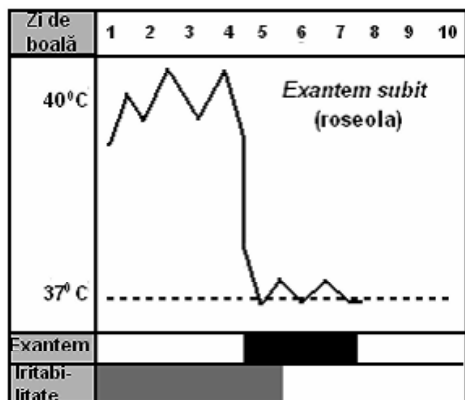
Gregg nu a avut la dispoziție investigații de laborator care să îl confirme, el s-a bazat numai pe observație, analiză, sințeză și raționament clinic-epidemiologic. De aceea, a fost privit inițial cu neîncredere (*Lancet*, în 1944, scria: "Gregg nu a dovedit cazul său"), observațiile sale fiind acceptate de confrăți numai după ce Oliver Lancaster, medic și matematician, profesor de epidemiologie la Universitatea din Sydney, a demonstrat legătura statistică indubitabilă dintre rubeola congenitală și sindromul malformativ.

Virusul rubeolic a fost izolat pentru prima oară în anul 1961.



De ce alt domeniu extramedical a fost interesat Gregg, și cu rezultate foarte bune ?

(răspuns la pg 8. 33.)



F 8.22. Exantem subit - curba febrilă corelată cu principalele manifestări clinice



Convulsiile febrile sunt cea mai frecventă complicație a roseolei infantum, apărând la 36% din copiii cu infecție acută în vârstă de 12 - 15 luni



F 8.23 Exantem subit, maculos sau maculopapulos, fugace, post-febril (FSI)

Debutul este acut cu febră înaltă 39-40°C, care se menține în platou 3 zile (F8.22), însoțită de tulburări digestive, iritabilitate, bombarea fontanelei anterioare, discret edem periorbital și adenopatii. Scăderea febrei este urmată de apariția unei erupții fugace, maculoase sau maculo-papuloase roz pal (F 8.23.), cu dispoziție preferențială pe trunchi și rădăcina membrilor, cu durată de 3-4 zile.

Alte manifestări: faringită, tusă, adenopatie cervicală, otită, diaree.

Boala se poate însoți de complicații neuroase: convulsii febrile (localizate sau generalizate, la 10% din bolnavi), meningită cu lichid clar, encefalită, hepatită. .

Diagnosticul etiologic se stabilește prin teste imunoserologice (IF, ELISA), prin dovedirea seroconversiei.

Nu există tratament etiologic (deși virusul s-a dovedit sensibil *in vitro* la ganciclovir și foscarnet), nici mijloace de profilaxie specifică.

Varicela

Varicela este o boală infecțioasă, extrem de contagioasă, produsă de *virusul varicelo-zosterian (VVZ)*, caracterizată clinic prin manifestări generale ușoare și erupție veziculoasă, care apare în mai multe valuri eruptive și are dispoziție universală.

Etiologie

Virusul varicelozosterian (F8.24.) se găsește în conținutul elementelor eruptive și în sângele bolnavilor cu varicelă și s-a dovedit a fi identic cu cel al herpesului zoster. În structura sa intră un ADN central, o capsidă icosaedrică și un înveliș lipidic. Face parte din familia *herpesviridae*. Pe culturi de țesuturi umane sau de maimuță produce leziuni și incluziuni eozinofile intranucleare. Este dermatotrop, dar afectează și organe viscerale.

Este puțin rezistent în mediul extern, iar *in vitro* replicarea este inhibată de acyclovir.

Patogenic

VVZ pătrunde în organism pe cale nazofaringiană sau conjunctivală. Multiplicarea are loc în ganglionii regionali, rezultând o *viremie primară* cu însămănțare în celulele sistemului reticuloendotelial. În ultimele zile ale perioadei de incubație, se produce o *a doua viremie*, în care virusul este circulat în mononuclearele periferice. Pe această cale ajunge la celulele tegumentului și mucoaselor, și apare erupția. În aceeași perioadă, VVZ ajunge din nou în epiteliul respirator.

Răspunsul imun primar constă în producția de anticorpi de tip IgM, IgG și IgA față de proteinele virale. Acești anticorpi au efect neutralizant și mediază distrugerea celulelor infectate printr-un mecanism de citotoxicitate celulară mediată de anticorpi. În răspunsul imun primar mai intervin celulele NK și producția de interferon. Viremia încetează, dar VVZ rămâne în stare latentă în organism, cantonat în ganglionii dorsali ai nervilor senzitivi. În menținerea stării de latență un rol important îl are imunitatea mediată celular; alterarea acesteia poate conduce la reactivare (herpes zoster).

Epidemiologie

Sursa de infecție: omul bolnav, a cărui perioadă de contagiozitate începe cu 1-2 zile înainte de erupție și încă 6 zile după aceasta. Căi de eliminare a virusului: secrețiile nazofaringiene și erupția cutanată. Indicele de contagiozitate este de 95%.

Mecanisme de transmitere:

- direct -prin secreții nazofaringiene sau prin atingerea cu tegumentele sau mucoasele bolnavului,
- indirect prin obiecte contaminate sau prin intermediul curenților de aer ("vărsat de vânt"), care vehiculează virusul prezent în picăturile nucleilor de secreție nazofaringieni.

Receptivitatea populației este generală, cu frecvență ridicată la vârsta copilăriei.

Sugarii, datorită imunității transmise de la mamă, fac excepțional varicelă până la vârsta de 6 luni.

Imunitatea postinfecțioasă: de lungă durată, excepțional apar reîmbolnăviri.

Manifestările procesului epidemiologic: boala cu răspândire universală și evoluție îndeosebi epidemică, iarna și primăvara. În centrele mari populate, apar aspecte endemo-epidemice.

Tablou clinic (F8.30)

Incubația varicelei este de 10-20 zile, în medie 14- 15 zile.

Perioada de invazie (preeruptivă) durează 1-2 zile și se caracterizează prin apariția treptată a unor fenomene generale ușoare ca: indispoziție, inapetență, astenie, cefalee. Temperatura urcă până la 38 °C. Uneori debutul este brusc cu frisonete, febră mare, agitație, convulsie, dar, în majoritatea cazurilor, această perioadă trece neobservată. Înaintea erupției apare un rash de tip scarlatiniform sau morbiliform.

Perioada de stare (eruptivă) - durează 7-10 zile.

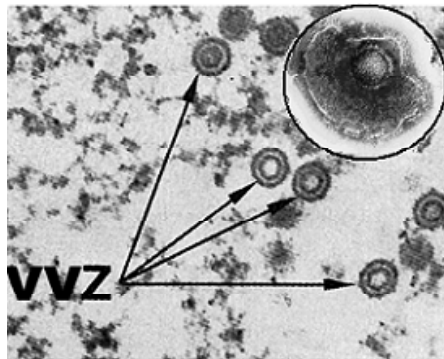
Erupția interesează întreg tegumentul inclusiv pielea capului și mucoasele ("universală"). Este localizată mai ales pe trunchi dând aspectul centripet (F 8.25.).

Elementele eruptive - separate între ele prin zone de piele sănătoasă - apar la început sub formă de *maculă*, evoluând, în câteva ore, către stadiul de *papulă* sau direct către *veziculă* (F 8.26).

Veziculele au formă rotundă sau ovală, dimensiuni care variază de la o gămălie de ac la cea a unui bob de mazăre, având la început un conținut *lichid clar*, incolor. Aceasta, împreună cu dispoziția superficială pe tegumente, îi conferă un aspect de *picătură de rouă*. La înțepare, conținutul veziculei se elimină dintr-o dată. Veziculele sunt înconjurate de o zonă îngustă eritematoasă. Numărul veziculelor este variabil, de la 10 la câteva sute.

Erupția este însoțită de *prurit*.

În 12-24 de ore, lichidul clar, prin aflux de leucocite, se tulbură, iar centrul se deprimă ducând la omblicarea elementului. În a treia sau a patra zi, o parte din lichid se rezoarbe, iar vezicula se transformă în *crustă*. Unele elemente eruptive trec direct în stadiul de crustă.



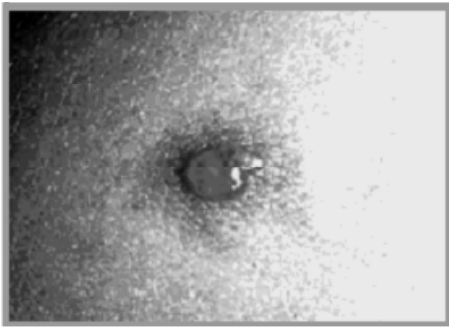
F8. 24. Virus varicella-zoster, agent etiologic comun pentru varicelă și herpes zoster (ME, nihseniorhealth.gov)



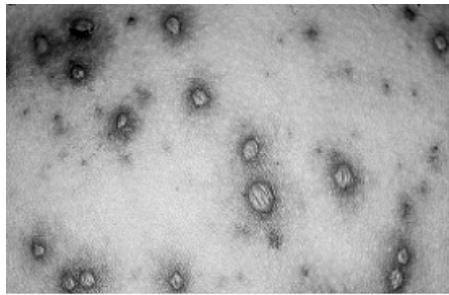
F 8.25. Dispoziția generală a exantemului în varicelă; observă aspectul centripet. (OMS)



F 8.26. Exantemul se distribuie din "creștet până în tălpi" (universal) cdc



F 8.27. Leziunea elementară în exantemul varicelos este vezicula.



F 8.28. Aspectul porolf al exantemului în varicelă



F 8.29. Enantem în varicelă: vezicule și ulcerații la nivelul cavității orale

(www.info.gov.hk)

După o săptămână de la apariția erupției, crustele încep să se elimine lăsând în urma lor o *cicatrice fină* pigmentară, care dispare curând. Stadiul de cruste poate dura 10-20 de zile.

Dacă elementele eruptive s-au suprainfectat cu microbi piogeni cicatricea poate deveni indelebilă.

Erupția de varicelă se caracterizează prin *polimorfism* (F 8.27), adică pe același segment de piele și în același timp se găsesc elemente eruptive în diferite stadii evolutive (macule, papule, vezicule, cruste). Acest fapt este datorat valurilor eruptive (3-5, la interval de 1-2 zile), cât și evoluției diferite a elementelor din fiecare puseu în parte.

Erupția interesează și mucoasele: bucală (F 8.28), conjunctivală, genitală, unde veziculele trec în stadiul de *ulcerații* sau determină eroziuni superficiale, producând: fotofobie, lăcrimare, disfagie, jenă la micțiune.

Febra însoțește fiecare puseu eruptiv, starea generală este moderat afectată. Se mai constată adenopatie generalizată pasageră.

Evoluția este benignă și boala este urmată de o imunitate durabilă.

Forme clinice

Se disting, după intensitatea erupției și starea organismului:

1. *Forme ușoare*: abortivă (erupții în stadii de maculă sau papulă), frustă (fără exantem), atipică (examen papulos sau acneiform)

2. *Forma medie* : descrisă anterior

3. *Forme severe*: apar la persoane cu imunodepresie: a). varicela buloasă, b). varicela gangrenoasă (prin suprainfecție cu streptococ sau anaerobi), c). varicela hemoragică (lichidul veziculelor devine hemoragic și apar și sângerări ale mucoaselor).

Varicela neonatală - transmiterea se produce când varicela se declară la mamă în ziua precedentă sau următoare nașterii. Risc de suferințe severe: bronhopneumonie, ulcerații digestive multiple, meningoencefalită, hepatită.

Varicela congenitală este foarte rară, dar apare când gravida contractează varicela în primele 4 luni de sarcină. Fetopatia este complexă: leziuni cutanate cicatriceale, alterări ale sistemului nervos central (microcefalie, hidrocefalie, atrofie corticală și cerebeloasă ș.a.), leziuni oculare și musculo-scheletare. Infecția gravidei după 20 de săptămâni de sarcină aduce riscul de herpes zoster în primele săptămâni de viață.

Varicela la adolescenți și adulți evoluează cu o stare generală mai afectată și complicații (pneumonie variceloasă, encefalopatie).

Varicela la persoane cu deficite de apărare celulară îmbracă forme severe, cu exantem necrotic sau hemoragic; localizările viscerale sunt frecvente (pulmonar, hepatic, neurologic) ca și CIVD.

Complicații

A. Complicațiile prin VVZ sunt foarte rare, dar posibile:

Pneumonia variceloasă primară -este întâlnită în special în varicela congenitală, la copii imunodeprimați sau în varicela adultului (F8.29). Apare în a doua - a șasea zi de boală,

când erupția este maximă. Examenul citologic al sputei evidențiază incluzii intranucleare.

Encefalita variceloasă apare în special la copii între a 4-a și a 7-a zi de boală (1 caz la 10.000 bolnavi). *Forma cerebeloasă* se manifestă cu ataxie, nistagmus, mers nesigur.

Mortalitatea este de 5-10%, dar o parte din bolnavi rămân cu sechele neuropsihice.

Alte complicații neurologice: meningita, mielita, polinevrite, nevrite periferice.

Complicații rare: keratita, ulceratii conjunctivale, apendicită, glomerulonefrită acută.

Sindromul Reye (encefalopatie acută și degerescență grăsoasă hepatică) apare uneori după varicelă (asociat cu tratamentul cu aspirină).

B. Complicații bacteriene prin suprainfecții cu stafilococ (abcese, flegmoane, pneumonii, septicemii) sau cu streptococ betahemolitic grup A, rezultând erizipel, scarlatină, glomerulonefrită acută difuză.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* : contactul cu un bolnav cu varicelă sau zona zoster; absența varicelei în antecedente;

2. *Diagnosticul clinic* este de regulă ușor (și suficient!), bazat pe exantemul caracteristic veziculos, polimorf, universal, pruriginos;

3. *Diagnosticul etiologic* se practică doar în formele atipice, și se bazează pe:

- izolarea VVZ în culturi celulare (rezervată cercetărilor științifice)

- evidențierea antigenului viral în lichidul vezicular prin contraimunelectroforeză sau prin anticorpi marcați cu fluoresceină, prin RIA sau ELISA

- reacții serologice care evidențiază dinamica anticorpilor fixatori de complement și neutralizanți.

Citodiagnostic: pe frotiuri recoltate de la baza unor vezicule proaspete și colorate Giemsa, se evidențiază celule gigante cu mulți nuclei și incluziuni intranucleare eozinofile.

Diagnostic diferențial se face cu urticaria papuloasă, pemfigus, eritemul exudativ polimorf, scabia, piodermita, luesul variceliform, purigo-stofulus, boala gură-mâini-picioare, herpes simplex generalizat, rickettsioza variceliformă.

Prognosticul este bun, mortalitatea este redusă (<0,05%) fiind asociată cu formele grave hemoragice, gangrenoase sau de complicații (pneumonie, encefalită).

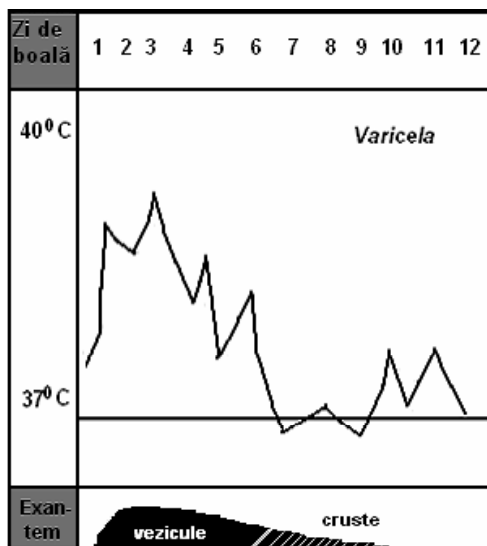
Tratament

Bolnavii se izolează la domiciliu, izolator sau la spital, în funcție de evoluția clinică, timp de 6 zile de la apariția erupției.

Măsuri igienico-dietetice și simptomatice: dietă de tip lacto-hidro-zaharat în perioada febrilă, iar ulterior fără restricții.

Igiena tegumentelor se face prin spălături cu infuzie de mușțel sau prin dușuri cu apă caldă și săpun, cu excluderea antisepticelor. Nu se recomandă baia generală până la uscarea veziculelor, când nu există condiții de igienă corespunzătoare.

Tratament etiologic - În formele severe sau în complicații prin virus se utilizează acyclovir, parenteral, 30 mg/

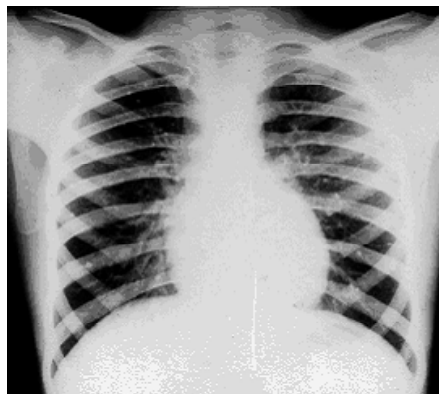


F 8.30. Varicela- curba febrilă corelată cu principalele manifestări clinice



Din celebrele distihuri ale Spitalului Colentina București

*Erupție cu vezicule,
Varicelă, nenicule!*



F 8.31. Pneumonia variceloasă, este o complicație redutabilă (myweb.lsbu.ac.uk)



Gregg, 60 de ani mai târziu

Pentru evaluarea istoricului natural al rubeolei congenitale, 50 de pacienți din lotul inițial raportat de Gregg (1941), au fost reevaluați 25 de ani mai târziu de Menser și colab. la Children's Medical Research Foundation, Royal Alexandra Hospital for Children. Dintre aceștia: 48 erau surzi, 26 aveau cataractă sau retinopatie, 14 - defecte cardiace, 5 erau handicapați mental, unul avea diabet zaharat tip II.

Cazurile au fost revăzute în 1991 și în 2000-2001, la 60 de ani de la raportarea inițială, când se mai aflau în viață 40 de pacienți. S-au constatat: echografic, 68% prezentau scleroză medie de valve aortice, 22% - aveau diabet, 19% - suferințe tiroidiene, 73% - menopauză precoce, 12,5% osteoporoză; 41% nu au aveau niveluri detectabile de anticorpi rubeolici. Frecvența HLA-A1 și HLA-B8 a fost crescută (44%, respectiv 34%), iar 25% prezentau halotipul HLA A1, B8, DR3, asociat cu mai multe boli autoimune.

Gregg, N.McA. - Congenital cataracts following German measles in the mother *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941, 3, 35

Menser, M.A., Dods, L., Harley, J.D. A twenty-five year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1967; 2: 1347-1350

Forrest, J.M., Turnbull, F.M., Sholler, G.F. et al - Gregg's congenital rubella patients 60 years later *MJA* 2002, 177 (11/12), 664-67



pune de-un chat!

Discută despre "brațul lung" al rubeolei. Datele de prevalență a suferințelor tardive ale lotului Gregg sunt diferite semnificativ de restul populației?

kgc/zi în 3 prize, la 8 ore interval, timp de 5-10 zile.

Leziunile suprainfectate beneficiază de aplicații locale de unguente cu antibiotice.

Antibioterapia sistemică este indicată în complicațiile bacteriene, alegerea făcându-se în funcție de germen și sensibilitatea acestuia.

Tratament simptomatic: calmarea puritului se face cu antihistaminice sedative (hidroxizin, clorfeniramin); aplicațiile de talc mentolat 1% sau soluție mentol fenol 2% este bine să fie evitate. Ungھیile tăiate scurt reduc riscul de suprainfecție bacteriană.

Se evită administrarea aspirinei la copii (risc de sindrom Reye).

Corticoterapia a dat rezultate în encefalita postvariceloasă. În cazul în care varicela apare la bolnavii aflați în cură de hormoni corticoizi, se recomandă continuarea corticoterapiei cu doze mai mici.

Măsurile de luptă în focar vizează: izolarea bolnavilor conform legislației; declararea numerică trimestrială; decontaminare continuă și terminală, ventilație și decontaminarea aerului cu raze ultraviolete în spații închise; supravegherea contactilor timp de 21 de zile din momentul contactului presupus infectat.

Măsuri de profilaxie - Sunt vizate în primul rând nou-născuții lipsiți de imunitate și persoanele cu imunodeficiențe (infecție cu HIV, leucemie limfoblastică).

Se mai pot utiliza imunoglobuline umane specifice varicela-zoster în primele 1-3 zile de la contactul infectat și în doză de 15-25 u/kg. Indicații: persoanele receptive sub vârsta de 15 ani contacte de varicelă, care se află în următoarele condiții de rezistență scăzută: sub medicație imunosupresivă, imunodeficiență congenitală ori câștigată, leucemie, limfoame; de asemenea la nou-născuții din mamă cu varicelă.

Profilaxia activă a varicelui se face cu vaccin cu virus varicelos viu atenuat.



- Varicela, boală eruptivă febrilă virală, are un indice mare de contagiozitate (95%);
- Eruptia interesează tegumentul în întregime (inclusiv pielea capului) și mucoasele;
- Elementele eruptive tegumentare parcurg etapele de maculă - papulă - veziculă - crustă; la nivelul mucoaselor apar ulceratii dureroase;
- Exantemul se însoțește de prurit intens;
- Complicațiile bolii sunt rare - suprainfecții cu stafilococ, pneumonie variceloasă, meningită / meningoencefalită;
- Tratamentul etiologic recurge la Acyclovir în formele severe sau la gazde cu apărare modificată;
- Imunitatea după boală este durabilă, pe viață;
- Boala se poate preveni specific prin vaccinare; în rare cazuri se poate recurge la imunizare pasivă.

Variola și vaccina

Variola, vaccina generalizată și ecsema vaccinatum sunt boli infecțioase virale cu erupții veziculo-pustuloase generalizate, care au încetat să mai existe odată cu eradicarea

variolei naturale (în 1977, în Somalia, a fost depistat ultimul caz) și cu renunțarea aproape în întreaga lume la vaccinarea antivariolică.

Păstrarea virusului variolic în câteva centre stabilite de OMS face, teoretic, posibilă apariția unor infecții accidentale, cu potențial de răspândire și la contactăți. Practic boala a devenit însă de interes istoric, dar există riscul reemergenței prin bioterorism (v. capitol 16).

Variola

Virusul variolic, unul dintre cele mai mari virusuri, face parte din familia *Poxviridae*. Extrem de rezistent în mediul extern, este distrus la +60° C sau prin fierbere/autoclavare.

Incubație - 10-12 zile. Boala *debutează brutal*, cu febră mare, frison, cefalee, mialgii, rahialgii și stare toxică.

Perioada preeruptivă durează 2-3 zile, fiind însoțită de un rash preeruptiv, congestiv sau hemoragic.

Perioada eruptivă, marcată de febră mare, este caracterizată de apariția unor elemente eruptive, inițial sub formă de macule, care a doua zi se transformă în papule de culoare roșie închisă, dure, și apoi în vezicule, multiloculare, inclavate profund în derm, ca o perlă de sticlă. Ulterior, în decurs de câteva zile, are loc pustulizarea veziculelor. După 8-10 zile, elementele se uscă și apar cruste galbene, care se desprind greu, în decurs de săptămâni, lăsând în loc cicatrice indelebile. Toate elementele trec concomitent prin aceste etape (F 8.31.)

Erupția apare într-un singur val, inițial la față, mucoasa bucală, fața dorsală a mâinii, cu generalizare în decurs de 2-3 zile. Erupția predomină la față și extremități. De obicei axila este liberă.

Variola minoră (alastrimul) reprezintă o variolă ușoară produsă de *virusul alastrim*, greu de diferențiat de virusul variolic. Conferă o imunitate încrucișată cu variola.

Vaccina generalizată apărea după vaccinarea antivariolică, la persoane cu tulburări ale mecanismelor de apărare. Era caracterizată de apariția, pe fond febril, a unei erupții generalizate, în care fiecare element suferea transformări de la papulă la veziculă, pustulă apoi crustă.

Diagnosticul etiologic al variolei se sprijină pe:

- evidențierea virusului (examenul direct pe frotiu din raclatul de vezicule, examen la microscopul electronic, izolarea virusului din vezicule sau sânge pe oul embrionat);
- evidențierea antigenului din produsele cutanate (test de precipitare în mediu gelificat, reacția de fixare a complementului, imunofluorescență);
- teste serologice (RFC, IHA, RN);
- *testul Paul* (inoculare de material din vezicule pe corneea scarificată de iepure).

Tratament: în condiții de strictă izolare; măsuri severe de igienă individuală și a ambientului; tratament simptomatic, patogenetic și de susținere.

Rickettsiozele

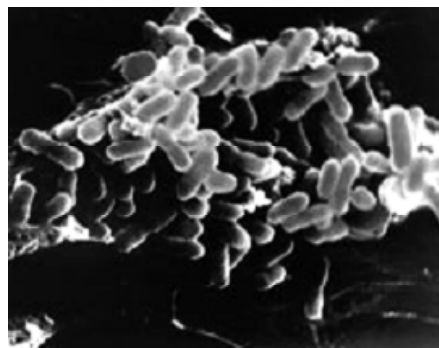
În cadrul genului *Rickettsia* pe baza trăsăturilor epidemiologice, clinice și a reactivității încrucișate cu antigene de *Proteus*, se disting mai multe grupe de boli :



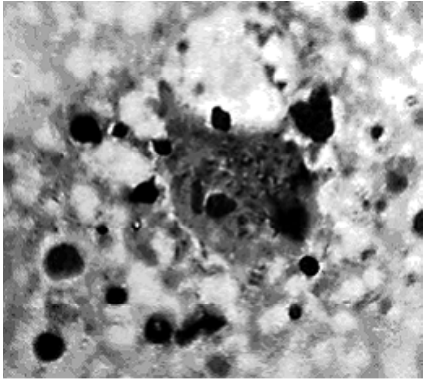
F 8.32. O erupție tipică de variolă (pe abdomen) - (CDC)



Ce observație ai de făcut în legătură cu specificul erupției din variolă (eventual prin comparație cu varicela) ?



F 8.33. *R. prowazekii* așteaptă doar "o prostie a omenirii" spre a reintra în scenă (ME, Institut Pasteur/cnri)



F 8.34. Datorită dimensiunilor, rickettsiile pot fi vizualizate la microscopul optic; aici o *R. rickettsii* intracelulară. (CDC/PHIL)

- grupul **tifos** cuprinde: tifosul exantematic (de păduche), sau tifosul epidemic, produs de *R. prowazeki*, cu varianta tifosul de recădere (boala Brill-Zinsser), ambele cu rezervor uman, și tifosul endemic (*R. typhi*), având ca rezervor natural rozătoarele.

- grupul **febrei pătate** cuprinde: febra pătată a Munților Stâncoși (*R. rickettsii*), tifosul de căpușe, febra butonoasă (*R. conorii*, *R. australis*, *R. siberius*), tifosul variceliform (*R. akarii*).

- scrub tifosul (*R. tsutsugamushi*, reclassificată în genul *Orientia*).

- febra Q (*Coxiella burnetii*)

Prin aplicarea tehnicilor moleculare, s-au curtat trei grupuri mari de rickettsii, fiecare aparținând unei subdiviziuni (sd) a *Proteobacteria*: sd alfa-1 - *Rickettsia* spp, *Ehrlichia* spp, *Anaplasma*; sd alfa-2- *Bartonella* spp; sd gamma - *Coxiella burnetii*

Bolile produse de rickettsii, pe lângă numeroase particularități, prezintă o serie de **trăsături comune**:

1. Etiologic - Agenții etiologici sunt asemănători ca formă și mărime, la microscopul optic apărând cu aspect de cocobacili. Cresc numai pe celule vii, ca și virusurile, dar prezintă un perete celular complex, ambii acizi nucleici, multiplicare prin diviziune binară și sunt sensibile la antibiotice, ceea ce le apropie de bacterii.

Peretele celular are un conținut ridicat de lipopolizaharide, care este puternic imunogen și conferă reactivitate încrucișată cu *Proteus* spp și *Legionella* spp.

Rickettsiile au o rezistență moderată în mediul extern. Se distrug într-o oră la 56 °C, își pierd infectivitatea în produsele patologice, la temperatura camerei, în decurs de câteva ore. În stare uscată, la adăpost de lumină, pot însă rezista mult timp (săptămâni, luni de zile) în mediul extern. Sunt sensibile la numeroase antiseptice: formol, fenol, cloramină.

Posedă antigene cu specificitate de grup și de specie. De asemenea, rickettsiile patogene posedă o endotoxină responsabilă de fenomenele toxice.

2. Epidemiologic: în condiții naturale sunt transmise de *vectori*, artropode (*excepție*: febra Q), prin intermediul cărora ajung la om. Mamiferele și artropodele sunt gazde naturale ale rickettsiilor.

Infecțiile pot apare și aerogen, în condițiile în care microbul penetrează la nivelul suprafeței conjunctivale sau mucoasei respiratorii (infecții de laborator).

Cu excepția tifosului exantematic, omul este numai accidental sau incidental gazdă terminală și nu contribuie la supraviețuirea rickettsiilor în natură.

3. Patogenic: Rickettsiile, după pătrunderea în organismul gazdei se localizează în celulele endoteliale de vecinătate; pătrunderea în celulă este asociată cu atașarea de receptori și fagocitoza. Microbii părăsesc fagolisosomul, localizându-se în citoplasmă, unde se multiplică prin fisiune binară.

4. Histopatologic se caracterizează prin apariția unei



F 8.35. *Pediculus humanus* - un taxi pentru rickettsii (www.med.sc.edu:85/para-lab2)

vasculite diseminate interesând vasele mici (*excepție*: febra Q, unde este interesat în primul rând plămânul), produsă de proliferarea microbilor în endoteliul care căptușește arteriolele, venele și capilarele.

5. Clinic evoluează ca boli acute cu febră, cefalee și erupție, adesea maculo-peteșială (*excepție*: febrei Q).

6. Diagnostic: toate rickettsiile se colorează caracteristic în roșu cu Giemsa sau Gimenez.

În toate infecțiile (*excepții*: febra Q și tifosul variceliform) apar aglutinine față de tulpinile de *Proteus OX 19*, *OX2* sau *OXK*. (fenomen folosit în **reacția Weill-Felix**, în diagnostic).

Majoritatea rickettsiilor produce anticorpi fixatori de complement.

Diagnosticul definitiv se poate pune pe date epidemiologice, manifestări clinice, reacția de fixare a complementului și reacția Weill-Felix.

7. Terapeutic: în stadiul timpuriu, toate infecțiile sunt susceptibile la antibiotice cu spectru larg.

8. Imunitatea produsă de oricare dintre rickettsii este de lungă durată față de reinfecția cu același agent patogen.

O infecție cu o rickettsie dintr-un grup conferă de obicei imunitate, parțială sau totală, față de infecția cu oricare membru al unui alt grup.

Imunitatea după infecția naturală este mai puternică decât cea obținută prin vaccinare, dar vaccinarea previne îmbolnăvirea.

Grupul tifos - Tifosul epidemic și tifosul endemic

Tifosul exantematic epidemic este produs de *R. prowazeki* (F 8.33.), transmisă interuman prin intermediul păduchelui de corp (*Pediculus humanus*, var. *corporis*), dar și a celui pubian sau de cap (F 8.35.). Tifosul endemic este produs de *R. typhi*, transmisă de la rozătoare la om prin puricele de șobolan (*Xenopsylla cheopis*).

Epidemiologie

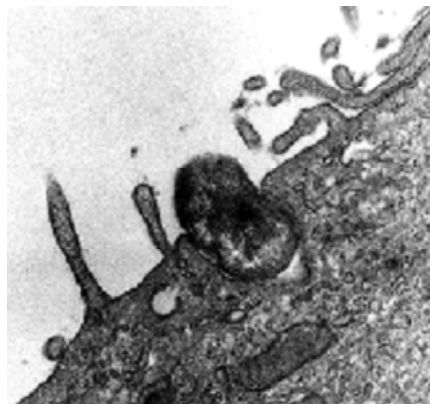
Boala apare numai în prezența păduchilor, care se înmulțesc „astronomic” în timpul războaielor, foametei, cataclismelor sociale. Sfârșitul ultimului război mondial nu a îngropat tifosul, în 1970, de ex., în Africa au apărut epidemii necontrolate afectând zeci de mii de oameni. La nivel mondial există încă numeroase zone cu risc epidemic (F 8.38.).

Contagiozitatea este maximă cu 2-3 zile înainte de apariția febrei și 2 zile după aceea.

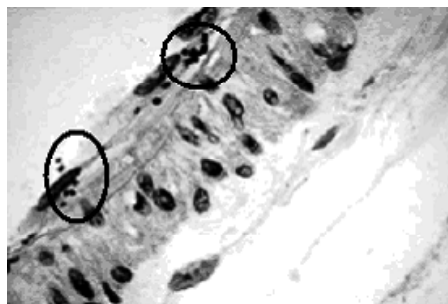
R. prowazeki există numai în ciclul interuman, iar bolnavii care s-au vindecat de tifos exantematic constituie rezervorul de rickettsii în perioadele interepidemice.

Raportarea unor cazuri sporadice de infecție cu *R. prowazeki* sugerează perpetuarea infecției prin existența unui posibil rezervor animal.

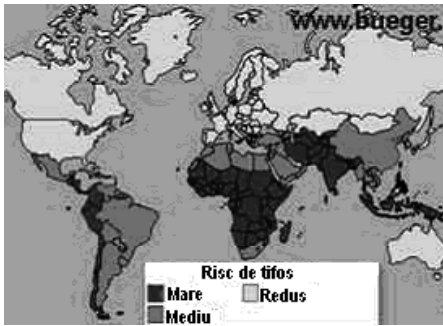
Tifosul endemic este răspândit în toată lumea, dar mai ales în zonele subdezvoltate, unde există un contact strâns între oameni și rozătoare.



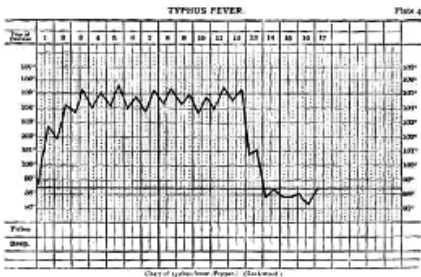
F 8.36. O *R. orientalis* în plin proces de fagocitare de către o celulă mezoteliială peritoneală a șoarecelui (CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr)



F 8.37. Rickettsii localizate în celulele endoteliului vascular.



F 8.38. La nivel mondial există încă numeroase zone cu risc mediu și mare de izbucnire epidemică a tifosului exantematic (OMS, 2003)



F 8.39. Curba febrilă a unui bolnav cu tifos exantematic.

"The Eclectic Practice of Medicine"
Rolla L. Thomas, M. S., M. D., 1907

Sin: febra foametei, febra de vapor, febra de pușcărie, febra de spital, febra putridă.
NB: sinonimele exprimă sugestiv contextul social în care evoluează epidemiologic boala.



F 8.40. Exantemul în tifos: maculo-papulos cu aspect de "cer înstelat" (gripsdb.dimdi.de)

Patogenicie

Rickettsiile invadează celulele endoteliale ale capilarelor și vaselor mici, unde se multiplică masiv, producând leziuni vasculare (F8.35.-36.). Intensitatea și extinderea leziunilor se corelează direct cu intensitatea tabloului clinic.

Leziunile se exprimă prin: creșterea marcată a permeabilității endoteliilor vasculare, tulburări de hemodinamică, dezechilibre hidro-minerale și în repartiția proteinelor, anoxie tisulară. Prin persistența prelungită, leziunile pot lua un caracter degenerativ în parenchimul diverselor organe.

Un rol important în patogenia bolii revine endotoxinei, implicată în instalarea stării toxice care marchează boala.

Tulburările de permeabilitate și hemodinamică pot duce la instalarea colapsului circulator, agravat de leziunile sistemului nervos central.

Tablou clinic

Manifestările clinice ale tifosului epidemic și endemic sunt similare, dar ultimul realizează forme mai ușoare de boală, cu debut mai lent, perioadă de stare mai scurtă și o mortalitate mult mai redusă (sub 5%). Este prezentat în continuare, tabloul clinic al tifosului epidemic.

Incubația: 10-14 zile (7-15 zile)

Debut: brusc, abrupt, cu febră marcată, frisoane, cefălee, mialgii. Starea generală este profund afectată, bolnavul fiind obligat să zacă la pat.

Perioada de stare: durează cca. 2 săptămâni și este dominată de triada: **febră+ cefălee + erupție cutanată.**

Febra, care atinge 40° C, se menține în platou timp de aproximativ 2 săptămâni, după care scade în liză scurtă (F8.39.). Scăderea febrei nu coincide cu vindecarea clinică.

Erupția apare între a 4-a și a 7-a zi. Elementul eruptiv este macula; maculele congestive, roșii-palide, rotunde neregulate, cu margini dințate, au mărimi diferite și se transformă în pete purpurice sau peteșii. Cu aspectul său variat, ca dimensiune, formă, intensitate, exantemul a fost comparat cu un "cer înstelat" (F8.40).

Erupția este distribuită pe trunchi, în regiunea subclaviculară, axile, piept, pe fața internă a brațelor, spate, torace, exceptând în general fața, palmele și plantele.

Evoluția se face într-un singur puseu cu durată de 1-2 zile, iar intensitatea sa se corelează cu gravitatea bolii.

Suferințele *neuropsihice* sunt constant prezente în tifos, corelându-se cu gradul de severitate a bolii. Se traduc prin: cefălee, stare confuzională, insomnie, agitație, hiperexcitabilitate, acte necontrolate. Alteori sunt prezente starea de depresie, adinamia, bradipsihia sau coma.

Formele liniștite, adinamice evoluează mai bine decât cele cu agitație motorie și delir.

Lichidul cefalorahidian este totdeauna modificat (hipertensiv, pleiocitoză moderat cu PMN și MN, discretă creștere a albuminorahiei).

Alte manifestări clinice pot fi:

Cardio-circulatorii - hipotensiune arterială, tahicardie, iar în formele severe colaps circulator.

Bolnavii prezintă adesea o bronșită nespecifică. De asemenea, este prezent un grad moderat de splenomegalie.

În perioada de stare, apar modificări hematologice și umorale necaracteristice.

Perioada de declin - odată cu scăderea febrei, starea generală se ameliorează, dar în continuare se pot menține unele semne de suferință nervoasă.

Convalescența este lungă uneori, cu astenie marcată, anemie și o stare de anergie, care predispozează la infecții bacteriene secundare.

Imunitatea este solidă și durabilă, dar nu suficient de puternică pentru a împiedica noi îmbolnăviri, părând a se corela direct proporțional cu intensitatea bolii și invers proporțional cu timpul scurs de la boala acută.

Complicațiile sunt în primul rând prin suprainfecție bacteriană (streptococi, stafilococi): otite, parotidite septice, bronhopneumonii, erizipel, septicemii...

Forme clinice : inaparente (în focare), forme atenuate (la vaccinați), forme ușoare sau forme severe, hipertoxice, fatale.

Decesul survine prin insuficiență circulatorie, encefalită, suprainfecții bacteriene.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice*: focar sau perioadă epidemică, parazitarea cu păduchi a persoanei:

2. *Date clinice*: debut brusc, cu febră și fenomene generale intense, erupția cutanată peteșială în "cer instelat", fenomene nervoase.

3. *Diagnostic etiologic*:

Izolarea rickettsiei prin inoculare intraperitoneală la cobai sau pe oul embrionat (procedură riscantă pentru personal)

Reacții serologice

-*Nespecifică*: reacția Weill-Felix este pozitivă la peste 90% din infecțiile primare. Anticorpul apar după 7-14 zile de evoluție, atingând maximum în convalescență.

-*Specifică*: reacția de fixare a complementului cu antigen specific de *R. prowazeki* efectuată în dinamică, reacția de hemaglutinare pasivă (indică o infecție recentă, fiind pozitivă numai în primele luni de la infecția acută) sau reacția de microaglutinare cu rickettsii. Mai specifice și sensibile, sunt testele IFA și ELISA. Prin PCR este posibilă identificarea secvențelor de ADN specifice.

Intradermoreacția cu antigen specific permite un diagnostic retroactiv.

Examene histopatologice: evidențiază leziuni vasculare și perivasculare (nodulii Frankel).

Diagnostic diferențial

În *perioada preeruptivă*, intră în discuție bolile cu debut febril, brusc: gripa, pneumonia, febra Q etc.

În *perioada eruptivă*, tifosul se poate confunda cu *boli cu erupție hemoragică* (aproape) obligatorie: alte rickettsioze, diverse febre hemoragice, purpura fulminans (meningococemie), purpura reumatoidă, purpura trombocitopenică și cu *boli în care erupția este obișnuit prezentă*: septicemii, endocardita subacută, febra mușcăturii de șobolan, febra recurentă de păduche.



File de istorie

Omorât de propria descoperire...



Howard Taylor Ricketts

(1871-1910)

Bacteriolog și anatomopatolog american
(University of Chicago)

Studiile sale asupra febrei pătate din munții americani, au rămas de referință. Fascinat de studiul bolilor, dar nedorind să rămână limitat la metodele tradiționale de investigație, Ricketts își injectează singur diverși microbi pentru a identifica mai bine efectele. Împărțindu-și activitatea între laborator și teren, Ricketts descoperă rolul căpușei de pădure în transmiterea febrei pătate a Munților Stâncoși.

Cercetările efectuate cu ocazia epidemiei de tifos exantematic din Mexic, în anul 1909, îl conduc la concluzia că cele două boli sunt înrudite, au o etiologie asemănătoare, iar insectele au un rol primordial în transmitere.

În 1910, la câteva zile după elaborarea concluziilor studiului, Ricketts moare, în urma unei boli transmise prin înțepătura unor artropode.



Cum se îndepărtează o căpușă?

1. Folosește o pensetă cu vârf fin sau protejează-ți degetele cu un șervețel de hârtie, o pânză ori mănuși chirurgicale (în nici un caz cu miinile goale!);



2. Apucă insecta cât mai aproape de suprafața pielii și trage-o în sus cu o presiune fermă, dar constantă; nu o răsuci, nu o smulge (gura căpușei poate rămâne în tegument!);



3. Nu zdrobi, nu puncționa corpul căpușei, deoarece fluidele acesteia (i.e. salivă, conținut gastric) pot conține agenți patogeni;

4. După îndepăratea căpușei, dezinfecteză locul extracției și spală-te cu apă și săpun;

5. Păstrează căpușa pentru investigații entomologice și microbiologice ulterioare (dacă va fi cazul!); pune-o într-un recipient de plastic, pe care îl plasezi în congelator; notează data.

Erori

Aplicarea de derivate de petrol (gaz lampant) nu are nici un beneficiu, dimpotrivă: irită căpușa, care va elibera în exces salivă sau conținut intestinal conținător de microbi.

Prognosticul este variabil, în funcție de vârstă (peste 40 de ani forme mai severe), sex (femeile până la 40 de ani fac forme mai ușoare), suferințe vasculare sau alte comorbidități preexistente.

Un prognostic imediat sever este indicat de: erupție masivă, intens hemoragică, fenomene neurologice marcate, agitație, hiperleucocitoză, infecții bacteriene supraadăugate.

Tratament

Izolarea se face în spital. Bolnavul trebuie îngrijit foarte atent, mai ales sub aspectul igienei corporale, al lenjeriei și al spațiului de spitalizare.

Alimentația, inițial hidrică, va fi ulterior îmbogățită, echilibrată și bogată caloric.

Se acordă o atenție particulară *micilor îngrijiri*, pentru prevenirea suprainfecțiilor și a escarelor.

Tratamentul etiologic de elecție se face cu tetraciclină, oral, 2-3 g/zi (30-50 mg/kg/zi la copil), pe toată durata febrei și încă 5-6 zile de afebrilitate. Doxiciclina, 200 mg/zi, intravenos sau pe cale orală, a dat rezultate foarte bune. Alternativă: cloramfenicol (2-3g/zi).

Se vor combate febra, edemul cerebral, se susține cordul cu cardiotonice. În formele hipertoxice se administrează corticosteroizi.

Suprainfecțiile se tratează cu antibiotice corespunzătoare.

Trombocitopenia și deficitul de coagulare impun instituirea unui tratament prompt cu antibiotice și masă trombocitară.

Hiponatremia presupune un control strict al aportului de lichide; hipoalbuminemia necesită administrarea de albumină umană.

Tifosul exantematic recidivant (Boala Brill-Zinsser)

Reprezintă o recădere, la ani de zile după infecția acută cu *R. prowazekii*, survenită la persoanele la care infecția se reaprinde în condiții de imunodepresie. După primul atac, rickettsia rămâne în stare dormantă, probabil în celulele sistemului reticuloendotelial. După ani de zile, în condiții de stress sau sub presiunea altor factori, se produce reactivarea microbului, care se multiplică și produce al doilea atac. Din cauza imunității parțiale reziduale, în majoritatea cazurilor boala este mai ușoară, mai scurtă și mai puțin debilitantă.

Boala apare sporadic, în *absența vectorilor*, interesând în primul rând grupe de vârstă mare, peste 40 de ani.

Simptomele, semnele și modificările anatomo-patologice sunt asemănătoare cu cele din tifosul exantematic, cu unele particularități: febra este moderată și de durată mai scurtă, erupția mai săracă și mai curând maculoasă decât peteșială, manifestările circulatorii și nervoase sunt mai discrete.

Uzual, *reacția Weill-Felix este negativă*, dar reacția de fixare a complementului este pozitivă în toate cazurile.

Importanța epidemiologică este deosebită, aceste cazuri constituind surse potențiale de declanșare a unei epidemii în cazul prezenței concomitente a păduchilor.

Tratamentul de elecție se face cu tetraciclină; s-a dovedit că o singură doză de doxiciclină poate rezolva prompt situația.

Lupta în focarul de tifos exantematic presupune: izolarea de urgență în spital a bolnavilor și suspecților; deparazitarea și tratarea lor; declarare și raportare nominală; declanșarea anchetei epidemiologice; supravegherea continuă a contactilor timp de 21 de zile (clinic și serologic); acțiuni sistematice de deparazitare combativă.

Focarul se supraveghează 90 de zile.

Măsuri de profilaxie:

- Depistarea focarelor de parazitism și prelucrarea lor prin măsuri de desinsecție (F 8.41.);
- Depistarea activă a surselor de infecție (prin examene de laborator) și tratarea lor;
- Educație sanitară.

- Tifosul exantematic epidemic este produs de *Rickettsia prowazeki*;



- Gazda acestei rickettsii este reprezentată de omul infectat iar vectorul este reprezentat de păduchele omului;

- Germenul invadează endoteliul vaselor mici, producând o vasculită generalizată;

- Perioada de stare a bolii se caracterizează prin triada: febră + manifestări neuropsihice + exantem maculos inițial / purpuric sau peteșial ulterior;

- Tratamentul etiologic face apel la antibiotice cu spectru larg: cicliline, cloramfenicol.

II. Boli infecțioase cu manifestări cutanate localizate

Erizipelul

Infecție acută a pielii, produsă de streptococi beta-hemolitici din grupul A, se caracterizează prin apariția unui placard de dermită extensivă în context febril.

Epidemiologie

Boala apare sporadic, pe întreaga suprafață a globului, mai ales în zonele reci și temperate. Incidența maximă este în sezonul rece, morbiditatea suprapunându-se cu cea a anginelor și a scarlatinei. Apare mai frecvent la adulți și la vârstnici.

Sursa de infecție este reprezentată de persoane bolnave sau purtătoare de infecții streptococice, *transmiterea* germenului fiind posibilă prin contact direct sau indirect, chiar și aerogen. Orice tip serologic care aparține SHGA poate să producă boala.

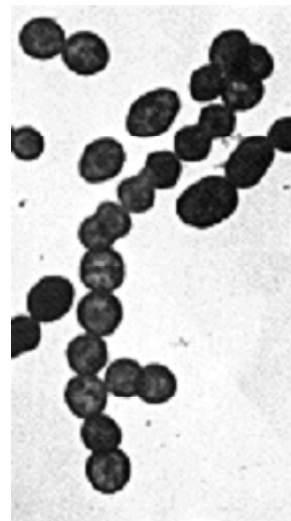
Poarta de intrare este constituită de soluții de continuitate ale tegumentelor, ulcerele varicoase, micozele interdigitale, dacriocistitele, ca și leziunile mucoaselor.

Boala nu lasă nici un fel de imunitate, ci dimpotrivă o *predispoziție de recidive*, care se întâlnesc mai frecvent la bolnavi cu teren particular. Prin aceasta se explică de ce același germen, provenind de la un bolnav cu erizipel, produce la o altă persoană un abces, o angină, o simplă limfagită și numai foarte rar, sau excepțional, un erizipel.



F 8.41. Tifosul a însoțit toate marile conflagrații ale Lumii. Aici, acțiuni de deparazitare în Italia, în timpul celui de-al II-lea Război Mondial

"Typhus Fever in Italy, 1943-1945, and its Control with Louse Powder" *American Journal of Hygiene* 1947, 45, 3, 330 U.S. (National Library of Medicine)



F 8.42. Din nou *S. pyogenes*, bată-l norocul, să-l bată!! (CDC)



F 8.43. Erizipelul feței (Roche Ag)



NU UITA: FLUTURELE diferențiază până la urmă de alte infecții cutanate faciale!



F 8.44. Erizipel la nivelul membrului inferior (Roche AG)

Patogenic

De la poarta de intrare, germenii se multiplică în vasele și spațiile limfatice din derm, producând în aceste teritorii vasodilatație, infiltrație celulară și edem realizând aspectul clinic de dermită. Modificările descrise sunt mai intense la periferia tegumentului infectat, propagarea având loc din aproape în aproape.

Placardul de dermită are tendință extensivă, cu marginile mai infiltrate, loc în care se găsesc streptococi în cantități apreciabile. În același timp, poate fi afectat și epidermul, având ca urmare apariția de flictene. În cursul erizipelului, poate fi afectat și hipodermul, care devine sediul unui edem intens sau al unor procese supurative importante (celulită, abces, flegmon).

Tablou clinic

Incubația este de 1- 7 zile.

Boala începe brusc cu frison și febră până la 39-40°C, pe fondul unei stări de rău general. Un examen atent al bolnavului pune în evidență o **adenopatie dureroasă**, interesând ganglionii teritoriului în care va apare placardul erizipelatos.

La scurt timp (după numai câteva ore), **placardul erizipelatos** devine evident, având următoarele caractere: este unic, are tendință la extindere, prezintă *buretețul marginal*, care este puțin dureros. Culoarea placardului este roșie; dacă leziunea este localizată în pielea capului, apare de culoare albicioasă; la cardiaci, culoarea este albastră-vioacee.

Placardul erizipelatos nu este dureros, bolnavul acuzând mai curând o stare de tensiune locală. Placardul este dureros când este localizat la pavilionul urechii sau pe scalp sau când evoluează spre supurație.

Adenopatia regională este evidentă. Uneori, se observă treneuri de **limfangită**.

În mod obișnuit, suprafețele cele mai afectate sunt: fața, extremitățile membrilor și mai rar trunchiul.

Forme clinice

Erizipelul feței are un aspect clinic impresionant. Există un edem accentuat, care duce la deformarea feței și a pleoapelor. Placardul erizipelatos se poate extinde la ambii obraji, având aspectul de "fluture" (F 8.43.). Buza superioară nu este afectată, de obicei. Această formă cedează cel mai ușor, repede și după doze mici de penicilină.

Erizipelul membrilor inferioare (F 8.44) are o evoluție clinică mai lentă, necesitând cantități mari de penicilină. Complicațiile sunt mai frecvente (flegmoane, abcese).

Erizipelul periombilical al nou-născuților este o gravă formă de boală.

Evoluție

Boala tratată evoluează favorabil în câteva zile, iar placardul dispare după 7-10 zile. Netratat, erizipelul evoluează mai mult, iar recăderile sunt obișnuite.

Erizipelul evoluează mai sever la bolnavii cu diabet zaharat, cu ciroză sau imunodeprimați. Boala este trenantă în cazul localizării la membrul inferior. Evoluția placardului erizipelatos este mai prelungită și la bolnavii cu edeme sau la cei care suferă de o insuficiență venoasă cronică.

Complicații

- **loco-regionale**: abcese, flegmoane, adenite, necroză și gangrenă.

- **generale**- septicemie, meningită, nefrită în focar, pleurezii purulente.

- **imuno-alergice tardive**-glomerulonefrită acută; boală reumatismală, după 2-3 săptămâni.

Erizipelul repetat al membrilor inferioare poate duce la elefantiazis.

Diagnostic

1. *Datele epidemiologice* - adesea lipsesc; ideea de contact cu purtători sau bolnavi cu infecții cu SHGA

2. *Datele clinice* - debutul brusc, cu frison și febră mare, placardul unic, bine delimitat, cu "burelet" caracteristic și extindere în suprafață, adenopatia loco-regională, asigură un diagnostic pozitiv.

3. Diagnostic de laborator

- Se poate izola SHGA (culturi de la nivelul porții de intrare, din colecțiile eventual existente, puncție-aspirație locală).

- date nespecifice: polinucleoză (inconstantă), sindrom inflamator nespecific

- echo-Doppler venos al membrilor inferioare, *numai* în situațiile în care se suspicionează o tromboflebită.

Diagnosticul diferențial se face cu: stafilococia malignă a feței, herpesul zoster infectat, furunculul, cărbunele cutanat, abcesele și flegmoanele, eritemul solar, eczeme de diferite cauze, LES.

Tratament

Formele obișnuite de boală pot fi tratate la domiciliu, dacă există condiții de izolare și de respectare a normelor de tehnică aseptică. În spital, se internează formele grave sau formele complicate.

Repausul la pat este indicat pe întreaga perioadă a bolii acute și mai ales când placardul este localizat la membrele inferioare. Membrul inferior afectat va fi așezat pe plan mai ridicat.

Regimul alimentar este ușor, în primele zile de boală, și în foarte scurt timp devine complet.

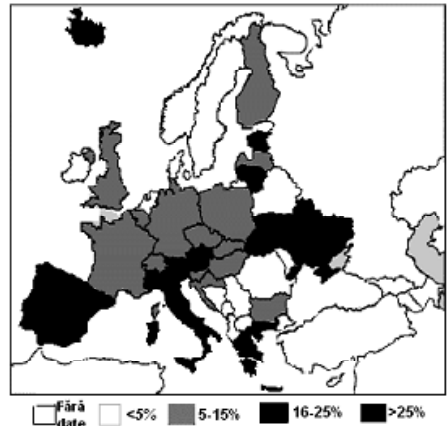
Local se aplică comprese cu ceai de mușețel. Aceste comprese sunt interzise când există flicte sau bule, când se recomandă deschiderea lor și pansarea uscată și sterilă. În convalescență, se pot aplica unguente calmante pe zona de tegument afectată.

Tratamentul simptomatic - Febra, cefaleea, fenomenele inflamatorii se combat cu medicamente antiinflamatorii și antialgice, în doze obișnuite.

Când edemul local este important, se pot administra diuretice, dar cu efect redus.

Tratament etiologic - *Penicilina* - rămâne antibioticul de elecție, ca în cazul tuturor infecțiilor cu SHGA. Se preferă penicilina G, în doză de 1 MU -3 MU/zi; dozele mai mari sunt indicate în tratamentul erizipelului membrilor inferioare.

Obișnuit, tratamentul se începe cu penicilina G și numai după 3 zile se înlocuiește cu penicilina V, pe cale orală. Durata



F 8.45. Incidența rezistenței la macrolide a *S.pyogenes* în Europa (ESCMID, 1999)

Rezistența la eritromicină a *S. pyogenes* a fost raportată pentru prima oară în Anglia, în anul 1995, și a fost confirmată ulterior de studii din Japonia, Finlanda, Taiwan, Australia, Statele Unite, Spania, Italia

Bassetti et al, într-un studiu prospectiv pe 180 tulpini de SHGA izolate la copii italieni cu angină acută, găsesc 38,3 % tulpini rezistente la macrolide. SHGA a fost eradicat cu noile macrolide (claritromicina) la 63% din pacienții cu *S.pyogenes* rezistent la eritromicină, respectiv la 88% din pacienții cu tulpini eritromicino-sensibile.

Bassetti, M., Manno, G., Collidf, A. et al - Erythromycin Resistance in *Streptococcus pyogenes* in Italy *Emerg Inf Dis* 2000, 6, 1

Nu s-au descris (încă!) tulpini de SHGA rezistente la penicilină!



(răspuns la întrebarea de la pg. 8.19.)

Sir Norman McA Greeg a fost un pasionat al tenisului de câmp, cu performanțe deosebite, fiind component al echipei Australiei pentru Cupa Davis.



F 8.46. Erizipel al pavilionului urechii
(www.aerztewoche.at)

tratamentului este de 7 zile (preferabil, 10 zile), după care se administrează benzatinpenicilină (Moldamin), în doză de 1200000 U (doză repetată după 7 zile).

Bolnavii sensibilizați la peniciline sunt tratați cu eritromicină propionil (2,4-3 g/zi sau 30-50 mg kilocorp/zi) timp de 6-7 zile, sau cu lincomicină.

Tratamente asociate:

În formele severe, cu edem important, se recomandă asocierea precoce și pentru scurt timp de prednison, pe cale orală (1 mg/kgc/zi).

Tratamentul chirurgical (incizii, drenaj) este necesar, uneori, în caz de colecții purulente subiacente.

Prevenirea trombozelor venoase profunde în localizările la membrele inferioare în prezența factorilor de risc: heparină cu GM mică în doze izocoagulante.

Tratamentul sistematic al porții de intrare, în special intertrigo micotic.

În continuarea tratamentului "acut", sau concomitent, este necesară tratarea adecvată a factorilor favorizanți evidenți. Este indicat să se repete administrarea de benzatinpenicilină (Moldamin, Retarpen), la interval de 7 zile de 3-4 ori.

S-au recomandat, în tratamentul erizipelului recidivant, iradierea cu raze ultraviolete a suprafeței respective, administrare de autovaccin, anatoxină, dar rezultatele terapeutice sunt îndoielnice.

Lupta în focar și măsurile de profilaxie sunt cele privind infecțiile cu SHGA.



- Erizipelul este o infecție tegumentară localizată;

-Etiologia majoritară este reprezentată de *Streptococcus pyogenes*;

-De regulă, SHGA pătrunde în organism prin mici porți de intrare tegumentare;

-Clinic evoluează cu febră, frisoane, apariția unui placard erizipelatos cu burelet marginal, adenopatie regională;

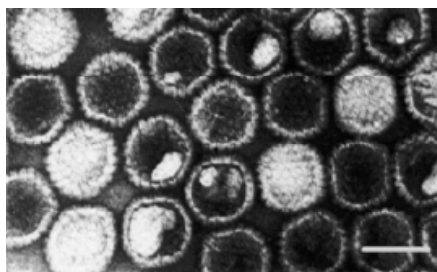
-Tratament etiologic de elecție: benzilpenicilina.

Herpes zoster

Herpesul zoster (Zona zoster) este o boală infecțioasă produsă de *virusul varicella-zoster* (VVZ, F8.47.), caracterizată printr-un exantem vezicular unilateral, localizat la nivelul unui dermatom, însoțit de dureri intense.

Etiopatogenie

După primoinfecția cu VVZ (varicelă), aproape invariabil, VVZ persistă în celulele ganglionilor spinali ai nervilor senzitivi. În ganglionii dorsali, virusul este ținut sub control prin acțiunea imunității mediată celular. Cu înaintarea în vârstă, imunitatea mediată celular suferă un proces de involuție fiziologică ("senescența imunologică"), sau în condiții de imunodepresie dobândită, virusul scapă de sub acest control.



F 8.47. Același virus care produce varicela este responsabil și de herpes zoster.(ME, CDC)

Într-un ganglion se produce o cantitate uriașă de virus, care se propagă centrifug, spre dermatomul corespunzător (mai rar, centripet, spre sistemul nervos central, rezultând pleiocitoză, cu sau fără paralizii).

Epidemiologie

Herpesul zoster este o boală transmisibilă, dar cu un indice de contagiozitate mult mai redus decât varicela.

Zosterul survine în 90% din cazuri la subiecții cu vârsta peste 20 ani și doar în 5% la copii. Incidența bolii este mai mare printre bolnavii cu imunitate compromisă (leucemie, boala Hodgkin și alte malignități, infecție cu HIV). De la bolnavul cu herpes zoster, virusul transmis la o persoană receptivă poate produce varicelă, care să fie punctul de plecare al unei epidemii.

Boala apărută la o persoană tânără trebuie să conducă la investigarea bolnavului în direcția unei imunodepresii și a cauzei acesteia.

Tablou clinic

Incubația nu se cunoaște fiind o reactivare a unei infecții latente.

Debutul este marcat de oboseală, uneori febră moderată, dar în primul rând de dureri și senzație de arsură de-a lungul nervului senzorial corespunzător ganglionului afectat. Durerea precede cu câteva zile exantemul.

Perioada de stare începe cu erupția localizată, formată din buchete de vezicule dispuse pe o bază inflamatorie. Veziculele se sparg într-o săptămână formând cruste umede, care se usucă și cad în 1-2 săptămâni, lăsând - uneori definitiv - zone de piele depigmentată și anestezie.

Modificările cutanate se mărginesc la un singur dermatom. Erupția este unilaterală și se oprește la linia mediană a corpului.

Foarte rar, erupția poate fi hemoragică sau gangrenoasă.

Durerea și parestezia sunt direct proporționale cu vârsta și ele pot persista luni de zile după vindecare.

În ordinea incidenței, sediile herpesului zoster sunt: nervii intercostali, ramura oftalmică a trigemenului, zosterul cranio-occipital, zosterul abdominal și zosterul membrelor.

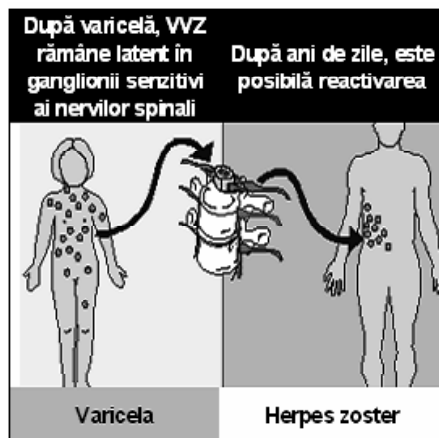
Zosterul oftalmic - erupția interesează fruntea plus regiunea orbitară și se însoțește de conjunctivită severă; poate fi lezată corneea, iar vederea este afectată.

În *zosterul ramurei maxilare a trigemenului* erupția interesează hemifața și mucoasa palatului moale și dur de aceeași parte.

În *zona ganglionului geniculat*, erupția este localizată regiunea *Ramsay-Hunt* (timpan, conduct auditiv extern, pavilionul urechii) și se însoțește curent de paralizie facială periferică și de tulburări acustico-vestibulare; pot apărea modificări la nivelul hemilimbii omolaterale.

Rareori, zosterul se prezintă doar ca o paralizie de facial sau numai cu nevralgii fără erupții (*zoster sine herpese*).

Herpesul zoster visceral, prin afectarea fibrelor simpatice și parasimpatice viscerele, se exprimă prin ileus, pareză vezicală.



F 8.48. Corelația varicelă - herpes zoster (apud Linda Stannard, University of Cape Town)



F 8.49. Herpes zoster toracal - observă dispoziția metamerică, unilaterală.



În ordinea frecvenței, ce loc ocupă afectarea nervilor intercostali în herpesul zoster?

Semnul Hutchinson



F 8.50. Reprezentare vizuală a dermatomului nasociliar, a cărui afectare în reactivarea VVZ se însoțește de leziuni cutanate nasale, iritație oculară, lăcrimare, fotofobie.
(apud *BMJ* 2005, 331, 147-51)



F 8.51. Semnul Hutchinson - afectarea vârfului nasului în herpesul zoster, indică cu o probabilitate de 75% afectarea serioasă oculară de către VVZ, prin implicarea ramurii nasale a nervului nasociliar.
(Fac.Med., Univ Toronto)

Herpesul zoster diseminat (de tip variceliform) apare la bolnavii cu limfoame, leucemii, neoplasme sau la cei supuși terapiei imunosupresive sau iradierii, infecție cu HIV, la care zona se poate însoți de o viremie, care este urmată de un exantem generalizat de tip variceliform, cu peste 10 elemente în afara metamerului atins (în afara liniei mediane a corpului). Pot exista atingeri viscerale concomitente (pulmonare, encefalite, hepatice).

Complicații

Sunt rare și constau din : mielită, encefalită, meningită, nevrite, paralizii, pneumonie, aneigtă carotidiană cu hemiplegie contralaterală în zona oftalmică, sindrom pseudoocluziv abdominal.

Sechele: cheratită, nevralgii postzosteriene și parestezii reziduale.

Durerile postzosteriene sunt algiile care persistă după cicatrizare sau peste o lună de la apariția zonei. Ele dispar în cca 6 luni, dar pot să rămână definitive.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează mai puțin pe date epidemiologice și de laborator, fiind în esență unul clinic (aspectul și topografia radiculară a erupției, durerea de însoțire).

Serologia este de interes epidemiologic sau are un caracter retrospectiv în caz de seroconversie a IgM.

Un diagnostic rapid poate fi obținut prin examenul celulelor veziculare în imunofluorescență cu anticorpi monoclonali, prin depistarea antigenelor virale în imunofluorescență sau PCR.

Cultivarea virusului este de referință, dar este consumatoare de timp și resurse financiare.

Se poate efectua examenul citologic cu material din leziunile eruptive colorat Giemsa, dar examenul este nespecific.

Diagnosticul diferențial se face cu herpesul simplu, erizipelul, erupții alergice sau înțepături de insecte, eritem polimorf, dermatoze liniare. Diagnosticul este dificil înainte de apariția erupției, când din cauza durerilor se pun în discuție afecțiuni intraabdominale sau toracice.

Tratament

Tratamentul se poate efectua la domiciliu; formele complicate, cele survenite la persoane imunodeprimate sau localizările deosebite (zona oftalmică) este preferabil să fie tratate în unități de specialitate.

Măsurile igieno-dietetice sunt similare celor din varicelă.

Obiectivele tratamentului sunt: scurtarea duratei bolii, grăbirea vindecării leziunilor cutanate, amendarea discomfortului pacientului, scurtarea duratei nevralgiei postzosteriene.

Tratamentul etiologic se face cu acyclovir (800 mg x 5/zi, po, timp de 7-10: la imunodeprimați, iv, 10 mg/kgc x 3, tot la 8 ore), famciclovir (500 mg x3/zi, po, 7 zile) sau valacyclovir (1000 mg x 3/zi, po, 7 zile). Tratamentul are eficiență maximă, dacă se inițiază în primele 72 de ore de la apariția leziunilor cutanate.

Prednisonul, asociat cu antiviralele, reduce durerile (scade gradul nevritei și, posibil, leziunile reziduale neuronale).

Se administrează 30 mg x 2/zi, în prima săptămână, apoi 15 mg x2/zi, în săptămâna a doua, și 7,5 mg x2/zi, în săptămâna a treia. Se administrează în primul rand persoanelor cu vârstă peste 50 de ani (fără contraindicații la corticosteroizi), care sunt mai predispuși la nevralgia postzosteriene.

Tratament etiologic- nu se recomandă tratament antiviral la bolnavii cu apărare aparent normală, cu localizarea erupției la un singur dermatom sau dacă au trecut >72 de ore de la debut.

T 8. 5. Opțiuni terapeutice în nevralgia postherpetică

Tipuri/categoriile de medicație	Regim de administrare
Topice locale	
Capsaicină - unguent	Aplicații locale de 3-5 ori/zi
Lidocaină - plasturi	Aplicații locale, la 4-12 ore, după nevoie
Antidepresive triciclice	
Amitriptilină	10 -25 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 25 mg tot la 2 - 4 săptămâni până la obținerea răspunsului sau doza maximă jurnalieră de 150 mg .
Nortriptilină	10 -25 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 25 mg tot la 2 - 4 săptămâni până la obținerea răspunsului sau doza maximă jurnalieră de 125 mg.
Imipramina	25 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 25 mg tot la 2 - 4 săptămâni până la obținerea răspunsului sau doza maximă jurnalieră de 150 mg.
Desipramină	25 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 25 mg tot la 2 - 4 săptămâni până la obținerea răspunsului sau doza maximă jurnalieră de 150 mg.
Anticonvulsivante	
Fenitoină	100 - 300 mg oral, la culcare; creșterea dozei până la obținerea răspunsului sau niveluri serice de 10 - 20 µg /mL (40 - 80 µmol/ L).
Carbamazepină	100 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 100 mg tot la 3 zile până la doza de 200 x3/zi, răspuns adecvat sau niveluri serice de 6 -12 µg/ mL (25,4 - 50,8 µmol/L).
Gabapentină	100 - 300 mg oral, la culcare; creșterea dozei cu 100 - 300 mg tot la 3 zile până la doza de 300 - 900 mg x 3 /zi sau răspuns adecvat.
Alte tratamente	Stimulare nervoasă electrică transcutană (TENS), biofeedback sau blocaj nervos.

Local se pot aplica pe leziunile deschise loțiuni cu calamină, care reduce pruritul și durerea. În stadiul de crustă se pot aplica unguente cu capsaicină.

Nevralgia postherpetică beneficiază de tratament local, de antidepresive triciclice, anticonvulsivante (v. T 8.5.)

În caz de eșec al tratamentelor medicale, se poate recurge la intervenții chirurgicale: neurotomie retrogaseriană (în herpes zoster oftalmic) radiculotomie posterioară, cordatomie.

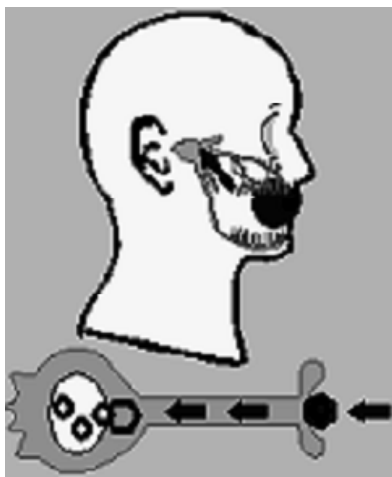
Profilaxie

Se aplică aceleași măsuri ca pentru varicelă. Bolnavul cu herpesul zoster trebuie obligatoriu izolat de persoanele receptive la varicelă.

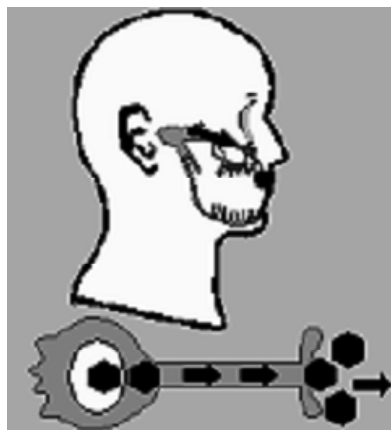
Pentru persoanele cu risc se recurge la imunoglobuline umane specifice antizoster, care se administrează în doză de 5 ml i.m.

Patogenia infecției cu VHS

F 8.52 Trecere în stare de latență în ganglionul trigemenului



Infecție recurentă cu VHS1



F 8.53. Reactivarea virusului



- Herpesul zoster reprezintă manifestarea clinică a reactivării VVZ;
- În fața unui bolnav cu herpes zoster se recomandă căutarea unor cauze care diminuează imunitatea

celulară;

- Exantemul este localizat la nivelul unui dermatomer, elementele veziculoase sunt grupate "în buchete" pe un fond eritematos difuz ce respectă linia mediană.

- Durerea de tip nevralgic este intensă; precede, însoțește și poate să persiste și după vindecarea leziunilor tegumentare.

- Tratamentul vizează atât agentul etiologic (valacyclovir, acyclovir, famciclovir), cât și durerea, care poate fi atroce în perioada de stare și se poate menține după vindecarea leziunilor cutanate (nevralgia postzosteriană).

Infecții cu virusul herpes simplex

Infecțiile produse de *virusul herpes simplex* (VHS) sunt larg răspândite în toată lumea, afectând toate vârstele, începând cu nou-născutul. Odată cu creșterea numărului de persoane imunodeprimite, mai ales prin extinderea infecției cu HIV, infecțiile cu VHS-1 și 2 au căpătat noi valențe.

Etiologie

VHS face parte din familia *herpesviridae*, având caracterile generale ale acestora: dimensiuni mari, genomul viral format din ADN d.c., cuprins într-o capsidă icosaedrică, învelită, la rândul său, într-o membrană lipidică. Determinanții principali ai virulenței VHS sunt glicoproteinele de suprafață, care constituie și elementele de atașare la receptorii gazdei.

Există două tipuri antigenice de VHS (HSV-1 și HSV-2), cu multe omologii ale secvențelor acizilor nucleici (ceea ce explică apariția unor anticorpi încrucișați). Cu celula gazdă, VHS stabilește două tipuri de relații: **litice** și **simbiotice** (i.e. integrare în genomul gazdei cu efect *transformant*).

VHS sunt inactivate de căldură, eter, radiații solare.

Chimioterapicele cu acțiune asupra virusului herpetic sunt: idoxuridina, acyclovirul, interferonul.

Patogenie

VHS pătruns pentru prima dată în organismul gazdei la nivelul mucoaselor sau tegumentelor, după o primă replicare minimă la poarta de intrare, migrează de-a lungul axonilor în ganglionii senzitivi. Aici se sintetizează virionii infecțioși. Ulterior, aceștia se reîntorc la locul de intrare *via* nervii senzitivi periferici și distrug celulele epiteliale. *Histopatologic* se evidențiază *celule gigante multinucleate*. Inițial, între epiderm și derm, apar *vezicule*, care conțin virusul, debriuri celulare și celule inflamatorii. Leziunile mucoase sunt mai ulcerative decât cele cutanate. În anumite situații - imunodepresie, de ex., leziunile cutanate se pot generaliza.

Când gazda nu poate controla multiplicarea virală, se produce viremie cu invazie multiorganică. Această situație se întâlnește la nou-născut și la bolnavii cu sindrom de imunodeficiență de diverse cauze.

Stabilirea unei *infecții latente pe viață* este trăsătura fundamentală a infecției cu VHS. Sediul latenței VHS-1 este ganglionul trigemenului, iar al VHS-2, ganglionul sacral. În timp, se produc reactivări periodice, iar VHS difuzează centrifug de-a lungul neuroaxonului cu apariția de modificări cutanate.

Răspunsul imun al gazdei normale reușește să localizeze virusul într-o arie anatomică cu neutralizarea infectivității, urmat de stabilirea latenței. Apariția manifestărilor clinice, severitatea bolii și frecvența recurențelor sunt legate de răspunsul imun celular și umoral.

Epidemiologie

Infecția herpetică are răspândire universală, peste 90% din populația adultă posedă anticorpi față de tipul 1.

Infecția cu VHS-1, în fara perioadei de nou-născut, se realizează în prima copilărie, în timp ce infecția cu VHS-2 apare după începutul vieții sexuale.

Omul constituie unicul rezervor de virus.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavi, cu infecții primare sau cu recurențe.

Transmiterea se face : prin contact direct, pe cale orală (sărut) și genitală (sexual) sau indirect prin picături nazofaringiene, contact cu instrumente medico-chirurgicale contaminate (risc pentru stomatologi, ORL-iști), transplant de organe.

Infecția produsului de concepție se poate produce *in utero* (foarte rar) dar, mai ales, prin expunerea nou-născutului la secrețiile genitale infectante ale mamei.

Manifestări clinice

Majoritatea infecțiilor herpetice localizate în partea superioară a corpului sunt produse de VHS-1, în timp ce VHS-2 produce infecții localizate de la talie în jos (există excepții).

A. Infecțiile primare cu VHS

În majoritatea cazurilor, infecțiile sunt **asimptomatice**.

Caracteristicile generale ale infecției primare cu VHS sunt prezentate în T8.

Infecția cu VHS-1 se manifestă ca:

Herpesul orolabial - În infecția primară, după o incubatie de 3-4 zile, în faza preeruptivă, bolnavii acuză senzație de arsură și prurit local. În perioada de stare, apar leziuni veziculo-ulcerative, care pot implica bolta palatină, gingiile, limba, buzele și fața. Ulcerațiile sunt extrem de dureroase împiedicând alimentația. Bolnavul poate prezenta febră, iritabilitate, adenită submandibulară. Durează 7-10 zile (uneori până la 3 săptămâni).

Alte manifestări cutanate: *panarițiul herpetic* frecvent la personalul medical), *herpesul gladiatorilor* (la sportivi), *eczema herpeticum* (la sugari cu diateză exudativă, la persoane cu eczeme, dermatoze sau arsuri)

Angina herpetică apare la copilul mare și la adult, evoluând cu febră, adenopatie, eritem și leziuni exudative sau ulcerative pe amigdale și la nivelul faringelui.

VHS-1 mai poate produce: *keratoconjunctivită* la unul sau ambii ochi, episodul acut fiind urmat de numeroase recurențe; *encefalita herpetică*- este provocată în perioada de



F 8.54. Herpes labial, infecție primară cu VHS1 (Watney/Science Source/ Researchers, Inc.)



F 8.55. În herpesul orolabial, leziunile veziculo-ulcerative pot implica bolta palatină, gingiile, limba, buzele și fața. (missinglink.ucsf.edu)

nou născut de VHS-2; după această vârstă aproape invariabil este produsă de VHS-1; encefalită de trunchi cerebral, mielită ascendentă etc.

Infecția cu **VHS-2** se manifestă prioritar ca *herpes genital*.

Infecția congenitală adevărată este rară și se manifestă prin leziuni cutanate, coriorietinită, microcefalie, microftalmic.

Caracteristici	VHS 1	VHS 2
Vârsta afectată frecvent	2-4 ani	Adolescent sau adultul tânăr
Transmiterea	Prin salivă	Prin raport sexual
Incubația	3-8 zile	2-12 zile
Evoluția	10-15 zile	14-21 zile
Clinic	H. oro-labial, forma cutanată pură, localizată la nivelul buzelor, nasului	La femeie: vulvovaginita acută
95% din formele clinice sunt asimptomatice	Gingivostomatita acută Keratoconjunctivita acută	La bărbați, ulcerări genitale Forma cutanată pură, localizată la nivelul organelor genitale externe sau la nivelul feselor

T 8. 6. Caracteristicile infecției primare cu VHS

Infecția neonatală se poate manifesta ca: infecție limitată la tegumente, ochi și gură; infecția sistemului nervos central; infecție diseminată, cu mortalitate extrem de ridicată.

La gazdele cu apărare compromisă mai ales pe linia imunității mediată celular (ex. în infecția HIV/SIDA), suferințele iau un caracter trenant, progresiv, cu leziuni cutaneo-mucoase extinse, ulcerativo-necrozante. Diseminarea viscerală este frecventă.

B. Recurențele herpetice

Populația este infectată în stadiu latent în procent de 99%, dar foarte puțini prezintă recurențe, care sunt asociate mai ales cu expunerea la soare, imunodepresiile, infecții bacteriene, gripă, ciclul menstrual, raporturi sexuale, stress.

Teritoriul afectat este în general similar cu cel al infecției primare:

- VHS1: buze, nas, gură;
- VHS2: mucoasa genitală sau fese.

Leziunile caracteristice sunt precedate, cu câteva ore înainte, de prurit, arsuri în zona afectată.

Modificările cutaneo-mucoase constau în vezicule grupate în buchet pe o baza eritematoasă, în cazul localizării cutanate sau eroziuni policiclice pe o bază eritematoasă edematoasă, acoperite de un exudat albicios în cele mucoase.

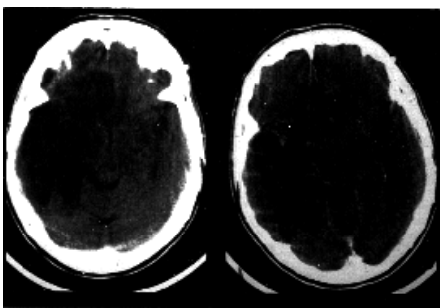
Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe datele clinice, în foarte multe cazuri tabloul clinic fiind extrem de sugestiv.

Diagnosticul etiologic se precizează prin cultivarea virusului, metoda cea mai sensibilă de detectare a unei infecții active cu VHS. Efectul citopatogen se dezvoltă după 1-5 zile. *Imunofluorescența* oferă posibilitatea unui diagnostic rapid.

Frotiurile cu material prelevat din leziunile veziculoase, colorate Tzanck, sunt mai puțin sensibile și specifice.

Testele serologice (ELISA, latex-aglutinarea) sunt folosite în diagnosticul infecției primare (se dovedește



F 8.56. Encefalită cu VHS - CT: arie mare de hipodensitate în lobii temporal drept și frontal drept inferior (stânga); cu substanță de contrast, zone diseminate cu amplificare medie, mai evidente în lungul marginilor sulcale
(www.urmc.rochester.edu)

seroconversia), dar sunt inutile în recurențe (răspunsul în anticorpi este modest).

Tratament

Acyclovirul este tratamentul de elecție în majoritatea infecțiilor cu VHS: encefalite, esofagite și manifestări cutaneo-mucoase la gazda imunocompromisă, infecția neonatală și herpesul genital, primar sau recidivant. Dozele variază (15-30 mg/kg/zi), ca și calea de administrare și durata tratamentului, în funcție de localizarea infecției, terenul gazdei, caracterul primar sau recidivant



- Infecțiile cu virus herpes simplex sunt foarte răspândite;

- Herpesvirusurile stabilesc o infecție latentă în organismul gazdei, cu reactivări în condiții de stres, afecțiuni febrile, stări caracterizate prin scăderea imunității organismului etc;

-Există două serotipuri, VHS1, care generează de regulă leziuni în jumătatea superioară a corpului și VHS2, responsabil de leziuni genitale și meningoencefalită;

-Tratamentul etiologic se bazează pe Acyclovir.



evaluatează-te

1. La cabinet se prezintă un pacient de 12 ani care prezintă febră și odinofagie, simptome ce au debutat cu 2 zile anterior prezentării la medic; în ultimele 24 ore pacientul a prezentat vărsături. Examenul obiectiv relevă febră (39,8 °C), angină exudativă, adenopatie subangulomandibulară bilaterală, exantem microeritematopapulos, care respectă fața.

1.1. Ce diagnostic suspicionezi? Argumentează.

1.2. Ce aspect al limbii te aștepti să întâlnești?

1.3. Ce elemente paraclinice ți-ar susține diagnosticul?

1.4. Cum a-i trata cazul descris?

1.5. Cum a-i dispensariza pacientul?

2. Debutul scarlatinei se caracterizează prin febră, vărsături, angină. Ce diagnostice diferențiale consideri că trebuie luate în considerare? Enumeră elementele comune și diferențele specifice în fiecare situație.

3. Enumeră elementele clinice sugestive pentru perioada preruptivă din rujeolă.

4. Descrie exantemul într-un caz de rujeolă în ziua a doua de la debutul erupției; cum va evolua acesta în zilele următoare?

5. O gravidă în luna a 4-a se prezintă febră 38° C și un exantem roseoliform localizat la nivelul toracelui și abdomenului; examenul clinic evidențiază prezența adenopatiilor occipitale, iar formula leucocitară relevă leucopenie și plasmocitoză.

5.1. Ce diagnostic suspicionezi? Argumentează.

5.2. Ce măsuri se pot întreprinde pentru a evidenția eventuala infecție fetală?



F 8.57. Colorația Tzank (celule gigante, multinucleate)

Materialul se recoltează după decaparea veziculelor prin raclaj la baza leziunii; după fixare și colorare, examenul la microscopul optice permite evidențierea efectelor citopatice: prezența celulelor gigante multinucleate.

Testul are valoare relativă, date fiind numeroasele rezultate fals pozitive și fals negative



weboteca herpes

Herpes Viruses Association
www.herpes.org.uk
International Herpes Management
Forum
www.ihmf.org



Koelle, D.M., Wald, A. - Herpes Simplex Virus: the importance of asymptomatic shedding *J Antimicrob Chemother* 2000 , 45, T3, 1-8

Wald, A. et al - Reactivation of Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in Asymptomatic Seropositive Persons *N Engl J Med.* 2000, 23, 342(12), 844-50



Pentru o imagine mai limpede (și color!) a infecțiilor cu exantem, poți consulta:

Mandell, G. L. - Atlas of Infectious Diseases, Volume II, Skin, Soft Tissue, Bone, and Joint Infections, CD-ROM, Current Medicine Inc, 1995

Mandell, G. L - Essential Atlas of Infectious Diseases for Primary Care, W.B. Saunders Company, 1997

Farrar, W.B et al - Atlas of Infectious Diseases, CD-ROM, Mosby, 1996

Ronald T Emond, T.R. et al - Colour Atlas of Infectious Diseases, 4th edition, Mosby, 2003

Rezultate: ☺ ☹ ☹

5.3. Ce recomandări ai pentru pacienta în cauză (în funcție de diagnosticul tău)?

6. Ești solicitat să consulți un copil care prezintă febră și un exantem; descoperi elemente eruptive, predominant de tip veziculos, la nivelul toracelui, abdomenului, feței, scalpului, iar la examinarea faringelui remarci prezența unor ulceratii. Mama copilului afirmă că boala a debutat cu 3 zile anterior și că elementele eruptive au apărut inițial pe torace și sunt însoțite de prurit intens.

6.1. Ce diagnostic clinic suspicionezi?

6.1. Ce elemente din anamneza epidemiologică te-ar putea ajuta să susții diagnosticul?

6.3. Copilului este încă febril; cum îi combați hiperpirexia?

7. În cazul unui pacient, anterior sănătos, prezentând un exantem veziculos generalizat, moderat febril, instalat recent, care dintre bolile enumerate mai jos pot fi luate în discuție:

a). varicela b). herpes-zoster varicellosus c). herpes simplex diseminat d). scarlatină e). rujeolă atipică

8. Explică de ce beta-lactaminele nu sunt active contra rickettsiilor.

9. Etiologia majoră a erizipelului este reprezentată de: a). *S. aureus* b). Streptococi de grup B, C, G c). *S. pyogenes* grup A d). Germeni anaerobi e). *P. aeruginosa*

10. În erizipel, agentul etiologic pătrunde în organism: a). prin leziuni de continuitate tegumentară b). la nivelul mucoaselor (nazală, uterină) c). prin înțepături de țânțari d). la nivelul tubului digestiv e). prin inoculare directă - hematogenă.

11. Local, în erizipel, aspectul clinic este de:

a). placard eritematos, unic, de culoare roșu-intens la periferie, prezentând un burelet marginal; b). placard eritematos roșu intens central, slab delimitat la periferie, dureros la palpare, picior tumefiat, roșu, cu vene superficiale vizibile, semn Homans pozitiv; c). placard eritematos monstruos al feței, cu prinderea pleoapelor, ce nu respectă linia mediană; d). placard eritematos, dureros, cu mici vezicule grupate "în buchet", ce respectă linia mediană.

12. Tratamentul etiologic de elecție al erizipelului este reprezentat de :

a). Penicilina G b). Fluorochinolonele c). Sulfamide d). Eritromicină propionil, la o persoană cu antecedente alergice la betalactamine e). Tetraciclina

13. Ești în fața unui pacient cu herpes zoster care acuză dureri intense; cum ai trata pacientul pentru calmarea acestei suferințe? Alcătuieste un plan de tratament gradual, plecând de la antialgice minore.

14. Pune de acord elementele clinice (I) cu boala (II) NB: sunt posibile corespondențe; nu în toate cazurile există corespondențe

I. Elemente clinice a). exantem veziculos localizat, unilateral b). facies plâns, buhăit c). semnul Koplik d). semnul Pastia e). glosita descuamativă f). burelet marginal g). adenopatie occipitală h). erupție peteșială în "cer înstelat" i). exantem veziculos, polimorf, universal.

II. Boala 1). rujeola 2). scarlatina 3). erizipel 4). rujeolă 5). varicelă 6). herpes zoster 7). tifos exantematic

Infecțiile tractului respirator

9



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

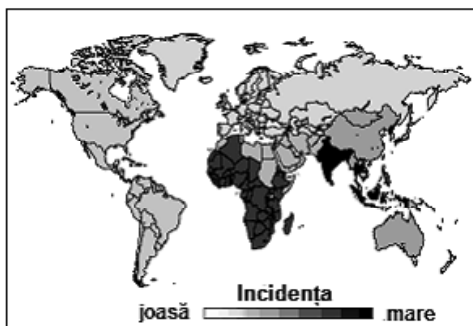
- să cunoască și să caracterizeze epidemiologic, etio-clinic și patogenic infecțiile acute de căi respiratorii superioare și inferioare;

- să poată aborda practic, la nivel de asistență primară, infecțiile respiratorii comunitare cu largă răspândire (coriza acută, pneumoniile tipice și atipice) sau controlate prin vaccinare (difteria, tusea convulsivă);

- să aibă cunoștințele fundamentale care să-i permită o atitudine proactivă de prevenire și combatere a bolilor infecțioase respiratorii cu potențial epidemic și pandemic, actuale, emergente sau reemergente (gripa, gripa aviară, SARS, difteria, tusea convulsivă);

- să aibă cunoștințele terapeutice esențiale pentru o folosire corectă a antibioticelor în infecțiile respiratorii cu evitarea abuzului și, implicit, reducerea fenomenului de rezistență microbiană.

Introducere în bolile infecțioase respiratorii



F 9.1. Rata anuală a deceselor prin infecții respiratorii acute 2000-2003 (OMS)

Infecțiile aparatului respirator, alături de cele ale tractului digestiv, constituie în toată lumea cauze majore de morbiditate, mortalitate, consultații în ambulator și internări în spitale (F 9.1., F 9.2.). Astfel, după aprecierile OMS, infecțiile respiratorii produc pierderi însumate de mortalitate prematură și ani de viață activă pierduți prin boală (DALY) de ordinul a cca 95 de milioane, fiind responsabile de aproximativ 4 milioane de decese anual.

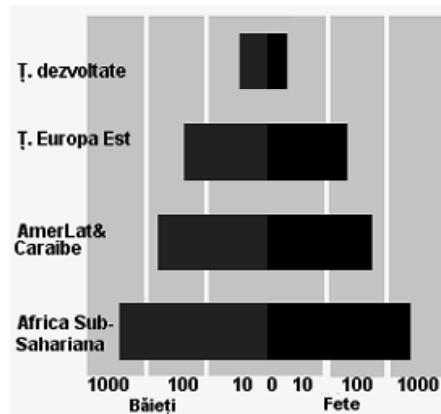
Prin dispoziția și funcția sa, aparatul respirator este supus și trebuie să răspundă, încă din momentul nașterii, la numeroase agresiuni interne și externe, infecțioase și neinfecțioase. Distanța clasică între **căile respiratorii superioare** (CRS) și **căile respiratorii inferioare** (CRI), bazată pe criterii anatomo-funcționale, are corespondențe și particularități evidente în domeniul patologiei.

I. Infecțiile căilor respiratorii superioare

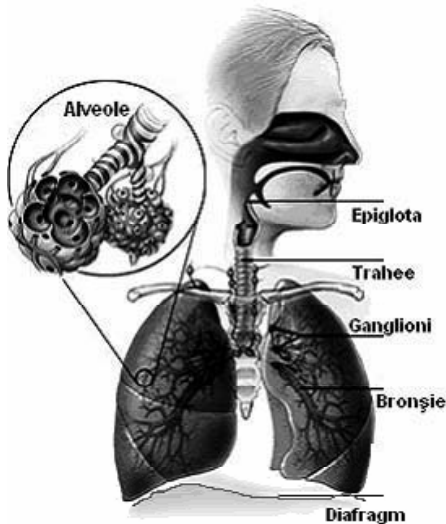
Considerații anatomice și fiziopatologice

CRS cuprind: *nasul, sinusurile paranasale, urechea medie, nasofaringele, orofaringele și amigdalele, țesuturile periamigdaleiene și retrofaringiene, regiunea epiglotică a laringelui* (F 9.3.). CRS constituie, în felul lor, un culoar de trecere dinspre mediul extern spre trahee și bronșii, având pe traiect o serie de zone îngustate, care fac trecerea spre cavități mai largi, tapetate cu un epiteliu scuamos, în mod normal, pline cu aer (sinusurile paranasale, urechea medie, antrumul și celulele pneumatice ale mastoidei) și care comunică prin mici orificii cu oro- și nasofaringele. Diversele segmente ale CRS sunt acoperite cu un epiteliu cilindric ciliat, cu excepția orofaringelui, corzilor vocale și epiglotei posterioare, unde există un epiteliu scuamos stratificat.

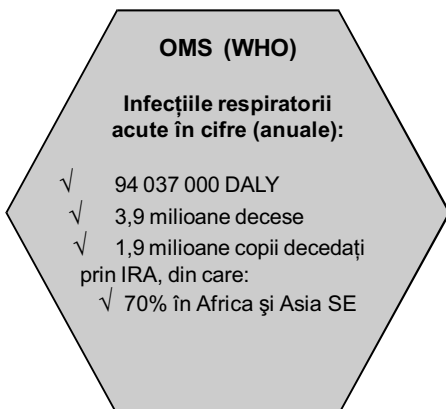
La nivelul CRS este localizat un bogat țesut limfoid,



F 9.2. Infecțiile respiratorii acute la copii 0-4 ani - după "DALY- regional la 1000 copii (scala log), sănătate, mediu și dezvoltare susținută" - (www.med.hokudai.ac.jp)



F 9.3. Prin dispoziția și funcția sa, aparatul respirator este supus și trebuie să răspundă, încă din momentul nașterii, la numeroase agresiuni interne și externe, infecțioase și neinfecțioase.



cunoscut ca „*cercul limfatic al lui Waldeyer*” (amigdalele faringiene, palatine, linguale), paznic de nădejde la poarta de intrare a căilor respiratorii și a tubului digestiv, aflat în legătură cu structurile limfatice regionale cervicale.

Aflate în legătură cu mediul extern, având importante structuri comune cu porțiunea superioară a tubului digestiv, CRS dobândesc de la naștere o **floră locală** importantă, ale cărei compoziție și rol în apărarea organismului a fost discutat într-un capitol anterior. În același timp însă, CRS sunt frecvent colonizate cu diverși agenți (potențial) patogeni, fiind astfel, concomitent, *poartă de intrare și poartă de eliminare* a unor microbi, cu implicații epidemiologice deosebite. Purtătorii sănătoși de streptococi beta-hemolitici grup A, bacili difterici sau meningococi, ca și ai unor virusuri (unii stabilind aici infecții latente persistente, cu eliminare externă intermitentă), constituie un important rezervor de microbi.

În urma agresiunilor microbiene, se produc *procese inflamatorii locale*, hiperplazii și hipertrofii, care pot conduce la *obstruarea micilor orificii de comunicare* cu zonele în mod normal sterile, apărând astfel condiții favorabile pentru dezvoltarea unor *procese infecțioase* la acest nivel.

Aspecte etio-clinice

Coriza acută (sin: răceala comună, guturaiul) este o suferință ușoară a CRS, nasofaringe și sinusuri paranasale, *etiologia* fiind cel mai adesea virală: rinovirusuri în peste 50% din cazuri, coronavirusuri (10-20%), dar și virusul sincițial respirator (VSR), virusuri paragripale și gripale, unele enterovirusuri. Febra este moderată, ca și simptomele generale, cu excepția indispoziției; tabloul clinic este dominat de simptome respiratorii superioare: rinoree, strănut, obstrucție nasală, dureri faringiene, tuse iritativă.

Evoluția este limitată, în 50% din cazuri simptomatologia se remite într-o săptămână, dar poate dura până la 2 săptămâni la cca 25 % din bolnavi.

Faringitele sunt procese inflamatorii ale faringelui, hipofaringelui, uvulei și amigdalelor de etiologie virală sau bacteriană, uneori mixtă.

Etiologia virală este reprezentată de adeno-, rino-, corona-, enterovirusuri, virusuri paragripale, VSR, virus Epstein-Barr, HIV ș.a., iar cea bacteriană de streptococi beta-hemolitici grup A (SGA), *Arcanobacterium haemolyticum*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, gonococ, fusospirochete ș.a.

Se caracterizează clinic prin febră, adenopatie latero-cervicală și angină eritematoasă sau cu depozite.

Laringitele sunt inflamații ale ariei subglotice caracterizate clinic prin febră moderată, coriză (prodrom), apoi disfonie/afonie și tuse lătrătoare. De regulă, simptomatologia durează 4-5 zile. Etiologia este dominată de virusurile paragripale (tip 3 > tip 1 > tip 2), dar mai pot fi produse de v. gripale, VSR, adenovirusuri, *M. pneumoniae*.

La copilul mic (6 luni - 6 ani, cu o incidență maximă în jurul vârstei de 2 ani), infecția laringiană poate îmbărca aspectul

de “crup” (laringotraheobronșită febrilă cu disfonie, tuse lătrătoare, stridor inspirator, dispnee cu tahipnee mai accentuate noaptea sau în poziție culcată). Etiologia este de regulă virală, cel mai frecvent fiind implicate virusurile paragripale, tipurile 1 și 2, mai rar VSR, virusurile gripale A și B (și la adult), adeno-, entero- și rinovirusurile, meta-pneumovirusul uman (hMPV), virusul rujeolic. Ocazional sunt implicate *M. pneumoniae* sau bacterii (*S. aureus*, *H. influenzae*, *C. diphtheriae*) sau fungi.

Inițial se poate evidenția leucocitoză cu PMN, pentru ca ulterior să se producă leucopenie cu limfocitoză.

Laringoscopic: corzile vocale ușor hiperemiate sau cu aspect normal; proeminență inelară, edematoasă, congestivă în regiunea subglotică.

Examenul radiologic AP al gâtului evidențiază obstrucția subglotică.

Diagnosticul etiologic se poate stabili prin serologie, culturi virale sau bacterine sau detecția rapidă a antigenelor microbiene.

Diagnosticul diferențial se face cu aspirația de corpi străini, stridorul congenital, crupul difteric, epiglotita și traheita bacteriană, abcese localizate, angioedeme.

În formele ușoare, boala este autolimitată, simptomatologia dispare după 3 - 4 zile.

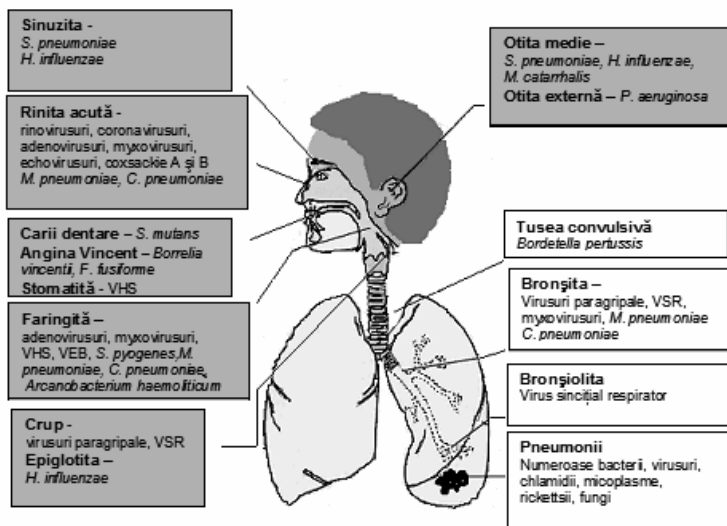
Tratament empiric: aer rece umidificat, calmarea copilului, aerosoli cu epinefrină (adrenalină) racemică nebulizată 2,25%, dexametazona (în formele severe). Nu se recomandă antibioticoterapie de rutină, ci doar când există argumente clinice și de laborator sugestive pentru o etiologie bacteriană. În crupul difteric, seroterapia cât mai precoce este esențială.

Epiglotita (supraglotita) este o infecție severă a structurilor supraglotice manifestată clinic prin febră înaltă, stare toxică, disfagie, stridor inspirator care, în absența tratamentului, progresează rapid spre obstrucție acriană fatală. Boala, apanajul copiilor cu vârsta între 2 și 7 ani, este produsă tipic (95% din cazuri) de *H. influenzae tip b* (Hib). În țările unde se practică vaccinarea anti-Hib, sunt afectați prioritar copiii mari și adulții, iar etiologia este diferită: *S. pneumoniae*, SHGA, *H. influenzae non-b*, *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *Pasteurella multocida*. Rolul virusurilor rămâne neclar.

Leucocitoza periferică cu neutrofilie cu devierea formulei leucocitare spre stânga este caracteristică. Examenul radiologic lateral poate evidenția semnul “policelui”.

Diagnosticul definitiv se face prin examinarea epiglotei (tumefacție și roșeață intensă și structurilor supraglotice) cu mare precauție, în servicii de specialitate în care există posibilitatea stabilirii unei căi aeriene artificiale; la adult laringoscopia indirectă poate fi suficientă.

F 9. 4. Infecții respiratorii superioare - corelații etio-clinice



Distincția clasică între **căile respiratorii superioare** (CRS) și **căile respiratorii inferioare** (CRI), bazată pe criterii anatomo-funcționale, are corespondențe și particularități evidente în domeniul patologiei.



Weboteca infecțiilor respiratorii

- American Lung Association
www.lungusa.org/site/
- Centers for Disease Control and Prevention
www.cdc.gov/ncidod/
- World Health Organization
www.who.int/csr/
- National Foundation for Infectious Diseases
www.nfid.org/library/influenza

Tratamentul este o mare urgență și vizează restabilirea căii aeriene (intubație naso-traheală, traheotomie) și combaterea infecției (antibiotice de acoperire a etiologiei probabile: cefuroxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, în doze adecvate vârstei).

Profilaxie: la contact și la bolnav înainte de externare se administrează rifampicină, 4 zile. Profilaxia generală constă în administrarea vaccinului conjugat Hib sugarilor și copiilor preșcolari.

Observații generale

În legătură cu infecțiile CRS, s-au făcut câteva observații cu implicații practice:

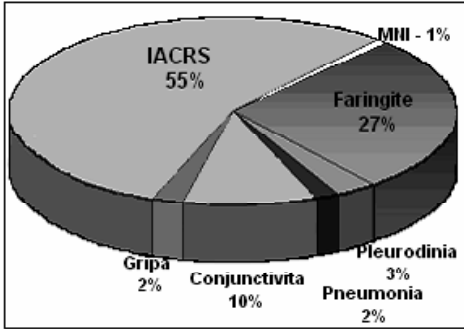
- în majoritatea cazurilor, într-o infecție de CRS sunt interesate difuz mai multe segmente anatomice, însă întotdeauna există *un segment afectat primordial* iar identificarea acestuia trebuie să constituie un obiectiv principal pentru practician - având în vedere că anumiți agenți patogeni au un tropism pronunțat pentru o anumită regiune, ceea ce va contribui la adoptarea unei atitudini terapeutice raționale.

- majoritatea infecțiilor de la acest nivel sunt de *origine virală*, deci fac **inutilă** administrarea de antibiotice (în pofida acestui fapt, infecțiile respiratorii superioare ocupă o poziție „privilegiată” în abuzul de antibioticoterapie);

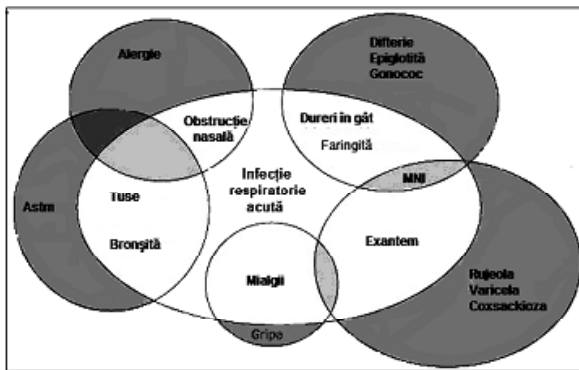
- în același timp, se uită adesea că *SHGA este cauza cea mai importantă a anginelor bacteriene*, care, în absența unui tratament energetic cu antibiotice corespunzătoare, poate conduce la complicații severe (RAA, GNS);

- distincția numai pe criterii clinice între o angină streptococică și una virală este, cel mai adesea, *imposibilă*, de aceea trebuie apelat la metode de laborator pentru stabilirea etiologiei (nu atât a celei virale, ci izolarea streptococului /dovedirea antigenelor acestuia);

- depistarea prin cultivarea exudatului faringian a unui *microb component al florei endogene nu impune*, în general, *administrarea de antibiotice*.



F 9.5. Spectrul infecțiilor respiratorii acute într-o populație, în perioadă de liniște epidemică (apud Robinson, R. Q. et al - A survey of respiratory illnesses in a population. *Amer J Hyg* 1960, 75, 18-27)



F 9.6. Cofuzie și suprapuneri în clasificarea infecțiilor respiratorii acute. MNI= mononucleoza infecțioasă (ww w. clinical/ evidence.com)

II. Infecțiile căilor respiratorii inferioare

Considerații anatomice și fiziopatologice

CRI, topografic situate sub corzile vocale, cuprind *arborele traheo-bronșic, parenchimul pulmonar și pleura*. Arborele traheo-bronșic este tapetat de un înveliș mucociliar, care cuprinde pe lângă celulele ciliate și structuri producătoare de mucus (celule caliciforme, glande subepiteliale). Rolul *epiteliului ciliar* în mecanismele de clearance a particulelor străine (microbiene sau non-microbiene) este deosebit; paralizia cililor (în condiții de poluare, fumat, alcoolism, acțiunea unor produși microbieni ș.a.) stă la originea dezvoltării unor infecții, acute sau cronice, la nivelul CRI. *Mucusul*, un complex mucopolizaharidic, intervine în apărarea locală deosebit de eficient și complex prin: acoperirea receptorilor unor microbi; captarea unor microbi și îndepărtarea lor de la acest nivel, fie prin cooperare

cu „ascensorul ciliar” și prin tuse, fie prin înghițire și distrugere în urma acțiunii acidității gastrice.

Unii microbi pot deprima direct activitatea ciliară promovând astfel infecția (*B. pertussis*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*).

Musculatura netedă a pereților face ca în timpul inspirului, lumenul să se dilate, iar în expir să se îngusteze. În consecință, procesele inflamatorii locale, care îngustează lumenul, vor crea, în primul rând, obstacole în calea aerului expirat.

Bronșiile își pierd componenta musculară în apropierea alveolelor, ca și celulele ciliare din epiteliul de acoperire, care devine plat. Alveolele pulmonare conțin *macrofage*, mobile în interiorul lor, și sunt separate de endoteliul capilar de o peliculă de *lichid interstițial*.

Macrofagele fac parte din sistemul de apărare nespecifică locală, iar stratul de lichid intervine în menținerea echilibrului hidrodinamic dintre alveolă și capilare.

În mod normal, CRI sunt *sterile*. Agenții microbieni, care au depășit mecanismele anterioare de apărare, ajunși la nivelul alveolelor, sunt fagocitați de macrofage și pot fi îndepărtați prin intervenția sistemului epitelial ciliar. Unele virusuri au capacitatea de a reduce abilitatea de fagocitare a macrofagelor alveolare, fiind astfel factori de promovare a infecțiilor bacteriene secundare. Faptul că sângele din organism trece prin patul vascular pulmonar, face ca acest segment să fie expus agresivității microbiene în timpul bacteremiilor, cu posibilitatea însămănțării locale.

Producția locală de anticorpi (la acest nivel domină IgG), ca și intervenția mecanismelor de apărare sistemice, specifice și nespecifice, umorale și celulare, contribuie la protecția antimicrobiană a acestui aparat extrem de agresat în permanență. Morbiditatea infecțioasă ridicată a aparatului respirator arată însă, că sistemele de apărare nu sunt perfecte.

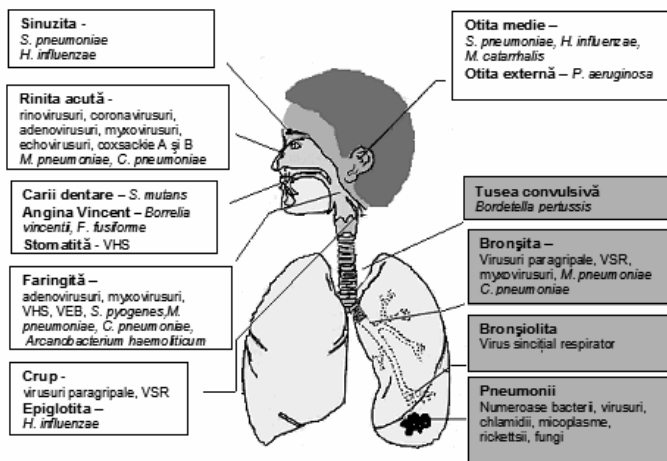
Aspecte etio-clinice

Bronșitele acute sunt afecțiuni inflamatorii limitate la trahee și bronșiile mari și mijlocii, cu absența infecției în CRI sau alveole.

În majoritatea cazurilor etiologia este virală (VSR, rino-corona-, adeno-, enterovirusuri, virusuri gripale A/B și paragripale, ocazional v. herpetic, v. rujeolic). La adulții tineri pot fi implicate *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*. Cu toate că sputoculturile bolnavilor cu bronșită acută pot fi pozitive pentru *S. pneumoniae* sau *H. influenzae*, rolul acestora nu este clar, putând reprezenta mai curând colonizarea orală sau respiratorie superioară decât implicația etiologică.

Tabloul clinic este dominat de tuse uscată, neproductivă; ulterior (ore, zile) apare expectorația vâscoasă, care în evoluție

F 9. 7. Infecții respiratorii inferioare - corelații etio-clinice



Distincția clasică între **căile respiratorii superioare** (CRS) și **căile respiratorii inferioare** (CRI), bazată pe criterii anatomo-funcționale, are corespondențe și particularități evidente în domeniul patologiei.

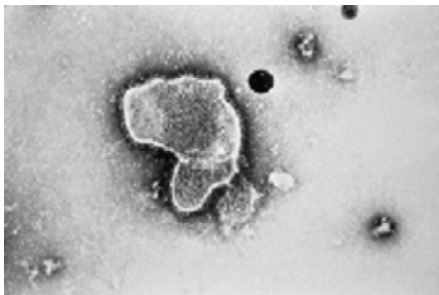


Weboteca infecțiilor respiratorii

National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System
www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/Pneumonia.Net. [Online]
<http://www.pneumonia.net/>
 Emerging Viruses Research Center Hantavirus Reference Laboratory
hsc.unm.edu/pathology/HjelleLab/



F9.8. Bronșiolele, cele mai mici diviziuni ale căilor respiratorii, pot fi afectate prin diverse infecții, mai ales virale, cu tablouri clinice adesea dramatice.



F 9.9. Virusul sincițial respirator (VSR) – cauza principală a bronșiolitei și pneumoniei la sugar. Virionii au forme și implicațiuni variabile. (ME, CDC)

devine mai abundentă, mucoasă sau muco-purulentă. Cazurile severe necomplicate se pot însoți de febră moderată ($< 39^{\circ}\text{C}$), timp de 3-5 zile. Semnele auscultatorii pulmonare sunt sărace: raluri bronșice, de obicei; uneori crepitante sau subcrepitante la baze; wheezingul poate fi prezent, mai ales după tuse.

Diagnosticul clinic este suficient în majoritatea cazurilor (examen radiologic pentru excluderea altor suferințe sau pentru surpinderea complicațiilor).

Majoritatea cazurilor sunt autolimitate și se rezolvă în 1-2 săptămâni.

Tratament: repaus pe perioada febrilă, hidratare largă, analgezice antipiretice (ac. acetilsalicilic, acetaminofen), supresarea tusei (codeină, dextrometorfan).

Deși majoritatea bronșitelor dobândite comunitar au o etiologie virală și sunt autolimitate, boala constituie un loc comun pentru abuzul de antibioticoterapie (cca 70% din cazuri sunt tratate cu antibiotice). În realitate, indicațiile antibioticoterapiei sunt limitate la: vârstnici, persoanele cu boli cardiopulmonare subiacente și tuse persistentă ($> 7 - 10$ zile), pacienții cu apărare compromisă. În aceste situații tratamentul empiric se bazează pe macrolide (eritro-, azitro- sau claritromicină), doxicilina, levofloxacina, amoxicilină/clavulanat, cotrimoxazol sau cefpodoximă, administrate în doze corespunzătoare produsului, pe o durată de 7 - 10 zile).

Bronșiolitele, afecțiuni inflamatorii acute ale căilor aeriene mici, de etiologie virală (în special VSR, mai rar virusul paragripal tip 3, hMPV, adenovirusurile), sunt caracteristice copilului mic (1-3 ani, cu un maxim la vârsta de 2-6 luni) și se manifestă clinic prin febră, tuse, wheezing, tiraj; pulmonar se pot percepe raluri bronșice sau subcrepitante; poate evolua spre insuficiență cardio-respiratorie severă.

Examen radiologic pulmonar: hiperinflație, infiltrat perihilar, atelectazii.

În majoritatea cazurilor se înregistrează leucocitoză cu limfocitoză.

Simptomatologia durează 3 - 7 zile, iar rezoluția clinică 1 - 2 săptămâni.

Tratamentul vizează, în primul rând, corectarea hipoxemiei; bronhodilatatoarele, corticosteroizii și antibioticele administrate de rutină nu au valoare dovedită. Ribavirina (activă *in vitro* pe VSR) administrată în aerosoli în cazuri selecționate (ex. imunodepresii severe, prematuri spitalizați, cu boli asociate sau în formele severe) poate fi benefică.

Pneumoniile sunt inflamații ale parenchimului pulmonar cel mai adesea de origine microbiană. Deseori termenul este modificat pentru a indica o situație clinică specifică (pneumonii dobândite comunitar, pneumonii nosocomiale, pneumonii la gazde cu apărare compromisă, pneumonii de aspirație ș.a.), cu implicații practice.

Clinic pneumonia este sugerată de febră asociată cu simptome și semne de suferință respiratorie (tuse, dispnee, expectorație, dureri toracice, modificări la examenul pulmonar) și modificări radiologice pulmonare (aspecte de pneumonie lobară, bronhopneumonie, pneumonie interstițială, aspecte mixte).

Etiologia include numeroase bacterii, aerobe- și anaerobe, virusuri, micoplasme, chlamidii, rickettsii, fungi, paraziți, spectrul agenților potențial variind în funcție de vârstă, severitate definită prin criterii clinice, prezența asocierilor morbide, locul îmbolnăvirii (comunitate, spital, azil), zona geografică, context epidemiologic ș.a. În aceste condiții stabilirea etiologiei nu este ușoară; aplicarea unui meniu diagnostic agresiv, cu includerea bacteriilor convenționale, agenților atipici și virusuri, reușește să detecteze un agent patogen probabil în cca 40-50% din cazuri. Examenle microbiologice (frotiuri colorate și culturi din spută, determinarea antigenelor microbiene, hemocultura, examene serologice ș.a.) combinate cu date de laborator nespecifice și cu examenle imagistice pot contribui decisiv la elucidarea diagnosticului etiologic sau la lansarea unei suspiciuni etiologice argumentate rațional, științific.

Sindromul pseudo-gripal se caracterizează prin: debut brusc cu instalarea rapidă a simptomatologiei generale (febră, frisonete, mialgii, cefalee, astenie, fatigabilitate, prostrație) și respiratorii (tuse, coriză, dureri în gât), primele dominând tabloul clinic. Examenul obiectiv este de regulă sărac, discordant cu intensitatea simptomatologiei generale.

În afara infecțiilor cu virusuri gripale, alte condiții infecțioase pot evolua cu simptomatologie de tip gripal: infecții cu adeno-, enteroviroze, virusuri paragripale, infecția primară cu HIV, hepatitele virale acute, citomegaloviroza, SARS, toxiinfecții alimentare, boala Lyme, bruceloză, boala ghearelor de pisică, listerioza, leptospiroza, legioneloza, sindromul șocului toxic, sifilisul ș.a.

De asemenea, sindromul pseudogripal a fost asociat cu numeroase condiții neinfecțioase (limfoame, leucemii, *polimialgia reumatica*, sindromul Reiter, arterita temporară, intoxicația cu CO, administrarea de INF ș.a.)

Trebuie avut în vedere că *numeroase condiții patologice pot mima o suferință infecțioasă a CRI*: boli autoimune, vasculite, boli alergice, procese maligne primitive sau metastatice, boli cardio-vasculare (insuficiența cardiacă congestivă, emboliile și hemoragiile pulmonare). În același timp, nu trebuie uitat că aceste suferințe constituie terenuri propice pentru suprainfecții microbiene, cel mai adesea foarte severe și greu de controlat terapeutic.

Deoarece multe infecții respiratorii au fost prezentate de-a lungul anilor de studiu la alte discipline (interne, pneumoftiziologie, ORL, pediatrie) prezentul capitol abordează în primul rând *bolile infecțioase cu potențial epidemiologic crescut* și se limitează la a exprima sintetic punctul de vedere al infecționiștilor în unele suferințe infecțioase respiratorii mai frecvent întâlnite în practică.



- Infecțiile aparatului respirator constituie în toată lumea cauze majore de morbiditate, mortalitate, consultații în ambulator și internări în spitale.

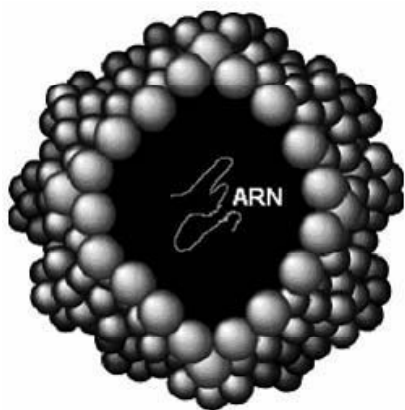
- Căile respiratorii superioare adăpostesc o floră endogenă bogată, cu rol important în apărarea antiinfecțioasă, și sunt frecvent colonizate cu diverși agenți patogeni, fiind astfel,



F 9.10. În bronșiolită, inițial pare să fie vorba de o banală coriză acută, dar în curând suferința respiratorie devine tot mai evidentă: sugarul, cu febră moderată, prezintă tuse, wheezing, tiraj; auscultatoric, se pot percepe raluri bronșice sau subcrepitante. Insuficiența cardio-respiratorie severă nu este departe...



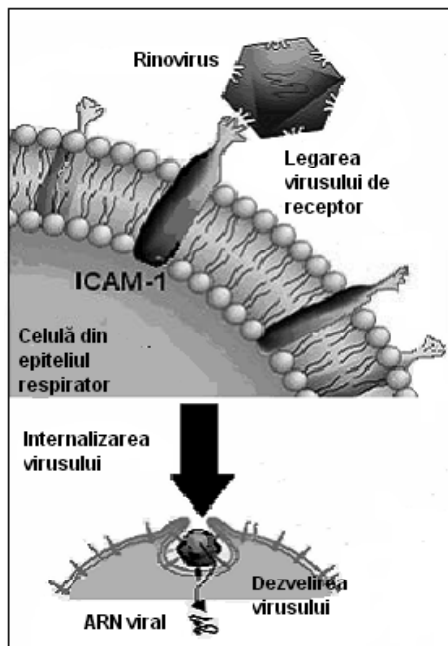
F 9.11. Rx toraco-pulmonar la un sugar cu bronșiolită acută cu VSR (www.info.gov.hk)



F 9.12. Rinovirusurile au o structură simplă: proteina capsidială și genomul format dintr-un ARN mc.



Spre deosebire de poliovirus, capsida RV se dezassemblează ireversibil la un pH scăzut, care este astfel un inactivator eficient al virusului.



F 9.13. Patogenia corizei acute. În zona adenoidiană, RV se atașează de receptorii de suprafață celulari ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule- 1) și se inițiază infecția, care capătă expresie clinică la 75% din cei primoinfectați. (scq.ubc.ca)

concomitent, poartă de intrare și poartă de eliminare a unor microbi, cu implicații epidemiologice.

- Majoritatea infecțiilor de la nivelul căilor respiratorii superioare (excepție - epiglotita) sunt de *origine virală*, deci fac **inutilă** administrarea de antibiotice (în pofida acestui fapt, aceste infecții ocupă o poziție „privilegiată” în abuzul de antibioticoterapie)

- Căile respiratorii inferioare sunt în mod normal sterile, protecția lor fiind asigurată de epiteliul ciliar, mucusul local, apărarea locală și sistemică, umoaraală și celulară.

- Majoritatea bronșitelor și bronșiolitelor sunt de cauză virală, tratamentul cu antibiotic fiind inutil.

- Pneumoniile recunosc variate cauze infecțioase și în majoritatea cazurilor beneficiază de pe urma tratamentului cu antibiotice.

Coriza acută

Coriza acută (sin: guturaiul, răceala comună) este un sindrom cu etiologie complexă caracterizat prin semne generale minore și catar marcat al CRS.

Etiologie

Aproximativ jumătate din cazurile de coriză acută sunt produse de *rinovirusuri*, în celelalte intervenind alte virusuri cu tropism respirator: virusuri gripale, coronavirusuri, VSR, virusuri paragripale, enterovirusuri, ADV.

Rinovirusurile (RV) sunt unul din cele 4 genuri ale familiei picornaviridae. Virionul este format dintr-o capsidă cu simetrie icosaedrică compusă din protomeri repetabili, care conțin cele 4 proteine structurale. Genomul este format dintr-un ARN m.c.

Au fost identificate numeroase serotipuri. În cadrul RV, apariția de noi serotipuri este minimă. Modificările antigenice minore (drifturi) sunt însă posibile. Modificarea serotipurilor circulante într-o populație se face gradual, fără să ducă la forme dramatice de manifestare a procesului epidemiologic.

Virusurile sunt rezistente la eter și sunt sensibile la acțiunea acizilor. Se inactivează în 30 de minute la 56° C. Pe tegumente și obiectele din mediu rezistă câteva ore. Se pot conserva luni și ani prin congelare.

RV umane native infectează numai omul și primatele mari; cresc pe culturi celulare provenite de la aceste specii. Temperatura optimă de dezvoltare este 33-35° C (adică, temperatura obișnuită din căile aeriene superioare). La 37° C, cantitatea de virus se reduce cu 90% (s-ar explica astfel raritatea viremiei în infecțiile cu RV).

Patogenie

Virusul *pătrunde* în organism la nivelul mucoasei nasale, iar în 10-15 minute ajunge în faringele posterioare. **Aria adenoidiană** este locul unde se *inițiază* infecția, prin fixare de receptorii ICAM-1, dar *multiplicarea* poate avea loc și în mucoasa CRS, mai rar în CRI. În urma replicării, apar leziuni ale mucoasei, care necesită 7-12 zile pentru reparare și sunt, în acest timp, adevărate porți de intrare pentru flora condiționat

patogenă locală sau pentru germeni exogeni (mai frecvent *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*). Intervenția florei bacteriene condiționat patogenă urmează aproape obligator imediat și destul de rapid după faza acută, seroasă.

Mecanismul de agresare și lezare a mucoasei ar avea la bază prezența locală de mediatori chimici, ex. kinina, prostaglandina F2a, care au fost găsiți în concentrație mare în secrețiile nasale ale bolnavilor. Răspunsul citokinic este complex (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, TNF, INF).

În mucoasa faringiană apare inflamație, caracterizată prin edem și infiltrație celulară.

Pe amprenta de mucoasă nasală colorată prin metoda Pavlovski se evidențiază elemente celulare, mucus, leucocite PMN (diagnostic rinocitologic, ce ar permite diferențierea de gripă).

După boală, la 80% din persoane, apar anticorpi neutralizanți cu rol protector. Imunitatea însă se instalează lent. Persistența anticorpilor este variabilă, de la 18 luni la câțiva ani. Nu toate îmbolnăvirile sunt urmate de apariția de anticorpi. În timpul corizei, există o transudare masivă de Ig serice în secreția nasală. IgA au un efect protector față de reinfecția cu serotipuri particulare. De asemenea, s-a descris și intervenția unui răspuns imun mediat celular, mai accentuat la persoanele cu manifestări clinice mai pronunțate.

Epidemiologie

Incidența corizei acute, indiferent de etiologie, este relativ mare. Se consideră că între 1 și 5 ani, copiii fac în medie 7-8, elevii - 5-6, iar adulții 2-4,5 episoade/an

Infecțiile cu rinovirusuri sunt mai frecvente în lunile de toamnă, dar îmbolnăviri se produc în tot cursul anului. *Indicele de contagiozitate* este mai mic decât în alte virusuri respiratorii (28-43%), ceva mai mare în cazul îmbolnăvirilor intrafamiliale. Aglomerațiile în spații închise constituie un factor favorizant deosebit. *Sursele de infecție* sunt bolnavii, cu forme tipice sau atipice, ca și persoanele cu infecții asimptomatice. *Transmiterea* nu este complet elucidată, dat calea aerogenă directă, ca și contactul cu obiecte recent contaminate cu secrețiile bolnavului, urmat de autoinoculare, par cele mai importante. *Receptivitatea* este generală, începând cu vârsta de sugar (în medie - 6,7 episoade/an).

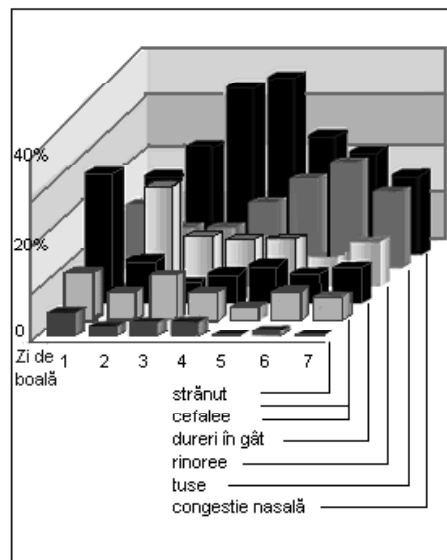
Tablou clinic

Incubația : 8-72 ore (1-4 zile), este lipsită de simptomatologie.

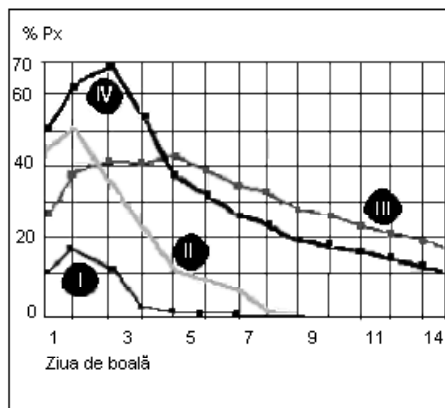
Debutul este progresiv, departe de coloratura severă de la începutul gripei. **Simptomele generale sunt discrete, iar cele toxice nu există.** Bolnavul acuză o indispoziție inexplicabilă, senzație de nas înfundat sau de arsură la acest nivel, uneori descrie uscăciunea mucoasei faringiene cu dureri vagi la deglutiție. Conjunctivele pot fi iritate și dau o senzație de arsură. În această etapă, mucoasa naso-faringiană este tumefiată și congestionată moderat.

Perioada de stare se anunță cu strănuturi repetate, însoțite de o rinoree sero-mucoasă abundentă. Cca 30% din bolnavi prezintă, concomitent, tuse spastică, iritativă, supărătoare, mai rar răgușeală.

F 9.1 a, b. Simptomatologia corizei acute



a) Ponderea diverselor simptome raportate în coriza acută - autoraportări (www.pghsi.com)



I stare febrilă II angina
 III tuse IV rinoree

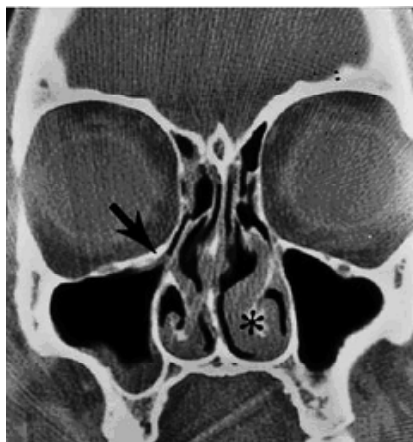
b) Durata simptomatologiei la 139 de bolnavi cu coriză acută (apud Gwaltney JAMA 1967, 202, 158)

95% din prim-contactii cu RV se infectează, iar 75% devin simptomatici.



Spune-mi câte batiste folosești pe zi, și-o să-ți dacă este guturai sau gripă !

Caută în literatură dovezi pro și contra afirmației de mai sus!



F 9.14. Coriză acută cu afectarea sinusului maxilar drept (îngroșarea mucoasei și/sau secreții) și obstrucția regiunii infundibulare (CT, Gwaltney, J.M., www. medscape. com)

Semnele generale sunt moderate: febra rareori depășește 38, 2° C în primele 2-3 zile. Apetitul este diminuat, mirosul și gustul sunt alterate. Se poate repeta senzația de frig, bolnavul poate prezenta mialgii ușoare/medii, o stare de oboseală suportabilă, cefalee și indispoziție generală.

După 24-48 de ore, secreția nazală devine gălbuie, consistentă, prin creșterea secreției de mucus și a numărului de PMN (*faza mucopurulentă*).

Dupa 5-7 zile, la adultul anterior sănătos, toată simptomatologia se stinge treptat, fără a fi urmată de o convalescență cu coloratură deosebită. În general, nu apar semne de afectare a altor organe și sisteme. La 25% din bolnavi, perioada de stare se poate prelungi până la două săptămâni (timp în care bolnavul este contagios).

Rinovirusurile, în afara corizei comune, mai produc: episoade recurente de wheezing, bronșită, otită medie, pneumonie, sinuzită, apnee, sindromul morții subite a sugarului.

Complicații

Sunt rare, dar uneori coriza acută se poate complica cu: otita medie congestivă, sinuzită, laringite, traheobronșite, crup viral. Suprainfecțiile bacteriene sunt posibile.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - context epidemiologic familial/comunitar, sezon.

2. *Date clinice* - stare febrilă moderată cu semne generale minime, rinoree abundentă. În majoritatea cazurilor, diagnosticul clinic este suficient pentru tratamentul bolnavului și instituirea măsurilor antiepidemice.

3. *Diagnosticul etiologic* este rareori necesar, fiind rezervat în primul rând studiilor epidemiologice:

- izolarea virusului pe culturi de celule se poate face doar în laboratoare dotate, este laborioasă și cere timp, de aceea nu a intrat în practica curentă;

- examenele serologice pentru determinarea anticorpilor nu sunt utilizabile în practică din cauza numeroaselor serotipuri și a timpului pe care îl consumă vs evoluția autolimitată a bolii.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut, în primul rând cu gripa, care are o simptomatologie toxică generală mult mai intensă, febră înaltă, fenomene catarale reduse. Mai intră în discuție: rinita alergică, rinitele prin factori fizici, chimici, traumatici, corpii străini intranasali

Prognostic este favorabil, cu restabilire completă, chiar în absența tratamentului.

Tratament

Coriza se tratează *exclusiv* simptomatic. Se recomandă repaus la domiciliu în primele 2-3 zile de boală; alimentație echilibrată, fără restricții, cu supliment de lichide.

Obstrucția nasală se ameliorează cu spălături locale cu ser fiziologic; hipersecreția nazală se combate cu descongestionante nasale vasoconstrictoare (nafazolina, sol. efedrină 0,5%). Administrarea prelungită produce ischemia mucoasei cu reinstalarea edemului local. Antihistaminicile (bromfeniramina, clemastin fumarat) reduc numărul de strănuturi și rinoreea. Când tusea este deranjantă se poate administra codeină, care are și un efect antialgic și sedativ ușor. Cefaleea și mialgiile se combat cu ac. acetilsalicilic,

acetaminofen sau preparate mai complexe antiinflamatorii, antialgice, antitermice (Fasconal, Fascorem, Antigripal).

Antiinflamatoriile nesteroidice atenuează unele simptome generale, dar s-a dovedit că *accentuează* secrețiile nasale, reduc producția de anticorpi și cresc cantitatea de virus eliminată de bolnav.

Administrarea intranasală de INF-alfa are unele efecte pozitive în coriza produsă de rinovirusuri, dar nu și în celelalte etiologii.

Antibioticele pe cale generală vor fi rezervate numai suprainfecțiilor bacteriene dovedite cu certitudine.

Profilaxie

Practica a dovedit că prevenirea corizei acute este aproape imposibilă. Evitarea aglomerărilor în spațiile închise poate contribui la reducerea difuziunii infecției pe cale aerogenă. Spălătul pe mâini după îngrijirea bolnavului sau manipularea obiectelor recent folosite de acesta, ca și evitarea autooculării oculare sau nasale, sunt măsuri utile. Din cauza numeroșilor agenți microbieni implicați în etiologia corizei comune, realizarea unui vaccin este puțin probabilă în tr- un viitor previzibil.



- Coriza este o afecțiune respiratorie comună, contagioasă, sezonieră, extrem de răspândită, produsă în principal de rinovirusuri.

- Clinic se manifestă prin febră moderată, obstrucție nasală, rinoree, tuse spastică; elementele clinice locale contrastează cu lipsa semnelor generale.

-Tratamentul este exclusiv simptomatic, deci nu abuza de antibiotice !

Faringitele acute

Faringita acută (sin: angina acută, amigdalita acută, faringoamigdalita acută, rinofaringita acută) reprezintă o inflamație a faringelui și a ariei periamigdalice de etiologie infecțioasă (mai rar, neinfecțioasă) având ca expresie clinică subiectivă durerile locale, spontane și/sau la deglutiție, iar obiectiv modificările regionale: inflamație, eritem și/sau exudat faringian, însoțite de limfadenopatie submandibulară sau de limfadenită.

În funcție de predominanța interesării anumitor structuri anatomice în procesul inflamator, faringitele se pot sistematiza, cu avantaje pentru decizia terapeutică, în:

- **rinofaringite**, în care *simptomatologia nasală este mai marcată* și sunt aproape în totalitate de *etiologie virală*: rinovirusuri, coronavirusuri, adenovirusuri, virusuri gripale și paragripale, VSR ș.a.

- **faringoamigdalite**, în care *suferința nasală este minoră/absentă*, au la bază o *etiologie diversă* : bacterii, virusuri, micoplasme, chlamidii, funghi.

Tablouri etio-clinice

Rinofaringita - Febra este prezentă în toate cazurile, dar adesea are valori moderate (<38,5° C) și durează câteva zile. Examenul obiectiv evidențiază hiperemia faringiană, însoțită de dureri spontane sau la deglutiție. Angina este mai intensă în infecțiile *adenovirale* și *gripale*; în infecțiile cu *rotavirusuri* fenomenele catarale respiratorii se însoțesc de tulburări digestive, în timp ce în infecțiile cu *v. paragripale* și *VSR* se



File de istorie

2 x Nobel



Pauling Linus
(1901 - 1994)

Chimist american, unul dintre cei mai reprezentativi oameni de știință ai secolului XX, cu două premii Nobel: 1954 pentru chimie, 1962 pentru pace.

Premiul pentru chimie i-a fost atribuit pentru studiile dedicate structurii moleculare a proteinelor, iar Nobelul pentru pace ca o recunoaștere a luptei împotriva armamentului nuclear.

O bună parte din activitatea științifică a consacrat-o vitaminei C, pe care o considera un miracol și o șansă uriașă de prevenire și combatere a multor suferințe, de la banala coriză la temutele cancere.

Pe această temă, P. Linus a scris, între altele: *Vitamin C and the Common Cold*, San Francisco: W. H. Freeman, 1970.

Vitamin C, the Common Cold, and the Flu, San Francisco: W. H. Freeman, 1976.



pune de-un chat!

Supa de pasăre și vitamina C sunt dintre cele mai populare și răspândite tratamente empirice în răceli.

Există și argumente științifice în favoarea lor?



Vincent, M. T. et al - Pharyngitis *Am Fam Physician* 2004, 69, 1465-70
 Bisno, A.L. - Acute Pharyngitis *N Engl J Med* 2001, 344, 3, 205-11

Mclsaac, W.J. et al -. The validity of a sore throat score in family practice *CMAJ* 2000, 163, 811-5



F 9.15. O amigdalită cu depozite pultacee este cel mai adesea produsă de SHGA, dar în spatele său pot fi și (multe- T9. 2) alte cauze...

T 9. 2. Etiologia anginelor cu depozite

Bacterii	Virusuri
<i>S. pyogenes</i>	V. Epstein-Barr
<i>C. diphtheriae</i>	Adenovirusuri
<i>A. haemolyticum</i>	V. herpes simplex
Gonococi	Enterovirusuri
Alte cauze	
<i>M. pneumoniae</i>	
<i>Candida</i> sp.	

poate asocia interesarea arborelui respirator inferior (laringotraheite, pneumonii interstițiale, bronșiolite).

Evoluția este autolimitată, bolile având tendință la vindecare spontană în decurs de 4-10 zile (mai mult în adenoviroze).

Faringoamigdalitele sunt produse de bacterii (în primul rând de streptococi beta-hemolitici din grupul A, care realizează 15% din faringitele adutului și până la 50% la copil, dar și streptococi din alte grupe - B, C, G, de *H. influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *L. pneumophila*, meningococi, gonococi, *C. diphtheriae*), virusuri (*adenovirusuri*, *virusuri gripale A și B*, *virusuri paragripale*, *virusul Epstein-Barr*, *HIV*, *VSR*), micoplasme, chlamidii, candida spp.

În **faringoamigdalitele bacteriene**, pe lângă etiologia menționată mai pot fi implicați și **microbi anaerobi** (rolul lor în etiologia unei angine trebuie bine dovedit, deoarece mulți fac parte din flora bucală normală!). **Angina Vincent** are o etiologie mixtă, fiind asociată și floră anaerobă.

Angina streptococică apare de obicei la copii de vârstă școlară și la tineri, mai rar sub vârsta de 3 ani.

Debutul este brusc, cu febră, dureri în gât, odinofagie. Ganglionii submandibulari sunt tumefiați și sensibili la palpare. Când hipertrofia amigdaliană este marcată, pot apare tulburări respiratorii. În general, *lipsesc* rinoreea și tusea.

Pe palatul moale pot apărea leziuni peteșiale sau microfoliculi roșii cu un centru gălbui. Amigdalele sunt hiperemiate intens, hipertrofiate, nu rareori cu depozite pultacee, albicioase sau chiar pseudomembrane.

Angina acută virală evoluează cu febră moderată, dureri faringiene, hiperemie și, uneori, exudat amigdalian. Sunt prezente mialgii, grețuri, vărsături, rinoree, tuse.

În infecția cu *virusuri coxsackie* pot apărea leziuni ulcerative pe palat sau mucoasa bucală și leziuni veziculoase pe mâini și picioare (boala gură-mâini-picioare).

Infecția *adenovirală* (subtipurile 1-7,9,14,15,16) realizează o boală generală cu interesarea plămânului, ficatului și creierului. În plus, pe lângă angină, copilul mare și adultul pot prezenta conjunctivită, laringită, rinită și pneumonie. Sunt prezente, în grade diferite, cefaleea, mialgiile, durerile abdominale.

Infecția cu virus Epstein-Barr poate apare la orice vârstă, dar formele severe de angină sunt rare la copilul mic. Copilul mare poate prezenta febră, angină cu depozite, adenopatii latero-cervicale.

Arcanobacterium haemolyticum realizează, la persoane cu vârsta între 10 și 30 de ani, un tablou clinic de angină febrilă, uneori pseudomembranoasă, asociată cu exantem scarlatiniform, mai accentuat la extremități și urmat de descumare.

Chlamydia pneumoniae produce angină fără exudat și pneumonie la școlar. Clinic, apar febră, răgușeală, tuse și adenopatie cervicală. Angina poate preceda pneumonia cu o săptămână sau mai mult.

Mycoplasma pneumoniae poate produce la tineri angine uneori indistinctibile clinic de cele streptococice.

Candida albicans a fost incriminată în etiologia unor

angine la persoane la care flora bucală normală a fost dezechilibrată prin tratamente cu antibiotice și la cele cu un răspuns imun perturbat.

Complicații

În infecțiile virale, pe lângă faringe, pot fi afectate și alte structuri anatomice cu apariția de encefalite, meningite cu lichid clar, hepatite, pneumonii. Prin suprainfecție bacteriană pot apărea otite medii, sinuzite, pneumonii.

Complicațiile anginei cu SHGA sunt septice și imunoalergice (reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută difuză).

Cândva o problemă serioasă, otitele medii, abcesele periamigdalene sau retrofaringiene au devenit o raritate după introducerea în practică a antibioticelor.

Diagnosticul pozitiv trebuie să țină cont de următoarele:

- necesitatea examenului istmului buco-faringian la toți bolnavii, indiferent dacă acuză sau nu o simptomatologie locală.
- în orice angină trebuie depuse toate eforturile pentru elucidarea etiologiei (epidemiologic, clinic, laborator).
- este esențială diferențierea între o angină virală și una bacteriană, cu precizarea etiologiei acesteia din urmă, mai ales a SHGA și a difteriei.

Diagnostic

- Date epidemiologice* - contact cu bolnavi sau cu purtători sănătoși.
- Date clinice* - debut relativ brusc în cele bacteriene, progresiv în cele virale, cu febră, disfagie, vărsături; hiperemie faringoamigdaliană, cu sau fără depozite, adenopatie latero-cervicală

3. Date de laborator

În infecția streptococică: evidențierea rapidă a antigenelor streptococice și cultivarea microbului din exudatul faringian. Există numeroase teste serologice utile în diagnosticul retrospectiv în cazul prezenței unor complicații imuno-alergice.

În infecțiile virale, evidențierea antigenelor în exudatul sau spălătura nasofaringiană prin imunofluorescență; culturile virale, posibil de realizat, se practică numai în situații clinice sau epidemiologice deosebite. Examenle serologice sunt inutile în diagnosticul anginelor acute.

Diagnostic diferențial

Anginele cu exudat pot fi produse nu numai de *S. pyogenes* dar și de alte bacterii, virusuri, micoplasme (T9.2.).

Principii de tratament

Izolarea la domiciliu a bolnavilor, cu asigurarea unui climat adecvat favorabil vindecării. *Tratamentul local* (gargarisme, dezinfectante locale), deși poate aduce unele ameliorări, nu influențează decisiv evoluția, iar în cazul etiologiei bacteriene nu suplinește tratamentul antibacterian.

Tratament etiologic

Angina streptococică beneficiază de tratament cu penicilină G sau eritromicină (la persoanele cu antecedente alergice la penicilină).

Tratamentul cu penicilină:

- elimină streptococul din faringe și previne reumatismul



F 9.16. Angină eritematoasă, picheteuri hemoragice pe palat, văl, luetă - probabil SHGA

Simptome/semne	Puncte
Febră (subiectiv/ măsurată în cabinet)	1
Absența tusei	1
Adenopatie cervicală anterioară sensibilă	1
Hipertrofie amigdaliană sau exudat amigdalian	1
Vârsta	
< 15 ani	+1
15 - 45 ani	0
> 45 ani	-1

INTERPRETAREA SCORULUI

0 sau (-)1 puncte: se exclude angina streptococică (2%)
 1-3 puncte : se recomandă test rapid pentru SHGA sau tratament corespunzător
 4-5 puncte : probabil angină cu SHGA (52%) - tratament empiric cu penicilină

F 9.17. Unul din scorurile de evaluare în practica de ambulator a unei angine, elaborat în intenția de a nu rata etiologia streptococică, a nu exagera cu investigațiile de laborator și a nu abuza de antibiotice. (apud Mclsaac, 2000)



File de istorie

Lazarillo de Tormes ("Crupul")



Francisco José de Goya y Lucientes
(1819, Giraudon/Bridgeman Art Library)

În secolul al XIX-lea, difteria era o prezență atât de comună, încât și-a găsit un loc aparte și în arta contemporană. Francisco Goya a pictat, în 1819, tabloul *Lazarillo de Tormes*, cunoscut și ca *el Garrotillo* (Crupul), în care este înfățișat un copil sufocându-se din cauza difteriei laringiene și un adult încercând să-i ofere ajutor.

În 1807, Napoleon Bonaparte, după moartea nepotului său în urma unei difterii, a instituit un premiu pentru a stimula cercetările în domeniul bolii. În acest context, doctorul Pierre Bretonneau (1778-1862) a desfășurat o prodigioasă activitate, el fiind creatorul termenului "difterie", autorul primei definiții de caz și realizatorul primei traheotomii.

În 1885, medicul newyorkez Joseph O'Dwyer a introdus în tratamentul crupului difteric intubația traheală.

Pierre Paul Emile Roux, un asistent al lui Louis Pasteur, a demonstrat apoi că bacilul difteric produce o toxină, ceea ce i-a permis ulterior lui Emil von Behring, în 1890, să realizeze serul antidifteric.

articular acut

- previne complicațiile supurative
- grăbește vindecarea clinică

Esența tratamentului, indiferent de schema aplicată, este *menținerea unei penicilinemii eficiente timp de 10 zile*. În formele comune, administrarea de 0,8-1,6 MUI/zi de penicilină este suficientă. În anginele medii și ușoare se poate începe cu o doză de 400 000 UI penicilină G, urmată, după 4 ore, de administrarea de benzatinpenicilina 0,6 MUI < 10 ani, 1,2 MUI > 10 ani și la adult); se repetă în a 7-a și a 14-a zi.

Se mai poate administra oral Penicilina V, 250 mgx4/zi, timp de 10 zile (la copil 50 000- 100 000 ui/kg/zi, divizat în 4 prize).

Eritromicina se administrează oral (1-2 g/zi, la adult; 30 mg/kg/zi la copil), 10 zile. În caz de intoleranță la eritromicină și alergie la penicilină, se poate lua în discuție administrarea de vancomicină sau folosirea unei cefalosporine G1 orale

Eritromicina este activă și în faringitele cu *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia* sp.

În tratamentul anginelor acute streptococice nu se folosesc tetraciclina, oxacilina, sulfamizolele.

În **anginele virale** tratamentul este igienico-dietetic și simptomatic.

Anginele micotice se tratează cu antifungice: nistatin, clotrimazol ș.a., în aplicații locale, la care se adaugă alcalinizări locale (soluție de bicarbonat de sodiu, de ex.)



- Anginele sunt inflamații ale faringelui și ariei perifaringiene; se clasifică în rinofaringite și faringoamigdalite;

- Etiologia rinofaringitelor este dominată de virusuri, în timp ce bacteriile reprezintă frecvent cauza faringo-amigdalitelor;

- Aspectul clinic al anginelor (exudativ, pseudomembranos, ulceronecrotic) oferă doar o orientare parțială asupra etiologiei;

-În absența unui tratament corespunzător, angina produsă de streptococul beta-hemolitic grup A (*S. pyogenes*) poate da complicații invalidante pe viață, iar cea produsă de *C. diphtheriae* poate fi fatală;

- Tratamentul etiologic al amigdalitei cu *S. pyogenes* se bazează pe administrarea de penicilină sau, la alergici, eritromicină.

Difteria

Difteria este o boală infecțioasă acută contagioasă, provocată de *Corynebacterium diphtheriae*, caracterizată prin fenomene inflamatorii severe la poarta de intrare și fenomene toxice generale severe.

Etiologie

C. diphtheriae este un bacil gram-pozitiv, imobil, nesporulat, pleomorf. Cel mai adesea prezintă sub formă de bastonaș, cu capetele îngroșate, unde se evidențiază granulațiile metacromatice Babeș-Ernst. Dispoziția bacililor este caracteristică, sub formă de litere chinezești.

Microbii cultivă pe mediul Löffler (pe care formează colonii cenușii) și pe medii cu telurit de potasiu (un inhibitor pentru dezvoltarea altor microbi), cum ar fi mediul Gundel-Tietz sau mediul O.C.S.T (ou, cistină, ser coagulat de bou, telurit de potasiu). Pe mediile de cultură se dezvoltă 3 tipuri de colonii: *gravis*, *intermedius* și *mitis*, fiecare cu mai multe tipuri.

Bacilii difterici pot fi netoxigeni sau pot produce o exotoxină puternică. Capacitatea unei tulpini de a produce toxină este legată de factori genetici și nutriționali, dar *în natură poate apare conversia unei tulpini netoxigene în una producătoare de toxină*.

Toxina se compune dintr-o parte activă (fragmentul A) și o parte de legare (fragmentul B), prin care aderă la suprafața celulei și favorizează penetrarea fragmentului activ în celula gazdă. În interiorul celulei, fragmentul activ inactivează factorul 2 de elongație (EF2) și prin aceasta se produce o inhibiție a sintezei proteice și moartea celulei.

De asemenea, exotoxina mediază fragmentarea ADN-ului și citoliza printr-un mecanism asemănător cu acțiunea factorului de necroza a tumorilor (TNF).

Toxina difterică este distrusă prin căldură. Acțiunea prelungită a căldurii cuplată cu formolizarea duce la pierderea puterii toxice, dar cu păstrarea capacității imunogene (*anatoxina difterică*).

Patogenie

Bacilii difterici rămân cantonați la poarta de intrare, iar acțiunea necrozantă a toxinei este mai intensă la acest nivel.

Apare un răspuns inflamator local, care, cuplat cu necroza tisulară conduce la apariția unui exudat. Dacă inițial acest exudat poate fi îndepărtat, pe măsură ce producția de toxină crește, aria leziunilor se extinde și se adâncește, cu dezvoltarea unui răspuns fibrinos.

Membranele devin aderente, capătă o culoare gri-cenușie sau brună (în funcție de conținutul sanguin). În structura lor intră fibrină, celulele inflamatorii, celulele epiteliale superficiale din structura mucoasei (ceea ce va face ca încercările de desprindere a membranelor să se soldeze cu sângerări locale), microbi.

În țesutul subcutanat de vecinătate se produce un edem, care este extrem de marcat în formele hipertoxice, conducând la obstrucția căilor respiratorii.

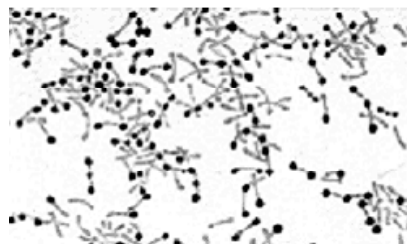
Toxina difuzează în organism, pe cale sanguină sau limfatică, putând practic afecta orice organ, dar mai frecvent sunt interesate inima, sistemul nervos central, rinichii. Ca urmare a fenomenelor de degenerescență locală, vor apare miocardita, tulburările de ritm, paralizările, nefroza etc.

Toxemia se exprimă clinic prin fenomene toxice severe: febră, paloare, oboseală extremă, prostrație.

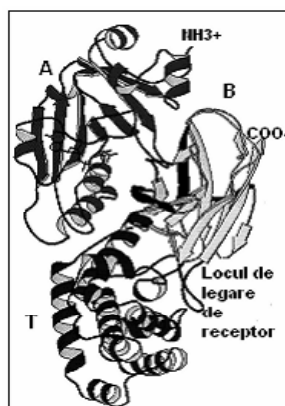
Elemente de epidemiologie

Introducerea vaccinării în masă contra difteriei a condus la modificarea epidemiologiei acesteia. Apanaj al copilăriei timp de secole, în ultimii ani difteria apare mai frecvent la adult.

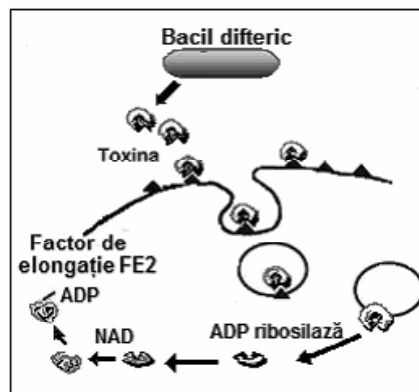
Grupele de risc cuprind: persoane cu nevoi materiale, grupuri minoritare neaderente la vaccinare, consumatorii de



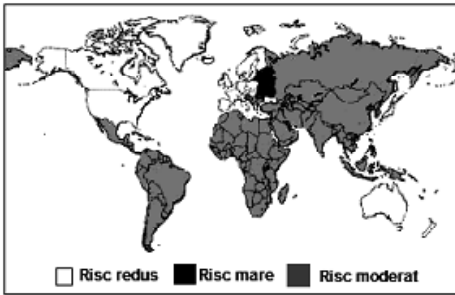
F 9.18. *C. diphtheriae* bacil gram pozitiv, drept sau încurbat, cu granulații metacromatice, imobili, noncapsulați, non-sporulați, dispuși sub formă de litere chinezești (www.microbes-edu.org)



F 9. 19. Toxina difterică: A - componenta catalitică B - domeniul de legare de receptor T - domeniu responsabil de inserția în membrană pentru a asigura eliberarea componentei active A.



F 9.20. Patogenia difteriei: toxina difterică se leagă de receptorii specifici blocând factorul de elongație FE2 și, în final, sinteza proteică.



F 9.21. Distribuția mondială a zonelor cu risc de difterie (OMS)

droguri pe cale intravenoasă, persoane incomplet imunizate (dar s-au raportat cazuri și la persoane cu imunizare completă corectă).

Sursele de infecție sunt exclusiv umane, reprezentate de bolnavi, dar mai ales (>90% din total) de purtătorii de germeni. Contagiozitatea începe la sfârșitul perioadei de incubație și se menține atât timp cât microbul persistă în organism.

Transmiterea se face prin contact direct, apropiat cu sursa de infecție, aerogen sau prin obiecte contaminate recent. Transmiterea prin alimente (lapte) este posibilă.

Receptivitatea este generală și universală. La nivel individual sau comunitar, receptivitatea se evaluează prin aplicarea *testului intradermic Schick* (un test negativ reflectă existența unui titru minim protector de anticorpi serici, apreciat la cel puțin 0,03 u.i.).

În România, după inițierea programului de eliminare a difteriei (1961), boala a devenit sporadică, cu incidență anuală sub 0,1 ‰ locuitori.

Orice neglijență în continuarea aplicării sistematice a programului de vaccinare poate duce la reapariția bolii, cu atât mai mult cu cât în țări din vecinătatea noastră (Ucraina, Federația Rusă) au raportat epidemii de zeci de cazuri (majoritatea adulți) începând cu anul 1993.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt în funcție de:

- **localizarea infecției:** nasală, amigdaliană, faringiană, laringeană sau laringo-traheală, conjunctivală, cutanată sau ano-genitală (pot fi afectate concomitent mai multe locuri);

- **intensitatea procesului difteric** (infecții inaparente, forme ușoare, medii, hipertoxice).

Angina difterică

Este cea mai frecventă formă de prezentare clinică a infecției difterice.

Incubația - 2-6 zile (maxim 10 zile)

Debutul este insidios, liniștit, cu febră care crește treptat atingând valori moderate, stare de oboseală marcată, grețuri, uneori vărsături, cefalee, anorexie. Atunci când apare, durerea în gât este discretă.

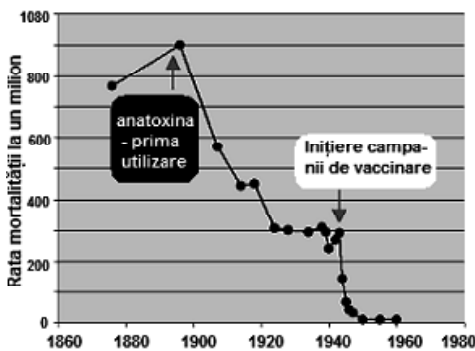
Obiectiv se notează eritem faringian, prezența unui exudat opalescent, care poate fi îndepărtat ușor, dar curând se transformă, cu formarea *falselor membrane* caracteristice, albe-sidefii, cu consistență crescută.

Perioada de stare este marcată de **modificări locale**, faringo-amigdalieni, și de **semne generale de toxemie**.

Local, membranele se extind rapid cuprinzând amigdalele, faringele, lueta, palatul. Sunt extrem de aderente, încercarea de detașare se soldează cu sângerări locale. După îndepărtare se refac rapid. Culoarea devine gri-cenușie, chiar brună, în funcție de conținutul hematic.

Se instalează un *edem faringian* intens, care se extinde la regiunea submaxilară și cervicală, chiar până la torace în formele maligne.

Ganglionii regionali sunt tumefiați, sensibili. În formele maligne, adenopatia este marcată și împreună cu edemul loco-



F 9.22. Introducerea vaccinării antidifterice în programele naționale de vaccinare a modificat semnificativ epidemiologia bolii. Este extrem de ilustrativă, evoluția deceselor prin difterie în Anglia și Țara Galilor în corelație cu imunoprofilaxie. (după McKeown, T., 1976)

regional, care devine extins, cenușiu, cald, sensibil, realizează aspectul de “gât proconsular” sau “gât de taur”.

Semnele generale: febră (38-39° C), grețuri, vărsături, cefalee, astenie marcată, care obligă bolnavul să zacă la pat, tegumente palide, fațes suferind, puls slab, tahicardie, hipotensiune arterială.

Evoluția difteriei netratate este extrem de variabilă:

- infecția poate rămâne bine localizată;
- infecția se poate extinde rapid;
- evoluția poate fi fulminantă, starea bolnavului devenind

critică în câteva ore de la debut.

Evoluția atât de variabilă este legată de diferențele dintre tulpini în producția de toxină și de gradul de imunitate a gazdei. În cazurile netratate, rata deceselor atinge 40-60% din cazuri.

În general, evoluția poate fi stadializată:

- în prima săptămână pe primul plan se exprimă semnele locale și fenomenele clinice toxemice;
- în săptămânile 2-3 de la debut, apar complicații, în primul rând, cardio-vasculare;
- după săptămâna a 3-a, apar nevritele și complicațiile neuroase.

În cazul în care serul antidifteric a fost introdus precoce, febra scade în 24 de ore, se oprește extinderea falselor membrane, care dispar după 3-4 zile.

Vindecarea clinică nu exclude însă apariția în continuare a unor complicații toxice.

Forme clinice

1. Forme ușoare, atipice, îmbrăcând aspectul unei angine eritematoase sau pultacee, apar la vaccinați incomplet, dar cu posibilitatea instalării unor complicații grave.

2. Forma larvată și adenoidita difterică, greu de recunoscut numai pe baze clinice.

3. Forma comună - cea descrisă

4. Forma malignă: manifestări locale marcate (false membrane foarte extinse, brune, fetide, însoțite de edem marcat, care ajunge până la torace) și fenomene generale intense (stare toxică, diateză hemoragică, insuficiență cardio-circulatorie, oligo-anurie). Decesul poate surveni în câteva zile, chiar în pofida tratamentului instituit precoce.

Difteria laringiană

Localizarea laringiană poate fi primară (singura manifestare a infecției) sau secundară (prin extinderea infecției de la o angină difterică). Apare mai ales la vârste mici sub forma unei laringite obstructive cu stare de toxemie gravă. Evoluează în trei stadii, care se succed rapid, în absența tratamentului:

Stadiul inițial, disfonic - bolnav febril, cu tuse aspră, spasmodică, lătrătoare, iar vocea se șterge treptat până la afonie. La nivelul laringelui: congestia și edemul mucoasei laringiene și false membrane.

Stadiul dispneic - se instalează o respirație șuierătoare, zgomotoasă (stridor) cu tiraj suprasternal, supraclavicular, intercostal, polipnee cu accese de sufocare.

Stadiul asfixic - crupul progresează, se instalează cianoză, somnolență, puls slab, neregulat, extremități reci, asfixie,



F 9.23. Difteria - gât proconsular (CDC)



F 9.24. Ilustrație dintr-un manual german, apărut la Jena în urmă cu un secol, cu posibila dispoziție a falselor membrane în angina difterică.

Lehrbuch der Krankheiten des Ohres und der Luftwege einschließlich der Mundkrankheiten von Denker u. Brünings, 1912, Gustav Fischer Verlag, Jena.



F 9.25. Depozite alb-cenușii la nivelul amigdalelor într-o anigină difterică (CDC)

Ulcerațiile apar pe amigdale; unele, de natură comună, sunt ușoare și inofensive; dar altele, de natură neobișnuită, sunt mari, devastatoare și fatale... Acestea din urmă, largi, adânci, murdare, acoperite cu ...un depozit negricios, sunt distructive...

Dacă [boala, n.n.] se extinde la limbă, gingii, alveole dentare, dinții se înnegresc și se mișcă; iar inflamația îngroașă gâtul, și bolnavul moare în câteva zile din cauza inflamației, febrei, mirosului fetid și lipsa alimentației...

**Areteaus din Cappadocia
(81-138?)**

ca în final bolnavul să devină comatos și survină decesul.

Falsele membrane se pot extinde descendent pe căile respiratorii, realizând *traheobronșita difterică, cu caracter obstructiv*.

Difteria nasala, primară sau secundară unei angine difterice, se manifestă prin rinoree, inițial seroasă, apoi sero-sanguinolentă, frecvent unilaterală, cu eroziuni ale narinei și tegumentelor vecine. Ulterior, se formează cruste hematice și false membrane. Starea toxică este discretă. Bolnavul este o importantă sursă de infecție.

Infecția difterică poate avea și **alte localizări**: conjunctivală, otică, anală, vulvo-vaginală sau cutanată. În aceste localizări *sunt prezente falsele membrane*, iar *starea toxică este mai atenuată*. Deși sunt posibile complicațiile, acestea apar cu o frecvență mai redusă comparativ cu localizarea faringiană.

Complicațiile difteriei

Complicațiile sunt produse prin toxina difterică sau prin suprainfecție.

a. **Complicațiile toxice cardiovasculare** (incidență 20-65%) sunt cele mai grave și sunt reprezentate de *miocardita difterică, tulburări de conducere* sau ambele.

Miocardopatia poate surveni precoce (în prima decadă) sau tardiv (în al doilea sau al treilea septenar de la debut, când leziunile locale sunt rezolvate).

Moartea subită poate apare în urma unei aritmii sau bolnavul decedează în șoc cardiogen sau prin insuficiență cardiacă ireductibilă.

În cazul în care bolnavul se vindecă, manifestările cardiace regresează treptat și complet, deși este posibilă instalarea unui grad de fibroză miocardică.

b. **Complicațiile toxice neuroase** (incidență 20-75%), reprezentate de paralizii de nervi cranieni și periferice, se instalează din săptămâna a doua. Cea mai frecventă și timpurie este paralizia de vâl palatin.

Pot fi afectați și alți nervi cranieni, mai ales perechile III, VI, producând alterări ale mișcărilor oculare și tulburări de acomodare la distanță.

Paraliziile musculaturii faringiene, laringiene, diafragmului, faciale pot fi de asemenea întâlnite.

Tardiv (săptămânile 7-10), se instalează *nevritele periferice*.

Evoluția complicațiilor neuroase este bună, cu remisie progresivă, dar completă.

c. **Alte complicații**: toxice renale, hemoragii suprarenale, suprainfecții bacteriene.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice*: contact cu alt bolnav; proveniența dintr-un focar; persoană neimunizată; persoană din grupe de risc.

Adesea anamneza epidemiologică este negativă.

Dacă din anamneză rezultă că persoana a fost corect și complet vaccinată (primovaccinare + rapelurile corespunzătoare) probabilitatea unei difterii este redusă, dar nu exclusă definitiv.

2. *Datele clinice* sugestive sunt: aspectul anginei

moderat febrilă, prezența falselor membrane, semnele clinice de toxemie (paloare, astenie, prostrăție).

Sunt dificil de suspectat clinic formele atipice, rudimentare, infecțiile duble, ca și multe din localizările extrafaringiene.

3. *Date de laborator*: în orice suspiciune clinică, trebuie depuse toate eforturile pentru elucidarea etiologiei.

- **Izolarea și identificarea bacilului difteric** este esențială. Se recoltează cu tamponare cu vată sau alginat potasic din faringe (încercând desprinderea unei false membrane) și nas, ca și din orice secreție suspectă apărută la nivelul mucoaselor, plăgilor, arsurilor.

Se efectuează:

- frotiuri colorate cu Gram, Del Vechio, albastru de metil (Loeffler)

- culturi - însămânțare pe mediul de îmbogățire O.C.S.T, din care, după 12 ore, se fac însămânțări pe medii selective: Loeffler, medii cu telurit, geloză-sânge.

Identificarea microbilor se face pe baza caracterelor morfologice, culturale și enzimatic.

- **Dovedirea capacității de toxinogenază** se poate face prin inoculare la cobai, pe culturi de țesuturi sau precipitare în gel (testul Elek-Ouchterlony, F 9.26.). Deoarece necesită timp, este rareori utilă clinicianului, care trebuie să decidă, dacă tratează sau nu, pe baza datelor obținute inițial.

- **Testul clasic Schick** are de asemenea importanță diagnostică redusă.

Teoretic, folosirea *imunofluorescenței* în diagnosticul rapid al difteriei este extrem de atrăgătoare pentru clinician, dar nu s-a dovedit a fi suficient de practică pentru folosirea de rutină.

Date nespecifice: leucocitoză, dar rareori trece peste 15000/ mm³, cu neutrofilie și deviere spre stânga.

Diagnostic diferențial

Angina difterică trebuie diferențiată de anginele streptococice, virale (MNI, ADV, herpetice), fuzospirilar, luetice, micotice, neinfecțioase (leucemii, agranulocitoză, caustice etc).

Crupul difteric se diferențiază de laringitele obstructive virale, epiglotita acută cu *H. influenzae*, laringita striduloasă, stridorul laringian congenital, edemul glotic alergic, corpii străini intralaringieni, abcesul retrofaringian, adenoidita etc.

Difteria cutanată ulceroasă poate semăna cu impetigo sau infecția cronică a plăgilor, a ulcerelor venoase etc.

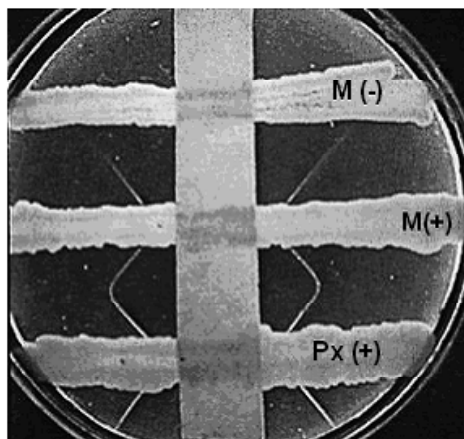
Diagnosticul difteriei este deseori plin de capcane, mai ales în țările în care vaccinarea antidifterică se practică obligator în masa populației, deoarece:

- mulți medici nu au văzut vreodată o difterie, iar...

- în fața unei angine cu depozite se orientează mai curând spre o etiologie streptococică, mononucleozică sau adenovirală decât spre o infecție cu *C. diphtheriae*.

- chiar dacă suspectează o difterie, nu se hotărăsc să instituie prompt tratamentul specific înainte de a avea confirmarea definitivă bacteriologică.

Prognosticul este mult ameliorat în epoca seroterapiei, dar el depinde de forma clinică, de tipul tulpinii de bacil, de



F 9.26. Testul Elek confirmă dacă tulpina izolată de la pacient este toxigenă (ca în acest caz).



Îți mai amintești principiul și tehnica de lucru a testului Elek ?

Verifică-te la pag.9.39

“Răspunsul la boală [difterie, n.n.] poate fi sistematizat în trei grupe, fiecare definită de utilizarea suficientă și corectă a serului antitoxinic:

I. Prevenirea bolii, dacă serul este administrat înainte de apariția simptomelor

II. Prevenirea progresiei bolii când deja este manifestă clinic

III. Transformarea suferinței severe, avansate într-una ușoară și benignă.”

Emil Adolf von Behring
1893



F9.27. Primele fiole cu anatoxina difterică (1897 și 1906) cu etichete scrise de mână (Aventis Behring)

localizare și mai ales de precocitatea instituirii tratamentului specific.

Tratament

Tratamentul se face obligator în spital, în condiții de izolare.

Supravegherea în spital și repausul se prelungesc până la cel puțin 30 de zile (chiar 50, în formele complicate).

Tratamentul de bază îl constituie aplicarea serului antidiferic (antitoxina difterică), care trebuie instituit imediat, pe baze clinice, fără a aștepta confirmarea bacteriologică

1. *Seroterapia* este urmată de succes numai dacă se aplică în primele 24-72 de ore de la debut (administrat după fixarea toxinei pe celula gazdă, devine inoperant).

Administrarea este precedată de testarea sensibilizării bolnavului la ser și la nevoie se aplică desensibilizarea de tip Besredka.

Doza de ser variază în funcție de forma clinică, greutatea bolnavului, precocitatea diagnosticului. (T 9.3.)

2. Deoarece difteria este o boală puțin imunizantă, bolnavii trebuie vaccinați; în funcție de vârstă și antecedentele vaccinale se practică imunizarea completă sau numai o revaccinare (rapelul nu este necesar dacă ultima doză de vaccin a fost administrată în ultimele 12 luni) .

3. Pentru *sterilizarea gazdei* se administrează eritromicină (40-50 mg/kg/zi), 7-10 zile sau penicilină G (10 MU/zi) timp de 10 zile.

Sterilizarea se confirmă prin 3 culturi consecutive negative după încheierea tratamentului.

4. *Alte medicații* În formele hipertoxice, ca și în crup, se administrează cortizon intravenos. În crupul difteric: aer umidificat, aspirația secrețiilor, comprese calde la gât, corticoterapie, sedative, traheostomie electivă.

În miocardită: repaus absolut la pat, oxigenoterapie, corticoizi, tonicardiaci, diuretice. În paralizii, aceeași atitudine ca în poliomielită.

Purtătorii de bacili difterici se tratează 10 zile cu eritromicină, penicilină sau clindamicină. În cazul tulpinilor rezistente la eritromicină, se poate recurge la rifampicină.

Lupta în focar : izolarea de urgență a bolnavilor și suspecților în spital; declarare nominală; anchetă epidemiologică; supravegherea activă a contactilor (clinic, bacteriologic, testare Schick), cu vaccinare sau revaccinare, în funcție de situația individuală; purtătorii sănătoși se sterilizează obligator în spital; dezinfecția curentă și terminală; educație sanitară specifică.

Focarul se supraveghează 10 zile de la izolarea ultimului caz.

Profilaxie

Măsura cea mai eficientă o constituie vaccinarea sistematică a populației cu *vaccinuri antidifterice* (ADPA, DT, DTP).

Localizarea difteriei	Doza (UI)	Calea de administrare
Nasală	10 000 - 20 000	Intramuscular (IM)
Amigdaliană	15 000 - 25 000	IM sau intravenos (IV)
Laringiană/faringiană <48h	20 000- 40 000	IM/IV
Tipuri combinate sau diagnostic tardiv	40 000 - 60 000	IV
Difterie severă - ex. membrane extensive și/sau edem sever (gât proconsular)	40 000 - 100 000	IV sau IV/IM
Cutanată	Nu se face tratament de rutină ; sunt de preferat : toaleta plăgii și administrarea de antibiotice	

T 9.3. Seroterapia în difterie în funcție de localizare (American Academy of Pediatrics, 1997)

Supravegherea difteriei în teritoriu, inclusiv studii de stabilire a situației imunologice față de difterie a populației, constituie o activitate permanentă a autorităților sanitare.



File de istorie



- Difteria este o boală infecto-contagioasă cu declarare nominală și internare obligatorie în spital pentru tratament;

- *C. diphtheriae* rămâne cantonat la poarta de intrare iar toxina difterică difuzează larg în organism producând o afectare sistemică;

- Angina difterică se manifestă prin febră moderată, stare toxică, angină cu pseudomembrane cenușii, aderente, ce sângerează la detașare, cu tendință la extensie, însoțite de halenă fetidă și adenopatii submandibulare și latero-cervicale, care realizează uneori aspectul de “gât proconsular”

- Prima măsură terapeutică este administrarea de urgență a serului antidifteric (neutralizarea precoce a toxinei!), antibioterapia (eritromicină, penicilină), uneori corticoterapia.

- Boala poate fi prevenită prin vaccinare.

Gripa

Gripa este o boală infecțioasă produsă de virusurile gripale, caracterizată clinic prin febră, manifestări generale și respiratorii severe, evoluând din punct de vedere epidemiologic endemo-epidemic sau chiar pandemic.

În pofida numeroaselor achiziții în ceea ce privește etiopatogenia și imunologia bolii, precum și a mijloacelor de protecție, individuală sau de grup (chimioprofilaxie, vaccinare), *infecția gripală continuă să rămână, în toată lumea, o problemă majoră de sănătate publică.*

Etiologie - Familia Orthomyxoviridae cuprinde 2 genuri: genul *Influenzavirus* cu 2 specii (virusul A și B) și genul *Mesainfluenza* cu o singură specie (virusul C).

Toate tulpinile, tipurile și subtipurile de virus gripal împart aceleași caracteristici morfologice. *Virionul*, de formă sferică, este alcătuit din:

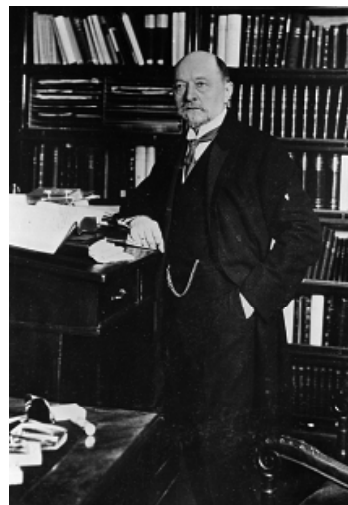
- *nucleocapsidă*, care conține fragmente de ARN și o *nucleoproteină* (NP)

- *înveliș extern lipidic* bistratificat, la suprafața căruia se proiectează glicoproteinele transmembranare: *hemaglutinina* (HA, H) și *neuraminidaza* (NA, N). În interior, învelișul este căptușit de *proteina matriceală* (M) (conferă stabilitate virionului).

În structura virusului mai intră: 3 proteine-polimeraze, cu rol în replicarea genomului, organizarea și asamblarea nucleoproteinei, și *proteine nestructurale*- cu funcții incerte.

Nucleoproteina posedă o antigenitate specifică de tip, pe baza căreia virusurile gripale se clasifică în tipuri (A,B,C).

Hemaglutinina (HA) reprezintă *elementul de atașare* a virusului la receptorii de pe membrana celulară a gazdei, inițiind astfel infecția, sau de receptorii specifici din membrana eritrocitelor, producând hemaglutinare. Se cunosc 16 subtipuri



Emil von Behring
1854-1917

Absolvent, în 1878, al Academiei de Medicină Militară din cadrul Institutului Regal Medico-Chirurgical “Friedrich-Wilhelm”, Emil Behring a practicat inițial ca medic militar în diverse garnizoane germane.

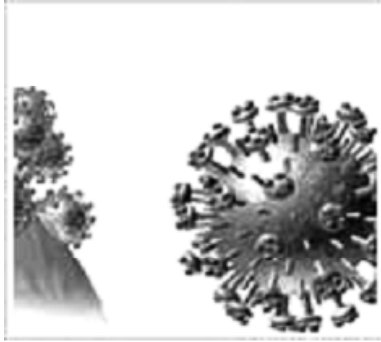
La începutul anilor 1890, Behring, asistent la Institutul pentru Boli Infecțioase, condus de Robert Koch, și-a început studiile experimentale asupra serurilor terapeutice. Împreună cu un alt universitar, Erich Wernicke, a dezvoltat primul tratament eficient pentru difterie. În același timp, împreună cu Shibasaburo Kitasato, a dezvoltat serul antitetanic.

În 1892, Behring a început colaborarea cu Compania Chimică și Farmaceutică Hoechst din Frankfurt/Main, în realizarea antitoxinei difterice; producția industrială a început 2 ani mai târziu.

În 1901, Emil von Behring, titular la Universitatea din Marburg, primește nou introdusul Premiu Nobel pentru Medicină și Fiziologie “pentru realizările din domeniul seroterapiei, în special cele referitoare la difterie, prin care a deschis o nouă cale în medicină și a pus la dispoziția medicilor o armă victorioasă în lupta contra bolilor și morții”

Din scrierile lui von Behring:

(1892) - *Die praktischen Ziele der Blutserum-therapie*
- *Ätiologie und ätiologische Therapie des Tetanus* (1904)



F 9.28. Virusul gripal - se observă glicoproteinele transmembranare, HA și NA

de HA, toate sunt regăsite la virusurile gripale aviare, la virusurile gripei umane întâlnindu-se HA 1-3. HA conține antigene comune de subtip și specifice de tulpină. Este *glicoproteina cel mai frecvent implicată în variațiile antigenice*. Anticorpilor specifici induși de HA previn inițierea infecției sau hemaglutinarea.

Neuraminidaza (NA) reprezintă al doilea antigen major specific de tulpină. Se cunosc 9 subtipuri de NA, la virusurile umane fiind prezente NA1 și NA2. NA are acțiunea în îndepărtarea acidului neuraminic din mucinele tractului respirator, care sunt inhibitori ai hemaglutinării și pot interfera cu atașarea virusului la suprafața epiteliului respirator.

NA mai intervine și în eliberarea virionilor maturi din celula infectată (F 9. 33.).

Astfel, NA previne agregarea virionilor la suprafața celulei gazdă, prin îndepărtarea resturilor de acid sialic, eliminând astfel receptorii de suprafață ai HA (care are și calitatea de a induce agregarea virusurilor cu formare de conglomerate). Astfel, NA *protejează virusul de propria HA*.

Anticorpilor anti-NA diminuează numărul de virioni progeni eliberați din celula infectată.

Nomenclatura unui virus gripal cuprinde:

- tipul proteinei interne (A, B, C)
- gazda de origine (când nu este specificată, se subînțelege *gazdă umană*)
- originea geografică
- numărul de ordine a tulpinii izolate
- anul primei izolări
- tipul HA și NA.
- Ex.: virus gripal A/Aichi/1/68 H3N2, virus gripal A/California/10/78/H1N2 (v. F 9.30.)

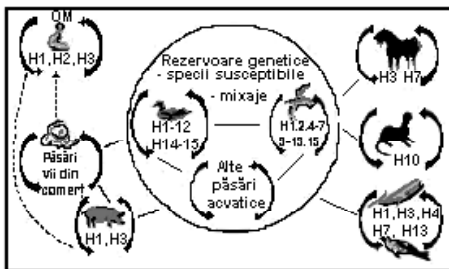
În mediul exterior, virusurile gripale sunt sensibile la lumina solară, ultraviolete, uscăciune. Iarna se găsesc în concentrație mare în aerosoli, favorizând apariția epidemiilor. În această formă, virusul poate fi distrus prin pulverizare de sol. 0,2 - 0,3% hipoclorit de calciu, de cloramina B 1% sau formol. Este inactivat de sol. 1% permanganat de potasiu. Eterul influențează capacitatea de hemaglutinare.

Amantadina și rimantadina acționează ca virostatice pentru tipul A, iar inhibitorii de NA acționează atât pe virusurile A cât și B.

Variațiile antigenice ale virusului gripal

Virusurile gripale, în special tipul A, au o capacitate deosebită de a suferi modificări antigenice în timp. (v. F9.31.) Acestea *stau la baza diverselor forme de manifestare a procesului epidemiologic*. Variațiile afectează, în principal, glicoproteinele externe, HA și NA. Pot suferi variații și proteinele structurale sau nestructurale, dar fără implicații clinice sau epidemiologice. Variațiile antigenice sunt de 2 tipuri: **majore** (shift) și **minore** (drift).

Modificările majore presupun *înlocuirea* antigenului neutralizant (HA) și/ sau a NA cu o HA, respectiv NA, nouă. Acestea rezultă dintr-o rearanjare genetică: segmentul ARN care codifică HA (sau NA) este înlocuit cu un altul, complet diferit, provenit de la o altă tulpină, posibil de la un virus gripal



F 9.29. Rezervorul de virus gripal A -păsările sălbatice acvatice ar fi rezervorul primordial pentru toate virusurile gripale ale păsărilor și mamiferelor. Transmiterea virusurilor între om și porc și între găini și om a fost dovedită ,dar nu și între păsările sălbatice și om (cel puțin până în prezent). (SAM)

de origine animală (porcină, aviară). Fenomenul se produce când 2 tulpini diferite de virus infectează și își dezvoltă ciclul replicativ în aceeași celulă gazdă.

Noile tulpini nu au nici o relație (sau este minoră) cu “vechea” HA și/ sau NA. Ele se vor implanta într-o populație “descoperită” imunologic față de ele și stau la originea pandemiilor.

Modificările minore au la bază mutații punctiforme unice în genele HA și/sau NA. Se produc *modificări relativ discrete* în secvența aminoacizilor celor două glicoproteine, dar structura de bază rămâne practic aceeași. Survin cu o frecvență mult mai mare decât precedentele (anual sau la câțiva ani). Noile virusuri sunt capabile să evite apărarea și să se implanteze la persoane care posedau o imunitate preexistentă la alte tulpini, chiar înrudite antigenic. Stau la originea epidemiilor.

Virusul gripal A suferă cel mai frecvent variații, dar acestea sunt posibile și la virusul B. Nu s-au descris variații antigenice la virusul C.

Variantele antigenice se produc constant, dar, în mod obișnuit, într-o epidemie predomină una sau două tulpini.

Marea capacitate de variație antigenică și schimbare a virusurilor gripale îngreunează mult realizarea unor vaccinuri valabile în timp.

Patogenie

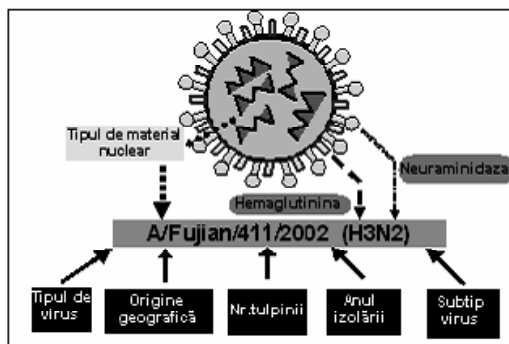
La nivelul căilor respiratorii superioare, virusul se atașează și pătrunde (preferențial) în interiorul celulelor ciliate ale epitelului nasofaringian. Această etapă poate fi împiedicată de prezența IgA secretorii locale, de nucleoproteine nespecifice de care virusul se poate atașa sau de acțiunea mecanică a aparatului mucociliar. În cazuri izolate, virusul a fost evidențiat în structurile respiratorii inferioare (ajuns aici prin contiguitate din CRS sau prin inhalare), caracteristică rămânând însă localizarea extrapulmonară.

NA reduce vâscozitatea stratului mucus și descoperă *receptorii pentru HA*, prin intervenția căreia se produce *fuzionarea*, urmată de *penetrarea* intracelulară. În urma replicării virale, dar și prin apotoză virală, celule infectate se distrug (F9.32.). Virionii progeni eliberați inițiază ciclul replicativ în celulele vecine, astfel că, într-un interval de timp scurt, este distrus un mare număr din celulele epitelului respirator. Celulele ciliate lezate se descuamează în lumen. Concomitent apare un infiltrat mononuclear și edem în submucoasă.

Infecția rămâne extrapulmonară datorită intervenției unor factori nespecifici: bariera dintre aparatul respirator și cel circulator, dintre acesta ultimul și organele extra- respiratorii, ca și componentelor sistemului reticulo-endotelial.

Viremia apare rar, dar este posibilă.

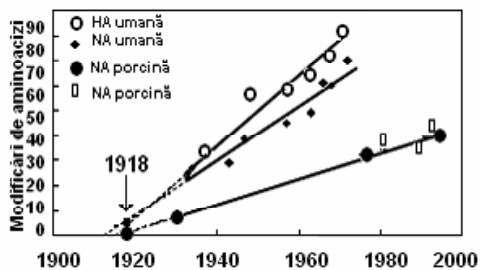
Starea toxică prezentă în prima fază a bolii este urmarea efectelor generale ale unor produse (virale sau celulare) rezultate în urma replicării virale la nivelul mucoaselor respiratorii. După fagocitarea virusului, se eliberează pirogeni leucocitari.



F 9.30. Cum se botează un virus gripal?

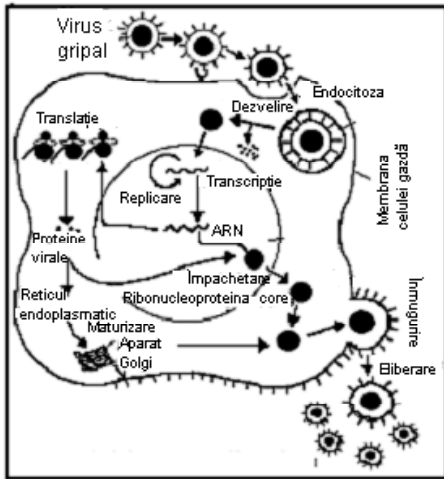


Explică ce implicații practice are acest mod de desemnare a unui virus gripal.

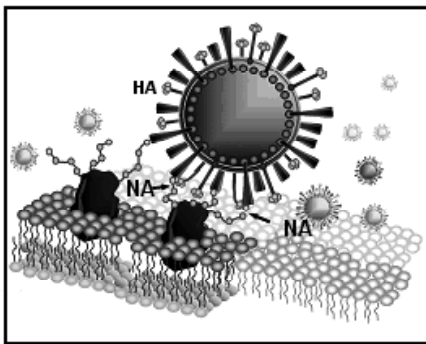


F 9.31. Schimbarea în timp a hemaglutininei (HA) și neuraminidazei (NA): numărul de aminoacizi se schimbă de la strămoșul ipotetic la data izolării virale pentru virusurile izolate din 1930 până în 1993.

(Reid et al.; Taubenberger et al., 2000).



F 9.32. Replicarea virusului gripal A (apud National Health Museum, www.accessexcellence.org)



F 9.33. Replicarea virusului gripal A: neuraminidaza virală (NA) joacă un rol deosebit de important în procesul de eliberare a virionilor. De aceea, constituie o țintă terapeutică... (wisdom.eu-egee.fr/avianflu/pictures/Influenza)

Intervenția mecanismelor imunologice în procesul de vindecare este nesemnificativă, fapt susținut și de procentul mare al bolnavilor care se vindecă în câteva zile, anterior apariției anticorpilor. În infecția primară nu se detectează nici anticorpi serici, nici IgAs.

În limitarea infecției intervine interferonul (v. F9.34.), momentul apariției acestuia în ser și în secrețiile respiratorii se corelează cu ameliorarea simptomatologiei clinice (între a 3-a și a 6-a zi de boală).

Apariția complicațiilor prin suprainfecție bacteriană se datorează unor evenimente complexe: inhibiția activității mucociliare, scăderea chemotactismului fagocitelor, împiedicarea aglomerării fagocitelor în zonele inflamatorii, intervenția unor acțiuni mediate imunologic (ex. aderența stafilococilor purtători de proteina A la celulele infectate de virus și sensibilizate de anticorpi).

Aspecte imunologice

Răspunsul imun umoral

Începând cu a doua săptămână după expunere, în serul bolnavilor apar anticorpi neutralizanți, inhibitori ai hemaglutinării (IHA), fixatori de complement și imunofluorescenți. Titrul maxim este atins în săptămâna a 4-a.

Anticorpii IHA și neutralizanți sunt direcționați primar împotriva HA și persistă luni și ani de zile, cu o scădere progresivă a titrului.

Anticorpii fixatori de complement, specifici de tip, dispar rapid, majoritatea fiind de tip IgM.

Anticorpii IgA secretori se dezvoltă în tractul respirator, atingând titrul maxim în săptămâna a 2-a de la debutul bolii.

Se consideră ca un titru de peste 1/40 a anticorpilor IHA și peste 1/8 a anticorpilor neutralizanți se corelează cu protecția persoanei, dar există mari variații individuale. (F 9.35.)

Răspunsul imun celular - în infecția experimentală s-a evidențiat un răspuns puternic de tip Th1 (asociat cu protecția), dar în plămân s-au identificat și citokine Th2 (IL-4, IL-6, IL-10).

Răspunsul în limfocite Tc cu memorie pare să aibă rol în atenuarea simptomatologiei și grăbirea vindecării.

Epidemiologie

Gripa are o răspândire universală, iar procesul epidemiologic poate evolua endemic, epidemic (la 2-3 ani) sau pandemic (la 10-15 ani). În zona temperată este mai frecventă în lunile februarie-martie.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavi (încă de la sfârșitul incubatiei și primele 3-4 zile din perioada de stare), persoanele infectate asimptomatice, dar există și un rezervor animal (porcine, cabaline, păsări). **Transmiterea** virusului se face în primul rând aerogen, dar și prin contact direct cu secrețiile bolnavului sau prin intermediul obiectelor recent contaminate cu secreții respiratorii.

Receptivitatea este generală și universală, dar anumite grupe de populație au o susceptibilitate crescută la infecție: copiii, gravidele, bătrânii, persoanele cu apărare compromisă.

Imunitatea după boală este specifică de tip și subtip.

Factori favorizanți: aglomerațiile, sezonul rece, scăderea rezistenței generale, condiții socio-economice precare etc.

Tablou clinic

Infecția cu virusul gripal se întinde pe o plajă largă, de la starea total asimptomatică la forme severe, letale, care sfidează toate eforturile de terapie intensivă.

Se apreciază că pentru fiecare bolnav febril cu simptomatologie gripală evoluează cel puțin un alt caz complet asimptomatic sau autodiagnosticat drept "coriză" (guturai).

Forma comună, necomplicată

Incubația este scurtă: 18-36 ore (1-4 zile).

Debutul este brusc/brutal (**adesea bolnavul poate preciza ora îmbolnăvirii**), cu febră înaltă (39-41° C), cu fiori sau chiar frisoane nete, cefalee, astenie marcată, anorexie. S-a descris și un debut apoplectiform, cu lipotimie și colaps instalat rapid, mai ales la persoanele hipertensive.

Perioada de stare - La început domină **simptomele și semnele generale toxice**, catarul căilor respiratorii superioare fiind discret (în prima parte a gripei este "uscată"!).

Febra domină scena clinică, atingând valoarea maximă în aproximativ 12 ore și durează, clasic, 3-5 zile.

La un bolnav cu gripă, persistența febrei peste o săptămână ridică problema apariției unei complicații (sau o eroare de diagnostic!).

Bolnavul are un **aspect toxic**: obraji congestionați, conjunctive ușor hiperemiate, adesea fiind prezente fotofobia și secreția lacrimală.

Există o discretă secreție nasală seroasă, dar obstrucția nasală netă este un fenomen neobișnuit. Mucoasa nasală și cea faringiană sunt hiperemiate.

Cefaleea și mialgiile însoțesc aceste modificări. Durerile în globii oculari, spontane sau la presiunea acestora, sunt destul de caracteristice. Mialgiile afectează extremitățile, spatelul, ceafa. Sunt comparate de bolnavi cu o "senzație de zdrobire", de "bătut". Este **starea de curbatură**.

Atingerea laringo-traheală se traduce prin răgușeală, tuse uscată, obositoare, arsuri retrosternale, discomfort sub-sternal. Fenomenele de crup apar mai ales la copil. La un sfert dintre bolnavi, la auscultație se percep ronchusuri sau raluri bronșice.

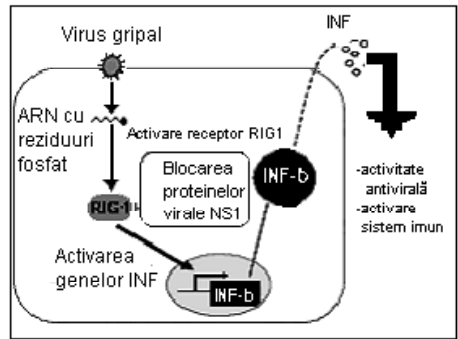
În evoluție, pe măsură ce simptomatologia toxică se atenuază, suferința respiratorie devine mai marcată.

Zgomotele cardiace pot fi ușor asurzite, există tendința la bradicardie și hipotensiune arterială.

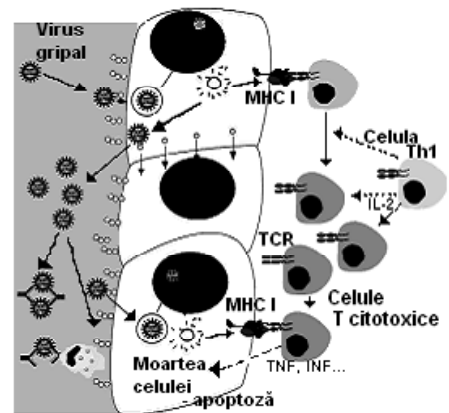
În formele severe, pot apare fenomene hemoragice: epistaxis, hemoptizie, menoragii.

Tabloul clinic este asemănător la toate vârstele (cu excepția febrei, care este mai ridicată la copil față de adult) și a rămas de-a lungul timpului.

Convalescența se instalează, în formele comune, după 3-5 zile și se caracterizează prin persistența, cu grade diferite de intensitate, a unor simptome (astenie, tuse uscată, deranjantă). Se instalează o stare de anergie tranzitorie, care nu trebuie neglijată de medic, acum putând surveni suprainfecțiile bacteriene.



F 9.34. Receptorul RIG-I este cheia activării intracelulare a răspunsului în interferon (INF), adică a deciziei dacă sistemul imun va fi sau nu activat și va ataca v. gripal. Reziduurile fosfat de la capetele ARNdc viral, se leagă de receptorul RIG-I, activând în cascadă genele sintezei de INF. Aceștia induc o "stare antivirală" prin creșterea apărării la nivel tisular și alertează de asemenea sistemul imun. Cercetătorii de la Universitatea din Freiburg au identificat o proteină virală NS1, care poate bloca receptorul, astfel că inducția de INF nu se mai produce. Se deschide astfel o perspectivă terapeutică și profilactică atractivă.



F 9.35. Infecția gripală fiind intracelulară, majoritatea perturbărilor se vor produce în interiorul celulei gazdă, iar eliminarea infecției presupune moartea celulei. Discriminarea celulelor infectate de cele neinfectate implică prezența moleculelor MHC I. Imunitatea celulară este esențială în eliminarea infecției: celulele T citotoxice, având TCR, se cuplează cu celulele care prezintă molecule MHC I asociate cu antigenele virale prelucrate. Citokinele produse de celulele T limitează replicarea virală, atrag fagocitele și declanșează apoptoza.



File de istorie

Trimful Morții Pieter Bruegel



(1562, Museo del Prado, Madrid)

Londra, 1918

În Hull, totul a început într-o glorioasă zi de vară, în 1918, cu bruschetea unei mari catastrofe naturale... Prima mea suspiciune că se întâmplă ceva serios a venit de la lungimea listei de solicitări de vizite la domiciliu... Mi-am făcut turul... și .. am început să suspectez ... că mă aflu în fața începutului unei mari tragedii. Tineri robuști, de ambele sexe, care au lucrat până mai cu una-două zile înainte, au fost doborâți violent (de boală, n.n.). Simptomele ... erau cele ale unei profunde toxemii, survenită parcă în urma atacului agresiv și copleșitor al vreunui agent infecțios. Mulți erau deja comatoși și pe punctul de a muri.

Jacobs, Maurice

Reflections of a General Practitioner.

Majoritatea bolnavilor sunt complet restabiliți însă, după 7 - 10 zile.

Gripa complicată

1. Cele mai frecvente complicații survin la nivelul **aparaturii respirator:**

Crupul gripal și bronșiolita (rare) se întâlnesc, mai ales, în perioada copilăriei.

Pneumonia gripală primară - la persoanele cuprinse în grupa de risc, se instalează la începutul gripei (12-24 de ore). Aspectul este de pneumonie atipică severă, iar prognosticul este rezervat.

Pneumonia bacteriană secundară apare la 4-14 zile de la debut, după o perioadă de ameliorare. Sunt implicați: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* sau bacili gram-negativi.

Pneumonia mixtă viro-bacteriană este mai frecvent întâlnită în cadrul grupei de risc, la bolnavi cu pneumonie virală primară, care se suprainfectează bacterian.

Pneumonia virală localizată poate apărea la persoane anterior sănătoase, ca o continuare a perioadei de stare a gripei comune.

Exacerbarea bolilor pulmonare cronice obstructive.

Anomalii funcționale pulmonare, în absența oricărei manifestări clinice (alterări ale schimburilor gazoase, disfuncții aeriene periferice).

2. Complicații extrapulmonare

Complicațiile cardiace - miocardita și pericardita (relativ rar întâlnite).

Trebuie subliniat riscul real și semnificativ de deces adus de infecția gripală la suferinții cardiaci cronici.

Complicații nervoase: encefalite, meningite, mielite transverse, sindroame Guillain-Barre, nevrite periferice, paralizii de nervi cranieni (în realitate, mai rare decât în alte infecții virale), sindromul Reye (la copii, asociat cu administrarea de acid acetilsalicilic).

Sindromul șocului toxic a fost raportat în ultimele epidemii, fiind posibil datorat modificărilor de colonizare și replicare a stafilococilor toxino-producători de către virusurile gripale A și B.

Miozita și mioglobinuria sunt însoțite de dureri în musculatura membrilor inferioare.

La **gravidă**, gripa evoluează sever, cu un indice de letalitate dublu față de restul populației.

S-au descris efecte malformative ale virusurilor gripale asupra produsului de concepție.

Formele clinice sunt legate de *intensitatea simptomatologiei*: fruste, ușoare, atipice, comune, (hiper-) toxice.

1918 Gripa "spaniolă"	1957 Gripa "asiatică"	1968 Gripa "Hong Kong"
20-40 milioane decese	1-4 milioane decese	1-4 milioane decese
A (H1N1) origine: v. aviari	A (H2N2) orig: v. aviari+uman	A (H3N2) orig: v. aviari+uman

F 9. 36. Pandemiile secolului XX - legătura cu virusurile aviare nu trebuie scăpată din vedere

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - atunci când există date epidemiologice certe, diagnosticul de gripă poate fi pus cu *mare*

probabilitate unui bolnav cu tablou clinic sugestiv. Astfel, când într-un teritoriu s-a stabilit cu certitudine prevalența unui virus gripal A, multe persoane cu boală respiratorie febrilă sau cu febră acută nediferențiată, fără focar infecțios clinic decelabil se pot diagnostica ca având gripa (acuratețe diagnostică de 80-90%).

2. *Date clinice* - sunt sugestive: febra cu debut acut, predominanța suferinței toxice generale (mialgii, cefalee, dureri ale globilor oculari, rahialgii, curbatură) față de componenta respiratorie.

3. Diagnostic etiologic

Teste rapide:

- evidentierea antigenelor virale în secrețiile respiratorii prin metode rapide imunologice (ex. Directigen Flu A+B, Quick Vue Influenza A+B ș.a. cu sensibilitate mai redusă comparativ cu culturile celulare, dar cu o specificitate bună);

- detectarea acizilor nucleici virali prin hibridizare și amplificare PCR.

Utilizarea optimă a testelor rapide rămâne de definit, mai ales în afara izbucnirilor epidemice.

- izolarea virusului prin tehnici de cultură pe linii celulare (rezultate după câteva zile);

- examene serologice: reacția de fixare a complementului (pentru stabilirea tipului), reacția de inhibiție a hemaglutinării (recunoașterea subtîpului circulant), imunodifuzie radială simplă, EIA.

Examele serologice, pe seruri recoltate în perioada acută și în convalescență (la 10- 14 zile de la prima probă) sunt utile, mai ales, pentru diagnosticul retroactiv și pentru studii epidemiologice.

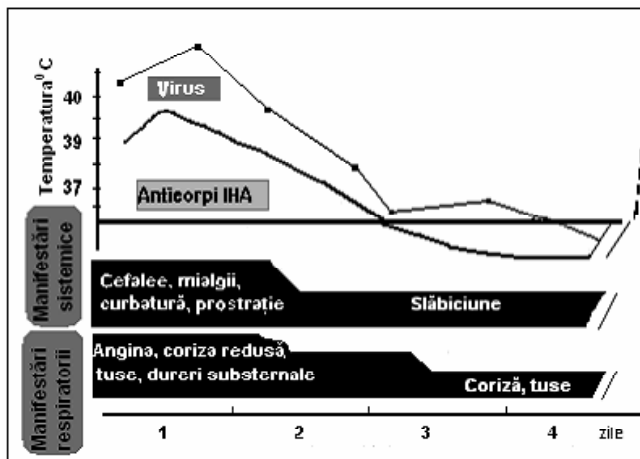
4. *Date de laborator nespecifice*: examenul elementelor din sângele periferic poate fi normal, dar la copil poate apare limfopenie relativă, iar la sugar - o deviație la stânga a formulei leucocitare. VSE este normal sau ușor crescută.

Diagnostic diferențial

În primul rând, trebuie diferențiate celelalte numeroase viroze respiratorii. Diferențierea nu se poate face numai pe baze clinice.

În practică, se abuzează de diagnosticul de "gripă" - pus cu mare ușurință, în afara oricărui context epidemiologic - și de atât de vaga "stare gripală".

Intră deci în discuție: coriza acută (gutturaiul), infecțiile respiratorii virale (produse de VSR, ADV, v. paragripale, reovirusuri, enterovirusuri ș.a.), infecții non-virale: pneumoniile "atipice" produse de *M. pneumoniae*, chlamydii, rickettsii, dar



F 9.37. Prezentarea schematică a evoluției formei comune de gripă



CDC - Interim Pre-pandemic Planning Guidance: Community Strategy for Pandemic Influenza Mitigation in the United States— Early, Targeted, Layered Use of Nonpharmaceutical Interventions, 2007 (www.cdc.gov)

Knobler, S.L et al - The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary National Academies Press (www.nap.edu)

și o serie de boli febrile acute în perioada de invazie, înaintea instalării semnelor majore: rujeola, bruceleza, leptospiroza, meningita etc.

Elemente de comparație	Tip A	Tip B	Tip C
Severitatea bolii	++++	++	+
Rezervor animal	Da	Nu	Nu
Pandemii umane	Da	Nu	Nu
Epidemii umane	Da	Da	Nu (sporadic)
Modificări antigenice	Majore (shift) Minore (drift)	Minore (drift)	Minore (drift)
Genom segmentat	Da	Da	Da
Gp de suprafață	2	2	(1)
Amantadina	Sensibil	Ineficient	Ineficient
Rimantadina	Sensibil	Ineficient	Ineficient
Zanamivir	Sensibil	Sensibil	Ineficient
Oseltamivir	Sensibil	Sensibil	Ineficient

T 9. 4. Caracteristicile generale ale gripei în funcție de tipul de virus

Unele boli infecțioase pot lua o “coloratură gripală”, care induce uneori în eroare și abate diagnosticul, implicând tratamentul adecvat, de la adevarata cauza: tuberculoza, febra tifoida, hepatitele virale, septicemiile.

Prognostic

La persoanele fără tare anterioare, prognosticul gripei simple este favorabil.

La grupele cu risc, gripa poate evolua sever, de aceea se impune, de la început, o supraveghere atentă, chiar în condiții de spitalizare. Prognosticul este de asemenea întunecat de apariția unor complicații, virale sau bacteriene, prin suprainfecție.

Tratament

Tratamentul se va face diferențiat, în funcție de forma clinică a bolii: gripa simplă, gripa complicată și gripa cu potențial evolutiv sever (forme toxice și hipertoxice).

În cazul epidemiilor un accent special se va pune pe identificarea persoanelor care se încadrează în “grupele cu risc”.

Bolnavii cu gripă simplă se izolează și se tratează la domiciliu. Formele complicate sau severe se spitalizează.

Repausul la pat se impune în orice forma clinică și se va extinde un număr suficient de zile și în convalescență (3-5 zile de afebrilitate), dată fiind starea de anergie care rămâne după boală.

Dieta se adaptează febrei și toleranței individuale. În prima parte a bolii se va asigura o alimentație hidro-lacto-zaharat-vegetariană, urmând să fie îmbogățită curând. Nu există restricții pentru anumite alimente.

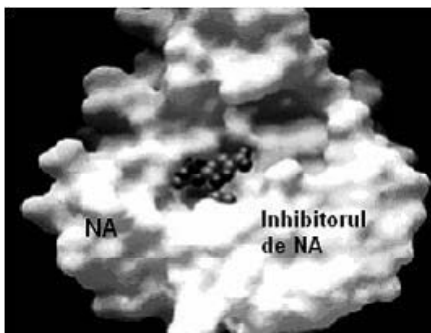
Nu exista tratament specific.

Tratament etiologic: se bazează pe două clase de antivirale:

- Inhibitori de proteină M2 (canal ionic în membrană): amantadina (Symentel, Viregyt) și rimantadina (Flumadine), care acționează numai pe virusul gripal A;

- Inhibitori de neuraminidază: zanamivir (Relenza), oseltamivir (Tamiflu), care acționează pe virusurile gripale A și B.

Nu orice bolnav necesită tratament antiviral, în majoritatea cazurilor fiind vorba de forme comune,



F 9.38. La nivelul “buzunarului de legare” de resturile de ac. sialic al neuramindazei (NA), una dintre cele două glicoproteine majore ale v. gripal, se află reziduurile de aminoacizi înalt conservate la diferitele subtipuri de enzimă. Prin legarea în această zonă, inhibitorii de NA compromit activitatea enzimei, blocând derularea naturală a infecției. (www.bact.wisc.edu)

autolimitate, în care repausul, dieta și tratamentul simptomatic sunt eficiente. Se evită astfel reacțiile secundare ale medicației antivirale și se scad costurile.

Indicațiile tratamentului se referă la:

-toți bolnavii cu gripă complicată cu condiții amenințătoare de viață

-orice persoană cu risc de complicații severe și care este în primele 48 de ore de la debutul gripei

Indicațiile terapeutice și dozele recomandate în funcție de vârstă sunt prezentate în T 9.5.

Observații în legătură cu tratamentul etiologic al gripei:

- Agenții antivirali pot fi folosiți pentru a reduce durata gripei necomplicate;

- Pentru a obține rezultate optime, medicația antivirală trebuie administrată în primele 48 de ore de la debut;

- Niciunul dintre agenții utilizați în prezent nu s-a dovedit eficient în prevenirea complicațiilor severe din gripă;

T 9.5. Tratamentul antiviral în gripă (2005, CDC)

Agent antiviral	Indicații profilactice	Grupa de vârstă (ani)				
		1-6	7-9	10-12	13-64	>64
Amantadina	Gripa A	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	100mgx 2/zi	100mgx2/zi	<100 mg/zi
Rimantadina	Gripa A	Nu	Nu	Nu	100mgx2/zi	100mgx2/zi
Zanamivir	Gripa A și B	Nu	10mgx2/zi	10mgx2/zi	10mgx2/zi	10mgx2/zi
Oseltamivir	Gripa A și B	Doza în funcție de greutate	Doza în funcție de greutate	Doza în funcție de greutate	75 mg/zi	75 mg/zi

- Virusul poate dezvolta rezistență, de aceea tratamentul trebuie întrerupt de îndată ce condiția clinică o permite (de obicei, după 3-5 zile pentru amantadină și rimantadină; 5 zile pentru zanamivir și oseltamivir).

Tratamentul simptomatic rămâne de bază în gripa comună, necomplicată.

Combaterea febrei, mialgiilor și a cefaleei cu acid acetilsalicilic (la copil se evită administrarea de aspirină din cauza riscului apariției unui sindrom Reye), acetaminofen, ibuprofen ș.a.

Tusea uscată, iritativă, supărătoare se combate cu codeină (10-20 mgx4/zi), oxeladine-prometazină (Paxeladine), dextrometorphan. Când tusea devine productivă se folosesc fluidifiante și expectorante: guaiifenesin (Robitusin), bromhexin hidroclicid (Bromhexin, Brofimen). Hidratarea largă rămâne o măsură foarte eficientă, ca și inhalatiile de aburi sau aerosoli.

Tratamentul patogenic devine important în formele toxice de gripă, cu insuficiență circulatorie periferică.

Se administrează hemisuccinat de hidrocortizon în doze de 100-200 mg/zi la adult, repetat la nevoie (la copil 10-20 mg/kg/zi i.v).

În zilele următoare, până la depășirea stării critice, se înlocuiește cu prednison (1-2 mg/kg, în total 3-5 zile).

În formele simple, necomplicate de gripă nu se folosesc antibiotice, care rămân rezervate complicațiilor bacteriene.



Din nefericire, ceea ce este potențial de așteptat de la orice antimicrobian, s-a întâmplat și în cazul inhibitorilor de NA: s-au identificat mutante rezistente și modificările care le însoțesc. Prin expunere în laborator la niveluri progresiv crescute de inhibitor de NA, virusul a dezvoltat mutații de rezistență, care s-au asociat cu o reducere a activității enzimaticе.

Lecție practică: creșterea progresivă a dozei administrate bolnavului trebuie evitată!

Wnag, M.Z. et al - Mechanism by Which Mutations at His274 Alter Sensitivity of Influenza A Virus N1 Neuraminidase to Oseltamivir Carboxylate and Zanamivir *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46, 12, 3809-16

Perioada interpandemică

Stadiul 1

Nu s-au detectat subtipurii noi de v. gripale la om. Un subtip de v. gripal care a cauzat infecție la om poate fi prezent la animale. Dacă este prezent la animale, riscul infecției sau bolii la om este considerat scăzut.

Stadiul 2

Nu s-au detectat subtipurii noi de v. gripale la om. Dar, un subtip de v. gripal animal circulant ridică un risc substanțial pentru om.

Alarmă de pandemie

Stadiul 3

Apare infecția la om cu un nou subtip gripal, dar transmiterea interumană nu s-a raportat (sau, cel mult s-au raportat situații rare de diseminare prin contact strâns)

Stadiul 4

Apar mici aglomerări de cazuri cu transmitere interumană limitată, dar răspândirea bolii este foarte bine localizată, sugerând că virusul nu este încă bine adaptat la om.

Stadiul 5

Apar aglomerări mari de gripă la om, dar transmiterea interumană rămâne încă relativ bine localizată, sugerând că virusul s-a adaptat mai bine la om dar transmisibilitatea rămâne limitată. Etapa aduce un risc pandemic înalt.

Pandemia

Stadiul 6

Transmitere extinsă și susținută a v. gripal în populația generală.

Tratamentul complicațiilor

Laringotraheita acută beneficiază de atmosferă umidificată, inhalatii, comprese umede calde în regiunea anterioară a gâtului, oxigen, la nevoie intubație și ventilație artificială. În cazul administrării de pulverizatii în faringe și laringe de substanțe vasoconstrictoare, trebuie ținut cont că: ameliorarea este tranzitorie, doar clinică, fără îmbunătățirea saturației sanguine cu oxigen, și există riscul apariției efectelor secundare.

În cazul *suprainfecțiilor bacteriene*, până la identificarea germenilor și testarea sensibilității, trebuie instituită antibioticoterapia pe baze raționale, ținând cont de germeni mai frecvent implicați: stafilococ, *H. influenzae*, pneumococ.

Cefotaximul (Claforan) sau o altă cefalosporină de generația a treia, prin spectrul lor, constituie o bună opțiune.

În pneumonia bacteriană secundară se apelează la asocieri de antibiotice: la adult, oxacilină/naftilina cu ampicilină; sau oxacilină cu gentamicină sau o cefalosporină G3. Dacă beta-lactaminele și cefalosporinele nu pot fi folosite, se poate apela, diferențiat de la caz la caz, la vancomicină sau cloramfenicol, mezlocilină/ azlocilină sau la noile betalactamine (tienamicină, aztreonam).

La tratamentul cu antibiotice, în cazul insuficienței respiratorii cronice acutizate se asociază: tratamentul etiologic al afecțiunii de bază, dilatoarele bronșice, fluidifiante ale secrețiilor bronșice, diuretice, tonice cardiace și/sau vasodilatatoare coronariene

Complicațiile neurologice răspund favorabil la corticoterapie.

Lupta în focar : depistarea și izolarea bolnavilor și suspecților; declararea cazurilor (numeric, periodic); supravegherea contactilor (1-5 zile), cu monitorizare strânsă a persoanelor din grupe cu risc; măsuri de igienizare; măsuri pentru creșterea rezistenței nespecifice; imunizări.

Profilaxia gripei la nivel populațional presupune aplicarea sistematică a unui complex de măsuri de supraveghere epidemiologică și virologică și de imunizare a populației.

1. Supravegherea populației se bazează pe: anchete seroepidemiologice pentru cunoașterea fondului imunitar al unor grupe de populație; identificarea grupelor cu risc crescut; monitorizarea semnelor de alarmă, care preced epidemia (creșterea morbidității și mortalității prin boli respiratorii peste nivelul de expectanță; creșterea numărului de acutizări a suferințelor respiratorii cronice; creșterea absenteismului școlar și profesional; creșterea consumului de medicamente „antigripale” ș.a.); educația sanitară specifică și antrenarea întregii comunități în aplicarea măsurilor de prevenție.

2. Imunizarea activă a populației, în primul rând a persoanelor cu risc crescut de îmbolnăvire sau de a face forme severe/complicate de gripă. Produsul vaccinal trebuie să conțină tulpina circulantă, iar imunizarea să se facă înainte de extinderea procesului epidemiologic. Se folosesc produse biologice cu virus viu atenuat sau cu virus omorât, administrate naso-faringian sau injectabil.

3. Chimioprofilaxia (v. T9. 6.) are următoarele indicații:

- personalul care trăiește sau lucrează în instituții unde se îngrijesc persoane cu risc crescut de gripă complicată (în condiții de epidemie). Când este disponibil vaccin antigripal, chimioprofilaxia la personalul medical se face pentru 2 săptămâni după vaccinare. Rezidenții, vaccinați sau nevaccinați, primesc chimioprofilaxie pe toată durata evoluției epidemiei);

- persoanele cu risc crescut de gripă severă complicată dacă există probabilitatea expunerii la alte persoane bolnave. (ex. persoană cu risc crescut contact de familie cu un caz diagnosticat cu gripă, primește chimioprofilaxie timp de 7 zile).

T 9. 6. Chimioprofilaxia gripei umane

Agent antiviral	Indicații profilactice	Grupa de vârstă (ani)				
		1-6	7-9	10-12	13-64	>64
Amantadina	Gripa A	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	100mgx 2/zi	100mgx2/zi	<100 mg/zi
Rimantadina	Gripa A	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	5 mg/kg (max 150 mg), în 2 subdoze	100mgx2/zi	100mgx2/zi	100mgx2/zi
Oseltamivir	Gripa A și B	Nu	Nu	Nu	75 mg/zi	75mg/zi

Alte situații :

Chimioprofilaxia în colectivități unde este confirmată circulația virusului gripal (durează de obicei 6 - 8 săptămâni) : persoane cu risc crescut de forme complicate de gripă și care au contraindicație la vaccinare ; persoane cu risc crescut de forme complicate de gripă foarte recent vaccinate (adulții primesc 2 săptămâni profilaxie, copiii sub 9 ani primesc chimioprofilaxie timp de 6 săptămâni după prima doză și 2 săptămâni după cea de a doua doză, în funcție de schema vaccinală) ; persoanele imunodeprimite (de la care nu așteaptă un răspuns imun satisfăcător postvaccinal).



- Gripa este o boală cauzată de virusurile gripale, care evoluează endemo-epidemic și are potențial pandemic;

- Virusurile gripale, în special tipul A, au o capacitate deosebită de a suferi în timp modificări antigenice (majore și minore), care stau la baza diverselor forme de manifestare a procesului epidemiologic (epidemii, pandemii);

- Incubația este scurtă - câteva ore/zile, iar debutul este brusc cu febră înaltă și cu predominanța suferinței toxice generale (mialgii, cefalee, dureri ale globilor oculari, rahialgii, curbatură) față de componenta respiratorie;

- Complicațiile gripei sunt: respiratorii, neurologice, cardiovasculare (mai ales la persoanele cu antecedente cardiace), prin virus sau prin suprainfecție;

- Unele categorii de populație au susceptibilitate crescută la infecție și tendință la complicații severe: copiii, gravidele, bătrânii, persoanele cu apărare modificată sau cu comorbidități cardiovasculare sau respiratorii;

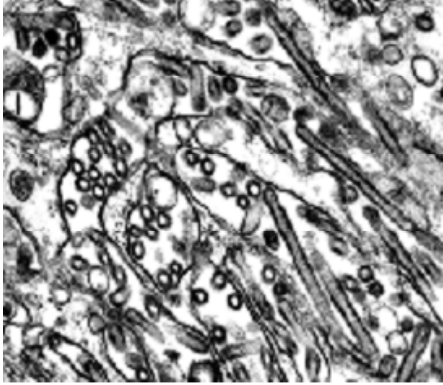


Weboteca gripei

Organizația Mondială a Sănătății
Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR)
European Influenza Surveillance Scheme (EISS)
www.eiss.org/index.cgi
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
www.ecdc.eu.int/index.html
Guvernul SUA - site dedicat gripei umane și aviare
www.pandemicflu.gov/
www.who.int/csr/disease/en/
Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta
www.cdc.gov/flu/avian/
Birdavianflu.com (Asia)
www.birdavianflu.com

- Tratamentul formelor comune este exclusiv simptomatic; formele severe necesită administrare de antivirale (inhibitori M2 și inhibitori de neuraminidază) și corticoterapie.
- Prevenția specifică a gripei se bazează pe vaccinarea anuală a subiecților.

Gripa aviară



F 9.39. Virusul gripal aviar A H5N1 pe culturi de celule MDCK (ME, CDC/C. Goldsmith, J. Katz, S. Zaki)

Virusurile responsabile de gripa aviară pot infecta, rar în prezent, omul, dar se consideră că prin mutații genetice ar putea deveni mai “adaptate” pentru a infecta cu ușurință gazda umană și prin transmitere interumană ar putea declanșa o nouă pandemie devastatoare.

Gripa la păsări

Gripa aviară A poate afecta o varietate mare de păsări domestice (găini, curcani, rațe) și sălbatice (păsări acvatice în primul rând). La păsările domestice, gripa aviară se clasifică în funcție de severitatea bolii, fiind recunoscute două forme: *gripa înalt patogenă* (GIP) și *gripa slab patogenă* (GSP). Virusurile care produc GIP sunt extrem de virulente și realizează o mortalitate apropiată de 100%. Tulpinile cu patogenitate redusă pot deveni în timp înalt patogene. La păsări pot fi întâlnite toate subtipurile de gripă A, dar numai subtipurile H5 și H7 au produs epizootii de GIP.

În toamna anului 2003, a izbucnit o epizootie cu A(H5N1) înalt patogen în fermele de păsări din Asia de Sud-Est, care s-a extins pe întregul continent și, în 2005, a ajuns în Europa. Ariile cu gripă A (H5N1) la păsările domestice sunt: Cambodgia, China, Hong Kong, Indonezia, Japonia, Laos, Malaiezia, Coreea de Sud, Thailanda, Vietnam, Rusia, Kazakhstan, Mongolia, Turcia, Romania, Croația.

Dintre toate subtipurile gripale, în prezent H5N1 produce îngrijorare crescută, deoarece:

- suferă mutații rapide,
- are capacitatea crescută de a dobândi gene noi de la virusuri care infectează alte specii animale,
- produce la om boală severă, cu o rată a mortalității ridicată,
- s-a răspândit rapid în fermele de păsări din Asia, crescând posibilitatea de infectare a omului și porcilor, la care poate apare o reasortare genetică cu apariția unui nou subtip capabil să declanșeze o pandemie.

Gripa aviară la om

Gripa aviară la om diferă din multe puncte de vedere (căi de transmitere, severitatea manifestărilor clinice, patogenia, răspunsul la tratament) de cea produsă de virusurile umane cunoscute.

Etiopatogenie

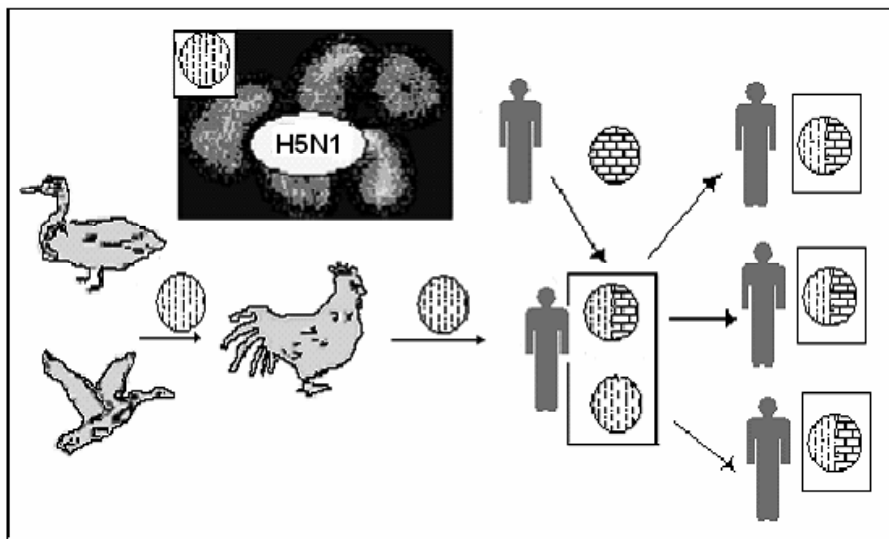
Virusurile gripale aviare sunt similare structural cu virusul gripei umane tip A; caracteristic, hialuronidaza aparține tipurilor H5, H7, H9, iar neuraminidaza aparține tipurilor N1-N9 (mai frecvent N1-N3). Virulența crescută a virusului A (H5N1) este legată de prezența unei HA înalt clivabile, capacității de replicare



F 9.40. Păsările acvatice: rezervor și diseminator de virus

crescute, rezistenței *in vitro* mai mare la inhibiția alfa-TNF și INF, generării mai ample de citokine de către macrofage.

Din 1997, virusul A (H5N1) a evoluat permanent cu schimbarea antigenității și compoziției genice interne, extinderea gazdelor (ex. feline), amplificarea patogenității, creșterea stabilității în mediul extern.



Rezistența virusului în mediu: 24 - 48 ore pe mâini, suprafețe non-poroase; 8 - 12 ore pe haine, hârtie, țesături; în apă la 22°C rezistă până la 4 zile, iar 0°C până la 30 zile. Virusul este distrus în 30 de minute la 60°C și este inactivat de alcool 70% și de substanțe clorigene

Mecanismele de apărare înăscute par să contribuie a patogenia infecției (nivelurile plasmatic de mediatori ai inflamației - IL-6, IL-8, IL1 beta - sunt mult crescute la persoanele decedate vs. supraviețuitori)

La supraviețuitori, se detectează răspunsuri imune umorale specifice la 10-14 zile de la debutul bolii.

Epidemiologie

În anul 1997, CDC a înregistrat primul caz de gripă aviară la om, în Hong Kong. Până în 17 noiembrie 2005, OMS a recunoscut oficial 130 de cazuri de gripă A(H5N1) la om, raportate din Vietnam, Thailanda, Cambodgia, Indonezia și China.

Sursa de infecție: păsările domestice (găini, rațe, curcani) și foarte probabil, însă în mai mică măsură, și omul infectat.

Transmiterea se face prin inhalarea de picături sau nuclei de picătură infectante, prin contact direct și indirect prin obiecte contaminate cu autoinoculare în tractul respirator superior sau mucoasa conjunctivală. Transmiterea de la animale la om: contact direct cu păsări infectate, în special rațe cu infecții asimptomatice.

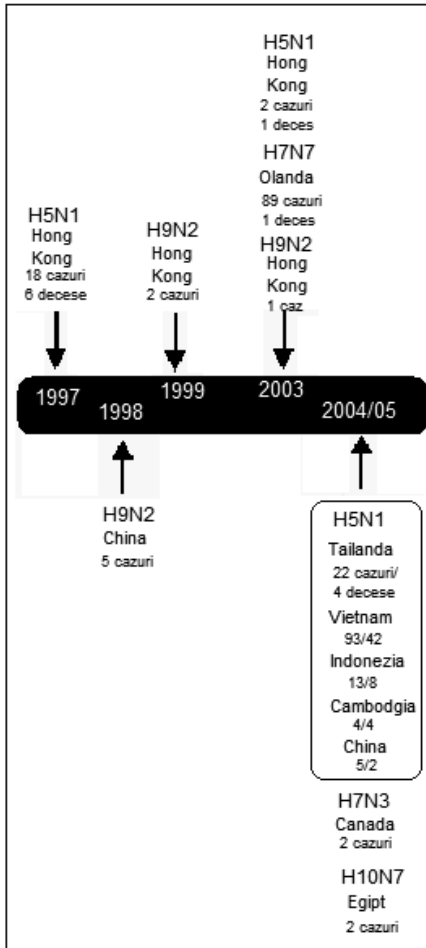
Nu există un risc semnificativ asociat cu consumul sau prepararea produselor de pasăre.

F 9. 41. Posibilități de rearanjare genetică a virusurilor aviare - implicații epidemiologie majore



pune de-un chat!

Discutați dacă România prezintă un risc mai mare de pandemie aviară comparativ cu alte țări din Europa Centrală.



F 9. 42. Cronologia infecțiilor umane documentate cu virusuri aviare în perioada 1997-2005 (cazuri sporadice, ușoare au fost raportate și înainte de 1997) OMS, Geneva, 2005

F 9.43. În toamna anului 2005, călătorele adus H5N1 și în Delta Dunării, eveniment cu larg răsădit național și internațional



Transmiterea interumană este sugerată de existența unor focare familiale și de un caz de transmitere de la copil la mamă. În unele regiuni (ex. nordul Vietnamului) tulpinile circulante local par să se fi adaptat la om. Riscul de transmitere nozocomială la personalul medical este redus

Contagiozitate : scăzută, nu s-au semnalat cazuri de contagiune interumană la mai mult de o persoană.

Receptivitate: generală. *Imunitate postinfecțioasă*: nu se cunoaște.

Manifestările procesului epidemiologic: în prezent cazuri izolate sau mici focare familiale; se consideră că, prin mutații succesive, virusul gripal ar putea fi răspunzător de viitoarea pandemie de gripă. Ipoteza se bazează pe faptul că, atât virusul uman, cât și cel aviari au o gazdă comună (porcul), la nivelul căreia pot schimba material genetic. De asemenea, întâlnirea virusurilor aviare și umane la om pot permite rearanjări genetice, care să conducă la apariția unor subtipurii virale noi.

Tipul H5N1 suferă rapid mutații comparativ cu celelalte tipuri și poate achiziționa material genetic de la alte tulpini virale

Grupe de risc: persoane ce lucrează în zootehnie (crescători de păsări, veterinari).

Manifestări clinice

Incubația: 2 - 5 zile (chiar mai lungă, de 8 - 17 zile).

Debut cu febră > 38° C și fenomene de tip gripal (indispoziție, cefalee, mialgii, dureri faringiene) cu afectarea căilor respiratorii inferioare (dispnee, tahipnee, raluri inspiratorii). La unele cazuri, expectorația poate fi sanguinolentă. Diareea apoasă poate preceda cu până la o săptămână fenomenele respiratorii. Bolnavii mai pot prezenta: vărsături, dureri abdominale, dureri toracice, epistaxis, gingivoragii.

Modificările radiologice pulmonare apar la 3 - 7 zile de la debutul febrei și constau în infiltrate focale unice sau multiple, difuze; infiltrate interstițiale; condensări segmentale sau lobulare.

Febra durează între 2 și 8 zile.

Convalescența (1 - 3 săptămâni) este însoțită de tuse, indispoziție, astenie.

Complicații: sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență multiorganică cu afectare renală și cardiacă (dilație cardiacă, tahicardie supraventriculară), hemoragii pulmonare, pneumotorax, sindrom Reye, sepsis fără bacteriemie dovedită, suprainfecții bacteriene, encefalită, miozită și mioglobinurie.

Rata mortalității este ridicată (33-100%)

Diagnostic

1. Date epidemiologice: noțiunea de contact cu persoane sau păsări bolnave; existența epizootiei gripale la păsările domestice din zonă.

Situațiile care pot pune o persoană în risc de infecție cu virus A(H5N1) în zone în care s-au identificat îmbolnăviri la om sau animale presupun, cu 7 -14 zile anterior debutului clinic: contact (sub 1 m) cu păsări domestice sau sălbatice, vii sau moarte; expunere în spații închise în care sunt (sau au fost în ultimele 6 luni) îngrijite păsări domestice, contact neprotejat (sub 1 m) cu o persoană confirmată/suspectă de gripă A(H5N1);

contact neprotejat cu o persoană cu suferință respiratorie de cauză neprecizată, cu evoluție ulterioară spre pneumonie sau deces; expunere profesională.

2. *Date clinice*: debut febril, simptome de tip gripal și afectare pulmonară precoce

3. *Date de laborator nespecifice*: leucopenie cu limfopenie, trombocitopenie moderată, creșterea aminotransferazelor

4. *Diagnosticul etiologic* se bazează pe detectarea antigenelor virale prin imunofluorescență, cultivarea virusului pe linii celulare și detectarea ARN-ului viral prin PCR.

Spre deosebire de gripa umană, în cea produsă de A (H5N1) există titruri virale mai mari în faringe decât în nas, de unde utilitatea diagnostică mai mare a exudatului faringian în investigațiile virusologice.

Tratament

Cazurile severe se internează în secții de terapie intensivă, majoritatea bolnavilor necesitând suport ventilator și îngrijiri susținute pentru insuficiența multiorganică și hipotensiune arterială.

Etiologic, clasa inhibitorilor de neuraminidază (oseltamivir, zanamivir) este activă contra virusului gripal aviar (s-au raportat însă și tulpini rezistente la oseltamivir). Inhibitorii M2 (amantadina și rimantadina) nu sunt eficace.

Patogenic: corticosteroizii au fost utilizați frecvent la pacienții cu gripă A (H5N1) cu rezultate contradictorii.

Prevenție

Măsuri standard de control a diseminării GIP în rândul păsărilor domestice: carantinarea fermelor afectate și sacrificarea păsărilor infectate și a celor potențial expuse.

Călătoriile în zonele afectate de gripă aviară la păsări nu sunt interzise, dar călătorii sunt sfătuiți să evite vizitele în fermele de profil și în piețele de păsări, ca și consumul de carne și ouă insuficient preparate termic.

Se interzice importul de carne de pasăre din țările care au semnalat cazuri de gripă aviară

În unitățile de îngrijire a bolnavilor cu gripă aviară se aplică măsurile standard de protecție combinate cu măsuri față de transmiterea prin contact, prin picături respiratorii și aerogenă. Măsurile se aplică minim 7 zile de afebrilitate în cazul pacienților adulți, și minim 21 de zile pentru copiii sub 12 ani (la care portajul virusului este prelungit).

În 2005, s-a realizat un vaccin anti A(H5N1) eficient în condițiile administrării de doze mari de antigen, ceea ce crează probleme mari de producere industrială.

Deși vaccinarea uzuală antigripală nu protejează contra variantei aviare, ea trebuie aplicată sistematic populației din zonele afectate de gripă aviară și personalului de îngrijire a bolnavilor (în încercarea de a preveni întâlnirea celor două subtipurii în gazda umană și emergența unui subtip nou).



- Gripa aviară, în prezent, produce rareori infecții la om;
- Există argumente în favoarea unei iminente mutații a virusului aviar, care îl va face mai "adaptat"




**Ceasul pandemiei ticăie,
numai că noi nu știm ce oră este!**

E. Marcuse, National Vaccine
Advisory Committee

**Suntem îngrijorați pentru că, ceea ce se
întâmplă în Asia în prezent cu gripa aviară, este
o bombă cu ceas care ticăie!**

J. L. Gerberding, director CDC

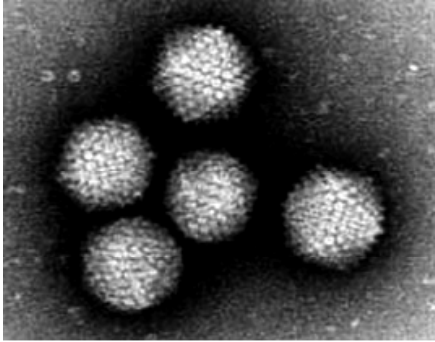


 Care sunt semnele timpurii ale
gripei aviare la păsările de curte ?

(răspuns la pg. 73)

pentru gazda umană, ceea ce ar putea declanșa o nouă pandemie;

- Cel mai agresiv tip este H5N1;
- Inhibitorii de neuraminidază sunt activi contra virusului gripal aviari;
- Vaccinarea antigripală nu protejează contra variantei aviare.



F 9.44. Adenovirusuri- peste 45 de serotipuri imunologic distincte
(ME, CDC/Dr. G. William Gary, Jr.)

Infecții cu adenovirusuri

Etiologie

Adenovirusurile (ADV) implicate în patologia umană fac parte din genul Mastadenovirus. Cele 47 de serotipuri imunologic distincte se clasifică pe baza proprietăților lor în subgrupe (A-F).

ADV are un genom format din ADN d.c. și 2-4 proteine interne. Capsomerele capsidului, pentoni sau hexoni, fiecare cu câte o prelungire externă (fibra), sunt dispuse după o simetrie icosaedrică (F 9.45.). Virusul este lipsit de înveliș.

Structura antigenică este complexă: *antigen hexonic* (componentă antigenică comună tuturor ADV mamiferelor); *antigenul asociat fibrelor virale* (inductor de anticorpi neutralizanți), *antigene minore* asociate pentonilor. ADV cultivă pe celulele epiteliale de origine umană, culturi diploide sau primare de rinichi de embrion uman sau pe linii continue HeLa. Tipurile enterale, 40-41, cer condiții speciale de cultivare.

Efectul citopatic direct (aparitia de celule rotunde, aglomerate, asemănător unui ciorchine de strugure) este observat la toate tipurile de celule, fiind consecința opririi de către ADV a sintezei de ADN, ARN, proteine.

Virusurile pot fi izolate din numeroase țesuturi și fluide ale organismului gazdei (faringe, sânge, plămân, pleură, lichid pleural, ficat, epiteliul intestinal, ganglionii limfatici, lcr, creier, țesut renal, urină, fecale).

ADV sunt neobișnuit de *stabile la agenți fizici și chimici*. Sunt rezistente la alcool, detergenți, clorhexidin, dar nu și la hipoclorit de sodiu 1% ADV au *supraviețuire remarcabilă* în mediul extern. Sunt distruse prin autoclavare, tratare termică timp de 30 de minute la 56° C, dar *rezistă la temperatura camerei cca. 2 săptămâni*.

Patogenie

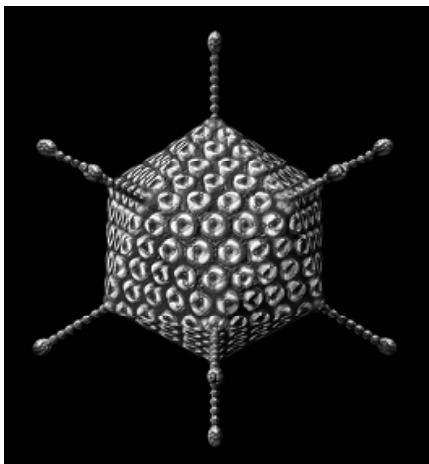
ADV dezvoltă 3 tipuri de interacțiuni cu gazda umană:

1. **Infecție litică**, în care virusul parcurge întreg ciclul replicativ în interiorul celulelor epiteliale, care, în final, vor fi distruse;
2. **Infecție latentă** sau **cronică**, în primul rând, a celulelor limfatice (din amigdale, de ex.); este distrus un număr redus de celule, care sunt rapid înlocuite prin multiplicarea celulelor neinfectate; sunt implicate grupele B și C;
3. **Transformarea oncogenă** a celulelor gazdei, în urma integrării genomului viral în genomul celulei gazdă; sunt implicate numai grupele A și B

În plus, ADV au *capacitatea de a hibrida cu alte virusuri*, dar consecințele practice ale acestora pentru om nu sunt cunoscute exact.

În **infecțiile respiratorii**, virusul se propagă din aproape în aproape spre segmentele inferioare ale tractului respirator sau poate ajunge aici în urma unei viremii.

Infecțiile gastrointestinale, care însoțesc adesea infecțiile respiratorii, se produc prin înghițirea virusurilor și se pot izola



F 9. 45. Adenovirus, imagine generată de calculator. Se observă capsomerele capsidului, pentoni sau hexoni, fiecare cu câte o prelungire externă (fibra), dispuse după o simetrie icosaedrică.
(www.grandarts.com)

din materiile fecale. Tipurile enterale (40,41) infectează celulele epiteliale intestinale. Faptul că ADV pot invada torentul circulator este susținut de apariția exantemelor și de izolarea lor din diverse organe.

Chiar la începutul infecției, când virusul se află în nasofaringe, se produce un transsudat proteic din ser în tractul respirator și o producție locală de IgA secretorii.

După aproximativ o săptămână apar anticorpi serici neutralizanți, inhibitori ai hemaglutinării și fixatori de complement.

Elemente de epidemiologie

ADV sunt larg răspândite în toată lumea, realizând o gamă largă de manifestări clinice. Ar realiza în medie până la 15% din infecțiile respiratorii extraspitalicești, comunitare. Epidemiile sunt, în general, limitate la anumite categorii și situații de risc: colectivitățile de copii (centre de ocrotire, școli, colonii de vacanță) și militarii din cazarmă. *Sursele de infecție* sunt reprezentate de bolnavi, cu suferințe acute sau cronice, și de purtători aparent sănătoși. *Transmiterea* se face aerogen, dar este posibilă și pe cale fecal orală. În apariția unor infecții nosocomiale au fost incriminate instrumentarul medico-chirurgical contaminat sau mâinile personalului, ca și transplantul de organe.

Receptivitatea este generală și universală. Majoritatea nou-născuților primesc pasiv anticorpi materni, care îi protejează în primele 6 luni de viață. Incidența maximă a infecțiilor este între 6 luni și 5 ani. Un al doilea vârf a fost descris la începutul stagiului militar, în primele luni de instrucție, când apar corize, angine febrile, bronșite și pneumonii. După infecția acută, *imunitatea este specifică de tip*.

Manifestări clinice

ADV au fost implicate în etiologia a numeroase suferințe clinice (oculare, tegumentare, genito-urinare, digestive, cardiace, neurologice), puține dintre ele fiind însă caracteristice.

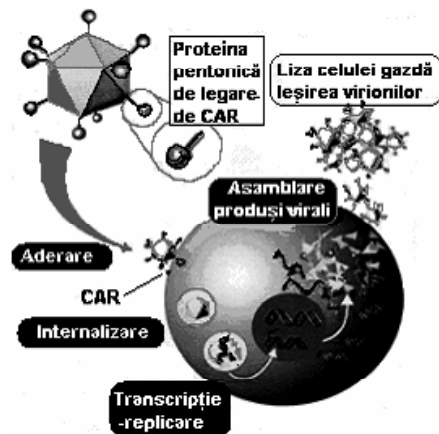
Infecții respiratorii

ADV realizează sub 5% din infecțiile respiratorii acute la adult și până la 25% la copil. *Majoritatea infecțiilor cu ADV sunt asimptomatice*. Sunt implicate în primul rând serotipurile 1-7, 11, 18, 21, 31, 35.

Angina adenovirală are adeseori un caracter exudativ extensiv, se însoțește de febră, adenopatii laterocervicale, iar la copil de dureri abdominale. Reprezintă 25% din anginele cu exudat la copil, punând probleme de diagnostic diferențial cu angina streptococică.

Boala respiratorie acută a fost descrisă la tinerii recruți. După o incubatie de 5-7 zile, debutul este brusc, cu febră 39-39,5° C, odinofagie, tuse neproductivă, tenace, supărătoare, care se poate organiza în accese paroxistice. Bolnavii prezintă frisoane, stare de disconfort general, cefalee, mialgii, dureri abdominale. Se notează conjunctivită, rinoree, adenopatie latero-cervicală. Peste jumătate dintre bolnavi poate prezenta wheezing și alte semne de obstrucție a căilor respiratorii inferioare.

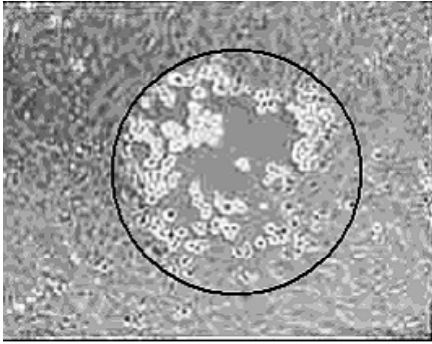
Inițial, este prezentă leucocitoză cu neutrofilie; VSH poate fi normală sau accelerată (55 mm/1 h).



F 9.46. Ciclul replicativ intracelular al adenovirusurilor
(după www.theses.ulaval.ca)



F 9.47. Multe din infecțiile respiratorii adenovirale se însoțesc de afectare conjunctivală (aafp, 98)



F 9.48. Efectul citopatogen dezvoltat de adenovirus într-o cultură de celule (aici, A549, linii celulare continue de carcinom uman) este utilizat pentru diagnosticul infecției.

În cazul recoltării produsului patologic în primele 1-3 zile de la debutul clinic, ECP se dezvoltă în cca o săptămână.
(apud Univ Pittsburgh Medical Center microbiology.upmc.com)



F 9.49. Testele imunoenzimatic (EIA) permit detectarea antigenului ADV în diverse probe biologice într-un interval scurt de timp.

Necesită prezența unor cantități mari de antigene virale (i.e. recoltare în primele zile de boală).

În general, evoluția este autolimitată, scurtă.

Laringotraheita acută are o evoluție ușoară și se poate reduce doar la o tuse lătrătoare.

Bronșiolita acută, în schimb, are o evoluție severă, adesea fatală. La supraviețuitori pot rămâne sechele pulmonare sau poate să se dezvolte o boală cronică.

Pneumonia afectează în primul rând copilul între 3-18 luni, având o incidență mai redusă comparativ cu VSR sau VPG3, dar o evoluție mai severă. Pot rămâne sechele: bronșiectazii, bronșiolită obliterantă, plămân hiperlucent unilateral

Sindromul pertusiform apare sub vârsta de 3 ani. Debutul este insidios, ca o coriză acută. Tusea se accentuează progresiv și în decurs de 1-2 săptămâni devine paroxistică. Există o producție crescută de mucus. Bolnavii prezintă leucocitoză, uneori marcată ($> 25\,000/\text{mm}^3$), cu limfocitoză, și trombocitoză. Radiologic apare aspect de bronșiolită sau de pneumonie interstițială. Vindecarea se produce în 4-10 săptămâni.

Bronșiolita obliterantă cronică este o bronșiolită necrotizantă severă; vindecarea este urmată de fibroze pulmonare și de obliterarea căilor aeriene mici.

Febra faringo-conjunctivală apare după o incubatie de 6-9 zile și se caracterizează prin angină, conjunctivită și febră. *Conjunctivita* poate interesa unul sau ambii ochi, dar corneea este rareori afectată. *Amigdalele* sunt hiperemiate, adesea cu **depozite pultacee**. Este prezentă *adenopatia latero-cervicală*. Mai rar se asociază diaree, coriză, otită medie. Boala apare sporadic sau poate produce mici epidemii în familii sau grupuri restrânse, dar mai ales în campusurile de vară din jurul bazinelor de înot sau a micilor lacuri. A fost asociată cu înotul în bazinele incorect clorinate.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - situații epidemice sau situații speciale (înot în bazine neclorinate);

2. *Date clinice* - etiologia poate fi sugestivă în unele manifestări (ex. febra adeno-faringo-conjunctivală, kerato-conjunctivita epidemică), dar în majoritatea cazurilor este imposibil să se tragă vreo concluzie etiologică numai pe baza examenului clinic;

3. *Diagnostic etiologic* : izolarea virusului pe culturi de celule; evidențierea antigenelor virale prin imuno-fluorescență; examene serologice dinamice (RFC, IHA, RN, ELISA, IF indirectă) - utile în primul rând studiilor și supravegheerii epidemiologice.

Diagnosticul diferențial se face de la situație la situație cu boli apropiate ca manifestări.

În angine, laringite, bronșite, bronșiolite, pneumonii produse de ADV febra atinge valori mai ridicate decât în cazul infecțiilor cu VSR sau paragripale, dar asemănătoare cu cele din gripa A și B, și este mai prelungită, ca în infecțiile bacteriene.

Anginele trebuie diferențiate de infecțiile cu streptococ beta-hemolitic grup A, virus Epstein-Barr, v. paragripale, v. gripale, enterovirusuri.

Pneumoniile se diferențiază de alte etiologii virale, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* etc.

Tratament

Tratamentul se bazează pe măsuri igienico-dietetice, medicația simptomatică și patogenetică.

Nu există tratament etiologic eficient. Ribavirina și alte substanțe antivirale au dat unele rezultate *in vitro* și chiar la bolnavi. Antibioticele sunt inutile în formele necomplicate, fiind indicate numai în cazul unor suprainfecții bacteriene.

Lupta în focar

Izolarea bolnavilor acută (cca. 10 zile); triaj zilnic în colectivități; raportare numerică; anchetă epidemiologică în cazul apariției unei izbucniri epidemice.

Profilaxie

Măsuri generale, nespecifice de limitare a transmiterii aeriene sau digestive în colectivitățile cu risc crescut; dezinfecție curentă în spitale; dezinfecția corectă a bazinelor de înot; educație sanitară.

În unele țări, se recomandă vaccinarea recruților cu un produs biologic conținând tulpinii vii atenuate (4,7, 21), ca și a sugarilor din colectivități în iminență unei epidemii.

! - Adenovirusurile (ADV) sunt larg răspândite în toată lumea, realizând o gamă foarte largă de manifestări clinice (oculare, tegumentare, genito-urinare, digestive, cardiace, neurologice), puține dintre ele fiind însă caracteristice;

- ADV realizează sub 5% din infecțiile respiratorii acute la adult și 25% la copil. Sunt implicate în primul rând serotipurile 1-7, 11, 18, 21, 31, 35;

- Majoritatea infecțiilor cu ADV sunt asimptomatice;

- Angina acută, laringita, traheita, bronșita, pneumonia adenovirale sunt similare și indistinctibile clinic de alte etiologii virale;

- ADV mai produc: boală respiratorie febrilă (a recruților), sindroame pertusifforme, bronșiolită obliterantă cronică, febră faringo-conjunctivală;

- În absența unui agent antiviral eficient, tratamentul este simptomatic și patogenic;

- În unele țări se practică vaccinarea (față de un număr limitat de tipuri) la grupe cu risc: recruți, sugari din colectivități, în situații de risc epidemic.

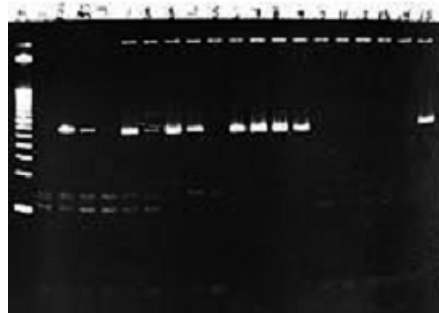
Infecții cu virusuri paragripale

Virusurile paragripale sunt deosebit de importante în patologia copilului mic, fiind cei mai frecvenți agenți ai *crupului viral*, și se situează pe locul doi, după VSR, în etiologia *infecțiilor respiratorii joase* la această vârstă. Spectrul clinic al acestor infecții este însă mult mai larg.

La adult, cel mai adesea, este vorba de reinfecții, cu tablou clinic de infecție a căilor respiratorii superioare.

Etiologie

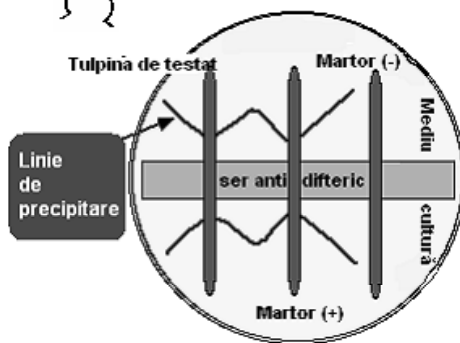
Virusurile paragripale (VPG) sunt formate din nucleocapsidă, care conține un ARN monocatenar și un înveliș extern lipidic bistratificat, cu proiecții exterioare de *hemaglutinină*,



F 9. 50. PCR este tot mai utilizat pentru amplificarea secvențelor specifice ADN-ului viral din probele clinice, urmată de identificarea prin electroforeză în gel (aici). (apud Univ Pittsburgh Medical Center microbiology. upmc.com)



Răspuns la întrebarea de la pg.9.19.

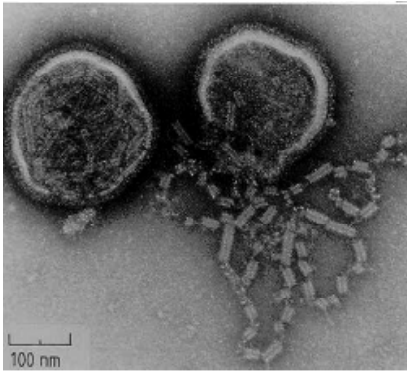


Testul Elek

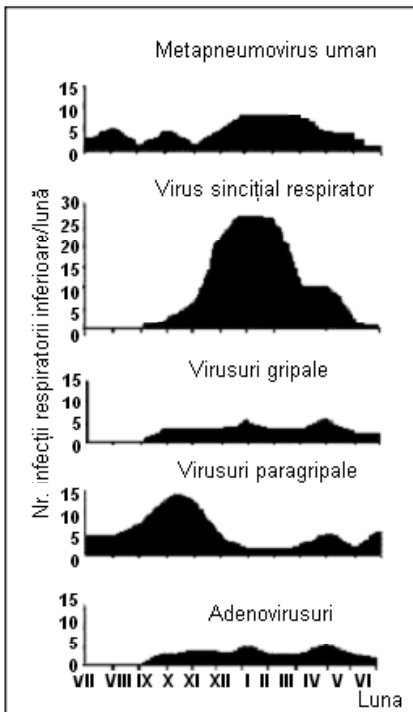
Se impregnează cu ser antidiferic o bandă de hârtie de filtru sterilă și se plasează pe suprafața mediului de cultură, inoculat abundant de-a lungul unei linii perpendiculare pe bandă.

Se lăsa la incubat 24 de ore.

Dacă tulpina izolată la Px este toxigenă, se formează o linie de precipitare antigen-anticorp vizibilă cu ochiul liber (similar matorului pozitiv cunoscut).



F 9. 51. Virus paragripal 1 - un virion intact și un altul dezintegrat cu eliberare de fragmente de nucleocapsidă
 . (Wellcome Res. Lab., Beckenham)



F 9. 52. Distribuția lunară a cazurilor de infecții respiratorii inferioare virale

iar unii membri au și *neuraminidază* (cele 2 structuri sunt cuprinse într-o unitate comună HN); *glicoproteina F* (responsabilă de pătrunderea intracelulară, fuziune și hemoliză). *Proteina matriceală M*, codificată de virus, se asociază cu suprafața internă a membranei celulare, unde acționează cu glicoproteinele. Servesc ca loc de recunoaștere pentru nucleocapsidă în procesul de asamblare a virionilor progeți. Hemaglutinează eritrocitele umane din grupa 0.

Cresc pe culturi de țesut renal de maimuță, cu hemadsorbție, sau uman.

VPG se pot diferenția în 4 tipuri antigenice pe baza antigenelor F și hemaglutinante. Acestea prezintă unele deosebiri sub aspectul citopatogenității și a manifestărilor clinice. Membrii familiei sunt stabili antigenic (i.e. nu prezintă variații).

Paramyxoviridele sunt citolitice în general, dar cu infecție persistentă. Ele produc incluzii eozinofile în citoplasmă, sinciții și realizează hemadsorbție.

VPG sunt sensibile la eter și pH acid. Se acceptă că, peste 10% din virusurile paragripale aerosolizate rezistă peste o oră în atmosfera umedă.

Patogenie

Patogenitatea acestor virusuri pentru om este deosebit de exprimată la vârsta copilăriei, mai ales în prima parte a acesteia.

Patogenia este asemănătoare cu cea a virusurilor gripale.

Virusul pătrunde la nivelul mucoasei naso-orofaringiană sau numai nasală. În general, boala se limitează la tractul respirator.

Multiplicarea locală, în mucoasa respiratorie, s-a dovedit a fi suficientă pentru producerea bolii. Viremia, deși descrisă ocazional, atât în infecții cât și în reinfecții, rămâne o raritate.

VPG se replică mai lent decât cele gripale și nu perturbă grav activitatea celulei gazdă. Se produc fuziuni celulare cu apariția unor celule gigante multinucleate cu aspect de sincițiu. Sub aspect histopatologic, leziunile produse sunt indistinctibile de cele realizate de alte virusuri respiratorii.

Răspunsul imun umoral se bazează pe apariția de anticorpi IgG, IgM și IgA, ultimii fiind predominanți.

În procesul de vindecare a fost dovedit că intervin interferonul și IgAs locale. Reinfectia apare la luni sau ani de zile de la infecția primară la persoane care au deja anticorpi în urma unor infecții anterioare și realizează forme ușoare de infecții respiratorii.

La bolnavii cu determinări subglotice s-a descris un defect în funcția limfocitelor Ts.

Epidemiologie

În mod obișnuit, virusurile PG1 și PG2 realizează epidemii de toamnă, în timp ce tipul 3 evoluează endemic. *Sursa de infecție* o reprezintă bolnavii sau persoanele cu infecții asimptomatice. Starea de portaj este scurtă, deși în cazul infecției cu VPG3 aceasta se poate prelungi. *Transmiterea* se face prin intermediul picăturilor Flügge, fără ca difuziunea să se producă pe arii sau la distanțe mari. Infecția se mai poate transmite prin intermediul mâinii contaminate cu secreții și autoinoculare. *Receptivitatea* este generală și universală, dar primoinfecția cu VPG1 și VPG3 apar aproape exclusiv sub vârsta de 5 ani.

Frecvența crescută a acestor infecții la copil, precum și incidența crescută a reinfecțiilor susțin ideea unei difuziuni rapide și a unei doze infectante reduse. *Imunitatea* este de scurtă durată și specifică de tip.

Manifestări clinice

Spectrul infecțiilor cu virusuri paragripale este larg, de la *infecții inaparente* la forme clinice grave, crup și bronșiolite, cu potențial mortal.

Forma clinică cel mai des întâlnită este răceala comună (*coriza acută*), imposibil de distins de cea indusă de alte virusuri.

VPG 3 poate fi însă implicat și în infecții mai severe, fiind incriminat în etiologia unor *pneumonii și bronșiolite* severe (7 -18%).

Tipul 1 realizează 40% din *crupurile* virale ale copilului.

Tipul 4 (A, B) este mai puțin studiat, dar se admite că în general realizează infecții respiratorii ușoare.

Incubația variază între 2 și 6 zile.

Rinitele și rinofaringitele nu au nimic caracteristic pentru această etiologie și au o evoluție autolimitată.

Crupul este o formă severă de manifestare a infecției cu VPG. De la laringe, infecția poate coborî spre trahee și bronșii. Cel mai adesea, tabloul este dramatic, sever și impune spitalizarea de urgență.

În general, crupul este influențat slab/moderat de tratament, iar suprainfecțiile bacteriene sunt posibile și întunecă prognosticul (*H. influenzae*, stafilococ).

Bronșita evoluează mai sever la sugar și, în general, nu pune probleme la copilul mai mare.

Bronșiolita acută, apanaj al vârstei mici, sub 2 ani, este întotdeauna severă, având un prognostic rezervat. În anturajul familial al copilului există adesea cazuri de infecții respiratorii ușoare. Prodromul este discret, scurt, adesea nesesizat de aparținători și se instalează brusc febră înaltă, starea generală se alterează rapid, apar tuse și dispnee. Evoluția este spre agravare, cu accentuarea polipneei și dispneei. Tusea devine chinuitoare, mizerabilă, febra depășește 40° C. Bolnavul are un aspect toxic, prezintă cianoză și tahicardie.

La examenul aparatului respirator se notează hipersonoritate pulmonară, prezența ralurilor subcrepitante și crepitante.

Tabloul clinic este greu de distins de cel indus de VSR, de departe agentul principal al bronșiolitei acute.

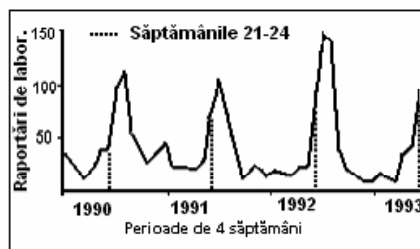
La adult, infecția cu VPG poate produce *angine, faringite și rinofaringite acute* cu evoluție ușoară, *bronșite și traheobronșite*, de asemenea cu evoluție ușoară în absența unor suferințe respiratorii cronice sau a unor factori agravanți.

Atât la copil cât și la adult, infecția se poate asocia cu stări febrile ușoare sau de tip gripal, fără focar clinic infecțios.

Diagnostic

1. *Datele epidemiologice* cel mai adesea lipsesc sau nu au consistența necesară susținerii unui diagnostic etiologic în afara unor epidemii declarate (situație de excepție).

2. Nu există *date clinice* patognomice pentru infecția cu VPG. Cel mai adesea se pune diagnosticul clinic și se

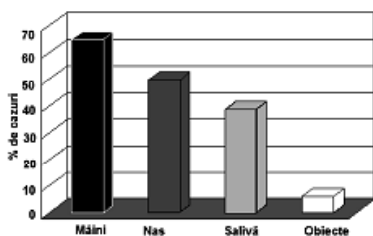


F 9.53. Sezonalitatea infecțiilor paragripale: incidența v. paragripal 3 începe să crească în aprilie atingând vârful maxim în iunie, pentru a ajunge aproape la zero în septembrie. Serotipurile 1 și 2 au incidența maximă toamna .(după un raport CDR)

T 9.7. Epidemiologia manifestărilor clinice majore ale diverselor serotipuri de virusuri paragripale

Tip	Manifestări clinice comune	Vârsta	Sezon
1	Coriza ac. Crup S. pertusiform	>1 an	Toamna
2	Coriza ac. Crup S. pertusiform	> 1 an	Toamna
3	Pneumonii Bronșiolite S. pertusiform	< 6 luni	Primăvara Vara
4	Coriza ac. Pneumonii Bronșiolite S. pertusiform	<1 an	Sporadic

Lindquist, S. W., Demmler, G. J. - Parainfluenza Virus: The Chameleon of Medicine *Infect Med* 1998, 15(11), 778-86



F 9.54. Izolarea rinovirusului la persoanele cu coriză: portajul pe mâini la peste 60% dintre bolnavi.

Gwaltney, J. M., Moskalski, P.B. et al. - Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann. Int. Med* 1978, 88, 463-67



F 9.55. Spălatul riguros pe mâini constituie un mijloc eficient de limitare a transmiterii diverselor virusuri respiratorii (prevenirea contaminării mediului și a autoinoculării).

sugerează etiologia posibil virală.

3. *Diagnostic etiologic* (nu este de uz curent în practică): izolarea virusului pe culturi de linii celulare (nu apare efect citopatogen; se demonstrează fenomenul de hemadsorbție sau inhibiția hemaglutinării); detectarea antigenului viral în secrețiile nasofaringiene prin imunofluorescență; reacții serologice - oferă rezultate tardive; răspunsul în anticorpi este inegal.

4. *Date nespecifice de laborator*: leucopenie cu limfocitoză, VSE normală.

Diagnostic diferențial:

Crupul poate fi produs ocazional de v. gripal și VSR. Crupul viral trebuie deosebit de epiglotita produsă de *H. influenzae* tip B, deosebit de severă, cu prognostic rezervat, dar beneficiind de tratament etiologic.

Crupul difteric este rar întâlnit astăzi, dar trebuie avut în vedere în fața unui bolnav febril, cu aspect toxic, cu amigdale hipertrofiate și acoperite cu depozite membranoase.

Sunt excepționale crupurile gripale sau rujeolice.

În cazul *bronșiolitei*, *bronșitei* sau *pneumoniei* trebuie luate în discuție alte etiologii virale, la copil, în primul rând, VSR. La copilul mic, în cazul infecțiilor respiratorii joase, intră în discuție infecțiile cu *C. trachomatis*, iar la copilul mai mare, cele cu *M. pneumoniae*.

Tratament

Nu există tratament specific sau etiologic. *Măsurile igienico-dietetice și combaterea simptomelor supărătoare* pentru bolnav sunt similare celorlalte viroze respiratorii. În laringotraheobronșitele obstruante severe, se administrează aerosoli cu epinefrină racemică și/sau dexametazonă în doze mari.

Lupta în focar

Formele ușoare (majoritatea) se izolează și tratează la domiciliu. În spitale, se aplică măsuri de protecție a copiilor mici de cazurile cu infecție paragripală și măsuri curente de dezinfecție, inclusiv a mâinilor personalului de îngrijire.

Profilaxie

Măsuri generale cu caracter nespecific. Nu există disponibil vaccin anti-paragripal.



- Virusurile paragripale (4 tipuri antigenice) au în structură ARNmc, hemaglutinină și neuraminidază, și acționează patogen similar virusurilor gripale;

- Virusurile PG1 și PG2 realizează epidemii de toamnă, în timp ce tipul 3 evoluează endemic. Sursa de infecție o reprezintă bolnavii sau persoanele cu infecții asimptomatice;

- VPG sunt importante în patologia copilului mic, la care produc crup și infecții respiratorii joase;

- La adult, VPG pot produce angine, faringite, rinofaringite, bronșite și traheobronșite, în general cu evoluție ușoară;

- Nu există tratament specific sau etiologic; măsurile igienico-dietetice și combaterea simptomelor supărătoare fiind

similare celorlate viroze respiratorii.

Infecții respiratorii produse de enterovirusuri

Etiologie

Enterovirusurile sunt unul dintre cele 5 genuri ale familiei Picornaviridae. Ele cuprind: *virusurile coxsackie A și B*, *echovirusurile*, *virusurile poliomielitice* și *noile enterovirusuri 68-71*.

Virusurile coxsackie și echo împart toate proprietățile familiei din care fac parte (v. capitolul 11).

Manifestările clinice sunt variate incluzând: suferințe nervoase, cutanate, respiratorii etc. În acest capitol sunt prezentate numai manifestările respiratorii.

Boala febrilă nediferențiată (gripa de vară) - se manifestă cu febră, dureri în gât, coriză, tuse. Pot fi produse de numeroase enterovirusuri.

Rinita acută, laringita, laringotraheobronșita, bronșiolita, pneumoniile, interstițiale sau cu focare multiple de condensare, tip bronhopneumonic, sunt produse de numeroase serotipuri, fiind greu de distins de alte etiologii.

Herpangina (aici, herpes = erupție veziculoasă, angina = inflamația faringelui) este întâlnită mai ales la copil. Pe peretele posterior al faringelui apar 8-10 vezicule sau mici ulcerări, de 1-3 mm diametru (F 9.58.). Bolnavul acuză odinofagie și prezintă timp de câteva zile febră moderată. Este o *boală a polului posterior al cavității bucale*, spre deosebire de gingivostomatita herpetică sau boala gură-mâini-picioare, în care leziunile apar și la polul anterior, fața internă a buzelor, mucoasa jugală, limbă.

Pleurodinia epidemică (mialgia epidemică, boala de Bornholm) este o inflamație dureroasă a mușchilor, mai pronunțată la nivel intercostal și abdominal. Se însoțește de dureri intense ("gripa diavolului") toracice sau abdominale, punând probleme de diagnostic diferențial cu angina pectorală sau cu abdomenul acut. Apar paroxisme cu durată de 2-10 ore, asociate cu ascensiunea febrei. La examenul pulmonar nu se înregistrează modificări patologice.

Boala durează 4-6 zile, dar recurențele în săptămânile următoare nu sunt rare.

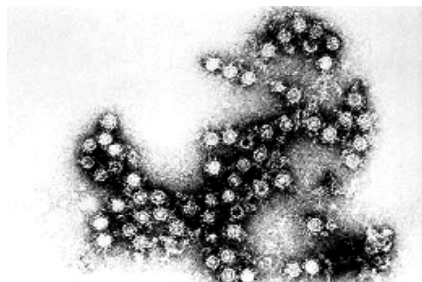
Etiologic sunt incriminate toate virusurile coxsackie B, mai rar cele din grupul A sau echovirusurile.

Suferința este ameliorată de administrarea de salicilați aplicații calde locale; în forme intens dureroase se poate recurge la alcaloizi opiaci.

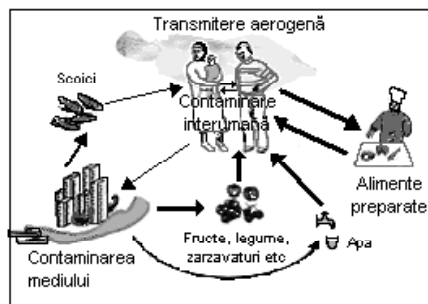
Diagnosticul etiologic se poate face (*dar nu este de uz curent*) prin:

1). *Izolarea virusului* din materii fecale, de pe tamponoane rectale, din spălătură sau exudat faringian, din LCR, vezicule sau secreții oculare. Reprezintă metoda sigură de diagnostic etiologic.

Probele trebuie recoltate la începutul bolii, deoarece bolnavul elimină virusurile prin fecale circa 1 săptămână. Se fac inoculări pe culturi de celule, efectul citopatogen apare după câteva zile. Inocularea coxsackievirusurilor la șoarece nou născut produce boală mortală.



F 9. 56. Virusuri Coxsackie b (ME, CDC)



F 9. 57. Epidemiologia unor infecții enterovirale (ex. coxsackie A 21 - infecții respiratorii, enterovirus 70 - conjunctivite hemoragice)



F 9.58. Herpangina - vezicule și papule dispuse pe un fond eritematos la polul posterior al cavității bucale (spre deosebire de stomatita aftoasă). Numele bolii este înșelător: boala este produsă de coxsackievirusuri, nu de herpes virusuri! (apud Read, R.C., 1999, Harcourt)



Agent etiologic	Incidența (%)
Bacterii	
<i>S. pneumoniae</i>	20-60
<i>H. influenzae</i>	3-10
<i>S. aureus</i>	3-5
Bacili gram (-)	3-10
Agenti non-bacterieni	
<i>Legionella</i> sp	2-8
<i>M. pneumoniae</i>	1-6
<i>Ch. pneumoniae</i>	4-6
Virusuri	2-15
Fără diagnostic etiologic	30-60

T 9.8. Etiologia identificată a pneumoniilor dobândite în comunitate este dominată de bacterii, dar în 1/3-2/3 din cazuri cauza rămâne neidentificată (apud *Clin Infect Dis*, 2000, 3, 383-412)



F9.59. Pneumonie lobară dreaptă (rad.edu)

Pentru identificarea virusurilor izolate se folosesc reacții de neutralizare.

2) *Metode serologice*: reacțiile de neutralizare sunt specifice de tip. Totuși, deoarece anticorpii neutralizanți sunt prezenți în titru mare de la începutul bolii, este dificil de demonstrat o creștere semnificativă în dinamică.

Demonstrarea IgM specifice anti-coxsackie B este accesibilă numai în unele laboratoare.

Reacția de fixare a complementului este ușor de realizat, dar din cauza reactivității încrucișate, trebuie detectați și anticorpii specifici de subgrup.

Tratament

Până în prezent nu există un tratament specific sau etiologic, după cum nu există un vaccin anti-enterovirusuri (cu excepția celui antipoliomielitic).

Rămân de bază: regimul igienico-dietetic, tratamentul simptomatic, patogenetic și de susținere.

Profilaxie - se aplică măsurile generale de prevenire a virozelor respiratorii.



- Enterovirusurile cuprind: *virusurile coxsackie A și B*, *echovirusurile*, *virusurile poliomielitice și noile enterovirusuri*;

- Gripa de vară, produsă de mai multe EV, se manifestă cu febră, dureri în gât, coriză, tuse;

- Rinită acută, laringită, laringotraheobronșita, bronșiolita, pneumoniile interstițiale sau cu focare multiple de condensare sunt produse de numeroase serotipuri, fiind greu de distins de alte etiologii;

- Herpangina este o coxsackioză a copilului, caracterizată de prezența pe peretele posterior al faringelui de vezicule sau mici ulcerați, dureroase;

- Pleurodinia epidemică, inflamație dureroasă a mușchilor, mai pronunțată la nivel intercostal și abdominal, autolimitată, dar cu tendință la recurențe, este produsă de v. coxsackie B;

- Tratamentul este simptomatic și patogenetic, iar profilaxia nespecifică.

Pneumonii

Pnemoniile sunt inflamații ale țesutului pulmonar, alveolar sau interstițial, produse de numeroși agenți patogeni, dar și de diverse cauze neinfecțioase.

Pnemoniile realizează 10-15% din cazuistica spitalelor de adulți și până la 30% din cea a unităților pediatrice.

Clasificare

Există numeroase criterii de clasificare a pneumoniilor (clinice, anatomice, etiologice, patogenice, radiologice ș.a.). O clasificare utilă practicianului distinge:

I. Pneumonii extraspitalicești (sin: dobândite în comunitate; pneumonii comunitare), care se pot prezenta ca:

1. Sindrom pneumonic bacterian „clasic”

- *clinic*: debut brusc, evoluție rapidă; febră și frison,

junghi toracic, tuse productivă, spută purulentă; semnele fizice ale sindromului de condensare;

- **radiologic:** condensare masivă, lobară sau segmentară, opacitate intensă, uneori revărsat pleural (F9.59.);

- **biologic:** leucocitoză, deviere la stânga a formulei leucocitare;

- **examene bacteriologice** (frotiu și culturi din spută, hemoculturi) - pozitive;

- **etiologic:** pneumococ (20-60%), *H. influenzae* (5-15%), *M. catarrhalis*, mai rar *K. pneumoniae* sau alți bacili Gram negativi (7-18%), *S. aureus* (2-10%)

2. Sindrom pneumonic atipic caracterizat prin:

- **clinic:** debut treptat, evoluție progresivă; semne generale nespecifice (cefalee, mialgii, artralгии, astenie); tuse redusă; expectorație săracă; semne fizice pulmonare discrete;

- **radiologic:** infiltrate neomogene, de intensitate slabă, hilio-bazale (în „evantai”, aspect „pieptănat”) - F 9.61.;

- **biologic:** leucopenie sau normal;

- **examene bacteriologice negative; examene virusologice și serologice pozitive** pentru diverse virusuri, chlamidii, micoplasme;

- **etiologic:** virusuri (gripale, ADV, VSR, SARS-CoV etc), *Ch. psittaci*, *Ch. pneumoniae*, *C. burnetii*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

Bolnavii cu pneumonie atipică se pot suprainfecta bacterian, realizându-se o **pneumonie mixtă**, de obicei virobacteriană.

În realitate, mulți bolnavi nu pot fi net încadrați într-una dintre cele două tipuri. În plus, între ele există numeroase suprapuneri. Clasificarea permite însă o mai bună selecție a investigațiilor și un tratament antimicrobian rațional, ținând cont de faptul că numeroase cazuri de pneumonie extraspitalicească rămân cu **etiologia necunoscută**.

II. Pneumonii intraspitalicești (nosocomiale)

- **condiții de apariție** –la peste 72 de ore de la internarea pentru o altă boală;

- **suprainfecția bacteriană** se produce la persoane cu modificări patologice anterioare, generale și respiratorii;

- **factori de risc:** vârsta înaintată, spitalizare prelungită, diabet, insuficiență renală, intubație, tratamente anterioare cu antibiotice sau cu medicamente imunosupresoare, suferințe respiratorii neinfecțioase anterioare;

- **aspectul clinico-radiologic** este, de regulă, de bronhopneumonie severă (F9.60.);

- **etiologic** sunt implicați germeni de spital, cu rezistențe multiple la antibiotice, în primul rând, bacilii gram-negativi, apoi stafilococii penicilinorezistenți, *L. pneumophila* ș.a.

III. Pnemoniile la gazde cu apărare modificată

(bolnavi imunosupresați terapeutic, recipienți de transplant, persoane cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite, inclusiv bolnavii cu infecție cu HIV, cu boli maligne):

- **clinic:** prezentare frustă sau atipică, deseori în



F 9.60. Bronhopneumonie - aspect clasic (rad.edu)



F 9.61. Pneumonie virală (rad.edu)

afebrilitate;

- evoluție prelungită cu recăderi repetate;

- prognostic rezervat, mortalitatea atingând 30-50% din cazuri;

- spectrul etiologic este dominat de *germenii de spital* (bacili gram-negativi, aerobi și anaerobi, *S. aureus* penicilino-și meticilino-rezistenți); *infecțiile oportuniste* (*P. jiroveci*, diverși fungi, micobacterii tipice sau atipice) și de numeroase *infecții virale* (herpesvirusuri, ADV ș.a.).

T 9.9. ASCAP 2005:
Ghid de tratament al pneumoniilor comunitare

Principii de tratament etiologic
Pneumonia lobară sau segmentară pneumococică
răspunde prompt la tratamentul cu penicilina G în doze mari (1

Profilul bolnavului	Prima opțiune	Alternative
PC la Px anterior sănătos (considerat adecvat pentru Tx ambulatoriu/oral i.e. fără asocieri morbide sau toxice, aderent, mediu familial suportiv)	Azitromicina PO	Telitromicina PO (preferabil) moxifloxacină PO sau levofloxacină PO sau claritromicina PO sau gatifloxacină PO sau doxiciclina PO
PC la Px cu asocieri morbide preexistente (i.e. considerat adecvat pentru Tx ambulatoriu/oral dar cu alcoolism cronic, diabet, boli cardio-vasculare, maligne, vârsta > 65 de ani)	Moxifloxacină PO (preferabil) sau telitromicina PO	Levofloxacină PO sau azitromicina PO sau claritromicina PO sau gatifloxacină PO
PC la Px internat în spital, dar nu în secția ATI	Ceftriaxonă IV + azitromicina IV	Moxifloxacină PO sau levofloxacină PO sau gatifloxacină PO
PC severă posibil cu piocianic (Px cu imunodepresie, ventilație mecanică, instituționalizare cr., boli pulmonare structurale, infecții anterioare <i>P. aeruginosa</i>)	Ceftazidim IV + aminoglicozid IV + azitromicina IV (preferabil) sau imipenem IV + aminoglicozid IV + levofloxacină IV	Ceftazidim IV + aminoglicozid IV + levofloxacină IV sau Piperacilina IV + aminoglicozid IV + azitromicina IV
PC spitalizată la alcoolici cronici (suspecie de infecție cu <i>K. pneumoniae</i>)	Ceftriaxonă IV + azitromicina IV	Ceftriaxonă IV + azitromicina IV + clindamicina IV sau ertapenem IV + azitromicina IV (ambele când se suspectează o infecție cu anaerobi) sau levofloxacină IV
PC severă bacteremică și suspecie de rezistență a <i>S. pneumoniae</i> la macrolide	Ceftriaxonă IV + moxifloxacină IV	Ceftriaxonă IV + levofloxacină IV
PC la un Px cu suspecie de aspirație (infecție mixtă Gram negativi și anaerobi)	Ceftriaxonă IV + azitromicina IV + clindamicina IV	Levofloxacină IV plus clindamicina sau Ertapenem IV plus azitromicina IV sau Gatifloxacină IV plus clindamicina IV
PC posibil cu <i>S. aureus</i> meticilino rezistent (i.e. PC severă la o gazdă cu apărare compromisă cu internări anterioare pentru MRSA)	Moxifloxacină IV + linezolid IV sau Moxifloxacină IV + vancomicina IV	Levofloxacină IV + vancomicina IV sau Ceftriaxonă IV + azitromicina IV + linezolid IV
PC severă internată în secție ATI, dar fără suspecie de infecție cu <i>Pseudomonas</i>	Ceftriaxonă IV + levofloxacină IV sau Ceftriaxonă IV + moxifloxacină IV	Ceftriaxonă IV + azitromicina IV
PC severă internată în ATI (<i>Pseudomonas</i> este considerat posibil dar nu se pot exclude <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> sau agenți atipici)	Ceftazidim IIV + aminoglicozid IV + azitromicina IV (preferabil) sau imipenem IV + aminoglicozid IV + levofloxacină IV	Ceftazidim IIV + aminoglicozid IV + levofloxacină IV sau Piperacilina IV + aminoglicozid IV + azitromicina IV

PC pneumonie comunitară, Px - pacient

MUI iv, tot la 8 ore, 5 zile). În cazul pneumococilor rezistenți la penicilină (până la 30%, în țara noastră), se recomandă amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin) sau cefuroxim. La bolnavii alergici la penicilină, tratamentul se poate face cu eritromicină, vancomicină sau o cefalosporină (la persoanele

care nu au prezentat reacții alergice severe sau imediate la penicilină).

Pneumoniile bacteriene cu debut atipic - se efectuează investigații bacteriologice repetate din spută, hemoculturi, examinări radiologice repetate. Tratamentul inițial vizează cocii gram-pozitivi, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*: ampicilină (sau amoxicilină) asociată cu gentamicină sau monoterapie cu augmentin sau o cefalosporină. Dacă sub tratament, în următoarele 3-4 zile se produce ameliorarea clinicoradiologică, schema de tratament se menține; dacă nu ea trebuie schimbată. Schimbarea trebuie precedată de reconsiderarea diagnosticului, inclusiv prin examene suplimentare, sau a etiologiei suspicionate. Dacă apare posibilă o infecție cu germeni de spital se recurge la cefalosporine din G2, G3, la antibiotice de excepție (imipenem, azlocilină, vancomicină, fluorochinolone, asociate sau nu cu aminoglicozide) sau, în lipsa acestor produse, la asocierea oxacilină + gentamicină + metronidazol. Durata tratamentului este de 10-14 zile.

În **pneumonia stafilococică** tratamentul se face cu asocieri de antibiotice de tipul: oxacilină (vancomicină, cefazolină sau rifampicină) + gentamicină (amikacină), în doze mari, administrate parenteral.

În **pneumoniile intraspitalicești**, ca și în cele apărute la persoane cu apărare compromisă, se recurge la un tratament agresiv, cu asocieri de antibiotice cu administrare parenterală. Ex.: ureidopeniciline (azlocilina, mezlocilina) + cefalosporină G3+ aminoglicozid sau cefalosporină G3 + aztreonam + aminoglicozid.

În anul 2005, Antibiotic Selection for Community-Acquired Pneumonia (ASCAP) a elaborat un *Ghid de tratament al pneumoniilor comunitare* ținând cont de rezultatele studiilor clinice recente, rezistențele microbiene apărute, noile antibiotice introduse în practică și recomandările de practică ale Societății Americane de Boli Infecțioase. (v. T 9.9.).

În continuare sunt prezentate, principalele pneumonii atipice.

Pneumonia cu *Legionella pneumophila*

Etiologie

Legionella pneumophila, bacil gram-negativ, aerob, nesporulat, necapsulat, membru al familiei Legionellaceae, nu crește decât pe medii speciale. Microbul, care prezintă un flagel polar și mai mulți pili, produce enzime și toxine potențiale (hemolizine, proteaze, fosfataze, aminopeptidaze, endonucleaze). Lipopolizaharidul membranelor induce formarea de anticorpi. Este sensibil la acțiunea macrolidelor, rifamicinelor, noilor chinolone.

Patogenia nu este complet cunoscută.

După pătrunderea în căile respiratorii prin aerosoli, legionela este fagocitată de macrofagele alveolare, unde se multiplică. Localizarea intracelulară protejează bacilul de acțiunea anticorpilor, complementului și a altor factori serici cu acțiune antibacteriană. Imunitatea mediată celular pare să reprezinte prima linie de apărare a gazdei față de *L. pneumophilla*.

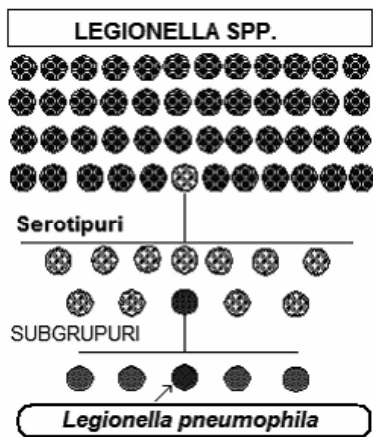


F 9.62. *Legionella pneumophila*, bacil gram-negativ, aerob, nesporulat (ME, www.nlm.nih.gov)

Din plămâni a patru din șase pacienți am izolat, la cobai, bacili gram-negativi, non-acido-alcool-rezistenți ...

Comparete cu martorii, probele [de ser] de la 101 din 111 pacienți au întrunit criteriile clinice de *Boala legionarilor* prezentând creșteri diagnostice ale titrului de anticorpi.

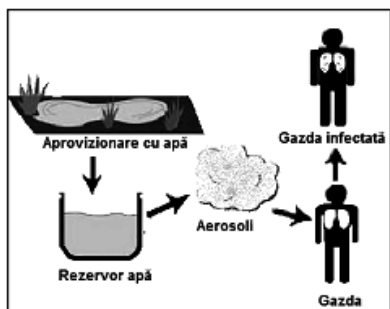
McDade, J.E, et al - Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med.* 1977; 297:1197-203



F 9.63. Dintre cele 40 de specii din fam. Legionella, numai 12 au fost implicate în boala umană, dar 90% din îmbolnăviri sunt produse de *L. pneumophila*, mai ales grup 1. identificarea subtipului specific de legionella este utilă studiilor epidemiologice.



F 9.64. *L. pneumophila* are temperatura optimă de creștere cuprinsă între 37-41° C, dar este omorâtă de căldura umedă la peste 50°C (www.engr.psu.edu)



F9.65. Epidemiologia infecției cu *L. pneumophila*

Dezvoltarea imunității mediată celular include proliferarea limfocitară și apariția unei hipersensibilizări de tip întârziat față de antigenele bacilului, după primele 2 săptămâni de infecție. Mononuclearele răspund la infecție prin proliferare și producția de citokine. Deși, monocitele activate și macrofagele alveolare inhibă multiplicarea intracelulară a microbului, distrugerea acestuia nu este influențată. Celulele NK pot distruge celulele infectate cu *L. pneumophila*.

Epidemiologie

L. pneumophila este ubicvitară, mediul preferat fiind cel acvatic. Rețelele de aprovizionare cu apă caldă (dușuri), instalațiile centrale de aer condiționat, umidificatoarele, echipamentele suportive respiratorii sunt un rezorv primar de microb. Transmiterea se face în principal aerogen prin apă contaminată aerosolizată sau folosită ca atare pentru limpezirea unor echipamente medico-sanitare. A fost descrisă infecția plăgilor după spălare cu apă contaminată. Pătrunderea pe cale digestivă, urmată de diseminare hematogenă, deși pare posibilă, nu a fost dovedită cu certitudine. Nu a fost demonstrată nici transmiterea interumană.

Receptivitate - boala apare în primul rând la vârstnici și la gazdele cu apărare modificată. La copil, infecția cu *L. pneumophila*, inaparentă sau cu manifestări minore, trece cel mai adesea nedagnosticată.

În majoritatea cazurilor (>80%) infecția evoluează sporadic, dar izbucnirile epidemice sunt o amenințare reală.

Manifestările clinice sunt variate:

Pneumonia extrahospitalicească.

Incubație: 2-10 zile (mai scurtă la gazde cu apărare modificată). **Perioada prodromală** (1-4 zile) - semne nespecifice: febră (poate lipsi inițial), anorexie, mialgii, cefalee, diaree. Uneori, debutul pneumoniei este brutal.

În **perioada de stare**, febra urcă alarmant, iar la jumătate din cazuri apare disociația puls-temperatură. Dispneea și durerile toracice devin intense. Tusea este în general puțin intensă, dar se însoțește de expectorație moderată, uneori sanguinolentă dar aproape niciodată nu are caracter purulent net.

La examenul clinic pulmonar se evidențiază semne de condensare. Pot fi prezente frecătura pleurală sau semne de revărsat pleural.

Examenul radiologic evidențiază modificări, după 3 zile de la debut. la toți bolnavii.

În majoritatea cazurilor:

- modificările radiologice sunt unilaterale inițial: opacități rotunde, imprecis delimitate, localizate central sau periferic. Infiltratul interstițial poate fi prezent;
- leziunile progresează în următoarele zile și se pot extinde la un lob întreg și chiar multilobular;
- revărsatul pleural discret poate precede infiltratul interstițial;
- adenopatia hilară este rareori prezentă.

Extinderea leziunilor radiologice nu se corelează cu gravitatea bolii sau cu evoluția.

O parte dintre bolnavi prezintă *semne de suferință*

neurologică (confuzie, ataxie cerebeloasă, letargie, agitație) și dureri abdominale.

Majoritatea bolnavilor fără suferințe anterioare se vindecă, chiar fără tratament etiologic, în 7-10 zile.

Convalescența poate fi marcată de astenie, fatigabilitate, tulburări de memorie.

Complicații: pleurezii, insuficiență renală, abcese cu diverse localizări, purpură trombocitopenică, anemie, erupții cutanate ș.a. Decesul se produce prin insuficiență respiratorie progresivă sau prin insuficiență multiorganică.

Pneumonia nosocomială apare sporadic

Febra de Pontiac - boală febrilă cu coloratură simptomatică gripală (cefalee, mialgii, astenie) fără determinări pulmonare. Evoluția este autolimitată, chiar în absența tratamentului.

Alte manifestări : endocardită, pericardită, sinuzită, infecția plăgilor, colită, peritonită, pancreatită, encefalopatie acută.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - în cazul izbucnirilor epidemice, pot ajuta diagnosticul, dar în majoritatea cazurilor sporadice aceste date lipsesc.

2. *Diagnostic clinic*: o pneumonie atipică la un vârstnic sau la o persoană imunodeprimată, trebuie suspectată ca legioneloză.

3. *Diagnostic etiologic* (dificil în practică):

- izolarea microbului pe medii speciale (agar BCYE);
- evidențierea agentului patogen prin imunofluorescență în secrețiile respiratorii sau în țesuturile afectate; colorația Gram a produselor recoltate din zone normal sterile (aspirat transtraheal, biopsie pulmonară, lichid pleural) poate sugera diagnosticul, dar germele este slab vizibil;

- detectarea antigenelor de *L. pneumophila* în urină prin radioimunoanaliză sau latex-aglutinare;

- creșterea semnificativă a titrului anticorpilor specifici (IF indirectă și ELISA).

4. *Date de laborator nespecifice*: leucocitoză cu neutrofilie și leucopenie; VSE crescută; proteinurie moderată. Hematuria apare mai ales la bolnavii care dezvoltă insuficiență renală. Creatinina serică și ureea pot fi crescute.

Disfuncția hepatică este evidențiată de creșterea transaminazelor serice, bilirubinei, fosfatazei alcaline în grade diferite.

Infecția cu *L. pneumophila* trebuie suspectată la orice persoană în vârstă sau la gazda cu apărare deficitară, care prezintă pneumonie multilobulară de tip bacterian, dar cu examen de spută negativ.

Diagnostic diferențial: pneumoniile bacteriene, pneumoniile "atipice" (virale, micoplasmatică, febra Q, psitacoza).

La debutul bolii intră în discuție: febra tifoidă, gripa, tifosul exantematic, leptospiroza.

Tratament etiologic: macrolidele (eritromicina sau, preferabil, azitromicina, claritromicina) sunt antibioticele de elecție. Tratamentul durează 10 zile.



F 9. 66. Pneumonie de lob superior drept într-o legioneloză (fleshandbones)

Condiții de mediu care favorizează creșterea *Legionella* sp.:

1. Apă cu temperatura de 20 - 50° C
2. Creșterea optimă la temperatura de 35-46° C
3. Apă stagnantă
4. pH între 2 și 8,5
5. Sediment în apă favorabil creșterii microbiotei
6. Microbiota include alge, protozoare ș.a.
7. Prezența L-cisteinei-HCl și a sărurilor de fier.

Amplificatori și diseminatori de *Legionella pneumophila*

1. Turnuri de răcire
2. Condensatoare de evaporare
3. Sisteme gospodărești de apă caldă
4. Izvoare și bazine cu ape minerale
5. Umidificatoare
6. Fântâni decorative
7. Rezervoare de apă în supermarketuri
8. Unități portabile de răcire cu apă stagnantă
9. Garnituri, dopuri, robinete, și rozete la dușuri

www.engr.psu.edu



File de istorie

Misterioasa boală de la Bellevue-Stratford Hotel



În 1976, în Pennsylvania, a izbucnit, în plină vară, o epidemie de pneumonii în rândul participanților la conferința Legiunii Americane.

Bătrînul Bellevue-Stratford Hotel, din Philadelphia, avea să mai adauge celebrității sale și asocierea cu o misterioasă, nemiîntâlnită pneumonie, care a afectat 221 dintre participanți. Dintre aceștia, 34 au murit (rata mortalității - 15%).

Numitorul comun al bolnavilor: bărbați, vârstnici, fumători, comorbidități cardio-respiratorii cronice. Și, evident, locul îmbolnăvirii ...marea Doamnă a hotelurilor locale, care făcuse eforturi considerabile să se modernizeze, inclusiv printr-un...sistem centralizat de furnizare a aerului condiționat...



Alternative: fluorochinolone (ciprofloxacina, levofloxacină, ofloxacină) - de preferat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală; tetraciclină, cotrimoxazol, imipenem-cilastatină.

Lupta în focar - nu sunt necesare măsuri speciale de izolare a bolnavilor sau suspecților.

Prevenirea apariției unor epidemii este legată de asigurarea unei clorinări corecte a apei sau de încălzirea acesteia la 70°C în cazul rețelelor de distribuție a apei calde.



- *Legionella pneumophila*, bacil gram-negativ, aerob, nesporulat, sensibil la antibiotice cu spectru larg, ubicvitar, hidrofil.

- Rețelele de aprovizionare cu apă caldă, instalațiile centrale de aer condiționat, umidificatoarele, echipamentele suportive respiratorii sunt un *rezervor primar de microb*, de unde se infectează accidental omul.

- În majoritatea cazurilor (>80%) infecția evoluează sporadic, dar izbucnirile epidemice sunt o amenințare reală.

- Nu a fost demonstrată transmiterea interumană.

- Sunt afectați în primul rând vârstnicii și alte gazde cu apărare modificată; copiii fac de obicei forme inaparente sau ușoare;

- Se prezintă ca o pneumonie atipică severă, adesea însoțită de manifestări neurologice și dureri abdominale;

- Tratamentul etiologic de elecție se face cu macrolide, 10 zile; alternative: fluorochinolone (de preferat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală)

- Prevenirea primară este legată de controlul rezervoarelor primare hidrice (umidificatoare, condensatoare prin vaporizare, instalații centrale de aer condiționat, dușuri).

Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*

Etiopatogenie

Micoplazmele sunt ubicvitare, întâlnite frecvent ca saprofiti și/sau paraziți ai regnului animal și vegetal. Proprietățile micoplasmelor au fost descrise în capitolul destinat etiologiei bolilor infecțioase. *M. pneumoniae* se transmite prin secrețiile respiratorii ale unei persoane infectate.

Microbul se atașează printr-o structură proteică proprie (*factor de atașare, proteina PI*) de receptorii glicoproteici ai mucoasei respiratorii. Mobilitatea micoplazmei contribuie la penetrarea în secrețiile respiratorii și printre cili. Microbul rămâne extracelular în timpul infecției, dispus paralel cu cili.

Prin anionii superoxid pe care îi produce, *M. pneumoniae* induce apariția de leziuni la nivelul mucoasei respiratorii, alterări cantitative ale acidului nucleic celular și a metabolismului energetic.

Leziunilor descrise li se asociază staza ciliară, urmată de apariția efectelor citopatice și pierderea celulelor epiteliale superficiale.

Severitatea bolii este legată de intensitatea răspunsului imunologic a gazdei adulte la reinfecție (la copiii mici infecția primară este frecventă, dar ușoară).

În patogenia complicațiilor extrarespiratorii ar interveni

mecanisme imunologice. *M. pneumoniae* s-a dovedit a fi capabilă să inducă o supresie a activității celulelor T și o activare policlonală a celulelor B.

Răspunsuri serologice nespecifice: apariția hemaglutinelor la rece după prima săptămână de boală, anticorpilor anti-streptococ MG, răspunsuri fals-pozitive pentru lues.

Manifestările respiratorii (angine, traheobronșite, pneumonii) sunt cele mai frecvente, dar *M. pneumoniae* poate produce numeroase *suferințe extrarespiratorii*:

- cutanate (erupții veziculoase sau maculo-papuloase);
- hemoliză intravasculară severă, coagulare intravasculară;
- neurologice (encefalite, meningite, polinevrite, mielită transversă).

Altele: cardiace (miocardite, pericardite), digestive (hepatite, pancreatite), renale (nefrite), artrite etc.

Epidemiologie

Infecția este universal răspândită. Realizează 5 - 15% din pneumoniile comunitare. Evoluează sporadic sau endemic. În cazul persoanelor instituționalizate sau între militarii din cazarmă pot apare izbucniri epidemice. Epidemiile par să apară la intervale de 4-7 ani. Apariția de focare familiale, cu evoluție de luni de zile, este frecventă. *Sursele de infecție* sunt exclusiv persoanele infectate (perioada de contagiozitate este apreciată la cca. 20 de zile). *Transmiterea* se face aerogen, prin contact direct cu bolnavul, sau indirect, prin contact cu obiecte recent contaminate cu secrețiile acestuia, apoi autoinoculare. *Receptivitatea* este generală, dar infecția apare mai rar și evoluează atipic sub vârsta de 5 ani. Durata *imunității* după boală este incertă, reîmbolnăvirile fiind posibile.

Tablou clinic

Incubația: 9-21 de zile.

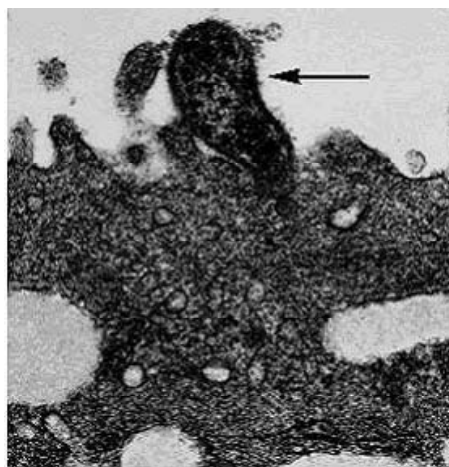
Debut: insidios, cu cefalee, astenie, stare de disconfort; febra poate crește până la 39°C; după 1-2 zile se instalează insidios tusea. Frecvent este uscată, mai rar productivă, cu spută redusă cantitativ, galben-verzuie, uneori cu striuri sanguinolente.

În *perioada de stare*, bolnavul poate prezenta, pe lângă tuse, dureri toracice, coriză discretă, disfagie, răgușeală, otalgii. În evoluție mai pot apărea mialgii, artralgii, grețuri, vărsături, erupții cutanate (maculopapulare sau veziculoase). Cefaleea poate fi intensă.

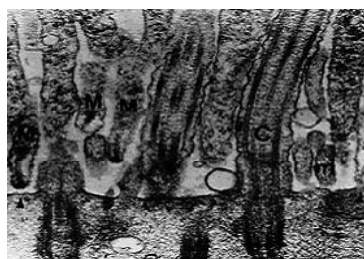
Examenul clinic al aparatului respirator nu este relevant. Tahipnea, dispnea și cianoza apar numai în formele extensive. Auscultatoric: uneori wheezing, raluri bronșice, ocazional raluri umede în aria afectată. Frecvent, examenul rămâne negativ. Rareori apare sindrom de condensare franc.

Faringele este hiperemic. *Prezența miringitei buloase este sugestivă pentru etiologia suferinței respiratorii.*

Un procent redus dintre bolnavi poate prezenta fenomene de tip Raynaud sau sindrom Stevens-Johnson (*nu sunt specifice, dar asociate cu o pneumopatie sugerează etiologia*).



F 9. 67. *Mycoplasma pneumoniae* (săgeata) atașată de o celulă a epiteliului mucoasei nazale
(www.vetmed.ufl.edu/sacs/wildlife/photos/)



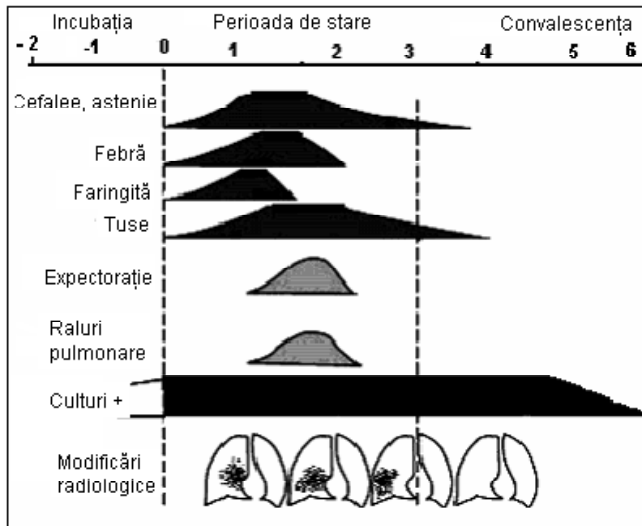
F 9.68. *Mycoplasma pneumoniae* în epiteliul respirator
(M - mycoplasma, m - microvilli; c - cili);
(ME, CDC)



F 9. 69. În infecția cu *M. pneumoniae* cefaleea poate fi intensă și persistentă.



F 9.70. Modificări cutanate în infecția cu *M. pneumoniae*



F 9.71. Evoluția pneumoniei cu *M. pneumoniae*



Clyde, W.A. - Clinical overview of typical *M. pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993 17(suppl 1), S32-6

Garrido, B. - Antimicrobial chemo-therapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. 2005, 15, 40(6), 800-6.

Amsden, G.W.- Treatment of legionnaires' disease *Drugs* 2005, 65(5), 605-14

Examen radiologic: modificări mult mai extinse decât sugerează examenul clinic. Cel mai frecvent apare infiltrat interstițial, reticular sau reticulo-nodular, difuz, hilifug, unilateral în majoritatea cazurilor. Alte aspecte: pneumonie lobară tipică, afectare alveolară, dar fără sindrom de condensare, diverse combinații de imagini traducând interesarea alveolară și interstițială; la un sfert dintre bolnavi apare revărsat pleural discret.

Imaginile radiologice pot persista mai multe săptămâni.

Evoluția este variabilă, dar în general vindecarea este regula. În lipsa tratamentului, febra durează aproximativ 2 săptămâni. Scade în liză, concomitent cu stingerea simptomatologiei.

Tusea, astenia și modificările radiologice pot persista 2-6 săptămâni.

Diagnostic

1. **Date epidemiologice** - contact cu bolnavi, mai ales când există focare familiale sau izbucniri epidemice în diverse instituții

2. **Date clinice:** aspectul clinico-radiologic de pneumonie atipică primară; asocierea miringitei buloase întărește suspiciunea etiologică.

3. Diagnostic etiologic:

- cultivarea micoplasmelor din exudatul faringian al bolnavului necesită medii speciale, este dificilă și lentă;

- detectarea directă a acizilor nucleici în secrețiile respiratorii și în LCR prin PCR;

- determinarea anticorpilor specifici prin diverse teste: fixarea complementului, ELISA, imunofluorescență, hemaglutinare indirectă, test de inhibiție a aderenței, radioimunoprecipitare ș.a.

4. **Date de laborator nespecifice** - numărul de leucocite în periferie este în limite normale (leucocitoza, chiar $> 15\ 000/\text{mm}^3$, este însă posibilă). VSE este crescută, uneori chiar foarte mult.

Diagnosticul diferențial se face cu pneumonii produse de alți agenți etiologici: virusuri (ADV, v. gripal, v. paragripal, VSR), bacterii, febra Q, psitacoza, tuberculoza, unele micoze.

Complicații și sechele

Complicații respiratorii: pneumonii extinse, atelectazii, revărsate pleurale masive, insuficiență respiratorie acută, sinuzite, otite. Suprainfecțiile bacteriene sunt posibile

Recăderile, la 2-3 săptămâni după infecția primară, sunt relativ frecvente.

După boală pot rămâne: anomalii pleurale, pneumatocele, abcese pulmonare, bronșiolită obliterantă, bronșiectazii.

Tratament etiologic: antibioticele de elecție sunt macrolidele (eritromicina, la adult 1,5 - 2 g/zi, 2-3 săptămâni; azitromicina, claritromicina), tetraciclina, fluorochinolonele (levofloxacină, moxifloxacină).

Se asociază: repaus la pat, hidratare, antipiretice,

antitusive, bronhodilatatoare, oxigenoterapie, ventilație asistată.

Lupta în focar

Bolnavii sau suspecții nu necesită măsuri speciale de izolare. Dezinfecție continuă și terminală. Cazurile se raportează numeric. Izbucnirile epidemice se notifică imediat.

Profilaxie

Nu există profilaxie specifică. Chimioprofilaxia este ineficientă.

Măsuri generale de igienă, evitarea supraaglomerațiilor în instituții, cazărmi, dormitoare comune.



- *M. pneumoniae*, microb cu răspândire ubiquitară, realizează până la 15% din pneumoniile comunitare, dar și angine și traheobronșite, precum și o varietate mare de suferințe extrarespiratorii (cutanate, hematologice, neurologice, cardiace, renale sau digestive);

- Omul infectat este singura sursă de infecție, transmiterea se face aerogen, prin contact direct sau indirect, iar receptivitatea este generală;

- Pneumonia micoplasmatică are toate caracteristicile clinico-radiologice ale pneumoniilor atipice; se poate însoți de cefalee intensă, de alte suferințe neurologice, cutanate, cardiace. Asocierea miringitei buloase este sugestivă pentru etiologie.

- Diagnosticul etiologic curent se bazează pe determinarea anticorpilor specifici în serul bolnavului;

-Tratamentul se face cu macrolide (de preferat), tetraciclone sau fluorochinolone.



F 9.72. Pneumonie cu *M. pneumoniae*. Rx pulmonar: infiltrat interstițial, bilateral, hiliobazal; imaginea persistă și după vindecarea clinicobiologică

(www.scielo.cl)

Febra Q

Febra Q este o infecție acută, produsă de *Coxiella burnetii*, răspândită în toată lumea, caracterizată prin febră, cefalee asociate cu pneumopatie la mai mult de jumătate din cazuri.

Etiologie

C. burnetii este un germen strict intracelular, membru al familiei rickettsiilor. Se distinge de celelalte rickettsii prin marea rezistență la căldură, uscăciune și la agenți chimici. În plus, nu stimulează producția de aglutinine cu reacții încrucișate cu tulpinile de *Proteus*.

C. burnetii există sub 2 forme antigenice: faza I, avirulentă, reacționează cu serul de convalescent, și faza II, virulentă, reacționează cu serul de fază acută.

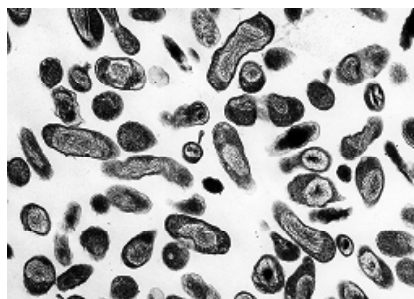
Depuse pe sol, rickettsiile supraviețuiesc luni de zile în particulele uscate de praf. Este rezistentă la majoritatea dezinfectantelor uzuale.

Patogenie

Microbul pătrunde în organism în primul rând aerogen. Are loc multiplicarea în plămâni, de unde se răspândește hematogen în creier, rinichi, splină, cord.

În celula gazdă, *C. burnetii* rămâne cantonată în fagolisosomi și se adaptează la mediul acid.

Pneumonia, lobară sau multilobară, se caracterizează prin prezența infiltratului celular mononuclear în peretele alveolar.



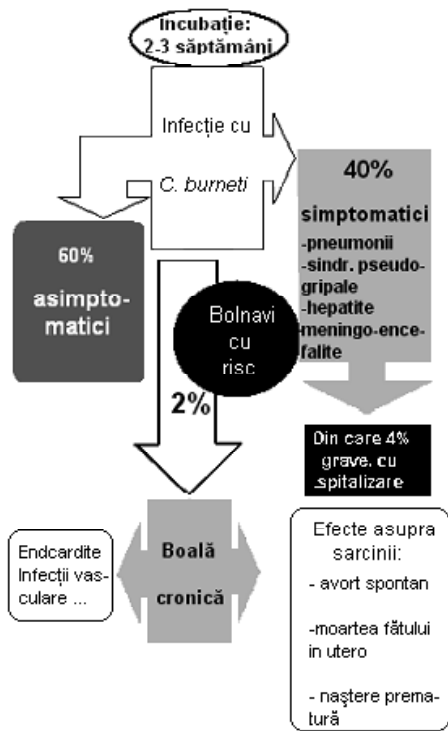
F 9.73. *C. burnetii*, o rickettsie răspândită în toată lumea (NIAID, NIH)

Unité des Rickettsies, Centre National de Référence Fièvre Q, Marseille, 2006
accessibil la : ifr48.timone.univ-mrs.fr



De unde vine numele de febra Q ?

(răspuns la pg. 9.70.)



F 9.74. Evoluția infecției cu *C. burnetii* - majoritatea cazurilor rămâne asimptomatică și un procent redus dezvoltă boala cronică



F 9.75. Q fever - formă pneumonică lobară stângă
(www.mevis.de/~hhj/Lunge)

Epidemiologie

Rezervorul natural este reprezentat de animale sălbatice sau domestice (oi, capre, viței); se elimină prin urină, fecale, lapte. Placenta animalelor este, de asemenea, infectată. Boala are adesea un pronunțat caracter profesional.

Transmiterea la om se produce pe cale respiratorie (praf contaminat cu secreții și dejecte ale animalelor bolnave); pe cale digestivă (consum de alimente: lapte și derivate, legume, sau apă contaminate); pe cale cutanată sau conjunctivală, ca și prin intermediul vectorilor (căpușe).

Receptivitatea este generală și universală. *Imunitatea* după boală este solidă și durabilă.

În multe țări europene boala are o evoluție endemică.

Manifestări clinice.

Cel mai frecvent, infecția nu are expresie clinică.

Infecția acută.

Incubația - lungă (2-4 săptămâni).

Debutul este brusc, mai rar progresiv, cu febră, astenie, mialgii.

În *perioada de stare*, febra atinge valori în jur de 40°C, este disproporționată față de manifestările clinice și durează 7 sau mai multe zile. Se însoțește de cefalee intensă, mialgii, lombalgii, fenomene dispeptice. Tusea este de tip spastic, neproductivă.

Examenul fizic este puțin revelator: hiperemie faringiană, uneori raluri crepitante localizate, dar sindromul de condensare franc este excepțional întâlnit.

Unii bolnavi prezintă hepatomegalie.

Radiologic - infiltrat pulmonar difuz sau focare unice de intensitate subpneumonică. Uneori revărsat pleural, condensari lobare, atelectazii liniare.

Evoluția este autolimitată și boala durează 1-2 săptămâni.

Complicații: pneumonie prelungită sau cu recăderi; suprainfecții respiratorii; hepatită cu sau fără icter; miocardite; glomerulonefrite. Infecția acută a fost asociată cu sindromul de oboseală cronică.

Infecția cronică are un caracter progresiv, caracterizat de hepatită granulomatoasă și endocardită pe valve anterior lezate sau pe proteze valvulare.

Diagnostic

1. *Datele epidemiologice:* contact cu animale și produsele acestora, profesii (veterinari, crescători de animale ș.a.)

2. *Date clinice:* febră și cefalee intensă asociate cu suferințe respiratorii cu semne minime la examenul obiectiv.

3. *Diagnostic etiologic:*

- cultivarea *C. burnetii* (extrem de periculoasă pentru oamenii din laborator, rareori folosită)

- *examene serologice:* reacția de fixare a complementului, imunofluorescență, teste imunoenzimatic (EIA) pentru determinarea anticorpilor specifici IgM, IgG și IgA anti-fază I și anti-fază II. În infecția acută, titrul anticorpilor față de antigenul de fază II sunt dominanți. În cazul unei infecții cronice, titrul anticorpilor anti-faza I este egal sau mai mare decât cel al anticorpilor anti-antigenul de fază II.

4. *Date de laborator nespecifice*: număr de leucocite normal sau scăzut, VSE întotdeauna crescut. La 2/3 din cazuri, creșterea transaminazelor serice.

Tratament

Bolnavul este spitalizat obligatoriu, se declară nominal.

Suplimentarea aportului de lichide este necesară la bolavii cu febră înaltă.

Simptomatic: se combat febra, cefalea și mialgiile cu antipiretice și analgezice.

Tratamentul *etiologic* de elecție este cu tetraciclină (500 mg la 6 ore) sau doxiciclină (100 mg la 12 ore). Tratamentul se face pe toată durata febrilă și încă 5 zile de afebrilitate.

Alternative: rifampicina (300 mg la 12 ore), cotrimoxazolul sau noile chinolone.

Forma cronică se tratează cu doxiciclină și hidroxichlorochină timp de 18 luni.

Lupta în focar

Izolarea bolnavului și a suspectului în spital; declararea nominală a cazului; dezinfecție continuă și terminală; supravegherea activă a contactilor timp de 3 săptămâni de la ultimul contact infectant; educație sanitară.

Profilaxia vizează:

- Supravegherea sectorului veterinar, depistarea animalelor bolnave și neutralizarea lor;
- Măsuri de protecția muncii pentru personalul din sectorul zoo-veterinar;
- Vaccinarea persoanelor cu risc (crescători de animale, zootehniști, personal din laborator, abatoare) cu un produs biologic conținând *C. burnetii* faza I.



- *C. burnetii* este o rickettsie, care se poate, accidental, transmite aerogen (praf contaminat cu secreții și dejecte ale animalelor bolnave), fără intervenția vectorilor, la om (zoonoză);

- Receptivitatea este generală, dar persoanele din sectorul zoo-veterinar sunt mai expuse;

- La om, cel mai adesea infecția rămâne asimptomatică;

- Evoluează cu febră înaltă, cefalee, mialgii, tuse, uneori ralurii crepitante localizate;

- Aspectul radiologic comun este de infiltrat pulmonar difuz sau focare unice;

- Diagnosticul etiologic se bazează pe teste serologice (RFC, EIA, IF);

- Tratamentul etiologic de elecție se face cu tetracicline;

- Persoanele cu risc profesional crescut pot beneficia de vaccinare.

Ornitoza-psitacoza

Psitacoza este o boală a păsărilor, de la care se poate transmite la om.

Etiologie

Familia **Chlamydiaceae** cuprinde trei specii: *C. trachomatis*, *C. psittaci* și *C. pneumoniae*.

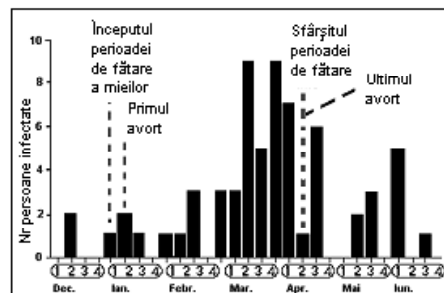
S-a întâmplat în Canada...



Drăguță mioară, or mi-ești bolnăvioară...

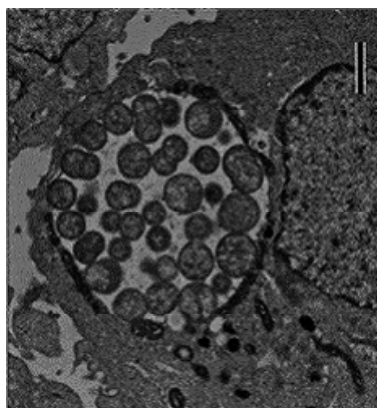
Epidemia de febră Q în Newfoundland, raportată de CCDR, a evoluat în comunitatea locală a crescătorilor de capre, atingând punctul maxim în perioada de fătare (așa cum sugerează histograma cu evoluția cazurilor).

Din 179 de persoane investigate serologic, 45% au prezentat anticorpi anti-antigenul faza II *C. burnetii*; dintre aceștia, 37% au avut titruri semnificative (>1/64) sau au prezentat creșteri dinamice de minim patru a titrului inițial, caracteristic infecției acute.

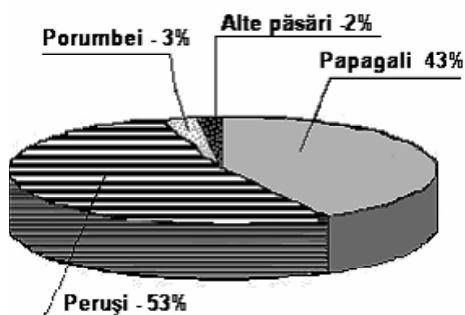


Factorii de risc care s-au corelat cu boala acută au fost contactul cu placenta ($p=0,0000$) și consumul de brânză din lapte de capră pasteurizat ($p=0,0221$).

Hatchette, T. et al. - Caprine-Associated Q Fever In Newfoundland CCDR, 2000, 26-03, 17-19



F 9. 76. Dezvoltarea de incluziuni la *C. psittaci*
(Matsumoto, A., www. chlamydiae. com/)



F 9. 77. Specii de păsări implicate în ornitoza-
psitacoza umană (cazuri spitalizate la F.J.Munoz,
1992-2000)

Chlamydophila psittaci (fostă *Chlamydia psittaci*) este un microb strict intracelular, având un genom care conține ambii acizi nucleici. Are un metabolism independent limitat. Este sensibilă la antibiotice cu spectru larg. Microbul are antigene specifice de specie și de serotip. Descrierea proprietăților generale ale chlamydiilor a fost făcută la capitolul destinat epidemiologiei bolilor infecțioase.

Patogenic

La om, *C. psittaci* produce o boală sistemică, dar este afectat predominant plămânul. După ce pătrunde în aparatul respirator, chlamidia este transportată în celulele sistemului reticulo-endotelial din ficat și splină, unde se multiplică. De aici, trece în circulația sistemică și invadează plămânii și alte organe. Datorită acestui proces în două etape, incubajia bolii este mult mai lungă comparativ cu alte infecții respiratorii, în care microbul se multiplică în mucoasa respiratorie.

Răspunsul inflamator limfocitar apare atât la nivelul alveolelor cât și la nivelul interstițiului. Aceste arii devin îngroșate, edemate, cu mici zone de necroză și hemoragice. Mucusul obstruează bronșiile. Macrofagele conținând incluziuni citoplasmice sunt caracteristice psitacozei.

Epidemiologie

Păsările, peste 130 de specii, sunt rezervorul principal de microb (papagali, canari, vrăbii, rațe, curcani etc.). La om boala apare sporadic și are cel mai adesea un caracter profesional (veterinari, crescători de păsări, lucrători la grădini zoologice). Păsările de apartament pot în egală măsură să transmită infecția.

Transmiterea se face aerogen, prin inhalarea de aerosoli contaminați cu particule microscopice de dejecte uscate ale păsărilor, prin contact direct cu păsări (chiar aparent sănătoase). Transmiterea interumană este posibilă, în perioada paroxismelor de tuse. S-au descris infectări în laborator.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea după boală este slabă și trecătoare.

Manifestări clinice

Incubația: 1-2 săptămâni (maxim 4 săptămâni)

Debutul este de obicei brusc, cu febră (38-40°C), frisoane, cefalee, mialgii, astenie.

În *perioada de stare*, febra se menține ridicată. Pulsul poate fi discordant cu febra.

Tusea, care poate apare de la debut sau la câteva zile după acesta, este persistentă, neproductivă sau cu expectorație mucoasă redusă.

Pot fi prezente durerile toracice. Dispneea și cianoza apar în formele extensive, severe. Secundar hipoxiei, pot apare tulburări nervoase: letargie, confuzie, delir, comă.

Unii bolnavi prezintă tulburări digestive minore (grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree); în formele severe, icter.

Cutanat pot apărea erupții maculoase (mai rar peteșiale) discrete.

Examenul fizic al aparatului respirator pune în evidență raluri crepitante fine mai ales în ariile pulmonare inferioare. Uneori se percep frecături pleurale, mai rar pleuropericardice.

Splenomegalia apare la 10 - 70% din bolnavi, iar hepatomegalia nedureroasă, mult mai frecvent.

Splenomegalia asociată cu o pneumonie atipică ridică suspiciunea de psitacoză.

Examenul radiologic evidențiază conglomerate de umbre fine radiind dinspre hili, mai ales în câmpii pulmonari inferiori. Mai pot apare zonite, atelectazii în bandă, revărsat pleural.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - contact cu diverse păsări, de curte sau de apartament (50% din cazuri sunt asociate cu păsările ornamentale)

2. *Date clinice*: aspect clinico-radiologic de pneumonie atipică primară. Prezența splenomegaliei întărește suspiciunea etiologică.

3. *Diagnostic etiologic*:- examenele serologice sunt cele mai folosite. Se disting două aspecte:

- în *infecția primară*: timpuriu, crește titrul anticorpilor fixatori de complement; prin microimunofluorescență se pun în evidența IgM; tardiv - apar anticorpi IgG;

- în *infecția secundară*: reacția de fixare a complementului este negativă; răspunsul în IgG este prompt; IgM sunt prezenți la titru scăzut.

- izolarea chlamidiei din spută, sânge, materiale tisulare obținute la necropsie pe culturi celulare HeLa, ou embrionat sau inoculare la șoarece (dificilă, nu este practică de rutină)

4. *Date de laborator nespecifice* : leucocitele sunt în limite normale, dar leucopenii sau leucocitoze moderate pot apare. Unii bolnavi prezintă anemie.

Diagnostic diferențial- pneumonii tipice și atipice de diverse etiologii.

Tratamentul etiologic: tetraciclina este antibioticul de elecție. Se administrează 2-3 g/zi, care trebuie continuate 10-14 zile după scăderea febrei. La copii se folosește eritromicina

Lupta în focar

Bolnavii și suspecții se izolează și se tratează obligator în spital; declarare nominală a cazului; contactii se supraveghează 14 zile de la ultimul contact, eventual primesc chimioprofilaxie; ancheta epidemiologică se realizează pentru fiecare (colaborarea cu specialiștii din sectorul veterinar este necesară)

Profilaxie

Supravegherea rezervorului de infecție, cu depistarea și neutralizarea surselor aviare de infecție; respectarea legislației privind importul de păsări exotice; măsuri de protecția muncii în unitățile de creștere, sacrificare și prelucrare a păsărilor; educația sanitară a populației.

- *C. psittaci* este un germen strict intracelular, cu mare răspândire printre păsări (sălbatică, de curte sau de apartament); este o zoonoză;

- Omul se infectează accidental, aerogen, nu rareori cu caracter profesional (sectorul aviar);

- La om, evoluează ca o pneumonie atipică febrilă însoțită de splenomegalie (până la 70%), și adesea cu dureri toracice marcate, iar uneori de exantem maculos discret;



F 9. 78. Modificări radiologice într-un caz de ornitoză

(greu de diferențiat de alte pneumonii atipice)
www.mundosano.org/hospital/Notas/psittacosis



Smith, K.A. et al- Compendium of measures to control *Chlamydophila psittaci* (formerly *Chlamydia psittaci*) infection among humans (psittacosis) and pet birds, 2005 - www.avma.org.

Castillo, H. C. et al - Neumonías atípicas graves y diagnóstico diferencial con el síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Experiencia clínica en tres casos confirmados. *Rev. chil. enferm. respir.* [online] 2003, 19, 2, 101-8.

(www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid)
Gleason, P.P. - The Emerging Role of Atypical Pathogens in Community-Acquired Pneumonia *Pharmacotherapy* 200, 222(1s), 2s-11s - www.medscape.com

- diagnosticul etiologic se precizează uzual prin examene serologice;

- tratamentul etiologic de elecție se face cu cicliline;
- profilaxia se adresează primar rezervorului aviar și măsurilor individuale de protecție.

Caracteristici	Pneumonii grave cu micoplasme și chlamidii	Sindrom cardio-respirator cu virus Hanta
Epidemiologic		
Expunere la rozătoare	-	100%
Clinic		
Prodrom	7-15 zile	4-15 zile
Febra	100%	100%
Cefalee	>66% (intensă)	>66%
Mialgii	deseori	>66% (intense)
Lombalgii	<33%	Uneori, intense
Dispnee	<66%	100%
Hipotensiune	< 33%	100%
Raluri crepitante	100%	100%
Radiologic		
Infiltrat interstițial difuz, bilateral	100%	100%
Hematologic		
Hemoconcentrație	-	cca 100%
Leucocitoză	Normal/++	cca 100%
Trombocitopenie	Rareori	cca 100%
Triada hematologică (H+L+T)	<1%	>95%

F 9.10.. Elemente de diferențiere între diverse pneumonii atipice

(apud *Emerg Infect Dis* 1997, 2, 95-4, *Emerg Infect Dis* 1998, 4, 687-94, *Rev Chil Infect* 2000, 17, 258-69, *Chest* 2001, 120, 548-54. *Rev Chil Infect* 2003, 19, 2, 101-108)

Pneumonia cu *Ch. pneumoniae*

Agentul patogen a fost izolat inițial în Taiwan, dar infecția este răspândită în toată lumea, realizând 6-12% din totalul pneumoniilor la adult.

Microbul se transmite interuman. Nu există gazdă sau rezervor animal.

Manifestările clinice cuprind: bronșite, pneumonii, sinuzite.

Pneumonia la adult este ușoară, neimpunând spitalizare. Bătrânii pot face forme severe.

Boala poate evolua în doi timpi: un episod de faringită sau laringită ușoară, iar după 2-3 săptămâni se dezvoltă pneumonia sau bronșita.

Tusea este neproductivă și persistentă. La examenul fizic, câteva raluri bronșice.

Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- examene serologice : reacția de fixare a complementului, microimunofluorescență;
- izolarea microbului din exudat naso-faringian sau lichid pleural prin culturi pe linii celulare;
- evidențierea antigenelor specifice.

Tratamentul etiologic se face cu tetraciclină sau eritromicină (2-3 g/zi, 10-14 zile). Se mai folosesc: azitromicina, claritromicina, levofloxacină, moxifloxacină

Pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*

Etiologie

Pneumocystis jiroveci (ex *P. carinii*) a fost clasificat inițial între protozoare, dar investigațiile din ultimii ani au dovedit că este un fung cu proprietăți particulare (i.e. lipsa ergosterolului și dificultatea cultivării pe medii artificiale)

P. jiroveci este dificil de găsit în mediu și nu a fost identificată la gazde non-umane. Este absentă în general la adulții sănătoși, dar frecventă la gazdele cu apărare modificată.

Patogenie

Germele are o virulență extrem de redusă (injectat în organismul cu apărare îndemnată nu produce nici o leziune). *Infecțiile apar numai la gazde cu apărare modificată, în primul rând pe linia imunității celulare.* Boala apare la persoane cu imunodeficiențe primare, la sugarul malnutrit, la pacienți cu leucemie limfocitară acută, cancer, după chimio- și radioterapie, dar mai ales în infecția cu HIV avansată (marker clinic de SIDA).

Microbul, transmis aerogen, rămâne cantonat, în peste



F 9.79. Pneumonia cu *Ch. pneumoniae*
- infiltrat interstițial bilateral în treimea inferioară a câmpilor pulmonari

95% din cazuri, la nivel pulmonar; mai rar poate infecta ganglionii limfatici, splina, ficatul, retina, tegumentul, sau măduva osoasă. *P. jiroveci* aderă strâns, prin fibronectină, de pneumocitele tip I din alveolele pulmonare, crescând permeabilitatea alveolo-capilară și lezând celulele tip I. Se produc alterări ale surfactantului pulmonar cu formare de membrane hialine în formele severe. Gazda răspunde prin hipertrofia celulelor alveolare tip II și un infiltrat mononuclear interstițial moderat. Consecințe: hipoxie, creșterea efortului respirator și progresia spre insuficiență respiratorie

Manifestări clinice

Clasic, boala apare la sugari și copii mici (6 săptămâni - 4 ani) debilitați și în condiții de supraaglomerare.

Boala începe insidios, cu dispariția apetitului și instalarea progresivă a insuficienței respiratorii și cianozei. Tabloul clinic complet se instalează în aproximativ 7 zile.

La persoanele infectate cu HIV perioada prodromală se prelungește până la 2-3 săptămâni.

La **adultul cu apărare modificată**, boala se manifestă prin febră moderată, tuse neproductivă, hipopnee, tahipnee. Examenul fizic este sărac, murmurul vezicular este diminuat, uneori se pot percepe raluri bronșice, raluri crepitante sau wheezing (PCP poate mima astmul bronșic !).

Pot apărea determinări extrapulmonare (oculare, cardiace, esofagiene, gastrice, hepatice, pancreatice, renale) prin diseminare hematogenă și/sau limfatică.

Radiologic: în stadiul inițial modificările radiologice pot lipsi. Aspectul caracteristic este de infiltrat mixt, alveolar și interstițial, difuz, bilateral, plecat din ariile perihilare. Rapid (ore - zile) se instalează *opacifierea întregului plămân* (sugestiv pentru etiologie !). În stadiul tardiv mai poate apare un aspect nodular emfizematos (aspect de "fagure de miere").

Prezența adenopatiei mediastinale este sugestivă mai curând pentru alte etiologii: *M. avium intracellulare*, *M. tuberculosis*, CMV, fungi, limfoame, sarcom Kaposi.

Alte aspecte posibile: infiltrate unilaterale, leziuni cavitare, noduli, chisturi, revărsat pleural, pneumotorax, pneumomediastin.

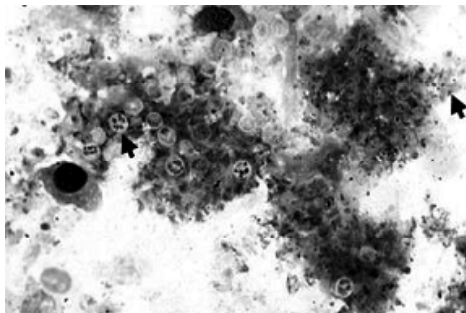
Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - cel mai adesea lipsesc; partenața bolnavului la o grupă cu risc de imunodepresie dobândită trebuie avută în atenție.

2. *Date clinice* - pneumocistoza trebuie suspiciată la orice persoană cu mecanisme de apărare modificate care prezintă febră, simptomatologie respiratorie și modificări radiologice pulmonare.

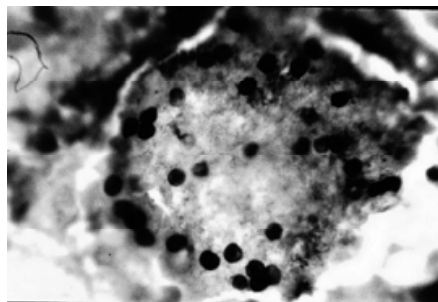
3. *Diagnostic etiologic:*

- evidențierea *P. jiroveci* prin examen histopatologic al



F 9. 80. *P. jiroveci* - colorație Giemsa pentru forme trofice (nuclei punctiformi, dreapta); sporii nu se colorează, doar corpusculii intrachistici (foști spozoiți) - săgeata din stânga. Pentru dimensiuni, comparație cu cele două macrofage.

(pathhsw5m54.ucsf.edu)



F 9.81. *P. jiroveci* (www.higiene.edu.uy)



F 9.82. Imagine radiologică caracteristică pneumoniei cu *P. jiroveci*: condensări parțial liniare fine (interstițiale), parțial alveolare, uneori densități confluențe (tubul endotraheal deplasat spre bronșia principală dreaptă)

[www.mevis.de/~hhj/Lunge/ ima/inf_brpn_schim](http://www.mevis.de/~hhj/Lunge/ima/inf_brpn_schim)



F 9.83. Pneumocistoză la un bolnav cu infecție cu HIV: infiltrat interstițial bilateral (aspect în fluture)

www.mevis.de/~hhj/Lunge

aspiratului din secreția laringo-traheală sau din spută. Colorațiile cel mai frecvent folosite: impregnare cu argint și metenamină, colorația Giemsa, colorația Gram-Weigert, Diff-Quic.

Identificarea se mai poate face prin colorații cu anticorpi monoclonali sau prin reacția de amplificare genetică (PCR). Examenul spălăturii orale cu un test PCR sensibil este promițător pentru diagnosticul PCP.

- *testele serologice* (RFC, IMF indirectă, ELISA), folosind întreg microbul sau numai unele extracte antigenice, au valoare limitată.

4. *Date de laborator nespecifice*: numărul de leucocite în sângele periferic variază în funcție de boala subiacentă sau terapia cu imunosupresoare. Eozinofilia poate depăși 10%.

Gazometria sanguină evidențiază hipoxemie, creșterea diferenței dintre oxigenul alveolar- oxigenul arterial, $p(A-aO_2)$ (N= 5-10).

Creșterea *lactatdehidrogenazei* (>220 u/L).

Scăderea marcată a nivelurilor plasmatiche de S-adenozilmetionină este un instrument de diagnostic și monitorizare a evoluției bolii.

Diagnostic diferențial - alte pneumonii, tipice sau atipice, suferințe pulmonare bilaterale de etiologie neinfecțioasă.

Tratament

Infecția cu *P. jiroveci* la gazde cu apărare normală nu produce simptome, tratamentul nefiind necesar.

În absența tratamentului însă, la gazdele cu apărare modificată, pneumonia produce o mortalitate aproape la 100% din cazuri.

Măsurile suportive generale (aport de oxigen, menținerea balanței hidro-electrolitice și acido-bazice, nutriție adecvată) sunt o componentă importantă a tratamentului.

Tratamentul etiologic: 1. Cotrimoxazolul este prima opțiune. Se administrează doze mari, oral sau intravenos (20 mg/kg/zi trimetoprim), 14 zile (la bolnavii non-SIDA) și 21 de zile în imunodepresii severe.

2. Alte opțiuni: cotrimoxazol + dapsonă; clindamicină + primaquină; pentamidină iv., atovaquonă suspensie (750 mg PO x2/zi), trimetrexat + ac. folinic.

Unele studii sugerează că folosirea *corticosteroizilor* ar fi utilă, mai ales la bolnavii cu SIDA, justificată de importanța răspunsului inflamator al gazdei în patogenia pneumoniei.

Profilaxie primară/secundară

La gazdele cu apărare modificată, se administrează profilactic cotrimoxazol (5 mg/kilocorp TMP), în regim 3/7. O alternativă o constituie aerosolii cu pentamidină.

După vindecarea clinică, nu rămâne imunitate, recurențele fiind frecvente atât timp cât există factorii predispozanți și alterările în mecanismele de apărare. Foștii bolnavi continuă profilaxia secundară cu cotrimoxazol, dapsonă sau pentamidină sub formă de aerosoli până la obținerea reconstrucției imune prin tratament antiretroviral.

După depășirea pragului critic de 200 limfocite CD4/mm³ metafilaxia se poate întrerupe (se reia când apare eșecul imunologic).



- *Pneumocystis jirovecii* (fost *carinii*) este un fung cu proprietăți particulare, cu o virulență extrem de redusă (injectat în organismul cu apărare indemnă nu produce nicio leziune) în condițiile gazdei

imunocompetente;

- *P. jirovecii* produce practic infecții exclusiv la gazde cu apărare modificată, în primul rând pe linia imunității celulare;

- Boala evoluează cu febră moderată, tuse neproductivă, hipopnee, tahipnee, dar cu modificări minime la auscultația plămânilor (i.e. murmur vezicular diminuat, uneori raluri bronșice sau crepitante);

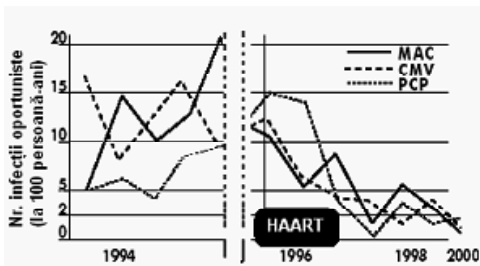
- Aspectul radiologic caracteristic este de infiltrat mixt, alveolar și interstițial, difuz, bilateral, plecat din ariile perihilare, cu opacifierea rapidă a întregului plămân (fără adenopatie hilară);

- Diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea *P. jirovecii* în secreția laringo-traheală sau în spută (prin examen histopatologic, colorații cu anticorpi monoclonali, amplificare genetică) ;

- La gazdele cu apărare deficitară, pneumonia este 100% mortală în absența tratamentului;

- Antibioticul de elecție este cotrimoxazolul, administrat iv, câteva săptămâni;

- După vindecare, metafilaxia cu CTX este necesară pentru toată durata vieții (preferabil) sau cel puțin până la o reconstrucție imună stabilă pe termen lung.



F 9.84. Incidența multor infecții oportuniste devastatoare (i.e. *M.avium* complex, citomegalovirus, *P. jirovecii*) a scăzut semnificativ după generalizarea tratamentului antiretroviral în regim HAART a bolnavilor cu SIDA (v. capit. 13)

Sindromul respirator acut sever (SARS)

Sindromul respirator acut sever (SARS) este o boală respiratorie virală emergentă recentă (2002), cu morbiditate și mortalitate ridicate, produsă de un coronavirus (SARS-CoV), caracterizată clinic prin febră, frisoane, mialgii, tuse uscată, dispnee și deteriorarea severă a funcției respiratorii.

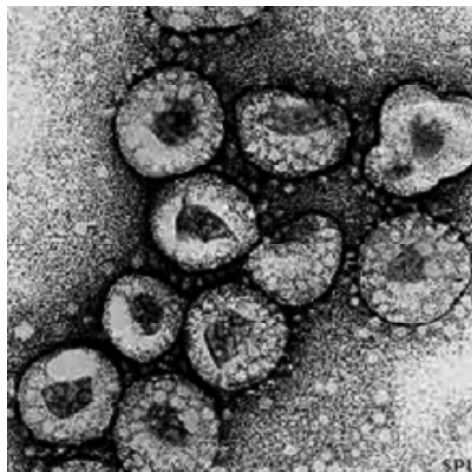
Etiopatogenie

Coronavirusurile sunt virusuri ARN, care produc boli umane și animale, dar suferințele cunoscute la om până în anul 2002 s-au limitat la infecții respiratorii ușoare de tipul corizei acute.

SARS-CoV (identificat în 2003) este un virus din familia Coronaviridae, alcătuit dintr-o nucleocapsidă, o membrană externă glicoproteică și un înveliș extern cu spiculi (coroana), având rol în atașarea și fuzionarea virusului cu membrana celulei gazdă (F9.85.).

Se pare că virusul are origine animală (zibeta, ursulețul spălător, lilieci) dar, spre deosebire de alte virusuri, după depășirea barierei de specie, a devenit eficient în transmiterea interumană, ceea ce explică dimensiunea pandemică a infecției.

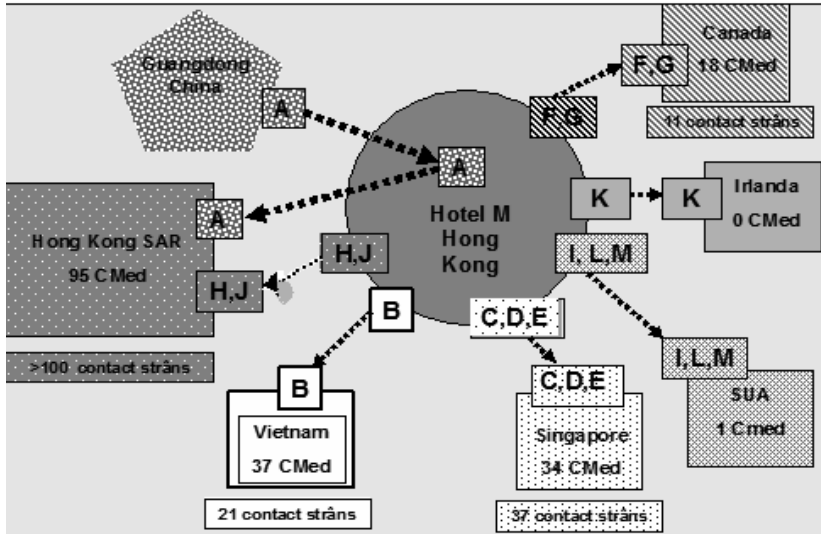
SARS-CoV supraviețuiește mai multe zile pe suprafețe uscate și în fecale la un pH alcalin. La temperatura camerei, rămâne viabil 1-2 zile, iar în produsele patologice, la temperaturi scăzute, rezistă până la 21 zile. Este sensibil la căldură și substanțe



F 9.85. Coronavirus SARS (ME, CDC)

F 9. 86. Prima epidemie de SARS

Un medic din provincia Guangdong a Chinei a vizitat Hong Kong, unde s-a cazat la Hotelul Metropol. În prima seară însă, este spitalizat de urgență, iar în timpul evenimentelor s-au infectat alte 12 persoane, care apoi au diseminat virusul în Hong Kong.



Între infectați, multe cadre medicale și contacti ai acestora; cazurile s-au înlănțuit, în continuare extinzându-se în Singapore, Statele Unite, Irlanda (dar fără transmiteri secundare) și în Canada, unde au apărut 18 cazuri secundare.



F 9.87. Civettele (zibetele), mici mamifere din fam. veveride, consumate cu plăcere în China de sud, ar fi rezervorul natural de CoV-SARS. În localitatea de origine, medicul ar fi tratat cazuri de suferințe respiratorii printre comercianții de astfel de mamifere. (news. sohu.com)

dezinfectante uzuale.

Patogenia este doar parțial descifrată. Receptorul celular este enzima 2 de conversie a angiotensinogenului (ACE2) iar ținta majoră este plămânul, dar virusul nu rămâne cantonat exclusiv la acest nivel (dovadă evidențierea lui în fecale, sânge, urină, rinichi, LCR). Spre deosebire de alte infecții virale respiratorii, în SARS se produce o creștere progresivă a încărcăturii virale până spre ziua a 10-a de boală, cu scădere ulterioară, concomitent cu apariția anticorpilor. În pofida reducerii încărcăturii virale, în această perioadă unii pacienți pot prezenta

o deteriorare respiratorie, sugerând un mecanism imunopatologic al leziunilor pulmonare.

Epidemiologie

Primul caz a fost înregistrat în noiembrie 2002 în China, în provincia Guangdong, iar începutul oficial al epidemiei a fost declarat în data de 11 februarie 2003; în următoarele luni boala a fost raportată la peste 8000 de persoane din 29 de țări de pe 5 continente, fiind astfel *prima pandemie din secolul XXI*. (F 9.86.).

Una din caracteristicile epidemiei de SARS a fost faptul că un număr redus de persoane infectate este responsabil de o transmitere disproporționat de mare (*superdiseminare*), dar virusul nu este atât de contagios încât să nu poată fi controlat prin măsuri de prevenție corect aplicate.

Sursa de infecție: omul cu infecție simptomatică, cu atât mai contagios cu cât manifestările clinice sunt mai intense; persoanele cu infecție asimptomatică sau ușoară nu par că contribuie la diseminarea interumană a virusului.

Transmiterea SARS-CoV se face prin contact direct sau indirect al mucoaselor (oculară, nazală sau orală) cu picături respiratorii provenite de la bolnav sau obiecte contaminate cu acestea. SARS-CoV se transmite primar, dar nu exclusiv, în unități medico-sanitare. Procedurile generatoare de aerosoli (intubația endotraheală, bronhoscopia, tratamente cu aerosoli) amplifică transmiterea în unități sanitare. Transmiterea prin contacte ocazionale sau sociale este neobișnuită, dar sunt

cunoscute cazuri de îmbolnăvire prin contact ocazional strâns cu un bolnav cu SARS la locul de muncă, în avion sau în taxi.

Rolul transmiterii fecal-orale nu este cunoscut, dar poate fi important. *Receptivitate:* generală *Imunitate postinfecțioasă:* în curs de evaluare.

Manifestări clinice (F 9.88.)

Incubația medie: 3-7 zile (2-10 zile, posibil chiar până la 20 de zile). *Debutul* este nespecific și nu poate fi diferențiat de manifestările altor pneumonii comunitare de altă etiologie.

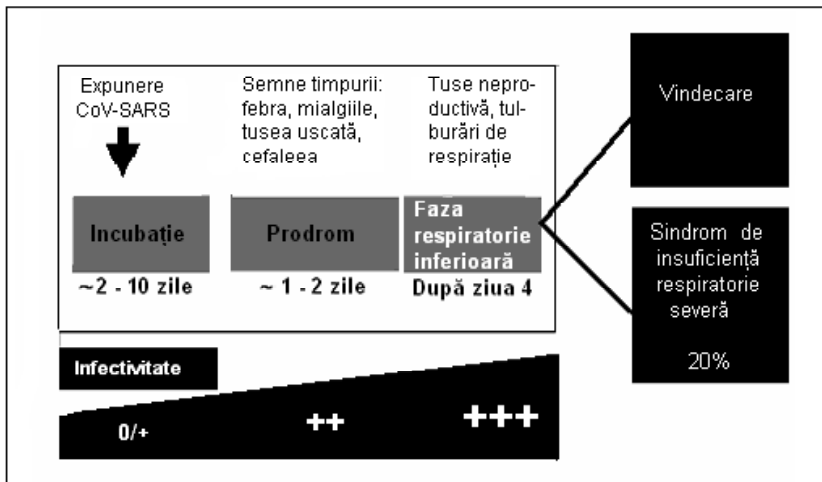
Inițial, în *faza de replicare virală*, bolnavul prezintă febră și o simptomatologie sistemică (frisonete/frisoane, mialgii, indispoziție, anorexie) cu durată de 3 - 4 (7) zile. În această perioadă examenul radiologic și CT cu rezoluție înaltă evidențiază modificări pulmonare la peste 70 % din pacienți, constând în diverse tipuri de infiltrate pulmonare periferice și inferioare (dar nu și adenopatie hilară, cavități sau revărsate pulmonare).

După o scurtă ameliorare, în *faza leziunilor imunopatologice*, reapare febra și apar tusea neproductivă, hipopneea, hipoxemia. Modificările stetacustice pulmonare sunt minime; doar la o treime din bolnavi se notează prezența ralurilor. Diareea apoasă poate completa tabloul clinic. În această fază, modificările radiologice pulmonare inițiale progresează spre multifocalizare și/sau bilateralizare.



SARS CoV conține o serie de proteine esențiale pentru replicare; între ele o proteinază tip 3C care scindează peptidele virale în proteine (amas.cz3.nus.edu.sg)

Evoluție

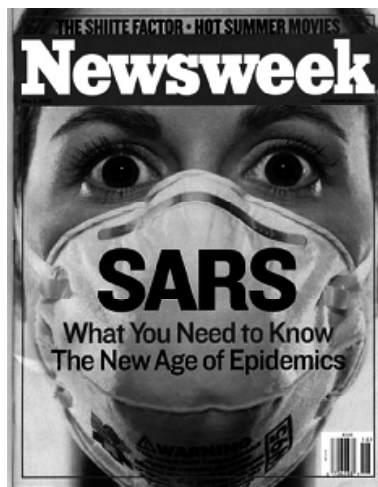


Evoluția este variabilă, perioada de stare fiind în jur de 2 săptămâni în formele autolimitate. Până la 20- 25% din bolnavi evoluează spre insuficiență respiratorie acută (de tip mixt), care impune internarea în unități de terapie intensivă și se însoțește de o mortalitate ridicată (> 50%). Mortalitatea generală este în jur de 10%.

Forme clinice

După severitate: asimptomatice (forme rare), ușoare (manifestări similare unei viroze respiratorii, autolimitate), moderate (cu evoluție autolimitată în 10-14 zile, caracterizate prin febră și unul sau mai multe semne de suferință respiratorie: tuse,

F 9. 88. Evoluția clinică a SARS



F 9. 89. Măștile SARS-ului

jenă la respirație, dispnee, cianoză periferică), severe (se adaugă modificări radiologice de pneumonie, insuficiența respiratorie acută).

După vârstă

SARS al copilului < 12 ani: manifestări clinice ușoare, similare unei corize acute febrile produsă de alte virusuri; progresia spre insuficiență respiratorie acută este rară, ca și mortalitatea.

La adolescent, evoluția este mai lungă și mai severă, semănând cu forma adultului, mortalitatea mai redusă, însă.

La vârstnici, SARS poate evolua în afebrilitate, iar debutul să fie marcat de sincopă și fracturi prin cădere.

Complicații și sechele

Complicația majoră o reprezintă insuficiența respiratorie acută severă. S-au mai descris: tromboze venoase profunde, AVC, infarct de miocard, CIVD, afectarea SNC. În cazurile cu insuficiență respiratorie severă recuperată se poate produce fibroza pulmonară.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice*: noțiunea de contact, în ultimele 10 zile anterioare debutului, cu cazuri confirmate/suspecte de SARS, călătorii sau rezidență în regiuni afectate de SARS;

2. *Date clinice*: febră, frisoane, mialgii, cefalee, stare de rău general, dispnee, insuficiență respiratorie acută severă;

3. *Date biologice nespecifice* (nu permit diferențierea SARS de alte cauze de pneumonie dobândită comunitar): leucopenie cu limfopenie CD3+, CD4+, CD8+, trombocitopenie, creșteri ale LDH, CPK, ASAT;

4. *Modificări radiologice*: în funcție de distanța față de debutul clinic, se evidențiază pneumonie uni-sau bilaterală de tip periferic, interstițial sau mixt, fără adenopatii hilare, abcedări sau revărsat pleural;

5. Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- examene serologice - greu de efectuat în lipsa unor laboratoare specializate. Detecția anticorpilor specifici apelează la tehnica ELISA, imunofluorescența indirectă, reacția de neutralizare.

- PCR - detecția ARN-ului viral.

- izolarea virusului în culturi celulare dintr-un prelevat patologic de la bolnav (secreții respiratorii, urină fecale, sânge), dar un rezultat negativ nu infirmă diagnosticul.

Definiția OMS a cazului de SARS în perioada post-epidemică

Definiție de caz - clinică

Febră > 38°C și unul sau mai multe simptome respiratorii inferioare (tuse, dificultăți de respirație, hipopnee) și modificări radiologice pulmonare compatibile cu pneumonia sau sindrom de detresă respiratorie sau modificări anatomopatologice de pneumonie sau sindrom de detresă respiratorie fără cauză identificabilă, la examenul necroptic și un diagnostic alternativ nu poate explica boala.

Definiție de caz - laborator

O persoană cu simptome și semne clinice sugestive pentru SARS și date de laborator pozitive pentru SARS-CoV

bazate pe unul sau mai multe din următoarele criterii: PCR pozitiv pentru SARS-CoV folosind un test validat, sero-conversie prin ELISA sau imunofluorescență, izolarea virusului pe culturi celulare și confirmare prin PCR cu o metodă validată.

Diagnostic diferențial - trebuie excluse alte cauze de insuficiență respiratorie acută, precum gripa, pneumoniile bacteriene, pneumoniile atipice, sindromul pulmonar hantaviral, pneumonia de aspirație ș.a.

Prognostic

Au fost asociați cu un prognostic negativ și evoluție severă (i.e. internare în ATI sau deces): vârsta > 50 de ani, bolile cronice asociate (cardiopulmonare, diabet zaharat, hepatita cronică B tratată cu lamivudină), valori inițiale mari ale LDH și neutrofilia, leucopenia CD4 și CD8.

Tratament

Cazurile ușoare se pot trata în condiții de izolare la domiciliu, cazurile severe impun spitalizare în unități cu posibilități de izolare și asistență respiratorie.

Tratamentul de bază este igienico-dietetic (izolare timp de 10 zile de la amendarea febrei și a simptomatologiei respiratorii, supliment nutrițional și lichidian), simptomatic, patogenic și de susținere.

Tratament etiologic: nu există o medicație eficientă. S-au încercat ribavirina, singură sau în asociere cu inhibitori de protează (lopinavir/ritonavir), interferonul, imunoglobulinele umane, plasma de convalescent cu rezultate contradictorii.

Antibioticele antibacteriene (macrolide, doxiciclina, fluorochinolone) sunt utilizate pentru combaterea supra-infecțiilor, când diagnosticul nu este sigur, în prezența unor asocieri morbide.

Tratamentul patogenic vizează atenuarea procesului inflamator (puls-terapie cu corticosteroizi în doze mari) și susținerea funcțiilor respiratorii și circulatorie.

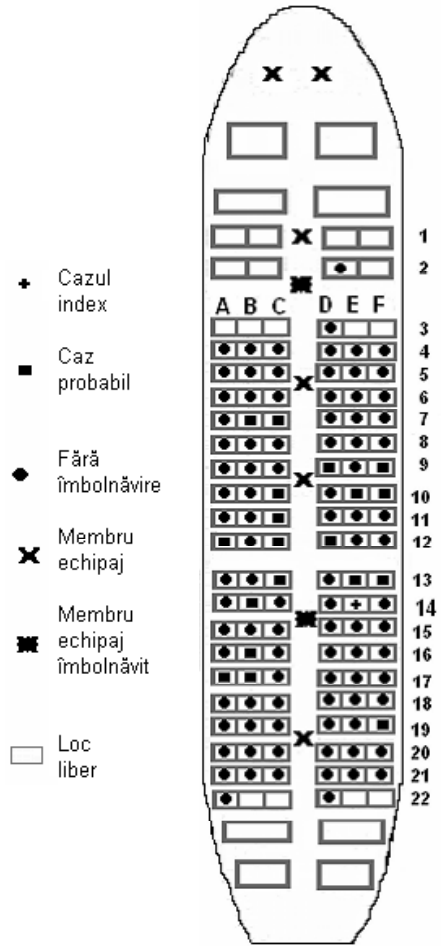
Insuficiența respiratorie beneficiază de supliment de oxigen, iar dacă saturația oxigenului rămâne scăzută sau dispneea persistă, se apelează la ventilație asistată, non-invasivă sau invazivă.

Prevenție

În absența unui vaccin, prevenirea transmiterii SARS implică: triajul epidemiologic, detectarea precoce și izolarea cazurilor, supravegherea și carantinarea contactilor, supravegherea sanitară a frontierelor.

Prevenirea transmiterii intraspitalicești este esențială: se aplică măsuri standard (spălarea mâinilor) combinate cu măsuri de protecție respiratorie (măști faciale, ochelari) și de contact (mănuși, halate).

- ☞ - SARS este o boală infecțioasă emergentă cauzată de un coronavirus (SARS-CoV);
- Infecții cu SARS-CoV au fost semnalate în toată lumea, dar în special în Asia de Sud-Est și Canada;
- Tabloul clinic de tip pseudogripal inițial poate evolua spre un sindrom de insuficiență respiratorie severă la finalul



15.03.2003. Aeroportul din Hong Kong: un Boeing 737-300, cu 120 de persoane la bord, decolează pentru Beijing (d.z. = 3 ore). Pe locul 14 E, un bărbat de 72 de ani, cu febră de 3 zile, care și-a vizitat de mai multe ori, în martie, fratele la Prince of Wales Hospital din Hong Kong (decedat în 09.03.). La Beijing, călătorul este la rândul său internat cu dg. de pneumonie atipică și decedează 5 zile mai târziu. Nepoata, fata fratelui decedat la Hong Kong, avea să fie dg. ulterior cu SARS. 22 de pasageri dezvoltă SARS între 2 și 8 zile de la zbor; dintre ei 5 decedează (3 Hong Kong, 1 China, 1 Singapore).

Olsen, S. J. et al Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome on Aircraft *N Engl J Med* 2003, 349, 2416

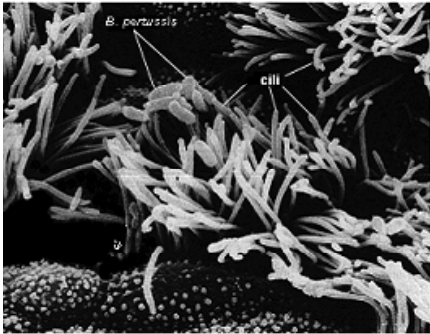
bolii;

- Suspiciunea clinică trebuie confirmată prin examene serologice, PCR sau culturi virale;

- Potențialul epidemic/pandemic al SARS-CoV, ca și morbi-mortalitatea ridicată a infecției impun păstrarea unui înalt index de suspiciune corelat cu noțiunea de contact cu caz confirmat sau suspect de SARS, călătorie recentă sau rezidență în zone afectate de SARS;

- Nu există încă un tratament etiologic eficace;

- Nu există măsuri de profilaxie specifică, dar măsurile energice de prevenție la nivel spitalicesc, comunitar și internațional pot controla extinderea infecției în populație.



F 9. 90. Aderența *B. pertussis* de celulele ciliate ale ale epitelului traheal (apud GSonger)

Tusea convulsivă

Tusea convulsivă este o boală infecțioasă și contagioasă, produsă de *Bordetella pertussis*, caracterizată clinic de prezența acceselor paroxistice de tuse spastică.

Etiopatogenie

Tusea convulsivă este produsă de *B. pertussis* (genul *Bordetella*), coco-bacil imobil, gram negativ, strict aerob, pretențios nutrițional. Microbul conține mai multe componente celulare biologice active:

- *toxina pertussis* - toxină de tip A-B (“A” fiind partea activă, “B” partea de legare de receptorii specifici celulari). Porțiunea A interferează cu transmiterea semnalelor de la receptorii de suprafață ai celulei la sistemele mediatorilor celulari interni; realizează o reglare inhibitoare a activității adenilatciclazei; blochează celulele efectoare imune (neutrofile, monocite, macrofage, celule NK); promovează limfocitoza.

- *adenilatciclaza* este eliberată în timpul creșterii; alterează chemotaxia leucocitelor, fagocitoza și distrugerea microbului; produce edem local.

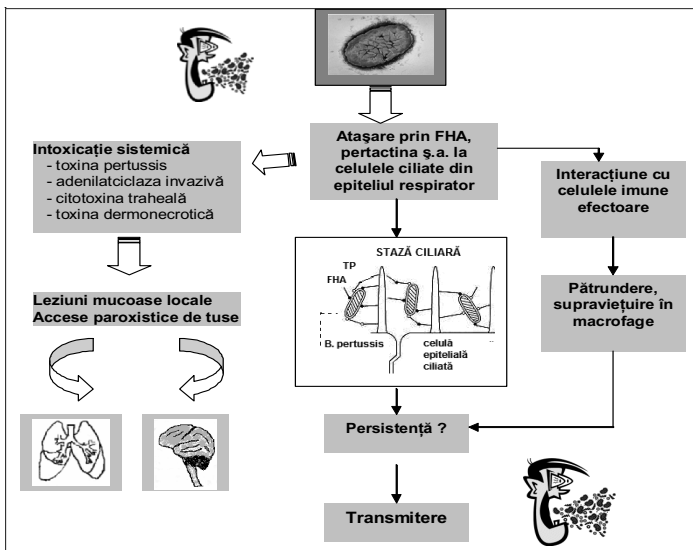
- *citotoxina traheală* produce stază ciliară și împiedică regenerarea celulelor lezate; în subsidiar, se alterează mecanismele de clearance ale căilor respiratorii și apare tusea.

- *toxina dermonecrotică* produce vasoconstricție, necroză ischemică localizată și microhemoragii locale.

- *hemaglutinina filamentoasă* intervine în atașarea microbului de celulele ciliate.

- *endotoxina* (LPS) are activitate pirogenă redusă și toxicitate.

Tusea convulsivă este o infecție de suprafață, rareori germele pătrunzând în profunzimea epitelului mucoasei respiratorii.



F 9. 91. Patogenia tusei convulsive

B. pertussis pătrunde în trahee și bronșii prin inhalare. Se atașează de receptorii de la nivelul epiteliului ciliat prin intermediul adezinelor sale.

În submucoasă apare un răspuns inflamator (*stadiul cataral*, exprimat clinic prin tuse, rinoree, subfebrilități), dar epiteliul mucoasei rămâne intact.

La acest nivel, microbiul se multiplică și se răspândește prin contiguitate.

Boala este în esență mediată toxic: toxina pertusis produce creșterea nivelului de cAMP; în plus, microbul eliberează în celulă propria adenilatciclază, ceea ce va contribui la sporirea cantității de cAMP. Creșterea nivelului cAMP în celulă duce la alterarea chemotaxiei și a puterii de distrugere a macrofagelor. Sunt blocați efectorii imuni celulari. Prin citotoxina traheală se distruge specific celulele ciliate.

După aproximativ 3 săptămâni de la pătrunderea *B. pertussis* în organismul gazdă, tusea devine spasmodică, tenace, necontrolabilă. Este consecința iritației terminațiilor nervoase din căile respiratorii de către toxina microbiană.

În același timp, centrii respiratori sunt într-o stare de hiperexcitație sub acțiunea iritațiilor persistente venite de la nivelul tractului respirator. Prin aceasta, se prelungește excitația periferică inițială chiar după stingerea stimulului declanșant al acesteia. Centrii respiratori vor reacționa și la stimuli nespecifici (auditivi, emoționali) perioade lungi de timp.

În tusea convulsivă, imunitatea celulară este alterată în grade variabile.

După expunere la *B. pertussis* apare o varietate largă de clase specifice de anticorpi față de componentele microbiene. Prezența lor a fost evidențiată și în secrețiile nasofaringiene și în salivă.

Odată produsă boala, anticorpii au un rol minor, deoarece toxinele fixate pe celulă nu răspund la aceștia. În limitarea extinderii infecției, ar interveni anticorpii de tip Ig A locali.

Patogenia encefalitei pertusis este complexă, intervenind conjugat: factorii toxici microbieni, hipoxia, microhemoragiile cerebrale.

Epidemiologie

Infecția este răspândită universal, dar afectează mai frecvent copilul mic (<5 ani).

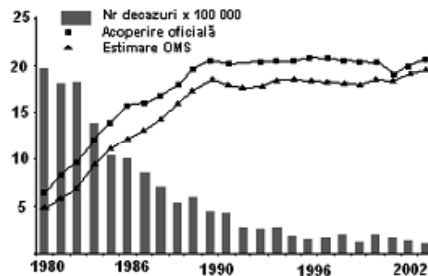
Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavi, cu forme tipice sau atipice de boală. Contagiozitatea este maximă în perioada catarală și încă 2-3 săptămâni de la debutul acceselor paroxistice.

Transmiterea presupune contact direct cu bolnavul, re diseminează agentul patogen prin picăturile Flügge, sau indirect, prin obiecte contaminate cu secreții provenite de la acesta.

Receptivitatea este generală și universală. Sugarul poate face boala încă din perioada de nou-născut.

Imunitatea este solidă și durabilă.

Introducerea în programul național de imunizări a vaccinării anti-pertusis obligatorii a schimbat formele de manifestare a procesului epidemiologic. Boala evoluează în România sporadic, în perioada 1993-1994 incidența fiind cuprinsă între 3,6-6,8 ‰ de locuitori. Mortalitatea a înregistrat în ultimii

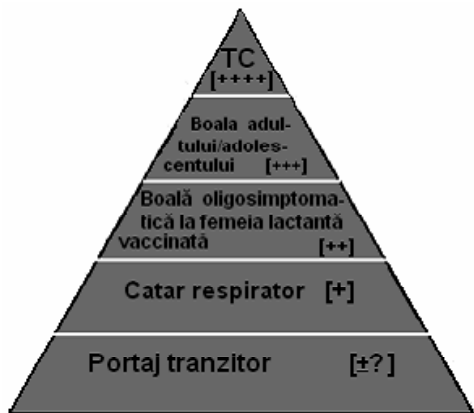


F 9. 92. Epidemiologia tusei convulsive este profund influențată de generalizarea vaccinării antipertusis; chiar dacă există diferențe între gradul de acoperire vaccinală raportat de autoritățile naționale și estimarea OMS, trendul de reducere semnificativă a incidenței mondiale este evident (OMS)



F 9. 93. Caracteristic bolii este accesul de tuse dramatic și chinuitor pentru bolnav (WHO/IAC)

F 9.94. Studii extinse, bazate pe PCR, evaluarea serologică a contacților și IF directă, au stabilit că tusea convulsivă clinic manifestă ("clasică") nu este decât vârful aisbergului infecției cu *B. pertussis*.



În realitate, există forme de prezentare diverse a infecției, fiecare cu gradul său de contagiozitate (în paranteze drepte, pe o scală de la + la ++++): starea de purtător tranzitor, boala catarală respiratorie nespecifică ("bordeteloză"), forma oligosimptomatică sau abortivă a femeii lactante vaccinată, boala adultului și adolescentului.

ani o valoare medie de 0,012 ‰ de locuitori.

Tabloul clinic

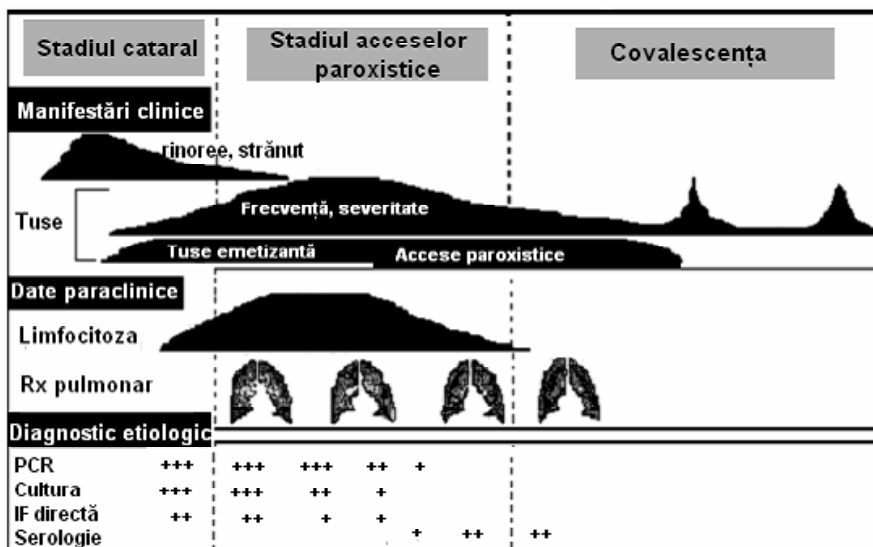
Caz clinic

Sugarul B.M., 4 luni, sex feminin, prezintă de 2-3 zile subfebrilități, discretă obstrucție nasală și tuse. Medicul de familie obiectivează starea generală bună, T=37,5° C, faringele ușor hiperemic, cu secreție mucoasă redusă pe perețele posterior, câteva ronhusuri la auscultație. Anamnezic: născută la 9 luni, 3220 gr (actual 5650 gr), alimentată artificial de la naștere; vaccinări: BCG (CV 4 mm), VHB, APpv, DTP1. Contact, în urmă de 8-10 zile, cu un văr în vârstă de 2,8 ani, în tratament cu antibiotice pentru o suferință respi-ratorie acută cu tuse (fără alte precizări). Medicul recomandă supliment de lichide, dezobstrucție nasală cu se ser fiziologic, un sirop mucolitic și supraveghere la domiciliu.

Incubația: 7-10 zile (până la 3 săptămâni).

Stadiul cataral (săptămâna 1-2): catar banal al tractului respirator: rinită, laringită, bronșită. Poate fi prezentă hiperemia conjunctivală.

Tusea, inițial banală, necaracteristică, devine tot mai frecventă, predominant nocturnă, uneori emetizantă. Este rezistentă la terapia uzuală.



F 9.95. Evoluția tusei convulsive

Stadiul convulsiv este caracterizat de prezența *acceselor de tuse paroxistică*; durează 2-4 săptămâni.

Accesul de tuse poate fi precedat de o *aură*: copilul este neliniștit, presimte accesul, caută protecție în brațele mamei sau se fixează pe marginea patului; uneori descrie o senzație de furnicăături retrosternale.

Se produce un *inspir profund,brusc*. Urmează o serie de *secuse expiratorii* (5-10), scurte, afone, spastice. Se instalează apoi o *pauză expiratorie*, in care faciesul copilului devine cianotic. Urmează o *inspirație adâncă, prelungită, sonoră* (repriza), comparată cu un lătrat de câine, răgetul măgarului sau cântecul cocoșului. Această inspirație este succedată de alte secuse expiratorii, un acces fiind compus din mai multe cicluri de inspirație prelungită și secuse expiratorii. (v. F9.96.)

În timpul accesului, fața este congestionată, ochii injectați, limba proiectată în afară, salivație abundentă, venele gâtului sunt destinse. Prin proiecția forțată a limbii, dinții produc ulceratii ale frenului lingual.

Accesul se termină

când se reușește degajarea căilor aeriene de dopurile de mucus.

Expectorația este redusă cantitativ, are un aspect vâscos filant, de albuș de ou.

Accesele de tuse se pot repeta de mai multe ori pe zi; numărul lor se corelează cu gravitatea bolii.

La sfârșitul accesului, copilul poate vărsa, este epuizat, extenuat.

Accesele pot fi declanșate neașteptat de excitații laringiene sau traheobronșice, dar și de alți factori: strănut, mâncat, băut, exerciții fizice, excitații auditive.

În formele medii, între accese copilul se simte bine, este afebril, vioi, se joacă, are o stare acceptabilă.

La sugar, reprizele pot fi înlocuite de apnee prelungită, cu spasm glotic, cianoză, convulsii.

La examenul fizic al aparatului respirator se constată doar câteva raluri bronșice.

Radiologic: proces infiltrativ, de aspect triunghiular, plecat de la hil, iradiind in jos spre unghiul cardio-frenic.Hilul apare îngroșat, cu umbre iradiind în jur, dând aspectul de "cord în flacăra".

Convalescența este lungă (săptămâni, luni). Accesele de tuse și vărsăturile se răresc, scad în intensitate. Paroxisme recurente pot apărea în următoarele luni (ani) cu ocazia unor infecții respiratorii banale.

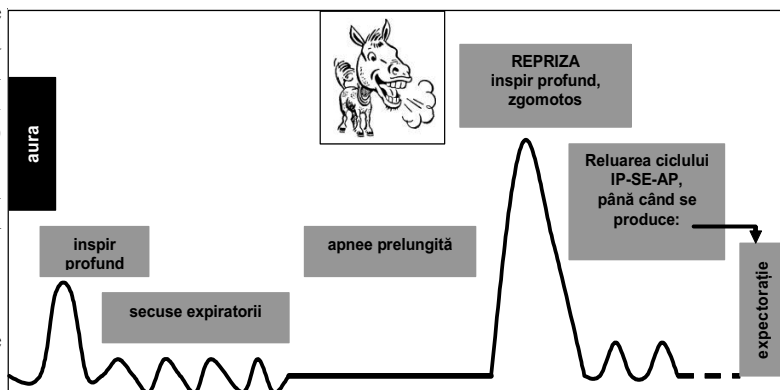
Forme clinice: severe (30-40 sau mai multe accese/zi), medii (10 -30) sau ușoare (sub 10).

La sugar, apar forme atipice, cu apnee prelungită sau cu strănuturi paroxistice.

La adulți și adolescenți, parțial imunizați, infecția se manifestă prin tuse spastică prelungită, etichetate de obicei ca bronșită sau infecție de căi respiratorii superioare.

Complicații

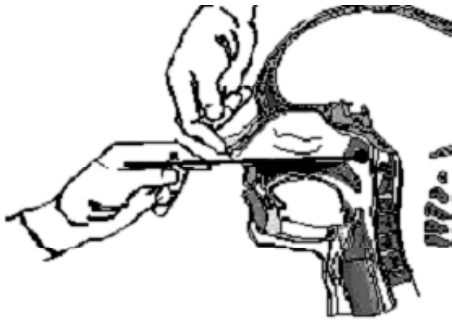
Complicații mecanice, prin creșterea presiunii intracraniene, intratoracice și intrabdominale: hemoragii cerebrale, conjunctivale, pulmonare, epistaxis, prolaps rectal,



F 9.96. Diagrama accesului de "tuse măgărească"



F 9 97. Accesul de tuse se încheie când se reușește eliminarea secreției vâscoase, filante din căile respiratorii (www.medi-kids.de/)



F9. 98. Pentru cultivare, examene PCR sau IF directă pentru *B. pertussis* se recoltează tamponare (alginat de calciu sau dacron, pe tijă subțire) naso-faringian (ca în imagine) sau aspirat naso-faringian.

Nu sunt recomandate recoltările din faringe sau din regiunea nasală anterioară, deoarece flora de la acest nivel poate interfera cu viabilitatea pretențioasei *B. pertussis*.

Tamponul este introdus narinar în regiunea posterioară, unde va rămâne până la 10 secunde, apoi se extrage cu blândețe.

În caz de rezistență la pătrundere, se retrage tamponul și se încearcă pătrunderea prin cealaltă nară.

Manopera poate provoca tuse și lăcrimare.

hernie inghinală sau ombilicală, ruptura diafragmului. La copii pot apărea convulsii. Atelectazia este frecvent întâlnită.

Complicații respiratorii. Bronhopneumonia poate fi produsă de *B. pertussis* (gravă, cu insuficiență cardio-respiratorie) sau prin suprainfecții (pneumococ, stafilococ, streptococ).

Suprainfecții bacteriene extrapulmonare - în primul rând, otite cu pneumococi.

Complicații nervoase - cea mai redutabilă este encefalita *pertussis*, cu apariție cel mai adesea în săptămâna 3-4 de boală. De obicei este difuză, mai rar apar fenomene de focar.

Sechele: broșiectazii, emfizem, astm bronșic, defecte psihice sau motorii.

Tusea convulsivă a fost asociată cu activarea unei tuberculoze latente.

Caz clinic (cont)

Mama constată însă, îngrijorată, că, după alte 3 zile, fenomenele respiratorii persistă și chiar au căpătat unele caracteristici noi, deși sugarul este afebril.

Medicul infecționist consultat reține din anamneză că tusea este mai intensă noaptea, că a început să declanșeze vărsături, în pofida tratamentului administrat. Mai află că vărul fetei tușește în continuare, în accese emetizante afebrile, și are un calendar vaccinal incomplet.

Solicită în urgență un examen al sângelui periferic, care evidențiază leucocitoză cu limfocitoză (peste valorile vârstei), iar examenul imagistic pulmonar nu decelează modificări patologice.

Se suspectează o tuse convulsivă în faza catarală și se inițiază tratament cu azitromicină

Diagnostic

1. **Date epidemiologice** - contact cu cazuri de tuse convulsivă; starea de receptivitate. Într-o populație înalt imunizată, datele epidemiologice adesea lipsesc

2. **Date clinice** : diagnosticul clinic este relativ ușor în perioada de stare, accesele tipice fiind foarte sugestive.

În **perioada catarală**, ridică suspiciunea de tuse convulsivă: tusea tenace, persistentă, predominant nocturnă, emetizantă, rezistentă la medicația obișnuită.


3. **Diagnosticul etiologic** se bazează pe:

- izolarea *B. pertussis* - confirmă diagnosticul, dar nu este întotdeauna ușor de realizat. În faza catarală, se recoltează exudat nasofaringian pe tamponare de dacron sau alginat calcic (acizii grași din vată pot inhiba creșterea) - F 9.98. - și se însămânțează pe mediul Bordet-Gengou (sau pe Regan-Lowe);

- examenul cu anticorpi imunofluorescenți a exudatului faringian asigură un diagnostic prezumtiv rapid (sensibilitate scăzută);

- diagnosticul serologic urmărește evidențierea creșterii

Răspuns la întrebarea de la pg.9.53

 Boala a fost identificată la muncitorii din abatoarele australiene în anul 1935, dar neavând o etiologie cunoscută a fost denumită **Query (Q) fever** (query = chestiune în suspensie, întrebare, nedumerire).

în dinamică a titrului anticorpilor față de diversele antigene al microbului și/sau față de toxina pertusis.

Prin microhemaglutinare sau ELISA se determină titrul anticorpilor IgG, IgM și IgA, ultimii doi susținând diagnosticul. După vaccinare apar anticorpi IgG și IgM, dar nu și IgA.

S-a realizat un test ELISA pentru detectarea anticorpilor IgA în secrețiile nasofaringiene, ca indicatori a unei infecții recente (dar nu toți bolnavii dezvoltă astfel de anticorpi).

4. *Date nespecifice de laborator:* leucocitoză marcată (20 000 - 60 000/mm³) cu limfocitoză (20-60%) este caracteristică la sfârșitul perioadei catarale și în faza paroxismelor. La sugar datele sunt mai dificil de interpretat, deoarece numărul de leucocite poate să nu fie ridicat, iar limfocitoza apare frecvent cu ocazia infecțiilor.

Diagnostic diferențial

B. parapertussis, *B. bronchiseptica*, adenovirusurile, *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* produc sindroame pertusiforme greu de distins de cel produs de *B. pertussis*. de asemenea.

În faza catarală: rinofaringite acute, traheite, bronșite, rujeola preeruptivă, diverse viroze respiratorii.

Tuse spasmodică se poate observa la bolnavii cu bronșiolită, pneumonie bacteriană, fibroză chistică, tuberculoză, adenopatii traheobronșice de diverse etiologii, compresii extrinseci ale traheei și bronșiilor, corpii străini.

Tratament:

Izolarea la domiciliu este permisă dar se recomandă ca sugarii mici - indiferent de forma clinică, copiii cu forme severe sau complicate să fie internați în unități spitalicești.

Tratamentul igienico-dietetic vizează menținerea hidratării și a unei nutriții adecvate evitarea factorilor care provoacă accese de tuse.

Caracterul emetizant al tusei poate contribui la instalarea unor tulburări de nutriție grave. În (re-) administrarea mesei, se va profita de perioada refractară postaccusală.

Monitorizarea riguroasă a acceselor este imperativă: se notează numărul acceselor, durata paroxismului, caracterul tusei, modificările de culoare tegumentară, durata tahicardiei/bradicardiei după acces, eliminarea de mucus, intensitatea reprizei, starea după acces, gradul de desaturare a oxigenului.

Tratament etiologic

Administrare în stadiul de paroxisme, antibioticele nu s-au dovedit a scurta durata bolii. Ele trebuie administrate cât mai precoce, în faza catarală. Eritromicina (50 mg/kg/zi) elimină microbul din nasofaringe în 3-4 zile; administrată în faza catarală abortează sau împiedică apariția acceselor.

Cotrimoxazolul este recomandat ca alternativă, dar eficiența sa nu a fost definitiv stabilită. Ampicilina este activă *in vitro*, dar nu a făcut dovada eficienței *in vivo*. Noile macrolide, fluorochinolonele și cefalosporinele G3 s-au dovedit *in vitro* active pe *B. pertusis*.

Tratament patogen

Folosirea *corticosteroidelor* este controversată, deși o cură scurtă (7 zile), în asociere cu antibioticele, poate reduce

Boala febrilă atacă băieți de patru luni, de zece luni sau ceva mai mari, omorând mulți dintre ei. Semnul comun principal este tusea, care este denumită obișnuit *Quinta* sau *Quintana*... Manifestările acesteia sunt serioase... Bolnavii nu prezintă această tuse chinuitoare vreme de ... patru sau cinci ore... apoi paroxismele revin, uneori fiind atât de severe că sângele este expulzat cu forță prin nas și gură.

**Guillaume de Bailou
(Ballonius),
Veneția, 1736**



-Cofre Guerra, J. - Quimioprofilaxis en coqueluche: ¿Sacar agua a canastos?. *Rev. chil. infectol.* 2006, 23, 1, 60-68

-Schellekens, J et al - Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24 (5 Suppl), S19-S24

-Cofré, J. - Coqueluche en adultos y adolescentes. *Rev Chil Infect* 2003, 20 (Supl 1), S52 - S58

- Skowronski, et al - The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002, 185, 1448-53

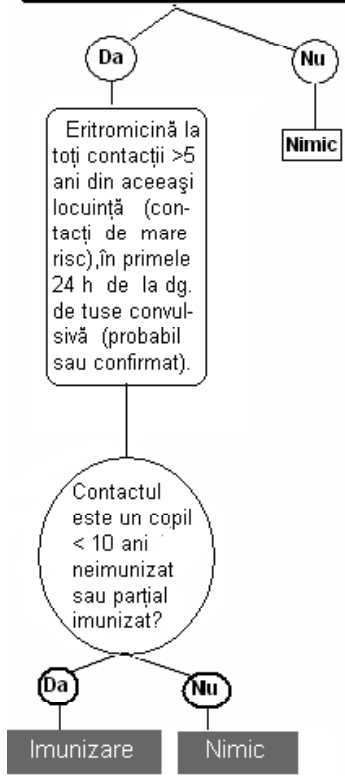
-Senzilet, L. D. et al (Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group) - Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents *Clin Infect Dis* 2001, 32, 1691-7

- de Serres, G. et al - Morbidity of pertussis in adolescents and adults *J Infect Dis* 2000, 182, 174-9

- Long, S.S. et al - Serologic evidence of subclinical pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1990, 9, 700-5

F 9. 99. Atitudinea față de contactii de tuse convulsivă

Există, în familia sau colectivitatea de apartenență a cazului, persoane cu risc crescut* contacte cu acesta în ultimele 21 de zile anterior debutului?



*Contact cu risc crescut:
 1. Copil < 5 ani nevaccinat/vaccinat incomplet
 2. Persoane cu boli cronice, de orice vârstă, indiferent de statusul vaccinal
 3. Persoane cu apărare modificată, de orice vârstăși indiferent de statusul vaccinal

** Imunizare cu vaccin pertussis aceluia

Recommended Antimicrobial Agents for Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis
 2005 CDC Guidelines
 Morbidity and Mortality Weekly Report
 Recommendations and Reports 2005, 54, RR-14

numărul de accese de tuse și vărsăturile, ca și durata bolii .
 Administrarea de *albuterol* (Combivent, Ventolin, Proventil), un anticolinergic (parasimpaticolitic), în doze de 0,3 -0, 5 mg/kg/zi, ar putea rări și reduce intensitatea paroxismelor.

Combaterea tusei este dificilă. Pentru combaterea stării de excitabilitate a centrului tusei se pot administra: clorpromazină, antihistaminice sedative sau barbiturice. Sunt contraindicate în stările asfixice, care necesită respirație asistată, aspirația secrețiilor, oxigen.

Lupta în focar - Izolarea bolnavilor (10-14 zile în condițiile antibioticoterapiei); supravegherea contactilor receptivi cu administrarea chimioprofilaxiei (eritromicina, 10 zile); dezinfecție curentă și terminală; educație sanitară specifică

Profilaxie

Cea mai importantă măsură o constituie vaccinarea antipertusis, care începe la vârsta de 3 luni și se încheie la 3 ani. Vaccinarea este eficientă în 80-90% din cazuri și durează cca 12 ani. Administrarea de imunoglobuline are valoare preventivă extrem de discutabilă.



- Tusea convulsivă este o boală infecțioasă și contagioasă, produsă de *Bordetella pertussis*. Boala este în esență mediată toxic, rareori germenul pătrunzând în profuzimea epitelului mucoasei respiratorii;

- În perioada catarală atrage atenția asupra bolii tusea predominant nocturnă, emetizantă, rezistentă la tratament. În perioada de stare, tabloul clinic este dominat de prezența acceselor paroxistice de tuse spastică, caracterizate prin aură, inspir profund, brusc, secuse expiratorii, pauză expiratorie, repriza, expectorație vâscoasă.

- Gravitatea bolii se corelează cu numărul de accese zilnice.

- Leucocitoză marcată (20000- 60000/mm³) cu limfocitoză (20-60%) este caracteristică și atinge valorile maxime la sfârșitul perioadei catarale și în faza paroxismelor.

- Tratamentul etiologic trebuie administrat (eritromicina 50 mg/kg/zi) cât mai precoce, în faza catarală. Tusea se combate prin reducerea stării de excitabilitate a centrului tusei cu clorpromazină, antihistaminice sedative sau barbiturice.

- Cea mai importantă măsură de prevenție o constituie vaccinarea antipertusis.

- Sindroame pertusiforme pot produce *B. paraper-tussis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, adenovirusurile.

- În condițiile modificării evoluției epidemiologice asociată cu vaccinarea, indexul de suspiciune a unei tuse convulsive la adult (manifestări atipice !) trebuie menținut ridicat.

Evaluează-te



- Care dintre următoarele elemente clinice orientează mai mult spre o angină virală?
 - febră înaltă (39°C)
 - hiperemie difuză a faringelui, palatului moale și dur
 - rinoree
 - mialgii
 - adenopatii subangulomandibulare

2. Elemente clinice care sugerează cel mai bine o angină streptococică:

- febră înaltă (39°C)
- hiperemie intensă, "în

flacăra”, demarcată la limita dintre palatul moale și dur c). rinoree purulentă d). mialgii e). adenopatii subangulo-mandibulare.

3. Se recomandă în tratamentul anginei cu streptococ hemolitic gr. A:

a). penicilina G b). oxacilina c). fluorochinolone d). eritromicina e). tetraciclina.

4. Reprezintă semne de toxemie într-o angină difterică:

a). febra înaltă b). paloarea c). cianoza extremităților d). prostrația e). dispneea.

5. Care din următoarele elemente clinice susțin diagnosticul de angină difterică:

a). febră înaltă cu debut brusc b). febră moderată, lent crescătoare, cu debut insidios c). semne de toxemie d). disfagie intensă e). exudat cenușiu organizat ca pseudomembrane, însoțit de halenă fetidă.

6. Alege medicația de primă linie și în regim de urgență pentru o angină difterică:

a). serul antidifteric b). eritromicina c). corticoterapia d). diuretic de ansă e). anatoxina difterică.

7. În gardă, este adus un copil de 5 ani, febril (38,2°C), cu dificultăți respiratorii, paloare și prostrație. Clinic, se evidențiază adenopatii subangulo-mandibulare, angină cu pseudomembrane alb-cenușii, la nivelul amigdalelor și luetei, halenă fetidă și tahicardie. Părinții declară că nu sunt înscriși permanent la un medic de familie iar pentru subsistența apelează la micul trafic transfrontalier cu Republica Moldova și Ucraina.

7.1.). Ce diagnostic suspectezi? Argumentează. 7.2.). Enumeră elemente de diagnostic diferențial al anginei cu depozite 7.3.). Cum confirmi diagnosticul? 7.4.) Ce atitudine terapeutică vei lua?

8. Explică de ce supravegherea contactilor de gripă durează 1-5 zile.

9. Imaginează un caz de gripă. Descrie simptomatologia clinică. Ce elemente (anamnestice inclusiv epidemiologice, clinice și, eventual, biologice) sunt necesare pentru un diagnostic clinic pozitiv? Cum ai trata cazul? Ce măsuri de profilaxie sunt necesare în cazul contactilor?

10. Care dintre următoarele medicamente antivirale sunt utilizate pentru tratamentul gripei?

a). amantadina b). zanamivir c). acyclovir d). lamivudina e). oseltamivir

11. Care dintre următoarele medicamente antivirale sunt utilizate pentru profilaxia gripei (exclusiv gripa aviară)?

a). amantadina b). rimantadina c). zanamivir d). interferon e). oseltamivir

12. Într-o seară de februarie, în gardă este adus un pacient de 60 de ani, cardiac, care de 5 ore prezintă febră înaltă, frisonete, mialgii, stare generală de rău. Obiectiv: T=39,5°C; hiperemie conjunctivală, subcrepitante la ambele baze, AV=105/min., jugulare turgescențe, hepatomegalie moderată, reflux hepatojugular. T.A. = 150/95 mmHg. În oraș s-au semnalat cazuri de gripă. Leucograma : 3500 cc/mm³, limfocitoză (36%): Rx pulmonar: infiltrat interstițial bilateral mai accentuat perihilar, unde realizează o voalare difuză cu margini imprecis delimitate.



(răspuns de la pg 9.35.)

Anorexie, apatie, scăderea producției de ouă, zburlirea penelor. Dar existe forme de boală cu deces rapid, fără vreo simptomatologie anterioară !

Dacă ai răspuns corect, primești ca premiu:



Cravata SARS de la
Infectious Awareables Shopping
(www.5clickstore.com)



Factori de risc cumulați pentru sănătatea lui Alfred Hitchcock, maestrul suspansului!



Care sunt aceștia?

Titlul unui thriller celebru al lui Hitchcock se poate asocia cu una din bolile prezentate în acest capitol.



Care este acesta?

1. Fumatul, obezitatea și posibilitatea
infecării cu *C. psittaci*
2. "Păsările" (1963) și omițoza-psitacoza

12.1.). Diagnosticul clinic (argumentat)? 12.2.). Cum s-ar explica prezența subcrepitantelor și aspectul radiologic? 12.3.). Se poate exclude o pneumonie? 12.4.). Schițează planul terapeutic.

13. Pacientul de mai sus locuiește cu soția (58 ani, fumătoare, cunoscută cu BPCO, nevaccinată antigripal) și cu un nepoțel (5 ani). Ce recomandări de profilaxie ai face?

14. Care este importanța epidemiologică actuală a gripei aviare? Este justificată îngrijorarea mondială?

15. Explică mecanismul prin care virusul aviar ar putea deveni mai "adaptat" pentru gazda umană.

16. Stabilește legături cauzale între microbii de mai jos și o angină cu exudat și adenopatii cervicale, la un tânăr anterior sănătos:

a). *S. pyogenes* b). adenovirusuri c). V. Epstein-Barr d). V. coxackie B e). rinovirusuri.

17. La un copil de 1,6 ani cu crup, etiologia cea mai probabilă ar fi:

a). *Corynebacterium diphtheriae* b). v. paragripale c). rinovirusuri d). v. gripale e). VSR.

18. Ce diagnostice intră în discuție în fața unui pacient care prezintă vezicule și ulceratii la nivelul faringelui posterior? a). herpangina b). stomatita herpetică c). varicela la debut d). adenoviroze e). MNI

19. Sunt încadrate în categoria "pneumonii atipice" cele produse de:

a) pneumococ b) *M. pneumoniae* c). *C. burneti* d) *Klebsiella* sp. e) *C. pneumoniae*

20. Pnemoniile atipice se tratează cu:

a) penicilină b) cotrimoxazol c) doxiciclină d) eritromicină e) clindamicină

21. La un sugar tușitor, ridică suspiciunea de tuse convulsivă în perioada catarală:

a) tusea predominant nocturnă b) febra > 38,5° C c) caracterul emetizant d) rezistența la tratamentul simptomatic e) prezența bilaterală a ralurilor subcrepitante

22. Susțin diagnosticul de tuse convulsivă:

a) VSE > 35 mm/1h b) leucopenia cu polinucleoză periferică c) creșterea LDH d) leucocitoza cu limfocitoză periferică e) focare de condensare multiple la ex. radiologic pulmonar.

23. Antibioticoterapia este necesară în cazul formelor comune de:

a) Coriză acută b) Bronșită acută c) Pneumonie bacteriană d) Tuse convulsivă e) Gripă.

24. Se internează, se tratează și se declară nominal obligatoriu:

a). Pneumonia comunitară b) Angina difterică c) Bronșiolita capilară d) Pneumonia cu *P. jiroveci* e) Angina cu *S. pyogenes*.

25. Infecții respiratorii care beneficiază de imuno-profilaxie artificială activă:

a). Tusea convulsivă b). Pneumocistoza c). Grippa d). Difteria e) Infecțiile cu v. paragripale.

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Infecțiile aparatului digestiv

10

Boala diareică infecțioasă



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să prezinte boala diareică infecțioasă (BDI) în context etio-patogenic și epidemiologic actual;
- să descrie manifestările clinico-evolutive generale ale BDI;
- să deseneze demersul diagnostic logic și eficient în BDI;
- să elaboreze planul terapeutic într-o BDI acută și măsurile generale de prevenire și combatere;
- să prezinte principalele entități nosologice de BDI acută cu indici de transmisibilitate și contagiozitate ridicați, comune arealului regional european sau cu posibilitate de import (dizenteria bacilară, febra tifoidă, holera, toxinfecții alimentare, gastroenterite virale), sub aspect etiopatogenic, epidemiologic, clinico-evolutiv, diagnostic, terapeutic, profilactic și combativ.



“Estimări conservatoare situează numărul anual al deceselor prin boli diareice între 4 și 6 milioane, majoritatea survenind la copiii mici. În unele țări în dezvoltare, copiii au mai mult de 12 episoade de diaree/an și boala diareică realizează 15-34% din toate decesele. Diversitatea infecțiilor bacteriene și virale care pot produce diaree complică acuratețea supravegherii și diagnosticului, în special în țările cu acces redus sau fără acces la laboratoare moderne.”

Organizația Mondială a Sănătății, 2005

Definiția diareii

Diareea este definită în mod curent prin creșterea cantității de fecale >200 g/zi. În activitatea clinică, termenul descrie reducerea consistenței materiilor fecale asociată de obicei cu creșterea cantitativă precum și a frecvenței emisiilor (>3 /zi). Pentru persoanele cu o alimentație de tip occidental, cantitatea zilnică normală de materii fecale variază între 100 și 200 g, cu o eliminare cuprinsă între 3 emisii/zi și 3 emisii/săptămână.

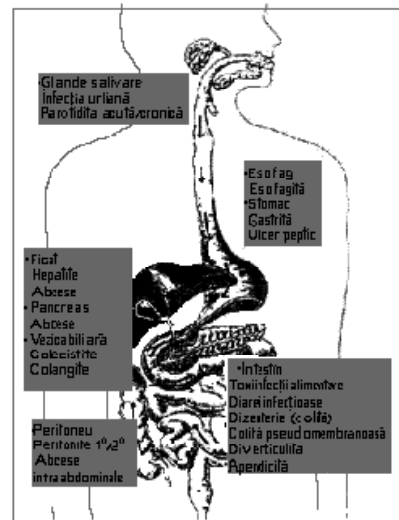
Diareea se poate clasifica în funcție de diverse criterii: *durata* (acută - < 2 săptămâni; subacută, - între 2-4 săptămâni, și cronică, când simptomatologia persistă > 4 săptămâni), *mecanismul fiziopatologic* (osmotică, secretorie, inflamatorie), *severitate*, *caracteristicile fecalelor* (apoasă, sanguinolentă, pio-sanguinolentă, mucoasă ș.a.), *etiologie*, *locul apariției/dobândirii* (comunitară, intraspitalicească/nosocomială, în timpul călătoriilor) ș.a.

Diareea acută este cel mai adesea de cauză infecțioasă (virusuri, bacterii, paraziți), dar poate fi și de cauză toxică, medicamentoasă, ischemică, osmotică ș.a.

Diareea trebuie distinsă de incontinența fecală, de pseudodiaree sau hiperdefecație, de falsă diaree autoindusă.

Aspecte generale ale bolii diareice infecțioase

În prezent, în literatura de specialitate, în scopul unei abordări mai unitare, numeroșii termeni folosiți de-a lungul timpului în cazul infecțiilor enterale (*gastroenterite acute*, *gastroenterocolite acute*, *enterocolite acute*, *enterocolite acute*)



F 10.1. Principalele infecții localizate la nivelul tubului digestiv



În anul 1997, un studiu al OMS în 76 țări membre (din 104) a evidențiat, la 1/3 dintre acestea, lipsa unei infrastructuri elementare pentru supravegherea de laborator a *salmonelozelor* și faptul că numai 10% raportau anual testarea sensibilității la antibiotice la mai mult de 1 000 de tulpini izolate.

Aceste deficiențe, ca și uriașa povară (medicală, economică, socială) a bolilor digestive infecțioase pentru țările lumii contemporane, au determinat crearea, în anul 2000, a *WHO Global Salm-Surv Mission* cu scopul promovării unei supravegheri de laborator integrate și a susținerii colaborării intersectoriale (sănătate umană, veterinară și sectoarele asociate cu alimentația) în vederea creșterii capacității țărilor de a detecta, răspunde și preveni salmonelozele alimentare.

La sfârșitul anului 2005, WHO Global Salm-Surv înregistra 888 de membri (Laboratoare Naționale de Referință și alte structuri naționale de sănătate publică umană, veterinară și alimentară) din 142 de țări iar activitățile de supraveghere, prevenire și combatere s-au extins la toate bolile infecțioase cu transmitere digestivă.



Global Salm-Surv

www.who.int/salmsurv

WHO Global Salm-Surv Strategic Plan 2006-2010 Raport of Meeting Winnipeg, Canada, 2005, Geneva, 2006

WHO Global Salm-Surv.- Progress report (2000-2005) : building capacity for laboratory-based foodborne disease surveillance and outbreak detection and response, Geneva, 2006

dizenteriforme) tind să fie înlocuiți cu cei de *diaree infecțioasă acută* (DIA) sau *boală diareică acută infecțioasă* (BDIA), cu precizarea etiologiei (atunci când este posibil).

Elemente de epidemiologie

Prin nivelul ridicat de morbiditate și mortalitate, bolile diareice acute reprezintă o problemă de sănătate publică majoră. Se apreciază că la nivel mondial se produc anual 3-5 miliarde cazuri de BDIA soldate cu 5-10 milioane de decese, majoritatea afectând țările în curs de dezvoltare. Cele mai afectate sunt vârstele mici: un copil prezintă până la 60 de zile de diaree pe an. În țările dezvoltate, un copil face în medie 2-2,5 episoade diareice pe an.

Răspândite pretutindeni, neocolind nici o vârstă, BDIA sunt asociate strâns cu nivelul socio-economic al unei populații, cu gradul de salubritate a comunității (aprovizionarea cu apă potabilă, îndepărtarea reziduurilor fecaloïd-menajere etc.), cu igiena și deprinderile alimentare, cu igiena individuală. Ele sunt, de asemenea, influențate de regiunea geografică și de condițiile climatice.

Rezervorul de infecție este în primul rând uman, (bolnavi, purtători de microbi asimptomatici), dar rezervorul animal nu trebuie subestimat pentru anumiți microbi.

Transmiterea interumană se face prin contact direct cu sursa de infecție sau prin intermediul diverselor elemente de mediu contaminate de aceasta (apă, alimente, obiecte personale).

Animalele constituie rezervoare imense de microbi, mai ales de *Salmonella* sp., care într-un context favorabil pot ajunge la om, direct sau prin consumul unor alimente sau a apei contaminate.

Importanța *mâinii murdare* în transmiterea infecțiilor digestive trebuie permanent subliniată.

Vectorii - muște, rozătoare - pot fi la rândul lor implicați în procesul de transmitere a microbilor.

BDIA pot apărea și în urma consumului de *toxine microbiene preformate* în alimente (ex. toxiinfecția alimentară stafilococică).

Receptivitatea este generală, dar copiii <5 ani sunt mai expuși, ei neavând însușite pe deplin regulile de igienă individuală și nici un nivel eficient de dezvoltare a mecanismelor de apărare.

În majoritatea cazurilor nu se produce *imunitate* după boală, reîmbolnăvirile fiind posibile.

Cazurile de îmbolnăvire sunt sporadice cel mai adesea, dar unele boli diareice pot evolua endemic sau endemo-epidemic (ex. dizenteria bacilară sau amibiană, febra tifoidă, diareea călătorilor), și chiar pandemic (holera).

Etiologie

Spectrul etiologic al BDIA este extrem de larg și divers (v. caseta), dar în practică majoritatea cazurilor rămâne nedignosticată etiologic.

Din parcurgerea agenților infecțioși prezentați în casetă (în realitate, lista este mult mai extinsă) se desprind câteva observații cu implicații practice:

- adesea, agenții etiologici sunt de proveniență *exogenă*, net patogeni, chiar în condițiile unor *doze infectante* reduse;

- unele îmbolnăviri sunt produse de microbi *condiționat patogeni* sau *oportuniști*, care devin patogeni în condițiile unei doze infectante foarte mari sau a scăderii mecanismelor de apărare ale gazdei (*Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Ps. aeruginosa*, *Candida* sp.);



Guerrant, R.T., Steiner, T.S. - Principles and Syndromes of Enteric Infection, în Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005 Churchill Livingstone, 1215 ș.u.

Etiologia BDAI

Bacterii: *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophila*, *Cl.perfringens*, *Cl. difficile*, *S. aureus*, *Bacillus cereus*, dar și *Proteus* sp., *Klebsiella*, *Serratia*, *Providencia*, *S. faecalis*, *Ps. aeruginosa* (cu rol mai puțin clar).

Virusuri: rotavirusuri, astrovirusuri, norovirusuri, adenovirusuri enterale, enterovirus, citomegalovirus, torovirus ș.a.

Fungi: *Candida* sp.

Paraziți: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Trichinella spiralis* ș.a.

- microbii componenți ai ecosistemului intestinal (*flora endogenă*) pot deveni patogeni în contextul unui *dezechilibru disbiotic* produs de intervenția unor factori favorizanți (ex. antibioticoterapia);

- virusurile sunt probabil cauza cea mai frecventă a BDAI, mai ales la copil, dar din cauza problemelor tehnice, în absența unui tratament etiologic și a caracterului autolimitat al bolii, evidențierea lor este în primul rând apanajul studiilor experimentale și epidemiologice.

Patogenia BDAI

Expresia clinică a unei infecții intestinale este, în ultimă instanță, rezultanta interacțiunii dintre *mecanismele de apărare ale gazdei* și *proprietățile de virulență și patogenitate ale microbului*.

I. Mecanismele de apărare ale gazdei sunt complexe, *nespecifice* și *specifice*.

Mecanismele nespecifice sunt: aciditatea gastrică, enzimele digestive (gastrice, pancreatice), peristaltismul intestinal, învelișul de mucus bogat în glicoproteine, flora endogenă, citokinele produse de diverse celulele intestinale. Până la un punct, chiar diareea poate fi privită ca un mijloc de apărare nespecifică, organismul încercând în acest mod să îndepărteze unii factori de agresiune, infecțioși sau neinfecțioși.

Mecanismele specifice imune sunt reprezentate de: limfocitele T intraepiteliale (CD8+), limfocitele T din *lamina propria* (CD4+), limfocitele B, țesutul limfatic asociat intestinului (GALT), sistemul IgA secretor, imunoglobulinele non-IgA.

Principalele imunoglobuline implicate în apărarea mucoasei sunt IgA secretorii, care acoperă vilii intestinali. IgAs

Principalele mecanisme de apărare ale tractului gastrointestinal

Mecanisme înnăscute

- Bariera gastrică
- Substanțe antibacteriene: lizozimul, secrețiile și acizii biliari
- Peristaltismul intestinal
- Filtrarea hepatică

Mecanisme imunologice locale

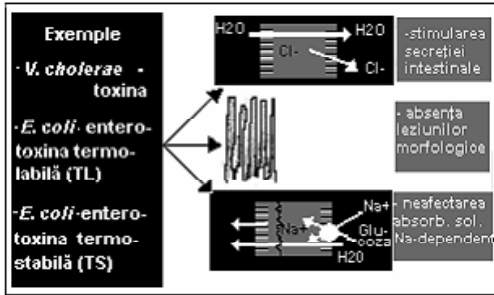
- Anticorpi naturali
- IgA secretori
- IgG, IgM și IgE
- Imunitate celulară

previn transferul transmural al antigenelor din lumen, iar prin blocarea receptorilor pentru bacterii împiedică atașarea acestora la epitelii. Au mai fost identificate și unele glicoproteine non-Ig cu proprietăți antiadezive. Unele citokine (IL-2, IL-5, IL-6, TGF) produse local au rol în amplificarea producției de IgAs.

La gazdele cu apărare îndemnă, cele două mecanisme acționează unitar, cooperant.

Sistemele de apărare sunt incomplet dezvoltate la naștere; ele se maturizează în primii ani de viață, de aceea copilul mic prezintă, comparativ cu adultul, mai frecvent infecții intestinale, adesea severe.

Gazdele cu apărare modificată prezintă diverse grade de alterare a mecanismelor de apărare intestinală, având drept consecințe: supracreșterea bacteriană, creșterea producției de endotoxine, activarea limfocitelor locale cu producție exagerată de citokine, disfuncții ale celulelor epiteliale, condiții favorabile dezvoltării a numeroase infecții oportuniste.



F 10.2. Patogenia diareei infecțioase prin mecanism toxic - particularități

II. Proprietățile agenților patogeni

1. **Factorii de virulență** ai bacteriilor sunt: *aderența microbială*, producția de *enterotoxine*, producția de *citotoxine*, *proprietățile invazive*.

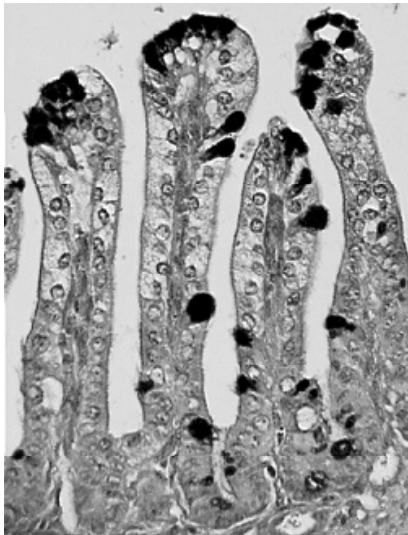
a. *Aderența microbială* (i.e. atașarea microbilor la suprafața mucoasei) este un mecanism important de sustragere de la acțiunea peristaltismului. În același timp, se amplifică acțiunea enterotoxinelor prin reducerea distanței până la celulele țintă. Microbii aderă de *receptorii specifici* ai celulelor intestinale fie prin intermediul unor *structuri de suprafață* (pili sau fimbrii), fie prin intermediul unui *factor de aderență*. Ex., *E.coli* enterotoxigen (ECET), respectiv *E.coli* enteropatogen (ECEP).

b. *Enterotoxinele* sunt produși bacterieni care acționează asupra mucoasei jejun-ileonului provocând o *secreție intraluminală crescută de lichide* prin efect enzimatic asupra enterocitelor activarea adenilat- sau guanilatciclazei) și creșterea *nucleotidelor ciclice* (cAMP, cGMP), care activează secreția intraluminală a apei și electroliților. Leziunile intestinale lipsesc. Se realizează astfel prin **mechanism enterotoxinic neinflamator** un *sindrom gastroenteritic*, bolnavii prezentând *vărsături* și *diaree apoasă* cu absența polimorfoculelor la examenul coprocitologic.

Prototipul este reprezentat de **holeră**, dar și în infecția cu ECET, ca și cu unele specii de salmonele, se produce diaree prin acest mecanism. În multe cazuri însă, toxinele bacteriene acționează conjugat cu alți factori de virulență microbială.

c. *Citotoxinele* sunt produși bacterieni înzestrați cu capacitatea de a dezvolta *in vitro* efecte toxice asupra liniilor de culturi celulare, iar *in vivo* de a distruge celulele epiteliale intestinale ale gazdei prin inhibiția sintezei proteice.

Spre deosebire de enterotoxine, acționează prin *dereglarea proceselor absorbitive normale*, și nu prin creșterea secreției intraluminală de lichide. Prototipul clasic de citotoxină este cea produsă de *Sh. dysenteriae*, dar și alți microbi au capacitatea de a produce toxine de tip Shiga (*verotoxine*): *E. coli* producător de toxină Shiga (ECTS), ECEP, *Vibrio parahemolyticus*. Verotoxinele sunt implicate în apariția *colitei hemoragice* și a *sindromului hemolitic uremic*.



F 10.3. Intestin subțire de șoarece infectat cu rotavirus - cripte lărgite cu atrofia villilor (col PAS/albastru alcian)
www.brown.edu

Virusurile produc diaree prin mecanisme multiple: reducerea suprafeței de absorbție, prin alterarea villilor; alterarea anatomică și funcțională a procesului de absorbție; efecte enterotoxigene; stimularea sistemului nervos enteral; alterarea permeabilității epiteliale.

Citotoxine capabile să inhibe sinteza proteică, dar diferite structural de verotoxine, sunt produse de unele tipuri de salmonele, ca și de *C. difficile*.

d. **Invazivitatea** - Numeroși microbi pot adera și **invada local** celulele epitelului mucoasei, cu multiplicare intensă și apariția unui **sindrom inflamator** important și moartea celulei. Reacția inflamatorie a mucoasei implică participarea unor **mediatori ai inflamației** (kinine, interleukine, leucotriene), ca și a altor agenți vasoactivi.

Dezvoltarea în continuare a **invaziei sistemice** este rară, cu excepția gazdelor cu apărare deficitară și a infecțiilor cu *S. typhi*, *S. paratyphi* și *S. cholerae suis*.

În general, **BDAI inflamatorii** sunt produse prin **mecanism citotoxic** și/sau **invaziv al mucoasei intestinale**.

Bolnavii prezintă un **sindrom dizenteric** (rectocolitic), caracterizat de scaune cu conținut fecaloid redus, cu mucus, puroi și sânge, însoțite de crampe abdominale și tenesme.

Unii microbi, având diferite proprietăți de virulență, pot acționa prin mai multe mecanisme (ex. *Campylobacter jejuni* sau *Shigella* sp. prezintă proprietăți de invazivitate, producție de enterotoxine și de citotoxine, iar salmonelele și *Yersinia enterocolitica* prezintă invazivitate și produc enterotoxine etc.).

În **infecțiile intestinale virale** sunt infectate și distruse celulele epiteliale mature absorbitive din mucoasa intestinului subțire, dar nu și celulele din cripte. Distrugerea celulelor vilozitate este urmată de transudarea lichidelor în lumenul intestinal și pierderea de apă și electroliți prin fecale (scaune apoase, rareori cu striuri sanghinolente). În aceste infecții, golirea conținutului gastric este întârziată, ceea ce duce la apariția vărsăturilor cu accentuarea deshidratării (**sindrom gastroenteritic**).

La gazdele cu apărare modificată, unele virusuri, în primul rând citomegalovirusul, pot produce **colite inflamatorii severe**.

Paraziții produc BDA punându-și în valoare diversele proprietăți de virulență: capacitatea chisturilor de a rezista la distrucția fizică, invazivitatea, aderența la epiteliu, inducția unei reacții inflamatorii, producția de enzime și/sau citotoxine.

Clinica și diagnosticul BDAI

Dacă recunoașterea diareei este relativ simplă (scaune frecvente și moi, adesea însoțite de dureri intestinale, crampe sau tenesme), diagnosticul de boală sau încadrarea etiopatogenică nu sunt întotdeauna ușoare. Pentru realizarea lor, trebuie exploatate toate datele obținute prin **anamneză**, **examen clinic** (inclusiv examenul macroscopic al materiilor fecale) și prin **examene de laborator**.

Anamneza urmărește: momentul și modalitatea de debut, ca și evoluția simptomatologiei.

Se notează prezența/absența febrei, durerilor abdominale și caracterul lor, a vărsăturilor, numărul și aspectul scaunelor (apoase, afecaloide, mucoase, sanguinolente, purulente), scăderea ponderală.

Prezența scaunelor apoase, abundente, cu conținut de fecale orientează spre o **diaree neinfecțioasă** sau una **infecțioasă cu mecanism enterotoxic, neinflamator**, în timp

Direcții de cercetare în patogenia și tratamentul BDAI



Cercetătorii de la UT South-Western Medical Center, SUA, au identificat un **receptor (QseC)** prin care *E. coli* O 157:H7 (dar prezent și la specii de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*) recepționează semnale de locație provenind de la flora endogenă intestinală și unui hormon (epinefrină, norepinefrină), urmat de exprimarea genelor de virulență și inițierea infecției (i.e. colonizarea și translocarea toxinelor în celule).

În absența semnalelor, microbii ar trece „orbește” prin tubul digestiv fără să infecteze celulele de la acest nivel. De aceea, blocarea acestor receptori, prin antagoniști adrenergici, alfa sau beta-blocanți de ex., ar face microbii insensibili la moleculele semnal de locație, iar infecția nu s-ar mai iniția.

Se deschide astfel nu numai o perspectivă atractivă de înțelegere mai profundă a interrelației micro-macroorganism dar și o cale nouă de abordare terapeutică non-antibiotică.



caută, citește, explică

Clarke, M.B. et al- Transcriptional regulation of flhDC by QseBC and sigma (FliA) in enterohaemorrhagic *E. coli*. *Mol Microbiol* 2005, 57(6), 1734

Clarke, M.B., Sperandio, V. - Transcriptional autoregulation by quorum sensing *E. coli* regulators B and C (QseBC) in enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC). *Mol Microbiol*. 2005, 58(2), 441

Sperandio, V., et al - Quorum-sensing *E. coli* regulator A: a regulator of the LysR family involved in the regulation of the locus of enterocyte effacement pathogenicity island in enterohaemorrhagic *E. coli*. *Infect Immun*. 2002, 70(6), 3085

Clarke, M.B. et al- Transcriptional regulation of flhDC by QseBC and sigma (FliA) in enterohaemorrhagic *E. coli*. *Mol Microbiol* 2005, 57(6), 1734

ce scaunele cantitativ reduse, afecaloide, cu conținut de mucus, puroi și sânge pledează pentru o diaree prin *mecanism invaziv/citotoxinic, inflamator*.

Trebuie stabilit dacă este vorba de un caz izolat sau sunt afectate concomitent mai multe persoane, în familie sau în colectivitate. Se mai notează: tratamentul cu antibiotice (în curs sau în antecedentele recente) sau cu alte medicamente, călătoriile recente în străinătate și unde, contactul cu persoane recent întoarse din străinătate, consumul de alimente susceptibile de a fi fost contaminate cu germeni patogeni, prezența unor boli subiacente.

Anamneza	Etiologia posibilă
Hematochezie	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter</i> spp., <i>E. coli</i> enterohemoragică, <i>C. difficile, E. histolytica</i>
Dureri rectale, tenesme	<i>Campylobacter, Salmonella, Shigella</i> sp, <i>Neisseria gonorrhoeae, herpesvirus, Chlamydia, E. histolytica</i>
Dureri abdominale severe sau persistente	<i>Campylobacter, Yersinia</i> spp, <i>C. perfringens, C. difficile, Salmonella</i> spp.
Antibioticoterapie recentă	<i>C. difficile, Salmonella</i> spp.
Călătorii (America de Sud, Africa, Orient)	<i>E. coli</i> enterotoxigenă, alte bacterii sau paraziți
Cazuri similare concomitente în familie sau la prieteni, colegi	Toxiinfecții alimentare: <i>S. aureus, Clostridium, B. cereus, Salmonella</i> spp.
Bărbați homosexuali	Herpesvirus, <i>Chlamydia, T. pallidum, E. histolytica, Shigella, Giardia, N. gonorrhoeae, Cryptosporidium</i>
Intraspitalicească	<i>C. difficile</i>
Instituționalizare în unități de îngrijire de zi sau centre pentru deficienți mentali	<i>Giardia, C. difficile, Salmonella, Shigella</i> sp, rotavirus
După Aranda-Michel, 1999	

T 10.1. Contribuția anamnezei la orientarea etiologică în BDAI

Examenul fizic inițial se orientează spre identificarea unor forme severe de boală, care impun tratament de urgență: hiperpirexie, stare toxică, dar mai ales prezența și gravitatea sindromului de deshidratare acută.

Examenul coprocitologic, simplu, ușor de efectuat, ieftin, dar adesea neglijat, susține eficient încadrarea patogenică a cazului.

Etiologie	Incubația	Durata bolii	Vărsături	Febră	Dureri abdominale
Rotavirus	1-7 zile	4-8 zile	Da	Redusă	Nu
Adenovirus	8-10 zile	5-12 zile	Tardiv	Redusă	Nu
Norwalk virus	1-2 zile	2 zile	Da	Nu	Nu
<i>Campylobacter</i> spp	2-4 zile	5-7 zile	Nu	Da	Da
<i>C. difficile</i>	Variabilă	Variabilă	Nu	Rară	Rară
<i>C. perfringens</i>	Minimă	1 zi	Ușoară	Nu	Da
<i>E. coli</i> enterohemoragic	1-8 zile	3-6 zile	Nu	±	Da
<i>E. coli</i> enterotoxigenic	1-3 zile	3-5 zile	Da	Redusă	Da
<i>Salmonella</i> spp	0-3 zile	2-7 zile	Da	Da	Da
<i>Shigella</i> spp	0-2 zile	2-5 zile	Nu	Mare	Da
<i>Vibrio</i> spp	0-1 zi	5-7 zile	Da	Nu	Da
<i>Yersinia enterocolitica</i>	5-12 zile	1-46 zile	Da	Da	Da

T 10.2. Principalii parametri clinici ai unor entități etiologice de BDAI

Prezența în fecale a *neutrofilelor polinucleare* pledează pentru un **mecanism invaziv** sau **citotoxinic** (dar și colită ulceroasă, boală Crohn) - impune continuarea investigațiilor de laborator.

Absența leucocitelor din fecale sugerează existența unui **mecanism neinflamator**, fie *infecțios* (enterotoxinic, parazitar, viral), fie *neinfecțios* (endocrinopatii, tumori, deficite enzimaticе ș.a.).

Demersuri pentru stabilirea etiologiei

Deși dezvoltarea tehnică actuală ar permite elucidarea a 70-80% din cazuri, în practică etiologia se stabilește doar la aproximativ jumătate din acest procent.

Frotiul colorat Gram din materiile fecale permite diagnosticul rapid în BDA stafilococică și este util în holeră. În cazul bacililor gram-negativi însă, nu permite distincția între membrii florei intestinale normale și speciile patogene.

Coprocultura rămâne esențială în BDA invazive inflamatorii.

Recoltarea probelor trebuie efectuată înainte de introducerea antibioticelor, în recipiente corespunzătoare, transportate și supuse rapid procesării în laborator.

Izolarea unor microbi care nu fac parte din flora enterală normală (ie.g. *Shigella*, *Salmonella*, *Y. enterocolitica*, *Campylobacter* spp.) confirmă diagnosticul.

În cazul izolării unor germeni banali, componenți uzuali ai florei intestinale (ex. *Klebsiella*, *Proteus* sp., enterococi, *Candida* sp.) trebuie efectuată și o *evaluare cantitativă* (semnificativ: >10⁶ germeni/gram de fecale).

Izolarea unor microbi cu însușiri speciale larg răspândiți (ECET, ECEI, *S. aureus* enterotoxigen, *C. perfringens* ș.a.) impune dovedirea ulterioară a caracterelor de virulență, dar aceasta presupune dotări tehnice deosebite, timp, costuri materiale mari.

Serotiparea și detecția proprietăților de virulență are valoare practică limitată în cazurile sporadice, fiind apanajul cercetării științifice sau a studiilor epidemiologice.

Coproculturile negative nu exclud etiologia infecțioasă a unei BDA.

Leucocite în fecale	
Prezente	<i>Shigella</i> sp <i>Campylobacter</i> sp <i>E. coli</i> enteroinvaziv <i>E. coli</i> enterohemoragic
Prezență variabilă	<i>Salmonella</i> sp <i>Yersinia</i> sp <i>V. parahaemolyticus</i> <i>C. difficile</i> (colita asociată cu antibioticoterapia)
Absente	<i>V. cholerae</i> <i>E. coli</i> enterotoxigen <i>E. coli</i> enteropatogen <i>E. coli</i> enteroagregant Rotavirus Norwalk virus Giardia lamblia <i>Entamoeba histolytica</i> Toxiinfecții alimentare (<i>S. aureus</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>B. cereus</i> , virusuri)

T 10. 3. Corelația prezenței leucocitelor în fecale cu etiologia BDI

Caracteristici principale	Localizarea infecției	
	Intestin subțire	Intestin gros
Etiologie	<i>V. cholerae</i> , ECET, ECEP, ECEAg, rotavirus, norovirusuri, <i>Giardia</i>	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , ECEI, ECEH, <i>E. histolytica</i>
Localizarea durerii	Abdomen mijlociu	Abdomen inferior, rect
Frecvența emisiilor fecale	Crescută	Crescută
Volum	Important	Redus
Tip emisii	Apos	Mucos, muco-purulent
Hematochezia	Rareori	Deseori
Leucocite în fecale	Rareori	Deseori (excepție: amebiaza)
Proctoscopie	Normal	Ulceratii mucoase, hemoragii, mucoasa friabilă

În astfel de situații, trebuie avute în vedere o serie de aspecte:

- microbul cauzal a fost deja eliminat din organism prin mecanismele locale de apărare;
- din cauza costurilor, în practică, multe laboratoare își limitează investigațiile la germeni cei mai răspândiți în comunitatea arondată, mai ales a celor cu potențial epidemiologic mare;
- agentul etiologic nu este cultivabil sau este extrem de pretențios, necesitând medii selective și condiții speciale;

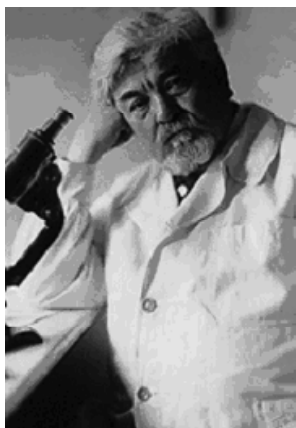
ECEP - *E. coli* enteropatogen, ECET - *E. coli* enterotoxigen, ECEAg - *E. coli* enteroagregant ECEI - *E. coli* enteroinvaziv, ECEH - *E. coli* enterohemoragic.

T 10.4. Corelații între etiologie, localizarea infecției și unele manifestări clinice



File de istorie

Ion Cantacuzino (1863 - 1934)



Născut la București, I. Cantacuzino urmează în Franța studii de medicină și științe naturale. În anul 1892, este acceptat la Institutul Pasteur, în laboratorul lui Metchnikoff, unde efectuează, timp de 8 ani, studii de imunologie. Cercetările sale au contribuit la cunoașterea imunității umorale și la descoperirea imunității de contact.

Reîntors în România, în 1902, ocupă poziția de șef al catedrei de patologie experimentală la Facultatea de Medicină din București. Prof. dr. I. Cantacuzino a reușit să convingă oficialitățile române asupra necesității unei instituții care să fie la dispoziție în lupta contra epidemiilor prin boli transmisibile. Cel mai înalt procentaj de mortalitate și cea mai ridicată morbiditate erau date pe atunci de aceste maladii. Experiența primului Război Mondial a confirmat importanța existenței unei astfel de instituție, imperios necesară în combaterea bolilor infecțioase.

Organizează aplicarea vaccinării anti-tifoide și antiholerice în rândul armatei naționale, apoi a BCG.

În *Monitorul Oficial* din 16 iulie 1921 a fost publicată Legea privind înființarea « Institutului de Seruri și Vaccinuri 'Dr. I. Cantacuzino' », votată de Parlament și promulgată de regele Ferdinand la 13 iulie 1922. Institutul s-a instalat în 1924 într-un nou local, construit alături de Institutul "V. Babeș". În același an, I. Cantacuzino preia conducerea instituției (astăzi « Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie și Imunologie I. Cantacuzino » www.cantacuzino.ro).

- bolnavul a primit anterior substanțe antimicrobiene;
- recoltare și transport incorect al probelor ș. a.

Culturile din vărsături și din alimente se practică în cazul toxinfecțiilor alimentare.

Indicațiile coproculturii:

- prezența sindromului dizenteriform
- diaree febrilă care depășește 3 zile
- în contextul unor izbucniri epidemice
- în cazul bolnavilor recent întorși din străinătate
- bolnavi cu diaree aflați în/după tratament cu antibiotice
- diaree apărută la bolnavi cu apărare deficitară

Hemocultura este utilă în cazul febrei tifoide și a BDA cu potențial invaziv sistemic (salmonela, *Y. enterocolitica*, *Campylobacter* sp.).

Detectarea virusurilor se poate face prin microscopie electronică, latex-aglutinare sau teste imunoenzimatic. Alte tehnici (RIA, PCR, electroforeză în gel, culturile celulare), deși performante, sunt rareori folosite în practica cotidiană.

În cazul *parazitozelor* se urmărește vizualizarea directă a agentului patogen (frotiu din materialul nativ sau diverse colorații) în fecale, lichidul duodenal sau materialul obținut prin biopsia mucoasei intestinului subțire.

Examenle serologice sunt lipsite de valoare practică în BDA (excepții: febra tifoidă și amebiaza).

Rectosigmoidoscopia este recomandată în cazul suspectării unei colite inflamatorii sau postantibiotice, în colitele severe sau când etiologia nu a fost elucidată prin mijloace curente. Examenul permite diferențierea de alte suferințe neinfecțioase (cancer rectal, rectocolita ulcerosă etc.).

Examenle radiologice sunt inutile în majoritatea BDAI, dar pot fi utile în cazul unor forme particulare (enterocolita necrotizantă), a unor complicații (megacolon toxic, perforații) sau a suferințelor intestinale cronice inflamatorii.

Diagnostic diferențial

Enteropatiile acute infecțioase trebuie distinse de cele neinfecțioase, acute sau cronice în perioadele de acutizare (diarei toxice, medicamentoase, alergice, endocrine, psihogene, boli inflamatorii cronice, neoplazii, deficite de dizaharidaze, sindroame ocluzive etc).

BDA neinfecțioase sunt în majoritatea cazurilor consecința unor *fenomene iritative* intestinale, produse prin:

- *intoxicații alimentare* - consum de ciuperci necomestibile (*Amanita phalloides*), de fasole cu conținut ridicat de hemaglutinine sau de pești tropicali și scoici cu conținut bogat în substanțe toxice (ex. ciguatoxină, scombrotoxină);

- *ingestia unor produse toxice* ajunse accidental în alimente sau excesul unor substanțe chimice în acestea (ex. glutamat monosodic - *sindromul restaurantului chinezesc*).

De remarcat că, BDA apărute după consumul de pește crud (sushi, sashimi) sau moluște sunt adesea de natură

infecțioasă, fiind produse de variații paraziti ai acestor vietăți sau de patogeni din mediul acvatic acumulați și transmiși pasiv consumatorului.

- *intoxicații cu săruri ale metalelor grele* (As, Pb, Hg, Cu, Fe, Cd ș.a);

- *consumul unor medicamente* - laxative, purgative, imunosupresive, antibiotice (cantități mari, reacții adverse sau secundare).

Prognosticul este favorabil în cele mai multe cazuri. Prezența sindromului de deshidratare severă, bolile asociate, vârstele extreme influențează negativ prognosticul.

Principii de tratament

În stabilirea atitudinii terapeutice trebuie să se țină seamă de o serie de aspecte și principii fundamentale:

- manifestările clinice sunt cel mai adesea nedi-ferențiate, indiferent de etiologie;

- fiind boli plurietiologice, stabilirea agentului cauzal presupune investigații speciale, adesea complexe, unele greu accesibile, costisitoare sau consumatoare de timp; de aceea, raționamentul clinic, bazat pe datele obținute din anamneza epidemiologică, examenul clinic și investigații de laborator elementare, are o valoare deosebită în adoptarea unei atitudini corecte, individualizate și adaptate la gravitatea bolii;

- majoritatea au o evoluție autolimitată;

- atenția trebuie centrată pe evaluarea și corectarea promptă a deshidratării și menținerea unei bune stări de nutriție a bolnavului, nici într-un caz pe normalizarea aspectului scaunelor („se tratează bolnavul, nu scaunele emise de acesta ”!).

Tratamentul BDAI se bazează pe: *regimul igienodietetic, aportul substitutiv de apă, electroliți și substanțe nutritive; combaterea simptomelor supărătoare; administrarea de agenți antimicrobieni.*

Regimul igienodietetic - în formele comune, repausul la pat este util în perioada inițială a bolii. Bolnavul se poate trata la domiciliu, dar formele severe de BDA, ca și unele boli cu potențial epidemic ridicat (dizenteria, holera, febra tifoidă) se internează *obligatoriu* în spital.

Dacă toleranța gastrică permite, alimentația va fi continuată în timpul diareii (s-a dovedit că menținerea alimentației favorizează regenerarea intestinului și menținerea unei stări de nutriție bune). Inițial se administrează o alimentație lichidă: ceaiuri, supe de orez, de cereale, de zarzavat, cu adaos de sare și glucoză, apă minerală sau simplă, sucuri de fructe, orez sau macaroane fierte, fulgi de porumb. Se administrează cantități mici și repetate. Cât mai curând se introduc carnea și legumele bine fierte, pâinea prăjită, brânza nefermentată.

Se exclud (temporar): laptele, legumele bogate în celuloză, sosurile, răndașurile, tocăturile și alte alimente greu digerabile.

În BDA neinflamatorii, după corectarea deficitelor hidro-electrolitice, se poate reveni la alimentația obișnuită, aici neexistând leziuni ale mucoasei intestinale sau tulburări de absorbție.





”Deoarece frecvent există un interval de timp până la parvenirea rezultatelor examenelor bacteriologice și parazitologice, aceste teste nu furnizează întotdeauna o informație utilă imediat clinicianului, care poate fi pus astfel în situația de a trata cu substanțe antimicrobiene o boală autolimitată. Cu toate acestea, informațiile respective pot avea o importanță deosebită pentru sănătatea publică.”


Phillip Tarr,
University of Washington School of
Medicine, Seattle.





weboteca digestiv


 American College of Gastroenterology -
Acute and Chronic Diarrhea:
“a primer on diagnosis and treatment”
www.acg.gi.org/acg-dev


 American Gastroenterological As.
“Guidelines for the Evaluation and Management
of Chronic Diarrhea”
www.aga.gastro.org


 World Gastroenterology Organisation,
WGO-OMGE Practice Guideline:
Acute Diarrhea in Adults
www.omge.org


 The American Medical Association (infectious
Diseases- foodborne illnesses)
www.ama-assn.org/ama/pub/


 American Association for the Study of
Liver Diseases
www.aasld.org

 American College of Gastroenterology
www.acg.gi.org

 American Hepato-Pancreato-Biliary As.
www.ahpba.org

 American Liver Foundation
www.liverfoundation.org

 American Soc Gastrointestinal Endoscopy
www.asge.org

 European Association Study of the Liver
www.easl.ch

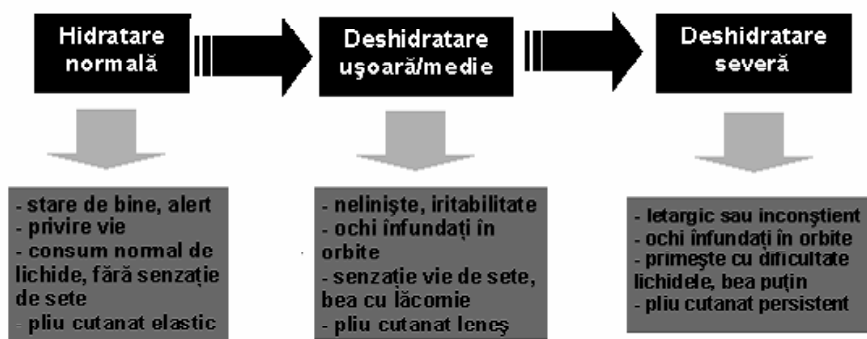


Majoritatea cazurilor de diaree este autolimitată și nu necesită o evaluare sau o terapie extensivă. Totuși, deoarece multe dintre ele sunt importante medical și epidemiologic, diagnosticul microbiologic corect este vital iar medicii practicieni trebuie să ia decizii într-o manieră clinică și cost-eficientă corespunzătoare.

Phillip Tarr,
University of Washington School of
Medicine, Seattle.

Reechilibrarea hidro-electrolitică este cheia de boltă în tratamentul oricărei diaree. Evaluarea gradului de deshidratare (v. F 10.4.) premerge orice demers pentru stabilirea etiologiei, iar corectarea promptă a deficitelor trebuie să se facă înainte de orice tratament. În formele ușoare și medii, chiar în prezența vărsăturilor, rehidratarea orală este eficientă (v. F 10.5.).

Se folosesc soluții cu electroliți din preparate standardizate (SRO OMS/ UNICEF, Gesol, Orisol, Pedialyt, Resol ș.a). Soluția de rehidratare orală recomandată de OMS conține 3,5 g NaCl, 2,5 g NaHCO₃ (sau 2,9 g Na citrat), 1,5 g KCl și 20 g de glucoză sau polimeri de glucoză (e.g. 40 g sucroză sau 4 linguri de zahăr sau 50-60 g fiertură de făină de orez, porumb, mei, grâu sau cartof) la 1 litru de apă potabilă. Astfel, soluția conține aproximativ: Na - 90 mM, K - 20 mM, Cl - 80 mM, HCO₃ - 30 mM, glucoză - 111 mM.



F 10. 4. Evaluarea gradului sindromului de deshidratare

La domiciliu, la nevoie, în absența soluțiilor standard, se pot improviza soluții de rehidratare cu substanțe și lichide accesibile într-o gospodărie (v. F 10.6.)

Lichidele, la temperatura camerei, se administrează apă dorința bolnavului. În cazurile cu deshidratare severă se practică rehidratare parenterală. După înlocuirea pierderilor, se vor urmări și corecta pierderile care survin în continuare.



Deoarece terapia de rehidratare orală s-a dovedit a fi larg aplicabilă la nivel mondial, ea fost etichetată, în anul 1978, ca fiind " potențial cel mai important progres medical al acestui secol"

Se apreciază că aproximativ 95% din deshidratările prin diaree secretorie pot fi prevenite sau corectate prin administrare de SRO.

SRO sunt inadecvate în cazul: tratamentului inițial al deshidratărilor severe, amenințătoare de viață, care impun înlocuirea rapidă a pierderilor de apă și electroliți prin administrare parenterală; bolnavilor cu ileus paralic sau distensie abdominală marcată; bolnavilor incapabili să primească lichide orale (eventual se poate utiliza sonda endogastrică dacă administrarea iv nu este posibilă).

SRO nu se recomandă la: pacienții cu pierderi foarte rapide de fecale (i.e. > 15 ml/kilocorp/oră) care nu au capacitatea să le acopere în timp real prin administrare orală de SRO; bolnavii cu vărsături repetate, frecvente, care nu cedează prin corectarea progresivă a dezechilibrului hidro-electrolitic; bolnavilor cu malabsorbție de glucoză (condiție rară)

Medicația antidiareică (tinctură de opiu, beladona, atropina, difenoxilat, loperamidă - v. T 10.5.) are ca scop redu-

cerea volumului diareii, reducerea pierderilor intestinale, scăderea motilității intestinale. Deși mult folosită, (chiar excesiv!) această medicație este cel mai adesea *inutilă*, iar în diareile cu mecanism invaziv prelungeste timpul de contact dintre microbi și mucoasa intestinală, agravând simptomatologia.

De aceea, este **contraindicată** în BDAI cu febră și scaune cu puroi și sânge, precum și la sugar. *Loperamida* (Imodium) s-a dovedit însă eficientă în reducerea duratei bolii în *diareea turiștilor*.

Terapia adsorbantă se bazează pe o serie de substanțe inerte, care pot adsorbi microbii și toxinele bacteriene, dar și medicamente, enzime, substanțe nutritive, putând astfel compromite succesul terapeutic.

Se folosesc *caolinul* și *pectinele*. Acestea cresc volumul scaunului, dar nu reduc durata bolii, nici pierderile de apă și electroliți la nivelul intestinului. *Colestiramina* este o rășină folosită în BDA postantibiotice cu *C. difficile*.

Din cauza consecințelor potențial severe ale dezechilibrelor hidroelectrolitice asociate cu BDAI, medicația "anti-diareică" accesibilă fără prescripție medicală (OTC) nu trebuie utilizată în cazurile în care diareea depășește ca durată două zile de evoluție, la sugari și preșcolari.

Se impune supravegherea medicală specializată a copiilor < 3 ani, adulților > 60 de ani cu patologie subiacentă, gravidelor, precum și a pacienților cu hematochezie, tenesme, febră, deshidratare, pierdere ponderală > 5% și diaree cu durată peste 48 de ore.

Terapia de modificare a florei endogene, bazată în primul rând pe folosirea *lactobacililor*, urmărește recolonizarea intestinului cu floră zaharolitică, modificarea pH-ului local și crearea unor condiții nefavorabile pentru dezvoltarea microbilor. Ingestia de lactobacili, lactuloză sau iaurt crește producția de acizi grași cu lanț scurt, scade pH-ul intestinal, inhibă creșterea unor tulpini de *Shigella* sp. și de *Salmonella* sp., dar nu există dovezi certe pentru eficiența practică a acestei terapii.

Reducerea secreției intestinale de apă și electroliți cu indometacin, clorpromazină, aspirină, imidazoli s-a dovedit a avea o eficiență limitată în unele diaree cu mecanism toxic.

Tratamentul antimicrobian are ca scop scurtarea evoluției bolii și reducerea portajului de germeni. Prescrisă sau autoadministrată cu multă lărghețe, *medicația antimicrobiană s-a dovedit cu adevărat eficientă doar într-o minoritate de BDAI* (mai puțin de 1/10 din pacienți): infecții intestinale care produc bacteriemie (febra tifoidă), dizenterie bacteriană, diareea cu *C. difficile*, holera. Există date contradictorii sau insuficiente privind eficiența antibioticoterapiei în mai multe BDAI, precum cele produse de *Campylobacter* sp, respectiv cele cu *Yersinia*, *Aeromonas*, vibrioni și diversele tipuri de *E. coli*.

Tratamentul antimicrobian, empiric sau țintit, se bazează pe un arsenal larg care include fluorochinolonele (ofloxacina,

Deshidratare ușoară

SRO

După fiecare scaun:

< 1 an: 50 - 100 mL
1-9 ani: 100 - 200 mL
> 10 ani: ad libitum

Deshidratare medie

SRO

În primele 4 ore (cantitate, mL):

< 4 luni, < 5 kg: 200 - 400
4-11 luni, 5-8 kg: 400 - 600
1 an - < 2 ani, 8-11 kg: 600 - 800
>2 - < 5 ani, 11-16 kg: 800 - 1200
>5 - < 14 ani, 16-30 kg: 1200 - 2200
>14 ani, > 30 kg: 2200 - 4000

Deshidratare severă

Lichide parenteral
(ex. Ringer lactat)

Sugari < 1 an:

- 100 mL/kg, în 6 h
- Inițiere rapidă:
30 mL/kg, în prima oră
apoi ritmul se reduce

> 1 an, adult:

- 100 mL/kg, în 3 ore
- Inițiere rapidă:
30 mL/kg în primele
30 de minute, apoi
ritmul se reduce

F 10.5. Abordarea terapeutică a sindromului de deshidratare în funcție de gradul de gravitate și vârstă (OMS, 2005)



F 10.6. Prepararea ad-hoc a unei soluții de rehidratare (OMS, 2005)

Agent anti-diareic	Dozare
Loperamida	2 tb (4 mg) inițial, apoi câte o tb. după fiecare scaun, nu mai mult de 2 zile și fără a depăși 4 tb/zi.
Difenoxilat-atropina	2 tb. (5 mg) x 4/zi, până la 2 zile.
Derivați opiacei	0,5-1 mL p.o., tot la 6 ore, max. 2 zile.
Bismut subsalicilic	2 tb. sau 30 mL tot la 30 min.; maxim 8 doze/zi, până la 48 de ore.

T 10.5. Agenți anti-diareici

DuPont, H.L. - Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of gastroenterology *Am J Gastroenterol* 1997, 92, 1962-5

norfloxacină, ciprofloxacină), ceftriaxonă, azitromicină, eritromicină, doxiciclină, aminoglicozidele, metronidazolul, diiodohidroxicină, cotrimoxazolul (trimetoprim-sulfametoxazol), albendazolul ș.a.

Tratamentul antimicrobian în diversele entități etio-clinice este prezentat în subsecțiunile următoare.

În T 10.6. sunt prezentate unele opțiuni terapeutice pentru diverse situații etiologice.

În principiu, dacă se decide oportunitatea instituirii antibioticoterapiei într-o BDAI, aceasta se începe *numai după recoltarea tuturor probelor biologice considerate utile pentru precizare etiologică*. La germenii izolați trebuie stabilită sensibilitatea la antibiotice, iar medicul practician trebuie să dețină informații actualizate despre spectrul etiologic al BDAI și despre modelele de sensibilitate ale microbilor în teritoriul în care lucrează.

Durata terapiei, în formele comune, nu depășește în general 5 zile.

Tratamentul *empiric* cu antibiotice al unei BDAI este indicat în următoarele situații:

- boli severe cu suspiciune puternică de etiologie bacteriană (febră înaltă, scaune cu puroi și sânge)
- gazde cu apărare deficitară
- sugari < 3 luni suspecți de infecție cu *Salmonella* sp.
- bolnavi cu asplenie sau hemoglobinopatii
- bolnavi la care anamneza, examenul fizic și datele epidemiologice susțin ferm implicarea unui microb sensibil la antibiotice.

Din cauza amenințării permanente și în continuă creștere a incidenței infecțiilor rezistente la antibiotice, a reacțiilor adverse la antibiotice, a suprainfecțiilor secundare suprimării florei endogene prin antibiotice, a posibilității inducției de către antibiotice a unor fagi agresivi (ex. producție fagică de toxină Shiga după chinolone), decizia instituirii antibioticoterapiei într-o diaree acută trebuie bine cântărită prin prisma raportului cost/beneficiu.

Majoritatea BDAI, chiar cu agenți patogeni recunoscuți, are o evoluție ușoară, autolimitată, astfel că nici coprocultura, nici tratamentul etiologic nu sunt necesare (în afara unui context epidemiologic elocvent).

Abordarea algoritmică a BDAI (v. F 10.7.) poate oferi un sprijin important în actul decizional privind abordarea simptomatică a cazului sau recurgerea la investigații de laborator și tratament etiologic țintit.

Profilaxia BDAI vizează:

- la nivel comunitar: măsuri generale igienico-sanitare, salubritatea generală a teritoriului, îmbunătățirea aprovizionării cu apă potabilă, crearea de condiții și sisteme eficiente de

depozitare și îndepărtare a reziduurilor, măsuri de igienă a alimentației și supravegherea sectoarelor de alimentație publică; supravegherea persoanelor care se întorc din zone declarate de OMS ca fiind endemo-epidemice; supravegherea epidemiologică a teritoriului.

T 10.6. Exemple de tratament etiologic (empiric) al BDAI non-virale

Agent etiologic	Exemple de opțiune terapeutică
<i>Campylobacter</i> sp <i>C. difficile</i>	Eritromicina (scurtează durata bolii și starea de purtător). 1. Întreruperea antibioticului incriminat 2. Dacă nu este posibilă suspendarea antibioticului sau întreruperea nu a fost urmată de rezolvarea diareii, se administrează oral metronidazol sau vancomicină.
<i>C. perfringens</i>	Nu se administrează antibiotice; tratament simptomatic, patogen și de susținere.
<i>E. coli</i>	Cotrimoxazol (TMP-SMX) în formele moderate sau severe; antibioticele cresc riscul de sindrom hemolitic-uremic. În infecții sistemice: CFS II sau III parenteral.
<i>Salmonella</i> sp.	Antibioticele prelungesc starea de portaj, se asociază cu recăderi și nu sunt indicate în BDA non-tifoidică. Se tratează unele categorii cu risc de translocare microbiană extraintestinală: sugari < 3 luni, persoane cu mecanisme de apărare modificate. Se utilizează TMP-SMX, CFS III.
<i>Shigella</i> sp.	TMP-SMX, noile chinolone, CFS III (în formele sistemice - rare!).
<i>V. cholerae</i>	Bolnavii și contacții: doxiciclină (1 ^o) sau un macrolid (2 ^o).
<i>Yersinia</i> sp.	TMP-SMX, CFS III - se recomandă în formele complicate; nu scurtează durata bolii.

- la nivel individual: însușirea, respectarea și aplicarea regulilor de igienă individuală și alimentară; creșterea rezistenței organismului; cunoașterea unor noțiuni elementare despre boala diareică infecțioasă și prezentarea la medic la primele semne de boală; evitarea autoadministrării de antibiotice; acceptarea vaccinărilor propuse de specialiști în caz de necesitate epidemiologică.



• Diareea este definită în mod curent prin creșterea cantității (>200 g/zi) și a frecvenței zilnice a emisiilor de fecale (>3 /zi) concomitent cu reducerea

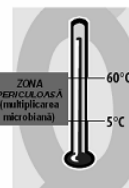
consistenței acestora.

•BDAI reprezintă o problemă de sănătate publică majoră, mai ales în țările în curs de dezvoltare. Vârstele mici și persoanele cu diverse condiții morbide preexistente plătesc cel mai important tribut sub aspectul morbi-mortalității.

•Incidența și prevalența BDAI se corelează cu nivelul socio-economic al unei populații, cu gradul de salubritate a comunității, cu igiena și deprinderile alimentare, cu igiena individuală, zona geografică, condițiile climaterice ș.a.

• Sub aspect patogen, BDAI este expresia conflictului dintre microb, cu toate proprietățile sale de virulență și patogenitate, și gazda cu mecanismele sale de apărare, nespecifice și specifice.

• Mecanismele patologice ale BDAI includ: 1. intervenția enterotoxinelor care perturbă mecanismele reglării ale enterocitelor; 2. distrugerea enterocitelor prin citotoxine microbiene; 3. aderența microbilor la mucoasa intestinală cu alterarea funcționalității enterocitelor din proximitate; 4. invazia microbiană a mucoasei cu dezvoltarea unui răspuns inflamator de către sistemul imun.

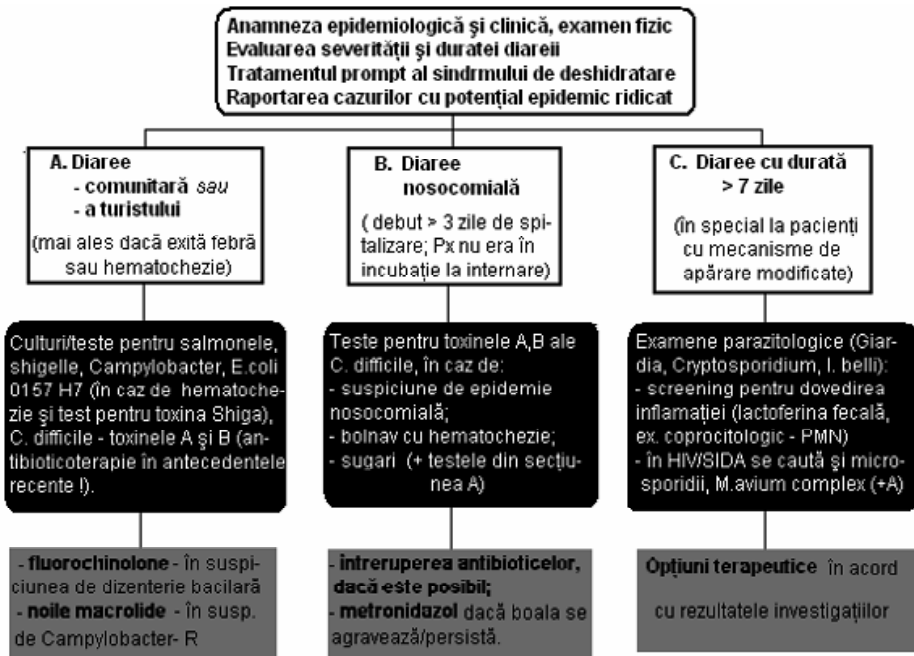


5 logo-uri cu recomandări OMS pentru prevenirea bolilor digestive infecțioase.

Explică-le!

- Bolnavii cu BDAI citotoxinică sau invazivă au manifestări clinice, inclusiv dureri abdominale, mai severe în comparație cu cei cu BDAI enterotoxinică sau entero-aderentă.
- Diareea prin ingestia toxinei preformate în alimente este caracteristică toxiinfecțiilor alimentare.

F 10.7. Algoritm de abordare a bolii diareice acute infecțioase



(după recomandările IDSA Guidelines, Clin Infect Dis 2001, 32, 331-51; Washington State Clinical Laboratory Advisory Council, 2003)

Algoritmul are în primul rând un scop didactic; medicul practician este cel mai în măsură să decidă care abordare este cea mai adecvată unui anume pacient.



“Când se încearcă un tratament empiric cu antibiotice cu spectru larg sau când tratamentul eșuează datorită rezistenței la antibioticele folosite, este facilitată apariția rezistenței medicamentoase în rândul unor microbi enteropatogeni care se transmit ușor de la persoană la persoană, cum sunt *Shigella* spp.”

Guerrant, R., Van Gilder, T. et al - Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2001, 32, 331-51

• Dacă recunoașterea diareii este relativ simplă (scaune frecvente și moi, adesea însoțite de dureri intestinale, crampe sau tenesme), diagnosticul de boală sau încadrarea etiopatogenetică nu sunt întotdeauna ușoare. Pentru realizarea lor, trebuie exploatate datele obținute prin *anamneză*, *examen clinic* (inclusiv examenul macroscopic al materiilor fecale) și prin *exame de laborator*.

• Majoritatea BDAI, chiar cu agenți patogeni recunoscuți, are o evoluție ușoară, autolimitată, astfel că nici coprocultura, nici tratamentul etiologic nu sunt necesare (în afara unui context epidemiologic elocvent).

• Reechilibrarea hidro-electrolitică este cheia de boltă în tratamentul oricărei diaree, uneori fiind suficientă pentru rezolvarea cazului.

• Prescrisă sau autoadministrată cu multă lărghețe, *medicația antimicrobiană s-a dovedit cu adevărat eficientă doar într-o minoritate de BDAI* (mai puțin de 1/10 din pacienți): febra tifoidă, dizenterie bacteriană, diareea cu *C. difficile*, holera.

• Profilaxia se bazează în primul rând pe asigurarea accesului populației la apă și alimente sigure din punct de vedere microbiologic, măsuri adecvate de igienă comunitară și individuală, iar în unele etiologii pe imunoprofilaxie.

Dizenteria bacilară

Dizenteria bacilară (sin. shigeloza) este o boală diareică infecțioasă contagioasă acută, cu potențial de cronicizare, produsă de *Shigella* spp., caracterizată prin febră, tenesme și scaune afecaloide muco-pio-sanguinolente.

Caz clinic

Femeie, în vârstă de 25 de ani, ajutor de bucătar la o cantină, prezintă de trei zile febră, cefalee, dureri abdominale, tranzit intestinal accelerat.

Epidemiologic - contact recent, la domiciliu, cu un preșcolar cu BDA febrilă, tratat din proprie inițiativă cu antibiotice (cotrimoxazol). Condiții de locuit precare: supraaglomerare familială, deficite în aprovizionarea cu apă curentă și în îndepărtarea reziduurilor fecaloid menajere.

Anamnesic, inițial scaune apoase, dar de aproximativ 24 de ore s-au redus cantitativ, au devenit afecaloide, conglomerate muco-sanguinolente; în plus, au apărut tenesme rectale. Pacienta și-a autoadministrat ceaiuri, antidiareice și antispastice (carbonat de calciu, NoSpa)

La internare: subfebrilă; încercănată, buze ușor prăjite; sete. AV - 95 b/min; TA 11,5/6,5 cmHg. Urinează normal. Se notează sensibilitate spontană și la palpare în fosa iliacă stângă și prezența unei "coarde colice".

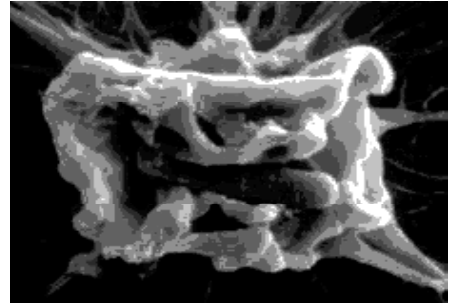
Etiologie

Shigellele sunt bacili gram-negativi, imobili, lactozonegativi, aparținând enterobacteriaceelor; există aproximativ 40 serotipuri de *Shigella*, divizate în 4 grupuri pe baza similitudinilor serologice și caracteristicelor fermentative: grupul A (*Sh. dysenteriae* - 10 serotipuri), grupul B (*Sh. flexneri* - 6 serotipuri, cauza cea mai frecventă de boală în țările în curs de dezvoltare, mai ales serotipurile 2a și 3), grupul C (*Sh. boydii* - 15 serotipuri) și grupul D (*Sh. sonnei*, un singur serotip, predomină în țările industrializate, în care însă se înregistrează o sensibilă reducere a incidenței generale a shigelozei).

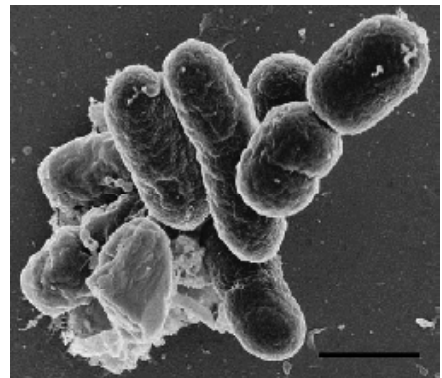
Bacili dizenterici sunt sensibili la acțiunea căldurii, a substanțelor dezinfectante clorigene sau a detergenților cationici, precum și la diverse antibiotice (fluorochinolone, ciline, sulfamide, betalactamine cu spectru larg, noile macrolide), dar apariția rezistenței reprezintă o problemă mondială.

Epidemiologie

Dizenteria bacilară este răspândită în toată lumea, realizând peste o jumătate de milion de decese anual. *Rezervorul de infecție* este reprezentat de bolnavi (cu infecții acute sau cronice) și de purtătorii de germeni. *Transmiterea* este fecal-orală; mâna murdară este un element cheie în transmitere. Transmiterea prin alimente și apă contaminate poate da naștere la izbucniri epidemice. Muștele pot interveni ca vectori pasivi. S-au raportat cazuri de transmitere sexuală la bărbați homosexuali. *Receptivitatea* este generală. Majoritatea



F 10.8. *Shigella dysenteriae*, bacil gram-negativ, imobil (ME, www.surfability.net/images)

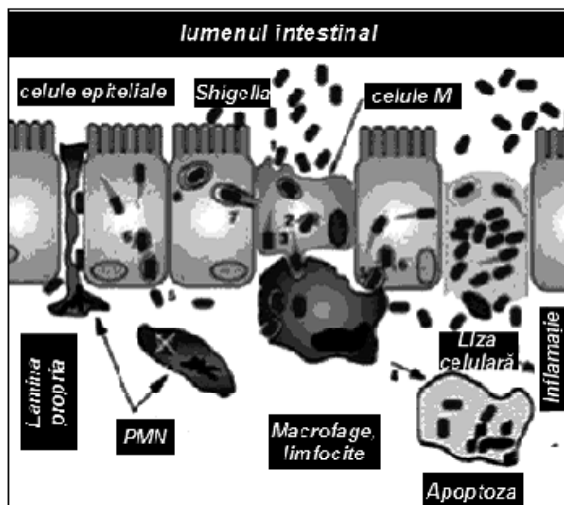


F 10.9. *Shigella dysenteriae* un conglomerat de bacili (ME, CDC)

îmbolnăvirilor și deceselor afectează copiii < 10 ani. Sugarul mic alimentat natural este mai protejat. *Doza infectantă* este extrem de redusă (10-100 de bacili). *Imunitatea* postinfecțioasă este specifică de tip, dar de scurtă durată, reinfecțiile fiind posibile.

Factori favorizanți: sezonul cald, condițiile igienico-sanitare precare în familie sau în colectivitate.

În țările dezvoltate, boala este produsă în primul rând de *Sh. sonnei* și excepțional de *Sh. dysenteriae* tip 1. Aceasta din urmă, foarte rară după izbucnirile de la începutul secolului, a reapărut sub formă de epidemii în America Centrală (1968 -1970), Bangladesh (1971-1974), Africa Centrală (1980-1982), Asia (după 1984 până în prezent), ceea ce, în condițiile mișcărilor populaționale contemporane, trebuie să mențină trează atenția epidemiologilor și clinicienilor. În România, după câteva decenii în care etiologia a fost dominată de *Sh. flexneri*, în ultimii ani se înregistrează o tendință de creștere a ponderii cazurilor cu *Sh. sonnei*.



F 10.10. Patogenia dizenteriei bacilare - la nivelul celulelor epitelului intestinului gros terminal se produce un răspuns inflamator (celular, citokinic), de intensitate variabilă, și se declanșează moartea programată a celulelor (apoptoza), cu apariția ulcerățiilor focale (după *J Young Invest* 2005, 13)

Patogenie

Shigellele acționează printr-un mecanism invaziv ocal, la nivelul peretelui intestinului gros, mai ales distal, unde se produce o colită inflamatorie de intensitate variabilă.

Microbul odată internalizat, printr-un proces analog fagocitozei, în celula gazdă se multiplică în citoplasmă și este "propulsat" în celulele vecine prin forța derivată din polimerizarea actinei. Astfel apar focare de infecție, care determină lezarea și moartea celulelor locale cu dezvoltarea de ulcerății caracteristice. În patogenie, intervine timpuriu un răspuns inflamator intens însoțit de o producție marcată de citokine inflamatorii, detectabile în fecale și ser.

În plus, *Sh. dysenteriae* tip 1 produce o *neurotoxină* (toxina Shiga), care contribuie la realizarea unor infecții deosebit de severe prin inhibarea ireversibilă a sintezei proteice și moartea celulelor. Alte shigelle produc enterotoxine (ShET1, codificată cromozomial de *Sh. flexneri* 2a și ShET2, codificată plasmidic de toate cele 4 specii), responsabile - cel puțin experimental - de perturbarea transportului electrolitiților și acumularea de lichid în ansa ileală.

La nivelul colonului se produc suferințe care merg de la colită inflamatorie ușoară până la necroză hemoragică ulcerativă severă, extinsă în mucoasă și submucoasă. Invazia sistemică este rară, dar poate apărea la gazde speciale (vârste mici, malnutriție protein-calorică, imunodepresie). Bacteriemia rămâne o excepție (sub 4%), dar este un factor de gravitate, însoținduse de șoc bacteremic și o rată marcată a letalității (21-51%).

Hiponatremia este secundară secreției excesive de hormon antidiuretic, iar hipoglicemia unui răspuns gluco-neogenetic inadecvat.

Tablou clinic

Incubația: 1-7 zile.

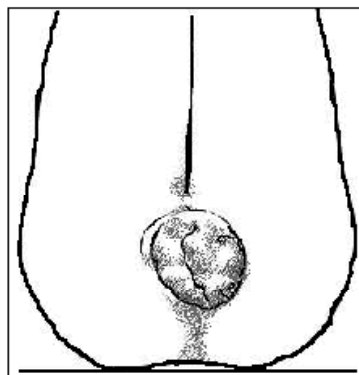
Debut - cel mai adesea, după 24 - 48 de ore de la ingestia shigellelor, apar febră înaltă, dureri abdominale difuze, mai accentuate în jumătatea inferioară și diaree apoasă (suferința intestinului subțire).

Shigellele supraviețuiesc pe lenjeria murdară până la 7 săptămâni, în apă dulce 5-11 zile, în apă sărată 12-30 de ore, în praf la temperatura camerei până la 6 săptămâni, în resturile menajere 1-4 zile. Shigelle viabile au fost izolate după 48 de ore din căpșuni și din salata de fructe păstrată la frigider, și după 7 zile în sucul de roșii și de mere păstrate la 22°C.

Perioada de stare - clasic, după alte 24-48 de ore, diareea devine muco-sanguinolentă sau muco-pio-sanguinolentă, afecaloidă. Se însoțește de colici abdominale și tenesme (suferința intestinului gros). La copil, meningismul poate precedea apariția diareei, iar aceasta poate fi de la început sanguinolentă sau mucoasă. În evoluție, se poate dezvolta sindromul de deshidratare de diverse grade.

La vârstă mică, încă de la debut sau precoce în evoluție, pot apărea semne de suferință neurologică (convulsii generalizate autolimitate, letargie, stare confuzională, cefalee intensă), legate de anomalii electrolitice și/sau de hipoglicemie.

Tușeu rectal: sensibilitate marcată datorită reacției inflamatorii locale. Prolapsul rectal poate fi prezent, mai ales în cazul persoanelor malnutrite și la copilul mic.

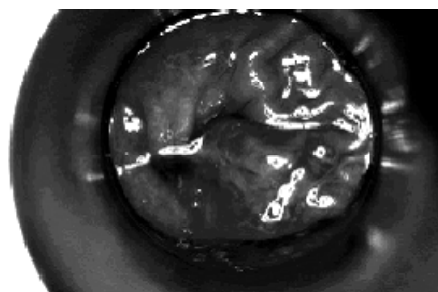


F 10.11. Prolapsul rectal - una dintre complicațiile dizenteriei bacilare

Caz clinic (cont)

Examenul macroscopic al fecalelor emise spontan evidențiază prezența de glere muco-sanguinolente. Examenul microscopic al frotiului din materiile fecale proaspăt recoltate și colorate cu albastru de metilen evidențiază abundența polimorfonuclearelor. Se mai notează în sângele periferic $12\ 500$ leucocite/mm³, cu 72% neutrofile; VSE 25 mm/1 h, glicemie 75 mg%, Na - 132 mmol/L, K - 3,8 mmol/L, uree și creatinină - valori normale.

Bolnava este internată în secția de infecții digestive. Se instituie rehidratare orală, iar după recoltarea coproculturilor, se administrează ciprofloxacina. Se aplică comprese umede calde pe abdomen. În zilele următoare laboratorul anunță izolarea *Sh. Sonnei*, sensibilă la fluorochinolone. Evoluția clinică și microbiologică a fost favorabilă.



F 10.12. Dizenterie bacilară (shigeloză) - sigmoidoscopia evidențiază mucoasa rectală inflamată, angorjată (CDC)

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - contact cu bolnavi de dizenterie, acuți sau cronici, sau cu purtători sănătoși de bacili dizenterici; context epidemiologic; prezența factorilor favorizanți.

2. *Date clinice* - febră, tenesme, colici abdominale, scaune muco-pio-sanguinolente, fenomene neurologice, prolaps rectal.

Tabloul clinic de diaree banală este însă posibil !

3. Date de laborator

3.1. Examine nespecifice:

- examenul microscopic direct al mucusului fecal colorat cu albastru de metilen evidențiază predominanța absolută a polimorfonuclearelor;

- în sângele periferic numărul de leucocite poate fi normal, scăzut sau crescut (reacții leucemoide, $> 50\ 000$ /mm³, cu deviere spre stânga în formulă, mai ales în cazul infecției cu *Sh. dysenteriae* 1).

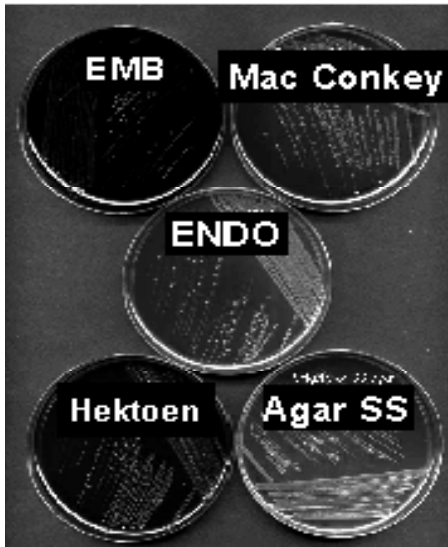
3.2. Diagnostic etiologic

- izolarea germeului din materiile fecale emise spontan sau recoltate cu tampon rectal, sondă Nelaton sau în timpul endoscopiei (presupune procesare imediată). Când aceasta nu este posibilă, transportul se face pe medii conservante speciale

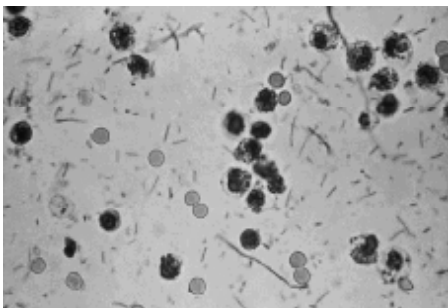
Zincul și Shigellele

La copiii cu vârsta sub 5 ani, OMS recomandă administrarea unui **supliment zilnic de zinc** (10-20 mg zinc elemental, ca sulfat, acetat sau gluconat de zinc), timp de 2 săptămâni, care s-a dovedit că reduce severitatea și durata bolii, precum și incidența și severitatea episoadelor diareice în următoarele 2-3 luni.

WHO- Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Sh. dysenteriae* 1, Geneva, 2005



F 10.13. Colonii de *Shigella* sp pe diverse medii de cultură (EMB - agar eozină-albastru de metil, agar MacConkey, agar ENDO, agar Hecton enteric (HE) și agar Salmonella-Shigella (SS) (apud [textbookofbacteriology.net/ Shigella. html](http://textbookofbacteriology.net/Shigella.html))



F 10.14. Shigeloză - pe frotiul din materiile fecale proaspăt emise se evidențiază prezența abundentă a polimorfonuclearelor; aspectul este similar altor diaree infecțioase cu mecanism invaziv local (CDC)

(mediul Cary-Blair);

- dovedirea invazivității tulpinilor izolate se face prin *testul Sereny* (depunerea unei picături de suspensie cu tulpina izolată pe corneea de cobai sau iepure este urmată de apariția unei keratoconjunctivite ulcerative);

- teste rapide de identificare - *latex aglutinarea* este utilizată pentru identificarea coloniilor suspecte sau pentru testarea culturilor pe medii de îmbogățire (nu se pot folosi pentru identificarea shigelelor direct din fecale); *teste de hibridare cu sonde ADN radiomarcate* - nu au intrat în practică; *reacția lanțului polimerazic* (PCR) permite detectarea shigellelor direct din fecale cu o mare sensibilitate (< 10 UFC);

- testele serologice nu au nicio valoare pentru stabilirea diagnosticului la bolnavul acut, deoarece anticorpii umorali apar tardiv, după rezolvarea clinică.

Datele epidemiologice, clinice și microbiologice uzuale sunt cel mai adesea suficiente diagnosticului, alte examene paraclinice (ex. sigmoidoscopia, clisma baritată) nefiind necesare.

Diagnostic diferențial:

- BDAI evoluând cu sindrom dizenteriform produse de ECEI, ECEH, unele salmonele, *V. parahaemolyticus*, *E. histolytica*;

- cauze neinfecțioase de hematochezie - hemoroizii, fisura anală, enterita necrotizantă, rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn, neoplasme colo-rectale, invaginația intestinală la sugar, alergiile digestive etc.

Complicații:

- locale: prolaps rectal, invaginație intestinală, rectită, perirectită;

- generale: artropatia dizenterică (monoartrita precoce, poliartrita tardiv), sindromul artro- uretro-conjunctival, mai ales în infecțiile cu *Sh. flexneri* și la persoane cu HLAB27.

Bacteriemia poate surveni la gazde cu apărare compromisă, evoluând cu CIVD, reacții leucemoide, sindrom hemolitic-uremic. Megacolonul toxic a fost corelat cu *Sh. dysenteriae* tip 1, intensitatea colitei, excesul de anti-peristaltice și antiidiareice.

Evoluție-prognostic

În absența tratamentului, în formele ușoare și medii diareea se rezolvă în câteva zile până la o lună (în medie 7 zile), dar aceasta nu presupune și sterilizarea organismului.

Letalitatea este $< 0,1\%$, dar poate ajunge la 6-7% la sugari și copii mici țarați. Portajul prelungit peste 2 luni al shigellelor în convalescență este posibil, cu precădere la persoanele cu malnutriție protein-calorică.

Cronicizarea se poate produce în până la 5% din cazurile netratate.

Tratament

Tratamentul se face în spitalul de boli infecțioase cu aplicarea măsurilor corespunzătoare de izolare digestivă.

1. *Regimul igieno-dietetic* - are o importanță majoră înlocuirea pierderilor hidro-electrolitice, pe cale orală sau parenterală în formele severe de deshidratare. Dieta inițială se bazează pe o alimentație lichidă (i.e. ceaiuri, supe de orez, de

cereale, de zarzavat, cu adaos de sare și glucoză, apă minerală sau simplă, sucuri de fructe), orez sau macaroane fierte, fulgi de porumb, administrate în cantități mici și repetate. Cât mai curând se introduc carnea și legumele bine fierte, pâinea prăjită, brânza nefermentată.

2. Deși formele ușoare răspund bine la tratament simptomatic și de susținere, antibioticele s-au dovedit eficiente în *atenuarea simptomatologiei, scurtarea duratei bolii, reducerea numărului de recăderi, sterilizarea intestinului.*

Sensibilitatea shigellelor la antibiotice a suferit mari modificări în timp, de la o țară la alta, de la o regiune la alta. De aceea, antibiograma este utilă, dar inițierea tratamentului trebuie făcută înainte de primirea rezultatelor, opțiunea bazându-se pe cunoașterea circulației într-un anumit teritoriu și moment a diferitelor serotipuri și a sensibilității lor la antibiotice.

În țările dezvoltate pentru tratamentul empiric de primă intenție, ani de zile s-a recomandat cotrimoxazolul, dar shigellele au devenit rezistente într-un procent ridicat. Astăzi opțiunile se întrepătrund spre fluorochinolone (levofloxacină 500 mg/zi, ciprofloxacina 500 mg x2/zi sau norfloxacina 400 mg x 2/zi), azitromicina (500 mg/zi) sau rifaximina (200 mg x 3/zi), tratamente de 3 zile, la adult (v. T 10.). La copil se folosesc ciprofloxacina, cefixima, azitromicina, rifaximina sau ciprofloxacina, în tratamente de 3-5 zile și doze adaptate greutateii corporale.

În funcție de sensibilitate, și cu restricțiile impuse de vârstă, se mai pot folosi ac. nalidixic (dar s-a raportat apariția în Asia de tulpini de *Sh dysenteriae* 1 cu rezistență mediată plasmidică la acest antibiotic), tetraciclina, ampicilina sau cotrimoxazolul.

Antibioticele neabsorbabile ca: neomicina, colimicina, kanamicina sau gentamicina nu modifică evoluția bolii sau starea de portaj convalescent, deoarece nu împiedică penetrarea shigellelor în celulele epiteliale adiacente.

Deoarece amoxicilina se absoarbe în prima porțiune a intestinului, nu se va folosi în tratamentul dizenteriei.

Stoss terapia sau *minut terapia* nu se recomandă la copilul mic.

Antibioticoterapia nu înlocuiește regimul igienico-dietetic.

Antibiotic	Adult	Copil	Obs.
Prima opțiune			
Ciprofloxacina	500 mg x 2/zi, po, 3 zile	15 mg/kg x 2/zi, po, 3 zile	
Alternative			
Ceftriaxona	-	50-100 mg/kg/zi, im, 2-5 zile	- eficiența nevalidată - presupune injecții
Azitromicina	1 – 1,5 g/zi, po, 1-5 zile	6-20 mg/kg, po, 1-5 zile	- scumpe - eficiența nevalidată - rezistența apare rapid și se extinde la alte bacterii
Pivmecilinam	100 mg x 4/zi, po, 5 zile	20 mg/kg x 4/zi, po, 5 zile	- scumpe - nu există formulări pediatrice - administrări zilnice multiple - induce rezistențe

3. Utilizate și recomandate încă pe scară largă, diversele preparate antidiareice, antispastice și antiperistaltice trebuie folosite cu parcimonie și prudență din cauza riscului instalării megacolonului toxic.

Lupta în focar

Izolarea în spital a bolnavilor și suspecților de dizenterie bacilară este obligatorie. Raportarea cazurilor se face numeric. Focarele din colectivități se supraveghează timp de 10 zile de la izolarea ultimului caz cu instituirea măsurilor de carantină.

T 10.8. Tratamentul etiologic în dizenteria bacilară (cf. OMS, 2005)



La nivel mondial, dizenteria bacilară este endemică. Anual se produc cca 164,7 milioane de îmbolnăviri, majoritatea (163,2 milioane) în țările subdezvoltate.

Se estimează cca 1,1 milioane de decese prin shigeloză la nivel Global și cca 580 000 de cazuri printre turiștii din țările industrializate. Copiii preșcolari sunt cei mai afectați (69% din totalul infecțiilor și 61% din decesele mondiale *Shigella* spp.).

Externarea bolnavilor este condiționată de 3 examene coprobacteriologice negative, efectuate la 2-3 zile interval după încheierea tratamentului cu antibiotice. Convalescenții vor fi urmăriți, inclusiv prin coprocultură, în următoarele 3 luni după externare.

Caz clinic (cont)

Bolnava a fost extemată cu 3 coproculturi negative pentru *Shigella* spp, prima recoltată la 48 de ore la încheierea tratamentului cu antibiotice și un interval de 24 de ore între probele următoare. Bolnava a rămas în supraveghere clinică și bacteriologică pentru următoarele 3 luni de zile. Pe durata acestui interval, s-a recomandat schimbarea temporară a locului de muncă (cu suspendarea accesului la pregătirea, servirea și depozitarea alimentelor). Fiul bolnavei a fost controlat bacteriologic, rezultatele fiind negative.

Profilaxie

Prevenirea dizenteriei bacilare se bazează pe: supravegherea epidemiologică activă; controlul periodic și la angajare în sectoarele cu risc; controlul permanent și îmbunătățirea condițiilor igienico-sanitare în colectivitățile cu risc; controlul sistematic al apei potabile.

Imunizarea profilactică a colectivităților închise sau semiînchise cu risc crescut de apariție a izbucnirilor epidemice se face în funcție de conjunctura epidemiologică.



F. 10.15. Există suspiciuni privind utilizarea *Shigella* sp. pentru acțiuni bioteroriste. vezi. www.globalsecurity.org



- Dizenteria bacilară (sin. shigeloza) este o BDAI contagioasă produsă de variate serotipuri de *Shigella*, b. gram-negativi, aparținând enterobacteriaceelor; shigellele au o rezistență remarcabilă în mediul exter, dar sunt sensibile la acțiunea căldurii, a substanțelor dezinfectante clorigene sau a detergenților cationici și la diverse antibiotice.

- De la rezervorul uman (bolnavi, purtători sănătoși) microbii se transmit direct, dar mai ales indirect, rol major având apa și alimentele contaminate, mâna murdară și muștele. Doza infectantă este redusă, iar receptivitatea - generală.

- Boala recunoaște un mecanism patogenetic invaziv local, la nivelul peretelui intestinului gros distal; în plus, unele serotipuri elaborează o neurotoxină (t. Shiga), altele - enterotoxine.

- Incubația este scurtă, iar tabloul clinic este caracterizat de febră, dureri abdominale, tenesme, scaune muco-pio-sanguinolente, coardă colică.

- Diagnosticul etiologic se bazează pe izolarea shigellei din materiile fecale emise spontan sau recoltate cu tampon rectal, sondă Nelaton sau în timpul endoscopiei.

- Boala se tratează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase; antibioticele atenuază simptomatologia, scurtează durata bolii, reduc recăderile, sterilizează intestinul. Sensibilitatea shigellelor la antibiotice suferă modificări în timp, de la o regiune



pune de-un chat!

Ce proprietăți intrinseci ar putea face din shigelle potențiale arme biologice? Cum ar urma să fie diseminată ?

- consultă un tratat de bacteriologie și capitolul 16 al cursului.

la alta. În arsenalul terapeutic sunt incluse fluorochinolonele, noile macrolide, cotrimoxazolul, ampicilina, unele cefalosporine.

● Dizenteria bacilară se raportează autorităților sanitare numeric, trimestrial.

Febra tifoidă

Febra tifoidă este o infecție sistemică, specific umană, produsă de *Salmonella typhi*, caracterizată clinic prin febră, stare tifică, tulburări de tranzit, modificări cutanate, splenomegalie, cu evoluție severă, potențial fatală în absența tratamentului etiologic.

Tablouri clinice asemănătoare, dar mult mai puțin severe, pot realiza și alte tipuri de *Salmonella*: *S. paratyphi A*, *S. schottmuelleri*, *S. hirschfeldii* (foste *S. paratyphi B*, respectiv *C*), *S. choleraesuis*; mai rar sunt incriminate serotipuri care produc obișnuit boală diareică acută: *S. heidelberg*, *S. typhimurium*.

Caz clinic

Un copil în vârstă de 3 ani este adus de ambulanță la camera de gardă a Spitalului de Boli Infecțioase pentru febră, obnubilare și emisia de scaune diareice verzui ("piure de mazăre").

Anamnezic, pacientul a devenit subfebril în urmă cu 5-6 zile; bunica, în grija căreia fusese lăsat copilul pe durata absenței părinților, nu a acordat importanță fenomenului și nu a fost consultat medicul de familie. În decurs de o săptămână, febra a crescut progresiv, ajungând la valori de peste 39°C, concomitent cu alterarea stării de conștiență și modificarea tranzitului intestinal. Cu 24 de ore anterior prezentării în clinica de boli infecțioase este văzut de medic și îndrumat pentru examen de specialitate cu diagnosticul de "sindrom febril prelungit".

Pacientul provine din mediul rural, iar din informațiile epidemiologice existente la unitatea medicală respectivă rezultă că în localitatea de proveniență au evoluat, cu zeci de ani anterior, epidemii de febră tifoidă și sunt în evidență câteva persoane vârstnice purtătoare cronice de *S. typhi*.

Etiologie (v. și Enterocolita cu *Salmonella* sp.)

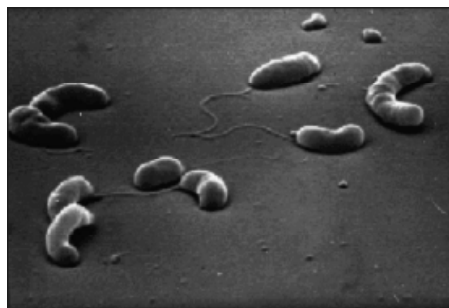
S. typhi este un bacil gram-negativ, nesporulat, mobil și flagelat pe toată suprafața. Bacilul posedă un antigen somatic O și un antigen flagelar H, inductori de anticorpi specifici (evidențiați prin *reacția de aglutinare Widal*). Antigenul de virulență Vi, un polizaharid capsular, are proprietăți anti-fagocitare. S-au pus în evidență unele gene care codifică enzime implicate în sinteza amino-acizilor aromatici, asociate cu proprietățile de virulență ale *S. typhi*.

Rezistența microbului în mediul exterior este remarcabilă, mai ales la temperaturi scăzute, putând supraviețui timp îndelungat în sol, apă, alimente, obiecte, mâini murdare etc.

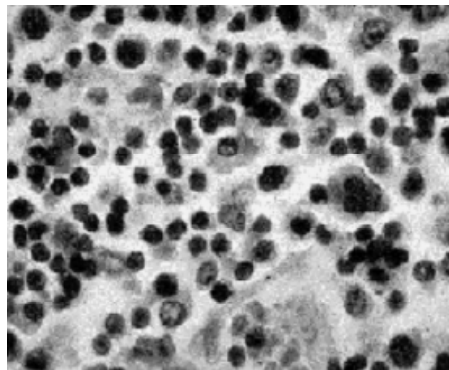


Unele studii au demonstrat că asocierea la tratamentul antimicrobian a vitaminei A, o doză orală de 200 000 UI, reduce severitatea dizenteriei bacilare (reducerea mortalității cu până la 40%), mai ales la copiii cu deficite cronice anterioare îmbolnăvirii. Prin ce mecanisme se realizează aceasta?

(Răspuns la pg.10.57)



F 10. 16. *Salmonella typhi* - se observă foarte bine flagelii de la suprafață, care asigură mobilitatea bacteriei (ME, CDC)



F 10.17. *Salmonella typhi* migrează prin mucoasa ileonului terminal în ganglionii limfatici din submucoasă

(CDC/Armed Forces Inst Pathol, C. N. Farmer)

S. typhi este distrusă de dezinfectanți uzuali (cloramină, var cloros, produși cuaternari de amoniu ș.a.) și este sensibilă la numeroase antibiotice: cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol, noile chinolone, cefalosporine.

Epidemiologie

Febra tifoidă are o răspândire universală, dar morbiditatea este în continuă scădere în regiunile cu un grad avansat de igienă și sanitație. În țara noastră evoluează sporadic, fiind practic eliminată din multe regiuni.

Izvorul de infecție este reprezentat de bolnav sau de purtătorul sănătos de *S. typhi*.

Transmiterea se face pe cale fecal-orală prin contact direct cu produsele patologice provenite de la izvorul de infecție sau indirect prin obiecte, apă sau alimente contaminate.

Receptivitatea este generală, iar *imunitatea* după boală este relativă și nu protejează în cazul unor reinfectări masive.

Patogenic

Boala se produce printr-un mecanism penetrant-sistemic.

După ingestia dozei infectante (în general sub 1000 bacili), *S. typhi* ajunge în aria ileo-cecală, invadează mucoasa și ganglionii limfatici regionali, fără a produce leziuni locale. Salmonelele traversează în vacuolele celulelor M și sunt eliberate (exocitoză) la nivelul membranei bazale celulare

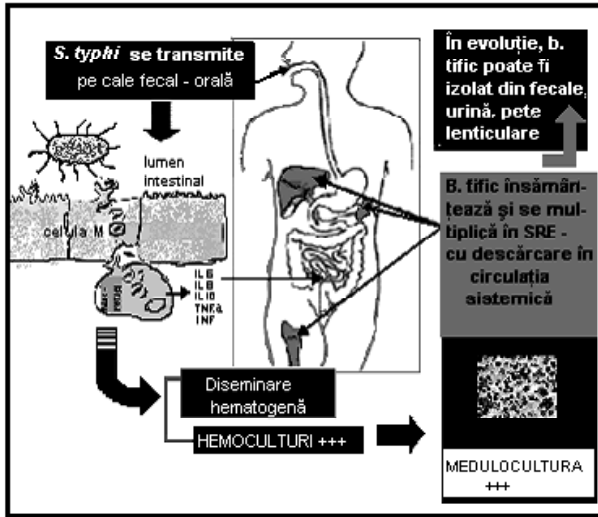
în *lamina propria* și sistemul limfatic. De la acest nivel, bacili trec în circulația sanguină (bacteriemie primară, tranzitorie). Supraviețuirea în torrentul circulator se pare că este asociată cu antigenul capsular Vi, care interferează cu legarea C3 de bacili. Microbii sunt apoi preluați de macrofagele tisulare din ficat, splină, măduvă osoasă, unde se replică, timp de 1-3 săptămâni, și descarcă din nou în circulație (bacteriemie secundară) înșămânțând în diverse organe. Germenii care se replică în celulele Kupfer difuzează în căile și vezica biliară, reinfectează ileonul producând leziuni intestinale, inclusiv necroze ale plăcilor Payer.

În apariția leziunilor, un rol aparte revine **endotoxinei** bacilului tifoid, care amplifică răspunsul inflamator la locul de multiplicare a microbilor, precum și sintezei și eliberării crescute de molecule pirogene, ca și diverselor citokine proinflamatorii produse de celulele epiteliale (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, INF, GM-CSF).

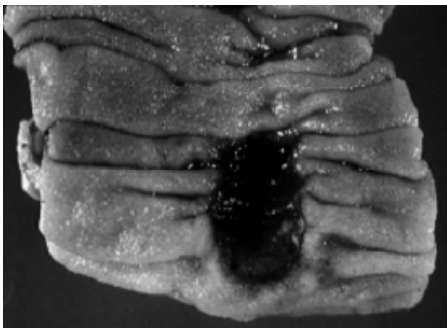
Mecanismele de apărare ale gazdei față de *S. typhi* sunt: nespecifice (aciditatea gastrică, motilitatea intestinală normală, flora intestinală endogenă) și specifice, parțial cunoscute, dar se pare că bactericidia intracelulară a microbilor joacă un rol critic (e.g. bolnavii cu deficite în funcția macrofagelor, ex. în SIDA sau boala granulomatoasă cronică, au o capacitate redusă de eradicare a microbului); de asemenea, bolnavii cu deficite de anticorpi și recipientii de transplant fac în general forme mai severe de infecție.

Manifestări clinice

Clasic, după o *incubație* medie de 10 -14 zile, în majoritatea cazurilor, boala începe insidios, spre deosebire de



F 10.18. Patogenia febrei tifoide - mecanism penetrant sistemic



F10.19. Plăcile Payer și foliștii limfoizi din ileonul terminal și cec sunt sediul leziunilor în febra tifoidă (chonnam.chonnam.ac.kr)

alte salmoneloze!, cu febră, care crește treptat în decurs de 5-7 zile, cefalee intensă și persistentă, insomnie, astenie, mialgii, anorexie. Mai rar, debutul este brutal, cu febră mare, sau atipic (respirator, nervos, digestiv, articular).

În *perioada de stare*, tabloul clinic este dominat de:

1. Febră: în jumătate din cazuri febra se menține continuă, în platou, la 39^o- 40,5^oC, mai rar poate evolua neregulat, remitent sau intermitent.

2. Stare tifică tradusă prin: apatie, obnubilare, indiferență față de mediu, delir oniric (visează), mișcări carfologice (pipăie obiecte imaginare) și mai rar insomnie, psihoză schizoidă.

3. Sindromul cutanat (10-50% din cazuri) - reprezentat de rozeolele tifice (pete lenticulare), macule de un roz discret, puțin numeroase (pot trece neobservate la un examen superficial), dispuse mai ales pe abdomen, flancuri și la baza toracelui, dispar la digitopresiune. Sunt embolii de bacili tifici în limfaticile cutanate, din care germele poate fi cultivat.

4. Sindromul digestiv, prezent în mod obișnuit, este nespecific: anorexie, grețuri, vărsături. Limba este intens saburală (limbă prajită, limbă de papagal), iar buzele sunt acoperite cu fulginozități. Uneori în faringe, pe pilierii anteriori sunt prezente ulceratii cu axul mare longitudinal (angina Duguet). Abdomenul este meteorizat, dureros difuz, în special în fosa iliacă dreaptă, unde se percep zgomote hidroaerice (borborigme). Tranzitul intestinal este modificat (diaree galben-verzuie sau constipație) sau normal.

5. Splenomegalia, însoțită de hepatomegalie la 50% din bolnavi, este cvasiconstant prezentă.

6. Sindromul cardio-vascular se manifestă prin asurzirea zgomotelor cardiace, tendință la hipotensiune, puls bradicardic (discordant cu febra).

La aceste manifestări se adaugă suferințe diverse: respiratorii (fenomene bronșitice), urinare (oligurie, albuminurie, cilindurie, hematurie), neurologice (fenomene encefalitice, comă).

În realitate, boala îmbracă adesea aspecte diferite față de descrierea clasică și ea trebuie suspectată în toate cazurile de febră prelungită.

În absența tratamentului, perioada de stare poate dura 2-3 săptămâni și, în caz de vindecare, este urmată de scăderea progresivă a febrei în decurs de o săptămână.

Perioada de convalescență la bolnavii netratați cu antibiotice se prelungește 2 - 4 săptămâni. În acest timp, aproximativ 10% din bolnavi prezintă *recăderi*, adică o nouă perioadă febrilă, care poate dura 1-3 săptămâni, cu reapariția simptomelor din perioada de stare. La bolnavii tratați etiologic, febra și restul fenomenelor dispar în 4-6 zile.

Forme clinice

1. După intensitate:

- forme ușoare: *tifoideta*, în cursul cărora sunt prezente toate simptomele și semnele clasice, dar intensitatea lor este redusă; *forma frustă*, în care lipsesc unele semne caracteristice;



F10.20. Clinica febrei tifoide - se observă febra în platou și discordanța febră-puls.



F 10.21. Roseole tifice - elemente maculoase rare, ușor rozate, care nu dispar la vitropresiune (embolii microbiene), dispuse în zona toraco-abdominală

www.info.gov.hk/dh/diseases/CD



File de istorie



Georges Fernand Isidor Widal
1862-1929

Născut la Dellys/Algeria, **Georges Widal** a studiat medicina la Paris, oraș în care va practica toată viața. A fost profesor de medicină internă, membru al Academiei Medicale (1906) și al celei de Științe (1919). A fost un orator strălucitor, un practician extrem de riguros și a rămas legendar pentru colegialitatea sa. Împreună cu G. H. Roger și P. J. Teissier a editat 22 de volume de medicină. În anul 1896, Widal a dezvoltat un test pentru diagnosticul febrei tifoide, care se baza pe faptul că anticorpii anti-*S. typhi* din sângele bolnavilor produc aglutinarea bacteriilor (reacția Widal).

În timpul I-ului Război Mondial, a preparat un vaccin anti-tifoidic-paratitoidic, care a redus semnificativ morbiditatea tifoidică în rândurile soldaților Aliației.

A murit printr-o hemoragie cerebrală după un atac sever de gută.

Lucrări originale esențiale:

Widal, G., Chantemesse, A. - De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde conférée par des substances solubles *Annales de l'Institut Pasteur Paris*, 1888, 2, 54

Widal, G. - Sur les microbes de la dysenterie épidémique *Bulletin de l'Académie de médecine Paris*, 1888, 19, 522

Widal, G., Sicard, A.- Recherches de la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséchés des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires *Bulletin des membres de la Société des médecins des hôpitaux de Paris*, Paris, 1896, 13, 681

Widal, G., Lemierre, A.-A., Abrami, P. - Fièvres typhoïde et paratyphoïde; La dysenterie bacillaire; *Nouveau traité de médecine*, fasc. 3; Paris, 1927

Widal, G., May, E - Spirochétose ictéro-hémorragique *Nouveau traité de médecine*, 3eme ed., fasc. 16, Paris, 1928

forme atipice, cu febră neregulată de scurtă durată, survin uneori la persoane vaccinate antitific.

- forme medii (cea descrisă).
- forme grave:

- ataxo-adinamică cu manifestări encefalitice intense, fulgerătoare, adinamie, delir, tulburări sfincteriene;

- hemoragică - epistaxis, gingivoragii, purpură, hemoragii intestinale;

- holeriformă - cu diareea severă și instalarea rapidă a sindromului de deshidratare.

2. După durată: forme abortive, medii, prelungite (prin recrudescențe sau recăderi).

3. După tipul de debut: articular, laringian, pleural, pneumonic, meningean, renal, apendicular, colecistic, enterocolitic.

4. După vârstă - La *sugar și copilul mic* boala evoluează cel mai adesea ca o septicemie sau ca o boală diareică febrilă prelungită cu numeroase manifestări extradigestive (meningeale, osoase, respiratorii). La vârstnici, evoluția poate fi torpidă.

Diagnostic

Caz clinic (cont)

La examenul obiectiv se evidențiază: bolnav apatic, obnubilat, suferind, febril (39,8°C), încercănat, buze prăjite, limba prăjită. AV= 72 b/min, zgomote cardiace ușor asurzite; T.A = 100/55 mmHg.

Tegumentar, la limita toraco-abdominală se notează prezența câtorva leziuni maculoase, lenticulare, discrete. Abdomenul este suplu elastic, dar sunt prezente borborigme și splenomegalie gr. I. Nu se decelează semne de iritație meningeală. Bolnavul urinează spontan, dar cantitativ, redus.

Examenul sângelui periferic evidențiază leucopenie (3 400 leucocite/mm³) cu limfocitoză (33%) și aneozinofilie. VSE - 35 mm/1h. Examenul LCR, radiologic pulmonar și ORL - nu evidențiază modificări. Se recoltează hemo-, copro-, și uroculturi, precum și ser pentru reacția Widal (proba I).

1. *Date epidemiologice*: contactul cu bolnavi sau purtători sănătoși de *S. typhi*; călătorii în zone cu endemie de febră tifoidă.

2. *Date clinice*: febră prelungită, stare tifică, rozeole tifice, sindrom digestiv, splenomegalie, puls discordant cu febra.

3. *Date de laborator*

- *date nespecifice*: leucopenie cu limfocitoză, fără eozinofile, anemie, VSE în limite normale.

- *diagnosticul etiologic* se bazează pe examene bacteriologice și serologice:

a. *Izolarea bacilului* este metoda de elecție pentru stabilirea diagnosticului definitiv. În prima săptămână de boală, **hemoculturile** sunt pozitive la peste 90% din bolnavi, procentul scăzând în săptămânile următoare. Tardiv, ca și la bolnavii tratați

anterior cu antibiotice, **meduloculturile** sunt pozitive la cca. 90% din cazuri. **Coproculturile** și **uroculturile** pozitive trebuie interpretate cu grijă, dată fiind posibilitatea portajului cronic. Se pot practica **culturi din petele lenticulare** sau din diverse procese supurative. **Bilicultura** este utilă în convalescență pentru detectarea stării de purtător. **Cultura lichidului duodenal**, obținut prin metoda capsulei de gelatină legată de un fir de nailon (*Pediatric Enterotest*, HEDECO) s-a dovedit la fel de sensibilă ca și medulocultura, chiar dacă s-a inițiat deja tratamentul cu antibiotice.

b. *Examenle serologice* se bazează pe evidențierea în dinamică, pe seruri perechi, a anticorpilor anti-O și anti-H (*reacția Widal*), aglutininelor anti-Vi și anticorpilor fixatori de complement, dar ele nu oferă siguranță pentru diagnostic. Reacția de aglutinare Widal, utilizată în prezent mai ales în țările cu resurse limitate, poate da reacții încrucișate cu alte salmonele și are o sensibilitate redusă (70%).

c. Pentru a suplini neajunsurile acestor teste, au fost puse la punct noi metode serologice, unele dintre ele fiind însă în faza de experimentare: *testul de hemaglutinare pasivă* (detectează anticorpi anti-*S.typhi* prin aglutinarea eritrocitelor acoperite cu LPS salmonelozică), *testul de aglutinare bacteriană pasivă* (detectează antigenul somatic O prin aglutinarea stafilococilor anterior înveliți cu anticorpi anti-salmonele), *testul de latex aglutinare pe lamă*, *contra-immunelectroforeza* (poate detecta deopotrivă antigene și anticorpi), *radioimunoanaliza*, *testul ELISA* pentru detecția anticorpilor cu ajutorul antigenelor purificate de *S. typhi*, *testul ELISA* pentru detectarea antigenelor cu ajutorul anticorpilor monoclonali.

d. În investigațiile epidemiologice au fost introduse și o serie de *teste moleculare* (tehnici de hibridare ADN, tipare fagică, analiza cromozomială) ca și teste de *fluorescență indirectă* (detectarea antigenelor Vi în serul bolnavilor).

Diagnostic diferențial

- *febre prelungite*: septicemii, endocardite, bruceleză, tuberculoză, malaria în perioada de debut, mononucleoza infecțioasă, leptospiroza, infecții de focar (ORL, respiratorii, hepatobiliare, urinare), neoplazii și hemopatii maligne, artrita reumatoidă, reumatismul articular acut ș.a.

- *boli cu stare tifică*: tifosul exantematic, febra recurentă, tifobaciloza, etc.

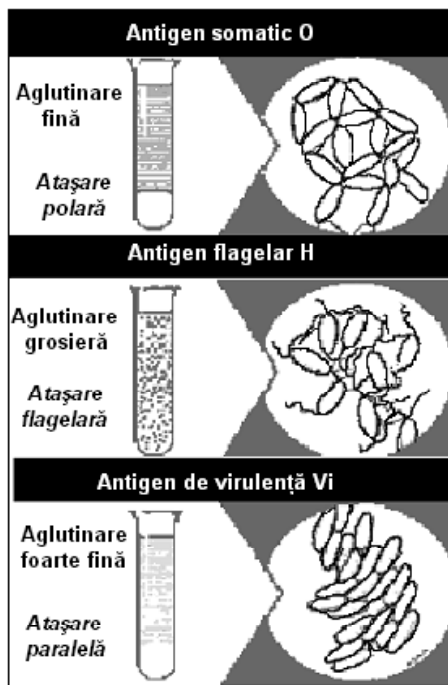
- *determinările viscerale* se vor diferenția de apendicită, ileita terminală, hepato-colecistita, nefrita, pleurezie, pneumonie, meningită, encefalită, ș.a.

Complicațiile febrei tifoide pot fi numeroase și grave:

Neurologice : encefalită, meningită, poliradiculonevrită.

Digestive (majore):

- **hemoragia intestinală** apare la 1% din bolnavii tratați cu antibiotice și la 2-8% la cei netratați, de obicei între a 10-a și a 16-a zi de boală, fiind mai frecventă la adulți și în formele mai grave. Se anunță prin scăderea bruscă a febrei, tahicardie, paloare, hipotensiune, răcirea extremităților, sete, anxietate, melenă lichidă sau cu cheaguri. Se produce în ileonul terminal



F 10.22. Reacții de aglutinare în febra tifoidă



Ce alte contribuții a avut Widal G. la dezvoltarea medicinei?

(răspuns la pg.10. 33.)



F 10.23. Perforația intestinală este o complicație redutabilă în febra tifoidă. Aspect macroscopic al perforației intestinale la nivelul plăcii Payer.
www.yamagiku.co.jp



F 10.24. Perforația intestinală - imagine Rx: anse ileale destinse de gaze, într-o perforație la copil cu tifoidă
(S. Bohrer, N.Carolina, mcr.usuhs.mil/tmcr)

prin ulcerarea unui vas sau prin capilarita toxică difuză. Prognosticul hemoragiei este în funcție de volumul ei și de starea generală a bolnavului.

- **perforația intestinală** este foarte rară astăzi, survenind în a 3 -a a 4-a săptămână de boală și excepțional în prima săptămână sau tardiv, în recăderi. În formele de boală ușoare sau medii, se produce o perforație „stenică”: bolnavul acuză durere „de punnal” și prezintă apărare musculară.

La bolnavii în stare gravă, deliranți, inconștienți, perforația este „astenică”, doar cu semne obiective: facies peritoneal, puls filiform, vărsături, sughit.

Cardiovasculare: endotoxina poate produce miocardită manifestă clinic și cu evoluție gravă sau, mai frecvent, doar electrocardiografică; mai pot apărea tromboflebita cu aspect de „flegmatia alba dolens” și foarte rar, în convalescență, arterite tenante, dar fără sechele.

Suprainfecții: stomatită, parotidită, flegmon al planșeului bucal, otită, pneumonii sau bronhopneumonii.

Prognostic

Înainte utilizării terapiei cu cloramfenicol, letalitatea prin febră tifoidă era de 10-12%; în prezent este sub 1%.

Tratament

Caz clinic (cont)

Se suspectează o febră tifoidă (epidemiologic, clinic, biologic nespecific); cazul se anunță autorităților de sănătate publică. Se izolează bolnavul, se instituie regim igienico-dietetic, se administrează ceftriaxona, dexametazona, simptomatice.

Ulterior, în hemocultură a s-a izolat *S. typhi* (sensibilă la ciprofloxacina, ceftriaxona, cloramfenicol, rezistentă la CTX și ampicilină). Proba II-a a examenului serologic a evidențiat seroconversia pentru anticorpii anti-*S. typhi*.

Bolnavul cu febră tifoidă se tratează în condiții de izolare obligatorie în spital.

Repausul la pat este obligator pe toată perioada febrilă și în prima parte a convalescenței.

Regimul igienico-dietetic trebuie să asigure un aport suficient de calorii; se bazează pe lapte și derivate, ceaiuri, supe, făinoase în lapte, cartofi. Se exclud alimentele bogate în celuloză și glucide, ca și cele greu digerabile.

Tratament etiologic - Clinicianul are la dispoziție numeroase antibiotice: fluorochinolone, cloramfenicol, cotrimoxazol, ampicilină, amoxicilină. (v. T 10.9) Din păcate, la oricare dintre acestea au apărut tulpini de *S. typhi* rezistente, mai ales în Asia, Orientul Mijlociu și America Latină, situații în care se apelează la cefalosporine G3 sau la azitromicină.

Alte medicații - În formele hipertoxice, severe, cu suferințe neurologice marcate sau șoc se recomandă administrarea de corticoizi - dexametazon (3 mg/kg doza inițială,

urmate de 8 prize, la interval de 6 ore, de 1 mg/kg), prednison (60 mg/zi, apoi 40 mg/zi) sau hemisuccinat de hidrocortizon (cure scurte de 3 - 5 zile).

Tratamentul stării de purtător cronic este dificil.

1. Deoarece portajul de *S.typhi* se datorește în majoritatea cazurilor persistenței microbului în căile biliare, în

T 10. 9. Opțiuni terapeutice etiologice (2005)

Antibiotic	Doză	Observații
Ciprofloxacina	0,75 g x 2/zi, oral, în două prize Durata: 2 - 4 săptămâni	La copii, numai în situații de excepție
Cloramfenicol	75 mg/kg/zi, oral sau iv, divizat în prize la 6 ore. Durata: 2 săptămâni	Maxim 3 g/zi. Pentru evitarea fenomenului Herxheimer, se începe cu doze mici. Au apărut tulpini rezistente.
Ampicilina	100-200 mg/kg/zi, iv, doze divizate la 6 ore Durata: 2 săptămâni	Eficiența mai redusă decât cloramfenicolul (77%). Este preferată în prezența unor focare endovasculare
Amoxicilina	100 mg/kg/zi, doze divizate la 8 ore.	
Cotrimoxazol	10mgTMP/kg/zi + 50 mg SMX / kg /zi Durata: 2 săptămâni	Recăderi: 10%
Ceftriaxona	100mg/kg/zi, iv sau im, divizat în prize la 12 ore sau do ză unică/zi Durata: 2 săptămâni	Rezultate comparabile cu cele obținute cu cloramfenicol, chiar în cure scurte de 5 zile. Indicată în cazul tulpinilor rezistente. Vindecări:92% Recăderi:4%
Cefotaxima	150-200 mg/kg/zi, în doze divizate la 6 ore, iv. Durata: 2 săptămâni	Vindecări:85% Recăderi: 4%

prezența calculozei se recomandă colecistectomie și antibioticoterapie (10-14 zile)

2. În cazul unei vezici biliare normale, se practică antibioticoterapie prelungită (4-6 săptămâni): amoxicilină (6 g/zi) sau ciprofloxacina (500-750 mg x 2/zi) sau cotrimoxazol (4 tb x 2/zi).

3. În cazul portajului urinar, antibioticoterapie prelungită, ca la pct.2.

Lupta în focar

Bolnavii și suspecții se izolează, se investighează și se tratează obligator în spital. Bolnavii se externează după 21 de zile de afebrilitate cu condiția a 3 coproculturi negative.

Foștii bolnavi angajați în sectoare cu risc (alimentație publică, aprovizionare cu apă potabilă, sectoare de copii) nu vor fi primiți la locul de muncă timp de 3 luni după externare, indiferent de rezultatul coproculturilor. Contactii se supraveghează clinic și bacteriologic timp de 3 săptămâni.

Purtătorii se iau în evidență și nu vor fi niciodată angajați



weboteca tifoidei

www.omge.org/ (World Gastroenterology Organisation, WGO-OMGE Practice Guideline: Acute Diarrhea in Adults
www.emedicine.com/MED/
www.cdc.gov/travel/diseases/typhoid
www.who.int/topics/typhoid_fever/en/
www.mayoclinic.com/health/typhoid-fever

“Marry tifoida”



Cea mai cunoscută purtătoare de *S. typhi* din America a fost **Mary Mallon**, o imigrantă irlandeză, rămasă celebră ca **Mary Tifoida**.

Ea a lucrat ca bucătăreasă în diverse gospodării în zona New York, la începutul sec. XX, fiind sursă de infecție pentru mai multe zeci de persoane (cincizeci de cazuri și cinci decese asociate cu ea au fost confirmate de autorități).

Cu toate că era o femeie educată, Mary a fost o persoană total necooperantă în privința portajului și a riscului comunitar. Nu a putut fi convinsă să renunțe la meseria de bucătăreasă (a lucrat în continuare sub diverse nume false!), nici să accepte o colecistectomie (pentru eliminarea sediului infecției cronice cu *S. typhi*), motivând că nu a fost niciodată bolnavă.

A fost, în cele din urmă izolată forțat, timp de 23 de ani, decedând în urma unui accident cerebral.

Mary Mallon



A fost Mary Mallon cea mai periculoasă purtătoare cronică de *S. typhi* din America începutului de secol XX?

(răspuns la pg. 10.73.)

în sectoare cu risc.

Ancheta epidemiologică este obligatorie pentru fiecare caz în parte

Caz clinic (cont)

Bolnavul a fost externat după 21 de zile de afebrilitate, cu stare generală și tranzit normale, 3 coproculturi negative, recoltate la interval de 5 zile între ele, după încheierea tratamentului cu antibiotice.

Ancheta epidemiologică a pus în evidență starea de portaj cronic cu eliminare fecală intermitentă a bunicii, fostă bolnavă de febră tifoidă, multitratată cu antibiotice, dar refuzând categoric colecistectomia.

În localitatea de proveniență s-au recoltat probe de la sursele de apă, foștii bolnavi au fost controlați bacteriologic, populația a fost supusă supravegherii epidemiologice și s-au practicat, după caz, vaccinării/revaccinării antitifoide.

Profilaxia febrei tifoide presupune: supravegherea bacteriologică permanentă a surselor de apă potabilă; măsurile de igienă alimentară; colectarea și depozitarea corectă a reziduurilor fecaloid-menajere; dezinsecții; controlul la angajare și periodic pentru personalul din unitățile cu risc crescut; educație sanitară specifică.

Imunizarea activă antitifoică se practică în anumite colectivități expuse, zone endemice sau cu condiții deficitare de aprovizionare cu apă. Se folosesc vaccinuri vii cu administrare parenterală (tip Typhenix, Typhim Vi) sau orale (ex. Vivitif). Eficiența vaccinării este limitată și trebuie aplicată concomitent cu măsurile anterioare. Vaccinarea este recomandată persoanelor care călătoresc în zone endemo-epidemice, ca și populației victimă a unor dezastre naturale majore (ex. inundații).

Febrele paratifoide

Febrele paratifoide sunt boli infecțioase acute, asemănătoare clinic cu febra tifoidă, produse de *S. paratyphi A*, *S. schottmulleri* și *S. hirschfeldii*.

● Clinic, *S. paratyphi A* realizează o infecție întru totul asemănătoare febrei tifoide, având o evoluție severă, grefată de același complicații.

● Infecția produsă de *S. schottmulleri*, comparativ cu febra tifoidă, are un debut mai brusc, o durată mai scurtă și un prognostic mai bun. Eruptia cutanată este mai extinsă și mai bogată, diareea este mai frecvent întâlnită, iar manifestările neuropsihice mai atenuate.

● Febra paratifoică cu *S. hirschfeldii* este asemănătoare cu febra tifoidă sub aspectul gravității, fiind însoțită uneori de suferință meningoencefalitică severă și, adeseori, de icter.

● **Diagnosticul definitiv** se bazează pe izolarea agenților cauzali.

Examenle serologice sunt nesigure și nu se poate pune bază pe ele.

● *Tratamentul antimicrobian* este similar febrei tifoide (fluorochinolone, cloramfenicol, ampicilină, cotrimozaxol, aminoglicozide, cefalosporine, noile macrolide).

◆ Febra tifoidă este o infecție sistemică, specific umană, produsă de *Salmonella typhi*, bacil gram-negativ, nesporulat, mobil, flagelat. Bacilul posedă un antigen somatic O și un antigen flagelar H, inductori de anticorpi specifici (evidențiați prin *reacția de aglutinare* *Widal*).

◆ În țara noastră evoluează sporadic, fiind practic eliminată din multe regiuni. Dat faptul că boala are o răspândire mondială, sunt posibile cazuri de import. Transmiterea *S. typhi* se face pe cale fecal-orală prin contact direct cu produsele patologice provenite de la izvorul de infecție (bolnavul sau purtătorul sănătos) sau indirect prin obiecte, apă sau alimente contaminate.

◆ Clinic se manifestă prin febră prelungită, stare tifică, rozeole tifice, sindrom digestiv, splenomegalie, puls discordant cu febra.

◆ *S. typhi* (ca și *S. paratyphi*) se detectează prin cultivarea microbului din sânge, măduvă osoasă (cele mai valoroase), dar și din fecale sau urină, precum și prin demonstrarea anticorpilor (r. *Widal*, reacția *Vi*) sau antigenului specific (CIE, latex aglutinare) în ser sau urină.

◆ Boala se tratează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase, iar cazurile se declară nominal și se declanșează ancheta epidemiologică. Tratamentul etiologic apelează la fluorochinolone, cloramfenicol, ceftriaxonă ș.a., dar apariția tulpinilor cu rezistențe multiple este o problemă serioasă.

◆ Există disponibilă imunoprofilaxie activă specifică, care se aplică persoanelor cu risc crescut de infecție în context epidemiologic.

Holera

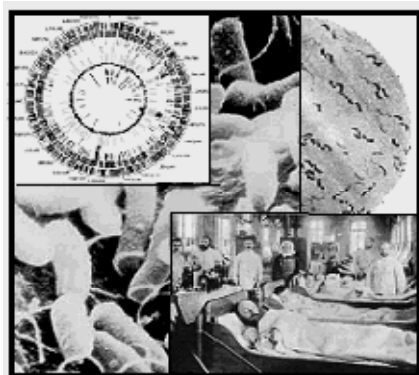
Holera este o boală infecțioasă acută intestinală, produsă de vibriunul holerice (*Vibrio cholerae*), caracterizată clinic prin: diaree profuză apoasă, vărsături, crampe musculare, deshidratare rapidă masivă cu colaps și înalt potențial letal.

Etiologie

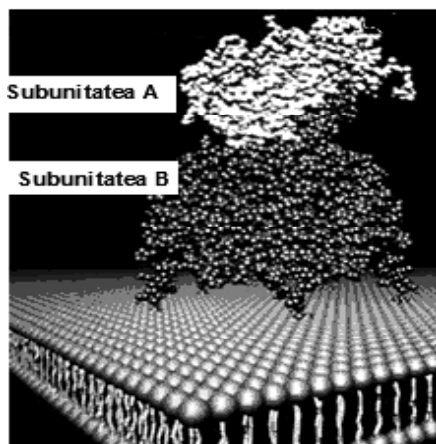
Vibriunul holerice este un bacil scurt, gram-negativ, ușor încurbat, ca o virgulă, foarte mobil, datorită flagelului terminal. Este aerob și cultivă pe medii alcaline (pH optim 8,0).

Vibriunul holerice conține un antigen somatic O, specific de grup, un antigen flagelar H, specific de tip și elaborează o enterotoxină termolabilă (similară cu enterotoxina elaborată de *E.coli*). Este compusă dintr-o subunitate A și 5 subunități B (v. F 10.26)

Pe baza antigenului O, vibriunii holerici se împart în numeroase serogrupuri, dar numai serogrupurile O1 și O139 au capacitatea de a produce epidemii. Serogrupul O1 este subdivizat



F 10.25. *Vibrio cholerae* - genomul a fost descifrat în anul 2000, deschizând noi perspective pentru descoperirea de noi antibiotice și vaccinuri mai eficiente.



F 10.26. Toxina holerice (model 3D, *Globus.org*)
Toxina holerice (TH) este produsă de un bacteriofag rezident în interiorul bacteriei. TH cuprinde subunitatea A (cu domeniile A1, situsul enzimatic activ, și A2 alfa-helică) cuplată cu subunitatea B (formată din 5 peptide identice, asamblate într-un inel pentamer care înconjură un por central).



Epidemiile de holeră sunt menționate încă din scrierile sanskrite și au prevalat timp de secole pe subcontinentul indian. În secolul al XIX-lea, holera a diseminat și în Europa, precum și în cele două Americi. În 1864, John Snow a demonstrat că extinderea epidemiei de holeră printre londonezi era legată de un tip anume de pompă de apă. În 1857, Robert Koch a izolat agentul patogen: *Vibrio cholerae*.

În prezent, holera continuă să fie o problemă de sănătate publică în țări din Africa, Asia și America Latină, cu mai mult de 200 000 - 500 000 cazuri anual și o mortalitate care ajunge la 20-50%.

în două biotipuri: *clasic* și *El Tor*, fiecare prezentând 3 serotipuri (Inaba, Ogawa și Hikojima).

V.cholerae O 139 (Bengal) seamănă cu biotipul El Tor, dar poate prezenta în plus o capsulă polizaharidică.

Boala este produsă numai de acele tulpini din serogrupurile O1 și O139 care produc toxina holerică.

Vibrionii pot fi izolați pe multe medii obișnuite, dar este preferabilă folosirea unui mediu selectiv, conținând tiosulfat-citrat-săruri biliare-sucroză (TCBS).

Vibrionul holeric este sensibil la acțiunea căldurii și la aciditatea sucului gastric. Dezinfectantele uzuale exercită o acțiune rapidă: fenolul 0,5% omoară vibrionul holeric în 10 minute, laptele de var și clorul au efecte bactericide. Durata de supraviețuire a vibrionului holeric în afara organismului este variabilă, în raport cu temperatura și umiditatea din mediu. Biotipul **El Tor** supraviețuiește în mediul extern câteva zile pe fructe și pe legume crude, rezistă 1-2 săptămâni în carne, 5-14 zile în apă, lapte crud, brânzeturi. Rezistența biotipului El Tor este mai mare în mediul exterior, față de vibrionul holeric clasic.

Sensibilitatea la antibiotice: clasic este foarte sensibil la tetraciline, cloramfenicol, eritromicină, ampicilină, furazolidon; sensibil la aminoglicozide: cotrimoxazol, polimixină B, colistină. S-au semnalat tulpini rezistente la multiple antibiotice. Vibrionul O139 este sensibil la ampicilină, cloramfenicol, ciprofloxacina, macrolide și rezistent la cotrimoxazol, furazolidon, streptomycină.

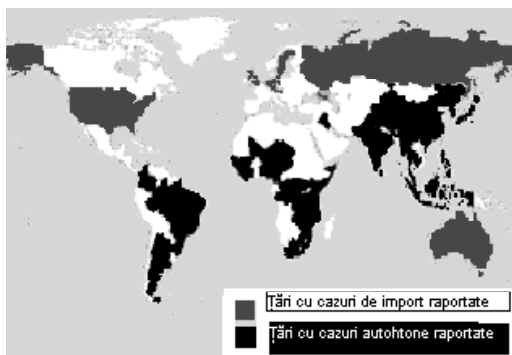
Epidemiologie

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav (forme clinice și subclinice), de purtătorii convalescenți și de purtătorii sănătoși de vibrion. În infecția cu biotipul El Tor, purtătorii elimină vibrionii timp mai îndelungat (peste 3-4 luni).

Transmiterea se face pe cale fecal-orală prin contact interuman, în condiții de lipsă de igienă, ingestia de apă sau de alimente contaminate. Extinderea holerei este legată îndeosebi de factorul hidric: apa de băut și apa pentru irigarea legumelor. *Contagiozitatea* este foarte mare, mai ales în cazul biotipului El Tor și în condiții de trai cu nivel scăzut economic, igienic și cultural. *Receptivitatea* este generală. Copiii sunt mai receptivi decât adulții, care fac mai frecvent infecții asimptomatice.

Imunitatea este incomplet descifrată. Anticorpilor antibacterieni și antitoxinici care apar în urma infecției par să nu aibă un rol prea important, dat faptul că nici vibrionii, nici produșii acestora nu depășesc epitelul mucoasei intestinale. Imunitatea protectoare pare să fie legată de mecanismele de prevenire a colonizării sau a acțiunii toxinei în intestin. Rolul principal revine IgAs, dar răspunsul este de scurtă durată. După infecție apare totuși și o memorie imunologică pe termen lung. În laptele mamelor care au avut holeră sunt prezenți IgAs, care conferă protecție sugarului. Imunitatea față de *V.cholerae* O1 nu protejează față de *V. cholerae* O 139.

Manifestările procesului epidemiologic: endemică, epidemică sau pandemică, în funcție de intervenția factorilor favorizanți naturali și economico-sociali. Biotipul El Tor manifestă o tendință mai mare de endemicitate decât omologul său clasic. Epidemiile de holeră: pot fi de contact, hidrice sau alimentare.



F 10.27. Holera la nivel mondial 2004-2005 (OMS)

Descoperirea în 1992 a vibriunii O 139 pare să coincidă cu declanșarea celei de a opta pandemii.

Patogenie

Introduși în tubul digestiv prin apă, alimente și mai rar prin mâini murdare, vibriunii care depășesc bariera gastrică (doza infectantă este de 10^6 la subiecții cu hipoaciditate, și de 10^{11} la subiecții normali), se multiplică în mediul alcalin al intestinului subțire și produc *enterotoxina*. Prin componenta B, toxina *aderă* la receptorii specifici intestinali, permițând componentei A să pătrundă în interiorul enterocitului. Subunitatea A activează adenilciclaza din mucoasa intestinului subțire, având ca efect creșterea concentrației de cAMP intracelular (v. F 10.28.). În final, se produce o secreție de sodiu și clor în lumenul intestinal, concomitent cu o trecere pasivă a apei. Secreția izotonă este abundentă, depășind net capacitatea de resorbție a colonului. Debitul în primele 12 ore atingând 1L/oră, rezultă deshidratare celulară, hipovolemie, hemoconcentrație, creșterea densității plasmei, acidoză, hiponatremie. Hemoconcentrația accentuează hipoperfuzia tisulară indusă de colapsul hipovolemic, rezultând necroză tubulo-renală cu oligoanurie.

Tablou clinic

Incubația variază între 4 ore și 7 zile (medie - 3 zile).

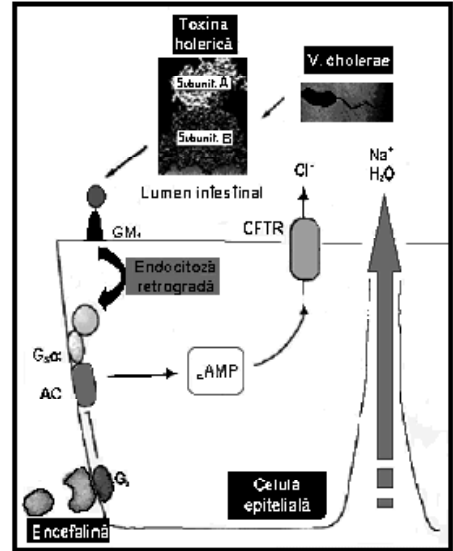
Caz clinic

Un tânăr de 27 ani, cameraman la un post TV local, întors de două zile dintr-o călătorie de lucru în Peru, se prezintă la camera de gardă a spitalului de boli infecțioase pentru diaree apoasă. Din anamneză rezultă că, în dimineața îmbarcării pe Jet-ul spre țară, a consumat orez prăjit și a băut o răcoritoare cu gheață de la un vânzător stradal din Lima. Imediat după sosire (zborul a durat cca 12 ore), a prezentat senzație de greață și vărsături repetate. În următoarele ore apar colici abdominale difuze și diaree profuză apoasă, cca 12-14 emisii pe zi, nefetidă dar cu discrete flocoane albicioase. La examenul obiectiv se evidențiază semne de deshidratare severă, scăderea TA ortostatice și reducerea diurezei. Bolnavul prezintă hipopotasemie (2,8 mmol/L), acidoză, proteinurie și cilindurie. S-au recoltat materii fecale și s-au însămânțat, între altele, și pe mediu TCBS.

Simptomele pot evolua în mai multe stadii, însă nu toate sunt obligatorii:

Stadiul diareic - debutul este brusc cu diaree, inapetență, astenie, amețeli; de cele mai multe ori aceste simptome sunt singura manifestare a bolii după care survine vindecarea.

Stadiul de deshidratare - tabloul clinic este dominat de diaree și vărsături. Scaunele sunt nefetide (tardiv, miros de transpirație), apoase, cu mici flocoane de epitelii descuamate (*spălătură de orez*), se elimină în jet, fără tenesme, în număr de 20-50/24 ore, ceea ce duce la o pierdere de 3-15 litri de apă pe zi și la apariția semnelor sindromului de deshidratare. Sindromul

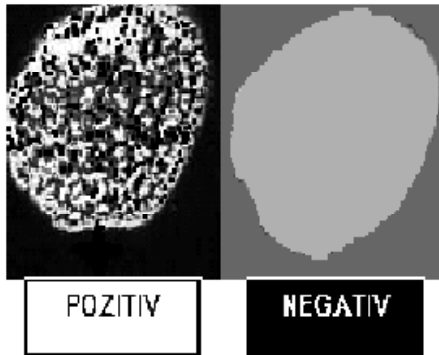


F 10.28. Patogenia holerei - rolul central al toxinei holerice, cu producție crescută intracelulară de cAMP și hipersecreție de apă în lumenul intestinal. GM1 (receptorii ganglioizidici GM1), G_s alfa (proteina G); AC (adenilciclaza); G_i (proteina G); cAMP (AMP ciclic); CFTR (reglator de conductanță trans-membranară fibroză chistică) (după Thiagarajah și Verkman *New Drug Targets for Cholera Toxin*, 2005)



Toxina holerică, având o structură de tip AB₅, este strâns înrudită cu cea produsă de o enterobacterie responsabilă de unele boli diareice, mai ales la sugari. Care este aceasta?

(răspuns la pg.10.44)



F 10.29. Holera - test rapid aglutinare pe lamă
(după P. Berche, Faculté de Médecine, Paris V)

de deshidratare (v.F 10.3.) trebuie monitorizat în permanență și corectat cu promptitudine.

Stadiul de colaps - în acest stadiu, tensiunea arterială sistolică scade sub 90 mmHg, din cauza hipovolemiei, pulsul devine filiform, secreția urinară scade mult și conține albumină și cilindri; pielea este lividă, rece (temperatura axilară sub 35°C) și cu transpirație lipicioasă, realizând "sindromul algid"; respirația este rapidă, superficială. Temperatura rectală crește până la 40° C, înainte de deces. Senzoriul rămâne multă vreme clar, bolnavii sunt fie anxioși, torturați de *crampe musculare* intense și de sete, fie apatici sau deliranti. Fără o terapie adecvată, evoluția este de obicei letală.

Stadiul de reacție - la supraviețuitori, vărsăturile și diareea se răresc, tensiunea arterială revine la normal, se reia diureza, extremitățile se încălzesc și bolnavul se reface rapid.

Stadiul uremic: până la 6% din cazuri ajung în următoarele săptămâni la exitus prin insuficiență renală (tubulonecroză + nefropatie hipokaliemică).

Forme clinice

După gravitate se disting forme: ușoare (ambulatorii), medii și grave (progresive sau supracute - fulgerătoare) cu pondere variabilă de la o epidemie la alta; în ultimii ani formele grave sunt mai rare, fiind mai predispuși copiii, care pot prezenta convulsii, fenomene meningiene și comă.

În formele supraacute de boală, *holera sicca* sau *siderans*, moartea poate surveni în câteva ore de la debutul bolii prin șoc, fără pierderi importante de lichide (forme cu ileus paralytic-holera sicca).

Formele pseudotifoidice cu hiperpirexie (40° C), rare, sunt de asemenea rapid letale.

Complicațiile survin în formele grave: șoc, insuficiență renală acută, acidoză, hipoglicemie. La subiecții țarați apar: gangrene ale extremităților, suprainfecții pulmonare sau digestive (colecistite), ulcer corneean.

Diagnostic

Diagnosticul **pozitiv** se bazează pe :

1. **Date epidemiologice**: proveniența din zona endemică sau epidemică; contact cu bolnavi de holeră sau purtători de germeni.

2. **Date clinice**: diaree afebrilă cu scaune riziforme nefetide, însoțită de deshidratare severă rapidă și algiditate.

De reținut, importanța depistării cazurilor atipice cu aspect de gastroenterită banală, importante în răspândirea bolii.

Diagnosticul de holeră este clinic și la cea mai mică suspiciune trebuie inițiat tratamentul de rehidratare fără a aștepta rezultatul investigațiilor de laborator.

3. **Date de laborator** :

Evidențierea v. holerici din fecale sau lichid de vărsătură prin inoculare în mediu cu apă peptonată (pH 9,2) și apoi, după 5-8 ore, examinare la microscopul pe fond întunecat: bacili dreپți sau încurbați, cu flagel polar și mișcări rapide și bruște. Mobilitatea poate fi inhibată prin aplicarea de ser specific, ceea ce susține diagnosticul etiologic. Testul, utilizat în epidemii, este pozitiv în 80% din cazuri.

(Răspuns la întrebarea de la pg. 10.25)



Prof. G. Widal a izolat, împreună cu Chantemesse, bacilul dizenteric (fără a face însă legătura dintre microb și boala clinică), a recunoscut retenția hidrosalină ca o trăsătură a nefritei și edemele cardiace (recomandând regimul desodat), a demonstrat creșterea fragilității eritrocitelor în icterul hemolitic și a descris forma dobândită a bolii (tipul Hayem-Widal).

Cultivarea *V. cholerae* se face pe medii diferențiale tip TCBS (colonii galbene)

Recoltarea fecalelor se face: la bolnavi direct din scaun sau prin sondă Nelaton sau tampon steril, descărcate apoi în mediul de transport (Cary-Blair), iar de la sănătoși sau purtători convalescenți din porțiunea terminală a scaunului după un purgativ salin. La decedații suspecți de holeră, se prelevă două fragmente legate la capete, de 15 cm lungime, din ileon, care se trimit la laborator în soluție salină.



Direcții de cercetare în holeră: structura și acțiunea toxinei, în special inhibarea legării acesteia de receptorii intestinali și dezvoltarea unor medicații anti-secretorii mult mai eficiente.

Detectarea toxinei holerice în materiile fecale prin latex aglutinare sau ELISA este tot mai intens utilizată.

Alte teste, cu variate grade de performanță și utilizare:

Determinarea acidului nucleic al *V. cholerae* se face prin PCR. **Testul de imunofluorescență** dă rezultate rapide, dar uneori fals pozitive. **Evidențierea anticorpilor aglutinați:** apar după 4-6 zile de boală, iar titrul lor scade după 2-3 luni, persistând la nivel ridicat la purtătorii cronici.

Diagnosticul diferențial se face cu: toxinfecțiile alimentare severe („holera nostras”), enterocolitele infecțioase acute severe de diverse etiologii (ECET, *Salmonella* spp, *Y. enterocolitica*, norovirusuri, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*), intoxicațiile cu ciuperci, arsenic. La copil, uneori, holera poate fi confundată cu o meningită.

Prognosticul holerei netratate este sever, indicele de letalitate putând ajunge la 50-80%; tratamentul precoce și intensiv scade letalitatea sub 10%, chiar sub 1%.

Tratament

Prima urgență este restabilirea și menținerea echilibrului hidro-electrolitic și acidobazic, pe cale orală sau intravenoasă, în funcție de gradul dehidratării.

Bolnavul sau suspectul de holeră se internează imediat în spital, într-un pavilion cu circuit separat și paturi speciale (v. F 10.30.), cu control riguros al circuitelor și al dezinfecției.

În dehidratrea ușoară și medie, rehidratarea și menținerea ei se face oral sau pe sondă nazo-gastrică cu soluție OMS de rehidratare orală (SRO).

Înlocuirea pierderilor se face în 2 ore. În următoarele ore se reglează cantitatea de lichide de administrat în funcție de lichidele care se pierd (se colectează scaunul și urina). Pentru un litru pierdut se administrează 1,5 L soluție cu SRO.

În **formele severe** de boală, pierderile se compensează pe cale intravenoasă: 40% din cantitatea de lichide necesare se administrează în primele 15 minute, iar restul de 60% până la 2- 4 ore.

Se folosește soluția Ringer lactat sau soluția 5.4.1. (CINa 5 g, bicarbonat de Na 4 g, ClK 1 g), la adult. După compensarea pierderii inițiale, se menține rehidratarea pe cale orală.

După aprox. 4 ore de la instituirea terapiei i.v. eficiente, starea bolnavului este mult ameliorată; dispar grețurile, vărsăturile, crampele musculare. Diureza se reia în cursul



F 10.30. Paturi speciale pentru bolnavul cu holeră (pierderile de lichide se monitorizează și se înlocuiesc permanent)



Thielman, N.M., Guerrant, R.L. - Enteric Fever and Other Causes of Abdominal Symptoms with Fever în Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005 Churchill Livingstone 1273 ș.u.

Pandemii de holeră după 1817 (selecție)

*1817–1823 - posibila apariție a unei tulpini virulente de *V. cholerae*.

Comerțul mondial cu sub-continentul indian a facilitat răspândirea microbului în întreaga lume

Epidemiile de holeră urmează drumurile comerciale principale.

Întotdeauna, boala apare pentru prima dată în porturile maritime de unde se extinde în insule sau pe continente

- John Snow, 1849

*1829–1851 - dovedirea transmiterii hidrice a holerei

*1852–1859 - prima izolare a vibriunii holeric.

Teama de holeră a stimulat cooperarea internațională în domeniul sănătății

*1881–1896 Date definitive privind etiologia bacteriană a holerei

*1961 – apariția *V. cholerae* O1, biotip El Tor.

*1992 - apariția *V. cholerae* O139

primelor 24 ore de terapie. Administrarea de lichide continuă până la normalizarea scaunelor, ceea ce are loc în 2-3 zile.

Nu se recomandă în holeră: glucocorticoizi, tonice cardiace, înlocuitori de plasmă sau diuretice.

Tratamentul etiologic se instituie după 2 ore de la rehidratarea bolnavului. La copil se administrează cotrimoxazol (5-7 mg trimetoprim/kgc/zi) sau furazolidon (5-10 mg/kgc/zi) sau eritromicină (30 mg/kgc/zi). La adult se preferă doxiciclina (300 mg, doză unică), tetraciclină (0, 50 g x 4/zi) sau cotrimoxazolul (2 tablete la 12 ore), ambele în cure de 3 zile. Apariția tulpinilor rezistente este în continuă expansiune, ceea ce impune administrarea de fluorochinolone sau a noilor macrolide (azitromicina).

Caz clinic (cont)

Epidemiologic și clinic se suspectează diagnosticul de holeră; bolnavul este internat în unitatea de TI, într-un salon individual, și se inițiază tratamentul iv cu sol. Ringer lactat, (30 ml/kilocorp în prima jumătate de oră, 70 ml/kilocorp, următoarele 2 1/2 ore). Administrarea de lichide a continuat până la stabilizarea hemodinamică. După cca. 3 1/2 ore de la instituirea terapiei, starea bolnavului s-a ameliorat, dispărând grețurile și vărsăturile; diureza s-a normalizat după cca 12 ore de tratament. La 2 ore de la rehidratarea bolnavului, s-a început administrarea de ciprofloxacina (timp de 3 zile). Administrarea de lichide a continuat per os încă 2 zile, până la normalizarea scaunelor. În coprocultură, s-a evidențiat prezența *V. cholerae* O1 toxigen. Cazul a fost raportat nominal ca holeră de import, iar autoritățile sanitare au efectuat ancheta epidemiologică în focar, fără a detecta alte cazuri.



F 10. 31. 1892, Germania: epidemia de holeră a obligat la improvizarea de unități mobile de îngrijire. (microbes.historique.net)

Lupta în focar

În țara noastră, holera este o boală de declarare obligatorie, nominală, anunțarea autorităților sanitare făcându-se telefonic și scris în cea mai mare urgență (în prima oră de la depistarea cazului). De asemenea, este obligatorie internarea atât a bolnavilor și a suspecților, cât și a contacților direcți și a purtătorilor. Tratamentul este obligatoriu pentru bolnavi, ca și pentru purtători.

Chimioprofilaxia contacților direcți se face cu tetraciclină, în doză de 2g/zi, timp de 3 zile, sau 4 g în total (2g odată, apoi câte 1g la 6-8 ore).

Profilaxie

Măsurile generale de profilaxie sunt asemănătoare celor din infecțiile intestinale bacteriene, care se referă la igiena alimentelor, a apei de băut, igiena individuală, măsuri de salubritate a localităților și îndepărtarea corectă a reziduurilor fecaloïd-menajere, desmușțizare.

Profilaxie specifică: vaccinarea antiholerică se practică în raport cu circumstanțele epidemiologice teritoriale deoarece:

- protecția conferită de vaccinare nu este cea scontată;
- durata imunității postvaccinale este de aproximativ 6 luni de zile (fiind necesare revaccinări);

- dozele mari de vaccin sau vaccinurile cu adjuvanți uleiși sunt reactogene;

- vaccinurile antiholeră, disponibile în prezent, nu împiedică apariția stării de purtător, nu atenuează gravitatea bolii, nu împiedică introducerea holerei într-o țară indemnă și nici întreruperea transmiterii holerei.

Chimioprofilaxia se face strict individualizat, fiind rezervată doar contactilor familiari direcți (nu vecinilor sau în comunitate !), abuzul fiind o cauză de apariție a rezistenței la antibiotice.



- Holera este produsă de vibriionul holeric (*Vibrio cholerae*), un bacil scurt, gram-negativ, ușor încurbat, ca o virgulă, foarte mobil, care conține un antigen somatic O, specific de grup, și un antigen flagelar H, specific de tip, și elaborează o *enterotoxină* responsabilă de patogenia bolii.

- Boala evoluează endemic, epidemic sau pandemic. În țările cu standarde igienico-sanitare ridicate sunt posibile cazuri de import.

- Holera este caracterizată clinic prin diaree profuză apoasă, cu aspect riziform, vărsături, crampe musculare, deshidratare rapidă masivă cu colaps și înalt potențial letal.

- Diagnosticul de holeră este clinic și la cea mai mică suspiciune trebuie inițiat tratamentul de rehidratare fără a se aștepta rezultatul investigațiilor de laborator.

- Etiologic, diagnosticul se stabilește prin evidențierea v. holeric din fecale sau lichid de vărsătură la microscopul pe fond întunecat (bacili drepti sau încurbați, cu flagel polar și mișcări rapide și bruște); cultivarea *V. cholerae* pe medii diferențiale tip TCBS (colonii galbene); detectarea toxinei holerică în materiile fecale prin latex aglutinare sau ELISA

- Bolnavul sau suspectul de holeră se internează imediat în spitalul de boli infecțioase și se raportează nominal autorităților sanitare.

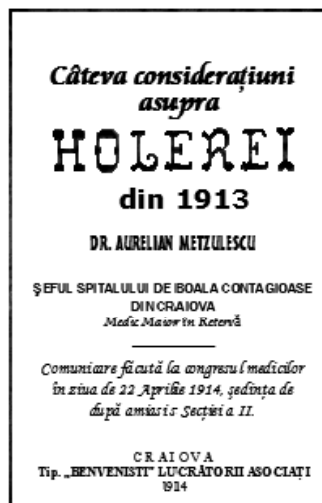
- Terapeutic, prima urgență o constituie restabilirea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, pe cale orală sau intravenoasă, în funcție de gradul deshidratării.

Tratamentul etiologic se face cu doxiciclină, macrolide, chinolone, în funcție de fenotipul de rezistență.

- Profilactic, cea mai importantă măsură este asigurarea apei potabile și a alimentelor sigure, necontaminate.

Toxiinfecții alimentare

Toxiinfecțiile alimentare (TA) sunt suferințe digestive acute produse în urma consumului de alimente contaminate cu diverse specii de bacterii sau cu toxinele lor.



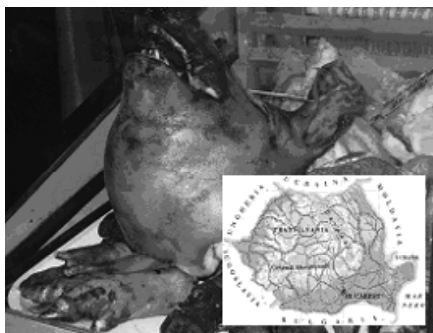
F 10.32. Holera nu a ocolit nici orașul Craiova. O mărturie valoroasă este broșura despre epidemia din 1913 scrisă de dr. Aurelian Metzulescu, fondatorul spitalului de "boale infecțioase", actuala unitate clinică universitară din Bănie.

În SUA, s-a apreciat că, la o rată anuală de 76 de milioane de cazuri de TA, într-un interval de 5 ani (1993-1997) s-au acumulat cca. 380 de milioane de episoade digestive infecțioase alimentare, din care doar 86 058 au fost asociate cu focare epidemice.

Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., et al Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999, 5, 607-25

“În urmă cu douăzeci de ani, toxiinfecțiile alimentare erau în general considerate a fi ceva mai puțin decât o mărunță neplăcere socială. De atunci, s-a produs un număr semnificativ de izbucniri epidemice iar consecințele pe termen lung ale unora dintre ele au fost bine stabilite.”

Acheson, D. W.K. - *Current Trends in Foodborne Diseases 2001 Medscape Portals*



În România locul major de contaminare rămâne sectorul casnic, cu aproximativ 2/3 din numărul de focare de toxiinfecție alimentară, urmat de sectorul de pregătire și servire a alimentelor (cantine, restaurante, cofetării). Această particularitate explică și numărul scăzut de cazuri de salmoneloze la om, raportate și înregistrate în ultimul deceniu al secolului 20 (numeroase cazuri individuale sau focare familiale rămân neraportate).

Carnea și produsele din carne au fost sursa a 36% din numărul de focare de toxiinfecție alimentară, ouăle și derivatele 34%, laptele și derivatele 18%. Cu procente mai mici au fost incriminate dulciurile, peștele și derivatele de pește, zarzavaturile.

Negut, M., G. Ionescu, G., Popescu, D. - Contaminarea cu *Salmonella*, problema actuală a securității alimentului, 2003, I.N.C.D.M. "I. Cantacuzino"

Nu sunt incluse în categoria TA, *intoxicațiile alimentare* (ex. consum de ciuperci necomestibile, de anumite tipuri de fasole sau pești tropicali cu conținut ridicat de substanțe toxice) ca și suferințele digestive produse de ingestia unor substanțe toxice ajunse accidental în alimente sau de excesul unor substanțe chimice în acestea (ex. glutamat monosodic - *sindromul restaurantului chinezesc*). Termenul anglosaxon “food poisoning” include toate aceste entități nosologice.

Etiologie

Spectrul etiologic al TA în țara noastră este reprezentat de: numeroase specii de *Salmonella* (30-60% din cazuri), stafilococi enterotoxigeni (20-30%), *Proteus* sp, *E. coli* sp., și sporadic de *C. botulinum*, *Bacillus cereus*, *C. perfringens*. La nivel mondial, etiologia TA este complexă incluzând *L. monocytogenes*, streptococi grup A, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *Cryptosporidium*, virusuri (ex. norovirusuri, adenovirusuri enterale, coronavirusuri, torovirusuri, reovirusuri, calicivirusuri, astrovirusuri ș.a.), protozoare (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, *E. histolytica*, microsporidii, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis* ș.a.), paraziți intestinali (*Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis* ș.a.).

Patogenie

Toxiinfecțiile alimentare se produc prin trei mecanisme principale:

- Ingestia, odată cu alimentul, a unei cantități mari de germeni cu lezarea directă a celulelor epitelului de suprafață, cu posibilitatea depășirii barierei celulare intestinale și apariția manifestărilor clinice sistemice sau la distanță (ex. *C. parvum*, variate virusuri intestinale, *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *L. monocytogenes*).

- Ingestia de toxină preformată în aliment, cu apariția manifestărilor clinice, în special grețuri și vărsături, după o perioadă scurtă de incubație (ex. *S. aureus*, *B. cereus*, *C. botulinum*).

- Elaborarea de toxină la nivelul tubului digestiv de către bacteriile ingerate (ex. *E. coli* enterotoxigenă, *E. coli* producătoare de toxină Shiga, *B. cereus* sp.), cu apariția manifestărilor clinice, dominate de diaree apoasă sau sanghinolentă, după mai mult de 24 de ore de la expunere.

Manifestările clinice sunt legate de caracteristicile patogenice ale microorganismului incriminat, doza de germeni și/ sau de toxină ingerate odată cu alimentul, starea gazdei (vârstă, nutriție, boli asociate).

Epidemiologie

La nivel mondial, toxiinfecțiile alimentare sunt într-o continuă creștere a incidenței datorită modificărilor survenite în modul de preparare a hranei, a schimburilor internaționale intense și rapide de alimente, obiceiurilor alimentare etc. *Sursele de infecție* sunt numeroase, fiind reprezentate atât de animale, cât și de om. *Calea de transmitere* o constituie alimentele, care pot fi contaminate încă de la origine (carnea animalelor cu salmoneloze, de ex), se pot contamina în timpul manipulării și procesării (de către purtătorii de germeni sau prin folosirea apei contaminate la preparare), în timpul depozitării (muște, gândaci, rozătoare) sau consumării (ex., veselă contaminată, mâini murdare). *Receptivitatea* este generală, iar boala

nu lasă imunitate. Incidența toxiinfecțiilor alimentare este mai mare în sezonul cald, când există condiții favorabile de multiplicare a germenilor.

În pofida percepției generale că TA apar de regulă în contextul unor izbucniri epidemice (definite ca îmbolnăvirea a cel puțin 2 persoane care au consumat în comun același aliment), în realitate, majoritatea TA sunt cazuri izolate, nelegate epidemiologic de alte cazuri.

Aspecte clinice.

De la bal la spital

La restaurantul "Motanul cheflu", în ziua de 25.06, ora 16, a început petrecerea ocazionată de întâlnirea la 20 de ani de la absolvirea liceului industrial auto. Participă cca 35 de persoane. Voie bună, amintiri depănate, s-a mâncat, dar mai ales s-a băut. După miezul nopții (26.06, în jurul orei 1,30), mai multe persoane acuză stare de rău general, prezintă dureri abdominale, grețuri și vărsături. Sosit la fața locului, medicul de pe ambulanță identifică 5 comensali cu simptomatologie mai marcată. Doi dintre ei prezintă subfebrilități, hipotensiune arterială, semne de deshidratare. Al treilea bolnav este echilibrat hemodinamic, dar varsă repetat, și a prezentat și câteva scaune diareice. Ceilalți 2 acuză numai disconfort abdominal și au prezentat câte o vărsătură.

Cheful se sparge, mai ales că medicul a suspendat consumul oricărui produs și a sigilat frigiderul cu probe alimentare.

În orele următoare, alți 18 bolnavi se prezintă în serviciul de gardă al spitalului de boli infecțioase cu fenomene de gastroenterită, vărsăturile fiind manifestarea dominantă. Câțiva bolnavi au prezentat febră moderată. Alte șase persoane asimptomatice, dar extrem de anxioase, au solicitat un consult medical și investigații de laborator pentru "excluderea unei boli serioase".

Ancheta epidemiologică a descoperit că brânza telemea servită ca aperitiv a fost achiziționată de un comensal de la un producător particular, fiind lipsită de aviz sanitar-veterinar. În zilele următoare, în cadrul investigațiilor a fost contactat producătorul, care s-a dovedit a suferi de un panarțiu la indexul drept tratat incomplet. Din leziunea cutanată s-a dezvoltat pe medii de cultură o tulpină de *S. aureus*, identică cu cea izolată în 5 din probele provenite din produsele patologice ale bolnavilor.

Tabloul clinic este, în majoritatea cazurilor, de *gastroenterită acută*.

În funcție de manifestările clinice dominante, perioada de incubație și contextul epidemiologic se disting mai multe sindroame (v. T 10.11.), care permit lansarea suspiciunii etiologice (care urmează a fi confirmată prin examene de laborator).

TA stafilococică - fenomenele clinice apar la 30 de minute până la 6 ore de la ingestia alimentului care conține toxina preformată. Alimente mai frecvent incriminate: laptele, brânzeturile (sărate!), preparate cu smântână, carne incorect refrigerată. Alimentele se contaminează adesea în timpul manipulării de către persoane care prezintă infecții cu stafilococi.

Agenți etiologici transmiși prin alimente emergenti după 1997

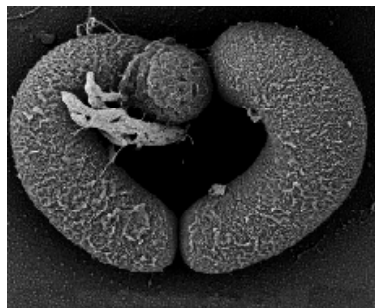
Campylobacter jejuni
Cryptosporidium parvum
Cyclospora cayetanensis
E coli producător de toxina Shiga
Listeria monocytogenes
Norovirusuri
Salmonella enteritidis
Salmonella typhimurium DT104
Encefalopatia spongiformă transmisibilă (prioni)
Vibrio cholerae O139
Vibrio vulnificus
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica

Tauxe, R., 2001 Medscape Portals, Inc

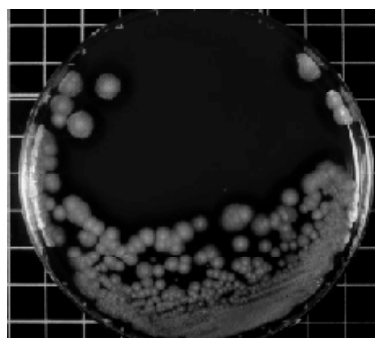


Schimbul alimentar internațional și toxiinfecțiile alimentare

- * Norovirusuri & zmeura (Europa, Canada)
- * Holera - salată de fructe de mare din Peru (servită în avion)
- * Cyclospora & zmeură din Guatemala
- * Salmonella sp. & legume din Mexic
- * Samonella sp. la persoane care au consumat salată de alfalfa produsă din semințe de lucernă *Medicago sativa* Alfalfa provenind din Olanda



F 10.33. *Bacillus cereus* poate provoca 2 tipuri de TA în funcție de durata incubației cu expresie clinică diferită (ME, CDC)



F 10.34. Colonii de *Bacillus cereus* (geloză-sânge) - CDC

Debutul este brusc, în afebrilitate, iar tabloul clinic este dominat de grețuri și vărsături. În formele comune, evoluția este autolimitată (24-36 de ore).

TA cu salmonelae - *Surse*: carne de pui, ouă, derivate sau produse bazate pe ouă (*S. enteritidis* poate contamina oul în oviduct, înainte de formarea coji!). Debutul este brusc, după 8-48 de ore de la ingestia dozei infectante, cu colici abdominale, grețuri, vărsături, scaune diareice apoase. Febra poate fi prezentă. La gazdele cu apărare indemnă, evoluția este autolimitată (2-5 zile). În schimb, la gazdele cu apărare modificată (i.e., bolnavi cu SIDA, agamaglobulinemie, boli cronice intestinale etc.), ca și la vârste extreme, evoluția este severă, cu invazie sistemică.

TA cu *B. cereus* - se produce prin ingestie de toxină preformată în alimente, mai ales cereale (orez fiert păstrat la temperatura camerei), lapte și derivate. Se prezintă sub două forme, ambele în afebrilitate: 1. sindrom emetizant - produs de toxina termostabilă după o incubație scurtă 2. sindrom diareic - produs de toxina termo - și acid-stabilă după o incubație mai lungă.

TA cu *Cl. perfringens* - se produce prin alimente contaminate (carne reîncălzită, pui); germenul se multiplică în intestinul subțire și eliberează exotoxina. Tabloul clinic este arcat de diaree apoasă, în afebrilitate, și mai puțin de grețuri sau vărsături.

Diagnostic

Epidemiologic: noțiunea de consum în comun a aceluiași aliment este utilă, dar în majoritatea cazurilor sporadice datele epide-miologice sunt neconcludente.

Clinic: incubație relativ scurtă (minute-câteva zile), debut brusc, fenomene de gastro-enterită sau simptome neurologice.

Diagnosticul etiologic se bazează pe investigații bacteriologice din produsele patologice prelevate de la bolnav și din alimentele incriminate.

Investigarea de laborator a toxinfecțiilor cu *B. cereus*, *S. aureus*, *C. perfringens* se face în cazul unor izbucniri epide-mice deosebite.

Anamneza alimentară	Microorganism suspectat
Lactate	<i>Campylobacter</i> și <i>Salmonella</i> spp
Ouă	<i>Salmonella</i> sp.
Carne - în general	<i>C. perfringens</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> sp.
Carne de vită măcinată (pt. hamburgeri, chiftele)	<i>E. coli</i> enterohemoragic
Carne de pui	<i>Campylobacter</i> sp.
Carne de porc	<i>C. perfringens</i> , <i>Y. enterocolitica</i>
Fruite de mare	<i>Astrovirus</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Vibrio</i> sp.
Stridii	<i>Calicivirus</i> , <i>Plesiomonas</i> și <i>Vibrio</i> sp.
Vegetale	<i>Aeromonas</i> sp., <i>C. perfringens</i>

T 10.10. Anamneza epidemiologică în toxinfecțiile alimentare poate furniza date utile

Confirmarea etiologiei stafilococice presupune izolarea microbului din vărsăturile și fecalele bolnavului, din alimentul implicat și/sau de la persoana care a manipulat alimentul. Tulpinile izolate sunt apoi tipate fagice sau prin metode moleculare pentru a le putea dovedi identitatea.

Enterotoxina stafilococică poate fi evidențiată în alimente prin teste imuno- sau radioenzimatice (EIA, RIA). La fel și toxina *B. cereus* (v. F 10.35.).

Toxiinfecțiile produse cu salmonele, *Yersinia*, *E. coli* O157:H7 sunt confirmate prin izolarea germeilor din fecale și din alimentele consumate, prin cultivare pe medii adecvate.

Complicațiile cele mai frecvente sunt dezechilibrele hidro-electrolitice și acidobazice, hipoglicemia.

În infecțiile intestinale cu *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* se poate produce invazie sistemică și apariție de metastaze septice (osteomielită, meningită, endocardită). Sugarii și copiii cu deficite ale imunității celulare au un risc crescut de bacteriemie.

Tratament

Cea mai importantă măsură terapeutică este rehidratarea bolnavului și menținerea în continuare a echilibrului hidro-electrolitic

Tratamentul medicamentos al vărsăturilor persistente se face cu produse antiemetice administrate parenteral.

În TA cu mecanism toxic, reechilibrarea hidro-electrolitică și tratamentul simptomatic sunt suficiente.

Administrarea de antibiotice este în principiu contraindicată în formele ușoare/medii, la bolnavii cu mecanisme de apărare integre.

În TA cu salmonele, antibioticele nu scurtează durata bolii, în schimb pot prelungi starea de portaj.

Există un consens în legătură cu administrarea de antibiotice la bolnavii cu risc de invazie sistemică sau de complicații (sugarii < 3 luni, copii cu boli maligne, hemoglobinopatii, SIDA, bolnavii supuși tratamentelor imunosupresoare, copii cu suferințe digestive cronice).

În funcție de sensibilitatea tulpinii izolate se administrează ampicilină, amoxicilină, cotrimoxazol, cefotaxime sau ceftriaxon

Lupta în focar

Focarele cu mai mult de 5 cazuri se anunță telefonic de urgență autorităților de sănătate publică. Se depistează și se înregistrează toți bolnavii și se recoltează produse patologice pentru investigații de laborator. Se blochează alimentele suspecte și se trimit probe la laborator. Se examinează clinic persoanele care au preparat/manipulat alimentele incriminate.

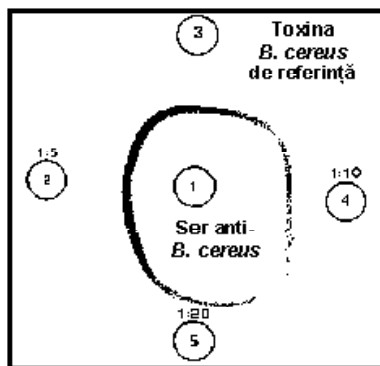
În focar se aplică măsuri de dezinfecție-dezinsecție-deratizare.

Profilaxie

Prevenirea TA este, până la urmă, legată de respectarea normelor de igienă alimentară și individuală.

CDC a elaborat, în acest sens un decalog, pe care corpul medical ar trebui să-l transmită populației:

- ♣ Alegeți numai alimente preparate în condiții de siguranță;
- ♣ Preparați alimentele complet;
- ♣ Consumați imediat alimentele preparate;
- ♣ Depozitați corect alimentele;
- ♣ Reîncălziți complet alimentele;
- ♣ Evitați contactul între alimentele crude și cele preparate;
- ♣ Spălați-vă pe mâini în mod repetat și corect;
- ♣ În bucătărie, păstrați toate suprafețele riguros curate;
- ♣ Protejați alimentele de insecte, rozătoare și animale;
- ♣ Folosiți numai apă sigur potabilă.



F 10.35. Diagnostic de laborator în TA cu *B. cereus*: microtest de precipitare pe lamă. Reacția se produce între antigen (*B. cereus*, aflat în lichidul de cultură diluat) și anticorpii specifici (ser anti-*B. cereus*). Se observă liniile de precipitare. Interpretare: lichidele culturii de *B. cereus* (stânga, dreapta și adiacent toxinei de referință) conțin componenta diareigenă (i.e. liniile de precipitare coalescente cu linia de referință).

(apud U.S. Food & Drug Administration, Center for Food Safety & Applied Nutrition)



Fry, A.M., Braden, C.R., Griffin, P.M., Hughes, J.M. – Foodborne Disease, Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005 Churchill Livingstone, 1287 ș.u.



weboteca toxiinfecții alimentare

www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/foodborneinfections
www.emedicinehealth.com/food_poisoning
www.emedicine.com
www.ccc.govt.nz/Health/foods3.asp

T 10.11. Corelații între manifestările clinice, durata incubației și etiologia toxiinfecțiilor alimentare

Clinic	Incubație	Context epidemiologic	Etiologie	Observații
Grețuri, vărsături, diaree	1-16 ore	<ul style="list-style-type: none"> ● Consum de lapte, brânză sărată, carne, pește, creme - păstrate la temperaturi care permit creșterea microbilor și producția de toxine 	<i>S. aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ingestie de toxine (A,B,C, D sau E) preformate. Clinic: domină vărsăturile. Diaree secundară acumulării de apă în intestin.
		<ul style="list-style-type: none"> ● Ingestie de orez, legume, carne, făină de cereale, fierte sau călite 	<i>B.cereus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ingestie de toxină termostabilă. Domină vărsăturile.
		<ul style="list-style-type: none"> ● Consum de carne, pui păstrate la 15-60° C, zeamă de carne 	<i>C. perfringens</i> tip A	<ul style="list-style-type: none"> ● Toxina este produsă în intestin în timpul sporulării. <i>Enterita necrozantă</i> -tipul C (carne de porc; "pigbel")
Diaree apoasă, colici abdominale	16-48 ore	<ul style="list-style-type: none"> ● Alimente diverse, apă contaminată 	<i>E.coli</i> ET	<ul style="list-style-type: none"> ● Implicat în diareea călătorilor
		<ul style="list-style-type: none"> ● Pește marin, scoici, apă de mare 	<i>V.parahaemolyticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Ocazional, scaune sanguinolente
		<ul style="list-style-type: none"> ● Carne de pui porc, vită, pateu, cremă devanilie ● Alimente sau apă contaminate 	<i>B.cereus</i> <i>Salmonella</i> sp, <i>Campylobacter</i> , <i>E.coli</i> O157:H7	<ul style="list-style-type: none"> ● În sindromul cu incubație lungă, domină diareea ● Ocazional - diaree apoasă fără febră
Febră, diaree, dureri abdominale	16-72 ore	<ul style="list-style-type: none"> ● Carne, ouă (rată!), lactate, legume, fructe sau apă contaminate 	Salmonella	<ul style="list-style-type: none"> ● Invazie intestinală cu inflamație.
		<ul style="list-style-type: none"> ● Salată de ouă, salată verde 	<i>C. jejuni</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Unele cu potențial de invazie sistemică
		<ul style="list-style-type: none"> ● Lapte nefiert, carne pui, porc 	<i>Y. enterocolitica</i> <i>E. coli</i> EI	<ul style="list-style-type: none"> ● Simptomatologia infecțioasă generală poate fi marcată
Dureri abdominale, hematochezie, afebril	72-120 ore	<ul style="list-style-type: none"> ● Lapte nefiert, carne de vită (hamburger!), sosuri, salate. 	<i>E.coli</i> TS	<ul style="list-style-type: none"> ● Producție de verotoxine. Vărsături: 20-50%. Diaree apoasă: 5-40 %. SHU posibil.

ET - enterotoxigen; EI - enteroinvaziv; TS - toxină Shiga;
SHU - sindrom hemolitic uremic



•Toxiinfecțiile alimentare sunt suferințe digestive acute produse în urma consumului de alimente contaminate cu diverse specii de bacterii sau cu toxinele lor.

• Etiologia include bacterii, virusuri, protozoare, paraziți intestinali; în țara noastră cauzele principale sunt reprezentate de diverse specii de *Salmonella*, stafilococi enterotoxigeni, *Proteus* sp, *E. coli* sp., mai rar de *C. botulinum*, *Bacillus cereus*, *C. perfringens*.

• Patogenic, TA se produc prin ingestia de toxină preformată, prin producția de toxină după ingestie sau prin acțiunea directă la nivel intestinal a microbilor ingerați.

•Epidemiologic, în pofida percepției generale că TA apar de regulă în contextul unor izbucniri epidemice, în realitate, majoritatea TA sunt cazuri izolate, nelegate epidemiologic de alte cazuri.

•Tabloul clinic este, în majoritatea cazurilor, de *gastro-enterită acută*.

•În funcție de manifestările clinice dominante, perioada de incubație și contextul epidemiologic se disting mai multe sindroame, care permit lansarea suspiciunii etiologice (care urmează a fi confirmată prin examene microbiologice din produsele patologice ale bolnavilor și, ori de câte ori este posibil, din alimentul incriminat).

• Tratamentul vizează reechilibrarea hidroelectrolitică și combaterea simptomelor deranjante. Antibioticele se administrează numai în situații de excepție (semne de invazie sistemică, gazde cu apărare deficitară).

• Profilaxia se referă la aplicarea corectă și susținută a măsurilor de igienă alimentară, comunală și individuală.

Gastroenterite virale

Gastroenteritele virale (GEV) realizează o pondere importantă (30-40%) din BDAI și sunt produse de o gamă largă de virusuri, care include: rotavirusuri (grupurile A-C), adenovirusuri enterale (serotipurile 40, 41), astrovirusuri și calicivirusuri (virusuri Norwalk, norovirusuri, virusuri Saporu ș.a.) La gazdele cu apărare deficitară au fost identificate unele familii de virusuri (ie *Retroviridae*, *Herpesviridae* și *Birnaviridae*) care pot fi patogeni oportuniști ai intestinului.

Pe de altă parte, deși unele infecții virale sistemice se pot însoți de diaree, mai ales la copilul mic (ex. rujeola) - adesea este vorba însă de suprainfecții bacteriene sau protozoare.

Virusurile digestive pot supraviețui clorinării uzuale a apei, precum și unor mari variații de temperatură.

Epidemiologie

GEV evoluează endemo-epidemic, apărând constant în fiecare an în toate regiunile geografice. Unele cazuri apar cu precădere în sezonul rece, afectând în primul rând copiii (ex. rotavirusurile, care produc 30-60% din BDA la vârstele mici), altele afectează similar toate vârstele (ex. calicivirusurile).

Sursa de infecție este omul bolnav sau purtători temporari (până la 2 săptămâni) sănătoși, asimptomatici; aceștia elimină cantități importante de virus, de ordinul 10^6 - 10^{11} /g materii



F 10.36. Spital din Sanathnagar/India supraaglomerat cu cazuri de toxiinfecție alimentară.

Autorul fotografiei, L. Babu, relatează: "La o oră după masă (la cantina întreprinderii, n.n.), au început durerile de stomac. Am mers acasă și curând au apărut vărsăturile și scaunele diareice. Spre seară nu mai puteam nici măcar să-mi ridic capul. Colegii mei prezentau aceleași simptome."

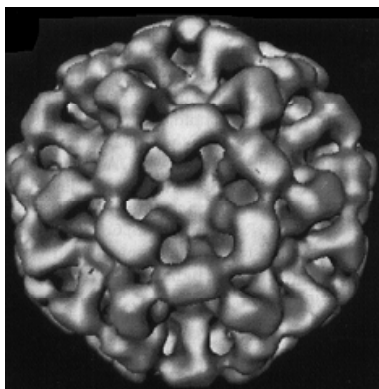


Având în vedere tabloul clinic și faptul că toți cei peste 120 de bolnavi au consumat o mâncare pe bază de orez, care este etiologia cea mai probabilă?

(răspuns la pg.10.48.)



F 10.37. Mâna murdară are un rol esențial în apariția toxiinfecțiilor alimentare



F 10. 38. Norwalk virus, descoperit în 1968 produce "boala vărsăturilor de iarnă" și realizează cca 40% din epidemiile de diaree non-bacteriană (ME, CDC)



Norovirusuri

Denumire aprobată pentru un grup de virusuri care produc toxinfecții alimentare (ex. sunt prima cauză de TA în SUA) și epidemii de gastroenterite hidrice la om. Mai recent au fost incriminate în "diareea călătorilor" apărută la turiști în țările în curs de dezvoltare (ex. Guatemala, Mexic), precum și la participanții la croaziere de plăcere. Grupul include: virusuri Norwalk-like, calicivirusuri (aparțin familiei *Caliciviridae*) și virusuri rotunde mici.

fecale). Manipulatorii de alimente gata preparate pentru consum, de tipul sanvișurilor, pot avea o importanță deosebită în procesul epidemiologic. Unele alimente sunt surse importante de virusuri digestive, de ex. scoicile, care rețin din apa contaminată virusurile și le păstrează infectivitatea chiar o lună de păstrare la refrigerator.

Apa de consum monitorizată numai prin determinarea cantității de enterococi sau coliformi fecali poate totuși conține virusuri digestive.

Pentru majoritatea, transmiterea se face fecal-oral, dar calea respiratorie este de asemenea posibilă. Sistemele de aprovizionare cu apă potabilă contaminate cu apă de ploaie sau ape fecaloid-menajere, de ex. în contextul unor cataclisme naturale, pot fi la originea unor epidemii.

A fost odată în America...

În august 2005, în Houston, Texas/SUA, cca 24000 de persoane, amenințate de uraganul Katrina, au fost evacuate într-un complex sportiv, unde au primit adăpost, hrană, alimente, apă, având acces la dușurile și WC-urile locației. În intervalul 2-12 septembrie, aproximativ 6 500 de persoane au solicitat asistență medicală. Dintre acestea, 1169 au prezentat semne de gastroenterită acută: 511 (44%) - având diaree, 342 (29%) - varsături și 316 (27%) - diaree și varsături. Personalul complexului - polițiști, sanitari, voluntari - care a venit în contact cu aceste cazuri, a prezentat de asemenea semne de îmbolnăvire. În 22 (50%) din eșantioanele de produse patologice recoltate a fost confirmată prezență **norovirusurilor**. Nu a fost identificat nici un alt agent patogen. (sursa: CDC)

Patogenic, virusurile GEV se replică și distrug enterocitele din treimea superioară a vililor intestinali, perturbând reabsorbția apei din intestin și determinând apariția diareii.

Clinic este imposibil de distins etiologia (v. T 10.12.), în toate incubăția fiind scurtă (1-4 zile) și debutul brusc, dominat de vărsături și diaree. Scaunele au un caracter apos; rareori se semnalează prezența de striuri sanguinolente. Leucocitele lipsesc la examenul coprocitologic. Evoluția este limitată, cu rezolvare în câteva zile.

Diagnosticul etiologic se pune prin: evidențierea virusurilor în fecale prin microscopie electronică; evidențierea antigenelor virale cu anticorpi monoclonali, teste imunoenzimatiche sau PCR (nu sunt de uz curent).

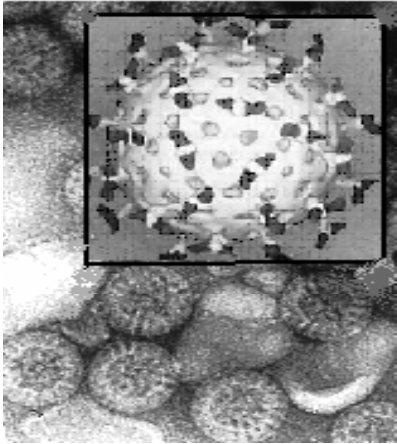
Enterocolita cu citomegalovirus - apare aproape exclusiv la persoanele imunodeficiente (SIDA, recipienți de transplantare ș.a). Bolnavii prezintă febră, dureri abdominale, scaune diareice sanguinolente. Radiografia abdominală poate evidenția pneumomatoză intestinală sau prezența aerului în cavitatea peritoneală.

Virus	Particularități epidemiologice	Caracteristici clinico-evolutive	Diagnostic/Tratament
Rotavirus grupuri A -C	Cauză frecventă de BDA severă la copii; anual, la nivel mondial, realizează cca 600 000 de decese. Sezonalitate: noiembrie - aprilie. Transmitere fecal-orală; rol important apa contaminată.	- Incubație: 4-7 zile. - Clinic: diaree apoasă, vărsături, crampe abdominale, febră (până la 39°C - 1/3 din cazuri). - Evoluție: 3-8 zile.	- Teste rapide de detecție a antigenelor virale în fecale. - Examine coprocitologice - absența PMN - Examine coproparazitare - pentru excludere - Tratament - rehidratare promptă, corespunzătoare. - Formele cu SDA sever se spitalizează.
Adenovirus tipuri 40, 41	Cauze frecvente de GE la copii, rare la adult, posibile la vârstnici. Incidentă crescută - vara. Transmitere fecal-orală; rol important: apa contaminată.	- Incubație: 3-10 zile. - Clinic: diaree apoasă, vărsături moderate (la 1-2 zile după apariția diareei), eventual sufebrilități. - Evoluție: diareea poate persista 1-2 săptămâni.	- ME și teste IE în centre de cercetare. - Diagnostic de excludere al unei alte etiologii. - Tratament - rehidratare corectă, promptă.
Calicivirus	Frecvente, apar de-a lungul anului atât la copii cât și la adulți. Transmitere fecal-orală directă sau indirectă (mai ales apa contaminată). Cauza principală a izbucnirilor epidemice în arii limitate, închise (spitale, campusuri de refugiați, vapoare de croazieră, cazărni)	- Incubație: 1-2 zile. - Debut brusc/progresiv cu colici/crampe abdominale, vărsături (marcate la copil) și diaree apoasă (predominantă la adult). Cca 1/2 din bolnavi prezintă febră moderată. - Evoluție: autolimitată, 2-3 zile.	- ME și teste IE în centre de cercetare. - Tratament - rehidratare corectă, la nevoie parenterală.
Astrovirus	Transmitere fecal-orală, apă contaminată, scoici.	- Incubație: 2-3 zile. - Gastroenterită ușoară similară celei cu virus Norwalk. - Durata: 2-3 zile.	- ME și teste IE în centre de cercetare. - Tratament - rehidratare corectă, la nevoie parenterală.
Norovirus (foste virusuri tip Norwalk)	Cauze frecvente de GE; transmise prin apă sau alimente contaminate și de la persoane infectate. Doza infectantă: < 100 particule virale. Infecțiile apar în condiții de aglomerație (vase de croazieră, tabere, spitale, aziluri)	- Incubație: 1-2 zile. - Debut acut dominat de vărsături și/sau diaree. - Durata: 1-5 zile.	Diagnostic de excludere. Diagnostic specific (PCR) în scop de cercetare. - Măsura terapeutică majoră - rehidratarea (parenterală în cazul vărsăturilor persistente). <i>După vindecarea clinică, portajul de virus se poate prelungi săptămâni/luni de zile</i>

Examenul endoscopic relevă modificări diverse, de la hiperemie localizată la ulceratii profunde acoperite de exudat și necroze.

Tratamentul GEV se bazează pe rehidratarea orală (rareori este necesară administrarea iv a soluțiilor hidroelectrolitice), simptomatice și de susținere a homeostaziilor.

T 10.12. Gastroenterite virale - prezentare sintetică

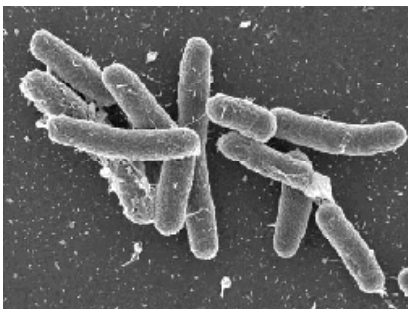


F 10.39. Rotavirusurile sunt o cauză majoră de diaree apoasă la copilul mic (ME, CDC)



(Răspuns la întrebarea de la pg 10.31.)

Toxina holerică este foarte asemănătoare cu toxina termolabilă a *Escherichia coli*, o enterotoxină care este responsabilă de apariția diareii apoase cu precădere la vârste mici.



F 10.40. *Salmonella enteritidis* (ME, CDC)

Profilaxie: măsurile de igienă individuală, inclusiv spălătul pe mâini, și de igienă comunitară sunt esențiale.

A fost odată în America...(cont)

În timpul epidemiei, autoritățile sanitare și administrația locală au luat următoarele măsuri: bolnavii și suspecții de GE au fost tratați într-o arie separată de restul refugiaților; bolnavii au fost transferați într-o altă zonă de izolare timp de 48 de ore la încetarea vărsăturilor și a diareei; au fost distribuite în toată aria, mai ales în wc-uri, geluri dezinfectante pe bază de alcool pentru igiena individuală; s-a instalat un banc portabil cu chiuvete în aria medicală; toți refugiații au fost alertați, prin întruniri, postere, bannere, în legătură cu tehnica corectă de spălare a mâinilor.

Prin măsurile luate, epidemia a fost stinsă spre sfârșitul lunii septembrie, aproape de momentul reîntoarcerii în comunitățile de origine.

Concluzie: la epidemia cu norovirusuri au contribuit aglomerația, igiena precară a wc-urilor, lipsa facilităților corespunzătoare pentru spălătul mâinilor, întârzierile în curățirea și decontaminarea lenjeriei.



• Gastroenteritele virale realizează o pondere importantă din BDAI și sunt produse de rotavirusuri, adenovirusuri enterale, astrovirusuri și calicivirusuri (virusuri Norwalk, norovirusuri, virusuri Saporos ș.a.), iar gazdele cu apărare compromisă mai intervin și *Retroviridae*, *Herpesviridae* și *Birnaviridae*, patogeni oportuniști ai intestinului.

• Virusurile digestive pot supraviețui clorinării uzuale a apei, precum și unor mari variații de temperatură.

• GEV evoluează endemo-epidemic, apărând constant în fiecare an în toate regiunile geografice. Unele cazuri apar cu precădere în sezonul rece, afectând în primul rând copiii (ex. rotavirusurile, care produc 30-60% din BDA la vârstele mici).

• **Clinic** : incubația este de 1 - 4 zile, debutul brusc, dominat de vărsături și diaree. Scaunele au un caracter apos; rareori se semnalează prezența de striuri sanguinolente. Leucocitele lipsesc la examenul coprocitologic.

• Evoluția fiind autolimitată, măsura terapeutică majoră o constituie rehidratarea (obișnuit cu SRO sau parenteral în cazul vărsăturilor persistente).

Alte diarei acute infecțioase Enterocolite cu *Salmonella* Sp.

Etiologie

Salmonellele sunt bacili gram-negativi, mobili, flagelați, necapsulați, aerobi sau facultativ anaerobi, producând infecții atât la om, cât și la animalele domestice și sălbatice.

Clasificarea salmonelilor (cu implicații practice, clinice

și epidemiologice) se poate face în mai multe serogrupe (desemnate cu litere de la A la Z și în continuare cu numere de la 51 la 61), pe baza antigenului somatic O -prezent la nivelul peretelui celular (schema Kaufmann-White). În cadrul fiecărei serogrupe, pe baza antigenelor flagelare (H), se determină mai multe serotipuri.

În laboratoarele de spital, pe baza proprietăților biochimice se disting în mod curent 3 specii de *Salmonella*: *S. typhi*, cu un singur serotip, producând febra tifoidă, specifică omului; *S. choleraesuis*, cu un singur serotip, realizând clinic enterocolite, mai ales la copil, dar cu tendință la bacteriemii și infecții localizate; *S. enteritidis*, care prin serotipare ulterioară permite identificarea a peste 2 000 serotipuri, implicate în apariția unor enterocolite, dar și bacteriemii și infecții localizate.

Prin tehnici de hibridare ADN, genul *Salmonella* a fost împărțit în 6 subgrupe, majoritatea serotipurilor implicate în patologia umană fiind incluse în grupa 1.

Epidemiologie

Salmonellele non-tifoidice sunt larg răspândite în natură, având ca rezervor atât omul cât și animalele. Se transmit pe cale fecal-orală iar receptivitatea este generală. Într-o țară, într-un anumit interval de timp, circulă un număr redus de serotipuri, dar spectrul lor suferă modificări, mai mult sau mai puțin importante, de-a lungul anilor. Astfel, în țara noastră au fost identificate peste 160 de serotipuri, mai frecvente fiind: *S. typhi murium*, *S. enteritidis*, *S. agona*, *S. panama*, *S. anatum*, *S. london*, *S. bovis moribificans*.

Printre alimentele frecvent incriminate în transmitere se numără: ouă, carne de pui incorect preparată, creme, înghețate, meioneze. Apa, zarzavaturile sau fructele contaminate sunt de asemenea implicate în transmitere.

Patogenic

Salmonellele pătrund în organism pe cale fecal-orală. Pentru depășirea barierei acide gastrice este nevoie de un număr foarte mare de microbi, de ordinul a 10^6 .

Pătrunse în intestin, salmonellele se atașează prin fimbrii sau pili de celulele care tapetează lumenul intestinal, în mod selective de celulele epiteliale specializate (celulele M) din plăcile Payer. După endocitare sunt transportate în fagosomii în *lamina propria*, unde sunt eliberate. Prezența lor la acest nivel induce un flux de neutrofile (spre deosebire de *S. typhi*, care aduce macrofage). În general, salmonellele non-tifoidice induc un răspuns local, dar unele tulpini virulente declanșează un răspuns imun viguros, după invazia țesuturilor profunde. Răspunsul imun al gazdei la agresiune se însoțește de hipertrofiere reticuloendotelială.

A fost identificată o citotoxină (distinctă de toxina Shiga și de verotoxine), care inhibă sinteza proteică în celulele intestinale, și este responsabilă de apariția diareei de tip inflamator în cazul anumitor specii de salmonelle.

Unele specii de *Salmonella* produc o enterotoxină tip-holeră, altele o enterotoxină termostabilă. În conflictul dintre microorganism și gazdă se eliberează mediatori, care stimulează producția de cAMP, urmată de o stimulare a secreției intraluminal de lichide (scaune apoase).

Forma clinică a salmonelozelor este până la urmă consecința interacțiunii dintre factorii de virulență microbieni și mecanismele de apărare ale gazdei.



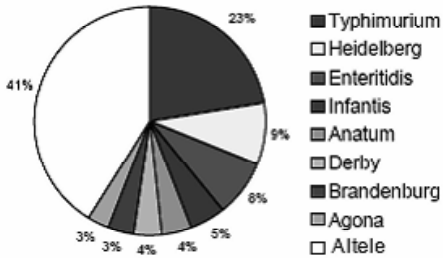
Salmonella pe pâine...

În SUA, CDC și FDA s-au confruntat, începând cu august 2006, cu o epidemie de salmonelloze, care a afectat - până în mai 2007 - 425 de persoane, din 44 de state. Îmbolnăvirile au fost asociate statistic cu consumul de unt de arahide comercializate la borcan de două firme. Simptomele au apărut la 12-72 de ore de la consum, manifestându-se prin diaree non-sanguinolentă, crampe abdominale și febră, cu durată de 4-7 zile. Au necesitat spitalizare 20% din cazuri.

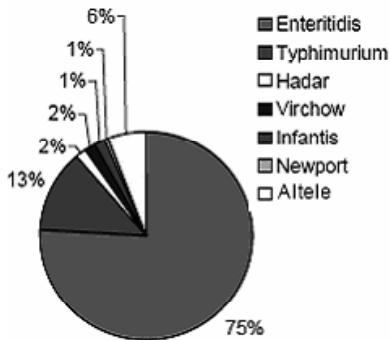
Epidemia este curioasă din cel puțin 3 motive: contaminarea arahidelor este rară; deși rozătoarele și păsările pătrund frecvent în depozitele de arahide, în procesul de industrializare există 2 etape termice (prăjirea arahidelor și producerea untului la 165°C), suficiente pentru a distruge bacilii; salmonella serotipul Tennessee incriminată are o circulație restrânsă.

Până la untul de arahide Peter Pan sau Great Value, fii atent la ouăle din tige!*

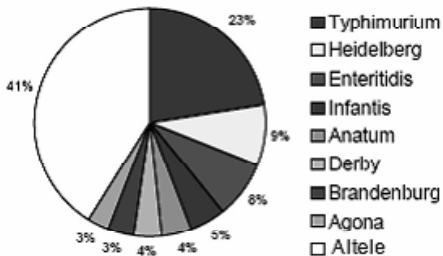




F 10. 41. Distribuția serotipurilor non-umane de *Salmonella* sp. la nivel mondial 2000-2004



F 10.42. Distribuția serotipurilor umane de *Salmonella* sp. în Europa, 2000-2004



F 10.43. Distribuția serotipurilor non-umane de *Salmonella* sp. la nivel mondial, 2000-2004

Factorii de virulență complecși ai salmonelilor sunt codificați de cromozomul microbial și de plasmide mari.

S-au identificat mai multe insule de patogenitate, care mediază preluarea bacteriilor în celulele epitelului intestinal (sistem secretor tip III, TTSS), invazia celulară non-fagocitară (insule de patogenitate *Salmonella* -1, SPI-1) și supraviețuirea și replicarea în interiorul macrofagelor (insule de patogenitate *Salmonella*-2, SPI-2)

Factorii legați de gazdă privesc alterarea mecanismelor de apărare înnăscute, ex. medicația antiacidă, medicația perturbatoare a florei intestinale normale (ex. anti-biotice, chimioterapice), precum și alterarea mecanismelor de apărare specifice în diverse situații (infecția HIV/SIDA, boli maligne, LES, transplantul de organe, siclemia).

Manifestări clinice

Clinic, infecția cu diverse serotipuri de *Salmonella* poate realiza tablouri variate ca aspect, severitate și evoluție: enterocolite, febra tifoidă, bacteriemii, infecții localizate, starea de purtător cronic.

Enterocolita salmonelozică este produsă de variate serotipuri de *S. enteritidis* și de *S. choleraesuis*. Se manifestă, la 8-48 de ore de la ingestia dozei infectante, prin febră (38,5°C-39°C), dureri abdominale moderate, difuze sau, ocazional, severe, localizate în fosele iliace și periombilical, cefalee și mialgii. Tabloul clinic este dominat de diaree, care poate varia de la câteva scaune semilegate, galben-verzui, fetide (miros de "ouă clocite"), până la forme severe, holeriforme. Deși colonul este relativ frecvent implicat în infecțiile salmonelozice, în puține cazuri apare un sindrom dizenteriform, cu tenesme și scaune reduse ca volum, sanguinolente. Febra este autolimitată (1-2 zile), ca și diareea, care se rezolvă în cca 3-7 zile (însă poate fi prelungită, chiar de ordinul săptămânilor, la nou-născuți, copilul mic și la persoane cu mecanisme de apărare deficitare).

Diagnostic pozitiv

Date epidemiologice: consum de apă sau alimente contaminate; noțiunea de contact cu oameni sau animale bolnave/purtători; adesea lipsesc.

Date clinice: febră, dureri abdominale difuze/localizate, scaune diareice verzui, fetide.

Date de laborator nespecifice:

- Hemoleucograma în general se încadrează în standarde de normalitate, leucocitoză cu neutrofilie în formele severe, invazive.

- Examenul coprocitologic evidențiază prezența moderată a polimorfonuclearelor (75%) și, rareori, a hematiilor.

Diagnosticul etiologic definitiv se face prin cultivarea materiilor fecale proaspăt emise și identificarea ulterioară a salmonelilor.

Salmonelele nontifoidice cresc ușor pe medii uzuale sau pe medii speciale: **medii de îmbogățire** - Muller-Kauffmann, mediul cu selenit, **medii selective** - SS, Wilson-Blaire, Leifson, TSI, XLD sau MIU, **medii diferențiale**.

Speciile de *Salmonella* se diferențiază prin teste biochimice convenționale, tipare fagică sau tipare serologică.

În laboratoarele înalt specializate, diagnosticul salmonelozelor se poate face prin tipare fagică, ribotipare, electroforeză în gel în câmp pulsatil și PCR.

Se comercializează teste rapide de identificare a coloniilor de laborator, cum ar fi: *testul de latex aglutinare pe lamă* (particulele de

latex sunt învelite cu anticorpi reactivi față de 80 de serotipuri de *Salmonella*), care se aplică coloniilor suspecte dezvoltate pe medii de cultură în laborator, și *testul de fluorescență rapidă* (test MUCAP), care se bazează pe identificarea unei enzime (C8-esteraza) la nivelul coloniilor dezvoltate pe agar cu ajutorul unui substrat conjugat fluorescent.

Hemoculturile se practică de rutină în prezența semnelor clinice de infecție sistemică.

Testele serologice sunt practic lipsite de valoare în cazul enterocolitelor salmonelozice nontifoidice.

Tratament

1. Obiectivul central îl constituie înlocuirea promptă a pierderilor hidrice și electrolitice, pe cale orală sau parenterală.

2. Se evită pe cât posibil medicația antidiareică (ex. atropina, opiaceele), care prelungesc timpul de tranzit intestinal și favorizează invazia sistemică.

3. În formele ușoare și medii de enterocolită salmonelozică nu este indicată administrarea de rutină a antibioticelor (supresează flora intestinală normală, prelungesc starea de portaj, nu influențează durata diareii).

Instituirea antibioticoterapiei este luată în considerație la persoanele cu boli subiacente sau în situații care scad eficiența mecanismelor de apărare: vârste extreme (<3 ani, >70 ani), deficite imune congenitale sau dobândite, inclusiv infecție cu HIV, terapie imunosupresivă, anemii hemolitice, distrofie avansată, boli maligne, boli de collagen, disfuncții gastro-intestinale severe. De asemenea, în cazul când există semne de invazie sistemică.

Istoric, opțiunea de primoinvenție, până la stabilirea fenotipului de rezistență, se îndrepta spre administrarea orală de ampicilină, amoxicilină, cotrimoxazol. În prezent, se preferă pentru tratamentul empiric fluorochinolonele, macrolidele sau treia generație de cefalosporine, dar s-au raportat tulpini rezistente și la aceste molecule.

Trebuie avut în vedere că, în pofida unui tratament etiologic adecvat, urmat de negativarea coproculturilor, sunt posibile recăderi ulterioare cu culturi pozitive.

Profilaxie

Sunt importante măsurile de igienă comunală, alimentară și individuală. Spălătul pe mâini este un element cheie. NU există vaccin anti-salmonelozic.



•Salmonelele non-tifoidice, bacili gram negativi, mobili, aerobi, sunt larg răspândite în natură, la om și animale, fiind responsabile de numeroase cazuri de gastroenterită și toxiinfecții alimentare.

•Enterocolita salmonelozică este produsă în majoritatea cazurilor de variate serotipuri de *S. enteritidis* și de *S. choleraesuis*.

•Patogenic, boala diareică salmonelozică este consecința invaziei peretelui intestinal cu declanșarea unui răspuns inflamator local (în unele cazuri, și sistemic); unele tulpini sunt producătoare de entero- și/sau citotoxine cu rol în patogenie.

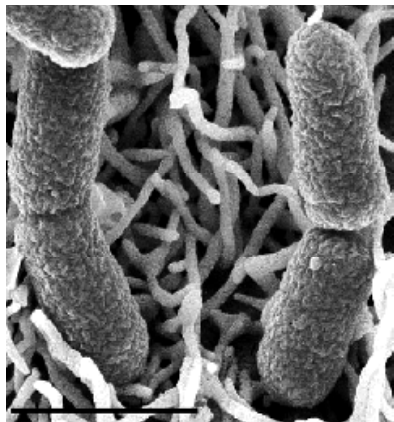
•Clinic: febră, dureri abdominale difuze, diaree galben-verzuie, fetidă (mai rar scaune apoase sau dizenteriforme), cu



F 10. 44. *Blatella germanica* - comunul gândac de bucătărie este un vector important al salmonelozelor și altor microbi implicați în boala diareică. Dezinsectizarea este o măsură preventivă și combativă de maximă importanță.

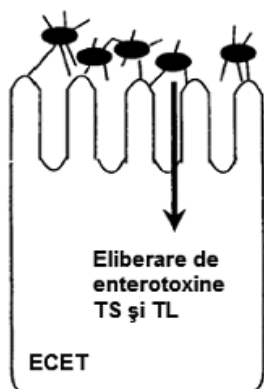


F 10.45. În 2001, pentru prevenirea salmonelozelor, FDA a dispus ca ouăle proaspete vândute în magazine sau la standuri stradale să fie păstrate și expuse în condiții de refrigerare la 7°C.

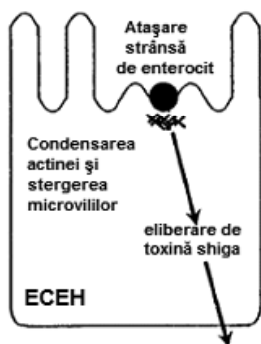


F 10. 46. *E. coli* O157H7 - atașat pe vilii intestinali (ME, CDC)

F 10.47. a-e Patogenia BDA cu *E. coli*



a) *E. coli* enterotoxigene



b) *E. coli* producătoare de toxină-shiga

evoluție autolimitată. După vindecarea clinică, poate rămâne a stare de purtător tranzitor timp de câteva săptămâni.

- Tratamentul de bază vizează rehidratarea și combaterea simptomelor deranjante. Antibioticele au indicații limitate (în principiu infecțiile la gazde cu apărare modificată), administrarea lor de rutină prelungind starea de portaj și favorizând apariția tulpinilor rezistente.

Enterocolita cu *Escherichia coli* sp.

E. coli, bacil gram-negativ, din familia *Enterobacteriaceae*, face parte în mod din flora intestinală normală, dar este implicat și în etiologia a numeroase infecții la nivelul diverselor aparate și sisteme ale organismului, unele având un caracter nosocomial sau oportunist; s-a dovedit că un procent redus din cele aproximativ 10 000 serotipuri O:H este implicat în infecțiile enterale. *E. coli*, pe baza manifestărilor clinice și a proprietăților biochimice, moleculare și genetice, au fost împărțite în 5 grupuri bine definite (F 10.47 a-e):

- *E. coli* **enterotoxigene** (ECET), care produc una sau ambele tipuri de enterotoxine secretorii (termolabilă, TS, și termostabilă, TL). Infecțiile sunt mai frecvente la sugar și copilul mai mare, dar sunt implicate și în etiologia *diareei călătorilor*. ECET realizează o diaree neinflamatorie apoasă, cu absența mucusului și a sângelui în fecale, ca și a polimorfonuclearelor la examenul coprocitologic.

- *E. coli* **enteropatogene** (ECEP), lipsite de capacitatea producerii enterotoxinelor, polimerizează actina celulară și produc la nivelul microvililor leziuni caracteristice de tipul A/E („atașare și ștergere”). ECEP realizează o diaree neinflamatorie, apoasă, abundentă (uneori cu caracter holeriform), asociată cu o mortalitate ridicată în secțiile de nou-născuți și sugari, în timp ce la copilul mare și la adult boala este autolimitată, ușoară.

- *E. coli* **enteroagregante** (ECEAgg) prezintă un mod particular de autoagregare *in vitro* la marginea și între celulele HEp-2 („teancuri de cărmizi”) și au fost asociate cu diaree apoasă, trenantă (peste 14 zile) la sugar, cu intoleranță secundară la lactoză și alterarea progresivă a stării de nutriție.

- *E. coli* **producătoare de toxină-shiga** (ECTS, foste *enterohemoragice*, ECEH) sunt A/E pozitive și produc citotoxine înrudite cu toxina Shiga (TS, verotoxina). S-au identificat două tipuri de astfel de toxine care opresc ireversibil sinteza de proteine, ceea ce conduce în final la moartea celulei. Enterotoxinele pot produce leziuni vasculare microangiopatică, infecția cu ECTS (mai ales serotipul O157:H7) fiind asociată la 8-10% din cazuri cu apariția *sindromului hemolitic uremic* (la copil) și cu *purpura trombotică trombocitopenică* (la adult).

Clinic, ECTS realizează un spectru larg de manifestări digestive, de la diaree apoasă la colită hemoragică.

Boala începe în afebrilitate (uneori, subfebrilități) cu dureri abdominale, vărsături (50% din cazuri) și scaune diareice apoase, care devin curând bogat sanguinolente. În absența complicațiilor, durata medie a bolii este în jur de o săptămână, ceva mai lungă la copil.

Paraclinic - la examenul sigmoidoscopic se evidențiază

hiperemia mucoasei (cel mai frecvent) și ulcerări superficiale. La examenul coprocitologic lipsesc polimorfonuclearele.

Examene microbiologice:

Coprocultura - în prezența sindromului hemolitic uremic sau a colitei hemoragice se suspectează implicarea *E. coli* O157:H7 și se fac culturi pe mediul MacConkey cu sorbitol (această tulpină, spre deosebire de alte tipuri de *E. coli* nu fermentează sorbitolul).

Detectarea citotoxinelor este utilă diagnosticului etiologic, dar necesită un laborator dotat tehnic corespunzător.

Tratamentul are ca obiectiv principal înlocuirea cât mai precoce a pierderilor hidroelectrolitice, pe cale orală sau, în formele severe, parenterală.

În funcție de sensibilitatea tulpinii implicate, pot fi folosite cotrimoxazolul, ampicilina, gentamicina, colistina. În cazul serotipului O 157: H 7 producătoare de TS, administrarea de antibiotice nu numai că nu ameliorează evoluția, dar în numeroase studii retrospective se evidențiază o incidență mai crescută a sindromului hemolitic-uremic (asociere cu antibioticoterapia sau cu severitatea formei clinice care a impus antibioticoterapia?).

1 *E. coli* **enteroinvazive** (ECEI) au capacitatea de a invade celulele epiteliale intestinale printr-un mecanism similar shigelelor. În plus, ECEI produc citotoxine care diferă structural de toxina Shiga și de cele produse de ECTS.

Clinic se prezintă ca o dizenterie ușoară sau medie, cu evoluție în jur de 7-10 zile. Debutul este febril (38-39,5 °C), bolnavii prezintă astenie, mialgii, cefalee, dureri abdominale, diaree apoasă. În evoluție, apar tenesme, iar fecalele prezintă striuri sanguinolente (dar, hematochezia poate fi microscopică!). Sub 10% din bolnavi prezintă stare toxică și hipotensiune tranzitorie.

Paraclinic - la sigmoidoscopie mucoasa se prezintă intens hiperemică, friabilă, cu multiple puncte de sângerare și microulcerări.

Coprocitograma se caracterizează prin abundența polimorfonuclearelor (denotă un mecanism invaziv) și a hematiilor.

Stabilirea *etiologiei* prin examene de laborator, ca și în cazul altor tipuri de *E. coli* - componente obișnuite ale florei intestinale - este dificilă, deoarece în laboratoarele obișnuite nu se poate face distincție între tulpinile patogene și cele nepatogene (cu excepția serotipurilor clasice de ECEP și a ECTS).

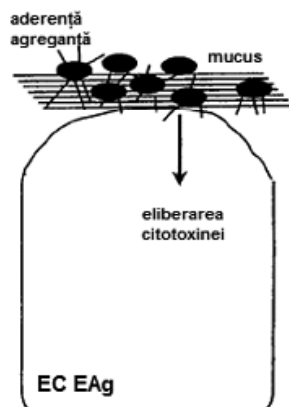
Deși, există la ora actuală numeroase tehnici moderne, bine puse la punct, de identificare a factorilor de virulență a *E. coli* (sonde genetice, PCR, ELISA, culturi de celule ș.a.), acestea nu se folosesc în practica de uz curent, ci numai în situații clinice sau epidemiologice deosebite.

Identificarea tulpinilor de ECEI se poate face antigenic și prin inoculare intraconjunctivală la cobai (testul Sereny).

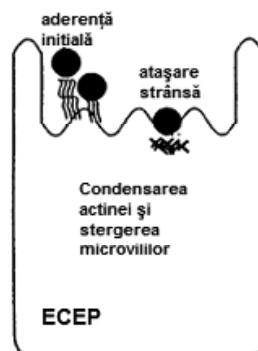
Tratamentul etiologic cu antibiotice, ca și în cazul dizenteriei bacilare, se poate face cu ampicilină sau cotrimoxazol, sau în funcție de sensibilitate.

La gazdele cu apărare modificată, mai ales în SIDA, la copiii cu distrofie avansată sau la persoane cu boli subiacente severe, se practică tratamente prelungite cu antibiotice, ca și în cazul purtătorilor cronici de germeni cu recăderi multiple.

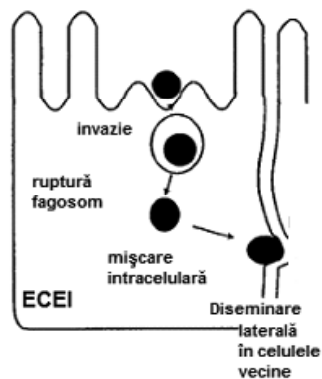
F 10. 47. a-e Patogenia BDA cu *E. coli*



c) *E. coli* enteroagregante



d) *E. coli* enteropatogen



e) *E. coli* enteroinvaziv



În Scoția, infecția cu *E. coli* O157 a fost asociată cu:

- manipularea și/sau prepararea alimentelor crude (40%)
- grădărit/joc în grădină (36%)
- locuit/vizită la ferme (20%)
- contact direct/indirect cu dejecte animale (17%)
- sisteme individuale de aprovizionare cu apă (12%)
- depistarea recentă de contaminări mari cu coliformi a sistemului de aprovizionare cu apă (12%)

(Coia, J.E. et al *J. Infect* 1998, 36, 317)



F 10.48. Rehidratarea corectă și promptă este esențială pentru vindecarea bolnavului cu BDAI, dar presupune o atentă monitorizare la vârste extreme.



(Răspuns de la pg. 10. 41)
Etiologia probabilă este *B. cereus*, sindrom digestiv cu incubare scurtă

Decizia de instituire a tratamentului cu antibiotice, în absența datelor de laborator, se face pe baza elementelor de anamneză, durata și forma clinică a bolii, starea imunologică a bolnavului și mecanismul patogen presupus al diareei.

Date *in vitro* dovedesc că unele antibiotice pot crește producția de TS, iar experimente pe animale au confirmat efectul negativ al administrării de antibiotice în infecția cu EC producătoare de TS. Fosfomicina, un inhibitor non-beta-lactamic al peretelui celular bacterian, utilizat mai ales în tratamentul infecțiilor urinare, ar putea fi o soluție pentru aceste cazuri, conform unor date clinice și studii *in vitro*

Profilaxia infecțiilor cu *E. coli* sp. presupune aplicarea măsurilor generale și individuale de prevenire a infecțiilor digestive. Studii privind istoricul natural al infecției cu ECET sugerează că boala este imunizantă (i.e. scăderea incidenței și a raportului simptomatic/asimptomatic odată cu înaintarea în vârstă, efectul protector al primoinfecției față de infecțiile ulterioare cu tulpini cu fenotipuri toxice sau de colonizare similare), astfel că o imunizare artificială la o vârstă mică ar putea avea un efect benefic în strategia de prevenire (utilitatea vizează și adulții, turiști, militari ș.a. care se deplasează în zone geografice cu sanitație precară). Se află în diverse stadii de investigație mai multe tipuri de vaccinuri recombinante vii, atenuate, orale, care utilizează ca suport shigelle atenuate sau vaccinul antitifoicid atenuat (astfel sunt vizate mai multe ținte din spectrul bolilor diareice infecțioase!).

• *E. coli*, bacil gram-negativ din familia *Enterobacteriaceae*, face parte în mod din flora intestinală normală, dar este implicat și în etiologia a numeroase infecții la nivelul organismului, inclusiv intestinale.

• Există 5 grupuri *E. coli*, diareigene, bine definite pe baza manifestărilor clinice și a proprietăților biochimice, moleculare și genetice: *E. coli* enterotoxigene (ECET), *E. coli* enteropatogene (ECEP), *E. coli* enteroagregante (ECEAgg), *E. coli* producătoare de toxină-shiga (ECTS, foste *enterohemoragice*, ECEH) și *E. coli* enteroinvazive (ECEI).

• Transmiterea se face prin alimente sau apă contaminate, precum și prin contact cu persoane infectate sau purtători de *E. coli* (mâna murdară!). Sursele animale nu sunt de neglijat.

• Diareea produsă de *E. coli* poate fi apoasă (toate grupurile), dar și hemoragică sau muco-pio-sanguinolentă, funcție de grupul implicat; semnele sistemice pot fi prezente.

Serotipul O157:H7 este asociat cu *sindromul hemolitic uremic* (la copil) și cu *purpura trombocitopenică* (la adult), iar ECET în diareea călătorului.

• Diagnosticul etiologic se face prin izolarea și identificarea microbilor din produsele patogene ale bolnavilor sau prin dovedirea moleculară a infecției în laboratoare bine dotate.

- Tratamentul presupune reechilibrare hidro-electrolitică și acidobazică; în diareile produse de ECEP, ECET și ECEI în general tratamentul cu antibiotice este similar celui dintr-o enterocolite dizenteriformă febrilă; în schimb, în diareea cu ECTS antibioticele în general nu sunt recomandate, cu excepția unor cazuri severe.

Enterocolita cu *Campylobacter* sp.

Sinonim: campilobacterioza

Etiopatogenie

Genul **Campylobacter** cuprinde bacili gram-negativi încurbați, nesporulați, mobili, microaerofili, oxidazopozitivi. În timp ce unele specii sunt nepatogene, fiind prezente în mod normal în flora cavității bucale, intestinului și mucoasei genitale ale animalelor și omului, altele determină infecții la animale (campilobacteriozele sunt primar zoonoze), care se pot transmite ocazional la om. Transmiterea interumană nu este neglijabilă.

Deși există numeroase specii de *Campylobacter*, ele determină trei tipuri principale de infecție: enterale (prototip *C. jejuni*), extradigestive (prototip *C. fetus*) și gastrice (prototip, *Helicobacter pylori*).

În infecția cu *C. jejuni*, leziunile sunt localizate la nivelul jejun-ileonului și colonului, aspectul fiind de enterită hemoragică, difuză, edematoasă și exudativă.

Doza infectantă este apreciată la 400-500 bacterii. Mecanismul patogenic esențial al infecției digestive este invaziv, deși bacilul prezintă atât lipopolizaharide cu activitate endotoxinică, cât și citotoxine și enterotoxine.

Epidemiologie

Incidența reală a acestor agenți patogeni în etiologia BDAI este incomplet cunoscută, dar se apreciază a fi cuprinsă între 6 și 8%. *C. jejuni* intră în spectrul etiologic al diareii călătorului și este o cauză frecventă de toxinfecție alimentară. *C. jejuni* a fost asociat cu carnea de pui crudă sau insuficient preparată termic (s-a dovedit că 20 -100% din puii comercializați pot fi contaminați, la păsări portajul intestinal fiind adesea asimptomatic). În infecția la om mai pot interveni bovinele (laptele crud) și muștele, precum și apa contaminată.

Tablou clinic

Clinic, campilobacterioza începe cu febră, discomfort general, cefalee și mialgii, urmate, la 12- 24 de ore, de dureri abdominale și diaree. Scaunele pot fi apoase sau sanguinolente, uneori foarte numeroase (peste 10/zi). La majoritatea bolnavilor, evoluția este autolimitată, cu ameliorare progresivă, în decurs de cca 5-7 zile, a stării generale și a tranzitului intestinal.

Uneori aspectul este de *enterocolită dizenteriformă*, cu febră ridicată (până la 40°C), stare toxică, crampe abdominale și tenesme, iar scaunele inițial apoase, devin în evoluție net hemoragice. La copilul mic, pot apărea convulsii înaintea tulburărilor digestive. Bacteriemia apare la cca. 1% din bolnavi, mai ales la gazdele cu apărare deficitară. Evoluția, în formele severe, poate depăși o săptămână.

Infecția se poate manifesta numai ca un sindrom abdominal dureros (adesea *sindrom pseudoapendicular*) sau

The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology

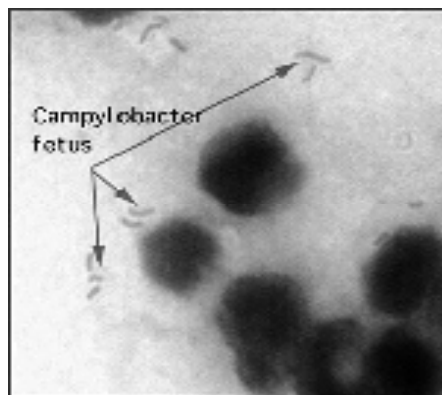
Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults - 2001

Diaree cu ECEP - tratament similar unei enterocolite dizenteriforme febrile.

Diaree cu ECET - tratament ca în caurile moderate/severe de diaree a călătorului.

Diaree cu ECEI - tratament ca pentru dizenteria bacilară (shigellosis)

Diaree cu ECTS - antibioticele în general nu sunt recomandate, cu excepția unor cazuri severe (dar și aici utilitatea este discutabilă, v. text).



F 10.49. *Campylobacter fetus*, principalul responsabil de campilobacterozele digestive

“Deși în majoritatea lor, infecțiile cu *Campylobacter* sunt sporadice și nu sunt asociate cu izbucniri epidemice, știm că ele produc anual până la 4 milioane de îmbolnăviri la oameni”

Frederick J. Angulo, D.V.M.,
epidemiolog CDC



F 10.50. Răzbu­narea lui Montezuma, una din­tre mu­l­tele denumiri argotice pen­tru "diareia călătorului", este produsă și de *C. jejuni*.



F 10.51 . Regula de aur în prevenirea BDA infecțioase în timpul călătoriilor exotice:

Fierbe, prăjește, decojește sau las-o baltă!

ca un *sindrom febril prelungit*, punând probleme deosebite de diagnostic.

Examenul coprocitologic pune în evidență prezența masivă de eritrocite și polimorfonucleare.

Diagnostic etiologic

Diagnosticul de laborator se bazează pe:

1. Demonstrarea prezenței bacililor în fecale prin examen microscopic direct în câmp întunecat sau în contrast de fază (diagnostic prezumtiv).

2. Izolarea germenilor patogeni prin coprocultură și, ocazional, prin hemocultură. Se folosesc medii special îmbogățite și selective (ex. Skirrow, Butzler, Campy-BAP), cu adaos de antibiotice pentru inhibiția altor specii de *Campylobacter* . Incubația se face la 42°C în condiții microaerofile.

Introducerea în practică a unor metode de filtrare a permis înlocuirea mediilor cu antibiotice prin medii neselective (geloză-șocolat).

3. Testele de hibridare a acizilor nucleici nu sunt de uz curent.

4. În prezent, testele serologice nu se folosesc în practica de zi cu zi, ci doar în scop de cercetare.

Tratament

Este esențială restabilirea rapidă a homeostaziei hidroelectrolitice.

Tratamentul cu antibiotice este recomandat la bolnavii cu febră ridicată, cu diaree abundentă și scaune intens sanguinolente, la cei cu stare generală alterată și în cazul prelungirii peste o săptămână a simptomatologiei.

Antibioticul de elecție este eritromicina (30-50 mg/kg/zi, timp de 5-7 zile). La adolescent se pot folosi cu succes ciprofloxacina (1 g/zi, în 2 prize) sau tetraciclina. *In vitro*, germe­nul s-a dovedit sensibil și la aminoglicozide, cefalosporine, cloramfenicol, nitrofurani, clindamicină.

Medicații utile: la bolnavii cu hipogamaglobulinemie și infecție sistemică cu *C. jejuni*, asocierea plasmei proaspete și a gamaglobulinei iv la terapia cu antibiotice a dat rezultate foarte bune.

Profilaxie: prepararea termică adecvată a cărnii, pasteurizarea laptelui și clorinarea apei sunt esențiale.



• *C.jejuni* este o cauză frecventă de enterocolită acută, fiind asociat cu diareea călătorului și cu toxinfecțiile alimentare.

• Campilobacterioza se manifestă cu febră, dureri abdominale, scaune diareice apoase (uneori sanghinolente), cu evoluție autolimitată.

• La gazdele cu apărare modificată invazia sistemică este posibilă, iar evoluția este prelungită și severă.

• Când este necesară administrarea de antibiotice, se apelează la macrolide sau fluorochinolone; tulpinile rezistente sunt o problemă tot mai serioasă.

• Profilaxia vizează asigurarea apei potabile de calitate, prepararea corectă a cărnii, pasteurizarea laptelui, desmuștizările, spălatal pe mâini corect.

Colita asociată cu *C. difficile*

Colita asociată cu *C. difficile* (CACD) este o inflamație severă a mucoasei intestinului gros însoțită de distrugerea colonocitelor, care a fost corelată cu utilizarea antibioticelor și cu prezența bacilului anaerob *Clostridium difficile*; procesul este marcat de o rată crescută a complicațiilor severe, incluzând colectomii și decese.

Sinonime: colita pseudomembranoasă, enterocolita cu *C. difficile*, enterocolita asociată antibioterapiei

Etiopatogenie

C. difficile este un bacil gram pozitiv, anaerob, sporulat. Există tulpini toxigene și netoxigene (acestea nu se asociază cu CACD). Se izolează pe medii speciale (ex. CCFA, care conține cicloserină, cefoxitină, fructoza și agar). Germenul este sensibil la acțiunea metronidazolului și vancomicinei.

Microbul se găsește în flora intestinală normală a 3-5% din populație.

CACD survine în urma colonizării și infectării secundare a colonului cu tulpini de *C. difficile* toxigene după o perturbare a florei endogene normale (ex. prin utilizarea de antibiotice). Bacilul produce la acest nivel toxine puternice (enterotoxina, citotoxina), care sunt responsabile de secreția de lichide, de apariția inflamației și a leziunilor locale. (F10.53.)

Leziunile macroscopice tipice sunt reprezentate de placarde alb-gălbui, aderente, care pot forma pseudomembrane, și se vizualizează prin colonoscopie, dar adesea se evidențiază numai microscopic în materialul biptic de colon. Severitatea leziunilor pare a se corela mai puțin cu cantitatea de toxine secretate și mai mult cu numărul de receptori sensibili la acțiunea acestora.

Colonizarea intestinală cu tulpini toxigene de *C. difficile* nu este urmată obligatoriu de infecție sau manifestări clinice. Se apreciază că 20-30% din persoanele tratate cu antibiotice sunt purtători de *C. difficile*.

Factori de risc

Factorul major îl constituie antibioterapia; aproape toate antibioticele au fost asociate cu CACD, dar riscul este variabil: mai mare în cazul clindamicinei, ampicilinei, amoxicilinei, penicinelor cu spectru extins și cefalosporinelor, mai redus pentru fluorochinolone (excepție, cele cu activitate pe anaerobi), macrolide (azitromicina, claritromicina, eritromicina), cotrimoxazol, rifampicină și tetraciline, și minor în cazul metronidazolului și vancomicinei.

Alți factori de risc: vârsta înaintată, severitatea și numărul condițiilor patologice asociate, antecedente chirurgicale intestinale recente, uremia, malnutriția, chimioterapia, șocul.

Epidemiologie

CACD este raportată la toate vârstele, putând apare sporadic, în spital sau în comunitate, dar și sub formă de aglomerări de cazuri în instituții medico-sociale. Incidența depinde de frecvența cu care se fac demersurile diagnostice (endoscopice, microbiologice), antibioticele utilizate, modelele de rezistență la antibiotice a *C. difficile*, prezența factorilor favorizanți. Boala este întâlnită la pacienții spitalizați și mai rar în context comunitar, aspect care se corelează și cu diferențele



F 10.52. *C. difficile*, bacil anaerob, sporulat, poate fi sau nu producător de toxină (tulpinile izolate se testează pentru toxinogeneză!) - col Gram

Factori de risc pentru colita cu *C. difficile*

- utilizare recentă de antibiotice
- vârsta înaintată
- rezidență în instituții de cronici
- insuficiența renală
- chirurgie abdominală
- chimioterapie
- imunosupresie
- internare în servicii ATI

de colonizare intestinală cu *C. difficile*, la adulți aceasta fiind de cca 3% în mediul comunitar și 20-40% în condiții de spitalizare.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavii purtători sănătoși sau cu enterocolită; *transmiterea* se face cel mai adesea prin mâinile personalului de îngrijire, dar contactul direct cu suprafețe sau obiecte contaminate poate interveni de asemenea.

Tablou clinic

Incubație: manifestările clinice pot apărea după o zi de la inițierea tratamentului antibiotic și până la 6 săptămâni după încheierea acestuia.

Perioada de stare: febră (poate depăși 40°C), crampe abdominale, diaree profuză, apoasă. Abdomenul inferior poate fi sensibil la palparea și pot fi prezente edeme (hipoalbuminemie). Formele ușoare de colită evoluează în afebrilitate cu colici abdominale moderate ca intensitate și diareea apoasă autolimitată.

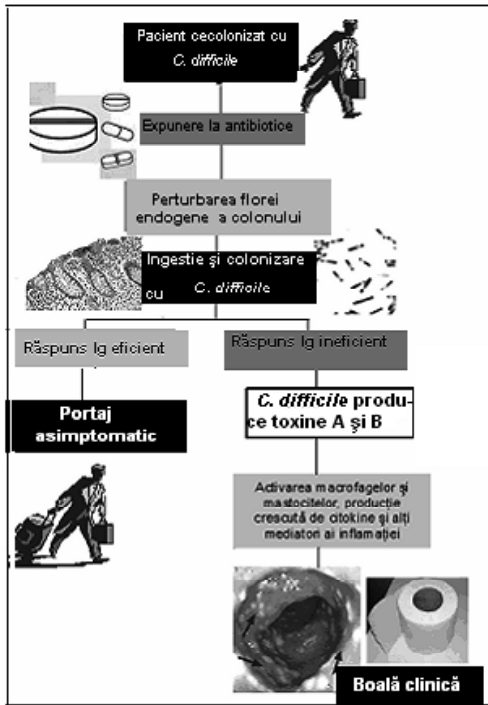
Diagnostic pozitiv

Date anamnestice: bolnav spitalizat/instituționalizat, în tratament de cel puțin o zi sau care a fost tratat cu antibiotice în ultimele 6 săptămâni.

Date clinice: febră, dureri abdominale difuze, diaree apoasă profuză.

Date de laborator:

Nespecifice - leucocitoză moderată sau hiperleucocitoză (20-50000/mm³) cu neutrofilie importantă.



La unii bolnavi febra și leucocitoza pot fi singurele manifestări timpurii ale CACD, diareea apărând câteva zile mai târziu.

F 10. 53. Patogenia colitei cu *C. difficile* asociată cu antibioticoterapia

Coprocitologic: prezența de PMN (50% din cazuri), care exclude o diaree banală ca reacție adversă benignă la antibiotic.

Etiologic - Izolarea *C. difficile* prin coprocultură, dificilă și consumatoare de timp, nu este diagnostică, dată fiind ponderea purtătorilor sănătoși și faptul că numai cca 3/4 din tulpini sunt producătoare de toxină.

Etiologia se susține pe baza dovedirii prezenței toxinelor microbiene în fecale prin teste imunoenzimatic, metode de hibridare, PCR.

Colonoscopic - placarde exudative albe-gălbui sau pseudomembrane atașate de mucoasa colonică inflamată (F10.54.); pot lipsi, examenul microscopic fiind decisiv.

Diagnosticul diferențial se face cu alte diaree infecțioase acute și cronice, dizenteria, sepsisul intraabdominal, reacțiile adverse medicamentoase, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, neoplasmul de colon.

Complicații : sindrom de deshidratare, anasarcă, megacolon toxic (F 10.55), perforație colonică.

Tratament

1. Întreruperea tuturor antibioticelor este de dorit (nu este însă totdeauna posibilă și nici esențială dacă se administrează medicația etiologică adecvată!) și reechilibrarea hidro-



- Schroeder, M. S. - *Clostridium difficile*
- Associated Diarrhea *Am Fam Physician* 2005, 71, 921-28

- Bartlett, J. G., Perl, T. M. - The New *Clostridium difficile* — What Does It Mean *NEJM* 2005, 353, 23, 2503-05

electrolitică și acidobazică - sunt măsuri suficiente în formele ușoare/medii de diaree fără colită.

2. Tratament etiologic - se administrează în formele colitice severe; opțiuni de primă intenție: metronidazol (250 mg x 4/zi, po, 10 zile) sau vancomicină (125 - 500 mg x 4/zi, po, 7-14 zile). Alternative: bacitracina, teicoplanina, nitazoxanid, po.

3. Sunt contraindicate medicamentele antispastice și antiperistaltice.

4. Colestiramina (4 g x 3 /zi, po, 5 - 10 zile) este folosită în intenția legării toxinelor microbiene din intestin (dar pot fixa și antibioticele administrate oral).

5. Refacerea florei intestinale: administrare de lactobacili sau mixturi de drojdii de *Saccharomyces* sp.

6. Chirurgical: în situația în care vancomicina nu poate fi administrată pe cale enterală (oral, sondă naso-gastrică, endoscopic) se ia în discuție colectomia.

La 15-35% din bolnavii tratați cu succes, pot apărea, la interval de săptămâni-luni de zile, recăderi sau recidive, care impun reluarea tratamentului etiologic.

Profilaxia se bazează pe utilizarea judicioasă a antibioticelor (în special cele cu risc crescut de CACD) și pe respectarea regulilor de igienă individuală (spălarea frecventă și corectă a mâinilor în spitale!) și instituțională.

Dezinfecția în unitățile cu cazuri de CACD se face cu glutaraldehidă alcalină 2%, hipoclorit sau, preferabil, dar scump, cu peroxid de oxigen în aerosoli.



• Colita asociată cu *C. difficile* survine în urma colonizării și infectării secundare a colonului cu un bacil anaerob, *C. difficile* toxigen, după o perturbare a florei endogene normale prin utilizarea de antibiotice.

• Orice antibiotic se poate asocia cu colită, dar mai frecvent sunt implicate clindamicina, ampicilina, amoxicilina, penicilinele cu spectru extins și cefalosporinele.

• Simptomatologia poate apărea la o zi de la inițierea antibioticoterapiei până la 6 săptămâni după încheierea acesteia și constă în febră, colici abdominale, diaree apoasă profuză. Endoscopic, leziunile tipice sunt placardele alb-gălbui, aderente de mucoasa colonică intens inflamată, uneori organizate ca pseudomembrane.

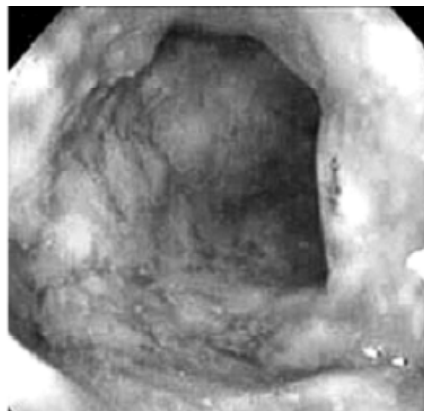
• Diagnosticul etiologic se bazează pe dovedirea prezenței toxinei *C. difficile* în fecale.

• Tratamentul etiologic este necesar în formele severe și se bazează pe metronidazol sau vancomicină.

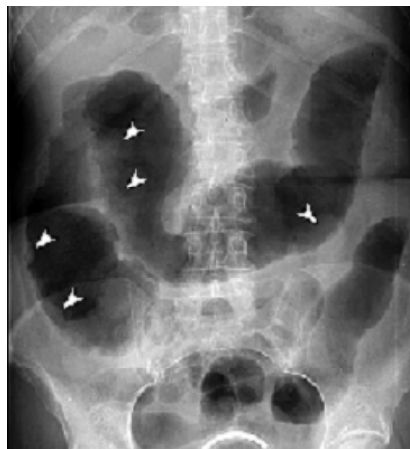


Evaluează-te

1. În activitatea clinică, în mod curent în termenul de diaree se asociază 3 din următoarele caractere: a) reducerea consistenței materiilor fecale b) creșterea cantitativă a emisiilor c) prezența hematocheziei d) frecvența emisiilor >3 /zi e) tenesme.



F 10.54. Aspect endoscopic caracteristic în colita cu *C. difficile*



F 10.55. Megacolon toxic – o complicație redutabilă a colitei pseudomembranoase (aspect radiologic caracteristic) (www.vasilev.com/medinter/files/images)



Care sunt criteriile diagnosticului de megacolon toxic?

(răspuns la pg. 10.56)



F 10.56. Chitul pentru detecția toxinei *C. difficile* oferă rapiditate diagnosticului etiologic.

2. Denumirea generică de *boală diareică acută infecțioasă* (BDAI) include termeni ca: *gastroenterite acute, gastroenterocolite acute, enterocolite acute, enterocolite acute dizenteriforme*. Stabilește elementul comun și diferențele specifice între acești termeni.

3. Printr-un mecanism enterotoxigenic neinflamator se produce un *sindrom gastroenteritic*, caracterizat prin: a) *vărsături* b) *diaree apoasă* c) scaune muco-purulente d) absența polinuclearelor în fecale e) prezența polimorfonuclearelor în fecale.

4. *Sindromul dizenteric* (rectocolitic) este caracterizat prin: a) scaune cu conținut fecaloid redus b) scaune abundente, apoase c) scaune cu mucus, puroi și sânge d) prezența crampelor abdominale și a tenesmelor e) emisia de fecale spontană, nedureroasă.

5. Puneți de acord tipul de scaune emise de bolnav (I) cu mecanismul posibil (II): I. a) scaune apoase, abundente, cu conținut de fecale b) scaune cantitativ reduse, afealoide, muco-pio-sanghinolente II. 1) diaree neinfecțioasă 2) diaree infecțioasă cu mecanism entero-toxigenic, neinflamator 3) diaree prin mecanism inflamator invaziv 4) diaree prin mecanism inflamator citotoxigenic.

6. Examenul coprocitologic evidențiază prezența polimorfonuclearelor în diareile produse de: a) *V. cholerae* b) *E. coli* enterotoxigenic, c) *Shigella* sp. d) norovirusuri e) *S. aureus*.

7. Indicațiile coproculturii se referă la: a) prezența sindromului dizenteriform b) orice caz izolat de diaree apoasă în afebrilitate c) diaree febrilă care depășește 3 zile d) diaree la persoane recent întoarse din străinătate e) bolnavi cu diaree aflați în/după tratament cu antibiotice.

8. Identifică erorile strecurate în formularea de mai jos a soluției de rehidratare orală recomandată de OMS (*SRO OMS/ UNICEF*): 3,5 g NaCl, 4,5 g NaHCO₃ (sau 2,9 g Na citrat), 1,5 g KCl și 40 g de glucoză.

9. Propune o soluție de rehidratare ad-hoc, cu o compoziție apropiată de cea a soluției standard OMS, folosind lichide și substanțe accesibile într-o gospodărie.

10. Cheia de boltă în tratamentul oricărei diarei (adesea suficientă pentru rezolvarea cazului) o constituie:

a) administrarea de antibiotice b) antidiareice + antispastice c) reechilibrarea hidro-electrolitică d) regim dietetic + antibioticoterapie e) rafacerea florei endogene intestinale + antibiotice neresorbabile digestive.

11. Tratamentul *empiric* cu antibiotice al unei BDA este indicat în:

a) boli severe cu suspiciune puternică de etiologie bacteriană b) gazde cu apărare compromisă c) orice diaree febrilă d) sugari < 3 luni suspecți de infecție cu *Salmonella* sp. e) bolnavi la care anamneza, examenul fizic și datele epidemiologice susțin ferm implicarea unui microb sensibil la antibiotice.

12. În țările cu resurse limitate, dizenteria bacilară este frecvent produsă de: a.) *Sh. dysenteriae* b.) *Sh. flexneri* c.) *Sh. sonnei* d.) *Sh. boydii* e.) *Entamoeba histolytica*.

(răspuns de la pg.10.55)



Criteriile megacolonului toxic sunt:
Radiologic - distensia colonului (v. fig. nr.) *plus*

Cel puțin 3 din următoarele: febră > 38°C, AV > 120 b/min, leucocitoză > 10, 5 x 10⁹/L, anemie

plus

Cel puțin 1 din următoarele: deshidratare, alterarea stării de conștiență, diselectrolitemie, hipotensiune arterială

13. Referitor la dizenteria bacilară sunt adevărate afirmațiile: a.) rezervorul de infecție este strict uman b.) mâna murdară joacă un rol important în transmitere c.) prezintă un risc de infecție crescut diabeticii, ciroticii, pacienții cu neoplazii, persoanele cu infecție cu HIV d.) doza infectantă este de ordinul a 10^6 germeni e.) boala apare mai frecvent în sezonul cald.

14. Fac parte din tabloul clinic al dizenteriei bacilare:

a.) debutul lent, insidios b.) tenesmele rectale c.) scaunele abundente, fetide, galben-verzui d.) scaunele reduse cantitativ, muco-pio-sanghinolente e.) stare tifică.

15. În shigeloză, opțiunile terapeutice etiologice se îndreaptă spre a) fluorochinolone b) rifaximină c) cotrimoxazol d) aminoglicozide per os e) amoxicilină.

16. Referitor la *Salmonella typhi* sunt adevărate afirmațiile: a) este un bacil gram pozitiv, mobil, nesporulat b) posedă antigen somatic O, flagelar H și de virulență Vi, cu implicații în patogenie și în diagnosticul serologic c) secretă o exotoxină puternică, implicată în patogenia bolii d) prin distrugere, se eliberează endotoxina e) este sensibilă la penicilina G, oxacilină, cefalosporine G1.

17. Febra tifoidă se manifestă clinic prin : a.) febră prelungită, "în platou" b.) stare tifică c.) exantem maculo-papulos generalizat d.) splenomegalie e.) bradicardie

18. La începutul bolii, diagnosticul etiologic al febrei tifoide se bazează pe a) reacția Widal b.) urocultură c.) hemocultură d.) coprocultură e.) reacția Vi.

19. Referitor la epidemiologia holerei sunt adevărate afirmațiile: a.) există un rezervor animal natural b.) transmiterea se face pe cale fecal-orală c.) indicele de contagiozitate este redus d) poate evolua endemic, epidemic sau pandemic e.) vaccinarea antiholerică este obligatorie pentru toți călătorii în Orientul Îndepărtat, în Africa subecuatorială și în America Latină.

20. Următoarele elemente se regăsesc în tabloul clinic al holerei:

a.) scaune diareice apoase, afecaloide, riziforme, cu aspect de "apă de orez" b) scaune diareice muco-pio-sanghinolente c) sindrom de deshidratare de diverse grade, adesea sever d) tenesme e.) hipertermie, obligatorie din faza de debut.

21. Completează spațiile goale din fraza: "În patogenia holerei, rolul central revine _____, care induce o producție intra-celulară _____ de cAMP și hipersecreție de _____ în lumenul intestinal."

22. Tratatamentul bolnavului cu holeră vizează:

a) izolare obligatorie în spital, în unități speciale b) îngrijire la domiciliu sub supraveghere c) reechilibrarea hidro-electrolitică promptă și viguroasă este prioritară d) fundamentală este administrarea de antibiotice e) cardiotonicele și glucocorticoizii se administrează de rutină în cazurile medii și severe.

23. Puneți de acord mecanismele de producere a unei toxiiinfecții alimentare cu etiologia:

a) ingestia, odată cu alimentul, a unei cantități mari de germeni cu lezarea directă a celulelor epitelului intestinal b) ingestia de toxină preformată în aliment, cu apariția manifestărilor



F 10.57. Analizează imaginile de mai sus și "sanctionează" gospodina pentru condițiile de risc de infecție digestivă "create" în propria bucătărie.



(răspuns de la pg. 10.21)

Ar exista două motive pentru care vitamina A are o acțiune benefică în shigeloză: 1. Vitamina A se absoarbe bine prin epitelul intestinal, chiar în prezența unui episod diareic acut, și este disponibilă epitelului colonului aproape imediat după absorbție, contribuind la amplificarea procesului de reparație a micro-ulcerațiilor intestinale. 2. Vitamina A potențează mecanismele de apărare ale gazdei, ea stimulând fagocitoza și bactericidia mediata celular.

V. Shahadat Hossain et al - Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial *BMJ* 2/7/98



File de istorie

“Studiul aspectelor istorice ale bolilor infecțioase oferă un instrument puternic de învățare pentru multe discipline medicale”

Manolis Papagrigorakis,
Universitatea din Atena,
Intern J Infect Dis



Analize ADN din pulpa dentară recoltată de la osemintele locuitorilor anticeii Atene sugerează că febra tifoidă, plecată din Etiopia, Egipt și Libia, a produs, în perioada 430-426 î.Chr., o epidemie severă, care a contribuit la sfârșitul Epocii de Aur a vestitei cetăți elene.

Pericles însuși a decedat probabil datorită acestei boli, ca și mai mult de o treime din concetățenii săi atenieni.

clinice după o incubăție scurtă c) multiplicarea intestinală a bacteriilor ingerate cu elaborarea factorilor de patogenitate I) *E. coli* enterotoxigenă, *E. coli* producătoare de toxină Shiga, *B. cereus* sp. II) *S. aureus*, *B. cereus*, *C. botulinum* III) *C. parvum*, virusuri intestinale, *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp., *L. monocytogenes*

24. În țara noastră, pe primele două locuri în etiologia toxiinfecțiilor alimentare se află:

a) *Proteus* sp b) *Salmonella* sp. c) stafilococi enterotoxigeni d) *E. coli* sp. e) *Bacillus cereus*

25. Sugerează o toxiinfecție alimentară de etiologie stafilococică: a) consumul de brânză sărată b) febră mare c) predomină vărsăturile d) predomină diareea apoasă e) incubăție scurtă (minute-câteva ore)

26. Sugerează o toxiinfecție alimentară de etiologie salmonelozică:

a) consumul de ouă subpreparate termic b) febra înaltă c) incubăția scurtă, sub 6 ore d) diareea apoasă e) colicile abdominale

27. Sunt mai frecvent implicate în apariția enterocolitei postantibiotice cu *C. difficile*:

a) lincomicina b) clindamicina c) ampicilina d) gentamicina e) aztreonam

28. Sunt caracteristice enteritei postantibiotice:

a) febra b) diareea apoasă c) tenesmele d) diareea cu mucus, puroi și prezența de pseudomembrane e) hiperleucocitoza.

29. Pentru tratamentul etiologic al infecției intestinale severe cu *C. difficile* se utilizează în administrare orală:

a) vancomicina b) ampicilina c) metronidazolul d) lincomicina e) gentamicina

30. A fost asociată cu *sindromul hemolitic uremic* și cu *purpura trombotică trombocitopenică* :

a) *E. coli* enteroinvaziv b) *E. coli* enteroagregant c) *Campylobacter jejuni* d) *C. difficile* e) *E. coli* producătoare de toxină Shiga serotipul 0157:H7.

Infecția urliană

Infecția urliană este o suferință sistemică acută, cauzată de virusul urlian, cu un spectru clinic larg, de la o boală febrilă la o boală generalizată, cu inflamația glandelor salivare și a altor țesuturi glandulare sau nervoase.

Etiologie

Virusul urlian face parte din familia **Paramyxoviridae**, genul Paramyxovirus (v.F 10.58.). ARN-ul viral este inclus într-o nucleocapsidă acoperită de un strat de glicoproteine, care au funcții de *hemaglutinină*, *neuraminidază* și *fuziune celulară*. Virusul are două antigene (S și V), care fixează complementul.

Rezistă la temperatura camerei mai multe zile, dar își pierde infecțiozitatea după 3-4 ore. Poate fi conservat luni și chiar ani la - 20° C. Este inactivat de căldură, de razele ultraviolete și de concentrațiile slabe de formol sau fenol.

Virusul poate fi izolat din salivă, în diferite stadii ale infecției, cu 6 zile înainte de debut și 9 zile după aceea. A fost izolat și din sânge, din laptele de femeie și din urină.

Virusul cultivă pe numeroase tipuri de linii celulare. Efectul citopatogen (F. 10.66) se exprimă prin rotunjirea și fuzionarea celulelor în sinciții gigante, multinucleate, precum și prin prezența de incluziuni intracitoplasmatic.

Epidemiologie

Sursa de infecție: omul bolnav cu forme tipice sau atipice și persoanele cu infecții inaparente. Bolnavul este contagios cu 2-6 zile înainte de debutul bolii, până la a 12-a, a 14-a zi de boală. Dată fiind posibilitatea existenței și a altor localizări, perioada de contagiozitate este apreciată la 21 de zile de la debutul bolii. *Indicele de contagiozitate:* 40%. *Transmiterea* se face direct prin picături de salivă, după contact prelungit și intim; este posibilă și transmiterea indirectă prin obiecte contaminate cu salivă sau prin terță persoană. *Receptivitatea* este generală, maximum de receptivitate la preșcolari, școlari, adolescenți și adulții tineri. Boala este rară la sugari și la persoanele adulte după vârsta de 40 de ani. *Imunitatea postinfecțioasă:* durabilă, rare recidive.

Manifestările procesului epidemiologic: sporadice sau endemice; focarele epidemice sunt întâlnite îndeosebi în colectivități închise de preșcolari, școlari sau de tinerii adulți (școli, internate). Boala afectează mai frecvent, sexul masculin. Se întâlnește tot timpul anului, cu o frecvență uneori mai mare în sezonul rece.

Patogenic

Virusul urlian se replică la nivelul mucoasei rino-faringiene și în ganglionii limfatici regionali, apoi trece în sânge (*viremia primară*) și diseminează în numeroase organe, incluzând epitelii glandular (v. F 10.59.), sistemul nervos central, ovarele, urechea internă ș.a. Virusul poate fi izolat din salivă, sânge, LCR, urină, secreția lactată, ceea ce atestă caracterul de *infecție generală*.

În SNC, virusul poate pătrunde la nivelul plexurilor coroide sau de-a lungul căilor nervoase. Orhita urliană se produce prin invazia directă a testicolului.

Răspunsul imun la infecție constă în apariția de IgM, IgA și IgG. Apariția de IgA secretorii coincide cu încetarea eliminării prin salivă. În LCR a fost dovedită producția locală de imunoglobuline, precum și de interferon-gamma.

Manifestări clinice

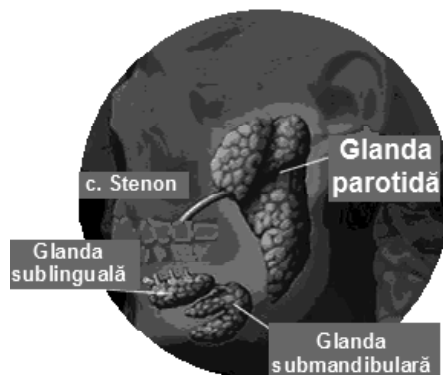
Parotidita urliană

Perioada de incubație durează între 9-25 de zile, media fiind de 14 zile. *Debutul* este brusc, cu febră, frison, cefalee, mialgii, disfagie sau dureri în loja parotidiană și trismus sau cu sindrom meningian.

Perioada de stare -În majoritatea cazurilor, după 24-36 de ore apare tumefierea dureroasă a glandei parotide, cu ștergerea șanțului retromaxilar. Inițial, tumefierea este unilaterală (F10.61.), dar de foarte multe ori se bilateralizează după 2-3 zile, dând capului aspectul de *pară* sau de *lună plină* (F 10.62). Regiunea tumefiată are colorație normală, este elastică și dureroasă la palpare. Durerea poate iradia în ureche sau la baza gâtului, producând trismus reflex cu jenă în masticatie și vorbire. Articulația temporo-maxilară, vârful mastoidei și gonionul sunt dureroase la palpare.



F 10.58. V. urlian -virionii au un înveliș lipidic bistratificat și o nucleocapsidă (conține ARN mc), cu aspect de "os de hering" (ME, www.kcom.edu/.../lectures/lecture/mumps.htm)



F 10.59. În infecția urliană, sistemul glandelor salivare este cel mai frecvent afectat (Mayo med edu res)

Enanțemul constă din angină eritematoasă, congestie și edem la nivelul orificiului canalului Stenon, cu secreție salivară redusă. Limba este saburală.

Sunt întâlnite adenopatia submaxilară și pre-auriculară. Concomitent se pot inflama și glandele **submaxilare** formând un relief de 3-4 cm diametru, submandibular și paramedian, precum și glandele **sublinguale**, care apar ca niște boabe de fasole, de o parte și alta a frenului lingual.

Fenomenele generale sunt moderate. Febra nu depășește 39° C și durează 2-6 zile, ca și cefaleea și astenia. *Ascensiunile termice însoțesc noi localizări ale infecției urliene.*

Inflamația gladelor salivare retrocedează treptat în 7-14 zile. La copii, evoluția este mai ușoară decât la adulți.

Meningita urliană

Este una dintre cele mai frecvente meningite cu lichid clar ale copilăriei. Poate apare ca boală primară, (20% din cazuri), dar mai frecvent apare în a 4-7-a zi de parotidită. Se manifestă cu febră, cefalee, vărsături, fotofobie și semne de iritație meningeală.

LCR este clar, hipertensiv. Pleiocitoza variază între 300-800 celule/mm³, dar în unele cazuri poate ajunge chiar până la 2000 de elemente. Caracteristică este limfocitoza, dar o parte dintre bolnavi prezintă inițial procente variabile de polimorfonucleare punând probleme de diagnostic diferențial. Albuminorahia este moderat crescută. Unele cazuri pot evolua cu hipoglicorahie, alt motiv de confuzie cu o meningită bacteriană.

Evoluția este favorabilă, în cursul unei săptămâni.

Encefalita urliană

Survine mai rar (1: 600.000 de cazuri). Poate apare precoce (prin agresiune virală directă) sau tardiv (prin demielinizare post infecțioasă).

Se manifestă prin: febră (39-40°C) tulburări psihice, delir, covulsii, comă, paralizii de nervi cranieni sau perifericii. Anomalii electroencefalografice se întâlnesc și în absența tabloului clinic de encefalită.

Sechele pot fi: de tip retard psihomotor, convulsii, modificări de EEG, surditate tranzitorie sau permanentă.

Mortalitatea este de 1- 2 %.

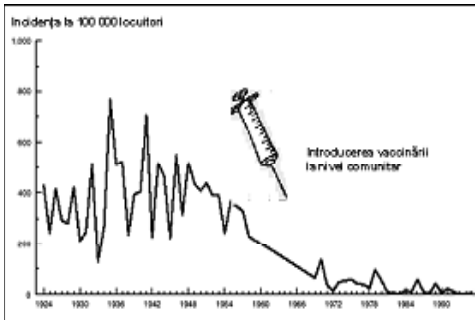
Mielita transversă, poliradiculonevrita, paralizia facială, ataxia cerebeloasă, sindromul polio-like sunt semnalate într-un număr redus de cazuri.

Orhita urliană

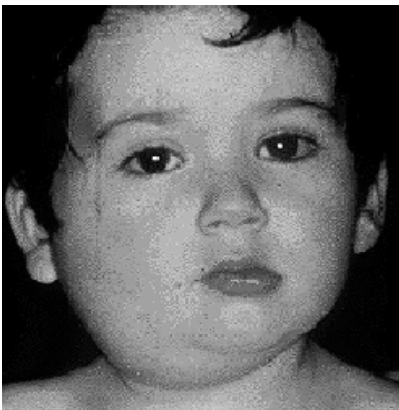
Incidența variază între 20-30% din cazuri afectând, de regulă, adolescenții și adulții tineri. Orhita poate preceda parotidita, poate surveni în cursul acesteia sau în convalescență.

Boala începe brusc cu febră mare, frison, cefalee, vărsături. Simptomele generale cedează în intensitate în 1-2 zile, când apar simptome locale: durere vie testiculară, tumefiere, congestie și căldură locală. Testiculul este dublat sau triplat în volum. Regresiunea fenomenelor locale este totală în 8-10 zile și cel mai frecvent fără sechele.

Atrofia testiculară, rară, nu duce la sterilitate decât dacă este bilaterală.



F 10.60. Modificarea epidemiologiei infecției urliene într-o comunitate după introducerea vaccinării



F 10.61 . Infecție urliană cu determinare parotidiană, inițial unilaterală, la copilul mic (chamberlain/Website/lecturesIMAGE)

Pancreatita urliană survine între a 4 și a 10-a zi de boală. Are debut brusc prin durere epigastrică mediană iradiind trasfixiant în spate și lateral (*în bară*), se însoțește de anorexie, vărsături, diaree, rareori colaps. Evoluează în 2-8 zile spre vindecare. Mult mai frecventă este afectarea pancreatică infraclinică, cu perturbarea glicemiei, hiperamilazemie, amilazurie.

Ovarita urliană -este întâlnită rar și este mai greu de diagnosticat. Se manifestă prin durere în hipogastru; uneori se palpează ovarul mărit și dureros.

Alte localizări rare: tiroidita, mastita, bartolinita, dacrioadenita.

Complicațiile infecției urliene - sunt de fapt localizări viscerale foarte rare ale infecției urliene; unii autori includ în complicații și localizările extrasalivare, anterior menționate.

1. **Miocardita** urliană este o complicație rară. (studii electrocardiografice au evidențiat apariția miocarditei până la 15% din cazuri).

2. **Pericardita** urliană este foarte rară.

3. **Surditatea**, uni- sau bilaterală, este o complicație foarte rară, fie temporară - cu o durată de 2-3 săptămâni, fie definitivă.

4. **Artrita** sau **reumatismul** urlian este o poliartrită migratoare care prinde articulațiile mari și mici și se vindecă spontan.

5. **Alte complicații:** diabetul zaharat (infecția urliană pancreatică ar determina exprimarea unei predispoziții genetice), edemul laringian, pneumonia interstițială, sin-dromul pseudo-apendicular, hepatita cu sau fără icter, anemia hemolitică, purpura trombocitopenică. La gravide, în primul trimestru de sarcină, infecția urliană poate produce avort. Infecția congenitală a fost asociată în unele studii cu apariția fibroelastozei endocardice la copil.

Diagnostic

● **Date epidemiologice:** contact cu cazuri de infecție urliană (adeseori trece neobservat dat fiind numărul mare de forme subclinice), absența bolii în antecedente.

● **Date clinice** - în determinarea parotidiană clasică diagnosticul este ușor, dar este dificil când atingerea parotidiană este unilaterală și discretă, și mai ales când lipsește afectarea glandelor salivare.

● **Date de laborator**

Nespecifice: hemoleucograma este de obicei normală, dar se poate nota leucopenie, limfocitoză sau leucocitoză în cazul determinărilor extrasalivare.

Diagnosticul etiologic este rareori necesar, datele epidemiologice și clinice fiind suficiente. Stabilirea etiologiei este necesară când se suspectează encefalita urliană primară, în determinările extrasalivare fără parotidită sau când parotidita este extrem de severă sau prelungită.

1. Izolarea virusului urlian (din exudat faringian, LCR sau din urină, în primele 3 zile de la debut). În culturi celulare se urmărește apariția efectului citopatogen și fenomenul de hemadsorbție (v. F 10.66.)

2. Examine serologice: determinarea IgM în serul acut, în primele 5 zile de la debut (rezultate în 2-3 ore); o a doua probă de ser, la 7-14 zile după prima, este necesară.



F 10. 62. Infecție urliană la adolescent
(www.vaccineprotection.com)

Manifestări clinice în infecția urliană

1. Glandulare:

- parotidită (60-70% din cazuri)
- dacrioadenită, submaxilită, afectarea glandei sublinguale (10%)
- orhiepидidimită (15-35%)
- ooforită (5%)
- pancreatită (5%)

2. Neurologice:

- pleiocitoză LCR (50%)
- meningită (1-10%)
- encefalită (0,1 %)
- mielită, poliradiculonevrită, nevrită optică și auditivă, facială
- anomalii EEG (5-15%)

3. Altele:

- anomalii ECG - 5-15%
- anomalii ale funcției renale
- nefrite



F 10.63. Infecția urliană la copilul mic, poate evolua cu edem cervical și presternal (uneori și eritem local) (AAP, Red Book Online)



F 10.64. Orhiepididimita urliană se rezolvă terapeutic fără a afecta fertilitatea (www1.lf1.cuni.cz)

I.d.r cu antigen urlian inactivat este pozitivă la persoanele cu infecție urliană în antecedente. Reacția negativă arată receptivitatea la infecția urliană.

Teste complementare

a) examenul salivei - în primele patru zile de la debut, saliva are o citologie particulară: numeroase leucocite, histiocite și macrofage, celule epiteliale alterate.

b) dozarea amilazemiei și amilazuriei - enzimele cresc precoce, din a 2-3-a zi de boală, arătând o atingere salivară precoce; persistența sau reparația lor indică pancreatită.

Diagnosticul diferențial al parotiditei urliene se face cu alte *suferințe parotidiene* de variate etilogii:

- parotidite acute virale determinate de virusul paragripal 3, Coxsackie, ECHO, virusul coriomeningitei limfocitare, virusul citomegalic și gripal tip A, virusul herpes simplex tip 1 (*tumefacție parotidiană de tip oreion*);

- parotidita cronică din infecția cu HIV;

- parotidita granulomatoasă determinată fie de *M tuberculosis*, fie de micobacterii atipice;

- parotidita septică: survine pe organisme tarate, după infecții buco-faringiene, boli generale severe sau după operații pe tubul digestiv. De regulă, unilaterală, parotidita septică este de consistență mai dură, foarte dureroasă și cu tendință la supurație. În orificiul Stenon apare puroi la comprimarea parotidei. Se însoțește de leucocitoză și neutrofilie.

- parotidita recidivantă: se datorează unor dopuri fibrinoase de salivă sau calculozei canaliculare;

- parotiditele toxice evoluează subacut, fără febră;

- sindromul Mikulicz este o hipertrofie cronică bilaterală a glandelor salivare și lacrimale;

- emfizemul parotidian profesional (suflători, sticlari);

- tumori parotidiene;

- parotidite alergice;

- sindromul Heerfordt: parotidita cronică din sarcoidoză, cu pareză de nerv facial și simptome oculare (uveită);

- hipertrofia parotidiană la mării muncători, parotidomegalia constituțională.

Submaxilita urliană trebuie diferențiată de adenita și periadenita din: difterie, scarlatină, boala ghiarelor de pisică, mononucleoza infecțioasă, tularemie, leucemii, angine, abcese dentare, furunculul conductului auditiv extern.

Infecția urliană a *glandelor sublinguale* trebuie diferențiată de angina planșeului gurii.

Orhita urliană se va diferenția de orhitele cu altă etiologie: tuberculoasă, bruceloasă, gonococică, virus Coxsackie.

Pancreatita urliană trebuie diferențiată de ulcerul perforat, apendicita acută, pancreatita acută hemoragică, colica hepatică.

Meningita urliană aduce în discuție meningitele cu LCR clar, de natură virală sau bacteriană.

Prognosticul este în general bun. Letalitatea este de 0,01% prin: miocardită, encefalită, edem glosic.

Tratament

Formele comune pot fi tratate la domiciliu. Se spitalizează formele severe sau cele complicate.

Se recomandă: *repausul la pat*, timp de 10-14 zile, pentru evitarea apariției determinărilor în alte organe.

Regimul alimentar este constituit din: alimente lichide și semilichide, pentru a evita accentuarea durerii prin masticăția unor alimente dure. De asemenea, având în vedere suferința globală a glandelor salivare și deseori a pancreasului, regimul alimentar nu trebuie să conțină multe dulciuri și nici multe grăsimi, fiind constituit mai ales din lapte, soteuri, piureuri de legume, brânză de vaci, supe slabe, carne slabă.

Igiena cavității bucale se realizează prin gargară cu infuzie de mușețel.

Tratament simptomatic - Durerea și hiperpirexia se combat cu antialgice, antipiretice (ac. acetilsalicilic, acetaminofen). Aplicarea de căldură umedă pe regiunea parotidiană tumefiată poate ameliora durerea.

Pancreatita urliană se tratează cu comprese calde pe abdomen, medicație antiemetică și antialgică.

Meningita urliană necesită sedative, antialgice, antiinflamatorii nesteroidice, iar în formele severe, cortizon.

Orhita urliană - imobilizare la pat; suspensor, comprese reci locale. Antiinflamatoriile nesteroidice sau corticosteroizii (1-2 mg/kg de prednison/24 ore, timp de 3-4 zile) influențează pozitiv evoluția bolii.

În complicațiile neuroase (meningoencefalită, mielită, nevrită) este indicat cortizonul.

Lupta în focar

Se impune o supraveghere activă a focarului de colectivitate timp de 21 de zile. Raportarea numerică a cazurilor confirmate se face lunar.

Măsuri privind bolnavii: depistare precoce, izolare la domiciliu, în secțiile de boli infecțioase, pe o durată de 10-14 zile de la debutul bolii, pentru copii și până la dispariția fenomenelor clinice în cazul adulților; raportarea focarelor epidemice; depistarea și supravegherea contactilor din focar pe perioada maximă de incubație.

Triaajul clinico-epidemiologic se face zilnic, cu depistarea și izolarea precoce a suspectilor.

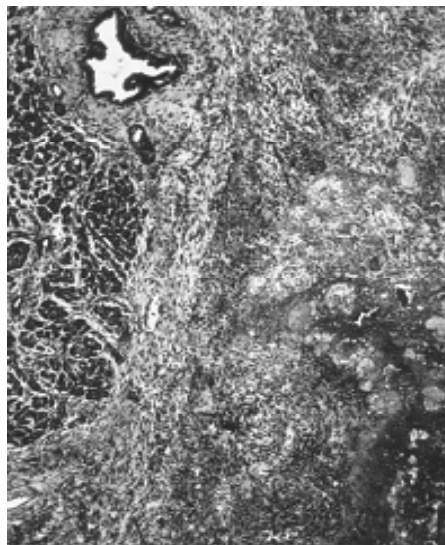
În colectivități de copii nu sunt admiși noi rezidenți până la stingerea focarului epidemic. În focar se practică decontaminarea curentă. Dezinfecția se efectuează continuu și terminal.

Profilaxie

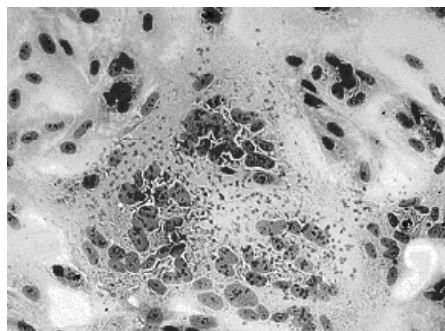
Se bazează pe măsuri generale, care limitează contactul cu surse de infecție cunoscute. Imunoglobulinoprofilaxia nu dă rezultate.

Vaccinarea antiurliană se face cu vaccin urlian viu și atenuat ce conferă o protecție de 80-90 % la cei vaccinați, făcându-se începând cu vârsta de 12 luni. De obicei, se recomandă, ca vaccinarea, să se facă mai ales copii la pubertate și adolescenții, din colectivitățile expuse.

☞ • Infecția urliană este produsă de un virus ARN, care are în structură glicoproteine cu funcții de hemaglutinină, neuraminidază și fuziune celulară, intervenind în imunopatia bolii.



F 10.65. Pancreatită acută catarală urliană, aspect histopatologic; este adesea infraclinică (cms.clevelandclinic.org/digestivedisease/body)



F 10.66. Efectul citopatogen produs de virusul urlian nu poate fi distins de cel realizat de alte virusuri (ex. VSR). Dar, v. urlian prezintă o hemaglutinină incorporată în înveliș, apărând la suprafața celulei de care se vor lega virionii progeni. Dacă stratului de celule infectate i se adaugă eritrocite, acestea vor adera de suprafața celulară (fenomen de hemadsorbție), care nu se asociază cu VSR. (University of Cape Town, Depart. Microbiol.)



F 10.67. Bolnavul cu infecție urliană se izolează la domiciliu 10-14 zile (SNI)

- Virusul urlian rezistă la temperatura camerei mai multe zile, dar își pierde infecțiozitatea după 3-4 ore; este inactivat de căldură, raze ultraviolete și formol.

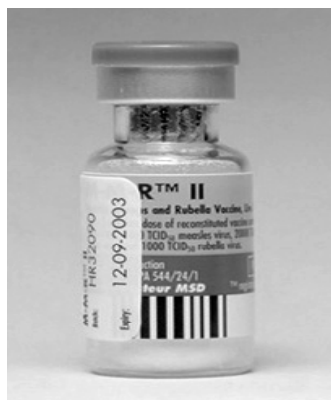
- Sursa de infecție este bolnavul, perioada de contagiozitate fiind apreciată la 21 de zile de la debutul bolii. Indicele de contagiozitate este modest, cca 40%, iar transmiterea interumană presupune un contact prelungit și intim; este posibilă și transmiterea indirectă prin obiecte contaminate cu salivă sau prin terță persoană. Focarele epidemice sunt întâlnite îndeosebi în colectivități închise de preșcolari, școlari sau de tinerii adulți.

- Virusul urlian realizează o suferință sistemică acută, cu un spectru clinic larg, de la o simplă boală febrilă la o suferință generalizată, cu inflamația glandelor salivare (glandele parotide sunt afectate în 60-70% din cazuri) dar și a altor țesuturi glandulare sau nervoase (pancreas, meninge, testicule).

- Datele epidemiologice și clinice sunt adesea suficiente pentru precizarea diagnosticului în formele comune cu determinare parotidiană. În formele atipice sau cu localizări extrasalivare, organice rare, diagnosticul etiologic se poate face prin izolarea virusului (din exudat faringian, LCR sau din urină) sau prin examene serologice (determinarea anticorpilor IgM în serul acut).

- Bolnavul se izolează 10 -14 zile (formele severe în spital) și beneficiază de tratament igienico-dietetic, simptomatic și patogenetic.

- Profilaxia în comunitate se face prin vaccinarea antiurliană cu un produs biologic conținând virus urlian viu și atenuat, care conferă protecție la 80-90 % din recipienți



F10.68 . Vaccinul anti-rujeolă, anti-rubeolă și anti-urlian este eficient și sigur

Evaluați-te



1. Este adevărat că virusul urlian:

a) aparține familiei Paramyxoviridae b) la temperatura camerei își pierde infecțiozitatea după 3-4 ore c) este inactivat de RUV și de formol d) rezistă puțin la congelare la 20° C e) este sensibil la acyclovir

2. În infecția urliană, incubație medie este de:

a) 5 zile b) 7 zile c) 14 zile d) 21 de zile e) peste 21 de zile.

3. Cea mai frecventă determinare organică în infecția cu v. urlian este la nivelul:

a) meningelui b) ovarului c) glandei parotide d) encefalului e) testiculului.

4. În legătură cu infecția urliană sunt incorecte afirmațiile:

a) fenomenele generale sunt moderate b) febra depășește adesea 39° C și durează peste 7 zile, ca și cefaleea și astenia c) ascensiunile termice însoțesc noi localizări organice ale virusului d) este obligatorie determinarea parotidiană manifestă clinic e) inflamația glandelor salivare retrocedează treptat în 7-14 zile.

5. În legătură cu infecția urliană cu determinare parotidiană sunt valabile afirmațiile:

a) este cea mai frecventă determinare clinică b) tumefierea este inițial unilaterală c) tegumentele supraiacente sunt congestionate, calde, sensibile spontan și la palpare d) orificiul canalului Stenon este congestionat, secreția salivară redusă e) la presiune, la nivelul orificiului canalului Stenon se exprimă o secreție vâscoasă, gălbuie.

6) În legătură cu meningita urliană sunt adevărate afirmațiile:

a) este una dintre cele mai frecvente meningite ale copilăriei b) este o meningită cu lichid cefalorahidian purulent și hipercluaritate inflamatorie c) LCR este clar, pleiocitoza variază între 100-3000 celule/mm³, hiperalbuminorahie, hiperglicorahie d) LCR este clar, pleiocitoză între 300-800 celule/mm³, albuminorahie moderat crescută, normo- sau hipoglicorahie e) evoluția durează peste 2 săptămâni

7. Complicațiile infecției urliene sunt:

a) parotidita b) miocardita c) encefalita d) surditatea, uni sau bilaterală e) artrita/reumatismul urlian

8. În infecția urliană izolarea:

a) este obligatorie în spital b) durează 14 zile de la debut c) este obligatorie la domiciliu d) durează 7 zile de la apariția parotiditei e) obligatorie în spital 7 zile de la debut

9. La apariția unui caz de oreion la un elev:

a) se izolează bolnavul la domiciliu b) se izolează și contactii de clasă c) se supraveghează colectivitatea 21 de zile d) se administrează colegilor imunoglobuline e) se vaccinează contactii apropiați.

10. Dezinfecția terminală, în cazul infecției urliene se face

a) cu formol b) cu ultraviolete c) cu produși cuaternari de amoniu d) prin simpla aerisire a camerei, timp de 4 ore e) cu derivați de clor.

Rezultate: 😊 😐 😞

Recomandări ACIP privind vaccinarea antiurliană (2006)

Pentru o prezumție acceptabilă de imunizare

- 2 doze de vaccin cu virus urlian viu la elevi și adulți cu risc crescut (personal din instituții de îngrijire, călători internaționali, studenți)

Vaccinare de rutină a personalului medical

- persoane născute în și/sau după 1957 fără dovada imunității - 2 doze de vaccin viu
- persoane născute înainte de 1957 fără dovada imunității - o doză de vaccin viu

În epidemii

- copii 1-4 ani și adulți cu risc redus: dacă sunt afectați de epidemie, de discutat administrarea unei a doua doze de vaccin viu

- personal medical născut înainte de 1957 fără altă dovadă de imunitate: de considerat serios administrarea de 2 doze de vaccin viu



Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book*. 7th ed. Atlanta, Ga: US Dept of Health and Human Services, Public Health Foundation; 2003, 115-123.

CDC. Summary of notifiable diseases—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003, 50:1-108.

CDC. Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003, 52:Q-1–Q-4.

Hepatite acute virale

Obiectivele învățării

La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să definească conceptul de hepatită acută virală și să descrie modelul general clinico-evolutiv al acesteia;
- să particularize hepatitele virale acute enterale (A, E) și parenterale (B, C, D, G) sub aspect etio-patogenic, epidemiologic, clinico-evolutiv, și diagnostic;
- să facă recomandări de îngrijire și tratament într-un caz de hepatită virală în perioada acută și în convalescență;
- să cunoască principiile prevenției și luptei în focarul de hepatită virală acută.

Aspecte generale

Termenul de “hepatită” cuprinde, în sens larg, suferințele inflamatorii ale ficatului și corespunde, din punct de vedere practic, unor boli foarte diferite ca etiologie, modificări anatomo-patologice, mecanisme patogenice și evoluție.

În mod curent, prin “hepatite acute” sunt desemnate numai acele procese infecțioase care au ficatul ca țintă primară.

Organizația Mondială a Sănătății a reunit sub conceptul de “hepatite acute virale” (HAcV) 5 entități nosologice distincte având ca agenți etiologici (v. T 10.13.): virusul hepatitei de tip A (VHA), virusul hepatitei de tip B (VHB), virusul hepatitei de tip C - (VHC), virusul hepatitei de tip D (VHD, virusul delta) și virusul hepatitei de tip E- (VHE). Recenta descoperire a virusului hepatitei G a condus la conturarea unei a șasea entități.

T 10.13. Caracteristicile principale ale virusurilor hepatitice

Virus	Familia	Diametru (nm)	Genom	Capsida	Anvelopă	Observații
VHA	Picornaviridae	27	ARN mc	Icosaedrică	Nu	Polipeptide capsidiale VP1-VP4 Fără variații antigenice
VHB	Hepadnaviridae	42	ADN parțial dc	Icosaedrică (Ag HBc, sintetizat în exces!)	Da (Ag HBs)	Antigene HBc, HBe, HBs ADN polimeraza (cu funcție și de reverstrascriptie) Genotipuri A – G (B, C extrem de agresive, D – în Europa de Sud) Mutante: HBs negative, HBe negative
VHC	Flaviviridae	55	ARN mc	Icosaedrică	Da	Genotipuri 1 – 6 (1 – puțin responsiv la tratament antiviral) Subtipuri Cvasispecii
VHD	Neclasificat Virus defectiv	36	ARN mc	Icosaedrică (Ag Delta)	Da (atg HBs)	Fără variații antigenice Necesită prezența VHB Coinfecții/ suprainfecții
VHE	Caliciviridae	27-30	ARN mc	Icosaedrică	Nu	3 genotipuri
VHG	Flaviviridae	?	ARN mc	?	da	3 serotipuri: GB-A, GB-B, GB-C Similarități cu VHC

Hepatitele de tip C, E și G, individualizate după anul 1989, au fost separate din grupul de hepatite non A-non B. Din punct de vedere epidemiologic, HAcV se pot grupa în entități cu transmitere fecal-orală (produse de VHA și VHE) și cu transmitere predominant parenterală (produse de VHB, VHD, VHC, VHG).

Alături de aceste virusuri cu hepatotropism obligatoriu, există numeroase altele care prezintă un hepatotropism facultativ, afectarea ficatului apărând secundar, în contextul unei suferințe

sistemice (unele herpesvirusuri, virusul rubeolic, virusul amaril, coronavirusuri, unele enterovirusuri, adenovirusuri ș.a.). Suferința hepatică, deși cel mai adesea este acută în aceste infecții, nu se încadrează în conceptul menționat.

Hepatitele acute virale sunt boli larg răspândite pe tot globul, constituind o problemă de sănătate publică prin morbiditatea ridicată, potențialul crescut de cronicizare a tipurilor B, C, D și G, costurile economice ridicate pe care le impun, posibilitățile limitate de tratament și de prevenire a cronicizării.

Model general clinico-evolutiv și diagnostic al unei HAcrV

Tablou clinic

Formele comune de HAcrV, cel mai frecvent diagnosticate, realizează o evoluție ciclică, previzibilă, practic cu aceleași manifestări în toate formele etiologice (diferă doar intensitatea, frecvența, durata). Indiferent de etiologie, HAcrV trec prin aceleași faze evolutive: incubatie, perioada preicterică, perioada icterică, perioada de declin, convalescența.

Incubația este asimptomatică, iar durata ei variază de la câteva zile la mai multe luni, în funcție de virusul hepatitic implicat.

Caz clinic

Un adolescent de 17 ani, solicită un consult îngrijorat de colorația gălbuie a tegumentelor și emisia de urini hiperchrome.

Tânărul a urmat în ultimele 2 luni un tratament stomatologic complex și a fost "înfrumusețat" cu 3 piercinguri și un tatuaj pe deltoïdul drept de un tatuator ambulat (în urmă cu cca 3 luni anterior).

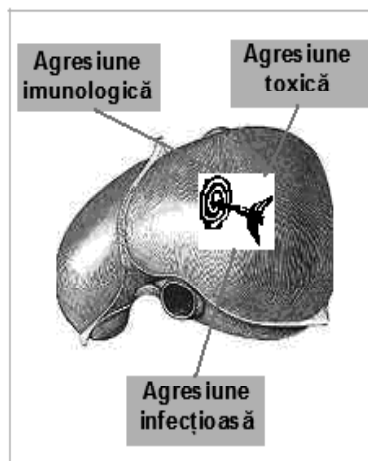
Boala a debutat de 8 zile, cu grețuri, vărsături, inapetență și sensibilitate epigastrică, pacientul considerând inițial că este vorba de o indigestie alimentară.

În urmă cu 48 de ore, bolnavul sesizează apariția urinelor hiperchrome, iar a doua zi, de dimineață, părinții constată și prezență icterului sclerotegeumentar.

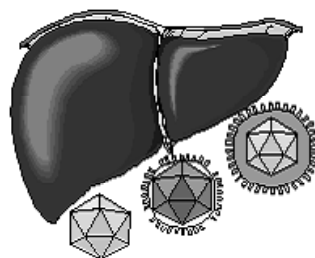
Pacientul este subfebril și se plânge de senzație de greutate permanentă și disconfort în etajul abdominal superior.

La examenul fizic, se constată: icter sclerotegeumentar, mediu, ușor pruriginos, hepatomegalie (diametru hepatic de 15 cm, consistență de organ, suprafață netedă, ușor sensibil) și splenomegalie gr. I.

Perioada preicterică (de invazie) cuprinde simptomatologia premergătoare instalării icterului. Modalitățile de debut în HAcrV sunt diferite, cel mai adesea existând un sindrom infecțios general (febra discretă, astenie, cefalee, mialgii) asociat unui sindrom digestiv nespecific (inapetență, grețuri, vărsături, pierderea gustului pentru fumat, disconfort abdominal, balonări,



F 10. 69. Ficatul este ținta a numeroase și variate agresiuni...



F 10.70. ...între care frecvente și redutabile sunt cele virale

T 10. 14. Durata perioadei de incubație în HAeV

Virus	Incubația, zile - limite (media)
VHA	15-45 (25-30)
VHB	45-180 (60-90)
VHC	15-180 (40-60)
VHD	14-70 (40-50)
VHE	15-65 (25-40)
VHG	14-145



Articolele priceps cu descrierea virusurilor hepatitice - caută-le în arhive sau pe Internet

A (VHA) - Finestone, S.M. et al., *Science* 1973, 18, 1026

B (VHB) - Blumberg et al., *JAMA* 1965, 195, 101

C (VHC) - Choo et al., *Science* 1989, 244, 359

D (VHD) - Raised, M. et al., *Gut* 1977, 18, 997

E (VHE) - Bradley, D.W. et al., *J Gen Virology* 1988, 68, 731

F (VHF?) - Candidate for HF, *Med J Australia* 1996, 164(2), 87

G (VHG) - Simon, N. et al., *Proc Nat Acad Sci, USA*, 1995, 92(8), 3401

TT(VTT?) - Nishizawa, T. et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 241, 92

dureri moderate în hipocondrul drept). Către sfârșitul acestei perioade, urinile devin hiperchrome, iar scaunele se decolorează.

Mai rar, debutul este pseudo-gripal, sindromului infecțios general adăugându-i-se un discret catar nasofaringian.

Alte posibilități de debut: pseudoreumatismal, alergic cu fenomene de tip boala serului, neuropsihic, pseudochirurgical cu patologie de organ abdominal (apendicită acută, colecistită acută).

Durata perioadei prodromale este de câteva zile (mai lungă în HAeV parenterale)

Manifestările descrise pot lipsi sau să fie extrem de discrete și ignorate de către bolnav, boala începând practic cu icter.

Perioada de stare ("perioada icterică") este caracterizată de prezența unor sindroame clinice majore, adesea inegale ca intensitate, durată, semnificație și prognostic.

Sindromul icteric se instalează insidios, concomitent cu atenuarea simptomelor din perioada prodromală. Icteric sclerotegumentar are intensitate variabilă, de la subicter, la icter net, intens. Nuanța variază de la galben-pai, la rubiniu în formele cu icter accentuat, până la icter galben-verzui sau bronzat-pământiu în formele cu icter prelungit prin colestază. Uneori se însoțește de prurit, care este discret/moderat în formele comune.

Urinile sunt hiperchrome (galben-roșu-brun, aspect de "bere brună"), iar scaunele sunt decolorate (galben-cenușiu, mai rar albe).

În formele comune de HAeV, icterul crește în intensitate în prima parte a perioadei de stare, rămâne staționar câteva zile, după care se atenuază și dispare.

În medie, durata icterului este de 28-30 de zile.

Sindromul hepato-splenomegalic - Ficatul este constant mărit de volum, chiar în formele anicterice, dureros spontan, sensibil la presiune, mobilizări și în ortostatism. Marginea anterioară este netedă, consistența, de obicei, moale.

Splenomegalia apare la 20-50% din bolnavi (mai frecvent la copil) și este însoțită de o jenă dureroasă intermitentă în hipocondrul stâng.

Sindromul dispeptic dischinetic- De regulă, manifestările dispeptice din perioada prodromală se atenuază odată cu instalarea icterului, dar, într-o formă moderată, se pot menține una, mai rar două săptămâni.

Accentuarea, ca și menținerea lor persistentă după instalarea icterului, anunță o evoluție severă.

Simptomatologia exprimă clinic gastro-duodenita catarală și insuficiența secretorie a pancreasului exocrin, la care se adaugă suferințe ale căilor biliare, traduse prin dureri cu caracter spastic și senzație de tensiune dureroasă în hipocondrul drept, consecințe ale inflamației catarale, spasmelor sfincteriene și hipotoniei vezicii biliare.

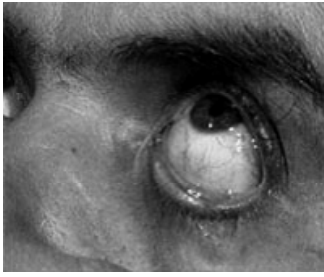
Sindromul nervos-astenic se traduce prin apatie, depresie psihică, irascibilitate, insomnie, adinamic, proporționale ca intensitate cu gradul insuficienței hepatice.

Sindromul hemoragipar - rar în formele comune - se manifestă sub formă de epistaxis, gingivoragii, meno-metroragii.

Alte manifestări clinice: suferință cardio-vasculară (bradicardie, hipotensiune arterială, mai ales în formele cu icter

Virus	Antigene	Anticorpi	Decelare virus / acizi nucleici	Observații
VHA		Anti- VHA (IgM, IgG)	În fecale, rar în sânge	IgM antiVHA – hepatită acută tip A IgG anti VHA – în faza de convalescență, denotă trecerea prin infecție
VHB	HBc – core (se găsește numai la nivelul hepatocitului!) HBe – replicare, infectivitate HBs – antigen de suprafață, infectivitate HBx - ?	Anti-HBc Anti-HBe Anti-HBs	ADN viral, în ser (marker de infecție, de evolutivitate; apreciere răspuns terapeutic în faza cronică)	IgM anti-HBc – hepatită acută IgG anti-HBc – hepatită acută B în irecut sau hepatită B cronică Probleme: în hepatita cronică B, la trecerea din faza replicativă în cea integrativă reapar IgM anti HBc, alături de IgG. Anti-HBe – dacă Ag HBe dispare, de regulă are semnificație bună (încetarea replicării) Probleme: în hepatita cronică B, faza integrativă, dispare Ag HBe și apar anti-HBe; mutanțele HBe negative, se caracterizează prin dispariția AgHBe, apariția anti-HBe, dar virusul se replică intens! Anti-HBs – pronostic bun dacă dispare Ag HBs; rol protector; unic marker după vaccinare Probleme: în unele hepatite cronice apar anti-HBs în titru mic, dar coexistă cu Ag HBs.
VHC		Anti-VHC	ARN viral, în ser (marker de infecție, de evolutivitate; apreciere răspuns terapeutic în faza cronică)	Anti-VHC se identifică prin teste ELISA sau RIBA
VHD	Delta	Anti-HD	ARN viral, în ser (marker de infecție, de evolutivitate; apreciere răspuns terapeutic)	Anti-HD nu au rol protector Coinfecție: Ag HBs, IgM anti-HBc, Ag delta ± ADN VHB/ARN VHD Suprainfecție: Ag HBs, IgG anti-HBc, Ag delta, IgM anti-HD ± ADN VHB / ARN VHD
VHE	Ag VHE	Anti - VHE		IgM anti- VHE – hepatită acută IgG anti-VHE – convalescență sau infecție în trecut
VHG	?	?	ARN viral	Diagnostic accesibil laboratoarelor ultraspecializate

T 10.15. Corelații viro-imunologice în hepatitele virale - implicații practice



F10.71. Icterul sclero-tegumentar marchează începutul perioadei de stare a HAChV



F10.72. În HAChV, urina devine hiperchromă, (galben-roșu-brun, aspect de "bere brună")



Îți reamintești mecanismul fiziopatologic ?

intens, modificări ecg nespecifice), afectare renală (albuminurie discretă, oligurie), suferința pancreasului endocrin (tendință la hiperglicemie, mai ales în perioada de debut).

În forma comună, perioada icterică durează 1-3 săptămâni, după care icterul și celelalte suferințe se atenuează și dispar.

Perioada posticterică se caracterizează prin declinul simptomelor și semnelor clinice din perioada de stare: dispare astenia, revine apetitul, icterul dispare progresiv. Ficatul este ultimul care revine la dimensiunile sale normale.

Normalizarea clinică precede pe cea biologică și histologică, care necesită mai multe luni de zile până la retrocedarea completă.

Perioada de convalescență trebuie supra-vegheată prin control clinic și biologic activ. În această perioadă pot apărea recăderi, situație în care manifestările clinice și biochimice (ultimele putând fi singurele modificări) sunt similare celor din perioada de stare, dar mai puțin intense. Cauzele recăderilor sunt parțial descifrate, dar au fost asociate cu nerespectarea regimului de viață, reluarea bruscă și intensă a activităților fizice și intelectuale, consumul de alcool etc.

Examen de laborator nespecifice

Consecința a leziunilor hepatocitare, în HAChV se produc modificări umorale care se pot grupa în:

Sindromul citolitic - caracterizat de creșterea nivelului unor enzime eliberate în circulație din celulele hepatice lezate: alaninaminotransferaza (ALT, GPT), aspartataminotransferaza (AST, GOT), ornitilcarbamiltransferaza, sorbitdehidrogenaza, aldolaza, fosfohexoizomeraza ș.a.). Fosfataza alcalină crește în formele colestatice.

Sindromul hepatopriv este consecința scoaterii din circuitul funcțional a hepatocitelor necrozate și se traduce prin: scăderea unor proteine serice sintetizate exclusiv în ficat (proaccelerina, proconvertina, protrombina, factorul Christmans) și scăderea capacității de conjugare/ transformare a ficatului.

Scăderea factorilor de coagulare constituie un semn precoce (cu 48 de ore anterior semnelor clinice) de gravitate și prognostic sever în hepatita virală acută.

Sindromul de inflamație interstițială și de răspuns imun: creșterea Ig serice (inițial cresc Ig M, apoi IgG), cu pozitivarea testelor de labilitate serică, și hiper-gamaglobulinemie.

VSE este ușor crescută în faza preicterică, normală sau chiar scăzută în perioada icterică și crește din nou când icterul se stinge.

Sindromul de retenție biliară (consecința lezării canalelor biliare intrahepatice, precum și a perturbării procesului de conjugare și secreție a bilirubinei): bilirubina totală este crescută moderat în formele comune (<10 mg %) și mult crescută în formele severe (>15 mg %).

Sindromul hematologic: leucopenie cu limfomonocitoză, apariția de plasmocite și uneori de monocite atipice (5-12%). Instalarea unei leucocitoze anunță o formă severă sau o complicație prin suprainfecție bacteriană.

Forme clinice

1. *Hepatita acută anicterică*: tabloul clinic se limitează la simptomatologia perioadei prodromale. Modificările biochimice și histopatologice au aspectul caracteristic hepatitei virale acute. Sunt prezente răspunsurile imunologice. Și această formă poate fi urmată de sechele și complicații.

2. *Hepatita acută icterică comună*

3. *Forme prelungite de HACV*

3.1. *Forma colestatică*: este caracterizată de un tablou clinic și biologic de icter obstructiv, realizat printr-un mecanism incomplet cunoscut de colestază intrahepatică. Icterul este intens, persistent (8-29 săptămâni) și se însoțește de prurit. Urinile sunt hiperchrome, scaunele acolice. Biologic: bilirubina totală este mult crescută, ca și fosfataza alcalină și colesterolul total. Biopsia hepatică evidențiază colestază marcată, care tinde să mascheze modificările caracteristice hepatitei, de obicei medii. Prognosticul este bun, vindecarea fiind completă.

3.2. *Hepatita prelungită simplă*: sunt prezente semne clinice, biologice și histologice caracteristice perioadei acute, dar care persistă timp îndelungat (de la câteva luni la 1-3 ani). Regresia icterului și normalizarea testelor biochimice se produc lent. Prognosticul este bun.

3.3. *Hepatita virală cu recrudescențe* (ondulantă) evoluează cu episoade de intensificare și regresie a modificărilor clinico-biologice. Cauzele sunt incomplet cunoscute, dar pot interveni: reluarea precoce a activității, eforturi fizice, infecții bacteriene, tratamentul cu cortizon.

4. *Forme severe de HACV*

Hepatita fulminantă este cea mai gravă formă de HACV, având un prognostic sever și posibilități terapeutice limitate. Interesează în primul rând persoanele tinere.

Insuficiența hepatică acută (IHA) este consecința unei necroze hepatice masive, responsabilă de instalarea encefalopatiei și a sindromului de mare insuficiență hepatică.

Mecanismul patogenic este imunologic, necroza fiind rezultatul distrugerii hepatocitelor care exprimă antigene virale de către limfocitele T citotoxice, în absența unui control supresiv eficient prin limfocite Ts. În ser se decelează valori crescute ale IL-6, IF, IL-1, IL-2, alfa-TNF, interleukine cu efect proinflamator și efecte citotoxice (v. F 10.75.)

IHA se exprimă prin secvențe clinice și biochimice în succesiune rapidă spre comă hepatică.

Tulburările de coagulare sunt ample, iar metabolismul proteic este profund alterat cu creșterea aminoacizilor în sânge și acumulare de metaboliți toxici (derivați neurotoxici ai metioninei, produși de degradare ai triptofanului, fenoli liberi și acizi fenolici, amoniac). Se produce o adevărată intoxicație neuropsihică. Dar mecanismul principal al encefalopatiei este legat de activitatea benzodiazepinelor endogene, care au fost detectate în cantitate mare în țesutul cerebral și au ca efect amplificarea acțiunii acidului gama-aminobutiric asupra neuronilor inhibitori.

Bolnavii prezintă hipoglicemie marcată, greu de controlat, alcaloză mixtă, apoi acidoză metabolică și diselectrolitemie severă (hipopotasemie, hiponatremie).



F 10.73. Hepatosplenomegalia marchează HACV, indiferent de agentul viral incriminat



F 10.74. În formele colestatice, icterul este persistent și pruriginos (uneori intens! - aici, urme de grataj la un bolnav cu HACV tip B formă prelungită colestatică)

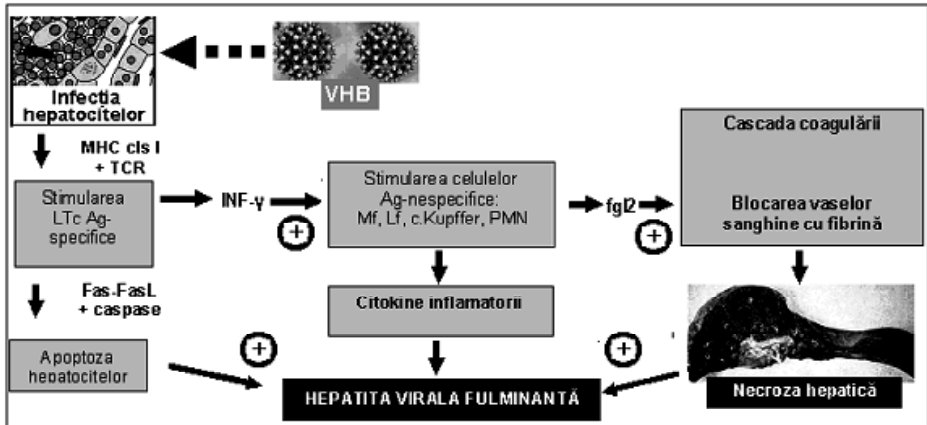


Describe caracteristicile hepatosplenomegaliei în HACV

La mai mult de jumătate dintre bolnavi apare edemul cerebral, care răspunde greu la tratament.

Evenimentele clinice evoluează cu repeziciune: se instalează stare confuzională, flapping tremor, agitație marcată (nebulnia hepatică), halenă alterarea barierei cutaneo-mucoase prin numeroasele catetere impuse de terapia intensivă).

F10.75. Mecanismul patogenic al HACV formă fulminantă (după Reviews in Molecular medicine, 2001, Cambridge Univ)



Evoluția IHA este întotdeauna severă, iar prognosticul rezervat în toate cazurile. Factori de prognostic: vârsta bolnavului,

Instalarea formei fulminate este precedată de o serie de **semne de alarmă**, care trebuie atent monitorizate și interpretate corect: menținerea și accentuarea simptomelor din perioada de debut (grețuri, vărsături, anorexie, astenie, somnolența); manifestări hemoragipare (epistaxis, gingivoragii, menoragii-F10.76.); reducerea bruscă a dimensiunilor ficatului; semne neuropsihice (astenie marcată, somnolență diurnă, discretă dezorientare, scăderea capacității de concentrare și a atenției, bizarerii comportamentale); apariția/creșterea temperaturii corporale (tardiv); scăderea concentrației de protrombină sub 50%; instalarea leucocitozei; valori mari ale enzimelor hepatice cu prăbușire ulterioară.



F 10. 76. Gingivoragii într-o formă severă de HACV

intervalul dintre apariția icterului și constituirea encefalopatiei acute, dimensiunile ficatului, concentrația de protrombină, prezența complicațiilor.

Decesul survine în 75-85% prin: edem cerebral, hipoglicemie, hemoragii, insuficiență respiratorie, circulatorie sau renală, pancreatită.

Evoluție - complicații

În HACV enterale vindecarea este regula, chiar în formele prelungite. Recrudescențele și recăderile sunt rare. Nu se cunosc cazuri de cronicizare. În forma fulminantă, mortalitatea rămâne foarte mare cu posibilitățile actuale de tratament. În HACV parenterale modalitățile evolutive sunt complexe, cu procente însemnate de cronicizări (mai ales în HVC).

Complicații: anemia aplastică, pancreatită cu diabet, insuficiență renală acută, crioglobulinemie.

Grad	Simptomatologie nervoasă	EEG
I Prodrom	Stare confuzională moderată, euforie/depresie, reducerea capacității de concentrare, vorbire neclară, inversarea ritmului de somn	Nemodificată
II Precomă	Accentuarea confuziei și dezorientării, bizarerii psihice, delir, halucinații, agitație neuropsihică	Anormală, creșterea amplitudinii, scăderea frecvenței
III Comă excitabilă	Somn profund, dar încă poate fi trezit; vorbire incoerentă, confuzie marcată	Modificări marcate
IV Coma profundă	Comă profundă, din care nu poate fi trezit; inexcitabilitate; apar hiperventilație, anomalii pupilare; pierderea reflexelor și a controlului sfincterian; deces	Unde trifazice, apoi scăderea amplitudinii până la dispariția activității cerebrale

T 10.16. Clasificarea graduală a encefalopatiei hepatice

Diagnostic pozitiv se bazează pe:

- *Date epidemiologice* - noțiunea de contact, în HACV enterale, prezența comportamentelor de risc, în HACV parenterale, absența bolii în antecedente;

- *Date clinice* - sindrom asteno-digestiv icteric, hepatosplenomegalie;

- *Date de laborator nespecifice*: dovedirea hepatitei - hepatocitoliza, bilirubinemia, concentrația de protrombină, fără a permite însă discriminarea etiologică.

- *Diagnosticul etiologic* se bazează practic pe demonstrarea anticorpilor antivirusuri hepatice și/sau, în funcție de virus, pe evidențierea particulelor virale (ex. prin ME), sau a componentelor acestora (ex. AgHBs sau ac. nucleici). Virusul și anticorpii pot fi detectați prin teste imunoenzimatic (ELISA), radioimunanaliză (RIA) ș.a., iar acizii nucleici prin tehnici PCR.

Diagnosticul diferențial

Diferențierea HACV între ele se poate face cu precizie numai prin teste specifice de laborator, datele epidemiologice, particularitățile clinico-evolutive fiind doar sugestive pentru un anumit agent etiologic.

În perioada prodromală intră în discuție, în funcție de modalitatea de debut: gripa și alte viroze respiratorii, gastroduodenita, toxiiinfecțiile alimentare, diskineziile biliare, pusele de reumatism articular acut, colecistita, apendicita, nevroza astenică, alergodermiile etc.

În perioada de stare, icterul adevărat trebuie diferențiat de modificările de culoare ale tegumentelor din cancerul avansat, din anemia pernicioasă, din carotinemie sau intoxicația cu ac. picric.

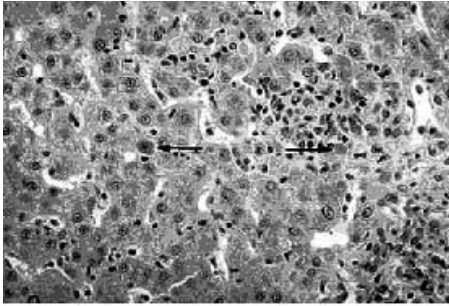
Odată stabilit că este vorba de un icter, trebuie făcută diferențierea între diversele tipuri: a). icter hemolitic b). icter hepatocelular apărut în variate circumstanțe: infecțioase (virale-mononucleoza infecțioasă, citomegaloviroza, infecția herpetică, unele enterovirusuri; bacteriene - febra tifoidă, salmoneloză sistemică, septicemii, pneumonia acută cu icter, tuberculoza;



(Răspuns la întrebarea de la pt pg. 10.28)

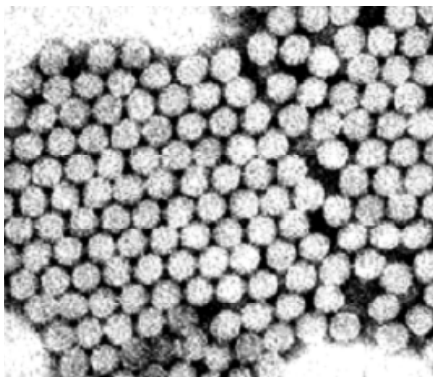
Fără îndoială, nu! Poate cea mai încăpățânată și necooperantă! La acea vreme, Mary a fost doar una din cele 2 000 - 4 000 de persoane purtătoare de *S. typhi* din New York (unde se înregistrau anul cam tot atâtea cazuri de boală).

Mult mai periculos pare să fi fost un imigrant italian, Tony Labella, asociat cu peste 120 de îmbolnăviri și 7 decese, dar care, finalmente, a acceptat să colaboreze cu oficialitățile sanitare.



F 10.77. În majoritatea cazurilor, HACV au o evoluție autolimitată, iar ficatul regenerează ulterior fără complicații

Citokinele eliberate de celulele sistemului imun induc apoptoza ("moartea programată") hepatocitelor. Citoplasma hepatocitelor apoptotice (corpusele acidofili, corpusele apoptotice sau corpusele Councilman - săgeata) devine intens eozinofilică, iar nucleii picnotici și fragmentați; celulele moarte sunt apoi îndepărtate de celulele Kupffer. (VCU/Depart Pathol)



F 10.78. Virusul hepatitic A (ME, CDC)

spirochetoze - leptospiroza, sifilisul secundar; diverse infestații cu protozoare; hepatite satelite în cadrul infecțiilor căilor biliare) și neinfecțioase (hepatite toxice: -intoxicații cu ciuperci, în special *Amanita phalloides*; cu tetraclorură de carbon, fosfor alb, arsenic, mercur ș.a.; hepatitele medicamentoase -ex. izoniazida, fenotiazinele, anti-tiroidienele, anti-diabeticele, antimetaboliții, fenilbutazona, anestezele; hepatita alcoolică; boli genetice - boala Gilbert, sindromul Crigler-Najar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor) c). Ictere obstructive, intra- și extra-hepatice.

La gravidă, HACV trebuie diferențiată de: icterul recidivant de sarcină (colestatic), icterul din disgravidii, steatoza hepatică acută, diverse ictere toxice medicamentoase.

Particularitățile formelor etiologice de HVA

I. Hepatite cu transmitere fecal-orală

I. a. Hepatita acută virală de tip A

Hepatita acută virală de tip A (HVA) este o boală infecțioasă contagioasă, produsă de virusul hepatitei A, manifestată clinic prin fenomene generale infecțioase, hepatice și digestive, însoțite sau nu de icter, cu evoluție autolimitată, cel mai adesea benignă, fără cronicizare.

Etiologie

Virusul hepatitei A (VHA) - clasificat în familia Picornaviridae, ca un gen aparte (Hepatovirus), - este o particulă de dimensiuni mici (27 nm), de formă sferică și având în conținut ARN m.c. liniar. Virionul complet conține 4 proteine de suprafață (VP1-VP4) și un singur determinat antigenic (antigenul VHA, AgVHA). Se cunoaște un singur serotip și nu există diferențe antigenice majore între tulpinile de virus izolate în diverse părți ale lumii. VHA a fost cultivat *in vitro* pe linii celulare de rinichi de maimuță Rhesus și pe celule diploide de plămân uman. Virusul este inactivat complet în 5 minute la 100° C și parțial în 60 minute la 60° C; este sensibil la ultraviolete și clorinare intensă, dar nu la solvenți organici și la acizi.

Elemente de epidemiologie

Sursa de infecție: omul (excepțional cimpanzeii captivi), cu forme clinice manifeste sau asimptomatice de infecție. Nu există purtători cronici de VHA. Transmiterea se face pe cale fecal-orală. S-au descris epidemii hidrice sau de tip alimentar. Mâna murdară joacă un rol important în transmitere. Susceptibilitate și rezistență individuală: receptivitatea este generală. După infecție rămâne o imunitate omologă solidă, de durată, probabil pe viață. Forme de manifestare a procesului epidemiologic: infecția evoluează sporadic și endemo-epidemic. Boala este mai frecventă în zonele cu condiții igienico-sanitare deficitare. Vârfurile epidemice se înregistrează toamna și la începutul iernii. Izbucnirile epidemice apar la intervale de timp multianuale, în funcție de acumularea masei de persoane receptive.

Patogenie

După ingestia orală și o primă multiplicare la nivelul orofaringelui, glandelor salivare și intestinului, virusul ajunge pe calea venei porte în ficat. VHA se leagă de un receptor situat pe membrana hepatocitului, pătrunde în interiorul celulei gazdă,

unde se sintetizează ARN-ul viral și proteazele virale. După asamblarea noilor virioni, părăsirea gazdei se face fără distrugerea acesteia.

Replicarea intrahepatocitară este însoțită de o scurtă viremie; concomitent, virusul descărcat din hepatocite în căile biliare va ajunge în materiile fecale. VHA se găsește în scaunul bolnavilor începând din a doua - a șasea săptămână de la infectarea orală și persistă cca. 2 săptămâni de la apariția primelor semne de boală.

Virusul nu produce direct modificări citopatogene, dar mecanismul exact prin care se produc leziunile hepatocitelor este incomplet cunoscut.

Leziunile hepatice sunt consecința intervenției unor mecanisme imunologice, hepatocitele infectate devenind ținta limfocitelor T citotoxice specifice și a celulelor NK. Eliberarea unor citokine, inclusiv interferon, de către aceste celule stimulate este responsabilă de o parte din simptomatologia de început a bolii (febra, astenia, oboseala, mialgiile, inapetența, grețurile).

Anticorpii IgM-anti VHA, apăruți încă de la debutul HVA, rămân detectabili 4-6 luni, locul lor fiind luat de anticorpi din clasa IgG, care persistă toată viața și asigură protecția față de reinfecții.

Histopatologie

În toate HVA, leziunea esențială o reprezintă inflamația acută a întregului ficat. Necroza celulelor hepatice este asociată cu o reacție leucocitară și histiocitară, precum și cu un proces inflamator, mai ales în tracturile portale. Necroza este mai accentuată la periferia circulatorie a acinilor, în zona adiacentă vv. hepatice terminale. Apar modificări intracelulare eozinoflice, balonizări, hialinizare sau celule multinucleate. Uneori se notează colestază. Regenerarea, care se intrică cu inflamația și necroza, constă în apariția de celule multinucleate.

Manifestări clinice

În majoritatea cazurilor, infecția cu VHA este asimptomatică. La cazurile cu expresie clinică se întâlnește un spectru larg de manifestări. Forma comună, cel mai frecvent diagnosticată, realizează o evoluție ciclică, previzibilă și are practic aceleași manifestări în toate formele etiologice.

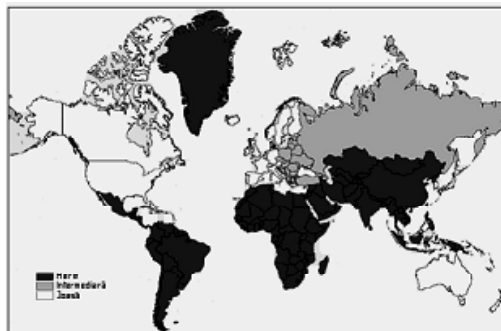
Incubația medie este de 28-30 zile (14 - 45 de zile), iar bolnavul este contagios încă din partea a doua a perioadei.

Perioada prodromală ("preicterică") durează câteva zile și cuprinde simptomatologia premergătoare instalării icterului.

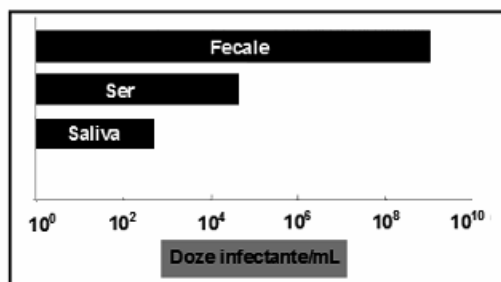
Debutul HVA este cel mai adesea cu sindrom infecțios general asociat cu manifestări digestive nespecifice. HVA poate începe direct cu icter.

Perioada de stare ("perioada icterică"): obișnuit, icterul se instalează insidios, concomitent cu atenuarea simptomelor din perioada prodromală, are intensitate și nuanță variabile. În formele comune de HVA, icterul crește în intensitate în prima parte a perioadei de stare, rămâne staționar câteva zile, după care se atenuază și dispăre. În medie, durata icterului este de 28-30 de zile. Hepatomegalia sensibilă este constantă, iar splenomegalia apare până la 50% din bolnavi. Manifestările dispeptice din perioada prodromală se pot menține, într-o formă moderată, încă una - două săptămâni.

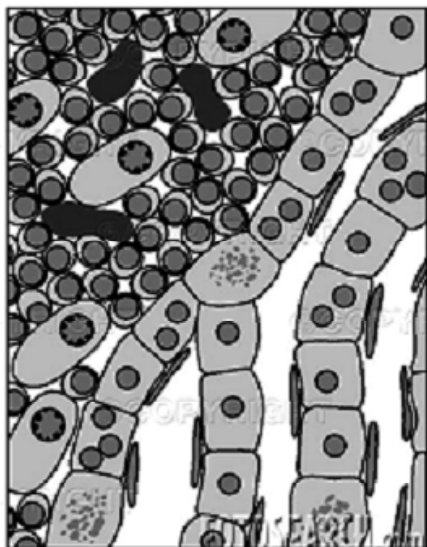
Bolnavii prezintă apatie, depresie psihică, irascibilitate,



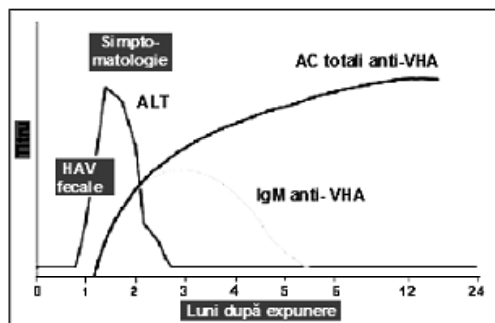
F 10.79. Incidența hepatitei virale tip A la nivel mondial - apanajul zonelor cu deficite în sanitație și fără acoperire vaccinală (OMS, 2004)



F 10.80. Concentrația VHA în fluidele organismului (apud CDC, J Infect Dis, 1989)



F 10.81. Modificări histopatologice în hepatita acută virală - reprezentare schematică (SA402036 LifeART)



F 10. 82. Dinamica modificărilor clinice, viro-immunologice și biologice în HAcV tip A

insomnie, adinamie. Sindromul hemoragipar este rar în formele comune. Perioada icterică durează 1-3 săptămâni, după care icterul și celelalte suferințe se atenuază și dispar.

În perioada posticterică normalizarea clinică precede pe cea biologică și histologică, care necesită 2-6 luni până la retrocedarea completă.

În convalescență pot apărea recăderi (2-15%). Hepatita fulminantă, este rară în HVA (1-3%) dar prognosticul este sever.

Evoluție-complicații

În HVA vindecarea este regula, chiar în formele prelungite, fără cronicizare, dar recrudescențele și recăderile sunt posibile. Complicații: anemia aplastică, pancreatită cu diabet, insuficiență renală acută

Diagnostic pozitiv

Datele epidemiologice (noțiunea de contact, absența bolii în antecedente), examenul clinic (sindrom asteno-digestiv icteric, hepatosplenomegalie) și testele nespecifice de laborator (hepatocitoliza, bilirubinemia, concentrația de protrombină) permit diagnosticarea hepatitei acute virale.

Diagnosticul etiologic se bazează pe demon-strarea anticorpilor IgM anti-VHA în serul bolnavilor cu suferință acută sau recentă. Diagnosticul se mai poate pune pe creșterea în dinamică, pe seruri perechi, a anticorpilor specifici.

VHA și anticorpilor pot fi detectați prin radioimunoanaliză (RIA) sau prin teste imunoenzimatic (ELISA).

Prognosticul HVA este cel mai bun dintre toate HAcV: în peste 90% din cazuri, vindecarea clinico-biologică se produce în 2-4 luni. Letalitatea este redusă (< 1 %).

Tratamentul este comun cu celelalte forme etiologice de HAcV și este prezentat la sfârșitul capitolului.

Profilaxia HVA vizează:

- măsuri generale: asigurarea potabilității apei; depozitarea, îndepărtarea și neutralizarea corectă a reziduurilor fecaloid-menajere în comunități; prepararea, depozitarea și manipularea igienică a alimentelor; dezinsecții periodice; respectarea normelor de igienă individuală.

- profilaxia pasivă cu imunoglobuline standard (0,02 ml/ kilocorp, i.m.) la contactii cu risc crescut din mediul familial sau în colectivități închise de copii asigură protecția la 60-75% dintre recipienți (imunoglobulinele specifice sunt mult mai eficiente, dar foarte scumpe). Este inutilă în colectivități deschise de copii sau de adulți.

Se indică o imunoprofilaxie pasivă preinfecțioasă persoanelor receptive care călătoresc în zone cu morbiditate crescută de HVA. Deoarece protecția este de scurtă durată (2-3 săptămâni), se recomandă imunizarea activă concomitentă.

- imunoprofilaxia activă se face cu vaccin anti-HA.

Produsele comercializate în prezent (ex. Havrix) au o imunogenitate excelentă, dar au indicații limitate la personalul medico-sanitar, colectivitățile de copii, persoanele cu deplasări frecvente în zone cu morbiditate crescută. În regiunile hiperendemice raportul cost/beneficiu pune sub semnul întrebării necesitatea extinderii vaccinării la întreaga populație.

I. b. Hepatita acută virală de tip E

Hepatita virală acută tip E (HVE, hepatita acută virală non-A non-B cu transmitere enterală) este o boală infecțioasă și contagioasă produsă de virusul hepatitic E, cu manifestări clinice, biochimice și histologice asemănătoare cu HVA, evoluție autolimitată fără cronicizare.

Etiopatogenie

Virusul hepatitic E (VHE) are dimensiuni mici, este sferic, fără înveliș, și se pune în evidență prin ME în materiile fecale ale bolnavilor în faza acută. S-a propus încadrarea virusului în familia Caliciviridae, ca un gen aparte (hepevirus).

Genomul este reprezentat de un ARN m.c., care conține 3 cadre de citire informațională. La nivelul hepatocitului, VHE produce leziuni prin mecanism direct, citopatic, și mecanism indirect, de natură imunologică.

Elemente de epidemiologie

VHE este răspândit universal. În unele țări din Asia, America de Sud și din Africa s-au raportat epidemii hidrice, dar cazuri sporadice de infecție apar în toată lumea, inclusiv în România. În țările dezvoltate, prevalența anticorpilor anti-VHE este semnificativ mai redusă față de țările din zonele tropicale (2% vs. 7-17%).

Sursa de infecție este necunoscută, cazurile sporadice întreținând transmiterea în perioadele interepidemice. Nu este exclusă existența unui rezervor natural de virus (unele specii de maimuță, porcinele).

Transmiterea este fecal-orală prin apa contaminată cu bila și materiile fecale ale bolnavilor. Virusul a fost detectat în scaunele bolnavilor până la 14 zile de la debutul icterului. Cazurile de infecție secundară sunt rare, chiar între membrii familiei în timpul epidemiilor. Susceptibilitatea și rezistența la infecție nu sunt cunoscute. Rămâne inexplicabil faptul că în zonele cu epidemii sunt afectați predominant adulții tineri, deși în aceleași zone geografice virusurile enterale produc îmbolnăviri în primul rând la copii.

Anticorpii anti-VHE au o persistență scurtă, astfel că reinfecția apare posibilă.

Manifestări clinico-evolutive

Incubația medie este de 26-42 de zile (limite extreme: 15-64 de zile). În perioada de stare, manifestările clinice sunt asemănătoare celor întâlnite în HVA, dar formele colestatice sunt mai frecvente.

Evoluția este în general favorabilă, cu rezoluție completă, fără complicații, sechele sau cronicizare. Excepție fac vârstnicii, gravidele infectate în ultimul trimestru de sarcină și recipienții de transplant, la care evoluția îmbracă frecvent forme severe, producând o mortalitate ridicată (20%).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice (consum de apă contaminată în context epidemiologic, călătorie recentă în zone cu risc), clinice și biochimice (similare HVA) și pe excluderea serologică a celorlalte tipuri de HAeV.

Diagnosticul etiologic se stabilește prin evidențierea anticorpilor de tip IgM și IgG anti-VHE prin teste imunoenzimatică cu proteine recombinante. VHE mai poate fi detectat în scaunele bolnavilor prin ME sau PCR.

Tratamentul se bazează pe aceleași principii și mijloace ca în HVA.



File de istorie



Samuel Krugman
(1911-1995)

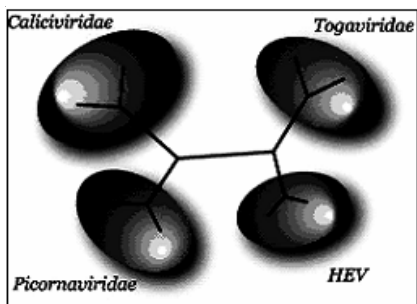
« A fost un distins cadru didactic, savant și medic, respectat de colegii săi și de confracți. Figură națională cu reputație internațională a fost un model ideal de medic și om de știință. A combinat vastele sale cunoștințe de pediatrie cu o mare abilitate de cercetător imaginativ și novator cu un beneficiu enorm pentru îngrijirea bolnavului » *New York Times* (1995). « S. Krugman a făcut pentru eliminarea bolilor infecțioase pediatrie mai mult decât oricine vreodată » *Wade Parks*

Cel mai citat articol:

Infectious Hepatitis: Evidence for Two Distinctive Clinical, Epidemiological, and Immunological Types of Infection" *JAMA*, 1967, 200(5), 365-73



Studiile de la Willowbrook au stârnit însă aprinse controverse privind cadrul etic în care s-au desfășurat. Citește detalii la pg. 10. 90.



F10.83. VHE a fost clasificat într-un grup taxonomic propriu în cadrul clasei IV virusuri ARN



F 10.84. Distribuția geografică a hepatitei virale E (epidemii sau infecție confirmată la peste 25% din cazurile sporadice de hepatite nonABC) (CDC, 2003)

Profilaxie - măsuri generale și de igienă personală ca pentru bolile digestive infecțioase. Este puțin probabil ca Ig standard preparate din plasma donatorilor din țările cu cazuri sporadice să fie eficiente, dată fiind raritatea persoanelor cu anticorpi specifici.

II. Hepatite acute virale cu transmitere predominant parenterală (B, D, C, G)

II. a. Hepatita acută virală de tip B

Hepatita acută virală de tip B (HVB) este o boală infecțioasă endemo-epidemică produsă de virusul hepatitic B (VHB), transmis predominant parenteral, exprimată clinic prin fenomene generale, suferință hepatică însoțită deseori de manifestări extrahepatice, cu tendință la persistența infecției și cronicizarea bolii.

Elemente de epidemiologie

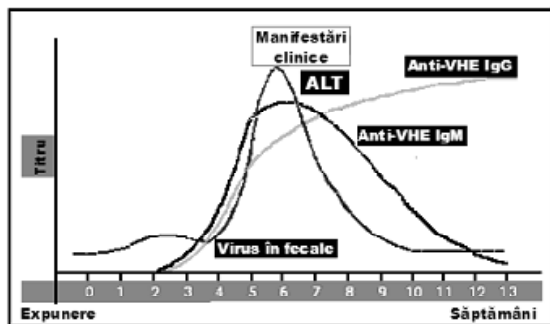
Infecția este universal răspândită, deși inegal distribuită la nivel global. Astfel, în unele țări din Asia portajul de antigen HBs (AgHBs) este întâlnit la 10-20% din populație, față de numai 0,5-1% în SUA sau Europa de vest. În România, prevalența este apreciată la 3-5% (apropiată de cea din Grecia sau Italia). Implicarea certă în hepatitele cronice (HC), în ciroza hepatică (CH) și în geneza carcinomului hepatic (CCH), ponderea însemnată în mortalitatea generală, costurile - biologice și sociale - anuale deosebite fac din infecția cu VHB o problemă de sănătate publică de importanță maximă.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavul acut sau cronic și purtătorul de virus. Deși VHB a fost pus în evidență în numeroase fluide, secreții și țesuturi ale acestor persoane, în realitate au importanță epide-miologică doar sângele, saliva și sperma.

Modalități și căi de transmitere - Transmiterea parenterală se face prin: sânge și derivate de sânge contaminate, cu ocazia transfuziilor și perfuziilor, a diverselor tratamente sau manopere de laborator; a manevrelor medicale efectuate cu instrumentar nesterilizat (injecții, scarificări, recoltări, hemodializă, intervenții stomatologice sau chirurgicale, acupunctură etc); manevre nemedicale cu instrumentar contaminat (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje etc) sau prin contactul sângelui, serului sau plasmii contaminate cu soluții de continuitate ale tegumentelor și mucoaselor.

Transmiterea prin artropode hematofage este posibilă, dar fără semnificație epidemiologică deosebită. Transmiterea neparenterală se poate face prin mai multe modalități: contact sexual, sărut, contact intrafamiliar strâns.

Transmiterea verticală (perinatală) - prin contact direct între mama infectată și făt. Infectarea se produce mai ales în timpul travaliului, dar și după aceea prin sângele



F 10.85. Evoluția infecției acute cu VHE

matern infectat, colostrum, secreții, contact direct, mai puțin prin vena ombilicală sau laptele matern. La vârsta de 2 luni, peste 90% din copiii născuți din mame infectate cu VHB sunt AgHBs pozitivi, majoritatea rămânând purtători cronici.

Receptivitatea este generală.

Unele categorii de persoane au un *risc crescut* de infectare cu VHB: copii născuți din mame infectate sau care trăiesc/provin din zone endemice; personalul medico-sanitar; bolnavii dializați sau multitransfuzati; prostituatele, homosexualii, consumatorii de droguri pe cale intravenoasă.

Imunitatea, chiar după infecții subclinice, este solidă și durabilă, dar nu asigură protecție față de infecția cu celelalte virusuri hepatitice.

Etiopatogenie

În serul bolnavilor infectați cu VHB s-au pus în evidență trei tipuri de particule: particule sferice cu diametrul de 42 nm (particula Dane, virionul complet), particule sferice mici și particule filamentoase (conțin AgHBs, dar sunt neinfecțante; reprezintă excesul de înveliș viral produs de hepatocitul infectant).

Virusul hepatitei B în forma completă prezintă un înveliș extern lipoproteic, dublu stratificat și un miez central electronodens (27nm).

Învelișul extern conține antigenul HBs format din trei tipuri de proteine (majoră, mare, medie). Peptidul major conține diverși determinanți antigenici (a, d, y, w, r), prezenți în diverse combinații, din care nu lipsește niciodată determinantul a. Subdeterminanții nu au semnificație clinică, dar sunt utili în investigațiile epidemiologice.

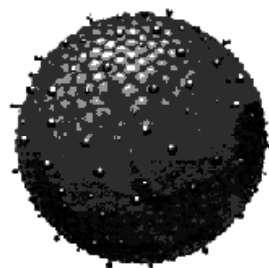
Miezul conține: antigenul c (AgHBc), subunitatea e (AgHBe), ADN-ul viral, ADN polimeraza și proteina X.

Majoritatea acestor componente este imunogenă, și - împreună cu perechile de anticorpi pe care le induce - constituie markerii infecției cu VHB servind la diagnosticul serologic.

VHB are o rezistență remarcabilă față de acțiunea multor agenți fizici și chimici (ultraviolete, alcool etilic, fenol, mertiolat). Virusul este inactivat prin autoclavare timp de 20 de minute la 120°C, prin acțiunea oxidului de etilen, a betapropiolactonei, a hipocloritului 1%.

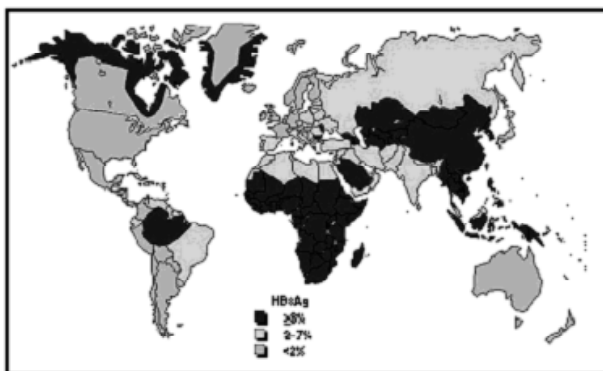
ADN-ul (genomul) viral are nucleotizii dispuși într-un lanț heliocoidal circular dublu, incomplet și asimetric. Structura genomului este relativ stabilă. La nivelul lanțului negativ se găsesc mai multe gene de citire informațională: gena s (cu situsurile de inițiere s, pre-S1, pre-S2) codifică peptidele de înveliș, cu rol în fixarea virusului pe hepatocite, moment esențial al invaziei celulare; gena c împreună cu segmentul pre-c controlează sinteza AgHBc și AgHBe; gena p codifică ADN-polimeraza (proteină multifuncțională, îndeplinind rol de reverstranscriptază, ARN-ază, ADN polimerază); gena X controlează sinteza peptidului X, cu rol în transactivarea informației genetice și în carcinogeneza hepatică.

Replicarea VHB se produce prevalent hepatic, atât în nucleu cât și în citoplasmă, dar și extrahepatic (în sistemul limfatic periferic - ganglioni,



F 10. 86. VHB (fam. Hepadnaviridae, gen Orthohepadnavirus; particule sferice, 42-47 nm, anvelopă (lipidică?), ADN parțial dc + ADN polimerază ARN-dependentă (i.e. revers-transcriptază).

Hepadnavirusurile au restricție de gazdă: în cazul VHB, numai omul și cimpanzeii sunt susceptibili la infecție.

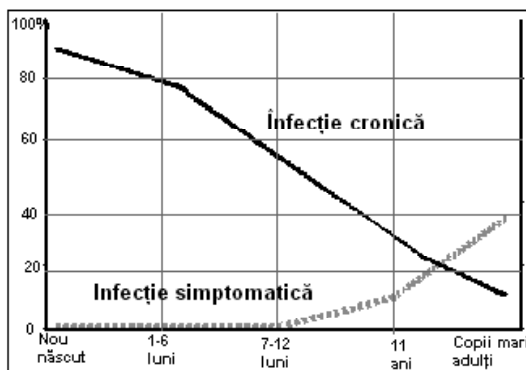


F 10.87. Endemicitatea AgHBs la nivel mondial (>8% este considerată mare, <2% - mică)

World Health Organization. Geographic Prevalence of HbsAg <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics>

În ce categorie de endemie se încadrează România?

monocite). Procesul este complex, cel mai important moment fiind transcripția unui ARN intermediar după catena pozitivă de ADN prin intervenția unei reverstranscriptaze codificată de virus. Noua catenă va servi drept matrice pentru sinteza unei catene negative de ADN. Pe baza ei, prin intervenția ADN-polimerazei ADN-dependente, se va transcrie și noua catenă pozitivă de ADN, ambele fiind incorporate apoi în virionul nou sintetizat, care va fi excretat în afara hepatocitului fără liza celulară.



F 10.88. Riscul de a rămâne purtător cronic de VHB este cu atât mai mare cu cât vârsta la care s-a produs infecția este mai mică

Pe baza divergenței nucleotidelor, tulpinile de VHB au fost clasificate în genotipuri desemnate de la A la G. Aceste genotipuri au o distribuție geografică caracteristică (v. F 10.90).

VHB nu are efect citopatic direct, purtătorii cronici de virus fără leziuni hepatice fiind un argument în acest sens. Leziunile hepatice din boala acută se produc prin mecanism imunologic. În hepatita acută, sistemul imun este activat cu aproximativ o lună de zile înainte de apariția leziunilor hepatice. Se produc, în ordine cronologică: sensibilizarea limfocitelor T anti-preS, activarea limfocitelor T anti-Ag Hbc, apariția anticorpilor IgM anti-HBc.

Creșterea nivelurilor serice de ALT, semn al instalării leziunilor hepatocitare, se corelează cel mai bine cu sensibilizarea limfocitelor T anti-preS, pledând pentru importanța deosebită a antigenelor S și a imunității mediată celular în patogeneza hepatitei virale acute.

Mecanismele imune umorale nu intervin direct în distrucția hepatocitelor, dar anticorpii specifici față de antigenele virale (anti-HBs, anti-HBe și anti-Hbc) au rol în limitarea infecției, în manifestările extrahepatice din debutul hepatitei acute (artralгии, erupții cutanate) și în evoluția infecției cronice (poliarterita nodoasă, glomerulonefrita membranoasă).

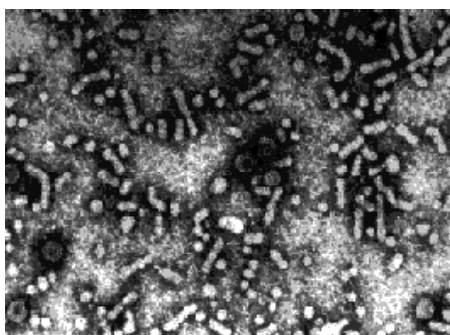
Este cert că singurii anticorpi protectori față de reinfecție sunt anticorpii anti-HBs.

Eliminarea infecției cu VHB, incomplet cunoscută, implică intervenția conjugată a unor mecanisme imune și neimune. Limfocitele T citotoxice și celulele NK intervin direct în eliminarea infecției, în timp ce anticorpii anti-HBc și anti-HBe intervin indirect, prin medierea răspunsului citotoxic celular.

Persistența infecției cu VHB se produce prin mecanisme active de ocolire a răspunsului imun al gazdei, posibil prin: apariția unor mutații rezistenți imunologic, instalarea toleranței imune, antagonizarea unor citokine. La persistența infecției contribuie însă și unele deficiențe în mecanismele de apărare ale gazdei (creșterea activității celulelor T supresoare, diminuarea activității limfocitelor Th, scăderea producției de interferon ș.a.).

Purtători sănătoși de AgHBs sunt considerate persoanele care nu au în ser virioni compleți, nici ADN-polimerază, iar în hepatocite nu se evidențiază nici ADN viral, nici AgHbc. Prezența în ser a AgHBs în absența replicării virale complete s-ar datora integrării singulare a genei S în genomul celulei gazdă.

Integrarea unor fragmente mai mari de ADN viral în genomul hepatocitului conduce la destabilizarea acestuia din urmă, precum și la activarea - directă sau indirectă a unor oncogene, procese care stau la baza promovării oncogenezei de către VHB, survenind adesea pe fondul leziunilor din ciroza hepatică.



F 10.89. În serul bolnavilor infectați cu VHB evidențiază trei tipuri de particule: particule sferice mari (particula Dane, virionul complet), particule sferice mici și particule filamentoase (conțin AgHBs)

Morfopatologie

În formele comune, modificările sunt similare celor descrise la HVA. La cazurile cu tendință la cronicizare apar leziuni mai severe, cu potențial de transformare în ciroză: necroză hepatică confluentă în punte sau multilobulară. În hepatita fulminantă apare o necroză hepatică masivă.

Tablou clinic - particularități:

Incubația medie este 60-90 de zile (limite extreme: 45-180 de zile). În această perioadă bolnavul este asimptomatic, dar contagios deoarece VHB apare în sânge la cazurile cu infecție dobândită pe cale parenterală la aproximativ 7 zile de la inoculare.

Perioada prodromală - deseori simptomatologia din perioada preicterică durează 14-21 de zile. Debutul este insidios cu fenomene digestive mai atenuate, care pot fi însoțite însă de fenomene tip boala serului: febră moderată, erupții cutanate (urticariene, purpurice), artralgiile diverse, chiar artrite, pleurezii, glomerulonefrită, edeme angioneurotice.

Perioada de stare este mai lungă comparativ cu HVA, formele prelungite, de peste 30 de zile, fiind mult mai frecvent întâlnite.

Suferințele extrahepatice, cu substrat imunologic, pot fi prezente: vasculită necrotizantă sistemică, glomerulonefrită membranoasă sau membrano-proliferativă, *polymialgia rheumatica*, sindrom Guillain-Barre.

Testele enzimatic se modifică moderat, lent progresiv, dar se mențin alterate perioade mai lungi de timp. Testele de labilitate serică sunt frecvent negative în perioada inițială, pozitivarea făcându-se pe parcurs.

Forme clinice

Infecția acută îmbracă diverse forme clinice, cu evoluție și prognostic diferit: asimptomatice, acute și fulminante. Formele colestatice, cele prelungite și hepatita fulminantă sunt mai des întâlnite comparativ cu HVA. Unele variante de hepatite prelungite (acută prelungită, persistentă, extinsă, cu recrudescențe) se vindecă în luni sau ani de zile, fără alte urmări, dar o parte dintre bolnavi cronicizează. Copiii fac mai frecvent forme subclinice sau anicterice.

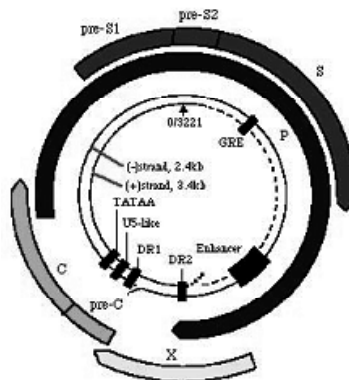
Evoluție-complicații

În forma comună, autolimitată, la 6 luni de la debutul infecției vindecarea este consemnată în 85-90% din cazuri. Restul bolnavilor (10 -15%) devin purtători cronici de virus, unii aparent sănătoși, alții dezvoltând leziuni hepatice cronice. Riscul de a rămâne purtător cronic este cu atât mai mare cu cât vârsta la care s-a produs infecția este mai mică. Astfel, nou-născuții fac forme acute de infecție în proporție de doar 2% (comparativ cu adultul: 90%), dar 98% devin purtători cronici (adultii: cca 10%).

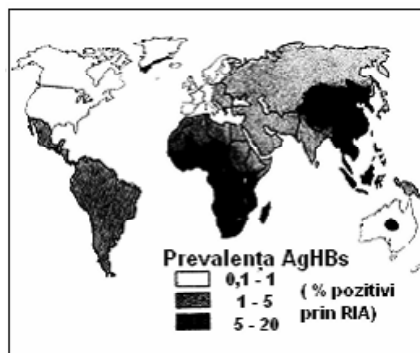
Gravidele cu malnutriție fac forme mai severe de HVB. Riscul de infecție a fătului se corelează direct cu vârsta sarcinii (foarte redus în primele două trimestre și foarte mare - 60% - 90% - în ultimul) și cu prezența AgHBe la mamă.

Efectul asupra sarcinii este variabil: avort spontan, prematuritate, mortalitate crescută perinatală.

La vârstnici, evoluția este mai severă din cauza terenului imunocompromis caracteristic.



F 10.90. Reprezentarea schematică a structurii genetice a VHB. Hepadnavirusurile conțin unul dintre cele mai mici genomuri din toate virusurile cunoscute, constând în două catene incomplete de ADN



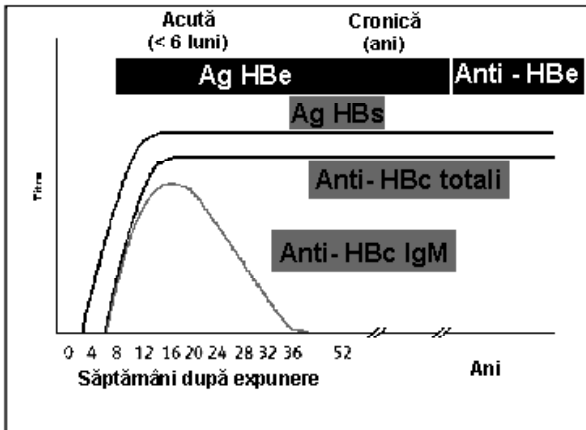
F 10.91. Distribuția geografică a antigenului HBs. (OMS, 2003)

Încearcă să explici situația din Australia (v. istoricul descoperirii AgHBs).

Genotip	Arii cu prevalență crescută
A	Europa NV, SUA, Africa Centrală
B	Japonia, Taiwan, China, Vietnam, Indonezia
C	Asia E, Taiwan, Coreea, China, Japonia, Vietnam
D	Aria mediteraneană, India
E	Africa V
F	America Centrală și de Sud
G	Franța, SUA

F 10.92 . Distribuția geografică a genotipurilor de VHB (apud Kao, J.H., J *Gastroenterol Hepatol* 2002, 17, 643)

La persoanele infectate cu HIV evoluția clinică a infecției acute este bună, dar persistența infecției cu VHB este aproape regulă.



Prognostic

Constituie elemente de prognostic nefavorabil: vârsta înaintată, existența unor suferințe hepatice anterioare sau concomitente, inoculul masiv de VHB, terenurile compromise. Letalitatea atinge 1%, dar în formele fulminante mortalitatea depășește 70%. Unele forme comune sau anicterice, ca și unele forme persistente sau nerezolvate pot avea o evoluție nefa-vorabilă, bolnavii decedând în lunile următoare, fără a dezvolta hepatită fulminantă.

Elemente de prognostic îndepărtat nefavorabil: persistența antigenului peste 3 luni de la debut; niveluri crescute

F 10.93. Evoluția markerilor viro-imunologici în infecția cu VHB

Caz clinic (cont)

Explorări paraclinice : 4 000 leucocite/mm³ cu limfocitoză 37%, ALT 1240 ui/L, AST 800 ui/L, bilirubinemie totală 12 mg %, din care fracțiunea directă este 7,6 mg % (aspect de icter hepatocelular), concentrație de protrombină - 75%. Examenul sumar de urină relevă prezența urobilinogenului și a pigmentilor biliari. Serologic: IgM anti-VHA negativ, IgM anti-HBc pozitiv, Ag HBs pozitiv, Ag HBe pozitiv, anti-VHC negativ.

Bolnavul a fost internat în spital și s-a instituit repaus fizic, regim igienico-dietetic hidro-lacto-zaharat-vegetarian, cu supliment de lichide necarbochoaze, excluderea grăsimilor, prăjelilor și condimentelor, tratament simptomatic (metoclopramida), s-au administrat silimarină, fitomenadion (3 zile), polivitamine.

Evoluția a fost favorabilă cu dispariția simptomatologiei subiective după 5 zile, dispariția icterului tegumentar după cca 18 zile și reducerea semnificativă a celui scleral, reducerea hepatomegaliei, dispariția splenomegaliei. Bolnavul a fost externat după 3 săptămâni de spitalizare, în momentul normalizării parametrilor biologici ;

În convalescență, tânărul a fost monitorizat clinic și biologic timp de 12 luni de zile- după 30 de zile de la externare s-a constatat dispariția AgHBs; după 6 luni, Ag HBs era în continuare absent și s-a constatat prezența Ac anti HBs cu titru protector.

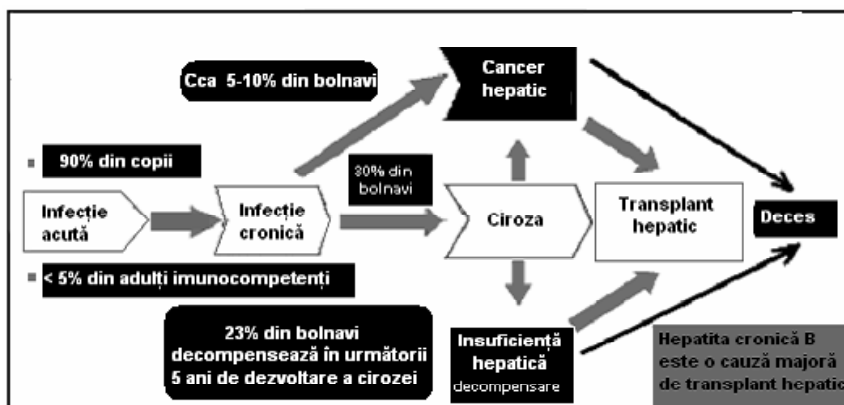


Fung, S.K., Lok, A.S.- Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*. 2004, 40, 790-92

Alexander, J., Kowdley, K. V. - Epidemiology of Hepatitis B —

Clinical Implications Medscape General Medicine. 2006, 8(2), 13

persistent ale ALT după 1-2 luni de la debut; formele clinice severe, persistența prelungită a hiperbilirubinemiei; etilismul cronic.



Diagnostic pozitiv

Datele epidemiologice pot fi utile (persoane din grupe cu risc, persoane expuse prin contacte interumane strânse cu sursele), dar uneori sunt nesemnificative.

Datele obținute la examenul clinic, ca și testele nespecifice de laborator nu pot preciza etiologia.

Diagnosticul de HVB se bazează pe:

1. Evidențierea în serul bolnavului a AgHBs - testul de confirmare a infecției (Atg HBs apare cu 2-7 săptămâni înaintea de debut și dispare în convalescență). Antigenul HBs se detectează în prezent prin teste imunoenzimatic (ELISA) sau prin radioimunanaliză (RIA). Când este nevoie de un rezultat urgent se poate recurge la teste rapide: hemaglutinarea pasivă inversă (20') sau la latex aglutinarea pe lamă (5').

2. Detectarea anticorpilor IgM anti-HBc - ajută diagnosticul timpuriu de infecție acută (persistă 6-12 luni). În intervalul dintre dispariția AgHBs și apariția anticorpilor omologi (fereastra imunologică), în sângele bolnavilor se detectează anticorpii anti-HBc.

3. Detectarea unor markeri de replicare virală: AgHBe, ADN VHB (prin hibridare moleculară, PCR) și ADN-polimeraza.

Tratamentul respectă principiile generale de îngrijire a bolnavilor cu HACV. Administrarea de alfa-IF nu a dat rezultate în infecția acută, iar în cele cronice eficiența sa este limitată.

Profilaxie

Măsuri generale: selectarea riguroasă a donatorilor de sânge; administrarea de transfuzii de sânge și derivate doar la indicații rigurose științifice; încurajarea auto-transfuziilor; sterilizarea corectă a materialelor și echipamentelor medicochirurgicale; folosirea seringilor și acelor de unică folosință; măsuri universale de protecție.

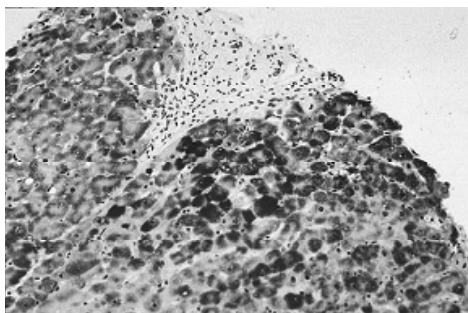
Imunoprofilaxia pasivă se face cu imunoglobuline hiperspecifice (0,05 - 0,07 ml/ kg) în cazul contaminărilor accidentale ale personalului medico-sanitar, la nou-născuți din mame cu infecție cu VHB, la parteneri sexuali și la alte persoane cu risc crescut de infecție.

F10.94. Evoluția naturală a infecției cu VHB

Infecția acută
HBs Ag (+)
HBV ADN + (obișnuit)
IgM anti-HBc (+)
[anti-HBs (-); Ag HBe +/-, în funcție de timp]
Imunitate după expunere naturală
Ag HBs (-)
anti-HBc (+)/ (- la distanță)
anti-HBs (+)
Imunitate după vaccinare
anti-HBs (+)
[anti-HBc, Ag HBs negativi]
Infecția cronică
HBs Ag (+)
IgG anti-HBc (+)
anti-HBs (-)
HBV DNA (+, obișnuit)

F 10.95. Interpretarea markerilor serologici pentru VHB

F 10.96. Ag HBs în hepatocite (tehnica imunoperoxidazică)



Imunoprofilaxia activă se face cu vaccinuri recombinante prin inginerie genetică, fiind disponibile mai multe generații de produse (ex. Enderix B, Recombivax HB, Genhevac B ș.a.). Schema generală de vaccinare prevede: o primovaccinare, constând din administrarea a trei doze de vaccin, urmată de rapeluri la 1 an și la 5 ani. Eficacitatea vaccinării este bună și nu există contraindicații. Vaccinarea anti-VHB elimină și riscul infecției cu VHD, imposibilă în lipsa Ag HBs.

În vaccinare sunt cuprinse persoanele din grupele cu risc: personalul medico-sanitar și auxiliar, multitransfuzati sau dializați cronic, recipienții de transplant; copiii născuți din mame infectate cu VHB; personalul și membrii instituțiilor cu risc crescut de infecție; persoanele cu risc de transmitere sexuală a VHB.

II.b. Hepatita acută virală de tip C

Hepatita acută virală tip C (HVC, hepatita acută virală non-A non-B cu transmitere parenterală) este o boala infecțioasă transmisibilă, produsă de virusul hepatitei C, evoluând frecvent asimptomatic sau cu o simptomatologie medie, dar cu potențial mare de cronicizare.

Elemente de epidemiologie

Distribuția infecției este universală. Răspândirea geografică a cazurilor nu este uniformă, dar diferențele sunt mai mici decât în cazul HVB.

Rezervorul de infecție este exclusiv uman, reprezentat de bolnavi cu forme acute sau cronice de boală, precum și de purtători de virus aparent sănătoși. Perioada de contagiozitate începe cu 1-2 săptămâni înainte de apariția primelor simptome de boală și poate dura indefinit la unele persoane.

Transmiterea se face predominant parenteral, mai ales prin transfuzii cu sânge sau derivate de sânge contaminate, dar și prin ace, seringi sau echipament medico-chirurgical tăietor-înțepător contaminate.

Transmiterea sexuală este posibilă, dar mai rară decât în cazul VHB.

Transmiterea verticală de la mamă la făt este de asemenea rară.

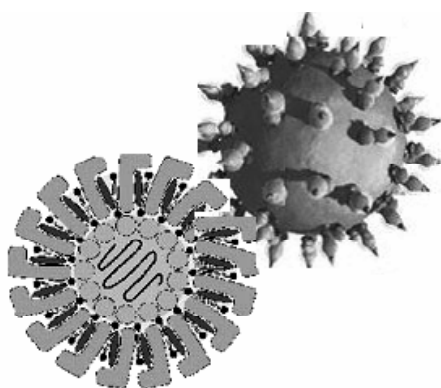
La aproximativ 40% dintre bolnavi, modalitatea de infectare nu poate fi precizată.

Receptivitatea este generală, dar cazurile de infecție la persoanele sub 15 ani sunt rare. Anumite grupe de populație au un risc crescut de infectare: multi-transfuzati, consumatorii de droguri pe cale i.v., hemofilicii, bolnavii dializați cronic.

Imunitatea după boală este necunoscută, dar studii experimentale au dovedit posibilitatea infecțiilor repetate.

Etiopatogenie

VHC este un virus ARN, clasificat ca gen separat (hepacavirus) în familia Flaviviridae. Virusul are dimensiuni reduse, simetrie icosaedrică și prezintă un înveliș exterior glicolipidic cu două proteine majore, inductoare de anticorpi specifici neutralizanți. Miezul viral conține o proteină bazică cu mai mulți epitopi slab imunogeni. Genomul, reprezentat de un ARN m.c. (+), cu un singur cadru deschis pentru citire, are o mare variabilitate. În funcție de heterogenitatea genomului, există



F 10. 97. Virusul hepatitic C, un hepacavirus din familia Flaviviridae

mai multe tipuri și subtipuri virale, cu distribuție geografică inegală.

Patogenia este incomplet descifrată, dar este cert că virusul provoacă leziuni hepatice și extrahepatice. Prezența VHC a fost evidențiată în mononuclearele periferice, în epiteliul vezicii biliare și în cel intestinal, anterior localizării hepatice. Virusul se atașează și pătrunde în hepatocit prin intermediul unor receptori specifici. ARN-ul viral a fost detectat în citoplasma hepatocitului, dovadă a replicării la acest nivel.

Leziunile hepatice s-ar produce prin acțiunea directă citopatogenă a virusului, dar mai ales indirect, prin intermediul răspunsului imunologic al gazdei la antigenele virale.

Spre deosebire de VHB, VHC are o capacitate crescută de eludare a sistemului imun, astfel că frecvența cronicizării infecției este mai mare.

Aspecte histopatologice

În forma acută se întâlnesc leziuni hepatocitare similare celorlalte HAcV (degenerescență balonizantă, prezența corpiilor acidofili în citoplasmă), precum și grade variate de hiperplazie sinusoidală, inflamație portală, steatoză microvacuolară.

Dacă în primii ani de evoluție a infecției, aspectul histologic este cel al unei HC ușoare, în evoluție, consecutiv episoadelor repetate de distrucție a hepatocitelor și de inflamație, se dezvoltă leziuni de tip peacemeal necrosis și de bridging necrosis însoțite de modificarea arhitecturii lobulare.

Particularități clinico-evolutive

Incubația medie este de 6-9 săptămâni (2 săptămâni - 6 luni). În 75% din cazuri infecția este inaparentă. În formele simptomatice, manifestările clinice din perioada prodromală sunt de natură digestivă (anorexie, grețuri, vărsături, disconfort abdominal) și se instalează insidios. Icterusul apare mult mai rar comparativ cu HVB. În perioada de stare, simptomele și semnele clinice sunt similare celor din forma comună de HVA, dar mai atenuate.

Această etapă durează 10-30 de zile, dar există forme care se prelungesc peste un an. Hepatita fulminantă este rară, ca și recăderile după 3 luni de zile.

Studii prospective au demonstrat că 20-30% dintre bolnavi se vindecă, dar jumătate dintre aceștia rămân purtători cronici aparent sănătoși de VHC.

Peste 60% din bolnavi dezvoltă suferință hepatică cronică cu valori ale enzimelor hepatice persistent sau ondulant crescute. Factorii favorizanți ai cronicizării sunt doar parțial identificați: vârsta înaintată, gazdele cu apărare deficitară, coinfectia cu VHB. Infecția cronică este de obicei asimptomatică, dar până la 2/3 din cazuri vor dezvolta HC activă, iar 5-20% pot dezvolta ciroză hepatică.

Deși VHC nu pare să aibă acțiune oncogenetică directă, s-a putut evidenția o corelație strânsă a infecției cu carcinomul hepatocelular.

Complicații

Pe lângă complicațiile comune celorlalte HAcV, în convalescența HVC s-au raportat cazuri rare de anemie aplastică și crioglobulinemii, cu acrociroză și insuficiență renală.

Diagnosticul etiologic se bazează pe demonstrarea anticorpilor anti-VHC prin teste imunoenzimatiche. Un test pozitiv



File de istorie



Baruch S Blumberg, MD, PhD

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1976

Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B



Fox Chase Cancer Center



Baruch S. Blumberg

Născut la New York, în 1925, Blumberg a absolvit facultatea de fizică la Union College în Schenectady (1946) și apoi matematicile la Columbia University, pentru ca în 1951 să obțină diploma de doctor-medic la Columbia's College of Physicians and Surgeons.

Doctoratul îl finalizează în Anglia, la Oxford, după care lucrează în SUA, la National Institutes of Health, ca șef al Geographic Medicine and Genetics Section până în 1964. Din 1977 este profesor de medicină și antropologie la Universitatea de Pennsylvania.

Cercetările, descoperirile și viziunea științifică în domeniul patogenzei și prevenției hepatitei acute virale tip B au avut un impact major la nivel mondial.

Pentru descoperirea virusului hepatitei B, a primit, în anul 1976, premiul Nobel, urmat de alte înalte onoruri științifice (membru al prestigioaselor National Academy of Sciences, American Philosophical Society, National Inventors Hall of Fame, Fox Chase Distinguished Scientist ș.a.).

trebuie confirmat printr-o metodă alternativă. Bolnavii pot fi seronegativi la debutul simptomatologiei, iar seroconversia se poate produce tardiv (după 3 luni). În prezent nu se comercializează teste care să permită diferențierea formei acute de cea cronică.

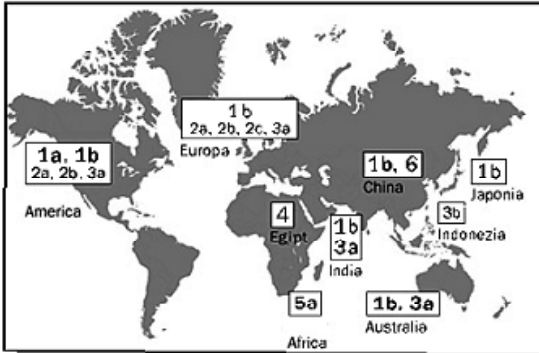
Tratament

În absența unui tratament etiologic, managementul formelor acute de infecție cu VHC este asemănător celorlalte HACV.

La bolnavii care continuă să prezinte ARN HCV detectabil în ser la o lună de zile de la debutul simptomatologiei, administrarea de alfa-interferon (3-5 MU x 3/săptămână, 24 de săptămâni) ar reduce rata cronicizării.

Profilaxie

Se aplică aceleași măsuri generale ca în cazul HVB. Imunoglobulinele standard sunt inefficiente.



F 10.98. Prevalența geografică a genotipurilor de VHC (hopkins-gi.org)

II. c. Hepatita acută virală de tip D

Hepatita virală tip D (HVD) este o formă particulară de hepatită acută virală produsă de un virus defectiv (virusul hepatitei D, VHD, agentul delta), care necesită pentru exercitarea acțiunii sale patogene prezența VHB, față de care se poate afla în raport de coinfectie sau suprainfecție.

Etiopatogenie

VHD este un virus încă neclasificat, de dimensiuni similare VHB (38-41 nm). Structura sa este relativ simplă, dar particulară:

- învelișul extern este format din AgHBs cu toate cele trei componente antigenice ale sale
- nucleocapsida, care conține genomul ARN și antigenul hepatitic D (AgHD).

Nucleotidele genomului sunt dispuse într-un singur lanț capabil de autorepliere. ARN VHD codifică o singură proteină - antigenul HD.

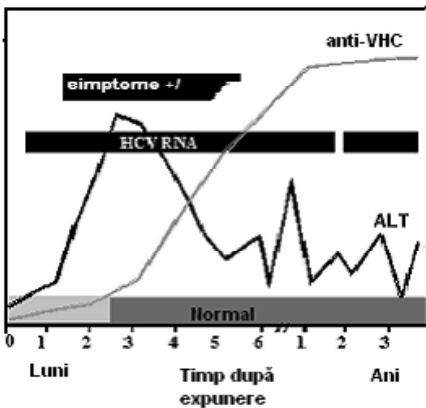
AgHD se prezintă sub două forme: mică, cu rol în activarea replicării genomului, prevalând în forma acută a infecției, și mare, cu acțiune contrară, de stopare a replicării virale, găsit predominant în forma cronică. Cele două fosfoproteine au structură identică și capacitatea de a se lega de acidul nucleic al VHD.

Replicarea VHD este independentă de prezența VHB, dar formarea noilor virioni este condiționată de prezența acestuia. În replicare va fi folosită ARN polimeraza tip II, localizată în nucleul celulei gazdă. Procesul de tip cerc rulant este extrem de eficient și se desfășoară în mai multe etape, cu formarea de monomeri orientați genomic și anti-genomic.

Multiplicarea virusului are loc numai în ficat, singurul organ afectat atât în suferința acută, cât și în cea cronică.

În patogeniza leziunilor hepatice sunt incriminate două mecanisme:

- direct - citopatic, un rol important revenind probabil catenei antigenomice a ARN-ului viral, care intervine în translocția proteinelor virale
- indirect, mediat imunologic, se pare de importanță secundară, spre deosebire de celelalte virusuri hepatitice.



F 10.99. Evoluția infecției acute cu VHC



F 10.100. Porphyria cutanea tarda la un bolnav cu infecție cu VHC (merck.micromedex.com)

În HVD acută apar leziuni histopatologice similare celor din HVB (necroză hepatocelulară și infiltrat inflamator acut).

În cazul suprainfecției cu VHD, leziunilor caracteristice hepatitei acute (produsă de VHD) li se asociază leziuni de HC (produse de VHB).

Elemente de epidemiologie

Distribuția infecției este universală, dar cu mari variații legate de incidența regională a infecției cu VHB. Sursa de infecție cu importanță epidemiologică este omul, cu diverse forme de infecție. Modalitățile și căile de transmitere sunt comune cu HVB - sângele și derivatele de sânge contaminate, exudatele, saliva, contactul sexual. Transmiterea parenterală este de departe cea mai importantă. Susceptibilitate - toate persoanele susceptibile la infecția cu VHB sau purtătorii cronici de AgHBs.

Infecția cu VHD evoluează endemic printre copii în zonele cu prevalență mare a AgHBs și sporadic printre adulți în zonele cu prevalență redusă a AgHBs. S-au raportat epidemii severe în unele țări tropicale din America de Sud, Republica Africa Centrală, precum și printre consumatorii de droguri pe cale i.v în SUA.

Aspecte clinico-evolutive

Incubația medie este de 6-8 săptămâni. Pe baza relației care se stabilește între VHB și VHD, se disting două situații: coinfecția și suprainfecția.

Coinfecția (infecția concomitentă cu cele două virusuri) se exprimă clinic ca o HACV gravă, care poate evolua într-un singur episod sau bifazic (clinic, biochimic și histopatologic). Comparativ cu monoinfecția cu VHB, evoluția este mai severă, totuși o parte dintre bolnavi se pot vindeca complet.

Suprainfecția (VHD se grefează pe o infecție cronică cu VHB - portaj asimptomatic de AgHBs, hepatită cronică B sau ciroză hepatică B) - incubația este mai scurtă decât în forma precedentă, bolnavii prezentând mari cantități de AgHBs.

În cazul purtătorilor cronici de AgHBs se instalează o formă severă de HACV. Noua hepatită se vindecă rareori, evoluția fiind cel mai adesea spre cronicizare.

La bolnavii cu suferințe hepatice cronice anterioare se produce o decompensare parenchimotoasă cu instalarea fenomenelor de insuficiență hepatică acută.

S-a dovedit că suprainfecția cu VHD poate grăbi evoluția unei hepatite cronice spre ciroză hepatică.

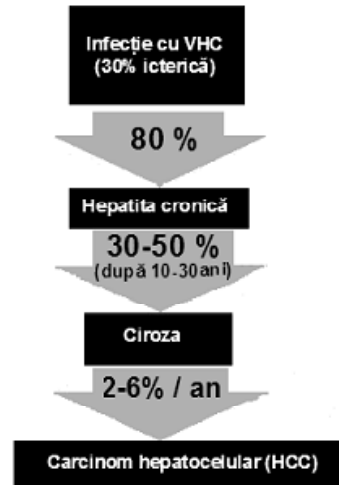
Diagnosticul serologic al infecției cu VHD pune clinicianul în fața a două situații, în funcție de markerii puși în evidență:

- Coinfecție - AgHBs, anticorpi IgM anti-HBc (dovadă a infecției acute cu VHB), AgHD (prezență scurtă, tranzitorie), anticorpi IgM anti-HD, anticorpi anti-HD totali;
- Suprainfecție - AgHBs, IgG anti HBc, AgHD, anticorpi IgM anti-HD, anticorpi anti-HD totali.

Tratament

În absența unui tratament specific sau etiologic, se aplică principiile generale de îngrijire a bolnavilor cu hepatită acută virală.

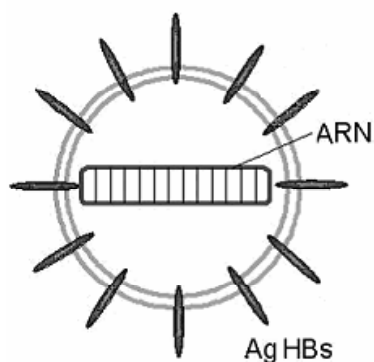
Eliminarea terapeutică a infecției cu VHB, ar conduce teoretic la clearance-ul VHD.



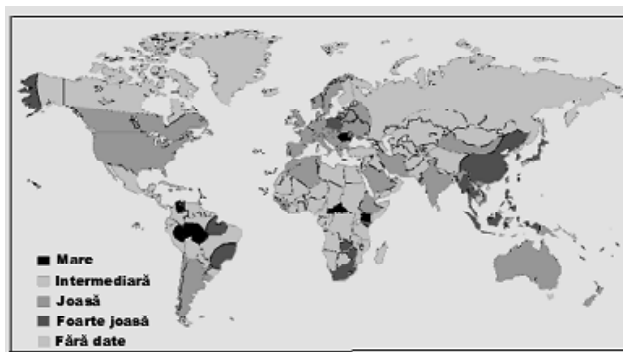
F 10.101. În infecția cu VHC, cronicizarea este aproape regula, după 10-30 ani de la expunere



F 10.102. VHD, un virus defectiv, condiționat de prezența VHB (ME, CDC)



F 10.103. Virusul hepatitic D ("agentul delta", un virus ARN defectiv, are nevoie de VHB), reprezentare schematică (pathmicro.med.sc.edu/virol/hep-d)



F 10.104. Prevalența geografică a virusului hepatitic D (CDC, 2003)

△ Coinfecția VHD-VHB:

- boală acută severă
- risc redus de infecție cronică

● Suprainfecția VHD-VHB:

- risc crescut de infecție cronică cu VHD
- risc de boală hepatică cronică severă

Măsuri de prevenire

Se aplică măsurile generale de prevenire a infecției cu VHB, inclusiv vaccinarea persoanelor susceptibile. În cazul purtătorilor cronici de VHB trebuie evitată expunerea la orice sursă potențială de VHD.

Imunoglobulinele specifice și vaccinul anti-HB au protejază purtătorii asimptomatici cronici de suprainfecția cu VHD.

II.d. Hepatita acută virală de tip G

S-au acumulat suficiente date care susțin existența tipului G de HACV (HVG), dar până în prezent nu a fost inclusă între entitățile acceptate de OMS.

HVG - produsă de virusul hepatitic G - face parte din grupul hepatitelor postransfuzionale non-A non-B non-C, cu manifestări clinice ușoare/medii, dar cu posibilitatea persistenței asimptomatice a virusului sau dezvoltarea unei hepatite cronice.

Elemente de etiopatogenie

VHG (descoperit de Comp. Boehringer Mannheim, 1995) este un virus ARN m.c., clasificat în familia Flaviridae având multe asemănări structurale, dar și deosebiri cu membrii acesteia (cu VHC are numai 20% aminoacizi omologi).

Genomul viral are patru cadre de citire informațională, care codifică mai multe enzime (helicază, proteaze, ARN polimerază ARN dependentă).

Patogenia infecției este puțin cunoscută. Virusul a fost detectat în serul bolnavilor la 74-112 zile de la inoculare și persistă mai multe luni/ani de zile. La aproximativ o lună de la infectare, crește nivelul transaminazelor.

Leziunile histopatologice hepatice sunt ușoare, de tip necrotico-inflamator lobular și inflamator portal. Infecția cronică nu este întotdeauna însoțită de leziuni hepatice. Însă, asocierea cu VHC induce leziuni hepatice mai serioase și modificări biochimice mai intense.

Elemente de epidemiologie Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu infecție acută sau cronică, ca și de purtătorii sănătoși de virus. Calea de transmitere o reprezintă transfuziile de sânge sau plasmă contaminate, ca și folosirea în comun a instrumentarului medico-chirurgical tăietor-începător contaminat. Receptivitate: s-a conturat o grupă cu risc de infecție crescut: politransfuzării, talasemicii, homosexualii și consumatorii de droguri pe cale i.v.

Manifestările clinice ale infecției nu sunt complet cunoscute. Infecția acută prezintă în perioada de stare un tablou clinic asemănător HVC, dar mai atenuat, cu o proporție mai mare a formelor anicterice. ALT atinge valori medii mai reduse decât în cazul HVC. Rata cronicizării este mare (15-30% din adulți).

Coinfecțiile cu VHB și/sau VHC sunt frecvente, toate având aceleași căi de transmitere. Formele clinice sunt mai severe, iar cronicizarea mai frecventă.

Tratament

În absența unui tratament specific sau etiologic, se aplică principiile și mijloacele comune HAeV. Tratamentul cu alfa-IF dă rezultate pozitive, dar tranzitorii, cu apariția de recăderi la întrerupere.

Principii de tratament în hepatita acută virală

În țara noastră, internarea bolnavilor cu HAeV se face obligatoriu în spital; în alte țări, internarea este rezervată persoanelor care nu pot primi îngrijiri adecvate la domiciliu, prezintă manifestări clinice severe sau semnele de alarmă a dezvoltării unei forme fulminante sau subfulminante.

În principiu, orice caz de HAeV trebuie considerat potențial sever și, în primele 2-3 săptămâni, va fi supravegheat atent, fie că se izolează la domiciliu, fie în spital.

1. De-a lungul timpului, s-a insistat mult asupra necesității repausului absolut la pat, dar studii ample nu au putut demonstra un efect benefic absolut. Majoritatea hepatologilor recomandă limitarea activității la nivelul camerei până la ameliorarea evidentă a stării fizice și a testelor hepatice. Reluarea activității se face progresiv.

2. Regimul igienico-dietetic a fost considerat mult timp cheia de boltă a tratamentului, elaborându-se diverse scheme de regim, în principal cu reducerea grăsimilor și supliment de glucide, care este mai bine acceptat de bolnavul anorexic. În afara acestui aspect însă, dietele rigide nu au adus practic nici un beneficiu.

Bolnavii cu forme medii de boală primesc o dietă echilibrată cu 40-50 cal/kg, aproximativ 4-5 g proteină/kg, glucide - 60-70% din rația calorică și lipide (50-60g/zi). Se administrează 1,5 - 2 L de lichide/zi. Inițial regimul este hidro-lacto-zaharat-făinos-vegetarian, iar pe măsura revenirii apetitului se completează cu lipide (ulei de măsline, de porumb sau floarea soarelui, unt, smântână). Alimentele trebuie preparate prin fierbere sau fierbere sub presiune, dar nu prin prăjire.

Se administrează prânzuri mici, 4-5/zi. Mulți bolnavi tolerează bine un mic dejun mai bogat (fiind chiar singura masă din zi), pentru că dimineața greața este mai redusă și apetitul mai bun.

În formele cu intoleranța marcată, în primele zile se administrează parenteral glucoză 10% și multivitamine.

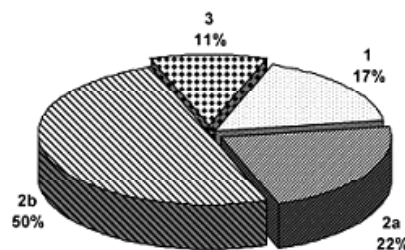
3. În prezent nu există tratament specific sau etiologic pentru HAeV. Încercările terapeutice cu diverse substanțe cu efecte antivirale (Ara-A, Acyclovir, Iso-prinosine, analogi nucleozidici, alfa-IF ș.a.) au dat rezultate dezamăgitoare în formele acute, unele însă se pot folosi cu rezultate pozitive, mai mult sau mai puțin durabile, în formele cronice.

Tratamentul medicamentos se individualizează în funcție de forma clinică și terenul pe care survine boala.

Trebuie combătute asocierile morbide, care pot influența negativ regenerarea hepatică: infecțiile biliare, ulcerile gastro-duodenale, colopatiile, infecțiile digestive acute și cronice, parazitotozele intestinale, carențele nutritive anterioare.

În formele comune, tratamentul este în primul rând simptomatic, vizând: constipația (laxative, clisme, hidratare largă,

Prin analiza secvențială a regiunii 5'NCR/gena E2, s-au identificat cel puțin 5 genotipuri de VHGe, cu distribuție variabilă pe Glob: genotipul 1 ar fi prevalent în Africa de Vest, 2 frecvent în SUA și Europa, 3 în Asia, 4 în Mianmar, Vietnam și Indonezia, 5 în Africa de Sud.



F 10.105. Prevalența VHGe printre bolnavii cu hemodializă cronică variază mult de la țară la alta, de ex.: 3% în Japonia, 15% în Brazilia și 58% în Franța. În Brazilia, genotipul 2b se regăsește la ½ din pacienți

Filho, R.R. et al - GB virus C/hepatitis G virus infection in dialysis patients and kidney transplant recipients in central Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* [online]. 2004, 99, 6



A quelque chose mahleur ...

La bolnavii cu infecție cu HIV, coinfecția cu VHGe are un efect benefic, demonstrat de încetinirea progresiei spre stadiul de SIDA și prelungirea duratei de supraviețuire la cei ajunși deja în stadiul de imundepresie avansată.

Yeo, A.E.T. et al., *Ann Intern Med* 2000, 132, 959;
Tillmann, H.L. et al., *N Engl J Med* 2001, 345, 715,
Xiang et al., *N Engl J Med* 2001, 345, 707;
Muerhoff, A.S. et al., *J Med Virol* 2003, 70,141.

**Studiile de la Willowbrook:
a fost sau nu încălcată etica cercetării
științifice?**

În această școală pentru copii cu deficiențe mintale, Krugman și colab. au desfășurat, timp de 14 ani, la mijlocul secolului XX, studii privind infecția cu virusuri hepatice. Cercetările au permis distincții epidemiologice și clinico-evolutive între hepatitele A și B și au deschis drumul profilaxiei specifice prin vaccinare.

Cu toate rezultatele spectaculoase, medicilor li s-au adus ulterior acuze severe pentru încălcarea eticii cercetării științifice (infectare deliberată, experimente fără con-simțământul informat, constrângere și auto-ritarism etc), a principiilor Codului Etic de la Nurenberg și a Declarației de la Helsinki.(v. Pellegrino, D.E., *Ann Intern Med* 1997, 127, 307-8)



“ Propunerea noastră de a expune un număr mic de copii nou-admiși în școala din Willowbrook la tulpini de virusuri hepatice a fost justificată după părerea noastră de următoarele argumente: 1) oricum ar fi fost expuși la aceleași tulpini de virusuri în condițiile naturale din instituției 2) urmau să fie internați într-o unitate specială, cu persoanelor corespunzătoare, unde ar fi fost protejați de expunerea la alte boli infecțioase care erau prevalente în instituție ...

Astfel, expunerea lor în secția pentru hepatite ar fi fost asociată cu un risc mai redus decât în cazul expunerii de tip instituțional, situație în care puteau apărea infecții multiple 3) era foarte probabil să prezinte infecții subclinice urmate de instalarea imunității față de un anumit tip de virus 4) numai copiii ai căror părinți și-au dat con-simțământul informat urmau să fie incluși”

[n.n. - în legătură cu acest argument trebuie menționat că școala și-a închis porțile pentru noi rezidenți, din motive de aglomerare, dar continuau să fie primiți copiii familiilor care acceptau includerea în lotul studiat]

regim dietetic); meteorismul și insuficiența pancreatică asociată (cărbone medicinal, fermenți pancreatici); insomnia (se folosesc cu prudență sedativele pentru a nu masca trecerea spre coma hepatică!); pruritul (aplicații externe de alcool mentolat, antihistaminice, colestiramina); intoleranța digestivă (dietă de cruțare, poțiuni antispastice, supliment caloric parenteral).

Tratamentul se suplimentează cu vitamine, în primul rând când există carențe anterioare (grup B, vit. C) sau fenomene hemoragipare (vit. K).

Substanțele lipotrope (ex. Mecopar, Metaspar) sunt indicate la persoane cu tare anterioare: steatoză hepatică, alcoolism, diabet, hepatite toxice, subnutriție.

Numeroasele medicamente hepatotrope și hepatoprotectoare (ex. Silimarină, Aspatofort, Esentiale, Trofopar, Esfogran, Catergen etc.) pot influența pozitiv evoluția unor bolnavi, dar în nici un caz nu asigură vindecarea sau sterilizarea organismului de virus. În general, se administrează excesiv și nejustificat.

Corticoterapia nu reprezintă un medicament curent în HACV. Deși are unele efecte pozitive (realizează un efect „cosmetic” prin scăderea bilirubinei, crește apetitul, ameliorează starea generală, manifestările alergice și unele teste biochimice), nu numai că nu vindecă hepatita, dar o poate chiar agrava. Este cazul hepatitei cu VHB, unde s-a constatat că administrarea de corticoizi accentuează replicarea virală, favorizează persistența anti-genemiei și cronicizarea infecției.

Utilitatea corticoizilor în formele fulminante (coma hepatică) este pusă sub semnul îndoielii de studii largi, care au dovedit că rata supraviețuirii este mai redusă la bolnavii care au primit cortizon comparativ cu bolnavii care au primit placebo.

În HACV, corticoizii ameliorează în primul rând moralul bolnavului și al medicului, dar practic nu au efect în vindecare, cel mai adesea fiind chiar dăunători pe termen lung.

Indicațiile cortizonului sunt limitate la: bolnavii cu colestază prelungită (cu beneficii reale doar pentru o minoritate de bolnavi); bolnavii cu hepatită acută non-B cu iminență de trecere în stadiul subacut cu persistența icterului, niveluri crescute de imunoglobuline și de transaminaze; în cazul fenomenelor alergice intense.

Unii autori consideră, de asemenea, utilă administrarea lor în momentul instalării semnelor de alarmă care preced hepatita fulminantă, mai ales când concentrația de protrombină scade sub 50%.

În formele colestatice se încearcă diferite mijloace terapeutice: administrarea de colagoge, drenaj biliar repetat, forțarea diurezei prin supliment de lichide, fenobarbital, corticosteroizi, infiltrații cu novocaină a simpaticului splahnolombar sau chiar neurectomie periarteriolară hepatică.

În forma fulminantă, cu posibilitățile terapeutice actuale, filosofia îngrijirii constă în susținerea energetică a necesităților bolnavilor până când se realizează o regenerare hepatică compatibilă cu viața. Se instituie măsuri de terapie standard:

1. Asigurarea aportului caloric, hidroelectrolitic și vitaminic; monitorizarea strictă a intrărilor și pierderilor de lichide pentru evitarea supraîncărcării și a riscului constituirii edemului cerebral sau pulmonar.

2. Reducerea producției de amine endogene prin evitarea încărcării proteice, golirea intestinului de resturi alimentare și floră microbiană replicativă (sulfat de magneziu). Eficiența administrării de antibiotice neresorbabile în vederea decontaminării intestinale este pusă sub semnul întrebării în prezent.

3. Menținerea glicemiei la un nivel normal (evitarea leziunilor cerebrale sau a convulsiilor hipoglicemice) - administrare de glucoză 10% iv, suplimentată la nevoie.

4. Combaterea edemului cerebral - manitol sol. 20% (0,3 -0,4g/kilocorp), repetat în orele următoare. Dexametazonul și hiperventilația sunt lipsite de valoare în cazul edemului cerebral din IHA (spre deosebire de cel din traumatismele craniene).

5. Combaterea fenomenelor hemoragipare, prin:

- evitarea puncțiilor arteriale, nursing blând, evitarea traumatismelor

- administrarea de masă trombocitară când trombocitele sunt $<50\ 000/\text{mm}^3$.

- administrare de plasmă proaspătă numai în prezența sângerărilor (risc de încărcare proteică; factorii de coagulare sunt rapid consumați, neavând efect pe termen lung)

- doze mici de vitamină K pentru a evita deficitul creat prin hipermetabolism; administrare de blocați ai receptorilor H₂ (ex. cimetidină, ranitidină) sau ai pompei hidrogen/potasiu (ex. omeprazol) pentru reducerea riscului hemoragiilor gastrice.

6. Controlul suprainfecțiilor: evitarea plasării de catetere iv inghinale; administrare de antibiotice adecvate numai în caz de infecție dovedită (administrarea preventivă este iluzorie); trebuie avută în vedere posibilitatea reală a apariției infecțiilor fungice la bolnavii cu septicemie anterioară, cu neutropenie la prezentare și la cei cu insuficiență renală.

7. Combaterea insuficienței renale- albumină hiposodată iv, hemodializă - dificil de realizat din cauza hipotensiunii, sindromului hemoragic și a riscului de agravare a edemului cerebral.

8. În insuficiența respiratorie: intubație, ventilație, oxigenoterapie.

Aplicate corect, aceste măsuri pot duce, într-un spital cu dotare medie, la recuperări din comă în 15-20% din cazuri.

În centrele specializate, bine dotate, sunt accesibile variate „măsuri eroice”: exsanguinotransfuzia, plasmafereza, hemodializă și hemofiltrare prin membrană de poliacrilonitril (sistemul de hemodializă Rhone-Poulenc), procedeu Total Body-Wash, circulație încrucișată prin ficat izolat ș.a. Extrem de sofisticate, riscante și costisitoare, aceste metode nu au crescut semnificativ procentul recuperărilor din insuficiența hepatică acută și sunt practic abandonate.

Transplantul hepatic poate scădea letalitatea imediată la 15%, cu 40-65% supraviețuitori la 5 ani, dar implică probleme legate de alegerea momentului transplantului, asigurarea donatorului la timpul oportun, existența posibilităților tehnice. Indicații: bolnavi cu hepatită fulminantă având vârsta <10 ani sau >40 de ani, cu concentrația de protrombină sub 10%, aflați în stadiul prodromal sau în cel de precomă, dar fără semne de suferință multiorganică.

Foștii bolnavi de HACV vor fi supravegheați activ



În general, există tendința de a face exces de medicație în HACV, când cei "doi R" sunt adesea suficienți:

Regim igieno-dietetic și Repaus



«Infecția acută cu VHC este îndeobște asimptomatică și în consecință este rareori întâlnită în practica de zi cu zi. Cu toate acestea, meta-analize ale studiilor publicate privind tratamentul cu interferon în infecția acută cu VHC pledează pentru eficiența acestuia. Se recomandă în general utilizarea de doze standard (e.g. 3 milioane u. INF alfa-2b x3/săptămână), timp de 3-6 luni, care, în comparație cu loturi netratate, cresc probabilitatea unor răspunsuri biochimice (ALT normal) și virusologice (ARN VHC nedetectabil)».

Emmet B. Keeffe, M.D.
ACP Medicine Online. 2002
www.acpmedicine.com



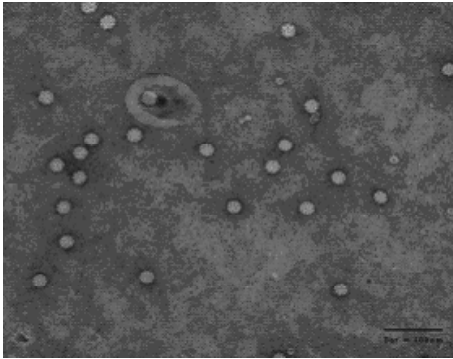
pune de-un chat!

Ai citit argumentele celor de la Willowbrook. Discută validitatea și soliditatea lor față de principiile eticii cercetării științifice.



TTV: Torquetenovirus

Încă o hepatită virală ?



F 10. 106 . Virus TT (TTV), familia Circoviridae, un virus ADN cu o diversitate genetică remarcabilă (5 genogrupuri, cel puțin 23 genotipuri și numeroase subgenotipuri), dar a cărui asociere cu hepatita acută rămâne controversată. (ME, Stanford Univ.edu)

“Tot mai numeroasele date acumulate sugerează că, deși este un rezident în ficat, virusul TT nu produce hepatită acută sau cronică, nici nu agravează evoluția altei infecții virale hepatice coexistente”

Nishizawa, T., Okamoto, H., Konishi, K. et al. - A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 241, 92

1. Johnson, R., Bergmark, B. - What are circoviruses? TT Virus *Humans and Viruses* Stanford University, 2005, www.stanford.edu
2. Abraham, P. - TT viruses: how much do we know? *Indian J Med Res* 2005, 122(1), 7-10.
3. Alter, H.J. - Hepatitis G Virus and TT Virus, în Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, 2006, Elsevier Inc, 1982-1989



weboteca OMS

www.who.int/health_topics/hepatitis/en/
www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/
www.who.int/csr/resources/publications/en/#hepatitis
www.who.int/ith/
chapter05_04.html#hepatitisa
www.who.int/wer/en

clinico-biologic în perioada de convalescență pentru depistarea precoce a recăderilor, a complicațiilor tardive și a sechelelor și pentru asigurarea unei intervenții medicale prompte.



· Conceptul de “hepatită acută virală” (HAcV) include mai multe entități nosologice distincte având ca agenți etiologici virusurile hepatitelor A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD, virusul delta), E (VHE), G (VHG), dar este posibil să existe și altele.

· Din puncte de vedere epidemiologic, bazat pe modul dominant de transmitere, aceste entități se grupează în HAcV cu transmitere enterală (hepatitele A și E) și HAcV cu transmitere parenterală (hepatitele B, C, D, G).

· Indiferent de etiologie, HAcV trec prin aceleași faze evolutive (boli infecțioase ciclice): incubatie, perioada preicterică, perioada icterică, perioada de declin, convalescența.

· Modalitățile de debut în HAcV sunt diferite, cel mai adesea existând un sindrom infecțios general (febra discretă, astenie, cefalee, mialgii) asociat unui sindrom digestiv nespecific (inapetență, grețuri, vărsături, pierderea gustului pentru fumat, discomfort abdominal, balonări, dureri în hipocondrul drept).

· Perioada de stare (“icterică”) a HAcV se caracterizează prin prezența unor sindroame clinice majore (citolitic, hepatoprov, de retenție biliară, de inflamație interstițială și de răspuns imun) adesea inegale ca intensitate, durată, semnificație și prognostic, dar care nu permit afirmarea unei etiologii anume.

· HAcV pot prezenta forme clinice variate: anicterice, icterice ușoare, comune, prelungite și severe (forma fulminantă).

· Diagnosticul etiologic curent al HAcV se bazează, în principal, pe evidențierea anticorpilor antivirali sau a unor componente structurale ale virionilor (antigene, ac. nucleici).

· Hepatitele virale enterale au o evoluție autolimitată, beingnă în majoritatea cazurilor, fără a croniciza vreodată sau a produce purtători cronici sănătoși.

În schimb, bolnavii cu hepatite acute virale parenterale cronicizează în procente importante, o parte dintre aceștia evoluând spre ciroză hepatică și carcinom hepatocelular.

· Orice caz de HAcV trebuie considerat potențial sever și, în primele 2-3 săptămâni, va fi supravegheat atent.

Neexistând tratamente specifice sau etiologice eficiente, managementul cazului de HAcV se bazează pe regimul igienodietetic, repaus fizic și psihic, susținerea funcțiilor hepatice și a regenerării hepatice, simptomatice și, în unele cazuri, patogenice. În formele fulminante, se instituie tratament intensiv complex și se apelează la transplant hepatic.

· Profilaxia se bazează pe măsuri generale de igienă individuală, alimentară, școlară și comunitară, sterilizarea instrumentarului medico-sanitar tăietor-întepător, controlul microbiologic al sângelui și a derivatelor, utilizarea prezervativului, administrarea de imunoglobuline standard sau hiperimune și vaccinare în cazul în care există produse biologice disponibile.



Evaluează-te

1. Hepatitele acute virale cu transmitere fecal-orală sunt :

a). HAeV tip A b). HAeV tip B c). HAeV tip C d). HAeV tip D e). HAeV tip E

2. Puneți de acord tipul de virus hepatitic (a-e) cu perioada de incubație (I-V) a hepatitei acute:

a). VHA b). VHB c). VHC d). VHD e). VHE;

I). 15-45 zile (media 25-30) II). 15-65 zile (media 25-40) III). 15-180 zile (media 40-60) IV). 14-70 zile (media 40-50) V). 45 -180 zile (media 60-90)

3. Hepatita HVA are perioada de incubație de: a). aproximativ 4 săptămâni b). 60-180 zile c). 90-120 zile d). 7 zile e). 1-3 zile

4. Următoarele afirmații sunt adevărate în cazul HVA:

a). prezintă o sursă de virus strict umană b). sursa de virus este reprezentată de bolnavii cu suferință cronică c). se transmite pe cale fecal-orală d). printre persoanele cele mai expuse îmbolnavirii se numără bătrâni e). vârful de morbiditate se situează în perioada ianuarie-aprilie

5. VHB se transmite:

a). digestiv b). sexual c). prin instrumente medicale și nemedicale contaminate d). prin sânge contaminat e). prin insecte hematofage

6. Concentrația de protrombină se modifică semnificativ în HAeV severă înaintea semnelor clinice cu:

a). 6 ore b). 12 ore c). 24 ore d). 36 ore e). 48 ore

7. Markerii serologici definitorii pentru diagnosticul de hepatită virală acută tip B sunt:

a). anticorpii anti-HBc de tip IgM b). anticorpii anti-HBc de tip IgG c). antigenul HBs d). ADN VHB e). ADN-polimeraza virală

8. Care dintre următorii anticorpi sunt considerați protectori față de reinfecția cu HBV:

a). Anti-HBe b). Anti-HBs c). Anti-HBc d). Anti-HBx e). Anti-HBc și anti-HBe

9. Serologic, infecția acută cu VHB se caracterizează prin:

a). Ag HBs(+), anti-HBs(+), IgG anti-HBc(+), Ag HBe(+), anti-HBe(-); b). Ag HBs(+), anti-HBs(-), IgM anti-HBc(+), Ag HBe(+), anti-HBe(-); c). Ag HBs(-), anti-HBs(+), IgM anti-HBc(+), Ag HBe(-), anti-HBe(+); d). Ag HBs(-), anti-HBs(+), IgG anti-HBc(+), Ag HBe(-), anti-HBe(-); e). Ag HBs(-), anti-HBs(-), IgG anti-HBc(+), AgHBe(-), anti-HBe(-).

10. Prezența în ser a Ag HBs, a IgM anti-HBc și a Ag HBe, la un pacient cu sindrom asteno-dispeptic hepato-biliari icteric recent și hepatocitoliză, semnifică:

a) infecție hepatitică acută b) infecție hepatitică cronică c) implicare etiologică a HBV d) infectivitate ridicată e) convalescență după infecția cu HBV

11. În legătură cu HAeV tip E sunt adevărate afirmațiile:

a). VHE se transmite enteral b). se transmite prin sânge contaminat c). cazurile apar după consum de apă contaminată d). evoluează adesea spre cronicizare e). rata de mortalitate este mai mare la gravide

12. Între manifestările clinice extrahepatice mediate prin mecanisme imunologice umorale, ce pot apare în infecția cu virusuri hepatitice, se numără:



Hepatite virale non-alfabetice

Rareori întâlnite la gazele cu apărare indemnă, aceste hepatite sunt produse de virusuri responsabile de infecții sistemice cu atingere cvasi-constantă a ficatului (virusul Epstein Barr, v. febrei galbene, v. Ebola, v. Marburg, v. febrei de Lassa), de virusuri responsabile de diverse suferințe cu atingere hepatică în situația infectării prenatale sau perinatale și în infecțiile adultului cu apărare deficitară (v. herpes simplex, citomegalovirus, v. rubeolic) sau de virusuri responsabile de episoade moderate, autolimitate de hepatocitoliză (adenovirus, v. gripal, enterovirusuri, v. urlian, v. rujeolic).
Extinderea transplantului de organe și creșterea numerică a stărilor de imunodepresie dobândită sau indusă terapeutic au reaprins interesul pentru acest tip de hepatite, mai ales cele cu VEB, CMV și VHS, alfel benigne pentru gazda imunocompetentă.



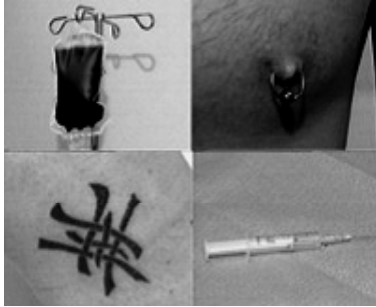
Marc Bourlière -
Les hépatites virales non
alphabétiques POST'U
2004,
www.fmcgastro.org/



Adhami, T., Levinthal, G. - Hepatitis A, Hepatitis D, Hepatitis E, Hepatitis G - în Cleveland Clinic, Disease Management Project, 2002, www.clevelandclinicmeded.com
Curry, P.M., Chopra, S. - Acute Viral Hepatitis, În Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005, Churchill Livingstone, 1426-41
Ganem, D., Prince, A.M. - Hepatitis B virus infection— natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004, 350, 1118-29; *erata* 2004, 351, 351.
Lai, C.L., Ratzliff, V., Yuen, M.F., Poyndar, T. - Viral hepatitis B *Lancet.* 2003, 362, 2089-94
Lavanchy, D. - Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures *J Viral Hepa.* 2004, 11, 97-107
Nair, S., Perrillo, R.P. - Hepatitis B and D. În: Ed Zakim, D., Boyer, T.D. (eds.) *Hepatology: A textbook of Liver Diseases.* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003, 959-1017
O'Shea, R. S. - Hepatitis B, în Cleveland Clinic, Disease Management Project, 2005, www.clevelandclinicmeded.com
O'Shea, R. S. - Hepatitis C, în Cleveland Clinic, Disease Management Project, 2004, www.clevelandclinicmeded.com



ABC-ul prevenției hepatitelor virale...



... cu prevenția, lucrurile sunt foarte clare, cel puțin în teorie...

Problema este dacă ne vor ajunge oare literele alfabetului pentru câte virusuri hepatice se vor mai descoperi !?

Rezultate: ☺ ☹ ☹

a). artralгии b). erupții cutanate c). glomerulonefrita membranoasă d). poliarterita nodoasă e). sângerările cutaneomucoase

13. Produse provenite de la un pacient cu infecție cu VHB, cu importanță epidemiologică în transmiterea virusului sunt:

a). materiile fecale b). urina c). saliva d). sângele e). sperma

14. Instalarea formei fulminante într-o hepatită acută virală este precedată de o serie de manifestări care capătă valoare de semne de alarmă și care pot fi reprezentate de:

a). menținerea și accentuarea simptomatologiei dispeptice din perioada prodromală b). semne neuropsihice c). manifestări hemoragipare d). scăderea bruscă a dimensiunilor ficatului e). splenomegalia

15. Un pacient cu următorul profil serologic: AgHBs(+), IgM anti-HBc(+), AgHD(+), IgM anti-HD(+), prezintă:

a). coinfecție HVB și HVD b). suprainfecție HVB și HVD c). infecție cronică HVB mutant d). infecție acută HVB și HCV e). infecție acută HVD și HCV

16. Următoarele afirmații sunt adevărate cu privire la infecția dublă cu VHB și VHD, cu excepția:

a). coinfecția HVB-HVD evoluează mai sever decât infecția acută VHB, dar prezintă un risc scăzut de cronicizare b). coinfecția HVB-HVD evoluează mai sever decât infecția acută VHB și prezintă un risc crescut de cronicizare c). suprainfecția HVD-HVB accelerează evoluția spre ciroză a unei hepatite cronice B d). suprainfecția HVD-HVB crește riscul de infecție cronică VHD e). suprainfecția HVD-HVB nu influențează evoluția naturală a infecției VHB.

17. Atitudinea terapeutică în fața unei hepatite acute virale, formă fulminantă, implică:

a). corticoterapie b). combaterea insuficiențelor de organ și menținerea homeostaziilor c). combaterea fenomenelor hemoragipare (administrare de plasmă, masă trombocitară, vitamina K) d). manitol pentru combaterea edemului cerebral e). reducerea producției de amine endogene prin evitarea încărcării proteice și administrarea de sulfat de magneziu

18. Legat de HACV tip C sunt adevărate afirmațiile: a). VHC se transmite pe cale enterală b). este principala hepatită a consumatorilor de droguri i.v. c). realizează frecvent forme anicterice / asimptomatice d). cronicizează rar e). poate fi prevenită prin vaccinare.

19. Următoarele afirmații sunt adevărate în privința hepatitei delta:

a). VHD necesită prezența VHB pentru realizarea infecției b). transmiterea VHD este similară VHB c). există două forme: coinfecție și suprainfecție d). indiferent de forma clinică, hepatita se vindecă într-un interval de 2-3 săptămâni e). vaccinarea antihepatită B protejează indirect și față de hepatita delta

20. Ig standard sunt eficiente în profilaxia HACV :

a). tip A b). tip B c). tip C d). tip D e). tip E

21. Ig specifice sunt eficiente în profilaxia HACV :

a). tip A b). tip B c). tip C d). tip D e). tip E

22. Pot fi prevenite prin vaccinare HACV:

a). tip A b). tip B c). tip C d). tip D e). tip E



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie :

- să explice principalele neuroinfecții în context anatomo-funcțional și etiopatogenic, precum și diversele forme de exprimare clinico-evolutivă;
- să recunoască și să descrie marile sindroame neuroinfecțioase: meningian, encefalitic, mielitic;
- să prezinte principalele infecții ale sistemului nervos central și periferic (meningite acute și cronice, encefalite, rabia, tetanos, poliomielita) sub aspect etiopatogenic, clinic, diagnostic, precum și principiile de tratament și profilaxie.

Aspecte generale

Patologia infecțioasă a sistemului nervos trebuie înțeleasă în contextul particularităților anatomo-funcționale, a interrelațiilor acestora cu etiopatogenia și diversele forme de exprimare clinico-evolutivă a suferințelor.

Corelații anatomo-clinice

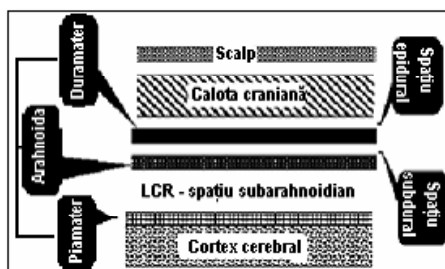
În exterior, SNC este protejat de o *structură osoasă rigidă*, cutia craniană și coloana vertebrală, care limitează eventualele expansiuni sau deplasări ale acestuia în cadrul diverselor procese patologice, cu dezvoltarea de compresii asupra substanței nobile.

În interiorul acestei structuri osoase, SNC este suspendat în *lichidul cefalorahidian* (LCR), care se găsește atât în interiorul lui (*sistemul ventricular și canalul ependimar*), cât și în exterior (*spațiul subarahnoidian*), cele două sisteme comunicând între ele și funcționând pe principiul vaselor comunicante (aspect important pentru înțelegerea dispersării variațiilor de presiune).

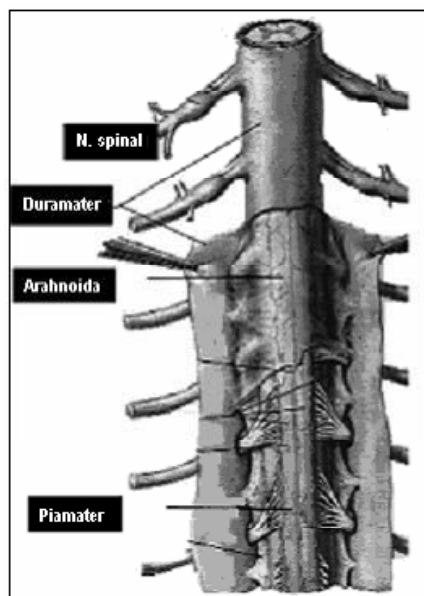
SNC este învelit de trei membrane: *pia mater* și *arahnoida*, care alcătuiesc împreună leptomeningele, și *dura mater* (pahimeningele). Între pia mater și arahnoida se formează un spațiu care înconjoară creierul și măduva, și comunică cu ventriculii: *spațiul subarahnoidian*. (v. F 11.1., 11.2.) O infecție la nivelul acestui spațiu se răspândește peste tot în jurul SNC și poate ajunge și în ventriculii cerebrali determinând *ventriculita*.

Infecțiile spațiului subarahnoidian pot conduce la creșterea considerabilă a *presiunii intracraniane* (PIC), care se transmite în întreg spațiul subarahnoidian și astfel pericolul decompresiunii importante și a producerii herniei cerebrale (ex. prin puncție lombară, PL) este minim.

Dura mater și arahnoida sunt legate în doar câteva locuri, astfel că un proces infecțios subdural se poate extinde la întreaga emisferă cerebrală formând *empiemul subdural*. În schimb, infecțiile epidurale, datorită legăturilor strânse dintre dura și periost, rămân localizate (*abces epidural*). Atât empiemul



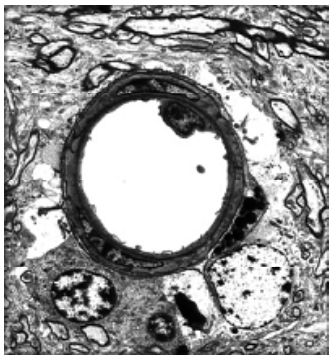
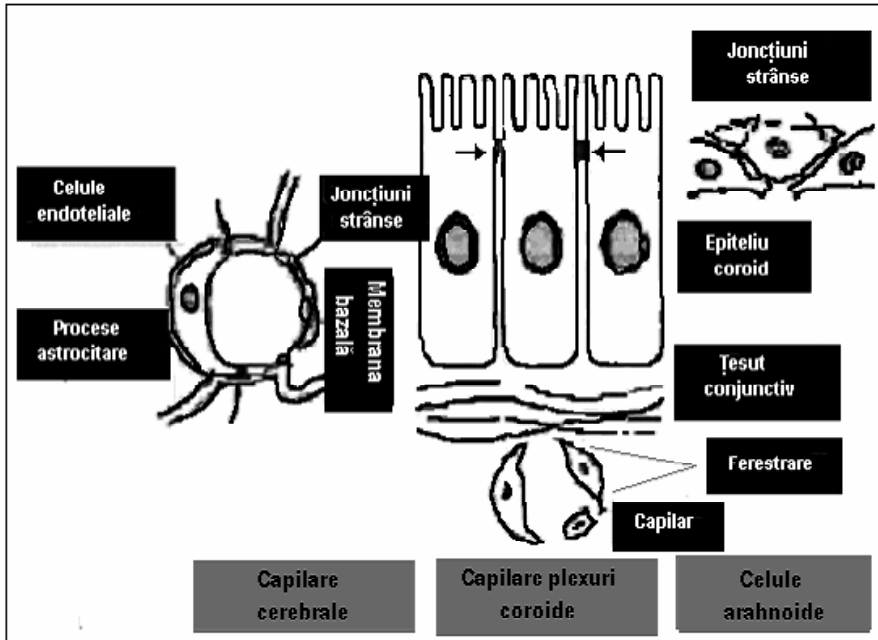
F 11.1. Reprezentare schematică a învelișurilor sistemului nervos central și a spațiilor corespunzătoare.



F 11.2. Învelișurile meningeale la nivelul măduvei spinării

subdural, cât și abcesul epidural se comportă ca procese înlocuitoare de spațiu cu creșteri ale PIC și pericolul herniei după puncții subarahnoidiene. Creierul este așezat pe reperele

F 11. 3 Bariera hemato- encefalică - reprezentare schematică (BHE)



F 11. 4. Bariera hematoencefalică – capilare cerebrale înconjurate de procese astrocitare (CDC)

osoase ale foselor craniene, învecinate cu structuri care pot constitui punctul de plecare a unor procese infecțioase cerebrale.

Astfel, fosa anterioară constituie acoperișul sinusurilor frontal și etmoidal, infecțiile acestora fiind la originea unor abcese epidurale, empieme subdurale sau abcese ale lobului frontal. Șaua turcească este localizată în fosa medie, deasupra sinusului sfenoidal. Infecții ale sinusului sfenoidal produc nevrite ale mușchilor oculari, nevrite optice, tromboflebite de sinus cavernos.

Infecții ale urechii medii sau mastoidei se pot extinde în fosa medie, la lobul temporal sau în fosa posterioară, spre cerebel.

Nervii cranieni, care părăsesc SNC pe la baza craniului, unde se localizează de predilecție meningitele cronice (tuberculoza, criptococoză), sunt frecvent afectați în cursul acestor suferințe.

Spre deosebire de dura mater cerebrală, începând de la *foramen magnum*, dura spinală este separată de arahnoidă printr-un strat de grosime, care opune puțină rezistență la răspândirea longitudinală a infecției. Astfel, atât empiemul subdural, cât și abcesul epidural se extind de-a lungul mai multor vertebre.

Vascularizația cerebrală are unele particularități cu implicații în apariția și evoluția infecțiilor la acest nivel. Creierul este irigat de cele două carotide interne și două artere bazilare, care se unesc și formează artera vertebro-bazilară. Sistemul vertebro-bazilar irigă măduva rostrală, baza creierului și cerebelul, înainte de a forma artera cerebrală posterioară.

Cea mai mare cantitate de sânge a creierului este asigurată de artera cerebrală mijlocie și, de aceea, cele mai frecvente embolii septice se întâlnesc la nivelul ramurilor acesteia.

Deși există o circulație colaterală bogată, există și zone cu circulație de tip *terminal*, inclusiv în substanța albă, mai expuse la tulburări ischemice, cu posibilitatea formării de abcese în zonele devitalizate.

Capilarele creierului și măduvei nu au fenestrații ale joncțiunilor intercelulare ale endoteliului, fapt ce le conferă o oarecare impermeabilitate și explică selectivitatea în pătrunderea antibioticelor în SNC.

Sistemul venos intracranian este format din : venele superficiale, sistemul venos profund și sinusurile venoase. Venele intracraniene și sinusurile venoase sunt lipsite de valve, permițând inversarea fluxului sanguin în condițiile unor tulburări hemodinamice. Datorită unui sistem extins de anastomoze, tromboza venelor corticale sau ocluzia unui sinus venos se poate însoți de semne clinice minime sau poate rămâne mult timp asimptomatică.

Sinusurile venoase drenează nu numai sângele venos, dar și LCR-ul prin *vilii arahnoidieni*, cei mai mulți fiind localizați în sinusul sagital.

Meningele, vasele de sânge, plexurile coroide și procesele arahnoidice formează a barieră structurală și funcțională între sânge și LCR (*bariera hemato-encefalică*, BHE - v. F 11. 3 și 4), care controlează penetrația microbilor, a unor toxine, hormoni și medicamente.

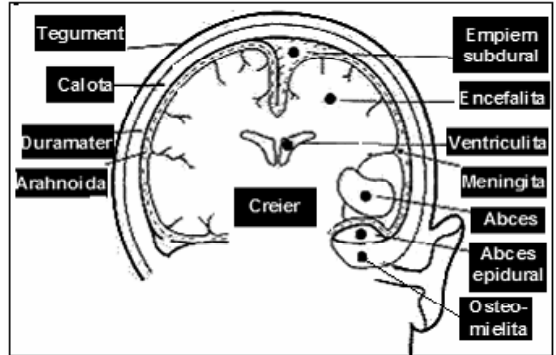
Distrucția BHE prin inflamație permite difuziunea proteinelor și celulelor din circulație în LCR, implicat un răspuns imunologic mai eficient și o penetranță crescută a unor antibiotice (ex. penicilina).

SNC este lipsit de vase limfatice, limfocitele migrând din și în circulația sanguină.

Vasele SNC sunt calea de acces cea mai frecventă pentru infecții. Vasele pot complica o infecție prin adăugarea unei ischemii sau hemoragii. Arterele se pot ocluziona prin emboli ducând la ischemii cu evoluție spre infarct (în zonele mai puțin protejate de circulația colaterală). Tromboza arterială se poate produce dacă peretele vascular este prins de procesul inflamator meningean, cum se întâmplă în *meningitele tuberculoase*.

Alteori, microorganismul se multiplică în endoteliul vascular, cum este cazul unor rickettsii, ducând la tromboza micilor vase.

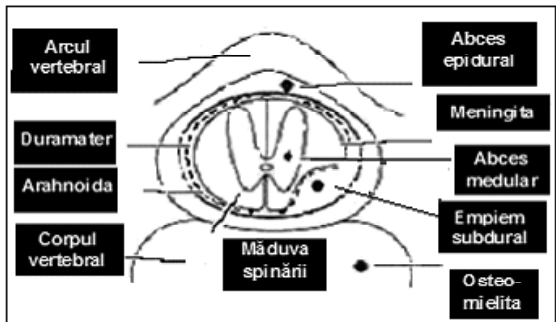
Circulația spinală este mai puțin implicată în patologia infecțioasă medulară, cu excepția empiemelor subdurale și a abceselor epidurale.



F 11. 5 -Corelații între structurile anatomice cerebrale și infecții

Aspecte generale de etio-patogenie

Infecțiile sistemului nervos sunt produse de o mare varietate de microbi: bacterii, virusuri, prioni, micoplasme, chlamidii, rickettsii, fungi, protozoare (v. T 11. 1.).



F 11. 6. Corelații între structurile anatomice medulare și infecții

(apud Butler, I.J, Johnson, R.T: Central nervous system infections. *Pediatr Clin N Am* 1974, 21, 650)

Cele mai multe infecții se propagă pe cale hematogenă de la focare extracraniene sau de la tromboze ale venelor intracraniene. Căile posibile de acces sunt plexurile coroide, vasele care irigă meningele și parenchimul cerebral. Meningita tuberculoasă are la origine un granulom subependimar sau submeningeal. Infecțiile epidurale sau subdurale sunt secundare răspândirii venoase sau, mai rar, ostemielitelor de vecinătate. Abcesele cerebrale pot fi de origine arterială sau venoasă.

VIRUSURI			
Microorganism	Clinic	Microorganism	Clinic
Virusuri ADN			
V. herpes simplex	Encefalită, meningită	V. rabic	Encefalită
Citomegalovirus	Encefalită, meningită	Enterovirusuri (polio, coxsackie, echo)	Mielită, mielopatie, meningită
V. varicella-zoster	Encefalită, meningită	HIV	Encefalită
Virusul JC	LMP	HTLV	Mielită, mielopatie
Virusuri ARN			
Buniavirusuri (grup California)	Encefalită	V. urlian	Encefalită
Flavivirusuri (WNV; StLEV ș.a)	Encefalită	V. rujeolic	Encefalită
Togavirusuri (EEE, WEE, VEE)	Encefalită	V. coriomeningitei limfocitare	Meningită
BACTERII, CHLAMIDII, RICKETTSII			
Microorganism	Clinic	Microorganism	Clinic
<i>E. coli</i>	Meningită neonatală	<i>C. psittaci</i>	Encefalită
<i>S. agalactiae</i>	Meningită neonatală	<i>R. prowazekii</i>	Meningoencefalită
<i>L. monocytogenes</i>	Meningită neonatală, adult	<i>B. burgdorferi</i>	Meningoencefalită
<i>H. influenzae</i>	Meningită (copil, adult)	<i>T. pallidum</i>	Neurosifilis
<i>S. pneumoniae</i>	Meningită (copil, adult)	<i>M. tuberculosis</i>	Meningită
<i>S. aureus</i>	Meningită (copil, adult)		
FUNGI			
Microorganism	Clinic	PARAZIȚI	Clinic
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningită (Px cu SIDA)	<i>Trichinella spiralis</i>	Meningoencefalită
Zigomicoze (ex. <i>Rhizopus</i>)	Zigomicoza rinocerebrală	<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalită
<i>Coccidioides immitis</i>	Meningită	<i>Taenia solium</i>	Cisticercoza cerebrală

LMP= leucoencefalopatie multifocală progresivă, WNV= virus West Nile, StLV= virusul encefalitei St. Louis, EEE, WEE, VEE = virusurile encefalitelor ecvine de est, de vest, venezueleană, HIV= virusul imunodeficienței umane, HTLV= virusul leucemiei umane cu celule T

T 11.1. Infecțiile SNC - corelații etio-clinice

Limfaticile din interiorul spațiului epidural vertebral formează o cale pe care infecțiile retrofaringiene, ale mediastinului posterior sau ale spațiului retroperitoneal pot produce *abcese epidurale spinale*.

Există microorganisme cu o capacitate crescută de a produce infecții ale SNC. În cazul unora (streptococii din grupul B, meningococii), acest lucru se datorește adevizinelor, proteazelor IgA și capsulei polizaharidice, care favorizează colonizarea mucoasă inițială și conferă rezistență la fagocitoză.

Virusurile se pot multiplica în celulele Schwann din jurul nervilor sau pot ascensiona în interiorul nervilor. În clinică, astfel de situații se întâlnesc în infecțiile cu virus herpes zoster și în rabie.

Infecțiile pot interesa structuri ale SNC cu funcții diferite. Specificitatea aceasta poate fi văzută în *poliomielită*, unde infecția neuronilor motori din măduvă produce paralizie flască, în *rabie*, unde infecția este inițial la nivelul nervilor sau în *encefalita cu virus herpetic*, care interesează lobii temporali.

Infecțiile focalizate se prezintă ca *abcese cerebrale* sau *infecții granulomatoase*, cum sunt tuberculoza, infecțiile fungice ș.a.

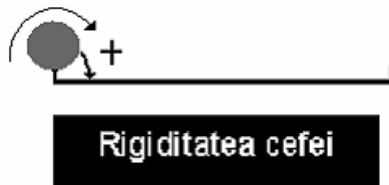
Infecțiile bacteriene acute ale SNC induc un *răspuns inflamator* cu polimorfonucleare. Infecțiile subacute sau cronice, cum sunt cele provocate de *M. tuberculosis*, fungi sau virusuri, induc un infiltrat dominat de limfocite, deși în țesuturile distruse

sunt prezente și polimorfonucleare. În aceste infecții se întâlnesc și plasmocite responsabile de răspunsul umoral local. Răspunsul inflamator în interiorul creierului sau măduvei diferă de alte organe în sensul că este mai puțin intens și include infiltrat cu celule microgliale și proliferarea astrocitelor. Deși abcesul cerebral se produce asemănător cu cel din alte organe, încapsularea nu se produce prin fibroză ci printr-un proces lent de *glioză*.

Modalitățile prin care se produc infecțiile SNC sunt variate:

- Localizări nervoase în timpul viremiei;
- Determinări în cadrul diseminării hematogene a bacteriilor;
- Extindere prin contiguitate de la un focar infecțios intracranian;
- Penetrare microbiană la nivelul unui defect al durei mater;
- Pasaj microbian prin lama cribriformă (rar);
- Diseminare microbiană de-a lungul nervilor (rară).

F 11.7. Semne de iritație meningiană



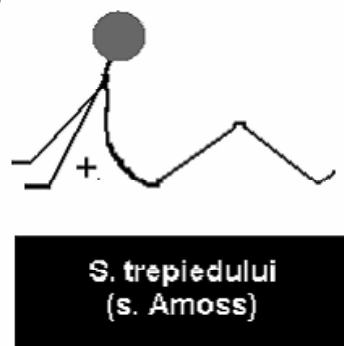
T 11.2. - Modificări LCR în infecțiile SNC

Para-metrii LCR	Normal	Tip de infecție						
		Virală	Meningiană Bacteriană	TB	Parenchimatosa Encefalită virală	Abces cerebral	Parameningiană Epidural	Subdural
Aspect	Limpede	Limpede, opalescent	Purulent	Limpede, opalescent	Limpede	Limpede	Limpede	
Presiune (mm apă)	<180	↑	↑	↑	↑	N ↑		
Celule (/mm ³)	< 5	Zeci-sute	Mii	Zeci-sute	< 100	< 100	< 100	< 100
Tip celule	Limfocite	Limfocite polimorfe	PMN	Limfocite mici	Limfocite	PMN, Limfocite	PMN, Limfocite	PMN, Limfocite
Proteine (mg%)	<45	↑	↑↑/↑↑↑	↑↑↑	N/↑↑	↑↑/↑↑↑	↑	
Glucoză	50 -75 % din glicemie	N	↓/↓↓	↓	N	N↓	N	N
Cloruri (mg%)	700-740	N	N	↓/↓↓	N	N	N	N
Culturi	Negative	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)

Spectrul manifestărilor clinice ale infecțiilor SNC poate lua o mare varietate de forme (v. F 11. 5, F 11.6.), de la meningite virale benigne la meningite bacteriene rapid fatale și la deteriorări nervoase lent progresive produse de micobacterii, fungi sau virusuri lent progresive. Infecțiile sistemului nervos pot realiza din punct de vedere anatomo-clinic:

- Encefalită - inflamația acută sau cronică a parenchimului cerebral;
- Meningită - inflamația acută sau cronică a spațiului subarahnoidian cu semne de iritație meningiană;
- Mielită - inflamația măduvei spinării;
- Radiculită - inflamația rădăcinilor nervilor dorsali;
- Abces cerebral - proces supurativ focal al parenchimului cerebral;
- Abces epidural - colecție purulentă focală în afara durei mater;
- Abces epidural spinal - infecție focală a spațiului epidural paraspinal;

F 11.8. Semne de iritație meningiană





File de istorie



Józef Brudzinski

1874–1917

Medic polonez, pediatru, neurolog, cu realizări științifice remarcabile despre flora bacteriană intestinală, reflexe, profilaxia bolilor infecțioase și sistemul spitalicesc pediatric.

În meningite, mai multe semne de iritație meningeană îi poartă numele (s. B~ I al cefei, s. B~ II al membrului contralateral, s. B~ al simfizei pubiene, fenomenul B~ al obrazului).

Rector al Universității din Varșovia (1915-1917).

Articole originale

Brudziński, J. - Über neue Symptome von Gehirnhautentzündung und Reizung bei Kindern, insbesondere bei tuberkulösen *Berliner klinische Wochenschrift* 1916, 53, 686-90

Brudziński, J. - Un signe nouveau sur les membres inférieurs dans les méningites chez les enfants (signe de la nuque) *Archives de médecine des enfants*, Paris 1909, 12, 745- 52

Brudziński, J. - Über die kontralateralen Reflexe an den unteren Extremitäten bei Kindern *Wiener klinische Wochenschrift* 1908, 8, 255-61

Brudziński, J. - Über neue Symptome von Gehirnhautentzündung und -reizung bei Kindern, insbesondere bei tuberkulösen *Berliner klinische Wochenschrift* 1916, 53, 686-90



În ce constau semnele Brudzinski al obrazului, respectiv al simfizei ?

(răspuns la pg.11.14)

•Empiem subdural - colecție purulentă între dura mater și arahnoidă.

Procesul inflamator poate cuprinde mai multe structuri ale SNC, infecția manifestându-se ca meningo-encefalită, encefalomielită, encefalomielo-poliradiculonevrită.

Lichidul cefalorahidian prezintă variate modificări în cursul infecțiilor sistemului nervos, evaluarea sa servind demersului diagnostic, deciziei terapeutice, monitorizării tratamentului și evoluției bolii.

Principalele caracteristici ale LCR în diverse suferințe infecțioase ale SNC sunt prezentate în T 11.2.

Vindecarea infecțiilor SNC se produce prin intervenția *imunității umorale specifice* (anticorpi), *imunității celulare* și a *complementului*.

Prezența *anticorpilor* în SNC sau LCR indică difuziunea lor prin bariera hemato-cerebrală patologică sau sinteza lor de către celulele imunocompetente migrate în parenchim sau LCR. Anticorpii produși în interiorul SNC sunt oligoclonali, sugerând că limfocitele B responsabile de sinteza lor sunt în număr mic. Originea anticorpilor, locală sau prin difuziune, poate fi dedusă prin compararea raportului LCR: sânge a acestora cu același raport a unor anticorpi improbabil implicați în infecția acută a SNC (*indexul anticorpilor*). Dacă valoarea indexului >2, se poate afirma că este vorba de o producție locală.

Detectarea intratecală a anticorpilor este utilă în diagnosticarea unor boli (b.Lyme, encefalita rujeolică).

În unele cazuri se pot dezvolta anticorpi și împotriva proteinelor mielinei periferice, ducând la *demielinizare* cu paralizii ascendente (sindromul Guillain-Barre). Răspunsul față de mielina centrală induce o reacție inflamatorie perivasculară și *demielinizări multifocale* ale creierului, măduvei, nervilor. În cazuri grave, se produc necroză și demielinizări ale substanței albe.

Imunitatea mediată celular intervine în apărarea față de infecțiile fungice sau cu germeni intracelulari, cum sunt virusurile, *M. tuberculosis*, *L. monocytogenes*, *T. gondii*. Când imunitatea celulară este deficitară, aceste microorganisme pot invada SNC și induc infecții grave în pofida unui răspuns imoral energetic.

Complementul are multiple funcții în apărare, printre care liza microorganismelor sau a celulelor care exprimă pe suprafața lor antigene microbiene. Deficitul, congenital sau dobândit, de C5-C8 predispozează la infecții repetate cu meningococ.

Meningite

Aspecte generale

Meningitele sunt inflamații acute sau cronice ale spațiului subarahnoidian, cel mai frecvent de cauză infecțioasă, mai rar neinfecțioasă (tumorală, hematologică, toxice etc), caracterizate clinic prin triada clasică febră, cefalee și meningism, la care se adaugă modificări ale lichidului cefalorahidian (LCR).

Meningitele constituie amenințări redutabile pentru viața, personalitatea și capacitatea funcțională a bolnavului, fiind adevărate urgențe medicale.

Clasificare - Se disting:

a). După modul de producere a infecției:

-*meningite primare* - în cazul localizării inițiale și unice a agentului etiologic la nivelul meningelui;

-*meningite secundare* - localizarea meningeală a microorganismului survine în contextul unei boli infecțioase (ex. septicemie).

b). După evoluția clinică:

-*meningite acute* - simptomatologia se dezvoltă rapid (ore-zile);

-*meningite cronice* - simptomatologia inflamației meningeale cu pleiocitoză în LCR se menține peste 4 săptămâni.

c). După contextul apariției:

-*meningite dobândite în comunitate*;

-*meningite nozocomiale*.

Meningitele se mai pot clasifica după etiologie, aspectul LCR, vârstă, starea imunitară a pacientului ș.a. (v. vale), toate cu implicații practice în management.

Etiologie

Meningitele sunt produse de o largă varietate de microbi: virusuri, bacterii, fungi, paraziți.

La gazda imunocompetentă, unii agenți etiologici sunt mai frecvent întâlniți la anumite vârste, corelația celor doi parametri permițând luarea unor decizii terapeutice raționale (v. T. 11.3.).

< 1 lună	1 lună - 5 ani	6 - 59 ani	> 60 ani
Bacili Gram-negativi	Enterovirusuri	Enterovirusuri	<i>S. pneumoniae</i>
Streptococi grup B	<i>N. meningitidis</i>	<i>N. meningitidis</i>	Bacili Gram-negativi
<i>Listeria</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Listeria</i>
Herpesvirus simplex	<i>H. influenzae</i>	Herpesvirus simplex	

La **gazdele cu apărare modificată** etiologia se corelează cu tipul deficitului imunitar:

- deficiențe de complement și de producție de anticorpi:

S. pneumoniae, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, enterovirusuri

- deficiențe de imunitate celulară: *Cryptococcus*

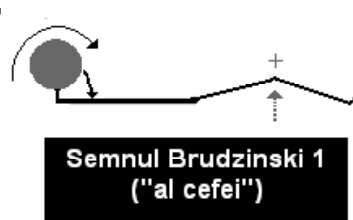
neoformans, *Listeria*, HIV.

Elemente de patogenie

În cazul meningitelor bacteriene, evenimentele patogenice se desfășoară secvențial: colonizarea nasofaringiană, invazia în circulația sistemică, penetrarea BHE, multiplicarea în LCR. În meningitele virale afectarea meningeală este probabil secundară diseminării hematogene dintr-un focar primar de infecție.

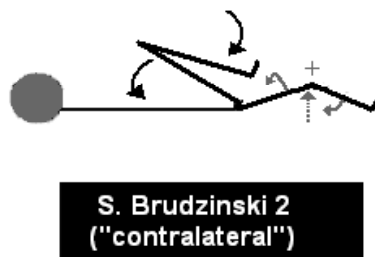
Meningite bacteriene (v. F 11.11.) Aderarea bacteriilor la epiteliul naso-faringian este urmată de traversarea învelișului de celule epiteliale și invadarea vaselor mici subepiteliale, de unde ajung în circulația sistemică, supraviețuind mecanismelor de apărare (anticorpi circulanți, bactericidă mediată de complement, fagocitoză), grație proprietăților capsulei. SNC poate

F 11.9. Semne de iritație meningiană



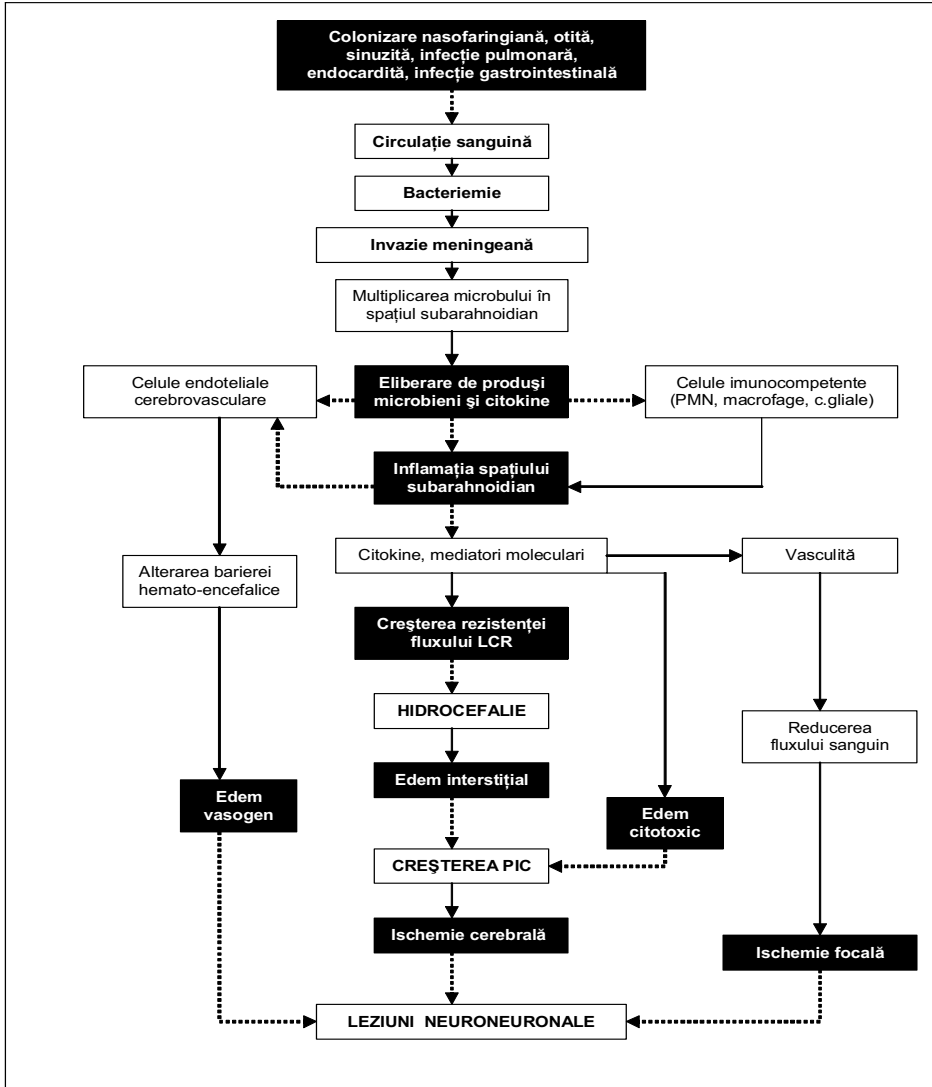
T 11.3. Etiologia frecventă a meningitelor în funcție de vârstă (gazde imunocompetente)

F 11.10. Semne de iritație meningiană



fi invadat și prin contiguitate din focare infecțioase de vecinătate (otite, mastoidite, sinuzite), via fistule LCR sau iatrogen (neurochirurgie, anestezie spinală).

Concentrațiile reduse de imunoglobuline și complement în LCR reduc opsonizarea microbilor și permit multiplicarea rapidă la acest nivel. Se eliberează diverși produși bacterieni (e.g. fragmente de perete celular, LPS) care declanșează răspunsul inflamator în spațiul subarahnoidian prin producția



F 11.11. - Patogenia meningitelor bacteriene

și eliberarea de citokine inflamatorii (IL-, IL-6, IL-8, TNF-alfa), recrutarea de PMN în LCR, supraglarea moleculelor de aderență în celulele endoteliale vasculare cerebrale. Inflamația granulocitară este responsabilă primară pentru modificările fiziopatologice în LCR.

În același timp se produce o creștere a permeabilității BHE, ceea ce permite ca o serie de molecule din sânge să pătrundă în LCR și contribuie la apariția edemului cerebral.

Edemul cerebral are o triplă origine (vasogen, citotoxic, interstițial) și conduce la creșterea PIC.

Fluxul sanguin cerebral, după o creștere inițială, se reduce (global

sau focal), ischemia contribuind la apariția leziunilor cerebrale. Se adaugă efectele directe neurotoxice ale mediatorilor inflamației și produșilor PMN.

Meningite virale - modificările patologice și natura răspunsului inflamator sunt legate de conținutul celular al LCR, în principal limfocite T. Limfocitele B sunt probabil implicate și ele, în LCR detectându-se anticorpi specifici virali în concentrații superioare celor din ser. Aceștia ar putea însă proveni în totalitate din ser secundar pierderii integrității barierei hemato-encefalice.

Manifestări clinice generale

Semnele subiective sunt cefaleea difuză, intensă, însoțită de vărsături de tip central (în jet, spontane). Fotofobia este mai puțin constantă și poate apare în diverse situații neinfecțioase (migrenă, cefalee hipertensivă, ș.a.).

Semne obiective (v. F 11.7.,11.8.,11.9.,11.10., 11.12.)

Poziția în cocoș de pușcă - este adesea evidentă la primul contact vizual cu bolnavul.

Redoare de ceață - se controlează prin apucarea occipitalului pacientului cu ambele mâini, răsucirea blândă a capului într-o parte și alta (produce un discomfort moderat), urmată de încercarea de flectare a coloanei cervicale pe torace, examenul observând faciesul bolnavului (grimase de durere) și rezistența la flectare.

Semnele Kernig : 1 - bolnavul nu poate ține gamba în extensie când este în poziția șezând și își flectează genunchii; 2 - în poziția culcat, membrele inferioare nu pot fi ținute în extensie când se flectează pe bazin (manevra este posibilă doar cu flectarea genunchilor).

Semnele Brudzinski: 1 - mișcarea de flexie a coloanei cervicale pe toracele anterior este acompaniată de mișcări de flexie ale genunchilor ; 2 - flexia gabei pe coapsă și a coapsei pe abdomen la un membru inferior este însoțită de mișcări asemănătoare ale extremității inferioare contralaterale (B. contralateral).

Semnul trepidului - bolnavul nu poate sta în șezut decât sprijinit posterior în membrele superioare.

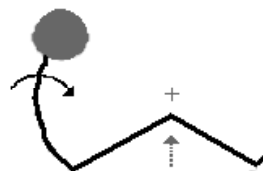
Semnul sărutului - bolnavul nu-și poate atinge cu bărbia genunchii aflați în extensie (este util la bolnavii tineri, nu și la persoanele cu rigidități ale coloanei vertebrale de diverse etiologii).

Semnul Uchiyara-Tsakagoshi (semnul smuciturii laterale, jolt sign): pacientul ce prezintă cefalee este invitat să-și rotească rapid capul în lateral stânga-dreapta cu o frecvență de 2-3 mișcări/secundă (F 11.15.); accentuarea cefaleei este înalt sugestivă pentru prezența pleiocitozei la nivelul LCR.

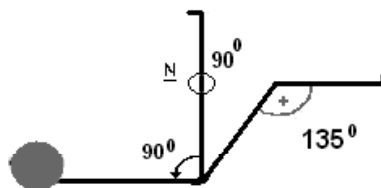
La **sugar și la copilul mic** semnele clasice de iritație meningeană pot fi mai greu evidențiate, iar febra poate lipsi. Atrag atenția asupra meningitei: tipătul continuu, tulburările de alimentație, vărsăturile repetate, tulburările respiratorii (fără substrat pulmonar), letargia, plafonarea ochilor, convulsiile, opistotonusul, *bombarea fontanelei* (tardiv)

Semnul Lesage - al "resortului" (la sugar/copilul mic): pacientul, în brațele mamei, stă cu picioarele flectate; încercarea de extindere a membrelor inferioare determină retracția acestora

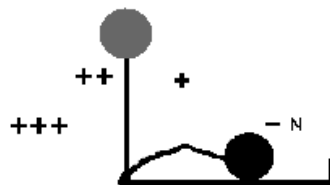
F 11.12.. Semne de iritație meningiană



Semnul Kernig 1



Semnul Kernig 2



Semnul sărutului

și ți pătul copilului.

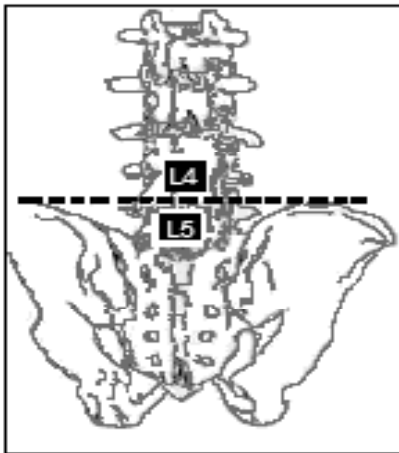
La **bătrîni** pot fi prezente numai febra, tulburările de personalitate sau obnubilarea.

Semnele de iritație meningiană pot apărea și în afara meningitei în numeroase alte situații, infecțioase sau neinfecțioase (v. T 11.4.), fiind vorba despre meningism sau reacții meningiene.

Meningismul este caracterizat de prezența sindromului clinic de afectare meningiană, cu examenul LCR normal și fără să se poată pune în evidență la acest nivel agentul microbial; apare în unele boli infecțioase: gripă, pneumonie, dizenterie etc.

T11.4. Situații clinice posibil asociate cu semne de iritație meningiană

Semne de iritație meningiană + febră	Semne de iritație meningiană - febră
Afecțiuni în sfera ORL (sinuzite, angine, otite)	Spondiloza cervicală
Afecțiuni febrile de etiologie și cu localizări diverse (bacteriană, virală)	Torticolis
Abcese perivertebrale	Nevralgia Arnold
	Migrenă
	Insolație
	Contractura musculaturii paravertebrale (tetanos, intoxicație cu stricnină, antialgică)
	Tumori cerebrale
	Hemoragii cerebrale sau meningiene



F 11. 13. *Linia Tuffier* unește punctele superioare ale creștelor iliace le nivelul L4-L5. Cu toate că există variații anatomice, stabilirea liniei Tuffier își păstrează utilitatea practică în identificarea locului de efectuare a puncției lombare

Reacția meningiană este definită de prezența sindromului clinic de inflamație meningeană însoțit de modificări moderate ale LCR (discretă celularitate - max. 40 elemente/mm³, biochimism normal), dar fără prezența agentului etiologic. Condiții de apariție: febra tifoidă, neurotuberculoza, tifosul exantematic ș.a.

Examenul lichidului cefalorahidian

În prezența semnelor de iritație meningiană, de cele mai multe ori însoțite de febră, sau la cea mai mică suspiciune de meningită, trebuie practicată neîntârziat *puncția rahidiană* (v. F11.13, 11.14.) și efectuat examenul LCR, care oferă clinicianului date esențiale (v. T 11.5).

Date oferite de examenul LCR

a. Presiunea și aspectul macroscopic

Meningitele se însoțesc de modificări de transparență, LCR putând fi: *opalescent* (lichid cu albumină excesivă - meningite tuberculoase sau meningită purulentă la debut); *turbure* cu diverse nuanțe (purulent cu aspect de zeamă de varză în meningitele bacteriene); *hemoragic* în meningitele cu *listerii* sau cele *cărbunoase*.

Dacă termenul de meningită purulentă se asociază cu etiologia bacteriană, există câteva situații în care, deși etiologia este bacteriană, LCR nu este purulent (excluzând situația în care o meningită bacteriană a fost decapitată prin tratament antibiotic anterior) așa cum se întâmplă în meningita tuberculoasă, leptospirotică, luetică.

LCR este clar în meningitele virale, fungice, parazitare și în meningitele medicamentoase, chimice, neoplazice ș.a.

b. Examenul citologic al LCR

Numărătoarea elementelor celulare din LCR se face direct din produsul nativ. Frotiurile colorate Giemsa permit calcularea *formulei leucocitare*, care poate susține suspiciunea etiologică: predominanța polimorfonuclearelor indică o meningită bacteriană, în timp ce predominanța limfocitelor sugerează etiologia virală, tuberculoasă sau leptospirotică.

Prezența concomitentă a polimorfonuclearelor și a limfocitelor orientează spre o meningită bacteriană parțial tratată (*decapitată*), când predomină PMN, sau o meningită tuberculoasă, când predomină limfocitele. Există situații rare când o meningită virală prezintă la debut (24- 48 de ore) un procent crescut de PMN, care virează însă rapid spre limfocitoză. În faza de vindecare a unei meningite bacteriene citologia LCR virează de la PMN la limfocite.

Tipul de limfocite poate diferenția între meningita tuberculoasă - limfocite monomorfe, mici vs meningita virală - limfocite mari.

c. Examenul biochimic al LCR

Modificările biochimice aduc informații prețioase despre gradul de inflamație a meningelui, mai ales prin dozarea *albuminei*. În meningitele virale, albumina din LCR crește până la de 2-3 ori valoarea normală. În meningitele bacteriene, crește însă semnificativ (de 5 -10 ori față de N). În meningitele cronice (*M. tuberculosis*), albuminorahia poate atinge valori foarte mari (1-2g%!).

Glicorahia are valori normale în meningitele virale și scade în meningitele bacteriene, mai ales în cele tuberculoase.

Dozarea *clorurilor* rămâne utilă în diagnosticul meningitelor tuberculoase, unde scade semnificativ.

Acidul lactic crescut peste valorile normale (15 mg/ml) pledează pentru o meningita bacteriană. Determinarea este utilă în distincția unei meningite bacteriene parțial tratate de o meningită virală (ambele cu LCR clar).

Proteina C-reactivă - în meningitele bacteriene, niveluri mai mari de 100 ng/ml sau un test calitativ de latex aglutinare pe lamă se corelează cu o pleiocitoză mai mare de 10 leucocite/mm³ (însă specificitatea este mai redusă și nu oferă informații despre natura bacteriei cauzale).

d. Examen bacteriologic

Investigațiile bacteriologice trebuie efectuate de urgență, sistematic, în toate cazurile.

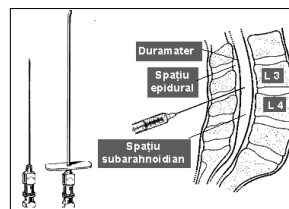
La patul bolnavului, în momentul recoltării se fac *însămânțări pe medii de cultură*: agar-ser, agar-sânge, agar-șocolată, mediul Lowenstein, mediul Sabouraud (ultimele când se suspectează etiologia tuberculoasă, respectiv fungică).

Se efectuează *frotiuri colorate* din depozitul de centrifugat (Gram, Ziehl-Nielsen, tuș de India).

Detectarea antigenelor bacteriene se poate face prin contraimmunoelectroforeză, care permite stabilirea infecției cu meningococ, pneumococ sau *H. influenzae*.

Antigenele capsulare mai pot fi detectate prin latex aglutinarea, coaglutinare stafilococică, testele imunoenzimatice.

F 11.14. Puncția lombară - etapele principale



Bolnavul în poziție șezândă, cu capul flectat pe torace. Flexia spatelui deschide spațiile intervertebrale. Se identifică spațiile intervertebrale L3/4, L4/5 sau L5/S1 folosind linia Tuffier (v. F 11.13.) .

Se aplică dezinfecție locală cu soluții antiseptice (betadina). Se delimitează locul de puncție cu câmpuri sterile. Acul special de puncție lombară, manipulat cu mănuși sterile, se inserează pe linia mediană orientat ușor cranial. Pătrunderea în spațiul subarahnoidian este confirmată de apariția LCR.

sfgned.ucsf.edu

Pe lângă rapiditate, aceste teste mai au avantajul de a fi pozitive chiar în cazul bolnavilor tratați anterior cu antibiotice, situație în care, de obicei, culturile clasice rămân negative.

T 11. 5. Corelații între modificările LCR și etiologia posibilă

Tip de LCR	Număr elemente /mm ³	Tipul predominant de celule	Proteino-rahie	Glicorahie	Etiologii posibile
Normal	< 5	Mononucleare	< 50 mg%	40-80 mg% sau > 40% din glicemie	
A	>1000, până la incontabile (cu mii)	90 % PMN	>100mg% (chiar > 1 g)	↓ (în majoritatea cazurilor)	Meningite bacteriene Abces cerebral rupt Meningită amebiană
B	25 - 500	Mononucleare (inițial și un % de PMN)	50 - 500 g%	↓ N	Meningite granulomatoase: tuberculoasă, fungică
C	5 - 1 000	Mononucleare (inițial și un % de PMN)	<100 mg%	N ↓	Meningite virale Encefalite postinfecțioase și postvaccinale Infecții parameningeale (abcese - cerebral, subdural, epidural; tromboflebită cerebrală; abces epidural spinal; otită; sinuzită) Infecții diverse (listerioză, <i>M. pneumoniae</i> , sifilis, rickettsioze, trichineloză, toxoplasmoza) Encefalopatii toxice asociate cu infecții bacteriene sistemice

Testul PCR este util în situațiile în care microscopia și tehnicile culturale sunt impracticabile sau necesită timp. Cu rezultate promițătoare a fost folosită în diagnosticul meningitelor bacteriene cu *H. influenzae*, meningococ, streptococi, *Listeria*, al meningitei tuberculoase și în encefalita herpetică.

Testul cu Limulus permite detectarea endotoxinei bacteriilor gram-negative în LCR.

În cazul infecțiilor virale, izolarea virusului din LCR este dezamăgitoare, doar unele enterovirusuri pot fi cultivate mai ușor.

Diagnosticul de meningită se bazează pe

1. *Date epidemiologice* - adesea lipsesc în cazurile sporadice; noțiunea de contact; prezența unor epidemii în teritoriul (infecție urliană, enteroviroze, meningococ).

2. *Date clinice* - triada febră, cefalee, vărsături este sugestivă pentru meningită; prezența factorilor predispozanți specifici.

3. *Date de laborator:*

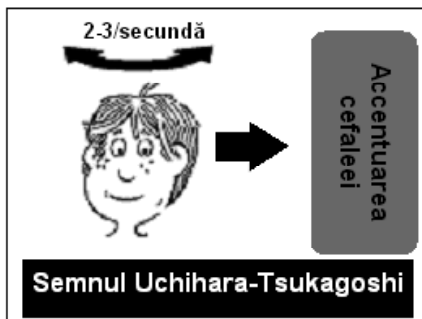
Confirmarea meningitei prin examenul LCR - aspect, presiune, celularitate, examene biochimice.

Pentru corelația dintre modificările LCR și etiologia probabilă v. T 11.5.

Diagnosticul etiologic:

- LCR - examene bacteriologice, virusologice, micologice - (v.ante);

- examene serologice - determinarea anticorpilor serici



F 11.15. "Dacă semnul este pozitiv la un bolnav febril cu cefalee instalată recent, atunci LCR trebuie examinat chiar în absența redorii de ceafă sau a semnelui Kernig."

Uchiyama, T., Tsukagoshi, H. - Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis *Headache* 1991, (3):167-71

antivirali;

- se mai pot efectua hemoculturi, culturi din nazofaringe sau din diferite focare infecțioase asociate.

Alte investigații:

- hemoleucograma (leucocitoză cu PMN în meningitele bacteriene, leucopenie - meningite virale); VSE (accelerată în meningitele bacteriene);

- procalcitonina serică - nivelurile serice crescute diferențiază o meningită bacteriană de una virală.

Diagnosticul diferențial al meningitelor include alte suferințe neuroase infecțioase (encefalitele, abcesul cerebral sau epidural, empiemul subdural etc.), ca și o serie de condiții non-infecțioase care pot evolua cu febră și suferințe neuroase (AVC, vasculite, colagenoze, meningitele chimice, medicamentoase, tumorale, sindrom Reye ș.a.).

Complicații neurologice ale meningitelor

- *acute* - persistența/reluarea infecției (tratament necorespunzător, suprainfecție), cloazonări, revărsat hemoragic subdural sau intracranian, diverse supurații intracraniene (ventriculară, subarahnoidiană, subdurală);

- *tardive* - empiem subdural, stări convulsivante recidivante, paralizii (de nervi cranieni, hemiplegii, paraplegii, uneori definitive), tulburări senzoriale (auditive, vizuale), hidrocefalie, tulburări psihice diverse.

Principii de tratament

Meningite bacteriene

Tratamentul cu antibiotice în meningitele bac-teriene este o mare urgență și trebuie instituit precoce pentru a nu compromite prognosticul.

Antibioticoterapia se instituie cât mai repede cu putință (în primele 30 de minute de la prezentarea bolnavului) fără a aștepta rezultatele investigațiilor bacteriologice.

În al doilea rând, trebuie cunoscut fenotipul de sensibilitate la antibiotice al germenilor, care este caracteristic fiecărei zone geografice, în special când se presupune etiologia pneumococică.

Trebuie ținut cont de pătrunderea antibioticului în spațiul subarahnoidian și în țesutul nervos. (v. T 11. 6.). Penetranța este dependentă de caracteristicile antibioticului și de integritatea barierei hematocerebrale. Când bariera este intactă, penetrarea este limitată deoarece transportul vezicular transcelular este minim iar joncțiunile dintre celulele endoteliale sunt etanșe. Aceste două mecanisme nepermissive sunt modificate în cazul inflamației meningelui, astfel încât rata concentrării pentru betalactamine în LCR crește asigurând niveluri eficiente.

Tratamentul cu glucocorticoizi, prin reducerea inflamației, poate modifica penetrabilitatea antibioticelor în spațiul subarahnoidian..

Pentru a fi eficient, un antibiotic trebuie să depășească în LCR de 10 - 30 de ori concentrația minimă bactericidă.

Alegerea antibioticului se face *inițial pe criterii statistice*, în care vârsta, terenul, statusul vacinal, modificările LCR sunt esențiale pentru presupunerea unei etiologii (T.11. 7).

Dacă etiologia este documentată bacteriologic, tratamentul empiric inițial se ajustează, dacă este cazul, în funcție



File de istorie

A introdus PL în practica medicală de rutină



Heinrich Irenaeus Quincke
(1842-1922)

Internist și neurolog la Frankfurt am Main/ Germania. A descris distribuția și repartiția LCR. A introdus, și a standardizat în anul 1890, puncția lombară (efectuată pentru prima oară de Augustus Karl Gustav Bier) ca mijloc de diagnostic și tratament.

A efectuat prima rahianestezie.

Prima prezentare a avut loc la Congresul German de Medicină Internă de la Wiesbaden: *Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin, Wiesbaden, 1891, 10: 321-331.*

Alte contribuții remarcabile la literatura de specialitate: descrierea edemului angio-neurotic, studiile asupra mecanismelor de reglare a temperaturii corporale, hipertermiei, sindromului meningian și anosmiei, traumatismelor cerebrale ș.a.

Între 1909 și 1920 a fost permanent nominalizat pentru premiul Nobel în medicină.



weboteca neuroinfecții

www.meningitis.org
 www.britisheinfectionsociety.org/meningitis
 www.cdc.gov/ncidod/dbmd/mspb
 www.mayoclinic.com/health/meningitis
 www.eurosurveillance.org

de sensibilitatea microorganismului.

Se folosesc *doze maxime de antibiotic* (“doze meningiene”) administrate pe *cale sistemică*.

Administrarea intrarahidiană, permisă numai pentru unele antibiotice (penicilina, gentamicina), are o eficiență redusă, difuzarea contracurent fiind minimă. Penetrabilitatea foarte bună în LCR a noilor antibiotice face ca această cale de administrare să nu mai prezinte interes practic. Dacă se consideră totuși oportună pentru bolnav, administrarea se va face intraventricular, mai ales la copii. Vancomicina este administrată ocazional intratecal în meningitele produse de *S. aureus* metilino-rezistent sau stafilococi coagulazo-negativi la pacienți care nu răspund satisfăcător la vancomicina i.v.

Meningite virale - Nu există tratament antiviral eficient. Acyclovirul și adeninarabinozida au dovedit oarecare eficiență în encefalitele cu VHS și VVZ, probabil însă că nu sunt necesare în cazurile necomplicate de meningită la persoanele imunocompetente.

Penetrabilitate	Exemple de antibiotice
Bună în absența inflamației	Acyclovir, AZT, Cloramfenicol, Cotrimoxazol, Etambutol, Fluconazol, Isoniazida, Metronidazol, Rifampicina
Bună în prezența inflamației	Amikacina, betalactamine, cicine, fluoroquinolone, glicopeptide
Slabă sau nulă	Amfotericina B, aminoglicozide, Eritromicina, lincosamide

T 11.6. Penetrabilitatea antibioticelor la nivelul spațiului subarahnoidian

Alte măsuri terapeutice vizează: controlul aportului de lichide (800 -1000 ml/m²/zi, cu ajustare în cazul apariției semnelor de secreție inadecvată a ADH); combaterea hipertensiunii intracraniene și a edemului cerebral (poziție ridicată la 30° a extremității cefalice, restricție de lichide, manitol 20%, dexametazona, hiperventilație controlată); combaterea convulsiilor (diazepam, fenitoin, fenobarbital).

Corticoterapia - nu se recomandă administrarea de rutină a dexametazonei în meningitele comunitare ale adultului, deși poate fi utilă în managementul edemului cerebral și hipertensiunii intracraniene. Asociată antibioticului, dexametazona reduce sechelele auditive la copii cu meningite cu *H.influenzae*.

Meningite acute bacteriene - forme etio-clinice

I. Meningite la nou-născut Etiologie

Spectrul etiologic al meningitelor purulente ale nou-născutului este semnificativ diferit de cele ale copilului mare și adultului. În peste 75% din cazuri sunt implicați: streptococii grup B, *E.coli* și *Listeria monocytogenes*. Mult mai rar sunt produse de *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., salmonelle, meningococi, *H. influenzae*, enterococi, pneumococi, stafilococi.

Tablou clinic

Manifestările clinice de debut sunt greu de distins de cele ale unei septicemii sau ale altor suferințe severe apărute în această perioadă de viață. Bolnavii prezintă: instabilitatea

(Răspuns la întrebarea de la pg.11.6)



Semnul simfizei: presiunea simfizei pubiene produce flexia reflexă a șoldului și genuchiului și abducția piciorului

Fenomenul obrazului: presiunea obrazului sub proeminența malară produce flexia reflexă a antebrațului (fenomenul este analog semnului simfizei pentru extremitatea inferioară)

termică, insuficiența respiratorie, dificultățile de alimentație, vărsături.

Semnele tipice ale meningitelor (redoarea cefei, bombarea fontanelei anterioare, convulsiile, opistotonusul) sunt mai rare, mai atenuate sau apar mai tardiv comparativ cu vârstele mai mari. Absența lor nu exclude diagnosticul de meningită.

Diagnostic

Puncția lombară și examenul LCR sunt decisive, dar interpretarea rezultatelor trebuie să țină cont de caracteristicile LCR la această vârstă.

T 11. 7. Antibioterapia empirică în meningitele purulente

Vârsta	Etiologia probabilă	Antibiotice de primă opțiune
0 - 4 săptămâni	Streptococi grup B (<i>S. agalactiae</i>), <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilină + Cefotaxim <i>sau</i> Ampicilină + aminoglicozide
< 3 luni	Streptococi grup B (<i>S. agalactiae</i>), <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilină + Cefotaxim / Ceftriaxonă <i>sau</i> Ampicilină + Vancomicina + Cloramfenicol
3 luni – 17 ani	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Cefotaxim / Ceftriaxonă ± Vancomicina ⁽¹⁾ <i>sau</i> Ampicilină + Cloramfenicol <i>sau</i> Meropenem
18 – 50 ani	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxim / Ceftriaxonă ± Vancomicina ⁽¹⁾ <i>sau</i> Meropenem sau Penicilină sau Cloramfenicol
> 50 ani	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , BGN	Ampicilină + Cefotaxim / Ceftriaxonă ± Vancomicina ⁽¹⁾ <i>sau</i> Cotrimoxazol + Meropenem
Gazde cu imunitate celulară compromisă	<i>L. monocytogenes</i> , BGN, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilină + Ceftazidim + Vancomicină <i>sau</i> Cotrimoxazol + Meropenem
Pacienți neuro-chirurgicali (fractură de bază de craniu, fistule LCR)	<i>S. pneumoniae</i> , streptococi, <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxim / Ceftazidim + Vancomicină <i>sau</i> Vancomicină + Cloramfenicol sau Meropenem

Puncția lombară trebuie practică sistematic la toți nou-născuții cu suferințe severe cărora nu li se găsește cauza, dar pentru elucidarea diagnosticului de meningită este bine ca procedura să fie repetată la 12-24 de ore.

Tratament etiologic

În cazul (suspiciunii) meningitei neonatale, tratamentul cu antibiotice se inițiază imediat după recoltarea probelor de laborator și chiar în situația în care inițial nu s-a putut obține LCR.

Tratamentul empiric se începe cu asocierea ampicilină + cefotaximă sau ampicilină + aminoglicozid. După identificarea agentului patogen și determinarea sensibilității, tratamentul se modifică, dacă este cazul, folosind cel mai activ și mai puțin toxic produs la care microbul este sensibil.

Lipsa sterilizării LCR după 24-36 de ore sugerează o eroare terapeutică sau apariția unei complicații (ventriculită, abces cerebral).

¹⁾ În funcție de informațiile despre rezistența zonală a *S. pneumoniae*



File de istorie



Vladimir Mikhailovich Kernig

(1840-1917)

Medic șef la Spitalul pentru femei Obukhovskaya din Sankt Petersburg. În anul 1882, a descris la bolnavii cu meningite semnul care-i va purta numele.

“Am observat timp de mai mulți ani prezența în meningite a unui simptom care aparent este rareori recunoscut deși, după părerea mea, are o valoare practică semnificativă. Mă refer la apariția unei contracturi în flexie a membrelor inferioare și ocazional a celor superioare care devine evidentă numai după ce pacientul se ridică ... redoarea cefei și a spatelui devin de obicei mai intense și numai acum va apărea o contractură în flexie a articulațiilor genunchilor, și ocazional și a cotului. Dacă se încearcă extensia genunchilor pacientului se obține doar un unghi de aproximativ 135°. În cazurile în care fenomenul este foarte pronunțat unghiul poate rămâne doar de 90°.”

Kernig, V.M. - Ein Krankheitssymptom der acuten Meningitis. *St. Petersburger medicinische Wochen-schrift*, 1882, 7, 398.

Kernig, V.M. - Über ein wenig bemerktes Meningitis Symptom *Berliner klinische Wochen-schrift* 1884, 21, 829-32

Kernig, V.M. - Über die Fraktur im Kniege-lenk bei Meningitis. *Zeitschrift für klinische Medizin*, Berlin, 1907, 64, 19.



Semnul Kernig este mai rar întâlnit în zilele noastre decât în vremea autorului. De ce ?

(răspuns la pg 11.20)

Dozele de betalactamine sunt duble față de cele folosite în infecțiile sistemice; dozele de aminoglicozide sunt cele obișnuite. Durata tratamentului este mai lungă decât la copilul mare (14-21 de zile, în funcție de agentul patogen).

II. Meningite bacteriene comunitare după vârsta de nou-născut

Etiopatogenie

Între 2-3 luni și 18 ani, >95% din meningitele purulente sunt produse de triada: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b (Hib). În restul cazurilor, intervin: stafilococi, streptococi, *Klebsiella* spp., *E.coli*, enterobacter, *Listeria monocytogenes*, ș.a.

Tabloul clinic

Debutul este brusc, în plină sănătate, cu cefalee intensă, febră (39-40° C), frisoane, stare de rău generală, vărsături. Încă de la început pot apare semne de iritație meningeană. Uneori, boala poate începe cu o criză convulsivă, tulburări psihice sau direct cu comă.

În *perioada de stare*, pe lângă prezența sindromului infecțios, bolnavul acuză cefalee intensă, difuză sau localizată, mialgii, lombalgii. Este prezentă hiperestezia cutanată, care face bolnavul refractar la examinare.

Poziția bolnavului poate fi în opistotonus sau în „cocoș de pușcă”. La sugar, fontanela anterioară bombează, dar semnul apare tardiv și nu este nici sensibil, nici specific pentru meningită (trebuie căutat sistematic, totuși, și interpretat în context).

Redoarea cefei este marcată, semnele Kernig și Brudzinski sunt intense, dar apar bine conturate abia la vârsta de 12-18 luni.

Copilul mare cooperant și adolescentul nu-și pot atinge cu bărbia genunchii fără să flecteze membrele inferioare („semnul sărutului”) și nu pot sta în șezut fără să se sprijine posterior în mâini („semnul trepidului”).

Unii bolnavi pot prezenta semne neurologice de focar. Paralizia nervului VI sugerează creșterea presiunii intracraniene.

De asemenea, se pot evidenția semnele focarului în infecțios primar (pneumonie, otită medie, sinuzită etc).

1. Meningita meningococică

N. meningitis este un diplococ gram-negativ, dispus în “boabe de cafea” (v. F11.13.), aerob sau facultativ anaerob, încapsulat. Prin seroaglutinare s-au identificat 13 serogrupuri, cel mai des implicate în patologie fiind: A, B, C, Y și W135.

Microbul este răspândit universal, în unele zone procesul evoluând endemo-epidemic.

Sursa de infecție o reprezintă bolnavii și purtătorii nasofaringieni sănătoși, care în țările cu endemie ajung la 20-40% din adulți. *Transmiterea* se face aerogen, în condițiile unui contact strâns. Fragilitatea microbului în mediul extern reduce la minim riscul transmiterii prin obiecte contaminate. *Receptivitatea* este generală, dar majoritatea infecțiilor pare la

copii între 6 luni și 5 ani. Persoanele cu splenectomie, ca și cele cu deficite ale componentelor terminale ale complementului, au un risc crescut de infecție. *Imunitatea* este specifică de grup, dar durată sa este necunoscută.

Manifestări clinice

Caz clinic

În serviciul de urgență se prezintă un adolescent de 16 ani, care prezintă de 12 ore febră înaltă, frisonete, disfagie, iar de 5 ore varsă incoercibil, acuză cefalee și fotofobie.

Examenul obiectiv evidențiază: febră (39,5°C), faringe hiperemic, redoare de ceafă, semnul Kernig I prezent; la nivelul gambelor se observă prezența unor peteșii. Pacientul este ușor obnubilat.

Majoritatea infecțiilor este inaparentă clinic. Manifestările clinice variază de la febră și bacteriemie trecătoare la boală fulminantă rapid fatală. S-au conturat patru situații clinice majore (pot prezenta variații sau bolnavul poate trece dintr-o formă în alta): *bacteriemie fără sepsis, meningocemie fără meningită, meningită cu sau fără meningită, meningoencefalită.*

Atrage atenția asupra etiologiei meningococice *exantemul caracteristic*, secundar leziunilor vasculare, *cu peteșii* (nu dispar la vitro- sau digitopresiune, v. F 11.18.), *care pot conflua luând aspect echimotic*. Uneori apar necroze, urmate de ulcerări. (v. F 11.19.)

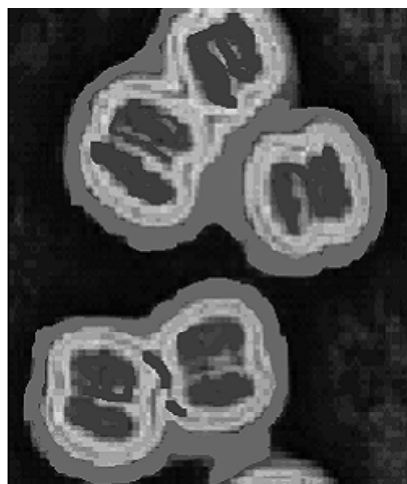
S-au mai descris erupții maculopapuloase greu de diferențiat de exantemele virale, în special rubeola, cu durată de maxim 2 zile, însoțite de mialgii intense, generalizate.

Manifestările neurologice din meningită sunt similare altor meningite purulente, cu unele particularități. Semnele de iritație meningiană sunt în general prezente cu excepția vârstelor extreme. Semnele neurologice de focar și convulsiile sunt mai rare decât în meningita pneumococică sau în cea cu *H. influenzae*.

LCR este hipertensiv, tulbure, elementele celulare depășesc 1000/mm³, majoritatea fiind PMN; albuminorahia este mult crescută, glicorahia scăzută. În formele de infecție cu evoluție supraacută, LCR este aproape clar, conținând un număr mic de leucocite, dar numeroși germeni (cultură pură); în aceste situații invazia masivă a spațiului subarahnoidian rămâne fără răspuns eficient din partea organismului gazdă în primele 24-48 ore, dar ulterior, prin repetarea puncției lombare, se constată aspectul tipic de meningită purulentă.

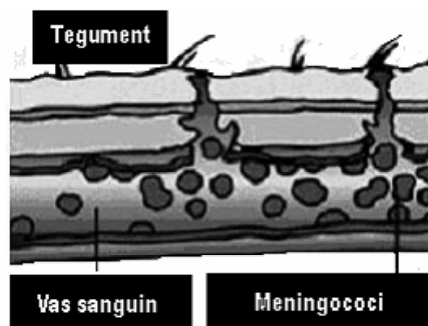
Complicații: miocardită, pericardită, artrită, disfuncții de nervi cranieni. Mortalitate: <10%.

Tratament etiologic: penicilina G este antibioticul de elecție, deși au fost semnalate tulpini producătoare de betalactamază (rolul acestora nu este elucidat deoarece bolnavii evoluează bine cu beta-lactamine chiar și în cazul unor astfel de



F. 11.16. *Neisseria meningitidis* (ME, RSP Library)

F 11.17. Rash meningococic - Lezarea vaselor sanguine de către produșii microbieni permit extravazarea sângelui la nivel tegumentar.





F11.18. *Semnul paharului* - în exantemul din meningita meningococică, prin transparența paharului se observă elementele peteșiale, care nu dispar la vitropresiune (news.bbc.co.uk)

tulpini). Ineficiența clinică a tratamentului cu penicilină are ca alternativă: cefalosporine G3 (ceftriaxona 100 mg/kg/zi în 1-2 prize, a copil; 2 g/zi la adult, în 2 subdoze) sau, în caz de alergie la penicilină și cefalosporine, cloramfenicol (100 mg/kg/zi, iv, maxim 4 g/zi).

Durata tratamentului în formele necomPLICATE, cu LCR steril după 24 de ore: 4-7 zile.

Caz clinic (cont)

Explorările biologice relevă : leucocitoză - 15.000/mm³ cu neutrofilie 87%, VSH 50/70 mm, LCR hipertensiv, franc purulent, cu 8.000 elemente/mm³, 100% neutrofile, albuminorahie - 250 mg%, glicorahie - 20 mg%; pe frotiu se evidențiază coci gram negativi în diplo, intra- și extracelulari.

Pacientul a fost internat de urgență și tratat cu penicilină G iv, manitol, dexametazonă, diazepam, metamizol.

Cazul a fost comunicat nominal Autorității de Sănătate Publică.

Deoarece bolnavul era în vacanța de iarnă și nu a venit în contact decât cu membrii familiei, aceștia au primit chimioprofilaxie cu rifampicină, 2 zile.

Profilaxie: chimioprofilaxie pentru contacti cu:

- rifampicină (10-20 mg/kg/zi, în funcție de vârstă, timp de 48 de ore) membrilor familiei, colectivităților închise de copii unde apar astfel de cazuri, colegilor apropiați;

- alternative: ceftriaxona (doză unică, im, 125 mg < 12 ani, 250 mg - adult) sau ciprofloxacina (500 mg, doză unică la adult).

Imunoprofilaxie: vaccin antimeningococic A, C, Y și W135 (monovalente, bivalente sau tetravalente), conținând polizaharide capsulare purificate - se recomandă pentru controlul epidemiilor produse de serogrupul inclus în produsul biologic, vaccinarea călătorilor în arii endemice, vaccinarea membrilor unităților cu risc de infecție crescut, vaccinarea copiilor > 2 ani cu risc crescut de infecție.

2. Meningita pneumococică

S. pneumoniae este cauza cea mai frecventă de meningită comunitară la adult. (și la copilul peste 6 luni în țările unde se practică vaccinarea antiHib).

S. pneumoniae (pneumococul) este un coc gram-pozitiv, încapsulat, lanceolat, dispus în perechi sau lanțuri scurte. (F 11. 20, 11.21.). Produce alfa-hemoliză când crește în condiții aerobe pe agar-sânge. Proprietățile patogene sunt legate de capsula polizaharidică (protecție față de fagocitoză), de producția unor enzime (neuraminidază și protează), care îi permit creșterea în mucus și, respectiv, inactivează IgA, de producția unor toxine, care inhibă direct fagocitoza (pneumolizina O). *Sursele de*



F 11.19. Erupecție cutanată într-o meningită meningococică - observă zonele de necroză (care necesită pînă la 6-12 luni pentru vindecare, uneori cu participarea chirurgului plastician). (Wellcome Trust Photographic Library)

infecție sunt reprezentate de bolnavi și de purtătorii aparent sănătoși, mai frecvent întâlniți în rândul copiilor (40-60%). Portajul maxim este în lunile reci ale anului. Se consideră că apariția infecției este asociată cu dobândirea unei tulpini noi, mai curând decât cu o tulpină purtată ani de zile. *Transmiterea* se face aerogen. *Receptivitatea* este generală, dar sunt mai expuși la a face meningită cu pneumococ bolnavii cu: asplenie (anatomică sau funcțională), defecte structurale cu scurgeri de LCR, fistule otice, otite, sinuzite, șunturi ventriculo-peritoneale, diverse deficite de anticorpi

Caz clinic

În serviciul de urgență se prezintă un pacient de 53 de ani, fumător cronic, cunoscut cu BPCO, care tușește productiv de 10 zile; de 3 zile prezintă febră și cefalee difuză iar de 24 de ore varsă "în jet".

La examenul clinic se constată: febră (38,8°C), raluri bronșice pe ambele arii pulmonare și câteva crepitante la baza stângă, semne de iritație meningiană prezente.

Manifestările clinice, în forma comună, sunt similare altor meningite bacteriene. Bolnavii pot însă prezenta *forme hipertoxice*, cu evoluție rapidă (24-48 de ore) spre deces, cu un LCR sărac în elemente celulare, dar foarte bogat în pneumococi („cultură pură”), și *forme recidivante* (chiar cu zeci de episoade), datorate persistenței microbului în focare din vecinătatea meningelui.

Mortalitatea continuă să fie ridicată (→40%), problemele de tratament fiind complicate de creșterea continuă a tulpinilor rezistente la penicilină, mai ales în rândul copiilor (>30%).

Caz clinic (cont)

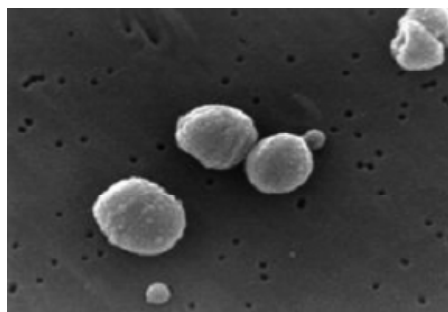
Explorările biologice și paraclinice relevă: leucocitoză periferică - 11.000/mm³ cu neutrofilie 75%, LCR hipertensiv, purulent, cu 5 000 elemente/mm³, 100% neutrofile, albuminorahie 500 mg%, glicorahie 27 mg%. Pe frotiu se evidențiază germeni gram pozitivi, în diplo; examenul sputei relevă prin cultură existența *Streptococcus pneumoniae*. Examen radiologic pulmonar: opacitate de tip pneumonic la baza stângă.

Pacientul a fost internat de urgență și tratat cu ceftriaxonă, manitol, dexametazonă, simptomatice.

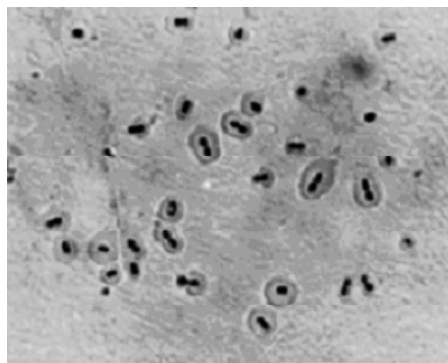
Evoluția a fost favorabilă.

Tratament etiologic

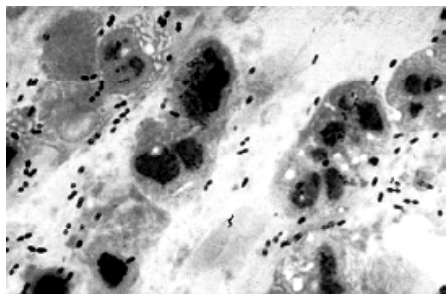
În meningita pneumococică, alegerea antibioticului se adaptează la sensibilitatea acestuia la penicilină G, care este variabilă de la zonă la zonă. În unele țări, rezistența la penicilina depășește 40%. În țara noastră, este în jur de 25%. Prin urmare, penicilina nu mai poate fi considerată un antibiotic sigur în tratamentul empiric.



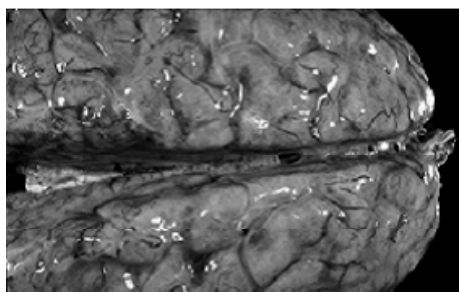
F 11.20. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) (ME, RSP Library)



F 11.21. *S. pneumoniae* - fenomenul de tumefacție a capsulei Quellung este folosit pentru demonstrarea prezenței unui tip de bacterie capsular specifică (www.bact.wisc.edu)



F11.22. *S. pneumoniae* - col. Gram - se observă dipunerea microbilor în perechi sau lanțuri scurte. (www.bact.wisc.edu)



F 11.23. Exudat purulent într-o meningită cu *S. pneumoniae* - se observă cum exudatul acoperă sulcururile cerebrale (aic.cuhk.edu.hk)



(răspuns la întrebarea de la pg.11.16.)

Pe vremea lui Kernig meningitele pneumococice și tuberculoase aveau o incidență înaltă; în acest tip de meningite se produce un proces de pahimeningită intensă în jurul trunchiului cerebral, care explică fiziopatologic semnul. În prezent, meningitele virale sunt cele mai frecvente, etiologie în care această pahimeningită nu se produce iar semnul este îndeobște absent sau foarte discret.

Atunci însă când este sensibil, se administrează penicilină în doze mari (adult: 12 -24 MU/zi, iv; la copii doza este de 200.000 - 300.000 u/kg/zi). Ca alternativă, se poate administra cefotaximă (2g la 8h) sau ceftriaxonă 2-4g/zi în două doze, intravenos.

Pentru pneumococii rezistenți la penicilină se recomandă: vancomicina plus o cefalosporină G3 sau rifampicină sau cloramfenicol.

Durata tratamentului în formele necomplicate, cu LCR steril după 24 de ore, este de 10-14 zile.

Profilaxie

Nu sunt necesare măsuri de prevenire a apariției cazurilor secundare.

Se comercializează un vaccin conținând antigene polizaharidice capsulare de la 23 de serotipuri (aproape 100% din tipurile producătoare de infecții sistemice la copil). Vaccinarea este indicată, după vârsta de 2 ani, copiilor cu siclemie, asplenie, sindrom nefrotic sau insuficiență renală, imunosupresie de diverse cauze, inclusiv infecție cu HIV.

Administrarea de IgIV (400 mg/kg, la 28 de zile) a fost recomandată copiilor cu imunodeficiențe severe pentru prevenirea pneumococice severe. Se află în studiu imunoglobulinele specifice (hiperimune).

3. Meningita cu *H. influenzae* tip b

H. influenzae, clasic, sunt cocobacili gram-negativi, aerobi (facultativ anaerobi); uneori, însă, sunt pleomorfi, se colorează variabil cu Gram și sunt filamentoși. Pe baza antigenului polizaharidic capsular se disting șase tipuri (a-f), tipul b (Hib) fiind cel mai invaziv. Există mai multe biotipuri de *H. influenzae* neîncapsulați, netipabili. Meningita este produsă de Hib, în majoritatea cazurilor.

Epidemiologia infecțiilor cu *H. influenzae* s-a schimbat substanțial în țările cu vaccinare obligatorie a copiilor, incidența infecțiilor severe scăzând dramatic. Clasic, majoritatea infecțiilor apare la copilul mic, între 18 și 24 de luni (sugarul este protejat de anticorpii primiți pasiv de la mamă). *Sursa de infecție* o reprezintă bolnavii cu diverse infecții (mai ales respiratorii) sau purtătorii sănătoși (0,8-3,5% în rândul populației infantile). *Transmiterea* se face aerogen. *Receptivitatea* este crescută la copilul mic. Au un risc crescut de infecție sistemică copiii cu greutate mică la naștere, cei cu asplenie (anatomică sau funcțională), copiii supuși chimioterapiei antitumorale. La vârsta de 5 ani, titrul anticorpilor protectori este similar adultului. La adult meningita apare rar, la cei cu antecedente de traumatism cranian, neurochirurgie, sinuzite paranasale, otite. *Imunitatea* este legată de prezența anticorpilor bactericizi și/sau anticapsulari transferați transplacentar, dobândiți după infecția naturală sau după imunizare artificială activă. Izbucniri epidemice de infecții cu *H. influenzae* au fost raportate în unitățile de pediatrie.

Aspecte clinice - În formele comune, semnele clinice de meningită urmează unei infecții de căi respiratorii. Există și forme fulminante, cu instalarea rapidă (ore) a comei, urmată de stop respirator. În 20% din cazuri, este prezent șocul, asociat sau nu cu coagulopatie acută.

Mortalitatea atinge 5%, dar până la jumătate dintre supraviețuitori pot prezenta sechele neurologice de diverse grade.

Tratament etiologic

Prima opțiune se îndreaptă spre cefotaximă (copil: 200 mg/kg/zi, în 6 subdoze; adult: 2 g tot la 4-6 ore) sau ceftriaxonă (75-100 mg/kg/zi, în 2 subdoze la 2 ore; adult 2 g x 2/zi).

Asocierea dexametazonei (0,6 mg/kg/zi, în 4 subdoze, 4 zile) reduce incidența sechelelor neurologice la copilul cu vârsta peste 2 luni.

Durata tratamentului în formele necomplicate, cu LCR steril după 24 de ore, este de 7-10 zile.

Profilaxie

Rifampicină (10-20 mg/kg/zi, maxim 600 mg/zi), 4 zile, se administrează la contactii apropiați cazului (în familie, la toți membrii, cu excepția gravidelor).

Vaccinul antihaemophilus conține extract capsular Hib conjugat cu o altă proteină imunogenă și este destinat mai ales grupelor cu risc crescut de infecție (copii cu siclemie, asplenie, infecție cu HIV, deficit de IgG₂, bolnavi supuși chimioterapiei)

Imunoprofilaxia pasivă - administrarea de Ig umane hiperimune (polizaharid bacterian imunoglobulină, BPIG)

Alte meningite acute bacteriene

Meningita cu *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes este un bacil gram-pozitiv, facultativ anaerob, nesporulat, care crește pe geloză-sânge și produce beta-hemoliză incompletă. Crește în condiții acide, hipersaline și la temperaturi extrem de variate, inclusiv temperatura frigidierelor casnice.

Epidemiologie

L. monocytogenes este o cauză importantă de zoonoze. Multe alimente pot fi contaminate (vegetale crude, lapte nefiert, brânza moale, carnea de pui sau vită - proaspătă, refrigerată sau congelată - din supermarketuri). În unele țări, *L. monocytogenes* este a treia cauză majoră de meningită la nou-născut, a doua la adultul peste 60 de ani și este comună la pacienții cu imunodepresie (limfoame, recipienți de transplant, corticoterapie prelungită, SIDA). Sursa de infecție este alimentară în majoritatea cazurilor, sporadice sau epidemice. La nou-născut, sursa este o infecție subclinică a tractului genital matern, care se transmite în timpul nașterii, dar se poate transmite și transplacentar. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost dovedită.

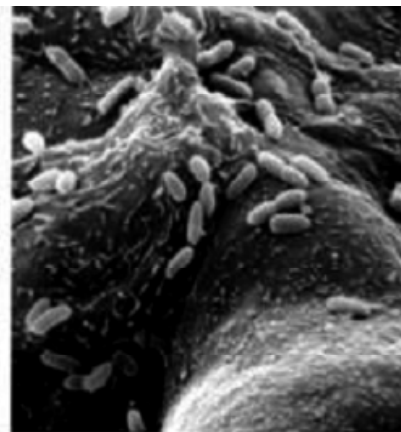
Manifestări clinice

Listeria produce o boală bacteriemică și determinări nervoase (meningită, meningoencefalită, rombencefalită) cu puține sau chiar fără manifestări gastro-intestinale.

Incubația medie (transmiterea digestivă): cca. 30 de zile.

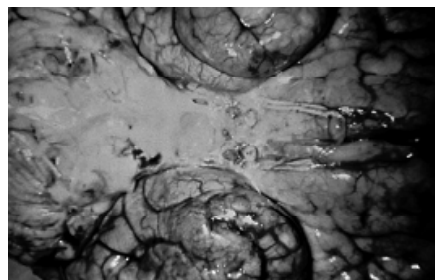
Debutul obișnuit este acut, dar poate fi și subacut și poate mima meningita tuberculoasă. La cca 20% din adulți, redoarea de ceafă lipsește. Ataxia, tremorul, miocloniile și convulsiiile sunt mai frecvente decât în alte etiologii bacteriene. Hemoculturile sunt pozitive într-un procent ridicat (75%).

LCR: glicorahia este normală la mai mult de jumătate



F 11.24. O cultură de țesut adenoidian uman pe care s-au atașat tulpini de *Haemophilus influenzae*.

Prin IgA-proteaza pe care o posedă, *H. influenzae* clivează unul dintre factorii de apărare esențiali ai mucoaselor: IgA secretorii; aceasta explică și penetrarea gazdei la nivelul mucoasei respiratorii (de unde poate disemina și spre SNC).
(St. Geme, J. III, Washington Univ., St. Louis)



F 11.25. Meningită cu *H. influenzae* - imagine a bazei creierului cu meninge inflamată și depozite purulente (phil.cdc.gov)



File de istorie

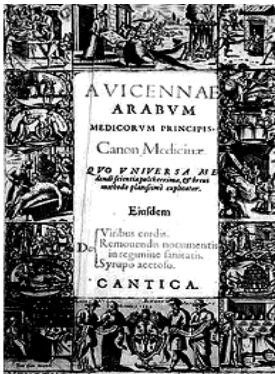
Abu 'Ali al-Husayn ibn 'Abd Allah Joyce ibn Sina (980-1037)



Cunoscut în afara Orientului, ca Avicena, Ibn Sina este una dintre marile personalități medicale care a străbătut secolele, influențând decisiv dezvoltarea artei medicale.

Dintre zecile de lucrări scrise, *Al-Qanun fi al-Tibb* ("Canonul Mediciniei", cu peste 1 milion de cuvinte în 1000 pg!) a fost una din cărțile de căpătâi ale medicilor occidentali timp de secole (alături de scrierile lui Hipocrates și Galenus).

A fost primul care a descris meningita ca boală, contagiozitatea tuberculozei și a altor boli, a descris edemul cerebral toxic, a dezvoltat conceptul îngrijirii holistice, a pus bazele sănătății publice și a inițiat medicina experimentală pe animale ("ratio et experimentum").



"Canonul mediciniei", realizat pe baza "celor 2 principii generale și comune ale medicinei, teoria și practica", a fost tradus în latină pentru prima oară în secolul XII (Gerhard von Cremona) și în ebraică în sec. XV.

din cazuri; pe frotiu predominanța mononuclearelor apare la 1/3 din pacienți; frotiurile colorate Gram sunt în majoritate negative.

Tratament

Meningita cu *L. monocytogenes* beneficiază de tratament cu penicilină (la copil, 300 000 u/kg/zi) sau ampicilină (la adult, 200 mg/kg/zi) ± gentamicină (în formele severe). Alternativă, și la persoanele alergice la beta-lactamine: cotrimoxazol (TMP 20 mg/kg/zi).

Durata tratamentului: 2 - 3 săptămâni (3-6 săptămâni la imunodeprimați).

Profilaxie

Tratamentul infecției gravidei previne transmiterea verticală.

Pregătirea corectă a alimentelor de proveniență animală, evitarea consumului de lapte nefiert, brânzeturi moi, carne crudă, vegetale crude nespălate.

III. Meningite bacteriene nozocomiale

Etiologie: bacili gram-negativi (incluzând și *Pseudomonas*), *S. aureus* și *S. epidermidis*.

Meningitele cu bacili gram-negativi sunt într-o continuă creștere a incidenței. Bacteriile mai frecvent implicate sunt: *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Ps. aeruginosa*, variate specii de salmonele. Apar cu frecvență crescută la nou-născuți, vârstnici, gazde cu apărare modificată, după traumatisme craniene sau intervenții neurochirurgicale. Au o evoluție severă.

Meningitele cu *bacili gram-negativi aerobi* sunt tratate inițial (anterior confirmării bacteriologice) cu vancomicină plus o cefalosporină G3, care asigură un procent mare de vindecări (80-95%). Alternative: aztreonam, imipenem, fluorochinolone.

Meningita cu *Ps. aeruginosa* - ceftazidim iv plus un aminoglicozid (ex. tobramicină).

Meningita cu *S. aureus* apare după intervenții chirurgicale pe SNC, posttraumatic, la bolnavii cu șunturi LCR, la gazde cu apărare compromisă (diabet zaharat, alcoolism, insuficiență renală cronică, cancer).

Mortalitatea este ridicată (14-77%).

În meningitele *stafilococice*, opțiunea se îndreaptă spre oxacilină sau nafcilină, în doze maxime, la care se poate asocia rifampicina. La alergici la penicilină sau când se suspectează un stafilococ meticilino-rezistent, se recurge la vancomicină.

Meningite virale

Meningitele virale reprezintă cauza principală a meningitelor acute cu lichid clar.

Etiopatogenie

Spectrul etiologic este extrem de larg. În țara noastră, **virusul urlian** este agentul etiologic principal în meningitele virale ale copilului. În țările unde se practică vaccinarea antiurliană, enterovirusurile (Echo și Cocksackie) realizează 80% din meningitele virale. Tot datorită vaccinării, meningita cu virus poliomielitc a devenit rară. Meningita herpetică este puțin frecventă, dar poate surveni în timpul primoinfecției genitale cu

virus herpes simplex tip 2. Primoinfecția cu HIV se poate exprima, uneori, printr-o meningită cu lichid clar (5-10%). Virusul coriomeningitei limfocitare este, de asemenea, o raritate.

Au mai fost raportate cazuri de meningită cu adenovirusuri, virusuri gripale și paragripale, virusul Epstein-Barr, virusul varicelo-zosterian. Arbovirusurile realizează în primul rând meningoencefalite.

Ocazional, unele virusuri din produsele vaccinale pot produce meningite (urlian, rujeolic, rubeolic, polimielitic)

În general, virusurile ajung la nivelul meningelui în urma unei viremii, după o infecție primară la nivelul tractului digestiv, respirator, tegumentelor sau țesutului subcutanat. Virusurile provoacă un răspuns inflamator cu mononucleare în LCR, meninge, structurile cerebrale adiacente sau parameningeale (v. F 11.24). Inflamația meningelui este responsabilă de majoritatea simptomatologiei.

Epidemiologia meningitelor virale o urmează pe cea a agenților etiologici. Îmbolnăvirile survin mai frecvent în perioada vară-toamnă. Noțiunea de cazuri în familie sau în colectivitate constituie un argument pentru etiologia virală. Survin la orice vârstă, dar sunt mai frecvente la copiii și tineri.

Caz clinic

În luna aprilie, în serviciul de urgență este adus un copil în vârstă de 7 ani, febril, inapetent, prezentând cefalee, vărsături repetate, irascibilitate, fotofobie. Clinic se constată semne de iritație meningeană, ușoară sensibilitate epigastrică, iar lojele parotidiene sunt moderat tumefiate și sensibile. În școală, în ultimele 3 - 4 săptămâni s-au înregistrat mai multe cazuri de parotidită epidemică; copilul nu este vaccinat anti-urlian.

Manifestări clinice

Debutul manifestărilor clinice este relativ brusc. În unele cazuri există prodrome necaracteristice de tip gripal, infecții respiratorii superioare sau tulburări digestive, alteori contextul este mai sugestiv pentru etiologie: erupții cutanate, tumefacție parotidiană.

În *perioada de stare* bolnavul prezintă febră, cefalee, grețuri, vărsături și sunt prezente semnele de iritație meningeană. Inflamația meningeană determină redoarea cefei, semnele Kernig și Brudzinski.

Evoluția, în formele necomPLICATE, este de aproximativ 10 zile. Vindecarea completă se realizează în majoritatea cazurilor.

Diagnosticul de meningită virală se bazează pe:

1. *Date epidemiologice* - context epidemiologic, noțiunea de contact infectant a unei persoane receptive.
2. *Date clinice* - debut precedat adesea de o infecție virală; semne de iritație meningeană mai discrete, dar cu cefalee intensă și vărsături repetate.
3. *Date de laborator*
 - Puncția lombară trebuie efectuată în toate cazurile,

Incidența **listeriozei la gravidă** este apreciată la 1: 30 000 nou-născuți vii. Pentru reducerea riscului **se recomandă gravidei să evite:**



- brânzeturile moi de tip Brie, Camembert, Danish Blue, Stilton sau Gorgonzola care pot conține cantități mari de bacterii;



- alimentele pre-preparate reci, dacă nu se pot încălzi corect, uniform (preferabil în cuptoare clasice, nu la microunde,

care nu asigură o încălzire uniformă a produsului)



- asistența la naștere a oilor și îngrijirea mieilor nou-născuți, care sunt o sursă importantă de infecție

(apud Department of Health, England and Wales : "While you are pregnant; safe eating and how to avoid infection from food and animals")



Persoanele cu apărare compromisă trebuie să adopte aceleași măsuri de precauție ca și gravida

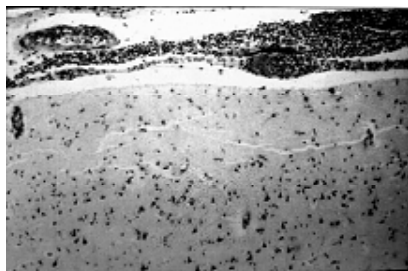


Pullen, R.L. Jr. - Assessing for signs of meningitis. *Nursing*. 2004, 34(5), 18.
Thomas, K.E et al- The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002,35, 46-52



F 11.26. Vaccinarea anti H1b a redus cu 94% incidența meningitei în SUA.

(V. Verez, Univ. Havana, Synthetic Antigen Laboratory, prezentând primul vaccin sintetic anti H1b - Reuters)



F-11. 27. Spre deosebire de exudatul fibrinopurulent caracteristic meningitelor bacteriene, în meningitele virale apare un răspuns inflamator cu mononucleare, majoritatea limfocite. Procesul patologic este limitat la spațiul subarahnoidian – aici, în leptomeninge (apud rochester.edu/ neuroslides)

chiar la cea mică suspiciune de meningită. În majoritatea cazurilor se evidențiază modificări de tip C (v. T 11.5).

4. *Diagnostic etiologic* - În afara unui context epidemiologico-clinic particular, agentul cauzal nu poate fi precizat decât cu ajutorul laboratorului:

a. Izolarea virusului din LCR, materii fecale, exudat faringian, lichid din veziculele cutaneo-mucoase

Caz clinic (cont)

În sângele periferic, numărul de leucocite este normal dar formula leucocitară evidențiază preponderența limfocitelor (40%); amilazemia și amilazuria sunt crescute. Examenul LCR relevă un aspect clar, ușor hipertensiv, cu 100 elemente/mm³, limfocite mari 100%, albuminorahie 100 mg%, glicorahie și clorurorahie normale.

Pacientul a fost internat și tratat cu ibuprofen, manitol, multivitamine, cu evoluție favorabilă.

2. Determinarea seroconversiei titrului anticorpilor antivirali pe seruri perechi sau prezența anticorpilor IgM (infecția urliană, poliovirus, virus herptic, virus varicelo-zosterian, virus Echo sau Coxsackie)

3. Determinarea antigenului p24 în cazul sindromului retroviral acut.

Diagnostic diferențial

Meningitele virale trebuie diferențiate de alte meningite cu lichid clar: meningite bacteriene la debut sau parțial tratate cu antibiotice („decapitate”) care evoluează cu lichid clar; unele meningite bacteriene: leptospiroze, listerioză, lues, bruceloză; meningite fungice; meningite micoplasmatică sau rickettsiene; reacții meningeale de vecinătate (abcese cerebrale, sinuzită, mastoidită); meningita carcinomatoasă; reacții post-medicaționale (cotrimoxazol, ciprofloxacina, carbamazepină, ibuprofen).

Complicațiile sunt rare, dar uneori extrem de grave: meningoencefalită, hidrocefalie obstructivă, cecitate cerebrală, surditate.

Evoluția este favorabilă, autolimitată în majoritatea cazurilor, **prognosticul** fiind favorabil în majoritatea cazurilor, cu *restitutio ad integrum*.

Tratament

Nu există chimioterapie specifică antivirală pentru majoritatea tipurilor etiologice.

În infecțiile cu herpes virus la gazde cu apăare indemnă, administrarea de acyclovir pare să nu fie necesară, dată fiind evoluția autolimitată, favorabilă. Nici în meningita primară cu HIV majoritatea autorilor nu recomandă tratament antiretroviral.

Tratamentul este în esență patogenic și simptomatic (antiinflamatorii nesteroidice sau, după caz, corticoizi, antiedematoase cerebrale, antitermice, anticonvulsivante, antialgice ș.a.).

Profilaxie

Meningita urliană poate fi prevenită prin imunizare activă

cu vaccin viu atenuat. În meningita West Nile se recomandă: măsuri individuale de prevenire a înțepăturilor de țânțar; combaterea vectorilor; supravegherea circulației virusului în rândul populației aviare din teritoriu. Spălătul pe mâini corect, repetat, contribuie la limitarea răspândirii unor virusuri în anturajul bolnavului. (F 11.26)

Forme etio-clinice

Meningita urliană are incidența maximă la vârsta de 5-9 ani și o frecvență de 2-5 ori mai mare la sexul masculin. Poate preceda parotidita cu câteva zile, poate evolua independent (cam 50% din cazuri) sau apare după determinările glandulare, la aprox. 5-7 zile (v. F 11.27). Meningita cu parotidită este mai frecventă primăvara, iar meningita fără parotidită - vara. Manifestările clinice sunt similare altor meningite: febră, cefalee, vărsături, fotofobie, semne de iritație meningească. Creșterea amilazelor poate fi un marker al infecției urliene. LCR: lichid clar, hipertensiv, 10 - 2000 elemente celulare/mm³, de obicei limfocite, dar până la 25% din cazuri evoluează cu PMN. Proteinorahia este moderat crescută. Hipoglicorahia apare în 25% din cazuri (mai frecvent decât în alte meningite virale), la restul este normală. Manifestările clinice se rezolvă în 3-10 zile de la debut, dar modificările LCR pot persista 5 săptămâni sau mai mult.

Meningita cu virus herpes simplex tip 2 la adultul imuocompetent apare de obicei cu ocazia primoinfecției genitale, la 3-12 zile de la apariția leziunilor cutaneo-mucoase (leziunile tipice pot însă lipsi). Febra, cefaleea, vărsăturile, fotofobia, redoarea de ceață marchează tabloul clinic. LCR: clar, 10 - 1000 celule/mm³, predominant limfocite la adult (la nou-născut pot predomina PMN); proteinorahia este moderată; glicorahie > 50% din valorile serice. La persoanele imunocompetente, meningita asociată cu herpes genital este benignă, cu retrocedare graduală după 4-7 zile. În 20% din cazuri meningita poate recidiva. În peste 1/3 din cazuri se întâlnesc complicații (parestezii, nevralgii, parapareză, dificultăți de concentrare, pareză vezicală), care se remit după câteva luni.

Meningitele cu enterovirusuri se prezintă diferit în funcție de vârstă și starea imunologică a gazdei.

La **nou-născut** tabloul clinic este adeseori necaracteristic, manifestat prin febră, vărsături, tulburări de alimentație, erupții cutanate, semne de infecție respiratorie superioară. Sub vârsta de 1 lună, semnele neurologice sunt imprecis conturate.

După perioada de nou-născut tabloul neurologic este tot mai bine conturat. Meningitele cu *v. coxsackie* pot fi întâlnite în cadrul unui tablou clinic cu erupții (mai frecvent veziculoase - v. F 11.25.), pleurodinie, pericardită. Meningitele cu virusuri *ECHO* pot fi însoțite de erupție netă, maculo-papuloasă sau chiar peteșială (diagnostic diferențial cu meningita meningococică!), uneori de paralizii tranzitorii, care se remit complet.

La **gazdele cu apărare modificată** enterovirusurile realizează uneori o meningoencefalită sau o encefalită cronică, cu evoluție uneori de mai mulți ani, dar cu prognostic bun.

Meningita poliomieltică - v. poliomieltita.

Un virus neurotrop emergent



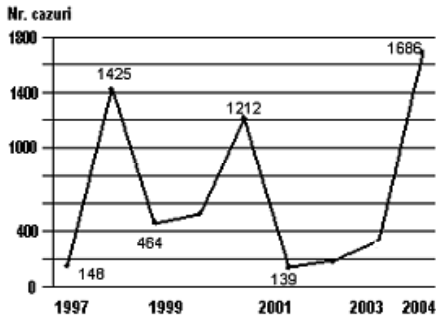
Virusul Toscana (VTOS), un virus ARN din genul *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*, a fost izolat inițial (1971) de la artropode, *Phlebotomus perniciosus*, în provincia Grosseto din centrul Italiei. Studii epidemiologice și clinice italiene au dovedit că virusul este una din primele trei cauze majore de meningită acută cu lichid clar înregistrate în timpul verii în această țară, reprezentând peste 80% din virusurile detectate în LCR în meningitele și meningoencefalitele de vară. Cazuri de meningită la om, autohtone sau de import, au fost consemnate și în afara Italiei, în Spania, Portugalia, Franța, Cipru, Turcia, Grecia, Slovenia, Suedia.

La om, în majoritate infecțiile sunt asimptomatice sau oligosimptomatice, adesea ca boală febrilă nespecifică, autolimitată, fără determinare nervoasă. În meningite, debutul este brusc (70%) cu cefalee (100%, durată 1-5 zile), febră (76%-97%), grețuri și vărsături (67%-88%), mialgii (18%). Obiectiv: redoarea cefei (53%-95%), s. Kernig (87%). LCR este clar, hipertensiv, cu >5-10 celule/mm³, normoglicorahie și normoproteinorahie. O treime din bolnavi prezintă leucocitoză periferică. Durata medie - 7 zile, evoluția este favorabilă. Diagnosticul se etiologic se bazează pe examene serologice și pe izolarea virusului din LCR.

De citit mai departe:
Charrel, R.N. et al - Emergence of Toscana Virus in Europe *Emerg Infect Dis.* 2005;11(11), 1657-63



Caută informații suplimentare despre virusul Toscana și întocmește un referat privind implicațiile la zi în patologia umană



F 11.28. Fenomen de periodicitate în meningitele virale dintr-un areal geografic

Semne simptome	Meningita bacteriană %	Meningita virală %
Febra	100	89,6
Aspect toxic	77,8	21,2
Vărsături	66,7	62,5
Letargie	55,6	56,3
Peteșii	27,8	0,9
Cefalee	25	66,7
Conștiența modificată	25	37,7
Iritabilitate	22,2	6,5
Convulsie	22,2	2,2
Brudzinski	16,7	10
Kerning	13,9	10,4
Redoarea cefei	13,9	20,8
Dureri în gât	11,1	34,2
Șoc	8,3	1,7
Diaree	5,6	6,5
Mialgii	2,8	6,9
Fotofobie	2,8	1,3
Dureri abdominale	2,8	16,5

T 11. 8. Studiu comparativ privind manifestările clinice în meningita virală și bacteriană la copil

(apud Issa, A. et al (Hanan project) - Viral meningitis outbreak in Gaza. Clinical, epidemiologic and laboratory characteristics, 2005)

Meningitele cu arbovirusuri sunt transmise prin vectori și evoluează mai ales ca encefalomeningite (vezi “encefalite”).

Meningita cu HIV poate apărea în cadrul sindromului retroviral acut. Unii bolnavi pot însă prezenta meningită cu lichid clar cronică, cu recurențe, și cu neuropatie craniană (V, VII, VIII). În infecția acută, apar și meningoencefalite autolimitate.

Meningoencefalita cu virus West Nile -virusul West Nile (VWN) a fost izolat pentru prima dată în anul 1937, iar primele cazuri de meningoencefalită umană au fost raportate la începutul anilor '50.

VWN aparține familiei Flavoviridae și este membru al grupului encefalitelor japoneze.

Virusul pare să infecteze celulele endoteliale vasculare și să “crească” de-a lungul BHE. Viremia este scurtă și redusă la persoanele imunocompetente. Afectarea neurologică severă mai frecventă la vârstnici este legată de imunosenescență, cu incapacitatea gazdei de a elimina virusul.

Rezervorul natural este reprezentat de păsări (nume roase specii), ciclul enzootic aviar fiind întreținut de țânțari ornitofili (speciile *Culex*, în special *C. pipiens*). *Transmiterea* la om și ecvine, considerate gazde-finale, se face incidental tot prin vectori. La om au mai fost raportate transmiteri prin transplant de organe infectate, transfuzii de sânge, transplantar, posibil prin lapte matern. *Receptivitatea* este generală, dar vârsta a treia apare mai predispusă la determinări neurologice. *Imunitate*: persistența anticorpilor IgM la unele persoane după encefalita acută sugerează infecția persistentă la om.

În majoritatea cazurilor infecția este asimptomatică.

Infecția simptomatică se manifestă ca boală febrilă sistemică sau ca suferință a SNC (meningită, meningoencefalită, encefalită). *Incubația* medie este de 2 - 6 zile.

În formele neurologice, există un prodrom de 1-7 zile, uneori bifazic, marcat de febră, dureri oculare, congestia feței, mai rar adenopatie. Ulterior, bolnavi dezvoltă tabloul clinic de encefalită (majoritatea) sau de meningită, care are toate caracteristicile unei meningite cu lichid clar.

Complicații: pancreatită, miocardită, hepatită.

Diagnostic de laborator

Date nespecifice: leucocitoză sau leucopenie (uneori persistentă 7-8 săptămâni).

Examen LCR: lichid clar, hipertensiv, pleiocitoză limfocitară, creștere moderată a proteinorahiei.

Diagnosticul etiologic se realizează prin detecția anticorpilor IgM în LCR, prin izolarea virusului pe culturi celulare sau prin detectarea ARN-ului viral în ser și în LCR.

Pentru date suplimentare vezi “Encefalite”

Coriomeningita limfocitară, frecventă altădată, este în prezent tot mai rar raportată. Virusul coriomeningitei limfocitare (VCML- v. F 11.31.), aparținând arenavirusurilor, este transmis la om de la rozătoare (F 11.32), boala fiind o zoonoză. Infecția este întâlnită la persoane cu igienă precară, prin consum de alimente contaminate cu dejectele rozătoarelor. Meningita urmează adesea unui episod de suferință acută virală nespecifică. Clinic este indistinctibilă de alte meningite virale.

Modificările LCR sunt nespecifice, dar frecvent există proteinorahie crescută iar limfocitoza până la 2000 de celule/mm³ este obișnuită. O parte dintre bolnavi prezintă hipoglicorahie. Boala se poate complica ulterior cu miopericardită, artrită, parotidită, orhită.

Meningite cronice

Meningitele cronice sunt definite de persistența simptomelor și semnelor de inflamație meningiană și a pleiocitozei în LCR peste 4 săptămâni.

Sindromul include meningitele cu debut acut în care tabloul clinic și pleiocitoza LCR nu se rezolvă în condițiile unui tratament antibacterian adecvat și culturi bacteriene negative. Clinic, bolnavul rămâne simptomatic și starea sa se deteriorează progresiv (zile, săptămâni) până la administrarea tratamentului specific.

Etiologic, sunt produse de o varietate largă de microbi: bacterii (*M. tuberculosis*, *Actinomyces*, *Nocardia*), spirochete (*T. pallidum*, *B. burgdorferi*), fungi (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Coccidioides*), virusuri.

Meningita tuberculoasă

Elemente de etiopatogenie

M. tuberculosis (genul *Mycobacterium*) este un bacil cu creștere lentă, nesporulat, imobil, acido-alcool-rezistent (datorită conținutului lipidic bogat din peretele celular). Principalele componente ale peretelui celular sunt acizii micolici, unii dintre ei fiind factori de virulență. Microbul mai dispune de factori de intensificare a răspunsului imun celular, de inhibiție a migrării PMN, de inhibiție a activării macrofagelor.

M. tuberculosis este cea mai comună cauză de meningită cronică.

Meningita apare de cele mai multe ori în cadrul unei tuberculoze miliare sau secundară efracției unui granulom tuberculos din vecinătatea spațiului subarahnoidian (v. F 11. 34.)

La adult, în 50% din cazuri reactivarea este asociată cu diverse condiții imunodeprimante: alcoolism, diabet zaharat, chimioterapie, malnutriție, sarcină, sarcoidoză, boala Hodgkin, infecție cu HIV ș.a.

Aspecte clinice

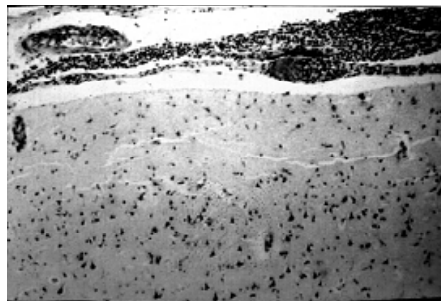
Manifestările clinice sunt nespecifice. Debutul poate fi acut, dar clasic este subacut (săptămâni). Prodromul este marcat de indispoziție, cefalee intermitentă, subfebrilități. În evoluție cefaleea devine permanentă, apar vărsături, stare confuzională, semne de iritație meningiană, semne neurologice de focar. Febra poate lipsi.

Evoluția are un caracter cronic, de luni de zile.

Stadii clinice de gravitate: I - bolnav rațional, fără semne de focar sau hidrocefalie; II - confuz, deficite neurologice de focar; III - stupor, paraplegic sau hemiplegic.

Diagnostic

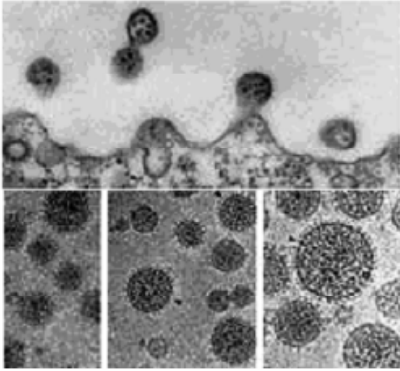
Etiologia tuberculoasă trebuie avută în vedere într-un context epidemiologic relevant (contact cu tuberculoză activă, tuberculoză în antecedente, suspiciune clinică și imagistică de



F 11.29. Meningita virală: infiltrat abundent de celule mononucleare (majoritatea limfocite) în leptomeninge și în cortexul subiacent. De reținut că în meningita virală, modificările anatomopatologice se limitează la spațiul subarahnoidian (www.urmc.rochester.edu)



F 11. 30. Meningitele cu v. *coxsackie* se pot însoți de erupții veziculoase (CDC)



F 11. 31. Virusul coriomeningitei limfocitare (VCML) – ME (apud M. B.A. Oldstone, Peter W. Lambert, Michael Buchmeier)



F 11.32. Virusul coriomeningitei limfocitare (VCML) este transmis la om de la rozătoare (șoareci, hamsteri) .

Transmiterea verticală a VCML de la mama infectată la făt este posibilă; expunerea gravidei la VCML se asociază cu avort spontan, hidrocefalie congenitală, corioritită și retrad mental.

Barton, L., Mets, M. - Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery *Clin Infect Dis* 2001, 33, 370-4

tuberculoză pulmonară -F 11.35.- sau extra-respiratorie, rezidentă în zone cu prevalență mare a tuberculozei), evoluție trenantă, asociată cu semne clinice sugestive unei meningite bazale (suferință de nervi cranieni) - v. F 11.37.

Caz clinic

În gardă este adus un pacient de 27 de ani, șomer, cu o condiție socio-economică precară, tușitor de aproximativ 30 de zile, prezentând transpirații și subfebrilități preponderent nocturne, ce acuză cefalee, fotofobie și vărsături frecvente. La examenul obiectiv: pacient, confuz, palid și subponderal; raluri crepitante pe ambele câmpuri pulmonare și semne de iritație meningiană.

LCR are unele caractere care, deși nu sunt patognomonice, pot fi orientative: celularitate moderată (câteva zeci sau sute de elemente/mm³) cu predominanța limfocitelor mici, dar și cu prezența de polimorfonucleare, albuminorahie peste 100mg%, clorurorahie scăzută și glicorahie > 45 mg % (poate evolua spre hipoglicorahie).

Diagnosticul etiologic poate fi confirmat prin cultivarea *M. tuberculosis* din LCR (rezultate în 2-8 săptămâni), 80% pozitive sau din lichidul gastric, prin evidențiere unor antigene ale micobacteriei în LCR (prin fluorescență, PCR, teste ELISA) sau evidențierea germeilor pe frotiul cororat Ziehl-Nielsen sau auramină-rodamină.

Radiografia pulmonară - la 50% din cazuri semne de tuberculoză trecută sau actuală.

Tomografia cerebrală sau rezonanța magnetică pot releva tuberculoame, semne indirecte ca hidrocefalie sau chiar infarcte cerebrale.

Caz clinic (cont)

Investigații biologice și paraclinice: formula leucocitară este neconcludentă. Radiografia pulmonară - opacități bilaterale, de intensitate medie, cu margini slab delimitate și tendință la confluență, unele situate subclavicular; LCR - aspect clar, hipertensiv, cu 300 elemente/mm³, 96% limfocite mici și 4% neutrofile, albuminorahie 1,5 g%, glicorahie 45 mg%, clorurorahie 640 mg%. Nu se evidențiază germeni. Examenul microscopic al sputei denotă prezența bacililor acid-alcoolorezistenți.

Prognosticul este în general bun sub tratament specific cu 3-4 antituberculoase majore timp de 6-12 luni. Factori de prognostic nefavorabil sunt coma și semnele de focar.

Mortalitatea este mare la vârste extreme (20% sub vârsta de 5 ani, 60% după 50 de ani), în cazurile cu boală mai veche de 2 ani (80%) și în cazurile cu grad III de severitate

Tratamentul etiologic se bazează pe asocieri de tuberculostatice (INH și rifampicina, la care se adaugă încă alte unul sau două - i.e. etambutol, pirazinamidă), în doze similare celor din tuberculoza pulmonară, în regim 6 - 9 luni.

În stadiile II și III se asociază prednison 6-8 săptămâni.

Caz clinic (cont)

Pacientul a fost internat de urgență și tratat etiologic cu asocierea hidrazidă + rifampicină + etambutol + pirazinamidă, 2 luni; s-au mai administrat manitol, prednison, diazepam, vitamine din grupul B. La externare s-a recomandat tratament tuberculostatic de consolidare până la un an.

Contactii bolnavului au fost supuși unei examinări radiologice și au primit chimioprofilaxie cu izoniazidă.

Prevenție

Metodele cele mai eficiente de prevenire a tuberculozei sunt: tratament adecvat instituit rapid al bolii pulmonare active pentru a preveni transmiterea în continuare și tratamentul infecției latente pentru a preveni reactivarea.

Meningita cu *Cryptococcus neoformans*

Infecția cu *Cryptococcus neoformans* este frecventă la persoanele cu infecție HIV/ SIDA, dar apare și la alte gazde cu imunitate celulară compromisă (leucemii, limfoame, sarcoidoză, imunosupresie post-transplant, corticoterapie cronică).

Etiologie și epidemiologie

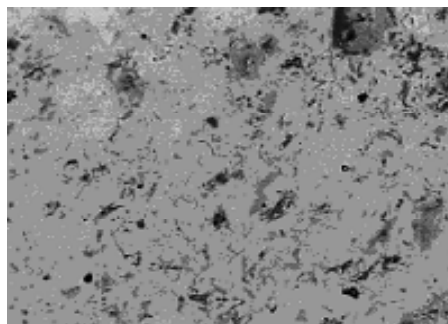
C. neoformans (F 11.38.) este un fung încapsulat, de formă rotundă sau ovalară, care se înmulțește prin înmugurire. Capsula este un factor de virulență major, având capacitatea de a afecta fagocitoza și migrarea leucocitelor, și de activare a sistemului complement, cu efecte asupra mecanismelor de apărare ale gazdei. Nu produce toxine. Crește pe mediul Sabouraud formând, după 72 de ore, colonii albe, mucoide, netede.

Fungul prezintă două variante: *neoformans* și *gatii*. *C. neoformans* varianta *neoformans* este răspândit în toată lumea și este frecvent regăsit în dejectele porumbeilor acumulate în timp. Varianta *gatii* se regăsește în zone cu climat tropical și subtropical asociată cu plantațiile de eucalipt.

Omul dobândește fungul prin inhalare de particule infectante de dejecte de porumbel (var. *neoformans*); o parte din infecții ar putea rezulta din reactivarea unei persistențe latente a fungului în organismul gazdei. Nu există dovezi de transmitere directă interumană sau de la animale.

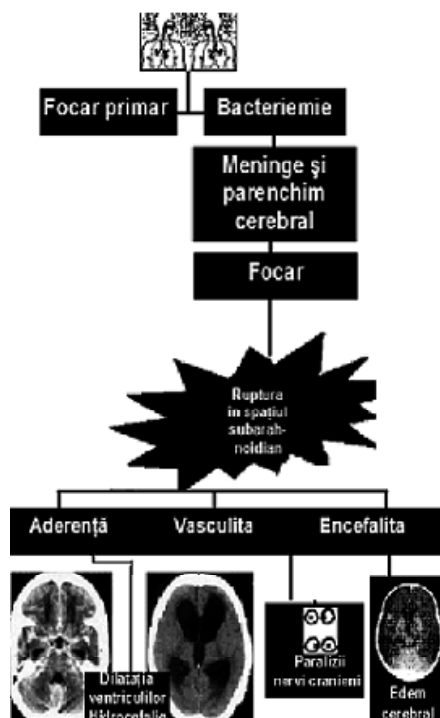
Elemente de patogenie

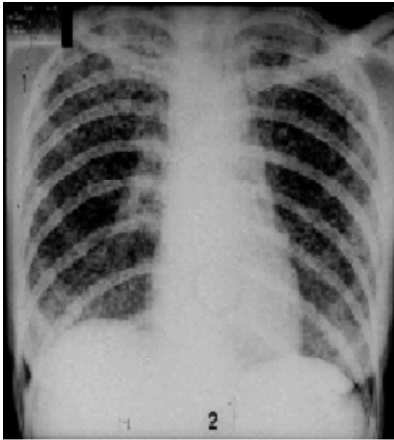
La gazda indemnă imunologic, particulele inhalate sunt depozitate în plămâni și sunt fagocitate de macrofagele alveolare. Răspunsul celular eficient conduce la o infecție inaparentă, după care însă fungul poate rămâne într-o stare dormantă în organism.



F 11.33. *Mycobacterium tuberculosis* - un bacil acido-alcoolo-rezistent (CDC)

F 11. 34. Patogenia meningoencefalitei tuberculoase





F 11.35 Meningita apare de cele mai multe ori în cadrul unei tuberculoze miliare (myweb.lsbu.ac.uk)



F11.36. Meningita tuberculoasă are o distribuție bimodală cu afectarea vârstelor extreme. În țările dezvoltate vârsta medie la prezentare este de 3 ani. Meningita tuber-culoasă a copilului coincide aproape întot-deauna cu tuberculoza primară (miliară).

(Stop TB Campaign)

În cazul gazdei cu mecanisme de apărare celulară deficitară, infecția primară poate conduce la proliferarea și diseminarea fungului din plămâni în organism, în special în SNC (emisfere cerebrale, cerebel, trunchi cerebral, meninge), cu apariția unei veritabile meningoencefalite.

În LCR se produc citokine (IL-8, IL-6, TNF-alfa, IL-10), nivelurile fiind mai reduse la persoanele infectate cu HIV.

Manifestări clinice

Respirator. *C. neoformans* produce pneumonie, leziuni de masă slab definite, noduli, ocazional adenopatie hilară, sindrom de insuficiență respiratorie sau revărsat pleural.

În cazul **afectării SNC**, manifestările clinice se instalează progresiv (săptămâni). Ceva mai mult de 50% din pacienți prezintă febră și meningism. Frecvent se realizează o meningoencefalită cronică cu cefalee progresivă, modificări de personalitate, demență, semne neurologice de focar, convulsii, pierderea vederii.

Creșterea presiunii intracraniene poate fi marcată și să conducă la comă și deces.

Prezentările atipice nu sunt rare; bolnavul poate prezenta numai cefalee intensă acută (zile), cefalee intermitentă sau alterarea statusului mental fără cefalee.

Prognosticul este rezervat în cazul pacienților cu încărcătură fungică mare și alterarea senzoriului la prezentare; este asociat și cu alți factori (prezența hipertensiunii intracraniene, bolile asociate, posibilitățile de îngrijire).

Mortalitatea imediată (la 6 luni - 1 an) în țările dezvoltate este de 10 - 25%, în timp ce în țările cu resurse limitate ajunge la 100%.

Diagnostic

Examenul LCR - lichid clar, hipertensiv, celularitate redusă (10-300 elemente/mm³) sau minimă/normală (SIDA), peste 80% limfocite, proteinorahie moderat crescută, glicorahie normală sau scăzută (SIDA).

Diagnosticul etiologic se bazează pe demonstrarea fungului sau a antigenului polizaharidic capsular în țesuturi (material biptic tisular, măduvă osoasă) sau fluidele organismului (urină, sânge, LCR).

Antigenul capsular se detectează în LCR sau ser prin latex aglutinare (LCAT) sau EIA (test pentru antigen criptococic, CRAG), testele fiind sensibile și specifice. Frotiurile din LCR colorate cu tuș de India permit evidențierea fungului încapsulat (celule înconjurată de un halou clar, F 11.38.) în cca. 50% din cazuri (în SIDA, > 90%).

La persoanele imunodeprimite, examenele imagistice cerebrale pot evidenția prezența criptococoamelor multiple (v. F 11.39)

Tratament

La pacienții cu infecție cu HIV s-a stabilit un algoritm terapeutic în trei trepte:

- inițiere: amfotericina B (0,7 mg/kg/zi, iv) plus flucitozină (100 mg/kg/zi, po) timp de cel puțin 2 săptămâni
- întreținere: pacienții care răspund la tratament, pot fi schimbați pe fluconazol (400-800 mg/zi) timp de 8-10 săptămâni.

- supresia cronică: fluconazol 200 mg/zi, indefinit. Pacienții sub tratament antiretroviral în regim HAART, la care se realizează reconstrucția imună (creștere CD4, încărcătură virală scăzută), tratamentul supresiv ar putea fi suspendat după 1 sau 2 ani, în condițiile în care nivelul limfocitelor CD4 se menține > 200 mm³ timp de 6 luni.

Profilaxie

Evitarea expunerii în locuri cu încărcătură fungică mare cu risc de aerosoli cu dejecte de păsări.

În cazul persoanelor infectate cu HIV, tratamentul HAART a redus utilizarea profilactică a fluconazolului la pacienții cu imunodepresie avansată.



- Meningitele sunt inflamații acute sau cronice ale spațiului subarahnoidian, cel mai frecvent de cauză infecțioasă (virale, bacteriene, micoplasmatic, fungice, parazitare);

- Meningitele constituie amenințări redutabile pentru viața, personalitatea și capacitatea funcțională a bolnavului, fiind adevărate urgențe medicale.

- Clinic sunt sugestive pentru diagnosticul de meningită: febra, cefaleea, vărsăturile și semnele de iritație meningiană (poziție „cocoș de pușcă, redoare de ceafă, semnele Kernig, Brudzinski). La sugarul mic pot apare convulsii, tulburări digestive și respiratorii, bombarea fontanelei. Vârștii pot prezenta numai febră, tulburări de personalitate sau obnubilare.

- Susușiciunea clinică de meningită obligă la puncția lombară (imediată în absența edemului papilar sau a semnelor neurologice de focar) și analiza complexă a LCR (aspect, presiune, exeme citologice, biochimice, microbiologice).

- Meningitele acute cu LCR purulent recunosc etiologia bacteriană (germeni piogeni), mai frecvent meningococ, pneumococ, *H. influenzae*, la copilul mare și la adult.

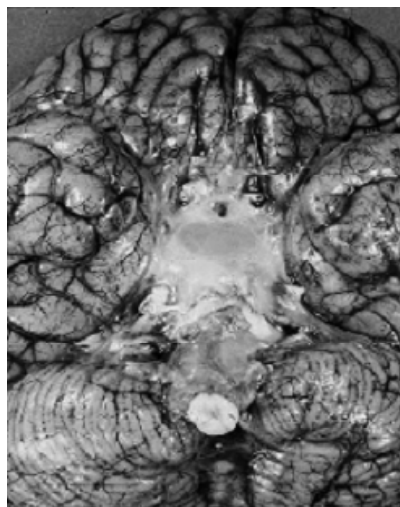
- Meningitele cu LCR clar sunt cel mai adesea de etiologie virală, dar și tuberculoase, leptospirotice, micoplasmatic, rickettsiene, bacteriene la debut sau parțial tratate, fungice.

- Meningitele cu LCR hemoragic sunt rare, produse de bacilul cărbunos sau *L. monocytogenes*.

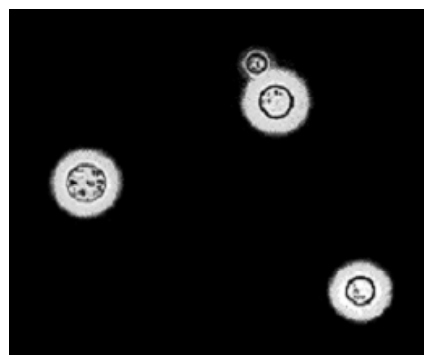
- Meningitele cronice sunt definite de persistența simptomelor și semnelor de inflamație meningiană și a pleiocitozei în LCR peste 4 săptămâni. Cea mai frecventă cauză este *M. tuberculosis*, iar la gazda cu apărare compromisă *Cryptococcus neoformans*

- Meningitele constituie urgențe medicale majore și trebuie tratate adecvat cât mai precoce.

- Tratamentul antibacterian se instituie în primele 30 de minute de la prezentare, după recoltarea produselor biologice necesare diagnosticului microbiologic, inițial pe baze raționale vizând acoperirea agenților etiologici cel mai probabil implicați la vârsta și factorii favorizanți asociați bolnavului. Meningitele virale se tratează simptomatic și patogenetic.



F 11.37. Meningita tuberculoasă - exudat purulent abundent la baza creierului (neuroslides.edu)

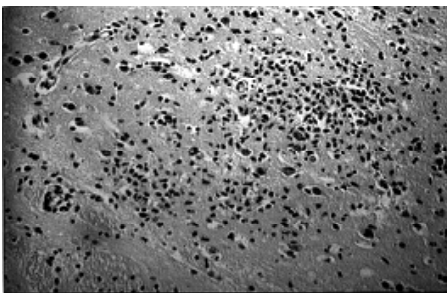


F 11.38. *C. neoformans* - se observă capsula groasă (col. țuș India)

Encefalite



F 11. 39. Criptococoame cerebrale multiple – se întâlnesc la gazde cu apărare deficitară.
(RMN, Duke University MRU)



F 11. 40. În encefalite, virusul invadează parenchimul SNC. Distrugerea elementelor neuronale de către virus induce o reacție microglială: aglomerări de celule mici, majoritatea microglii pleomorfe (noduli microgliali) - aspecte similare, în grade diferite, apar în aproape toate meningoencefalitele virale.(id)

Encefalitele sunt procese inflamatorii ale parenchimului cerebral de natură infecțioasă, în primul rând virală. Când procesul inflamator interesează și meningele, se realizează o *meningo-encefalită*.

Dacă inflamația se extinde și la măduva și nervii periferici se vorbește de *encefalo-mielită*, respectiv de *encefalo-mielo-poli-radiculonevrită*.

Prezența semnelor de suferință neurologică encefalitică, dar fără inflamația creierului este desemnată prin termenul (mai vag) de *encefalopatie* (ex. sindromul Reye).

Clasificarea encefalitelor

De-a lungul timpului s-au elaborat diverse clasificări ale bolilor inflamatorii cerebrale de etiologie infecțioasă, fără a se ajunge la una definitivă.

Clasificarea prezentată este orientativă și se bazează pe caracterul primar sau secundar, pe evoluție (acută, subacută, lentă) în corelație cu etiologia encefalitelor:

- Encefalite primare virale cu agent patogen identificat (E. arbovirale, rabia);
- Encefalite acute primare posibil asociate cu diverse virusuri (enterovirusuri, v. gripal, v. rujeolic, v. urlian, v. herpetic, HIV-1);
- Encefalite acute primare probabil virale (E. letargică);
- Encefalite acute asociate cauzal/circumstanțial cu diverse virusuri (v. rujeolic, v. urlian, v. varicelo-zosterian, adenovirusuri, virusuri herpetice, HIV-1 etc):
 - encefalite secundare parainfecțioase;
 - encefalite secundare postinfecțioase;
 - encefalite postvaccinale (vaccin anti-poliomilitic, antirujeolic, antirabic);
- Encefalite lente (*slow infections*):
 - encefalopatia cu HIV (encefalopatia asociată SIDA);
 - leucoencefalopatia multifocală progresivă (papovavirus JC);
 - panencefalita sclerozantă subacută (v. rujeolic);
 - panencefalita rubeolică progresivă.
- Encefalopatii spongiforme subacute (boli prionice):
 - boala Kuru,
 - boala Creutzfeldt-Jacob,
 - sindromul Gerstmann-Straussler,
 - insomnia fatală familială.

Etiopatogenie

Encefalitele pot fi produse de numeroase virusuri, dar și de bacterii, rickettsii, micoplasme, fungi, paraziți.(v. T 11.9.)

La *nou-născut*, infecția acută cerebrală este determinată mai frecvent de VHS, enterovirusuri, adenovirusuri, în timp ce la copilul mare și la adult domină infecțiile cu enterovirusuri, herpes simplex, arbovirusuri, urmate de v. Epstein-Barr, adenovirusuri, HIV-1.

Deși există diferențe legate de virusurile implicate, în majoritatea encefalitelor virale procesul patogen se dezvoltă după o anumită secvențialitate:

- pătrunderea virusului în organism pe diverse căi: inoculare prin mușcăături de animal (rabia) sau de insecte (căpușe, țânțari - arbovirusuri); aerogen (v. urlian, v. rujeolic etc); digestiv (enterovirusuri); mai rar, prin transplant de țesuturi sau organe (v. rabic);

- multiplicarea virusului la poarta de intrare;
- pătrunderea în sistemul limfatic, unde continuă multiplicarea;

- trecerea în circulația sistemică (*viremie primară*);
- însămânțarea altor organe și țesuturi, cu continuarea multiplicării;

- *viremie secundară majoră*, cu depășirea barierei hemato-encefalice și infectarea sistemului nervos central.

Virusul poate ajunge la nivelul sistemului nervos și prin *transport axonal centripet* de la neuroepiteliul olfactiv la bulbul olfactiv

Mai rar, virusul ajunge la creier prin *difuziune retrogradă de-a lungul nervilor periferici* (rabie)

În encefalitele primare, manifestările clinice sunt expresia disfuncțiilor cerebrale tranzitorii sau citolizei secundare agresiunii virale directe asupra substanței nobile. Citoliza duce la pierderi neuronale localizate sau generalizate sau la demielinizare.

În encefalitele postinfecțioase și postvaccinale simptomatologia este consecința intervenției unor mecanisme imunologice. Se realizează un proces autoimun caracterizat de prezența perivenulitei și demielinizării.

Epidemiologie

Dată fiind varietatea mare de virusuri implicate în etiologia encefalitelor, epidemiologia bolii nervoase va urma îndeaproape procesul epidemiologic al agentului patogen.

Cazurile apar sporadic, în tot cursul anului, dar sunt raportate, mai ales în cazul arbovirusurilor, și izbucniri epidemice ale căror limite se suprapun peste granițele rezervorului natural animal și ale distribuției vectorului (țânțarul, căpușa).

Arbovirozele sunt zoonoze, omul infectându-se accidental în urma înțepăturii vectorilor. Tântării sau alți vectori se infectează în primul rând de la păsări, care prezintă viremie prelungită asimptomatică. Într-un teritoriu, primele cazuri pot apare de la ecvine (cai, măgari) și apoi la om (F 11.42.). Ariile urbane sunt frecvent afectate. În sezonul de vară, favorabil dezvoltării vectorilor, se produc cele mai frecvente îmbolnăviri (dar și enterovirusurile cunosc cea mai intensă circulație tot vara!)

Encefalitele postinfecțioase ating incidența maximă la vârsta de 5-6 ani.

Manifestări clinice

În majoritatea cazurilor, suferințele nervoase urmează (1-2 săptămâni) unei suferințe respiratorii.

În *perioada de stare*, la copilul mare și la adult, tabloul clinic este dominat de prezența febrei, a semnelor neurologice



File de istorie



Constantin von Economo
1876-1931

Constantin Alexander Economo Freiherr von San Serff, născut la Brăila/România, într-o familie aristocratică, bogată de etnie greacă, studiază medicina la Viena. Histolog, fiziolog, se specializează apoi în psihiatrie și neurologie la Paris și Berlin; conferențiar de psihiatrie și neurologie, apoi, din 1921, profesor titular la Facultatea de Medicină din Viena.

În anul 1917, von Economo a prezentat rezultatele studiilor clinice și anatomo-patologice privind o boală nou apărută (1915, în România) și evoluând pandemic, pe care o numește *encefalită letargică* (cunoscută mai curând sub eponimul *Encefalita von Economo*).

O contribuție deosebită pentru dezvoltarea neuroștiințelor moderne a reprezentat-o ampla monografie *Citoarhitectura neocortexului cerebral la adult*, apărută în anul 1925, după aproape 15 ani de studii susținute.

Lucrări originale (27):

- Von Economo, C. - Encephalitis Let-hargica *Wien Klin Weshr* 1917, 30, 581-83
- Von Economo, C., Koskinas, G. N. - Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen, Wien & Berlin, Springer 1925.
- Von Economo, C. - Die Pathologie des Schlafes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, 17, Berlin, 1926
- Von Economo, C. - Zellaufbau der Grosshirnrinde des Menschen : zehn Vorlesungen. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1927
- Von Economo, C. - Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung Berlin, Vienna, Urban und Schwarzenberg, 1929



Ce pasiune extraprofesională, încununată de succese remarcabile, a avut von Economo?

(răspuns la pg. 11.64)

(extrem de diverse, în funcție de segmentele și structurile SNC afectate - v. T 11.10.) și de semnele directe sau consecințele sindromului de hipertensiune intracraniană.

Sindrom infecțios general nediferențiat: febră, frisonete, mialgii, anorexie etc., reflectând viremia sistemică.

Sindrom encefalitic - spectrul și intensitatea manifestărilor clinice sunt expresia afectării diverselor structuri nervoase și diferă în funcție de agentul etiologic.

Encefalite la nou-născut	Encefalite la copil și adult	Encefalite postinfecțioase
VHS Enterovirusuri Adenovirusuri	Virale Enterovirusuri Arbovirusuri VHS Adenovirus HIV-1 Bacteriene <i>B. burgdorferi</i> <i>Bartonella henselae</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> <i>M. pneumoniae</i>	Infecție urliană Rujeolă Rubeolă Varicelă Gripă Tuse convulsivă <i>M. pneumoniae</i>

T 11.9. Etiologia encefalitelor acute

Sindrom de hipertensiune intracraniană: cefalee, vărsături, bradicardie, hipertensiune arterială, tulburări respiratorii, stază/edem cerebral

Sindromul meningean poate fi prezent cu diverse grade de intensitate.

La **nou-născut** repertoriul reactiv obiectivabil clinic este nespecific și limitat. Copilul prezintă febră, tulburări de alimentație, iritabilitate, letargie sau semnele sindromului inflamator sistemic (sepsis). Anamneza poate evidenția o recentă boală febrilă a parturientei (enteroviroză ?) sau prezența infecției genitale herpetice.

Forme clinico-etilogice

I. Encefalite cu arbovirusuri

Arbovirusurile constituie o familie numeroasă de virusuri care au *rezervor natural* animal larg (cabaline, ovine, caprine, rozătoare, păsări) și se transmit prin *vectori* (căpușe, țânțari, flebotomi). În cadrul circulației naturale a virusurilor în natură, omul poate fi infectat *accidental*.

Răspândite pe tot globul, unele tipuri sunt regăsite numai în anumite regiuni, în funcție de rezervorul de infecție și de prezența vectorilor. Unele dintre ele sunt întâlnite și în țara noastră. (v. T 11.11., F 11.42.).

Incubația este de aproximativ o săptămână. *Debutul* este brusc, cu febră, astenie, mialgii, tremurături, semne de iritație meningeană mai mult sau mai puțin accentuate. În *perioada de stare* apar diverse constelații de suferințe neurologice întâlnite în encefalitele cu alte etiologii. Coma se instalează în două, trei zile.

Severitatea este variabilă. Decesele pot ajunge la 10-20%.

Sechelele sunt posibile: retard mintal, tulburări comportamentale și emoționale, mai rar parkinsonism.



F 11. 41. Căpușele sunt vectori activi pentru numeroase virusuri producătoare de meningoencefalite.

II. Encefalita cu virus West Nile

Virusul West Nile (VWN) a fost izolat pentru prima dată în anul 1937, în Uganda, iar primele cazuri de meningo-encefalită au fost raportate din Israel, la începutul anilor '50.

După 1990, epidemiile s-au extins în Europa de sud-est, Rusia, America de Nord, Australia.

T11.10. Manifestări neurologice în encefalite

Structuri neurologice afectate	Manifestări clinice
Cortex cerebral	Tulburări ale stării de conștiență de la somnolență la comă Convulsii generalizate sau focalizate Tulburări senzoriale Babinski bilateral
Tract piramidal	ROT vii, inegale, clonus, spasticitate Paralizii de tip neuron motor central
Trunchi cerebral	Paralizii de nervi craniene Tulburări vasomotorii Tulburări de sensibilitate
Căi extrapiramidale	Hipertonie, contractură Mioclonii, tremurături Mișcări coreo-atetozice
Cerebel	Nistagmus Hipotonie Tulburări de echilibru și coordonare

Elemente de etiologie și patogenie

VWN aparține familiei Flavoviridae și este membru al grupului encefalitelor japoneze. În învelișul lipidic bistratificat se găsește proteina E, care este factorul de legare de un receptor încă neidentificat al celulei gazdă, este inductoare de anticorpi neutralizanți și inhibitori ai hemaglutinării iar modificările aminoacizilor componenți au fost asociate cu virulența virusului. Genomul este reprezentat de un ARN mc, care codifică mai multe proteine structurale și nestructurale.

Virusul pare să infecteze celulele endoteliale vasculare și să "crească" de-a lungul barierei hematoencefalice. Viremia este scurtă și redusă la persoanele imunocompetente. Afectarea neurologică severă mai frecventă la vârstnici este legată de imunosenescență, cu incapacitatea gazdei de a elimina virusul.

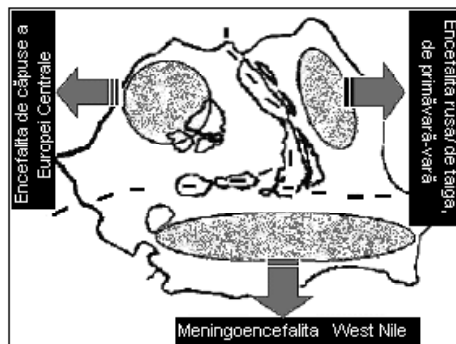
Epidemiologie

Rezervorul natural este reprezentat de păsări din familia *Corvidae* (dar și alte specii), ciclul enzootic aviar fiind întreținut de țânțari ornitofili din speciile *Culex* (în special *C. pipiens*).

Transmiterea la om și ecvine, considerate gazde-finale, se face incidental tot prin intermediul țânțarilor *Culex* (F 11.44.) La om au mai fost raportate transmiteri prin transplant de organe infectate, transfuzii de sânge, transplacental, posibil prin lapte matern. *Receptivitatea* este generală, dar vârsta a treia apare mai predispusă la determinări neurologice (F 11.46.). *Imunitate*: persistența anticorpilor IgM la unele persoane după encefalita acută sugerează infecția persistentă la om.

Manifestări clinice

În majoritatea cazurilor infecția este asimptomatică. Infecția simptomească (v. F11.45.) se manifestă ca boală febrilă sistemică (febra West Nile) sau ca suferință a SNC (meningoencefalită, meningită).



F 11.42.. Distribuția geografică a encefalitelor în România

Incubația: 2 - 6 zile (până la 14 zile, chiar mai lungă la imunosupresați).

Manifestări clinice

Debutul este brusc cu febră, frisoane, cefalee, dureri lombare, artralгии, dureri retro-oculare. În unele epidemii s-au mai consemnat: grețuri, vărsături, diaree, tuse, dureri în gât.

T 11.11.
Principalele arbovirusuri implicate în etiologia encefalitelor

Grup	Virus	Vector	Distribuție geografică	Observații
TOGAVIRIDAE (Alphavirus)	V.encefalitei (E) ecvine de Est	Țânțar	America de Nord America de Sud	
	V.E ecvine din Venezuela	Țânțar	America de Nord America de Sud	
	V.E ecvine de Vest	Țânțar	America de Nord America de Sud	
FLAVIVIRIDAE (Flavivirus)	V.E japoneze	Țânțar	Asia, Pacific	
	V.E. din pădurea Kyasanur	Căpușe	India	
	V.E. scoțiene	Căpușe	Europa	România, N-E
	V.E. de primăvară-vară	Căpușe	Rusia	România, N-V
	V.E. Europei Centrale	Căpușe	Europa Centrală	România, S-E
	V. E. West-Nile	Căpușe	Africa, India, Europa, Orientul Mijlociu	
BUNYAVIRIDAE (Bunyavirus) Grupul California	V.E.de California	Țânțar	SUA	

Obiectiv: congestia feței, conjunctivită (50-60%), adenopatii occipitale, axilare, inghinale (80%), erupții cutanate roseoliforme sau maculopapuloase, nepruriginoase, pe torace, spate, brațe (50%), faringită (40%), splenomegalie (20%), hepatomegalie (10%).

Durata evoluției: 3 - 6 zile.

În formele neurologice, există un prodrom de 1-7 zile, uneori bifazic, marcat de febră, dureri oculare, congestia feței, mai rar adenopatie. Ulterior, 2/3 din bolnavi dezvoltă tabloul clinic de encefalită, 1/3 meningită cu lichid clar.

S-au mai raportat cazuri de mielită anterioară cu paralizie flască acută, asimetrică, fără modificări senzoriale, asociată sau nu meningoencefalitei, cu recuperare minimă lentă.

Mortalitatea (la cazurile spitalizate) variază între 4 și 14%, factorii de risc asociați fiind: vârsta a treia, coma profundă, imunitatea alterată, diabetul zaharat, HTA.

Complicații: pancreatită, miocardită, hepatită. Peste jumătate din bolnavii spitalizați prezintă la externare sechele neuropsihice.

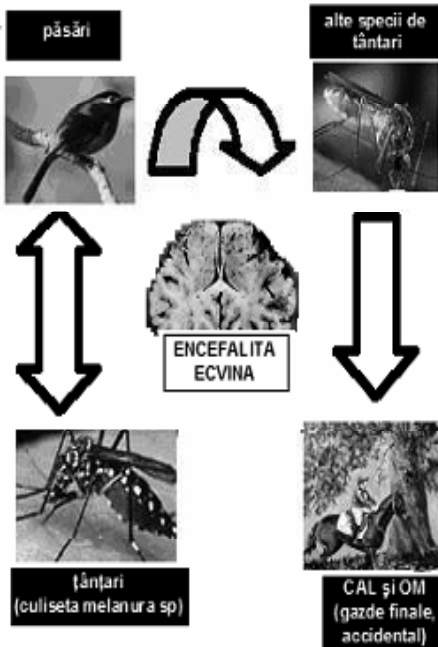
Diagnostic de laborator

Date nespecifice: leucocitoză sau leucopenie (uneori persistentă 7-8 săptămâni).

Examen LCR: lichid clar, hipertensiv, pleiocitoză limfocitară, creștere moderată a proteinorahiei.

Diagnostic etiologic:

- detecția anticorpilor IgM în LCR prin ELISA (pot exista reacții încrucișate cu alte flavivirusuri);
- evidențierea virusului prin izolare din ser pe culturi celulare (în primele 10 zile de la debut), detectarea ARN-ului viral prin RT-PCR sau PCR real time în ser și în LCR.



F 11.43. Epidemiologia unei encefalite ecvine

III. Encefalita cu virusul herpes simplex (VHS)

este lipsită de caracterul „geografic” al arbovirozelor. Apare la bolnavi anterior sănătoși și are un grad mare de mortalitate (70% în cazurile netratate) și sechele. Cauza este virusul VHS tip 1. Nu are caracter sezonier. Interesează mai ales tinerii (mai rar copiii).

Debutul este brusc, agresiv cu semne de focalizare și afectare a lobilor temporal și frontal (tulburări de memorie, afazie, iritabilitate). În alte cazuri debutul este insidios. Peste 75% din bolnavi dezvoltă convulsii, focale sau generalizate.

Evoluția poate fi lent progresivă sau rapidă și dramatică. Diagnosticul trebuie suspiciat în fața unei encefalite cu semne de focar. Stabilirea corectă a diagnosticului etiologic este extrem de importantă deoarece această encefalită beneficiază de tratament etiologic cu aciclovir.

IV. Encefalitele postinfecțioase și post-vaccinale

sunt boli demielinizante, care apar la câteva săptămâni după boală (rubeolă, rujeolă, varicelă, tusea convulsivă) sau, respectiv, după unele vaccinări (ex. antipertusis). Simptomatologia nu are nimic specific și numai seroconversia constituie un argument diagnostic. Se pot manifesta ca encefalomielite sau/și ca nevrite periferice, cum este sindromul Guillain-Barre. Prognosticul depinde de virus, fiind rezervat în rujeolă (30-50% mortalitate și sechele).

Encefalitele pot *complica* unele infecții bacteriene, parazitare sau cu fungi (*Shigella* sp., *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci*, leptospire, trichinela, cisticercioza, *Candida*). Simptomele acestor encefalite sunt polimorfe și înșelătoare. La examenul CT se pot evidenția demielinizări ale substanței albe. Față de encefalitele virale aceste encefalite, beneficiază de tratamentul etiologic al bolii de bază.

V. Gazde cu apărare deficitară:

- encefalitele evoluează adesea *subacut* sau *cronic*. În funcție de mecanismele de apărare alterate, unele etiologii pot avea o incidență mai mare:

- imunodeficiență umorală - meningoencefalita cronică enterovirală;
- deficite ale imunității mediată celular: leuco-encefalopatie multifocală progresivă, encefalită subacută herpetică, encefalită subacută rujeolică, panencefalită progresivă rubeolică, encefalită cu CMV, encefalită cu toxoplasma.

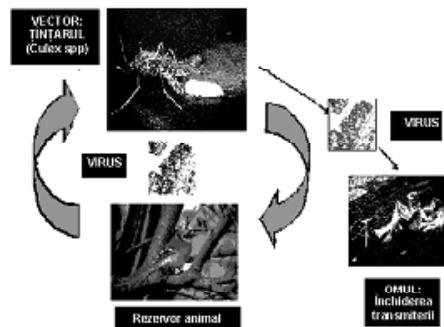
Caracteristic bolnavilor cu *infecție cu HIV* sunt encefalitele cu CMV, toxoplasma, *C. neoformans*, HIV.

La aceste gazde, răspunsul inflamator la agresiunea microbiană este variabil, dar sunt prezente atrofia cerebrală, pierderile neuronale, procesele demielinizante.

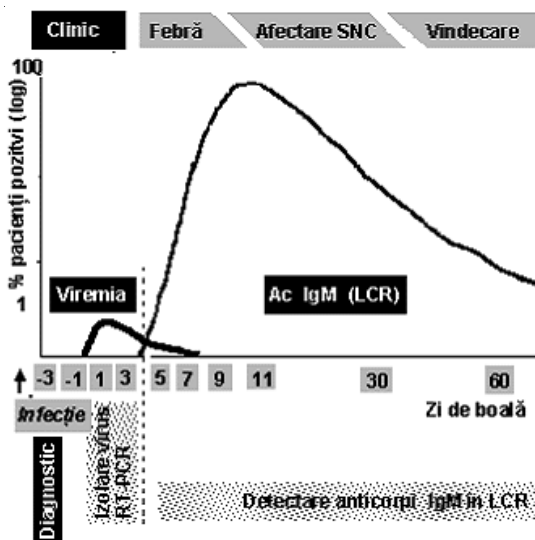
Diagnosticul encefalitelor

În practică, diagnosticul de encefalită se bazează pe datele epidemiologice, modificările neurologice prezentate de bolnav, evidențierea agentului patogen și pe examene serologice.

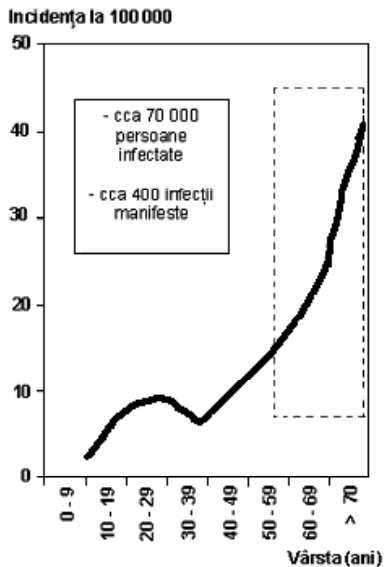
Date epidemiologice - sunt utile mai ales în condițiile existenței unei izbucniri epidemice. Călătoriile sau rezidența în



F 11. 44. Epidemiologia encefalitei West Nile



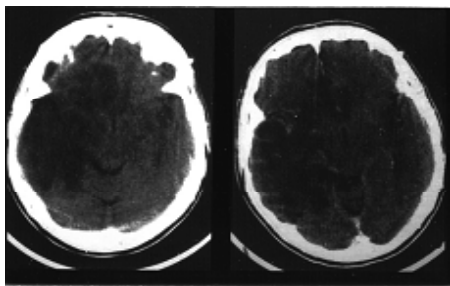
F 11.45. Evoluția encefalitei West Nile



F11. 46. Encefalita West Nile, Romania - epidemia din 1966

Se estimează că cca 70 000 de persoane au fost infectate, dar în majoritatea cazurilor infecția a fost asimptomatică sau ușoară. Suferința SNC a afectat 1 din 140 - 320 persoane infectate. Vârsta a treia a fost cea mai expusă.

Tsai, T.F., Popovici, F., Cernescu, C. et al - West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania *Lancet* 1998, 352, 767-71



F11.47. Encefalită cu VHS (femeie, 44 ani, febră și stare confuzională la internare): arie largă hipodensă largă în lobul temporal drept și frontal inferior dreapta și mai redusă în lobul temporal stâng (imaginea stângă); după administrare de substanță de contrast, arii diseminate cu densitate ușor crescută, mai ales de-a lungul marginilor sulcusurilor (imaginea dreaptă).
(rochester.edu/neuroslides)

zone favorabile ciclului de viață al vectorilor, existența înțepăturilor de insecte, a bolilor infecțioase febrile eruptive, a infecțiilor respiratorii sau a vaccinărilor recente pot ajuta diagnosticul.

Date clinice - prezența triadei sindrom infecțios general + sindrom encefalitic + sindrom de hipertensiune intracraniană atrage atenția asupra encefalitei, dar nu există simptome și semne care să permită stabilirea etiologiei.

Diagnosticul de laborator se sprijină pe diverse investigații virusologice, imunologice, imagistică (confirmă suferința encefalitică, gradul acesteia, complicațiile și permite diferențierea de alte suferințe nervoase), electrofiziologie.

Examenul LCR relevă de obicei: lichid clar, hipertensiv; pleiocitoză moderată (25-250 elemente/mm³, majoritatea mononucleare); proteinorahie normală sau ușor crescută (50-200 mg/ml); glucorahie normală.

Isolarea virusului din LCR este posibilă doar la 15-50% din bolnavi (chiar în laboratoare bine dotate).

Diagnosticul virusologic rapid folosind anticorpi fluorescenți permite diagnosticul de CMV.

Demonstrarea prezenței proteinei bazei a mielinei în LCR pledează pentru o encefalită postinfecțioasă.

Determinarea nivelului anticorpilor IgM specifici în LCR poate contribui la diagnosticul etiologic.

RT-PCR permite detectarea unor cantități infime de acid nucleic viral în LCR și alte fluide ale organismului; experimental a fost aplicat cu succes în diagnosticul infecțiilor cu VHS, enterovirusuri, arbovirusuri.

Examenul RMN permite evidențierea edemului cerebral, inflamației cortexului cerebral, a joncțiunii dintre substanța cenușie și albă sau a ganglionilor bazali. În encefalita postinfecțioasă apar focare de demielinizare multiple în substanța albă, ganglionii bazali, măduva spinării (tendință la simetrie).

Examenul tomografic computerizat este mai puțin util în encefalitele acute.

Examenul electroencefalografic este sensibil și util diagnosticului. EEG relevă modificări care, deși nu sunt specifice, pot fi utile în diagnostic; se relevă o încetinire a activității electrice cerebrale, la început variabilă de la un moment la altul iar, după câteva zile, constantă. Unde lambda sau delta, ample, monomorfe, generalizate, simetrice sau nu, înlocuiesc activitatea de fond. Ele pot lua adesea aspectul de descărcări periodice de unde lente, în special în cazul unei encefalite herpetice. Mai pot fi întâlnite descărcări epileptice. EEG-ul este și un argument prognostic: dezorganizarea traseului și mai ales aplatizarea lui după o săptămână de comă are semnificație nefavorabilă.

Biopsia cerebrală - asigură diagnosticul definitiv în encefalita herpetică.

Diagnostic diferențial

- Suferințe neurologice de diverse etiologii, infecțioase și neinfecțioase: meningite și meningoencefalite bacteriene, micoplasmatică, rickettsiene, parazitare, fungice; status epileptic; hidrocefalie obstructivă acută; abces cerebral; empiem subdural; embolii septice (endocardită); tumori cerebrale; hemoragie intracraniană; tromboză intracraniană; pseudotumor cerebri;

migrenă confuzională acută;

- Encefalopatia hipertensivă, encefalopatia uremică, encefalopatia din insuficiența hepatică sau din coma cetoacidozică;

- Accidente vasculare cerebrale;

- Encefalopatii toxice din dizenteria bacilară, infecția cu *C. jejuni*, infecții cu diverse specii de *Salmonella*, intoxicații acute, sindromul Reye, șocul hipertermic, tusea convulsivă;

- Vasculite ale SNC: LES, periarterita nodoasă;

- Crize de isterie.

Complicații și sechele

Incidența complicațiilor este invers proporțională cu vârsta (la nou-născut poate atinge 80%, la sugar și copilul mic, 40-50%).

Complicațiile cele mai frecvente sunt: convulsiile generalizate sau focalizate, edemul cerebral și sindromul de secreție inadecvată a ADH, hemiparezele, ataxia etc.

Mortalitatea variază în limite largi (1% la 50-70 %) în funcție de agentul etiologic, vârstă, formă clinică, complicații.

Până la jumătate din supraviețuitori prezintă sechele neuropsihice de diverse grade (tulburări de personalitate, tulburări de comportament, retard mintal, paralizii, ataxie persistentă, manifestări convulsivante).

Tratament

Măsuri generale: bolnavii cu encefalită necesită cel mai adesea măsuri de terapie intensivă cu susținerea funcției cardiorespiratorii.

Trebuie anticipate și tratate prompt: convulsiile, edemul cerebral, febra, dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice, aspirația și asfloxia, stopul cardio-respirator de origine centrală, sindroamele hemoragipare.

Menținerea echilibrului hidro-electrolitic: evitarea supraîncărcării cu lichide, care ar accentua edemul cerebral (de anticipat un eventual sindrom de secreție inadecvată a ADH).

Combaterea edemului cerebral: manitol, dexametazonă, hiperventilație, fenobarbital.

Combaterea convulsiilor sau a activității epileptice: diazepam, fenobarbital, fenitoin, carbamazepin.

Tratament etiologic: acyclovir (30 mg/kg/zi, în 3 subdoze, iv, cel puțin 4 zile în encefalita cu VHS (de încercat în encefalita variceloasă).

Profilaxie

Dat fiind numărul mare de agenți etiologici implicați, în prezent nu există un sistem unitar eficient de prevenire a encefalitelor.

În cazul encefalitelor arbovirale se acționează preventiv prin: combaterea vectorilor cu insecticide, protecție individuală de înțepături, imunizarea animalelor domestice în ariile endemice, vaccinarea persoanelor cu risc crescut (în cazurile - puține! - în care există produs biologic).



- Encefalitele sunt procese inflamatorii ale parenchimului cerebral de natură infecțioasă, în primul rând virală.



F 11.48.. Simptomele edemului cerebral includ cefalee, reducerea nivelului de conștiență, comportament psihotic, alterarea memoriei și comă.

Encefalita letargică - o enigmă în continuare ...

După ani de observații atente a mii de cazuri, von Economo a definit boala și cele 3 forme clinice ale sale: somnolento-oftalmoplegică, hiperkinetică și, respectiv, amiostatică-akinetică. A descris de asemenea parkinsonismul post-encefalitic, care poate apărea la mai mulți ani după infecția inițială. Von Economo a evidențiat modificările anatomopatologice caracteristice bolii: inflamația mezencefalului și a ganglionilor bazali, cu prezența infiltratului limfocitar, în special plasmocite, responsabilă de tulburările de somn și semnele oculare (crize oculogire). Autorul a suspectat natura infecțioasă a bolii, dar s-a îndoit de etiologia gripală (epidemia a coincis cu marea pandemie de gripă din 1918).

După epidemia din 1917-1927, au fost raportate cazuri numai ocazional.

În 2004, o echipă de specialiști englezi, condusă de R. C. Dale, a raportat 20 de cazuri noi de encefalită letargică și aduc dovezi în favoarea unui mecanism autoimun declanșat probabil de o infecție cu streptococ beta hemolitic grup A.

Dale, R.C., Church, A.J., Surtees, R.A.H. - Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity *Brain* 2004, 127, 21-33



F 11.49. RMN - edem cerebral într-o meningoencefalită virală

Edemul cerebral - trebuie identificat și tratat precoce, fiind o condiție amenințătoare de viață majoră.

Elemente clinice cheie pentru etiologia encefalitelor

- *Herpes simplex virus*: semne predominante de afectare a lobului temporal (tulburări de personalitate, halucinații)
- *Virus varicella-zoster*: ataxie cerebeloasă (copii), confuzie progresivă (adulți)
- *Virus Epstein-Barr*: meningoencefalită (persoane cu apărare compromisă)
- *Herpesvirus 6*: encefalită focală (adulți cu apărare deficitară)
- *Virusul encefalitei Murray Valley*: afectarea talamusului, trunchiului cerebral, cerebelului și măduvei spinării
- *Virusul encefalitei japoneze*: afectarea trunchiului cerebral, semnele meningiene pot fi severe, parkinsonism (mortalitate peste 40%)
- *Citomegalovirus*: evoluție progresivă insidioasă (asemănătoare cu demența SIDA)
- *Enterovirusuri*: pot apare epidemic; evoluție cronică la pacienții cu hipogamaglobulinemie (enterovirusul 71 produce meningoencefalite epidemice; afectarea trunchiului cerebral este predominantă)
- *Poliovirus*: afectarea măduvei spinării și a trunchiului cerebral
- *Burkholderia pseudomallei (melioidoza)*: afectarea trunchiului cerebral
- *L. monocytogenes*: apare la vârste extreme, afectarea trunchiului cerebral

- Etiologia encefalitelor primare variază în funcție de vârstă:

- nou-născut: virus herpes simplex, enterovirusuri, adenovirusuri
- Copil mare / adult: enterovirusuri, arbovirusuri, herpes simplex, adenovirusuri, HIV, *Borrelia burgdorferi*

- Encefalitele secundare (para- / postinfecțioase) pot să acompanieze infecțiile urliene, rujeola, rubeola, varicela, gripa etc.

- Clinica encefalitelor presupune identificarea a trei sindroame:

- sindrom infecțios general: febră, frisonete, mialgii;
- sindrom encefalitic (dependent de nivelul structurii nervoase afectate): tulburări de conștiență, somnolență, comă, convulsii, paralizii de tip neuron motor central, paralizii de nervi cranieni, tulburări senzoriale și de sensibilitate, tulburări de echilibru și coordonare;

• sindrom meningean: cefalee, vărsături, bradicardie, redoare de ceafă, semne meningiene.

- Diagnosticul diferențial include: meningite, abcese cerebrale, tumori intracraniene, AVC, encefalopatia hipertensivă, uremică, cetoacidoză, din insuficiența hepatică, intoxicații diverse, vasculite afectând SNC.

- Tratatamentul etiologic este aplicabil în cazul encefalitei herpetice; din punct de vedere patogenic se combat edemul și hipertensiunea intracraniană, convulsiile, dezechilibrele acidobazice, inflamația și se susțin funcțiile vitale. Este indicat ca pacientul diagnosticat cu encefalită să fie internat într-o clinică de terapie intensivă.

Rabia

Rabia este o zoonoză a vertebratelor cu sânge cald, care afectează accidental omul, manifestată ca o encefalită virală severă, pactic întotdeauna fatală.

Etiologie

Virusul rabic face parte din grupul Rhabdoviridae, genul Lyssavirus. Are un aspect cilindric cu vârf ascuțit (profil de glonț-F 11.50.). Învelișul lipoproteic prezintă proiecții externe (proteina G) cu rol în atașarea de celula gazdă și inductoare de anticorpi neutralizanți. Genomul este format dintr-o singură moleculă de ARN, care codifică mai multe proteine cu rol în replicare.

Virusul este rapid distrus de căldură, lumina solară, UV. Este inactivat de betapropiolactonă, eter, formol, fenol, detergenți.

Virusul rabic fix, obținut după inoculări repetate ale virusului sălbatic intracerebral la iepure, nu se multiplică în țesuturile extranervoase, poate fi cultivat și pe culturi celulare sau pe oul embrionat; patogenitatea modificată a permis utilizarea acestor tulpini în producerea de vaccinuri.

Epidemiologie

Rabia, zoonoză a animalelor cu sânge cald, este răspândită în toată lumea cu excepția Antarcticii și a câtorva țări insulare. Cu toate că la om boala apare sporadic, accidental,

se apreciază că la nivel mondial decedează anual până la 100000 de persoane și se practică cca. 4 milioane de profilaxii postexpunere.

Gazdele animale ale v. rabic sunt numeroase, practic putând fi infectate toate animalele cu sânge cald, precum și liliecii (la aceștia virusul nu invadează SNC, și nu apare deci encefalita mortală; în schimb, pot excreta virusul prin salivă, fiind o sursă importantă de infecție în natură - F 11. 52). Virusul se perpetuează prin trei cicluri naturale: rabia sălbatică a carnivorelor (silvatică), rabia canină (urbană) și rabia chiropterelor (liliecii, vampirii). *Rezervorul sălbatic* în țara noastră îl constituie vulpita, lupii, veverițele, iar *rezervorul domestic* (F 11. 53) este reprezentat de câine, pisică, bovine, ovine.

Transmiterea se face direct de la animalul bolnav, prin mușcătură sau contaminarea unui leziuni cutaneo-mucoase cu saliva conținătoare de virus. Transmiteri aerogene sau posttransplant au fost raportate.

Receptivitatea este generală. Boala fiind mortală în toate cazurile, nu se poate vorbi de imunitate postinfecțioasă.

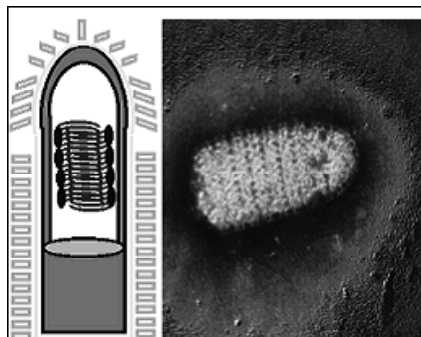
Patogenie

Virusul rabic, pătruns în organism printr-o soluție de continuitate tegumentară (obișnuit mușcătură de animal), prin suprafețe mucoase sau prin tractul respirator, se replică local în țesutul muscular striat din vecinătate. În continuare, virusul trece în nervii periferici la nivelul joncțiunilor neuro-musculare și diseminează rapid (50-100 mm/zi) ascendent, centripet, de-a lungul axonilor, spre măduva spinării. De aici, urmând traseul prestabil al legăturilor sinaptice, virusul își continuă ascensiunea spre SNC, unde se localizează în sistemul limbic (F 11.54.), expresia clinică fiind excitabilitatea și agitația extremă (*rabia furioasă*).

Toți neuronii sunt practic infectați. În SNC se replică exclusiv în materia cenușie. De la acest nivel diseminează centrifug via nervi periferici spre alte țesuturi, incluzând glandele salivare, medulosuprarenalele, rinichii, plămâni. Concentrațiile mari de virus în salivă sunt consecința replicării în glandele salivare și a trecerii de la nivelul terminațiilor nervilor senzitivi în mucoasa orală.

Modificările histopatologice în rabie sunt de encefalită cu corpusculi Babeș-Negri (incluziuni intracitoplasmatic eozinofilice conținând nucleocapside virale, patognomonice pentru rabie - F 11.55.). Mecanismele de producere a suferinței nervoase nu sunt însă clare. Virusul ar putea interfera cu neurotransmiterea sau cu sistemele opioide endogene sau ar putea interveni un mecanism excitotoxic. Virusul are un efect imunosupresiv, legat probabil de producția de IL-1 în SNC. Aceasta, împreună cu circulația strict intraneurală a virusului, ar fi cauza lipsei unui răspuns imun detectabil din partea gazdei în fazele timpurii ale infecției. Pe de altă parte, infecția induce apoptoza limfocitelor T, ceea ce ar putea explica în parte eșecul mecanismelor de apărare în controlul bolii.

S-a dovedit că anticorpilor umorali preexistenți (post-imunizare) protejează de boală, aparent prin inactivarea virusului



F 11.50. Virul rabic în microscopie electronică (se remarcă forma caracteristică de glonț) - CDC

“O, Buckingham, la căinele acesta la seamă! Când se gudură, te mușcă,
Și când te mușcă, otrăvitu-i colț
Ucide. Nu-l atinge, dă-i ocol...”

W. Shakespeare - Richard al III-lea, Actul I, scena III



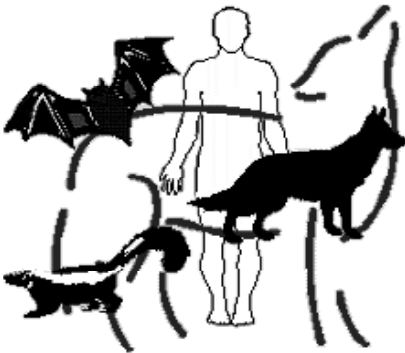
F 11.51. Câinele rămâne o sursă de infecție majoră (se observă hipersalivația)



F 11. 52. Liliicii și vampirii sunt rezervoare naturale de virus

În vara anului 2003, în California, un bărbat în vârstă de 66 de ani a fost mușcat de un deget de un **liliac**. După cinci săptămâni, se prezintă la spital acuzând dureri toracice, stare de slăbiciune. Starea se agravează: devine confuz, dezorientat, febril și prezintă tulburări de respirație. Decedează după 7 zile de spitalizare. Examenle de laborator confirmă infecția cu virusul rabic transmis de liliacul păsor-argintiu (*Lasionycteris noctivagans*).

(apud *MMRR Weekly*, 2004, 53, 33-5)



F 11. 53. Epidemiologia rabiei: pătruderea accidentală a omului în circuitul natural al virusului

înainte de a pătrunde în SNC.

Manifestări clinice

Incubație - în majoritatea cazurilor, este de 20-90 de zile de la expunere (5 zile - peste 1 an, dar în aceste cazuri trebuie luate în considerație expuneri nerecunoscute sau neraportate). Durata incubației este legată de cantitatea de virus inoculat, de multitudinea, profunzimea și localizarea plăgilor. Incubația este mai lungă după mușcături la membrele inferioare comparativ cu cele de la față.

Sub *aspect clinic*, rabia este clasic prezentată sub două forme: *furioasă* și *paralitică*, însă bolnavii prezintă adesea o combinație de simptome și încercările de a distinge între cele două forme pot să nu ajuze diagnosticul.

Rabia furioasă (forma hiperactivă)

Perioada prodromală - Primele semne sunt nespecifice: astenie, fatigabilitate, anorexie, febră. O serie de manifestări clinice pot atrage atenția asupra unei suferințe neurologice: anxietate, agitație, iritabilitate, nervozitate, insomnie, depresie. Aproximativ jumătate dintre bolnavii prezintă la locul mușcăturii parestezii sau dureri. Prodromul durează 2-10 zile și corespunde invaziei măduvei spinării, trunchiului cerebral și sistemului limbic.

Perioada de stare este marcată de semnele obiective ale atingerii SNC. Semnele inițiale sunt: hiperactivitatea, dezorientarea, halucinațiile, redoarea cefei sau paralizile.

Hiperactivitatea extremă durează ore sau zile. Are caracter intermitent, cu perioade scurte de agitație și bizarerii comportamentale: tendință la mușcături, agresivitate, țipete nearticulate. Aceste episoade pot apărea spontan sau sunt declanșate de diverși stimuli: tactili, auditivi, vizuali. Simțurile sunt exacerbate: auzul devine foarte fin, mirosul și văzul sunt amplificate. Salivația este abundentă.

Între accese, bolnavul rămâne cooperant și orientat, dar anxios.

Sunt caracteristice: **hidrofobia** (repulsie intensă, grimase, suferință extremă, luptă cu anturajul și crize la încercarea de administrare de lichide) și **aerofobia** (evidentă în cazul unui curent de aer suflat spre fața bolnavului), având la bază o contracție puternică a diafragmei, mușchilor respiratori accesorii, ai faringelui și laringelui, consecință a disfuncțiilor SNC.

În evoluție, simptomatologia se intensifică, bolnavul devine tot mai agresiv pentru anturaj, scoate sunete nearticulate, apar febră marcată, fasciculații musculare, hiperventilație, hipersalivație, hipersudorație, midriază, hiperreflexie, convulsii generalizate sau localizate.

După instalarea crizelor furioase, bolnavul decedează în maxim 1-2 săptămâni în pofida unui tratament suportiv intensiv.

Rabia paralitică apare la 20% din cazuri.

Debutează cu **rahialgii** intense. Se dezvoltă **pareze** și **paralizii flasce**. Acestea pot fi maxime în aria mușcăturii, difuze sau simetrice, sau pot lua un curs ascendent (similar sindromului Guillain-Barre). Bolnavul acuză dureri intense, fulgurante în mușchi și membre.

Statusul mental se degradează progresiv, de la confuzie

la dezorientare, stupoare și în final comă. Spre deosebire de forma furioasă nu apar hidro- și aerofobia, hiperactivitatea motorie și convulsiile.

LCR poate fi ușor hipertensiv, cu chimism normal, iar în primele zile este frecvent întâlnită o creștere a leucocitelor.

Durata formei paralitice este de obicei mai lungă decât forma furioasă (în medie 4-6 zile). Coma apare la 2-7 zile de la primele semne de boală și poate dura de la câteva ore la câteva săptămâni.

Evoluție - deși în literatura de specialitate sunt raportate recent câteva cazuri vindecate, rabia este considerată practic o boală mortală. Decesul se produce prin disfuncții cerebrale sau cardiovasculare într-un interval de 6 - 30 de zile de la debutul comei (în SUA, media de supraviețuire este de 15,7 de zile).

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - mușcătură de animal;

2. *Date clinice* caracteristice sunt: dureri/parastezii la nivelul plăgii mușcate, hidrofobia și aerofobia, fenomenele neurologice (afazie, incoordonare motorie, afazie, pareze, paralizii, hiperactivitate marcată, confuzie, delir,).

3. *Diagnosticul etiologic*

- izolarea virusului din țesuturi, salivă, mucoasa faringiană, nasală, ochi se face pe linii celulare sau prin inoculare intracerebrală directă la șoarece;

- demonstrarea antigenelor virale (IF directă) sau acidului nucleic viral (RT-PCR - F 11.56.) în salivă, amprentă de cornee, material biptic tegumentar (gât, menton, scalp);

- evidențierea anticorpilor specifici în ser sau LCR (IF, EIA, RFC sau de neutralizare);

- post-mortem - evidențierea corpusculilor Babeș-Negri în țesutul cerebral (hipocamp, cerebel, trunchi cerebral, măduva spinării) prin colorații cu HE sau cu anticorpi monoclonali marcați.

Diagnostic diferențial

În practică, rabia este frecvent diagnosticată greșit. Raritatea bolii, incubația nu rareori lungă, anamneza deficitară, manifestările neurologice complexe, contribuția limitată a laboratorului explică erorile de diagnostic.

Rabia trebuie distinsă de sindromul Guillain-Barre, poliomielită, encefalomielita postvaccinare antirabică, tetanos (există trismus!), botulism (paralizii fără modificări senzoriale), boli neurologice paralitice, isterie, rabiofobie (persoanele pot imita bine hidrofobia, dar nu și aerofobia!), delirium tremens.

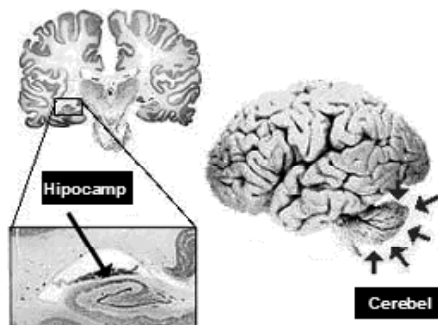
Tratament

Nu există în prezent tratament etiologic sau specific.

Amantadina are efect virucidic *in vitro* și este încercată în tratamentul rabiei alături de ribavirină (aceasta din urmă are însă o slabă penetranță prin bariera hemato-encefalică intactă, dar poate proteja contra miocarditei rabice).

În anul 2005 s-a raportat un caz de rabie umană vindecat prin comă indusă artificial cu controlul funcțiilor vitale plus amantadină, ribavirină și interferon.

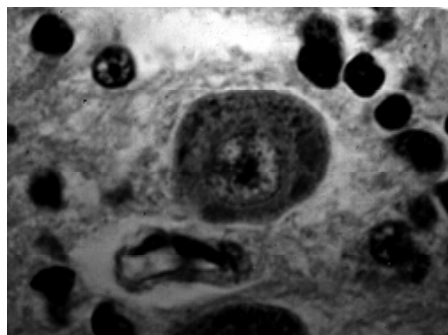
Baza tratamentului o constituie măsurile suportive, în primul rând menținerea funcțiilor vitale, prevenirea și combaterea



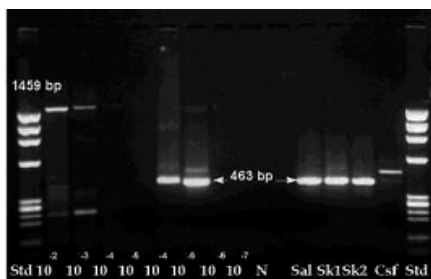
F 11.54. La nivelul SNC, virusul rabic se localizează preferențial în hipocamp, sistemul limbic, măduvă și cerebel (faculty.washington.edu)

În 1804, Zinke, în Germania, a realizat prima transmitere experimentală a virusului rabic prin inoculare de salivă. În 1879, la Lyon, Victor Galtier a realizat transmiterea virusului de la câine la iepure și de la iepure la câine.

Roux, Chamberland și Thuillier, membri ai echipei profesorului Louis Pasteur, au demonstrat că sistemul nervos central este principalul loc de replicare a virusului rabiei; echipa de cercetători a transmis turbarea prin inoculare submeningeală la iepuri (1881).



F 11.55. Corpusculi Babeș-Negri: celula Purkinje (centru) conținând în citoplasmă numeroși corpusculi Babeș-Negri. Spre deosebire de alte encefalite, reacția glială și celulele inflamatorii au o prezență nesemnificativă. (rochester.edu/neuroslides)



F 11.56. Test PCR pozitiv pentru virus rabic (săgețile indică benzile pozitive) (CDC)

complicațiilor.

Profilaxie

-Măsuri organizatorice și administrative de reducere a riscului de rabie la animalele sălbatice și domestice (vaccinare).

- Orice plagă cu potențial rabigen trebuie imediat spălată minuțios și prelungit cu apă și săpun, limpezită cu apă pură și dezinfectată cu alcool 50-70% sau bromocet 1%. Când suspiciunea de rabie la animalul mușcător este mare, se face cauterizarea plăgii.

Nu există nici un argument științific, mai ales infecțios, pentru amânarea suturii plăgii dacă aceasta aduce prejudicii funcționale sau estetice.

- Animalul mușcător se supraveghează veterinar, dacă este posibil, timp de 14 zile; dacă animalul moare spontan sau este omorât, capul se trimite, în ghiață, la un laborator veterinar pentru investigații virusologice.

Grad de gravitate	Tipul expunerii	Tipul și starea animalului în momentul expunerii	Conduită ¹
I	Contact cu saliva de animal pe excoriații recente	a) domestic, sănătos, supravegheat b) ulterior: suspiciune de turbare c) animal dispărut sau necunoscut sau cu turbare	a) profilaxie specifică - nu este cazul b) vaccinare, se întrerupe după 5 zile dacă animalul este sănătos c) vaccinare completă
II	Contact cu saliva pe excoriații recente, la față, gât, organe genitale Mușcături superficiale sau zgârieturi la trunchi și membre	a) domestic, sănătos, supravegheat b) ulterior: suspiciune de turbare c) animal necunoscut sau cu turbare ²	a) profilaxie specifică - nu este cazul b) vaccinare, întreruptă după 5 zile dacă animalul este sănătos. c) vaccinare completă
III.	Mușcături/zgârieturi la față, gât, organe genitale Mușcături/ zgârieturi multiple și profunde în alte zone	a) domestic, sănătos, supravegheat b) ulterior: suspiciune de turbare c) animal turbat sau necunoscut ²	a) ser antirabic b) vaccinare completă cu întrerupere după 5 zile dacă animalul este sănătos. c) ser + vaccinare completă
IV.	Mușcături, zgârieturi oriunde pe corp	Animal sălbatic	Ser + vaccinare completă

1) a,b,c, de la conduită corespunde cu a,b,c, privind: tipul și starea animalului la expunere

2) Tot ca animalul necunoscut se consideră și animalul dispărut sau omorât și neexaminat histologic

T 11.12. Profilaxia specifică postexpunere în rabie

Profilaxia specifică postexpunere se face cu ser

antirabic și/sau vaccin antirabic ținând cont următoarele elemente:

1) existența sau absența rabiei în regiunea din care provine animalul mușcător;

2) profunzimea, numărul, întinderea și mai ales sediul leziunilor (localizări la față, gât, degete), care induc o incubatie mai scurtă;

3) posibilitatea de supraveghere veterinară a animalului timp de 14 zile și posibilitatea de a efectua cercetări de laborator asupra nevraxului animalului mușcător pentru diagnosticul rabiei.

Conduita practică se individualizează în funcție de gravitatea mușcăturii, tipul expunerii, starea animalului mușcător, contraindicațiile produselor biologice. (v. T 11.11.)

Concomitent cu profilaxia antirabică se efectuează profilaxia antitetanică și, după caz, antibioticoprofilaxie (vizează

flora orală a animalului mușcător).

Profilaxia preexpunere este preconizată pentru unele categorii profesionale la risc: veterinari, personal din laboratoare specializate, hingheri, muncitori forestieri în zone cu enzootie, călători în zone cu enzootie extinsă.



- Rabia este o zoonoză, care poate afecta accidental omul;

- Virusul rabic este rapid distrus de căldură, lumina solară, UV și este inactivat de beta-propiolactonă, eter, formol, fenol, detergenți;

- Rezervorul *sălbatic* în țara noastră îl constituie vîpșile, lupii, veverițele, iar rezervorul *domestic* este reprezentat de câine, pisică, bovine, ovine

- Transmiterea la om se face direct de la animalul bolnav, prin mușcătură sau contaminarea unei leziuni cutaneo-mucoase cu saliva conținătoare de virus;

- Boala se manifestă ca o encefalită severă, cu două forme clinice: furioasă și paralytică, dar bolnavii prezintă adesea o combinație de simptome și semne iar încercările de a distinge între cele două forme pot să nu ajute diagnosticul.

- Diagnosticul etiologic *intra vitam* se face prin antigenelor virale (IF directă) sau a acidului nucleic viral (RT-PCR) în salivă, amprentă de cornee, material biptic tegumentar, iar *post mortem* prin evidențierea corpusculilor Babeș-Negri în țesutul cerebral.

- Nu există tratament eficace, boala fiind fatală practic în toate cazurile.

- Măsurile de profilaxie individuală postexpunere au o importanță capitală: toaleta minuțioasă a plăgii, administrare de ser antirabic și/sau vaccin antirabic.

Poliomielita

Boală acută contagioasă produsă de virusurile poliomielitice, având ca expresie clinică majoră paralizii de tip flasc, urmate de atrofii și sechele.

Etiologie

Virusurile poliomielitice (3 tipuri) fac parte din familia **picornaviridae** (F 11.58.). Sunt virusuri ARN cu dimensiuni foarte mici. Conțin proteine structurale (VP1-4), care protejează genomul de acțiunea nucleazelor.

Se multiplică numai la gazde primare sau pe culturi de celule provenite de la acestea (dezvoltă efect citopatogen după 3-7 zile)

Sunt distruse de căldură, agenți oxidanți, raze ultraviolete, produși clorigeni.

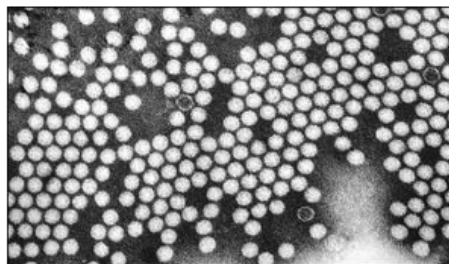
Virusurile poliomielitice derivate din vaccin (VPDV) sunt tulpini din vaccinul antipoliomielitic oral care au circulat perioade lungi de timp într-o populație cu imunitate redusă și au dobândit, prin mutații permanente, proprietățile virusului sălbatic (termosensibilitate și neurovirulență).

Epidemiologie

Poliomielita este universal răspândită, procesul epidemiologic manifestându-se sporadic, endemic sau epidemic. Epidemiologia actuală este modificată de imunizările în masă,

F 11. 57. Se consideră că există un potențial rabigen crescut în următoarele situații:

- mușcături profunde și întinse
- mușcături multiple
- mușcături localizate la cap, gât, pulpa degetelor, organe genitale
- mușcăturile produse de animalele sălbatice
- mușcături produse de animale domestice nevaccinate sau cu antecedente vaccinale incerte
- mușcături produse de animale care decedează sau dispar ulterior
- neefectuarea toaletei plăgii



F 11.58. Virus poliomielitic, un picornavirus (ME, CDC)



F 11. 59. Prima imagine a unui bolnav de poliomielită. Stelă de piatră egipteană datând din 1300 î.C. (Regatul mediu) – o familie aducând ofrande zeiței Astarte.

Bărbatul prezintă sechele evidente de poliomielită la nivelul membrului inferior drept (atrofie și deformare permanentă - picior ecvin)
– Muzeul egiptean din Copenhaga



File de istorie



**Sora Elisabeth Kenny
(1880 - 1952)**

Născută în New South Wales/Australia, Elisabeth Kenny a manifestat încă din adolescență un interes deosebit pentru structurile osteo-musculare, buna funcționalitate și dezvoltarea acestora. În timpul primului Război Mondial, lucrează la Australian Army Nursing Service (AANS), asigurând îngrijirea răniților. După ce devine soră medicală, își pune în practică ideile inovatoare de îngrijire a bolnavilor cu poliomielită paralică.

În esență, tratamentul propus de sora Kenny constă în aplicații umede, calde pe mușchii paralizați și efectuarea de exerciții fizice blânde (total opus atitudinii oficiale, de fixare în atele și dispozitive rigide a membrului afectat). Deși rezultatele pe care le obține în timpul epidemiei de polio din 1932 sunt extraordinare, autoritățile medicale australiene refuză să-i recunoască metoda. În anul 1940, la vârsta de cincizecișu de ani, emigrează în Statele Unite, unde obține recunoașterea meritată și dezvoltă Sister Kenny Institute destinat pregătirii terapeuților.

A devenit o adevărată eroină a SUA, iar în 1952, în ultimul an de viață, a fost desemnată cea mai admirabilă femeie a Americii. Tratamentul soriei Kenny a redat demnitatea și independența la mii de persoane. Astăzi, în toată lumea, principiile de tratament stabilite de Kenny sunt incluse în medicina de recuperare.

La doi după decesul Elisabetei Kenny, în anul 1954, Salk a descoperit vaccinul antipolio.

care au condus la reducerea morbidității, dispariția periodicității multianuale și a sezonality, precum și a focarelor epidemice.

Rezervorul și gazda naturală a poliovirusurilor este exclusiv omul. *Transmiterea* este fecal-orală, prin contact direct cu fecalele sau secrețiile faringiene contaminate.

Receptivitatea este generală. *Imunitatea* după infecție este specifică de tip, de lungă durată.

În țara noastră, poliomielită paralică apare sporadic, fiind vorba în principal de infecții asociate cu vaccinul antipoliomielitic oral (VPO). Poliomielită paralică asociată cu vaccinarea (PPAV) apare extrem de rar (1 caz: 2,5 milioane de vaccinări), mai ales când nu se respectă contraindicațiile de vaccinare.

Patogenie

Poarta de intrare este orofaringele și tractul digestiv, virusurile implantându-se la acest nivel. Portajul faringian este de 1-3 săptămâni, iar cel intestinal de 4-8 săptămâni. Infecția se extinde la ganglionii regionali și este urmată de producerea unei *viremii minore*, în urma căreia virusul se localizează în primul rând în structurile reticuloendoteliale (ficat, splină, MO, ganglioni profunzi), dar și în mușchi. În infecția asimptomatică virusul este reținut la acest nivel și provoacă apariția anticorpilor specifici de tip.

Într-o minoritate de cazuri, multiplicarea însă continuă la nivelul sistemului reticulo-endotelial (nu și în mușchi) și se produce o descărcare masivă de virus în circulația sistemică (*viremia majoră*). Aceasta coincide clinic cu apariția semnelor *bolii minore (poliomielită avortată)* sau cu cele ale *meningitei cu lichid clar*.

În urma viremiei majore, virusul poate disemina și invadea *sistemul nervos central* (1-2% din cazuri). Date experimentale sugerează că virusul ajunge de la musculatura scheletică în SNC prin transport axonal (ar explica mialgiile de la debutul paraliziei) mai curând decât hematogen.

Pătrunderea virusului în nevrax este favorizată de: eforturi fizice, insolamție, surmenaj, traumatisme (amigdalectomia ar declanșa forme bulbare), sarcină (boala este de 2-3 ori mai frecventă la gravide), extracții dentare, sexul masculin, starea de nutriție deficitară, factori constituționali (diatiza hemoragică, disfuncție endocrină) și puterea patogenă a virusului.

Infecția litică a neuronilor, cu degenerescența secundară a axonilor, este cauza primară a paraliziei. Tipic, cel mai serios sunt afectate *celulele din coarnele anterioare ale măduvei spinării*, consecința fiind apariția *paraliziiilor de tip neuron motor periferic*. Lezarea a 1/3 din neuronii unui grup muscular determină *pareze*, iar lezarea 1/2 sau 3/4 din neuroni, *paraliza*.

Pot apare leziuni ale neuronilor de origine ai nervilor vasomotori din tractul lateral, ceea ce va conduce la apariția *spasmelor vasculare* și a tulburărilor de tip ischemic în segmentele afectate. În formele severe, sunt interesate anumite zone din bulb și creier, cu evoluție severă.

Manifestări clinice

Când o persoană susceptibilă vine în contact cu un poliovirus, poate apare unul din următoarele răspunsuri, în ordinea frecvenței (v. F 11.60 și 61):

1. Infecție inaparentă - 90-95% din cazuri;
2. Boala minoră - poliomielită abortivă - cu simptomatologie digestivă sau respiratorie ușoară - 4-8 % din cazuri;
3. Poliomielită neparalitică - meningita cu lichid clar - rară;
4. Poliomielita paralică - forma cea mai dramatică; 1-2% din cazuri în epidemii, mult mai rară în cazurile endemice sau sporadice (sub 0,5%).

Factorii care determină tipul de răspuns sunt incomplet cunoscuți, dar sigur intervin gradul de virulență a virusului și o serie de caracteristici legate de gazdă.

Incubația este de 7-14 zile (3 -35 zile).

Boala minoră este caracterizată de: febră (38 -39 °C), catar respirator discret, mialgii, simptome digestive (dureri abdominale, grețuri, vărsături, diaree).

În această formă poate atrage atenția *coloratura nervoasă a suferinței*: iritabilitate, indispoziție, somnolență, cefalee. După 2-3 zile, evoluția infecției se poate opri aici (*poliomielita abortivă*).

Într-o minoritate de cazuri urmează o perioadă de 2-4 zile de afebrilitate și aparentă sănătate (*perioada de latență; intervalul liber*), după care se instalează *boala majoră, neparalitică sau paralică*.

Poliomielita neparalitică evolu-ează în mai multe etape:

Faza I (boala minoră): debut cu astenie, febră, cefalee, mialgii, uneori hiperestezie și parestezie. Pot fi prezente semne de suferință digestivă (anorexie, grețuri, vărsături).

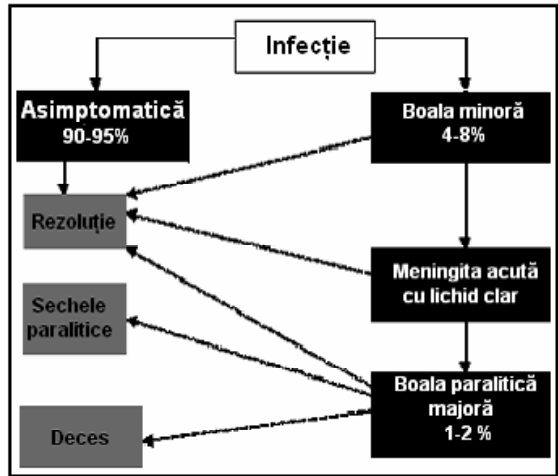
Perioada de latență apare la 2/3 din cazuri.

Faza a II-a - este marcată de reapariția febrei și instalarea semnelor de atingere meningiană. Sunt prezente *simptome nervoase*: cefalee, irascibilitate, dureri musculare, nevralgii, parestezii.

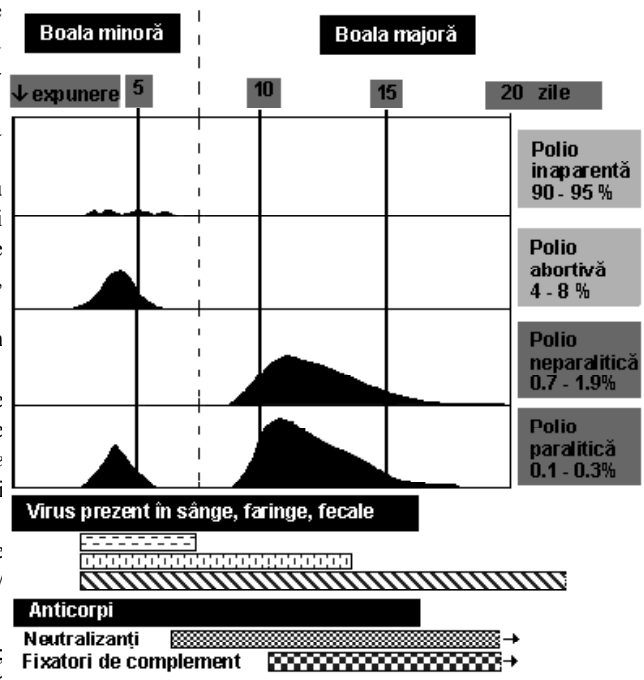
Forța musculară este scăzută în unele segmente. Bolnavul prezintă cefalopareză/cefaloplegie (*inerția cefei*).

Sindromul meningian este moderat; se evidențiază prin manopere care favorizează creșterea tensiunii LCR: *semnul sărutului și semnul trepidului*. Când nu s-a închis, fontanela anterioară poate bomba.

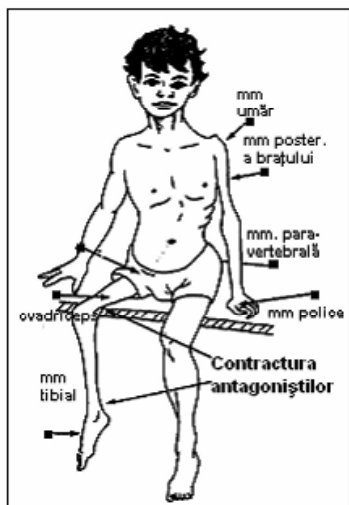
Alte semne: deplasarea ombilicului de partea sănătoasă prin pareza musculaturii abdominale.



F 11.60. Evoluția infecției poliomielitice



F11. 61. Clinica, evoluția și viro-imunologia infecției poliomielitice



F 11. 62. Grupele musculare mi frecvent afectate de paralizie (grupuri agoniste).

David W. - Disabled Village Children A guide for community health workers, rehabilitation workers, and families *Hesperian Foundation* 2nd ed, 5th print, 1999

(www.dinf.ne.jp/doc/english/global/david)

REȚINE!

Paraliziile din poliomielită se caracterizează prin:

- paralizie flască cu hipotonie și abolirea mișcărilor active
- reflexe osteotendinoase diminuate mult sau abolite
- asimetrie și intensitate inegală
- predomină la rădăcina membrilor
- interesează mușchii agonști, iar prin contractura mușchilor antagonști apar poziții vicioase
- sunt însoțite de hipotonie
- nu se însoțesc de tulburări ale sensibilității obiective
- sunt urmate de atrofii și sechele

În stadiul timpuriu reflexele osteo-tendinoase și cutanate pot fi normale, apoi se produce o diminuare a lor. Inițial se modifică reflexele superficiale, dar la 8-24 de ore se modifică și reflexele tendinoase profunde, în sensul exagerării sau diminuării.

LCR este clar, hipertensiv, cu elemente moderat crescute (20-300/mm³) cu predominența limfomonocitelor, cu glicorahie normală și proteinorahie normală sau discret crescută (*disociația citoalbuminică*).

În evoluție, proteinorahia crește, în a 2-a sau a 3-a săptămână iar numărul de elemente din LCR scade, apărând *disociația albuminocitologică*.

Dacă boala nu evoluează spre paralizie, temperatura revine treptat la normal, iar semnele de iritație meningeală dispar treptat. Vindecarea se face în 3-10 zile, în funcție de severitatea bolii.

Poliomielită paralică apare doar la 0,1-0,5 % din toate cazurile de poliomielită, apariția paralizii fiind influențată de o serie de factori de risc:

- Sexul: paralizia este mai frecventă la băieți; la adult, femeile par mai frecvent infectate, dar riscul de paralizie nu este mai mare față de bărbați; în schimb, gravidele fac mai des forme paralitice severe;
- Deficitele imunologice - imunodeficiențe pe linia celulelor B sau diverse sindroame de deficite imunologice asociate;
- Exercițiile fizice și eforturile mari în primele zile ale bolii majore.;
- Injecții intramusculare cu 2 - 4 săptămâni anterior debutului infecției;
- Amigdalectomia în antecedente precipită evoluția spre forme bulbare.

Poliomielită paralică se manifestă cu semnele poliomielitei neparalitice la care se adugă paralizia uneia sau mai multor grupe musculare, fie scheletale, fie craniene.

Paraliziile pot fi precedate de *boala minoră febrilă* și *perioada de latență*. Febra atinge valori mai mari decât în poliomielită abortivă, iar coloratura neurologică și mialgiile sunt mai intense.

Uneori însă, paraliziile se pot instala brusc, pe fondul unei aparente bune stări de sănătate (*paraliziile de dimineață*).

Paraliziile interesează mai des: deltoidul, supraspinosul și subspinosul, cvadriicepsul, peronierii, tibialul anterior și posterior, fesierii, musculatura șanțurilor paravertebrale, musculatura abdominală.

În mod obișnuit, paraliziile se instalează în *prima săptămână a bolii majore*, fiind precedate de o slăbire a forței musculare.

Apariția de noi paralizii și extinderea lor este posibilă atâta timp cât bolnavul este febril (în formele comune, cca. 5 zile).

Sindromul meningian se menține și în stadiul paralic.

Modificări neuro-vegetative: tulburări vasomotorii, transpirații profuze, răcirea extremităților, pareza vezicii urinare.

Durerea, spontană sau exagerată de mișcări, nu cedează la analgezice și obligă la poziții antalgice. Este ameliorată de aplicarea de comprese calde.

Starea de conștiință este *păstrată*, dar există o coloratură neuropsihică.

Perioada de retrocedare a paralizii începe după 10-14 zile de la debutul bolii majore și durează săptămâni, luni și chiar ani (maxim 3 ani). Se încheie prin vindecare sau instalarea sechelelor definitive.

Recuperarea este maximă în primele 3 luni (50-60%), până la sfârșitul primului an se mai recuperează până la 25%, restul în al 2-lea și al-3-lea an.

Retrocedarea paralizii se face în **ordine inversă față de apariția lor** (ultimele apărute dispar primele).

Perioada de sechele se socotește după 3 ani de la debutul bolii, când se face bilanțul *paralizii definitive*, însoțite de *atrofii musculare, cu deformații și tulburări trofice*.

Deformările mai frecvente: picior varus ecvin, picior valgus, picior plat, genu recurvatum, picior balant, deformații ale coloanei vertebrale, deformații ale bazinului.

Forme clinice de poliomielită paralică: *forma spinală* (cea mai frecventă), cu paralizii ale membrilor, trunchiului, musculaturii abdominale, dorsolombare, ale mușchilor intercostali și ale diafragmului; *forma bulbară* (paralizii de nervi cranieni, afectarea centrului respirator cu dezorganizarea completă a respirației, afectarea centrului circulator și a centrilor vasomotori); *forma encefalică*; *forme mixte* (spino-bulbare, spino-encefalitice, bulbo-encefalitice, encefalo-mielitice).

La sugar se produce o afectare generală a nevraxului, cu forme encefalitice sau bulbare adesea fatale.

La adolescent poate lipsi perioada prodromală, perioada pre-paralică se poate prelungi, iar sindromul meningian este mai intens.

La gravide formele paralitice sunt mai frecvent întâlnite comparativ cu femeile neînsărcinate. Mortalitatea este foarte ridicată. Pot determina avorturi sau moartea fătului.

S-au raportat cazuri de poliomielită congenitală, la copii proveniți din mame care au avut infecție poliomielitice la sfârșitul sarcinii.

Poliomielita la vaccinați apare la copiii recipienți de vaccin antipolio cu cel puțin 2-3 luni înainte de debutul poliomielitei. Realizează forme mai ușoare, în general cu rezoluție completă.

Poliomielita paralică asociată vaccinării (PPAV)

Se consideră PPAV *orice paralizie care survine în intervalul de 5-6 zile până la 30-35 de zile de la aplicarea vaccinării la recipienții de vaccin și până la 60 de zile de la contactul acestora*.

Condiții: paralizie de neuron motor periferic; absența altor infecții cu paralizii de neuron motor periferic, în perioada respectivă și în populația respectivă; virusologic să se poată decela tulpini de virus poliomielitice vaccinal și să se excludă prezența tulpinilor de virus sălbatic.

Cazurile de PPAV au fost asociate cu VPO, motiv pentru



F11.63. Poliomielită paralică la sugar (plegia cefei) (CDC)



F 11.64. Epidemia de poliomielită Los Angeles, 1958 (CDC)

Sală de asistență ventilatorie externă ("plămânu de oțel", respiratorul Emerson) a bolnavilor cu paralizii mușchilor respiratori.



Fig. nr. 11.65. Sora Kenny îngrijind un copil afectat de poliomielită



F 11.66. - Copii cu sechele după boală.

Poliomielită paralică este una dintre cele mai devastatoare boli infecțioase.



F 11.67. Pentru mii de bolnavi însă, descoperirea vaccinului a venit prea târziu, ei fiind condamnați să trăiască cu suport ventilator până la sfârșitul vieții.

care în multe țări s-a revenit la produsul inactivat (VPI).

Diagnostic

Poliomielită trebuie diagnosticată cât mai timpuriu, pe cât posibil în stadiul preparalitic.

1. *Date epidemiologice* - contacte infectante în familie sau în colectivitate, circumstanțe epidemiologice; lipsa vaccinării sau vaccinare recentă; contact cu recipienti de vaccin.

2. *Date clinice* : prezența paralizii de tip neuron motor periferic și modificările lichidului cefalorahidian.

3. Diagnostic etiologic

- izolarea virusului din spălătura nasofaringiană (prima săptămână), fecale (mai multe săptămâni), uneori din LCR sau țesutul nervos.

- evidențierea în LCR prin PCR

- examene serologice - seroconversia sau creșterea de 4 ori în dinamică a titrului anticorpilor neutralizanți sau fixatori de complement; evidențierea anticorpilor IgM sau IgG prin ELISA.

Diagnostic diferențial

Forme neparalactice: infecții respiratorii virale, gripa, adenoviroze (date epidemiologice, evoluția clinică, ex. virologice); boli diareice de diverse etiologii; infecții cu alte enterovirusuri (numai prin examene de laborator)

Forma meningiană: meningite virale; meningite bacteriene cu lichid clar (tbc, leptospiroza; meningite decapitate sau la debut); reacții meningiene de vecinătate sau în cursul unor boli infecțioase; tumori ale sistemului nervos.

Forme paralactice: neuroviroze paralitice determinate de alte enterovirusuri; boala West Nile; poliradiculonevrita (în general distale, simetrice, cu tulburări de sensibilitate, diplegie facială; în LCR apare disociație albumino-citologică); polinevrite și nevrite izolate periferice și de nervi cranieni de etiologie infecțioasă și toxică. În toate acestea, paraliziiile sunt de tip flasc.

Suferințe ale SNC cu paralizii de regulă spastice (uneori la debut, flasce), cel mai adesea simetrice (hemipareze, hemiplegii): encefalomyelite și mielite postinfecțioase, postvaccinale; mielita acută transversă de etiologie variată (infecțioasă, alergică, toxică, traumatică); meningoencefalita tbc; accidente vasculare cerebrale etc.

Paralizii de altă natură: isterice, miastenia gravis, miopatii, hipopotasemie; diverse impotențe funcționale.

Pentru elementele de diagnostic diferențial între diverse forme etio-clinice de paralizii, v. și T 11.13.

Complicații: pneumonii, miocardită, ileus paralic, dilatație gastrică, ulcere de decubit. Tardiv - *sindromul postpoliomielitice*. Afectează 20-30% din foștii bolnavi de poliomielită paralică, videcați complet sau parțial, în urmă cu ani de zile (25-35), și se caracterizează prin reapariția slăbiciunii musculare, mialgiilor sau paraliziiilor în aceeași distribuție ca în suferința inițială. La apariția sindromului ar putea contribui mai mulți factori: uzura unităților motorii care inervează mușchii afectați de boala inițială, sedentarismul, reducerea capacității fizice și deconșionarea cardiorespiratorie cu vârsta, supragreutatea ș.a.

Prognosticul este diferit în funcție de o serie de factori: vârsta, forma clinică, sediul și localizarea paraliziiilor. Mortalitatea variază între 4-10% . Majoritatea deceselor se produce în primele 5 zile de la apariția paraliziiilor. Formele bulbare dau mortalitatea cea mai ridicată.

T 11.13. Diagnosticul diferențial în poliomielita paralică

Criteria	Poliomielită	S.Guillain-Barre	Nevrită traumatică	Mielită transversă
Instalarea paraliziiilor	în 24-48 ore debutează toate paraliziiile	în câteva ore → 10 zile	între câteva ore și 4 zile	între câteva ore și 4 zile
Febra la debutul paraliziei	totdeauna prezentă	absentă	prezentă	prezentă/absentă
Paralizia flască	acută, asimetrică proximală	în general acută, simetrică, distală	asimetrică, acută afectând doar un membru.	acută, simetrică afectează membrele inferioare
Tonusul muscular	reduc/absent la membrul afectat	hipotonie globală	reduc/absent la membrul afectat	hipotonie a membrelor inferioare
Reflexe osteo-tendinoase	diminuate sau absente	reflexie globală	diminuate sau absente	absente, pot reveni în 2-3 săptămâni
Sensibilitatea	nemodificată, mialgii severe	hipoestezie	dureri gluteale, hipotermie locală	anestezie a membrelor inferioare
LCR	disociație cito-albuminică, apoi inversare	disociație albumino-citologică	normal	normal sau dis-cret modificat
Sechele	de obicei prezente, severe, atrofie asimetrică, deformări scheletale	atrofie simetrică a musculaturii distale	atrofie moderată numai în membrul afectat	doplegie flască atrofică după ani

Recuperarea completă se produce la cca jumătate din cazuri; un sfert rămân cu paralizii ușoare; 10-15% cu paralizii severe și incapacitate de muncă.

Tratament

Nu există tratament etiologic sau specific.

Formele neparalactice: repaus la pat pe toată durata febrilă și încă câteva zile; analgetice și sedative. Evitarea eforturilor în următoarele 2 săptămâni.

Când durerile sunt puternice, pe lângă analgezice, se fac aplicații calde timp de 15-30 minute, tot la 2-4 ore (metoda Kenny)

Formele paralactice

În perioada de stare - repaus absolut în primele 10 -14 zile de la instalarea paraliziiilor. Punerea în poziție fiziologică a membrelor paralizate, prin folosirea de saculeți de nisip sau diverse metode de sprijin. Medicația: analgezice, sedative, antialgice, vasodilatatoare.

În perioada de regresie a paraliziiilor: programe de recuperare și reeducare musculară; comprese umede calde (cât persistă spasmele și durerile musculare) și băi calde; vasodilatatoare și simpaticolitice, vitamine grup B, anabolizante pentru combaterea tulburărilor trofice și osteoporozei de decubit.

În perioada de sechele - tratamente ortopedice și chirurgicale pentru corectarea sechelelor definitive.

În formele amenințătoare de viață:

- **insuficiența respiratorie "uscătă":** protezare respiratorie cu presiune negativă pe torace; aparate cu cuirasă



F 11.68. OMS a sperat că poliomielita va fi eradicată mondial până în anul 2004. În 2004 însă numărul de cazuri a ajuns la 1185 în 17 țări vs 784 în 15 țări în anul 2003. În 2005, în primele 4 luni s-au înregistrat 124 de cazuri (din care 54 în Nigeria, 14 în India, 6 în Pakistan, țări unde evoluează endemic, dar și cazuri de import în Yemen, Indonezia, Etiopia, Camerun).



F11. 69. Dr. Salk, creatorul vaccinului antipolio cu administrare parenterală, și Elvis Presley într-o campanie de vaccinare antipolio

În anul 1952, poliomielița a produs aprox. 58 000 de cazuri în SUA. La 5 ani de la introducerea vaccinului Salk, numărul acestora a scăzut la 3 000 (CDC)



F11.70. Dr. Sabin (1906-1993), creatorul vaccinului oral, administrând produsul biologic unui copil, în anul 1960, când s-a acceptat vaccinarea în masă cu noul produs.

sau pat basculant în paralizia diafragmului.

- **insuficiența respiratorie “umedă”**: drenaj postural, aspirarea secrețiilor, traheostomie și respirație asistată cu proteze respiratorii cu presiune pozitivă intermitentă.

Lupta în focar presupune

- depistare precoce a bolnavilor și suspecților (atenție la formele neparalactice);

- declarare obligatorie nominală (primele 24 de ore);

- izolare obligatorie în spital - minim 21 zile de la debut;

- dezinfecție continuă și terminală;

- identificarea și supravegherea contactilor (21 zile de la izolarea ultimului caz);

- convalescenții sunt reprimiți în colectivitate numai după cel puțin o lună de la externare (dezinfecția scaunelor : 3 luni de la externare);

- convalescenții nu frecventează ștrandurile/ băile publice timp de 6 luni.

Profilaxie - măsuri generale (igiena alimentelor, apei de băut, igiena individuală, salubritatea localităților etc);

- profilaxia specifică prin vaccinare de rutină, în masă cu VPO sau VPI (preferat de majoritatea țărilor europene și în SUA), începând cu vârsta de sugar;

- profilaxie pasivă: imunoglobuline standard în primele 2-3 zile de la contactul infectant (copii contacti în familie sau colectivități închise, gravide)



- Poliomielița este o boală infecto-contagioasă acută produsă de virusurile poliomielitice, care sunt neurovirulente și termosensibile.

- Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice.

- Formele clinice pot fi: minore (suferință febrilă ușoară cu manifestări digestive și respiratorii), neparalactice (meningită cu LCR clar) și paralactice.

- Paraliziile din poliomieliță sunt flasce, asimetrice, cu senzoriu păstrat, se însoțesc de poziții vicioase ale membrilor și pot fi urmate de atrofii și sechele.

- Bolnavul cu poliomieliță se internează obligatoriu în spital și se declară nominal.

- Tratamentul de bază este simptomatic, patogenetic și de susținere, în absența unui tratament etiologic eficient.

- Boala poate fi prevenită prin imunizarea activă a copiilor cu vaccin viu atenuat (VPO) sau inactivat (VPI). Deoarece VPO a fost asociat cu apariția de cazuri de poliomieliță paralică cu virusul vaccinal, multe țări dezvoltate au adoptat vaccinarea cu VPI.

Botulismul

Botulismul este o boală neuroparalitică produsă de toxina bacilului *Clostridium botulinum*.

Etiopatogenie

C. botulinum (F 11.71.) este un bacil gram-pozitiv, obligator anaerob, sporulat. Bacilii, clasificați în 4 grupe pe baza proprietăților metabolice, produc toxine diferențiate antigenic (A-G). Toxina botulinică (BoNT) este o metaloproteină zinc-dependentă (ca și TeNT) formată din două lanțuri legate printr-

o punte bisulfidică. Fragmentul B (lanțul greu) mediază fixarea de receptorii celulari presinaptici, iar fragmentul A (lanțul ușor) este responsabil de activitatea toxică. Toate tipurile sunt neurotoxice și termolabile.

Sporii au o rezistență deosebită în mediul extern și necesită expuneri prelungite la temperaturi înalte (100° C) pentru a fi distruși.

Majoritatea cazurilor de botulism alimentar se produc în prezent prin consumul de conserve vegetale, fructe, carne și pește preparate în gospodărie și sunt asociate cu toxinele A, B și E, mai rar F, preformate în aceste produse.

Botulismul sugarilor și botulismul neclasificat al adultului se produc probabil prin ingestia de spori, care germinează în intestin și bacilul elaborează toxina. Factorii favorizanți ai colonizării intestinale sunt lipsa competitivității florei intestinale, aclorhidria, antibioticoterapia, intervențiile chirurgicale gastro-intestinale.

În botulismul plăgilor, spori germinează la nivelul leziunii și toxina este absorbită în circulație. A fost asociat cu plăgi posttraumatice, chirurgicale, consumul parenteral de heroină.

În botulismul provocat deliberat prin bioterorism toxina aerosolizată pătrunde la nivelul tractului respirator (v. capitolul Bioterorism).

Din circulație, BoNT este preluată la nivelul terminațiile nervoase și blochează ireversibil eliberarea de acetilcolină în sinapsele colinergice periferice rezultând o paralizie flască.(F 11.72.) Deoarece toxina nu trece bariera hematoencefalică, senzoriul bolnavului rămâne neafectat.

Vindecarea presupune regenerarea neuronilor motori terminali și formarea de noi plăci motorii terminale.

Epidemiologie

Surse de infecție: *C. botulinum* face parte din flora endogenă a ierbivorelor, iar spori sunt răspândiți pe sol prutundeni; sunt găsiți în multe produse agricole.

Transmiterea se face prin ingestie de toxină preformată sau, în primul rând în cazul sugarilor, de spori, care germinează în propriul intestin. **Receptivitatea** este generală. Boala nu este urmată de instalarea imunității. Botulismul apare sporadic sau în mici focare.

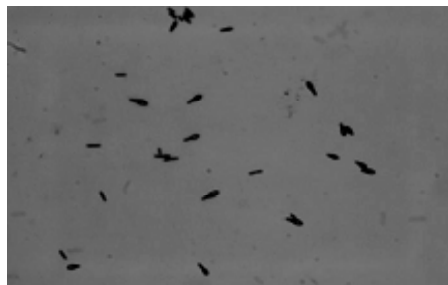
Tablou clinic

Se descriu: botulismul alimentar, botulismul sugarului, botulismul plăgilor, botulismul neclasificat al adultului, botulismul inhalator produs deliberat (bioterorism).

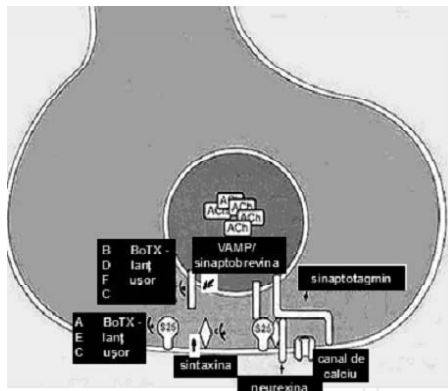
Botulismul alimentar

Incubația este de 12-36 de ore (6 ore-8 zile).

Debutul este acut, cu instalarea fenomenelor neurologice în decurs de câteva ore, sau progresiv, în mai multe zile, de obicei (85%) în **afebrilitate**. În **perioada de stare**, bolnavii prezintă, tipic, o paralizie flască, simetrică, descendentă, afectând inițial musculatura facială și nervii cranieni. Bolnavul acuză oboseală, greață, uscăciunea mucoasei bucale, încețoșarea vederii; uneori sunt prezente vărsăturile și diareea, dar majoritatea cazurilor evoluează cu constipație. Ocular apare ptiza palpebară (prima paralizie), pupilele sunt dilatate sau cu reactivitate lentă, reflexele corneene sunt păstrate, Paralizia progresează spre faringe, torace, membrele superioare și inferioare. Se instalează **disfagia**,



F 11. 71. *Clostridium botulinum* tip-A (mediu tioglicolat incubat 48 ore la 35°C; colorație Gram) - CDC/Dr. G. Lombard



F 11. 72. Toxina botulinică (BoTX) blochează eliberarea acetilcolinei (ACh) din terminațiile nervilor motori. Toxina din circulație se leagă de receptorii de pe terminațiile nervoase.

Fuziunea veziculei sinaptosomale necesită interacțiunea mai multor proteine. Se observă că diversele serotipuri de BoTX ținesc cel puțin trei dintre aceste proteine: proteina de membrană asociată veziculei (VAMP)/sinaptobrevina, proteină asociată sinaptosomului (SNAP-25) și syntaxina. ACh=acetilcolina



F 11. 73. Botulism alimentar cu ptoză palpebrală și dilatația fixă a pupilelor
(J. Hopkins Hospitals Depart- Hospital Epidemiology and Infection)



F 11.74. Mierea de albine contaminată cu spori de *C. botulinum* a fost implicată în unele cazuri de îmbolnăvire a sugarului (prin germinarea în intestin cu eliberare de BoTX)

disartria, disfonia și diplopia (“cei 4 D”) . Senzoriul este clar și bolnavul este alert. În formele severe se instalează insuficiența respiratorie care necesită, în mai mult de jumătate din cazuri, suport ventilator și este cauză majoră de deces.

Botulismul sugarului (F11.74., 11.75. a,b,c)

Durata perioadei de incubație nu se cunoaște. Sugarul este alert, dar prezintă paralizii, este incapabil să zâmbească, să vocalizeze sau să se miște. Menținerea controlului musculaturii cervicale este alterată. Reducerea secreției lacrimale și a salivației sunt adesea interpretate ca semne de deshidratare. Motilitatea intestinală este diminuată (constipația poate fi primul semn de boală la sugar !), tonusul sfincterului anal este redus, vezica urinară este atonă (retenție urinară).

Obstrucția căilor respiratorii superioare poate fi primul semn și impune suport ventilator.

Botulismul plăgilor

Incubația este de 4-14 zile. Cu excepția manifestărilor gastrointestinale, care lipsesc, tabloul clinic este similar celui din botulismul alimentar.

Botulismul neclasificat se referă la cazurile apărute după vârsta de 1 an și în care nu se poate identifica sursa. Este produs de toxina tip A, mai rar au fost implicate tipurile B și F. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din botulismul alimentar.

Diagnosticul botulismului se bazează pe:

Date epidemiologice: consum de alimente conservate în gospodărie; la sugar consum de miere de albine; consumul parenteral de heroină; existența unor cazuri similare la comeseni.

Date clinice - este sugestivă triada: paralizii flasce descendente, simetrice cu predominanța paraliziiilor bulbare + afebrilitate + senzoriu neafectat (excepție vederea încețoșată)

Date de laborator

Testele de rutină sunt fără valoare diagnostică (HL, VSE, examenul LCR- normale).

Izolarea C. botulinum pe medii anaerobe se poate face din fecale, conținutul intestinal, alimente, conținutul plăgilor.

Teste pentru identificarea toxinei în ser, scaune, alimente: inoculare la șoarece (cea mai utilizată), hidroliza în gel, ELISA.

Diagnosticul diferențial se face cu miastenia gravis, sindromul Guillain-Barre, diverse intoxicații chimice, intoxicații cu anticolinergice, accidente vasculocerebrale; stări de deshidratare și diselectrolitemii de diverse etiologii; miopatie congenitală; poliomielita.

Tratament

Nu sunt necesare măsuri speciale de izolare, dar internarea într-un serviciu de terapie intensivă poate fi necesară.

Tratament suportiv susținut, cu accent pe menținerea funcției respiratorii și a stării de nutriție.

Administrarea de antitoxină - trivalentă ABE-, se recomandă bolnavilor cu toxiinfecție alimentară simptomatici cât mai curând de la debut (înainte de fixarea toxinei) .

Antibioticele nu sunt recomandate decât în suprainfecții dovedite (aminoglicozidele pot chiar potența efectul toxinei)

Profilaxie

Prelucrarea corectă a conservelor; distrugerea conservelor cu capacul bombat. În cazul plăgilor, debridarea țesuturilor și spălarea energică a plăgii constituie măsuri de protecție extrem de eficiente.

☞ - Botulismul este o neuroinfecție paralică acută determinată de toxina *Clostridium botulinum*, care interferează cu eliberarea acetilcolinei la nivel presinaptic și la joncțiunea neuro-musculară. La om botulismul este produs de toxinele A, B, E și mai rar F.

- Se disting mai multe forme clinice: botulismul alimentar, botulismul sugarului, botulismul plăgilor, botulismul neclasificat

- Diagnosticul se bazează pe date epidemiologice și clinice, fiind sugestivă triada: paralizie flască, descendentă cu predominanța paraliziei musculaturii bulbare, afebrilitate, senzoriu păstrat. Confirmarea de laborator se face prin izolarea *C. botulinum* sau a toxinei din sânge, fecale și, când sunt disponibile, din alimente.

- Tratamentul constă în administrarea de antitoxină botulinică trivalentă, și susținerea respiratorie.

- Nu există profilaxie specifică, importante fiind prelucrarea corectă a preparatelor conservate și a plăgilor.

Tetanosul

Boală infecțioasă acută gravă, necontagioasă, produsă de toxina bacilului tetanic, caracterizată clinic prin trismus, contractură generalizată și crize de contracturi paroxistice.

Etiologie

Clostridium tetani este un bacil gram-pozitiv, imobil, anaerob, neîncapsulat. Poate forma spori, care sunt localizați caracteristic la una dintre extremități (aspect de rachetă de tenis, ac cu gămălie - F 11.76). Se dezvoltă pe medii uzuale în absența oxigenului atmosferic. Formele vegetative produc 2 toxine: *tetanospasmīna* (TeNT), responsabilă de manifestările clinice din tetanos și *tetanolizina* (rol neclar în patogeniza bolii).

TeNT este o metaloproteină zinc-dependență, care are în structură un lanț greu (cu 2 fragmente, B și C) și un lanț ușor (fragmentul A), legate printr-o punte de sulf. Lanțul greu se leagă de receptorii celulari și de proteinele de transport, în vreme ce lanțul ușor produce inhibiția presinaptică a eliberării neurotransmițătorilor (glicina, GABA).

Formele vegetative sunt distruse de căldură, dezinfectante și de antibiotice (penicilină, metronidazol tetraciclină, eritromicină).

Sporii sunt extrem de rezistenți în mediul extern pot rezista ani la uscăciune, întuneric, în bălegar, pământ arabil sau praf,

F 11.74. a.b. c. Botulismul sugarului (CDC)



a) pierderea controlului musculaturii cervicale



b) midriază cu reactivitate lentă



c) Tratamentul botulismului sugarului: antitoxină, ventilație mecanică, alimentație pe sondă intragastrică sau intravenoasă, alte măsuri de TI. Decesul survine prin obstrucția căilor aeriene superioare cu secreții și paralizia mușchilor faringelui sau prin complicații legate de ventilația mecanică și terapia intensivă. (IOM, NAP)

păstrînd indefinit capacitatea de a germina). Rezistă la fierberea obișnuită și la multiple substanțe dezinfectante. Sunt distruși de apa oxigenată 30% și soluțiile concentrate de hipermanganat de potasiu.

Epidemiologie

Boala are răspîndire universală, cu mari variații de la o zonă la alta, legat și de eficiența măsurilor de profilaxie. *Rezervorul natural* este reprezentat de ierbivore, care elimină prin fecale germeni în mediul exterior.

Transmitere: pătrunderea sporilor tetanici la nivelul unei soluții de continuitate cutaneo-mucoase: plăgi cutanate, urterină, ombilicală, chirurgicală etc.

Receptivitatea este generală.

Patogenie

Inocularea microbului se poate face prin plăgi penetrante profunde, dar în 80% din cazuri este vorba de plăgi minore (v. F 11.77.). Arsurile, înțepăturile profunde, furunculoza, extracțiile dentare, așchiile pătrunse profund, ulcerele de decubit, injecțiile hipodermice, fracturile deschise, plăgile prin armă de foc sunt situații favorabile apariției tetanosului.

Tetanosul mai poate apare iatrogen (vaccinări, suturi chirurgicale contaminate, prin praful încărcat cu spori din sălile de operație) sau după avorturi septice.

Sporii introduși la nivelul plăgii, stimulați de o varietate de factori, se transformă în forme vegetative. Acestea se multiplică local, dar nu produc leziuni și nu induc răspuns inflamator. În aria respectivă, în prezența unor factori favorizanți (țesut necrozat, puroi, corpi străini) se produc și se eliberează toxinele.

Activitatea TeNT este responsabilă de manifestările clinice. Elaborată la locul de multiplicare a formelor vegetative, toxina ajunge la nivelul joncțiunii mioneurale, unde este preluată și transportată prin flux axonal retrograd în sinapsele motoneuronilor alfa din măduvă. Cantități mari de toxină pot disemina prin sânge și limfă la joncțiunile mioneuronale din organism. TeNt acționează *presinaptic*, împiedicând eliberarea neurotransmițătorilor inhibitori (glicina, GABA). Absența inhibitorilor face să crească tonusul muscular și produce contractura; în același timp, determină apariția contracturilor paroxistice la nivelul agoniștilor și antagoniștilor.

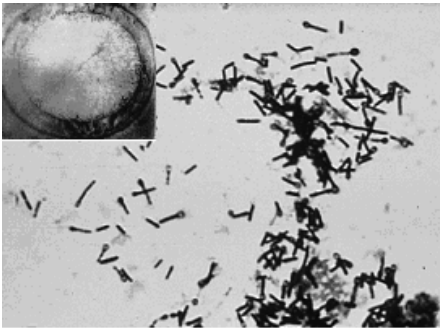
Odată toxina translocată în interiorul neuronului, ea nu mai este accesibilă neutralizării; pentru vindecare este nevoie de generarea de noi terminații axonale.

Deși neuronii spinali inhibitori sunt cei mai sensibili la acțiunea TeNT, toxina poate inhiba și eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuromusculare la locul de infecție, aceasta explicând paralizia facială din tetanosul cefalic.

Tetanosspasmina mai poate afecta diverse funcții ale sistemului nervos vegetativ, având drept consecințe abilitatea tensiunii arteriale, tahicardie, aritmii cardiace, hipertermie, transpirații profuze, hipercapnie, prin acțiunea crescută a catecolaminelor.

Tablou clinic

Se descriu mai multe forme de prezentare a tetanosului: generalizat (cca 90%), localizat (8%), cefalic (2-3%) și neonatal



F 11. 76. *Clostridium tetani* - se observă aspectul caracteristic de "rachetă de tenis" sau "ac cu gămălie" (CDC); stînga sus: secțiune transversală printr-un spor de tetanus



F11. 77. Plăgile cutanate contaminate cu pământ sunt factori de risc pentru tetanos

(cazuri rare, sporadice).

I. Tetanosul generalizat este forma comună de prezentare a bolii.

Incubația variază de la o zi la mai multe luni, dar cel mai frecvent este cuprinsă între 3 și 30 de zile.

Debutul este de obicei insidios, mai rar brusc, prin: sensibilitate la frig, paretezii și dureri la nivelul plăgii, anxietate, crampe musculare.

Perioada de invazie - primul semn caracteristic care apare este *trismusul*. Contractura tonică se extinde de la acest nivel la mușchii scheletici voluntari, musculatura coloanei vertebrale cervicale. În decurs de 24-48 de ore, contractura tonică cuprinde toată musculatura coloanei vertebrale, apoi a trunchiului și spatelui, a abdomenului și a membrilor. Generalizarea durează de obicei 1-4 zile.

Perioada de stare este caracterizată de prezența *contracturii tonice permanente* a musculaturii, de *contracturile paroxistice dureroase* și de *tulburări funcționale și generale*.

Contractura permanentă a musculaturii coloanei vertebrale impune bolnavului atitudini particulare: *opistotonus* (prin contractura mușchilor spatelui, extensorilor trunchiului și ai membrilor inferioare; bolnavul stă pe spate, în "arc de cerc", sprijinit pe cap și călcâi - v. F 11.80,81, 82); *emprostotonus* (prin contractura flexorilor; poziție ghemuită, fetală); *ortotonus* (contractura egală a flexorilor și extensorilor: poziție dreaptă, rigidă). Contractura mușchilor abdominali conferă peretelui abdominal o rigiditate deosebită, comparat cu o "scândură".

La nivelul feței, contractura mușchilor face să apară aspectul de "rânjet", de râs forțat, grotesc (*risus sardonicus*) - v. F 11.79 și 85.

Contracturile paroxistice sunt provocate de orice excitație exterioară (vizuală, auditivă, cutanată). Tetanospasmeele se manifestă prin extinderea bruscă a contracturii permanente și la grupe de mușchi neafectate; la mușchii afectați anterior, se accentuează contractura.

Contracturile apar la intervale de timp imprevizibile. În evoluție devin tot mai frecvente, mai prelungite și mai dureroase.

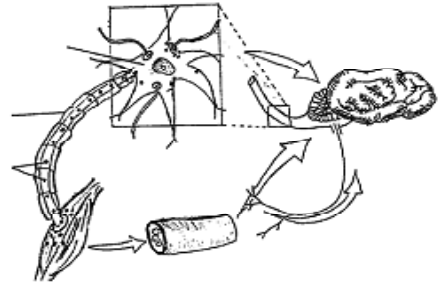
În timpul crizelor pot fi interesați mușchii respiratori și ai laringelui, conducând la perturbări respiratorii severe, chiar la deces. Pot apare fracturi osoase, rupturi de tendoane, rabdomioliză.

Tulburări funcționale și generale - senzoriul bolnavului este nealterat, starea de conștiență se păstrează. În formele grave, *febra este prezentă la valori mari*.

Mai pot apărea: labilitatea tensiunii arteriale, tahicardie, tulburări de ritm cardiac, vasoconstricție periferică, transpirații profuze, creșterea secreției urinare de catecolamine.

Evoluție

Bolnavii care evoluează spre vindecare sunt de obicei afebrili. După săptămâni de evoluție, paroxismele se reduc în intensitate și frecvență, apoi dispar. Trismusul este semnul care persistă cel mai mult și dispăre ultimul.



F 11. 78. Patogenia tetanosului - este una toxică: toxina elaborată la poarta de intrare difuzează prin flux axonal retrograd la sinapsele motoneuronilor. La acest nivel, o parte din cantitatea de toxină mai poate ajunge însă și pe cale sanguină și limfatică.



F 11.79. Rictus sardonicus, trismus

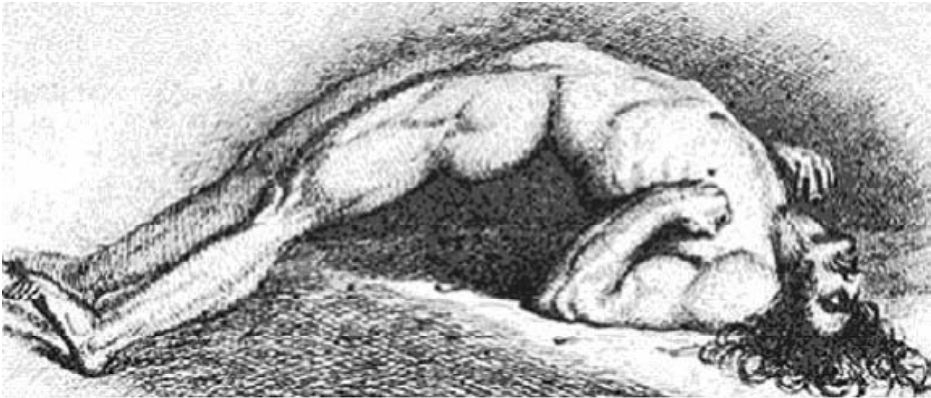


F 11.80. Opistotonusla un copil cu tetanos

II. Tetanosul localizat este rar (adesea trece nerecunoscut!); se manifestă prin rigiditate persistentă, dureroasă a unui grup de mușchi localizat în apropierea plăgii tetanigene. Apare la persoane care au primit o doză de anatoxină suficientă pentru a neutraliza toxina circulantă, dar insuficientă pentru a neutraliza toxina acumulată la locul injuriei. Simptomele pot persista săptămâni și luni de zile; dispar fără sechele. Decesul este excepțional.

III. Tetanosul cefalic este o variantă de tetanos localizat. Apare după plăgi tetanigene la cap și gât, după otită cronică, mai rar după amigdalectomie. Incubația este scurtă (1-2 zile). Tabloul clinic este dominat de paralizia nervilor cranieni (III, IV, VII, IX, X, XII), singuri sau în variate combinații. Prognosticul este în general rezervat, dar există și forme ușoare. La supraviețuitori, vindecarea este completă, fără sechele.

F 11.81. Soldat cu tetanus, în opistotonus (Pictura lui Sir Charles Bell se află la Royal College of Surgeons, Edinburgh)



IV. Tetanosul neonatal apare a copii născuți în mediu septic, când prin secționarea cordonului ombilical cu instrumente nesterile, plaga ombilicală se contaminează cu pământ sau noroi.

Incubația este 3 -10 zile, de obicei scurtă. Primele semne: *difficultăți/imposibilitatea suptului* din cauza *trismusului*, precum și *țipetele excesive*. Apar *tulburări de deglutiție*, apoi se instalează simptomatologia *tetanosului generalizat*, cu facies tipic, contractură generalizată și crize paroxistice. Opistotonusul poate lipsi.

Evoluția este gravă, decesul survine în primele 30 de zile, în aproape 100% din cazuri.

Forme clinice de tetanos după gravitate

- a. ușoare - trismus și contracturi paroxistice minore
- b. medii - trismus, disfagie, contractură tonică, crize paroxistice intermitente
- c. sever - contractură tonică generalizată, crize paroxistice subintrante, insuficiență respiratorie

Complicații

Atelectazie pulmonară, pneumonie, bronhopneumonie, embolii pulmonare, emfizem mediastinal, pneumotorax, fracturi



F 11.82. Tetanus neonatal – consecința nașterilor în condiții insalubre, o raritate în țările dezvoltate (CDC)

oase, insuficiență respiratorie, insuficiență renală.

Prognostic

Tetanosul rămâne și în prezent o **boală gravă, cu prognostic rezervat**. Letalitatea în formele medii atinge 6%, dar în formele severe depășește 50% chiar în condiții de tratament intensiv.

Sunt considerați factori de prognostic sever: vârstele extreme, incubanța scurtă, generalizarea rapidă a contracturii permanente, contracturile paroxistice subintrante, hipertermia, fenomenele generale intense.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice*: existența plăgii tetanigene (nu întotdeauna depistabilă!); condițiile nașterii;

2. *Date clinice*: trismus, contractură tonică permanentă, contracturi paroxistice, febră;

3. *Diagnostic de laborator* - este de mică utilitate practică *Cultivarea* pe medii anaerobe din plagă permite rareori izolarea *Clostridium tetani*.

Determinarea nivelului seric de anticorpi anti-toxinici - un titru egal sau mai mare de 0,01 u/ml face diagnosticul improbabil (dar nu îl exclude!).

Diagnostic diferențial

Trismusul din cadrul tetanosului trebuie diferențiat de cel cu alte etiologii: angina severă, abces al molarului de minte, flegmon periamigdalian, artrita temporo-mandibulară, parotidita epidemică sau infecțioasă, stomatite severe etc.

Contractura tonică generalizată trebuie diferențiată de meningite acute de diverse etiologii, encefalite acute, rabie, tetanie, intoxicația cu stricnină (relaxare între paroxisme), intoxicații medicamentoase (fenotiazine).

Tratament

Bolnavul se internează obligatoriu în spital cu secții (nuclee) de terapie intensivă. Se asigură un ambient liniștit, obscuritate, fără stimuli senzoriali.

I. Neutralizarea toxinei circulante și împiedicarea formării de noi cantități se face cu:

Ser antitetanic (10 000 UAI la nou născut, iar la copilul mare și la adult 20 000-30 000 UAI, în doză unică) - trebuie administrat cât mai precoce, înaintea fixării TeNT la nivelul SNC. Administrarea trebuie precedată de testare și desensibilizare. În timpul administrării, *trusa antișoc* trebuie să se afle la îndemână.

Imunoglobulina tetanică umană este de preferat serului. Se administrează 500 u. intramuscular. Are avantajul că nu produce reacții de sensibilizare.

Înaintea administrării terapiei specifice, trebuie recoltată o probă de sânge pentru determinarea nivelului anticorpilor antitetanici preexistenți.

Deoarece tetanosul nu determină imunitate, se practică și imunizarea activă, cu *anatoxină tetanică*: se administrează ATPA sau un alt produs vaccinal corespunzător vârstei.

II. Suprimarea focarului tetanigen prin:

Tratamentul corect al plăgii (toaletă minuțioasă, debridare, excizia țesuturilor devitalizate, extragerea



F 11.83. În anul 2004, s-au raportat la OMS 9780 de cazuri de tetanos neonatal (dar 25 de țări nu au înaintat rapoartele anuale)



F 11.84. Vaccinarea istorică făcută de Pasteur tânărului Joseph a impresionat și artiștii vremii, care n-au ezitat să o imortalizeze pentru posteritate

L. Pasteur a administrat pentru prima dată vaccin antirabic, pe 6 iulie 1885, tânărului Joseph Meister, care fusese mușcat de 14 ori de un câine, cu 60 de ore anterior. S-a administrat subcutanat un extract de madură spinală de la iepuri, ținut într-un recipient deschis timp de 15 zile. Alte 12 inoculări cu extracte de o virulență din ce în ce mai mare i-au fost administrate pacientului în următoarele 10 zile.

În total, 2500 de victime ale mușcăturilor au fost vaccinate în următoarele 15 luni.



Care este rațiunea pentru care terapeutic, și în unele situații și în profilaxia tetanosului, se administrează imunoglobuline specifice (sau ser) și vaccin antitetanic?

(v. pg 11.63)



F 11.85. Tetanosul a impresionat omul încă de la începuturile existenței sale; o statueta din argilă din antichitate a surprins faciesul caracteristic într-un caz de tetanus

corpilor străini). Debridarea plăgii se face după administrarea de ser și sub protecția tratamentului antibacterian.

Tratament antibacterian: metronidazolul (500 mg iv x 4/zi, la 6 ore, timp de 7-10 zile) s-a dovedit superior penicilinei recomandată mult timp ca primă opțiune (s-a demonstrat a fi un antagonist GABA, ca și TeNT). Alternative: tetraciclina, eritromicina, cloramfenicolul.

III. Sedarea și prevenirea contracturilor paroxistice este un obiectiv de importanță majoră. Se iau măsuri stricte pentru evitarea excitanților care pot declanșa crize de contractură; se evită orice manoperă, ca și mișcările inutile.

Se instalează o sondă nasogastrică permanentă pentru alimentație și o sondă pentru controlul diurezei.

Bolnavul se supraveghează în permanență și nu se lasă niciodată singur.

Benzodiazepinele sunt medicamentele de elecție. Ele reduc anxietatea, produc sedare, acționează ca anticonvulsivant central, induc relaxare musculară prin facilitarea transmiterii GABA în creier și măduva spinării. Se folosesc *diazepamul* (10-40 mg/kg, iv, fracționat în subdoze la 3 ore interval) sau *midazolamul* (5-15 mg/oră). În funcție de gravitatea bolii se reglează dozele și intervalul dintre ele. Reglarea dozei se face prin urmărirea răspunsului clinic: reducerea rigidității musculare, inhibiția contracturilor și sedarea bolnavului.

Status vaccinal	Toaleta plăgii	Profilaxie cu antibiotice	ATPA	Ser antitetanic	Imunoglobuline specifice
Vaccinat complet sau revaccinat	Obligatorie	Penicilina G sau Eritromicină (7-10 zile)	Rapel	NU*	NU*
Nevaccinat	Obligatorie	La fel	Vaccinare completă	DA (daca nu există Ig)	DA (în loc de ser)

* excepții: persoanele cu politraumatisme grave, care primesc ser sau Ig specific

T 11.14. Profilaxia în plaga tetanigenă

În formele severe de tetanos, când contracturile nu mai pot fi controlate prin doze nepericuloase de sedative, se recomandă *respirația asistată și curarizarea musculaturii* (paralizia musculaturii cu relaxante muscular).

IV. Alte măsuri

Intubația endotraheală este adesea necesară pentru a proteja căile respiratorii și trebuie luată în discuție ca măsură profilactică (intubația constituie o puternică sursă de stimuli și trebuie efectuată în condiții de sedare și control al contracturii musculare foarte bune).

Traheostomia se practică în forme grave.

Reechilibrarea hidroelectrolitică trebuie să stea în centrul atenției, ca și **starea de nutriție** (în tetanos apare un consum energetic exagerat, care trebuie corectat).

Controlul disfuncțiilor sistemului nervos vegetativ (tahiaritmie, variații de tensiune arterială, febra inexplicabilă etc) se face cu combinații de blocați alfa- și beta-adrenergici (Lobetolol), morfină (înlocuiește morfina endogenă a căror

eliberare este oprită în tetanos), blocaj epidural (contribuie la stabilizarea hemodinamicii) etc.

Pentru o eficiență maximă, măsurile terapeutice se aplică în următoarea ordine:

- sedarea pentru controlul contracturilor paroxistice
- administrarea antitoxinei tetanice
- inițierea antibioticoterapiei
- excizia plăgii.

Profilaxie

Măsuri generale: evitarea traumatismelor, toaleta corectă a plăgilor, asigurarea unei asistențe calificate la naștere, combaterea manoperelor abortive septic.

Profilaxia specifică:

- imunizare activă a întregii populații cu anatoxină tetanică, imunizarea gravidelor pentru prevenirea tetanosului neonatal
- îngrijirea corectă a plăgilor cu risc tetanigen, în funcție de statusul vaccinal al bolnavului și natura plăgii (v. T 11.12.)
- administrarea de imunoglobuline specifice (200 UI) și penicilină (400 000 UI/zi, 7-10 zile la nou-născuții când nașterea s-a produs în condiții neigienice. În absența imunoglobulinelor specifice, se administrează ser heterolog (cu precauțiile de rigoare), 500 UAI.



- Tetanosul este o boală infecțioasă gravă, necontagioasă, produsă de *Clostridium tetani* prin mecanism neurotoxic.

- Clinic se disting: tetanos generalizat (cel mai frecvent), tetanos localizat, tetanos cefalic, tetanos neonatal

- Manifestările clinice în tetanosul generalizat constau în: trismus, contractură tonică generalizată, contracturi paroxistice, cu păstrarea stării de conștiență, variate tulburări neurovegetative.

- Factorii de prognostic sever în tetanos sunt vârstele extreme, incubația scurtă, hipertermia, generalizarea rapidă a contracturii permanente, contracturile paroxistice subintrante.

- Tratamentul în tetanos are ca scopuri principale: suprimarea precoce a eliberării de toxină și neutralizarea celei circulante prin administrare de imunoglobuline specifice sau ser antitetanic, combaterea stării de contractură permanentă și a contractiilor paroxistice (benzodiazepine), suprimarea focarului tetanigen (prelucrarea plăgii tetanigene, metronidazol).

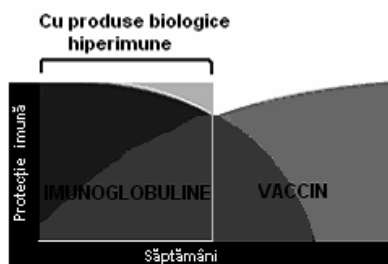
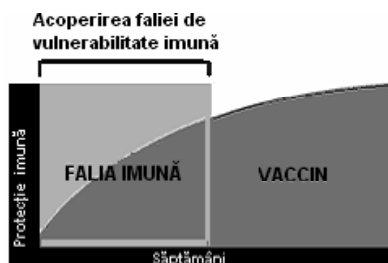
- Tetanosul se previne prin vaccinare, de aceea apariția unui caz este considerată iampardonabilă.



evaluatează-te

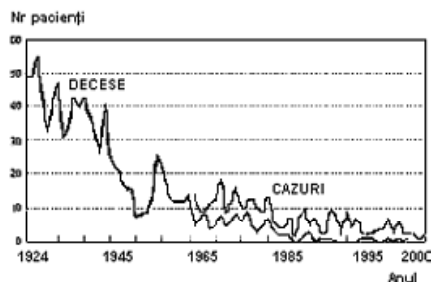
1. Definește termenii *encefalită*, *meningo-encefalită*, *encefalomielită*, *encefalomielopoliradiculonevrită*.

2. Definește noțiunile: *opisthotonus*, *ortotonus*, *emprostotonus*, *risus sardonicus*.



F 11. 86 . Strategia tratamentului specific în tetanos

Deoarece imunitatea postvaccinală se instalează după săptămâni de la administrare (peste perioada de incubație a bolii), administrarea imediată în situații de risc tetanigen de produse biologice conținând anticorpi gata formați (Ig hiperimune, ser) acoperă rapid (dar temporar) zona de vulnerabilitate.



F 11.87. Măsurile susținute de profilaxie în masă conduc la reducerea semnificativă nu numai a numărului de cazuri de tetanos, dar și a formelor severe, mortale (aici, Canada 1924-2000) www.phac-aspc.gc.ca



Asociază imaginea cu o infecție transmisă digestiv cu manifestări majore la nivelul sistemului nervos.

(răspuns la întrebarea de la pg 11.32)



von Economo a fost un pionier al aeronauticii, numărându-se printre primii piloți civili și primul pilot militar al Imperiului Austro-Ungar. A luptat în Primul Război Mondial (apud Kyle, R.A., Shampo, M.A. - JAMA 1978; 240, 6, 568)



weoboteca neuroinfecții

www.mayoclinic.com/health/encephalitis/
www.emedicine.com/emerg/topic163.htm
www.ninds.nih.gov/disorders/encephalitis
www.niaid.nih.gov
www.who.int/topics/encephalitis
www.eurosurveillance.org/index-02.asp

3. Etiologia unei meningite la un nou născut este frecvent reprezentată de:

a). streptococi de grup B b). bacilul cărbunos c). bacilul Koch d). *E. Coli* e). *L. monocytogenes*

4. Etiologia unei meningite purulente la un adolescent este frecvent reprezentată de:

a). meningococ b). pneumococ c). bacilul Koch d). stafilococ e). *Cryptococcus neoformans*

5. Etiologia unei meningite la un pacient cu probleme în sfera ORL este frecvent reprezentată de:

a). *L. monocytogenes* b). bacilul cărbunos c). pneumococ d). bacilul Koch e). *Candida* spp.

6. Etiologia unei meningite la un vârstnic este frecvent reprezentată de:

a). *H. influenzae* b). streptococi grup B c). pneumococ d). bacili gram negativi e). rickettsii

7. La camera de gardă se prezintă un tânăr de 16 ani care prezintă de 4 zile febră, vărsături incoercibile, cefalee și este deranjat de lumina puternică; obiectiv: febră 39 °C, redoarea ceafei, FC - 100/min., peteșii la nivelul membrelor inferioare.

7.1. Care este diagnosticul clinic?

7.2. Ce microorganism este mai probabil implicat?

7.3. Ce date de laborator ar susține diagnosticul?

Argumentează

7.4. Ce aspect ar avea LCR dacă pacientul ar fi primit Ampicilină timp de 2 zile înainte de prezentarea la medic?

7.5. Cum ai trata cazul?

8. Un nou-născut de 4 zile prezintă de 48 de ore: febră, agitație psihomotorie, convulsii intermitent, refuzul alimentației. Clinic: T=40° C, bradicardie, bombarea fontanelei anterioare. Mama a fost diagnosticată cu o infecție urinară cu *E. coli*.

8.1. Care este diagnosticul clinic?

8.2. Ce microbi ar putea fi implicați la această vârstă?

8.3. Ce elemente de laborator ar susține diagnosticul?

Argumentează.

8.4. Cum ai trata cazul?

9. Un tânăr de 28 de ani, cu repetate otite în antecedente, prezintă de 6 zile febră moderată, cefalee, stare generală alterată, iar de 2 zile varsă intermitent „în jet”. Clinic se notează prezența redorii de ceafă și sensibilitate otică stângă.

9.1. Care este diagnosticul clinic?

9.2. Ce microb este mai probabil implicat?

9.3. Ce date de laborator ar susține diagnosticul?

Argumentează.

9.4. Cum ai trata cazul?

10. Care dintre microbii enumerați mai jos sunt implicați în encefalita nou-născutului?

a). virusul herpes simplex b). *Rickettsia rickettsii* c). enterovirusuri d). *Borrelia burgdorferi* e). adenovirusuri

11. Dintre următorii agenți etiologici ai encefalitelor se transmit prin înțepătura de țânțar:

a). virusul West-Nile b). virusul encefalitei Europene Centrale c). virusul encefalitei ruse „de taiga” d). *Borrelia burgdorferi* e). virusul herpes simplex.

12. Într-o encefalită, interesarea tractului piramidal în

procesul inflamator se traduce clinic prin:

a). ROT vii, inegale, clonus, spasticitate b). convulsii generalizate c). mișcări coreo-atetozice d). paralizii de tip neuron motor central e). nistagmus.

13. În legătură cu rabia, sunt adevărate afirmațiile:

a). este o boală virală b). este o boală bacteriană c). este o encefalită acută severă d). produce o mortalitate de 100% în lipsa tratamentului adecvat e). practic, este invariabil fatală, indiferent de tratamentul aplicat

14. În legătură cu rabia, care din afirmații sunt false:

a). se perpetuează natural prin rabia sălbatică a carnivorelor, rabia canină și rabia chiropterelor b). se transmite la om în majoritatea cazurilor prin mușcătura unui animal infectat c). virusul ajunge în SNC pe cale hematogenă și limfatică d). ajunge în SNC pe cale axonală e). poate fi neutralizat de către anticorpii produși în organism

15. În cazul unui pacient cu o plagă mușcată superficială la nivelul membrului inferior, produsă în urmă cu 24 ore de către câinele personal, omorât ulterior și incinerat, se recomandă următoarea atitudine terapeutică

a). spălare abundentă a plăgii cu apă și săpun b). dezinfecția locală cu un produs de amoniu cuaternar sau alcool sanitar c). profilaxie specifică cu ser antirabic + vaccinare completă d). numai vaccinare completă e). profilaxia cu antibiotice a suprainfecțiilor bacteriene

16. Referitor la virusurile poliomielitice sunt afirmații adevărate:

a).se transmit în principal pe cale fecal-orală b).se multiplică în mușchi c). produc infecția litică a neuronilor d). sunt rezistente la căldură e). sunt distruse de produși clorigeni

17. Paralizii poliomielitice se caracterizează prin:

a). sunt flasce b). au localizare asimetrică c). respectă mușchii antagoniști d). se însoțesc de tulburări de senzorii e). retrocedează în ordinea inversă a instalării

18. Poliomielita paralytică asociată cu vaccinarea se caracterizează prin:

a). simptomatologia apare a 2-a zi de la vaccinare b). paralizie de neuron motor periferic c). evidențierea tulpinii de virus polio vaccinal d). prezența virusului sălbatic e). se asociază cu vaccinul antipolio inactivat

19. Botulismul se poate prezenta ca :

a). botulism alimentar b). botulismul sugarilor c). botulismul gravidei d). botulismul plăgilor e). botulismul inhalator prin bioterorism

20. În legătură cu etiopatogenia botulismul sunt adevărate afirmațiile:

a). *C. botulinum* secretă o exotoxină neurotropă b). *C. botulinum* posedă o endotoxină puternică c). la om sunt implicate tipurile A, B, E și F de toxină d). toxina acționează prin blocarea acțiunii neurotransmițătorilor GABA și glicină e). toxina acționează prin blocarea ireversibilă a eliberării de acetilcolină în sinapsele colinergice periferice.

21. Referitor la paralizii din botulism, sunt corecte afirmațiile:

a). paralizii sunt ascendente, asimetrice, predomină la

Botulismul între cârnați și heroină...

Botulismul sau "otrăvirea cu cârnați" (lat. *Botulus* = cârnaț) a fost intens studiată după epidemia din Wilband, Germania, în anul 1793, în care îmbolnăvirile (13 la număr, din care 6 decese) au fost asociate cu consumul unei specialități locale de cârnaț cu sânge de porc (cunoscută și în România ca "sângerete"). Până în 1829, se înregistrează alte 230 de cazuri asociate cu consumul de cârnați (așa cum rezultă din descrierea unui ofician sanitar local, Justinus Kerner).

În anul 1897, Van Ermengem, stu-diind o altă epidemie, de data aceasta la Ellezelles, în Belgia, cu 34 de cazuri apărute printre consumatorii unei specialități de salam crud cu ocazia unei petreceri a muzicienilor amatori, ajunge la concluzii valabile și astăzi: boala nu este o infecție, ci o intoxicație produsă de toxina elaborată de o bacterie anaerobă formatoare de spori, *Clostridium botulinum*. Van Emergen mai descoperă că toxina este inactivată de căldură și este patogenă numai pentru anumite specii animale. Ulterior se descoperă că există mai multe tipuri de toxină, îmbolnăvirea fiind asociată cu conserve vegetale gospodărești, carne de pește, pate de ficat ș.a.

În zile noastre, botulismul a fost asociat cu consumul de heroină (black tar heroin).



caută, citește, explică:

- Spitters, C et al - *MMWR* 2003, 52(37), 885-86
Yakima Health District. - *YHD Bulletin* 2002
Sandrock, C.E, Murin. S. - *Chest* 2001, 120, 562—6
Werner, S.B. et al. - *Clin Infect Dis* 2000, 31, 1018-24.

În aceste situații, cum se produce îmbolnăvirea și ce formă clinică îmbracă botulismul?



Actorul Brad Pitt, 41 de ani, a prezentat după un sejur în Africa, un sindrom de tip gripal și semne de iritație meningeană (iulie 2005).

Internat la Cedars-Sinai Medical Center din Los Angeles a fost diagnosticat cu "meningită virală".

Fiind o persoană cu mecanisme de apărare indemne, vindecare a survenit rapid, fără complicații sau sechele. (după aol.celebrity)

Ce modificări ar fi avut LCR-ul actorului în perioada de stare a meningitei?



"Mulți doctori care văd foarte clar un fapt pe care nu și-l pot explica, îi neagă pur și simplu existența."

Galen (130-200)

rădăcina membrelor b). paralizile sunt simetrice, descendente, flasce c). în teritoriul afectat se constată hipertonie musculară d). sunt însoțite de febră, stare generală toxică și alterarea senzoriului e). primele paralizii apar în teritoriul nervilor cranieni.

22. Sindromul paralytic din botulism este însoțit de :

a). diplopie b). disartrie c). disfagie d). disfonie e). disfuncție cerebrală cu alterarea senzoriului și a stării de conștiență.

23. Prima paralizie care apare în botulism este:

a). a membrelor inferioare b). a diafragmului și a mușchilor respiratori accesorii c). oftalmoplegia d). a mușchilor faringieni e). a mușchilor abdominali.

24. Poarta de intrare în tetanos poate fi:

a). plagă înțepată b). traumatism prin zdrobire într-un accident de circulație (plăgi murdărite cu pământ) c). fractură închisă d). plagă ombilicală e). plagă uterină (avort septic).

25. Tetanosul generalizat se caracterizează prin:

a). trismus b). contractură tonică generalizată și crize de contracturi paroxistice c). contagiozitate mare d). manifestările clinice sunt determinate de o neurotoxină e). boala nu lasă imunitate.

26. În tetanos, constituie factori de prognostic sever:

a). hipertermia b). generalizarea rapidă a contracturii tonice c). prezența contracturii mușchilor feței d). contracturile paroxistice frecvente, intense e). vârstele extreme

27. Tratamentul în tetanos constă în:

a). ser antitetanic sau Ig specifice antitetanice b) internare într-o secție de terapie intensivă c). diazepam d). antibiotice: metronidazol sau tetracilină, e). tratamentul corect al porții de intrare.

Rezultate: ☺ ☹ ☒



După parcurgerea cursului, absolventul trebuie:

- să definească sindromul mononucleozic și să conducă un demers diagnostic causal;
- să cunoască epidemiologia, manifestările clinico-evolutive, mersul diagnosticului și măsurile curative și profilactice în mononucleoza infecțioasă;
- să cunoască epidemiologia, manifestările clinico-evolutive, mersul diagnosticului și managementul în infecția cu citomegalovirus;
- să cunoască epidemiologia, manifestările clinico-evolutive, mersul diagnosticului și managementul în toxoplasmoză;
- să stăpânească principiile profilaxiei infecției verticale cu citomegalovirus și toxoplasma;
- să poată interpreta rezultatele investigațiilor serologice privind infecțiile cu CMV și toxoplasma (în diverse faze evolutive), să coreleze rezultatele cu vârsta sarcinii și să argumenteze recomandarea pe care pe care o face gravidei

Aspecte generale

Mononucleoza infecțioasă (MNI) este o boală infecțioasă virală acută, autolimitată la copilul și adultul tânăr imunocompetenți. *Clinic* sunt defnitorii febra, astenia, angina, adenopatia, splenomegalia. *Hematologic* se exprimă prin limfocitoză și apariția de modificări atipice în mononuclearele din sângele periferic. *Imunologic* prezintă un profil caracteristic, cu dezvoltarea de anticorpi heterofili și anticorpi specifici față de numeroasele componente antigenice ale virusului Epstein-Barr.

Tabloul clinico-hematologic clasic de MNI, dar nu și modificările imunologice, poate fi întâlnit într-o mare varietate de boli. De aceea, se vorbește de *sindroame mononucleozice* (SM) sau, deoarece lipsesc anticorpii heterofili, *sindroame mononucleozice heterofil-negative*.

În aceste SM, bolnavii pot prezenta clinic - integral sau în asocieri diverse: febră, astenie, angină, adenopatii, hepatomegalie și splenomegalie, iar în sângele periferic - limfocitoză și limfocite atipice. Spre deosebire de MNI, *întotdeauna lipsesc anticorpii heterofili* și, evident, *cei specifici anti-VEB*.

Pe de altă parte, în numeroase suferințe apar numai modificările citohematologice, situație definită ca *reacție mononucleozică* (RM), caracterizată prin:

- creșterea numărului de mononucleare, uneori importantă (> 800 elemente/mm³ sau 50-80 % din formula leucocitară)
- apariția de celule mononucleare mari atipice, cu nuc-



Sărutul
Constantin Brâncuși
(1907)
Muzeul de Artă din Craiova

"Este o boală frecvent întâlnită la copii... Literatura medicală nu spune nimic despre ea. Febra este marcată, între 39 și 40 °C... În zona gâtului există o mare sensibilitate la palpare... și ... se evidențiază numeroși ganglioni tumefiați și dureroși de-a lungul gâtului... După câteva zile, ganglionii revin la dimensiunile înțiale... Cazurile cronice dau naștere la cele mai multe erori de diagnostic... Evoluția bolii este întotdeauna favorabilă... Experiența clinică ne spune că este o boală infecțioasă."

Emil Pfeiffer

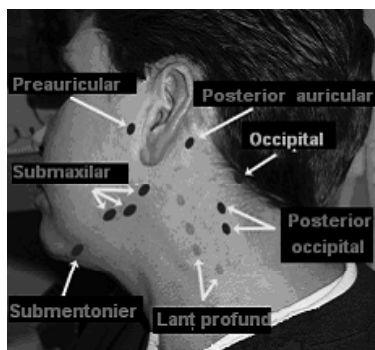
Drusenfieber. *Jahrb Kinderheilk.* 1889, 29, 257-64



De-a lungul a trei decenii, MNI a fost descrisă, numită și re-denumită de mai mulți autori.

Care sunt aceștia?

(răspuns la pagina 12. 9.)



F 12.1. Lanțurile ganglionare limfatice cervicale sunt frecvent interesate în infecțiile mononucleozice

Etiologia adenopatiilor cervicale include

 **frecvent:**

- Streptococul hemolitic grup A
- Virusul Epstein Barr (MNI)
- Citomegalovirusul
- HIV

• **mar rar:**

- Boala ghearelor de pisică
- Tularemie
- Antrax
- Lupus eritematos

Situații mai insolite:



După o ședință la coafor, unele femei pot prezenta o adenopatie cervicală reactivă, ușor sensibilă la palpare, dar starea generală nu este modificată.

leu voluminos și citoplasmă hiperbazofilă (*limfocite atipice, mononucleare hiperbazofile*)

Diagnosticul corect al unui SM sau al unei RM este necesar, în primul rând, pentru a exclude unele boli severe ca limfoame sau leucemii, apoi pentru a liniști bolnavul și aparținătorii și, în fine, pentru a evita o serie de proceduri diagnostice invazive inutile în boli benigne, autolimitate

Cadru etiologic

Diagnosticul etiologic este sugerat adesea de contextul epidemiologic, circumstanțele de apariție și simptomatologia clinică, dar confirmarea de laborator este necesară.

I. SM apărut la copil, adolescent sau adult imunocompetenți, în absența transfuziei de sânge sau grefei de organ:

- Mononucleoză infecțioasă (v. Epstein-Barr, VEB);
- Citomegaloviroză (primoinfecție);
- Limfocitoza infecțioasă (etiologie necunoscută, posibil virală) - lipsesc adenopatia și splenomegalia. Leucocitoza poate fi mult crescută ($>50\ 000/\text{mm}^3$) cu predominanța limfocitelor mici, și persistând săptămâni sau luni de zile. Hematocritul și numărul de trombocite normale, prezența limfocitelor mature permit diferențierea de leucemia limfoblastică;
- Infecția cu HIV - sindromul retroviral acut se prezintă cel mai frecvent ca un SM (v. cap 13);
- Toxoplasmoza dobândită (*Toxoplasma gondii*);
- Infecții bacteriene - SM este inconstant sau moderat în unele cazuri de sifilis secundar, bruceloză acută, febră tifoidă, unele rickettsioaze, listerioză, chlamidioze, boala ghearelor de pisică;
- Infecții virale: SM poate apare inconstant în rubeolă, adenoviroze, hepatitele virale acute, infecția cu herpes virus uman 6, infecția cu virus herpes simplex 1, infecția cu parvovirus B19, coxsackioză;
- SM medicamentoase: fenilbutazona, fenitoina, benzodiazepine, sulfamide, izoniazida, ac.paraamino-salicilic ș.a.;
- SM în faza de regenerare a unei neutropenii sau a unei aplazii medulare toxice.

II. SM apărute la persoane transfuzate cu sânge proaspăt sau recipiente de transplant de organ (citomegalovirus, HIV, VEB)

III. SM la bolnavii cu deficite imunologice, în particular pe linia imunității mediată celular: neoplazii, hemopatii maligne (limfoame, leucemii), tratamente imunosupresive.

Majoritatea sunt produse de CMV, îmbracă forme severe și se însoțesc și de anemie, neutropenie, trombocitopenie.

Ponderea suferințelor non-VEB în cadrul sindromului mononucleozic variază între 10% și 45%.

Abordarea practică a unui sindrom mononucleozic în vederea stabilirii etiologiei și, implicit, tratamentului, precum și a măsurilor antiepidemice ce decurg din aceasta, este prezentată algoritmic în F 12-2.

Mononucleoza infecțioasă

Boală infecțioasă autolimitată a sistemului reticulo-endotelial cu caracteristici clinice, hematologice, cu trăsături patologice și imunologice proprii.

Caz clinic

O tânără de 19 ani, studentă, solicită consult medical pentru febră, astenie marcată, disfație, cu debut în urmă cu 5-6 zile. Examenul obiectiv evidențiază: T = 38,9°C, limfadenopatie cervicală, mai accentuată pe lanțurile posterioare, bilaterală, ușor sensibilă, mobilă; amigdale hiperemice, hipertrofice, cu un minim depozit albicios, decolabil fără sângerare, lueta discret edemațiată; splenomegalie gradul I; marginea inferioară a ficatului la 1,5 cm sub rebordul costal, mc.

Ht= 31,8 L= 31120/mm³ (PMN=10% Bazofile 2%, Limfocite 74% Limfocite atipice 9%, Monocite 5%), Trombocite 95 000/mm³, ALAT 98 ui %. Se suspectează o mononucleoză infecțioasă și se efectuează: testul monospot este neconcludent; IgM VCA 1/80 IgG VCA 1/20. Examele serologice pentru CMV, VHA, VHB, VHC – negative; IgG toxoplasma 1/32.

Bolnava se izolează la domiciliu, cu tratament igienic-dietetic de febră, apoi de cruțare hepatică; antitermice, antiinflamatorii nesteroidiene, vitamina C, vitamine grup B, hepatoprotectoare, dezinfectante orofaringiene.

Etiologie

Boala este produsă de virusul Epstein-Barr (VEB), un gammaherpesvirus. Virusul conține ADN d.c. într-o capsidă icosaedrică și are un înveliș extern. Ca și alte herpesvirusuri, VEB poate produce *infecție litică* sau *infecție latentă*.

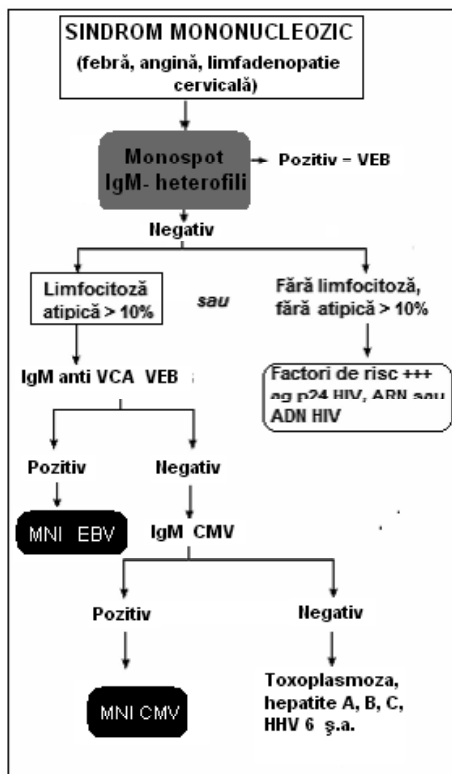
În *celulele infectate latent*, genomul viral este menținut sub formă circulară (plasmidă); se transcrie un număr limitat de regiuni genomice și se sintetizează un număr redus de proteine virale. Celulele infectate latent cresc continuu. În cazul infecției latente sunt exprimate 11 mARN-uri și 9 antigene ale VEB (antigenul nuclear 1, EBNA-1, este necesar pentru menținerea plasmidică)

În cazul *infecției litice*, genomul este linearizat; se transcriu porțiuni mari din genom, se sintetizează numeroase proteine, virionii sunt eliberați în exterior și celula gazdă este distrusă. În timpul replicării sunt produse câteva zeci de mARN-uri. Anterior replicării ADN-ului, sunt produse *antigene timpurii (EA)*, cu funcție enzimatică necesară replicării genomului. După replicarea ADN-ului, se produce *antigenul capsidial (VCA)*.

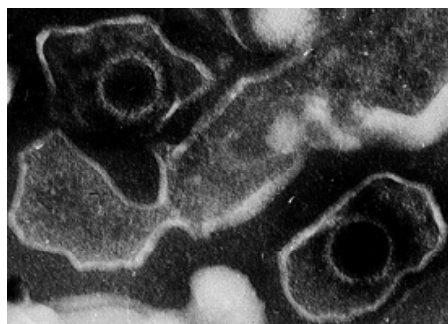
In vitro, VEB infectează limfocitele B ale primatelor, pe care le *imortalizează* (markerul infecției cu VEB).

In vivo, virusul a fost evidențiat în celulele epiteliale ale

F 12.2. Algoritm de abordare diagnostică a sindromului mononucleozic



După Tsaparas, Y.F. et al
Arch Pathol Lab Med 2000, 124, 1324-30



F 12.3. Virusul Epstein-Barr, un virus herpetic gamma
(ME, sholmes.web.wesleyan.edu)

mucoasei bucale, glandelor salivare, limbii, ectocervixul uterin. La nivelul cavității bucale, epitelul canalului Stenon și celulele scuamoase orofaringiene sunt locuri de replicare litică.

Epidemiologie

VEB este universal răspândit, dar incidența infecției este variabilă de la o țară la alta. În țările slab dezvoltate economic, 90% din copiii dezvoltă anticorpi anti-VEB până la vârsta școlară, pe când în țările dezvoltate, doar cca 40% dintre adolescenți prezintă astfel de anticorpi. *Izvorul de infecție* este exclusiv uman, reprezentat de bolnavii cu infecții clinice manifeste sau inaparente. Eliminarea virusului prin secreții respiratorii, se poate prelungi până la 1 an după infecția acută.

Transmiterea se face prin contact intim, cu transfer oro-oral, sau aerogen. *Receptivitatea* este generală, iar după boală rămâne o *imunitate* solidă.

Patogenie

În mod obișnuit, *poarta de intrare* este epitelul orofaringian, de unde ajunge în limfocitele B din țesutul limfoid faringian și diseminează în întreg țesutul limfoid.

Virusul se leagă de *receptorii specifici* de pe limfocitele B și se internalizează. Aici stimulează sinteza de ADN și induce formarea de noi antigene: antigenul timpuriu (*early antigen*, EA) cu două subtipuri, antigenul capsidial viral (VCA), antigenul de membrană (MA), antigenul nuclear Epstein-Barr (EBNA), antigenul de membrană a limfocitului (*lymphocyte-detected membrane antigen*, LYDMA)

În prima fază, apare o *infecție a limfocitelor B*, care proliferază, dezvoltă noi antigene, sunt prezente în circulație, stimulează răspunsul imun și sinteza de anticorpi.

Răspunsul imun umoral se caracterizează prin:

Creșterea titrului anticorpilor anticapsidiali (IgG și IgM anti VCA) în perioada de incubare și în prodrom (invazie).

Titrul anticorpilor IgM scade după a doua, a treia săptămână de boală, ajungând la niveluri nedetectabile în câteva luni.

Titrul anticorpilor IgG scade în convalescență, dar rămân detectabili toată viața.

-La 2-3 săptămâni de la debutul bolii, crește titrul anticorpilor anti-EA (scade în următoarele 2-3 luni).

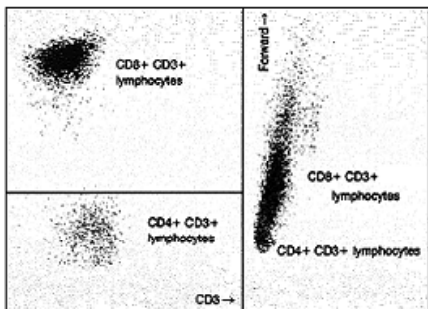
- Titrul anticorpilor anti-EBNA crește în perioada târzie a convalescenței și rămân detectabili toată viața.

Răspunsul imun mediat celular se caracterizează prin proliferarea și activarea limfocitelor T în săptămâna a doua de boală și activarea limfocitelor B. Majoritatea limfocitelor T sunt CD8+ și vor produce o supresie imună marcată și o distrugere a celulelor infectate cu VEB.

Majoritatea *limfocitelor atipice*, care apar în sângele periferic al bolnavilor cu MNI, sunt *limfocite T CD8+*. În infecția primară, ele depășesc net numărul limfocitelor B. Limfocitele T

Grup populațional	Ponderea stării de portaj orofaringian (%)
Persoane cu apărare îndemnă EBV-seronegativi	0
Adulți sănătoși seropozitivi MNI confirmată	12–25 50–100
Persoane cu apărare modificată Px cu infecție cu HIV-1	50
Recipienți de transplant renal	56–70
Px critici cu leucemii și limfoame	74–92

T 12.1. Incidența stării de portaj a VEB la diverse categorii populaționale (în majoritatea cazurilor portajul este asimptomatic)



F12 .4. Fenotipare limfocitară prin citometrie de flux, într-un caz de MNI la un copil preșcolar: majoritatea limfocitelor sunt celule T, din care 80% sunt CD8+ (stânga sus) , și 9% sunt CD4+ (stânga jos). Celulele T CD8+, care sunt baza limfocitelor atipice, au evident o pondere mult mai mare decât limfocitele CD4+ (dreapta).

apud Harris, L.N. et al *NEJM*, 1994, 330, 24, 1739-46

c/s (citotoxice/supresoare, CD8+) distrug celulele infectate cu VEB și diminuează producția policlonală de anticorpi indusă de VEB

În limitarea proliferării celulelor B-virus infectate, un rol important revine *celulelor NK*.

O parte din celulele infectate sunt distruse prin *citotoxicitate mediată de anticorpi*, care presupune cooperarea dintre anticorpi și celulele citotoxice.

După infecția primară se poate dezvolta o *stare de portaj cronic*, care poate fi urmată în timp de reactivarea asimptomatică a virusului endogen. Bolnavii cu imunosupresie au o prevalență crescută a excreției oro-faringiene de virus comparativ cu persoanele imunocompetente.

Tablou clinic

Caz clinic (cont)

În evoluție, prezintă subicter sclero-tegumentar, urini hiperchrome. La 12 zile de la debut, investigațiile imunobiologice: Ht=32,5% L= 16 450/mm³ (PMN=25%, Bazofile=2%, Eozinofile=1%, Limfocite=50% Limfocite atipice=18%, Monocite=4%), ALAT 640 ui, LDH 400 ui, BrT 3,5 mg%, BrD 2,6 mg%. Concentrația de protrombină 92%. Monospot EBV heterofili - pozitiv; IgM VCA 1/160, IgG VCA 1/640; IgG toxoplasma 1/8, IgM CMV-absenți. Evoluția sub tratament a fost favorabilă: febra s-a remis după 6 zile, angina după cca 12, icterul după 2 săptămâni, iar splenomegalia, clinic după 3 (CT la 4 săptămâni, splina în limite normale); adenopatia cervicală după cca 5 săptămâni; starea de astenie s-a menținut aproximativ 3 luni. La 2 luni, investigațiile imunobiologice: hepatice și hematologice - normale; IgM VCA - 0, IgG VCA 1/80.

Când infecția primară apare în copilărie, boala este adesea *subclinică*; la adolescent și adult, însă, infecția este, de obicei, manifestă clinic.



F12.5. Adenopatii laterocervicale, simetrice, sensibile, în MNI
(www.scielo.br/img/revistas/)

T12.2. Pondereea diverselor semne și simptome din MNI variază în limite largi în diversele studii; asocierile sunt însă adesea sugestive: febră, slăbiciune, angină, limfadenopatie, splenomegalie (sinteză din literatură)

Simptome/semne	Pondereea %	Simptome/semne	Pondereea %
Dureri în gât	70–88	Limfadenopatie	93–100
Slăbiciune	43–76	Angina	69–91
Cefalee	37–55	Febra	63–100
Anorexie	10–27	Splenomegalie	50–63
Mialgii	12–22	Hepatomegalie	6–40
Frisoane	9–18	Enantem	5–13
Greață	2–17	Icter	4–10
Discomfort abdominal	2–14	Rash	0-15

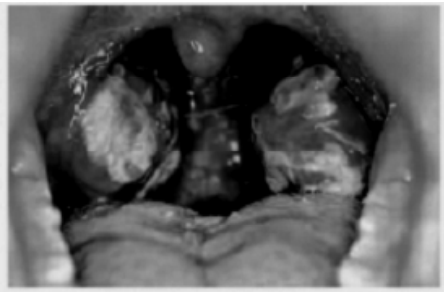
Incubația este în medie de 10-14 zile

Perioada prodromală durează 7-14 zile și se manifestă prin oboseală, astenie, mialgii, cefalee, disfagie. În unele cazuri, debutul poate fi acut, primul semn fiind febra.

Semne obiective	Incidența (%) pe grupe de vârstă	
	Px <35 ani	Px >40 ani
Febră	89	95
Faringită	78	43
Linfadenopatie	94	47
Icter	4	27
Exantem	7	12

Axelrod, P., Finestone, A.J. -Infectious mononucleosis in older adults. *Am Fam Physician* 1990, 42(6), 1599-606

T 12.3. În MNI, după vârsta de 40 ani angina și limfadenopatia sunt mai puțin exprimate, în schimb icterul și exantemul sunt mai frecvent întâlnite



F 12. 6. Angina acută cu depozite febrilă din MNI trebuie diferențiată în primul rând de cea streptococică și difterică. (www.healthofchildren. com)



F 12.7. Edeleme palpebrale și vocea nasonantă prin hipertrofia structurilor limfatice de la nivelul căilor respiratorii superioare pot atrage atenția asupra MNI

Perioada de stare se caracterizează prin febră, disfație, astenie, cefalee, mialgii, transpirații, anorexie, dureri abdominale (prin distensie splenică, adenopatie mezenterică sau hepatită asociată), dureri toracice, tuse.

Cheile diagnosticului sunt reprezentate de:

- Febră: atinge 39-40°C și persistă 1-2 săptămâni.
- Adenopatia afectează, în primul rând, ganglionii cervicali posteriori, dar poate apare și adenopatia generalizată.

Apare chiar de la începutul bolii, putând atinge dimensiuni variabile, chiar de câțiva centimetri, fermă, sensibilă, mobilă. Persistă câteva săptămâni.

- Angina: amigdale hipertrofice, hiperemice, uneori cu depozite albicioase, care se pot organiza ca pseudomembrane. Pe palatul moale pot apărea picheteuri hemoragice.

- Splenomegalia apare la peste jumătate din cazuri din cazuri.

- Hepatomegalia (40%), iar la peste 80% apar teste hepatice modificate. Poate fi crescută discret bilirubina, dar icterul franc este rar (< 10%).

- Eruptia cutanată este cel mai frecvent maculopapuloasă, dar ocazional s-au raportat erupții morbiliforme, scarlatiniforme, hemoragice, urticariforme sau papulo-veziculoase. Dacă dintr-o eroare de diagnostic se administrează ampicilină, >60% din bolnavi vor dezvolta erupție cutanată.

Incidența semnelor și simptomelor prezentate în T 12-2. este diferită la vârstele tinere vs adultul matur (v T 12.3).

Perioada de declin - febra scade după 2-3 săptămâni, când cedează și angina, iar starea generală începe să se amelioreze progresiv. Adenopatiile pot persista săptămâni.

Uneori, evoluția este *prelungită* cu: astenie, fatigabilitate, mialgii, artralгии, limfadenită, subfebrilități, splenomegalie.

Aceste manifestări pot apărea și la persoane care nu au prezentat tablou acut de MNI. Unii bolnavi prezintă modificări serologice asemănătoare celor întâlnite în MNI, de unde s-a născut ipoteza existenței unei *forme cronice de boală*. Cert este că numeroși agenți infecțioși, inclusiv VEB, pot induce (sporadic sau sub formă de izbucniri epidemice) o *neuromiastenie cronică* (sin. fibromialgia).

Complicații

Apar în sub 5% din cazuri:

- anemie hemolitică, anemia aplastică, trombocitopenie (la jumătate din bolnavi, dar trombocitele scad rareori < 100000/mm³), purpură trombocitopenică cu complicații hemoragice (rară);

- tulburări limfoproliferative policlonale sau mono-clonale cu limfocite B - apar în primul rând la recipientii de transplant și bolnavii cu SIDA, când lipsește activitatea supresoare;

- afectare hepatică demonstrabilă prin puncție-biopsie;

În unele cazuri, icterul asociat cu angină acută sunt singura manifestare a infecției. Icterul este hepatocelular cu creșterea ambelor fracțiuni ale bilirubinei, bilirubinurie și creșterea urobilinogenului.

- 1/3 din bolnavi au concomitent streptococ beta-hemolitic grup A în faringe;

- obstrucția căilor aeriene prin hipertrofie amigdaliană marcată trebuie luată în considerație când apare respirația striduloasă, dificilă;

- suprainfecțiile bacteriene sau cu *Mycoplasma pneumoniae* sunt frecvent întâlnite;

- neurologice: sindrom Guillain-Barre, meningită, encefalită, mononevrită, disfuncție cerebeloasă, mielită transversă. Pleiocitoza în LCR poate apărea fără să aibă expresie clinică;

- ruptura splenică (0,2%) -poate fi semnul de debut sau poate apărea în evoluție după efort, palpate intempestivă sau spontan;

- alte complicații: miozită, miopericardită, pneumonie interstițială, pancreatită, adenita mezenterică, orhita.

Infecția la gazdele cu apărare deficitară

După infecția primară, la gazdele cu apărare indemnă, rămâne o populație restrânsă de celule B infectate latent, imortalizate, controlate eficient de gazdă. În cazul apariției unor disfuncționalități în mecanismele de apărare, această populație se poate amplifica. Ulterior, *celulele B VEB+ se pot transforma în celule limfomatoase.*

Datorită unei predispoziții genetice legată de cromozomul X, unele persoane sunt incapabile să dezvolte un răspuns imun normal în infecția primară. O parte dintre acestea dezvoltă un **răspuns proliferativ** amplu urmat de apariția unei *MNI fatale*, unui *limfom malign de tip Burkitt* sau a *sindromului hemocitofagic.*

Supraviețuitorii primoinfecției pot dezvolta un **răspuns aprofundat**, exprimat prin hipogamaglobulinemie, anemie aplastică, agranulocitoză. Bolnavii din această categorie prezintă risc crescut de infecții bacteriene și apariția de boli maligne.

VEB a fost asociat cu diverse tipuri de neoplasme: limfomul Burkitt, carcinomul nasofaringian, leucemia linfoblastică acută, leucemia monocitară, limfomul histiocitar, în care s-a evidențiat ADN VEB. În cancerul de sân invaziv, ADN VEB este prezent în jumătate din țesuturile tumorale și numai în 10% din țesuturile adiacente tumorii.

La bolnavii cu infecție HIV/SIDA, trei entități au fost asociate cu infecția cu VEB: *limfom non-hodgkinian*, *pneumonia interstițială limfoidă* și *leucoplachia păroasă a limbii* (reactivare simptomatică a infecției cronice latente).

Diagnostic

Date epidemiologice - de obicei nesemnificative în cazurile sporadice

Diagnosticul clinic se bazează pe febră, angină, adenopatie, splenomegalie.

Date de laborator

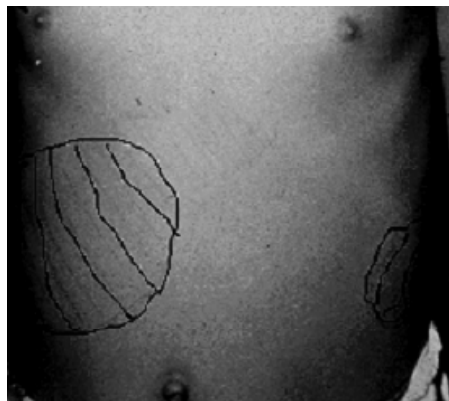
Date hematologice

- Leucocitoză 12 000 - 25 000/mm³, mai rar până la 80000/mm³;

- Limfocitoză 50-90% (revenire la normal după 3 săptămâni);



F 12.8. Hemoragie conjunctivală OD într-o MNI. De reținut că, urmare a răspunsului sistemic a organismului la diverse infecții virale, inclusiv cea cu v. Epstein-Barr, pot apărea uneori conjunctivite și diverse anomalii corneene (CDC, dr TESellers, Emory Univ)



F 12.9. Hepato- și/sau splenomegalia asociate unei angine febrile susțin diagnosticul de MNI (www.kcom.edu/faculty/chamberlain)

- Limfocite atipice peste 10%: nucleii au cromatina „deschisă” și sunt dințiți, citoplasma este hiperbazofilă, cu granule azurofile și frecvent vacuolată („*limfocite leucocitoide*” tip Downey I). Celulele care au un nucleu relativ neted, dar încă imatur și citoplasmă netedă abundentă cu pete periferice și bazofilie radială au fost denumite „*limfocite activate*”, *limfocite stressate* (tip Downey II).

Uneori limfocitele iau un aspect blastice, probabil ca răspuns la stimularea virală. Aceste limfocite imature (limfoblaste non-leucemice) sunt celule mari cu nucleu reticular și citoplasmă bazofilă abundentă (tip Downey III). În contrast, limfoblaștii din leucemia limfocitară acută sunt de obicei mici, cu cromatină foarte fină și citoplasmă puțină.

T 12.4. Semnificația valorilor limfocitelor și limfocitelor atipice, singure sau asociate (criteriile Hoagland) pentru diagnosticul MNI

Valori ¹⁾	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	RP pozitiv	RP negativ	Post-test pozitiv (%)	Post-test negativ (%)
> 10% limfocite atipice	75	92	9.4	0.27	51	3
> 20% limfocite atipice	56	98	28	0.44	76	5
> 40% limfocite atipice	25	100	50	0.75	100	8
> 50% limfocite	66	84	4.1	0.40	31	4
> 50% limfocite și > 10% limfocite atipice (criterii Hoagland)	61	95	12	0.41	58	4

¹⁾ la un bolnav cu suspiciune clinică la MNI; standard de referință – test anticorpi heterofili pozitiv (apud Brigden ML et al. *Pathol Lab Med* 1999, 123, 875)

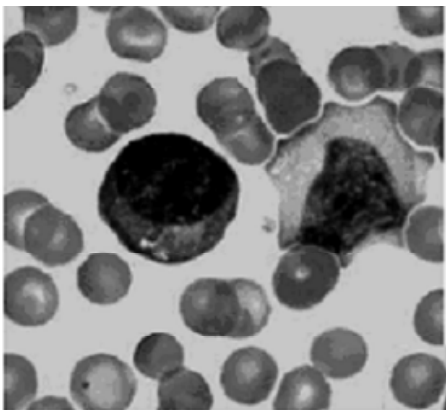
²⁾ Sensibilitatea și specificitatea reprezintă valoarea de mijloc a 9/11 teste diferite în 3 studii; punctul de mijloc a fost <2% din medie în fiecare caz. Sensibilitatea este % de Px cu MNI care au un test pozitiv.

³⁾ RP = raport de probabilitate; post-test, pozitiv și negativ) probabilitatea bolii cu test pozitiv sau negativ, bazat pe o probabilitate pretest de 10% (*Am Fam Physician* 2004, 70, 1279)

Clasic se considera că asocierea limfocitozei > 50% cu limfocite atipice > 10% este patognomonică pentru MNI, dar există mari variații individuale (v T12.4.).

Numărul de monocite poate crește tranzitoriu (*termenul de mononucleoză se referă la creșterea limfocitelor și nu al monocitelor*).

Alterările hematologice nu sunt patognomonice pentru MNI.



F12.10. Limfocitoza atipică este un marker hematologic valoros al MNI, dar nu este specifică; interpretare cantitativă și în context clinic (www.wadsworth.org/chemheme/heme)

Limfocitoză cu limfocite atipice, în proporție de :

>20%: MNI, hepatită virală, sindrom post-transfuzional, CMV, hipersensibilizare medicamentoasă (PAS, fenitoin).

<20%: *Cauze infecțioase*: urliană*, rubeolă, rujeolă, pneumonie atipică, herpes zoster și simplex, roseola infantum, gripa*, tuberculoza*, rickettsioze, bruceloza*, toxoplasmoza*

Cauze neinfecțioase: radiații, agranulocitoza, stressul, intoxicația cu Pb, leucemie și limfom*

Cauze rare: sifilis terțiar*, sifilis congenital intoxicație cu tetracloretan, TNT, dermatită herpetiformă severă.

Limfocitoză cu limfocite mici mature:

- limfocitoză înfecțioasă, tusea convulsivă.

*) ocazional, valori mai mari ale limfocitelor atipice

În majoritatea cazurilor, în prima săptămână de boală

are loc o scădere a numărului absolut de neutrofile. În evoluție, se poate produce o deviație la stânga cu apariția de celule în bandă și metamielocite.

T 12.5. Evoluția principalelor variabile clinico-biologice ale MNI (rezultate pe un studiu de 140 de cazuri confirmate etiologic)

Variabile clinico-biologice	Ponderea prezenței în timp a variabilei (%) după diverse studii		
	Inițial	1 lună	6 luni
Febra > 37,5°C	28	16	10
Astenie	77	28	13
Hipersomnie	45	18	9
Angina	73	47	25
Adenopatie cervicală	77	55	29
Splenomegalie	8	3	0
Limfocite (%), mediana	49	36	32
Limfocite atipice (%), mediana	8	3	2
ALAT (>N) (%Px)	61	5	3
IgG VCA (titru mediu)	160	80	80
IgM VCA (titru mediu)	40	20	0

Diagnosticul etiologic se bazează pe teste serologice pentru determinarea diversilor anticorpi care apar în timpul MNI.

Determinarea anticorpilor heterofili

În serul bolnavilor apar aglutinine pentru eritrocitele de oaie, care nu sunt însă specifice pentru MNI.

Anticorpii heterofili sunt adsorbți și de eritrocitele de bou, spre deosebire de anticorpii heterofili prezenți în alte boli (aceștia sunt adsorbți de antigenele Forssman, care se găsesc, de ex., în rinichiul de cobai, pe care nu se adsorb însă anticorpii heterofili din MNI). Testul de absorbție diferențiată (Paul-Bunnell-Davidsohn) este înalt specific pentru MNI.

În prima săptămână de boală, 60% din bolnavii cu MNI prezintă anticorpi heterofili, iar în prima lună - 80-90%.

Titrul lor scade la valori nedetectabile în următoarele 2-6 luni.

Există teste rapide de screening pentru detecția anticorpilor heterofili (test de aglutinare pe lamă pentru anticorpi heterofili, testul Monospot).

Rezultatele fals pozitive sunt rare. Rezultate fals negative apar mai ales la copilul sub 12 ani, care produce cantități reduse de anticorpi heterofili IgM (numai 25-50% vs 70-90% la grupe de vârstă mai mari).

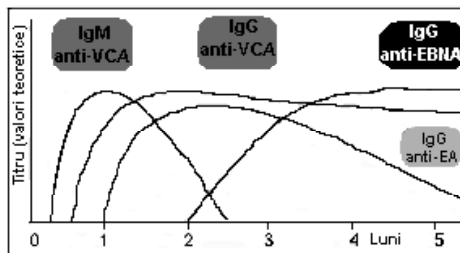
Determinarea anticorpilor specifici

- *IMF indirectă* se utilizează pentru detectarea anticorpilor anti-VCA și EA, iar *IMF anti-complement* pentru detecția anticorpilor anti-EBNA;

- Se mai folosesc, în dinamică, *reacții de fixare a complementului, de neutralizare și imunoprecipitare* sau *ELISA* pentru anticorpii anti-VCA IgM.

Foarte timpuriu în infecție, IgM anti-VCA sunt crescuți; pot crește, însă, și în reactivări.

În infecția primară, în perioada de început, anticorpii IgG-VCA se găsesc cel mai adesea la titruri foarte ridicate, de aceea creșterea dinamică va putea fi demonstrată numai la aproximativ



F12.11. Dinamica anticorpilor specifici anti VEB



(răspuns la întrebarea de la pg. 12.1.)

Filatov, N. - Leksii ob ostrikh infek-sionnikh boleznyakh u dietei 2 vol., Moskva, A. Lang, 1887

Pfeiffer, E. - Drüsenfieber. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung*, Wien, 1889, 29, 257-64

Türk, W. -Vorlesungen über klinische Haematologie Vol. II. Vienna, 1904

Sprunt, T.P.V., Evans, F.A. - Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis) *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, Baltimore, 1920, 31, 410-17

20% din bolnavi. Titrul scade progresiv, dar persistă toată viață.

Anticorpii anti-EA apar și persistă în perioada acută a bolii (săptămâni, luni); pot reapărea în reactivări, simptomatice sau asimptomatice.

Anticorpii anti-EBNA apar între 2-8 săptămâni de la debutul bolii și persistă toată viața.

Diagnosticul de infecție acută se bazează pe:

- prezența IgM-VCA, sau
- seroconversia anti-EBNA de la negativ la pozitiv; se însoțește de creșterea titrului anti-EA la 80-90% din cazuri.

Creșterea de 4 ori a titrului anti-VCA sau anti-EBNA susține diagnosticul.

T 12.6. Semnificația diagnostică a anticorpilor specifici în MNI

Situatia clinica	Anticorpi			
	IgG-VCA	IgM-VCA	EA	EBNA
Absența infecției	-	-	-	-
Infecție acută	+	+	±	-
Convalescent	+	-	±	+
Infecție în trecut	+	-	-	+
Infecție cronică sau reactivare	+	-	+	+



F 12..12. Diferențierea anginei din MNI de cea cu streptococ hemolitic gr A este esențială pentru decizia terapeutică corectă: dacă în prima, antibioticele sunt inutile, administrarea de penicilină în cazul celei de a doua este esențială pentru prevenirea complicațiilor poststreptococice, majore și minore.

Diagnostic diferențial

MNI clasică trebuie diferențiată de *sindroamele MN heterofil-negative*. (v. introducerea)

Diagnosticul de MNI este mai dificil în formele medii, în perioada prodromală sau când îmbracă forme clinice particulare.

MNI trebuie avută în vedere în cazul bolnavilor cu afectare:

- neurologică - meningită cu lichid clar, encefalită, polinevrită, mononevrită, sindrom Guillain-Barre;
- hematologică - anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie;
- digestivă - hepatită, pancreatită, ruptură splenică;
- cardiacă - miocardită, pericardită;
- respiratorie - obstrucție de căi aeriene, angine acute, pneumonie, revărsat pleural;
- renală- nefrită acută.

În majoritatea cazurilor sunt prezente semnele clasice iar aceste complicații sunt rare, adesea limitate la câteva cazuri raportate în literatură.

Prezența *adenopatiei generalizate* însoțită de febră, care durează de peste 2 săptămâni, fără să se fi putut face dovada etiologiei pune în discuție:

- hipersensibilizare medicamentoasă;
- neoplasme (leucemie acută, limfoame Hodgkin sau non-Hodgkiniene, limfadenopatie angioimunoblastică);
- boli reumatismale, colagenoze, conectivite mixte;



Îți mai amintești criteriile Jones de diagnostic a RAA?

- boli cu etiologie neprecizată (sarcoidoza);
- boli infecțioase: virale (MNI,CMV, HIV), bacteriene (boala ghearelor de pisică, tuberculoza miliară, infecții diseminate cu mycobacterii atipice mai ales la imunodeficienți, sifilis, tularemie, bruceloză), parazitare (toxoplasmoza), chlamidioze.

Evoluție

Boala este autolimitată, vindecarea clinică survenind în majoritatea cazurilor după 3-4 săptămâni. Mortalitate este redusă, dar cazurile de MNI se pot aglomera intrafamiliar.

Recăderile (reapariția simptomatologiei în următoarele 17 -60 zile de la vindecarea clinică) pot afecta până la 6,5% din foștii bolnavi, iar reîmbolnăvirile (la >1an) - 0,9%.

Tratament

Bolnavul se tratează la domiciliu în formele necomplicate, izolarea fiind de 10 - 14 zile.

Dieta vizează protejarea ficatului, adesea afectat.

Tratament local: igiena cavității bucale (gargarisme, soluții alcalinizante, dezinfectante locale).

Tratament etiologic: nu există. Tratamentul cu aciclovir (5 zile) și prednison (10 zile) s-a dovedit că inhibă replicarea VEB în faringe, dar nu influențează simptomatologia și evoluția bolii. Tratament simptomatic și patogenetic: antitermice și antiinflamatorii.

Corticosteroizii sunt indicați în prezența unor complicații. Se administrează cure scurte (7-10 zile) de prednison, care se întrerupe brusc.

Indicațiile corticoterapiei în MNI:

- amigdalită exudativă toxică, severă, edem faringian și/ sau laringian când există semne sau iminență de obstrucție a căilor respiratorii
- anemie hemolitică și trombocitopenie severă
- complicații neurologice
- complicații cardiace (miocardită și pericardită)
- evoluție prelungită cu stare toxică marcată, când bolnavul nu răspunde la tratamentul cu salicilați sau a apărut una dintre complicațiile menționate.

Ruptura de splină - splenectomie de urgență. In cazurile cu hematom subcapsular unii autori preferă tratamentul conservativ.

Lupta în focar și profilaxie

Focarul se supraveghează activ 21 de zile de la izolarea ultimului caz.

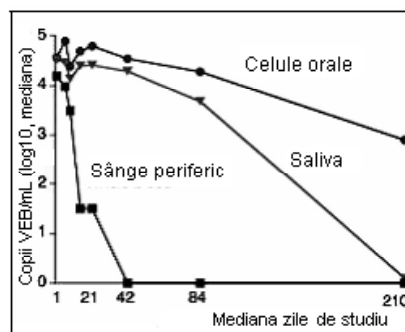
Profilactic: măsuri generale de igienă.



- Mononucleoza infecțioasă este forma acută, autolimitată a infecției litice cu virusul Epstein-Barr (herpesvirus).



Studii efectuate la Universitatea din Minnesota pe un grup de 30 de studenți cu sindroame MNI, folosind PCR real time cu TaqMan țintit pe o porțiune a genei EBNA1 VEB, au arătat că virusul dispare relativ repede din circulația sanguină, dar poate persista în salivă și în celulele orale peste 210 zile.



F 12.13 . Persistența VEB la studenții cu MNI investigații la Minnesota (apud Balfour, Jr, H.H. et al - *J Infect Dis* 2005, 192, 1505-12)



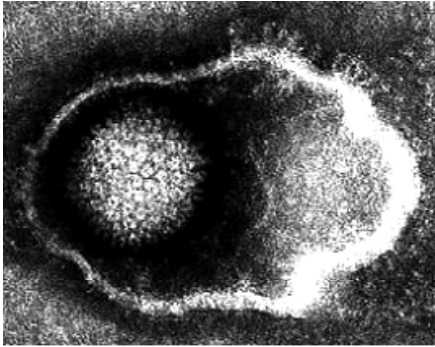
“În cei 25 de ani de practică medicală, situațiile în care cealaltă jumătate a unui cuplu sau un alt membru al familiei să prezinte de asemenea boala nu au depășit 1% din toate cazurile de MNI tratate”

Dr. Stephen Byrne,
Academy of Family Physicians

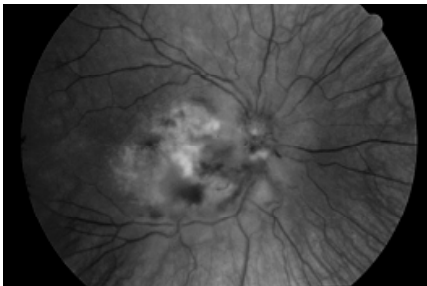


pune de-un chat!

Leagă între ele datele studiului de mai sus, i.e. « persistența salivară a VEB » «sărut» « studenți », și confruntă-le cu afirmația dr. Byrne.



F 12.14. Citomegalovirusul un herpesvirus banal pentru populația generală, dar periculos pentru produsul de concepție și gazdele cu apărare deficitară.
(www. biosciences.bham.ac. uk)



F 12. 15 . Retinita cu CMV, o problemă serioasă a gazdelor cu apărare modificată. Într-o infecție cu CMV, consultul oftalmologic este o indicație absolută.
(www.nei.nih.gov/photo/eyedis)

- După infecția acută, VEB rămâne în stare latentă în limfocitele B, fiind implicat în apariția unor afecțiuni limfoproliferative mai ales la imunodeprimați.

- MNI apare mai ales la tineri și se transmite prin contact cu saliva persoanei infectate (“boala sărutului”) sau aerogen.

- Tabloul clinic sugestiv este realizat de asocierea: febră + angină + adenopatii + hepato-splenomegalie (uneori icter sau erupții).

- Diagnosticul de laborator se bazează pe: a) modificările leucogramei (leucocitoză cu limfocitoză și prezența de limfocite atipice), b) evidențierea anticorpilor heterofili, c) evidențierea anticorpilor specifici (prezența IgM anti-VCA confirmă infecția acută).

- Complicațiile MNI: suprainfecția bacteriană, afectarea hepatică, manifestări autoimune (hematologice, neurologice), afecțiuni neoplazice, ruptura de splină.

-Evoluția îmbracă forme severe în anumite deficite imunologice.

- Tratamentul este în principal patogenic și simptomatic. Este contraindicată administrarea de ampicilină.

Citomegaloviroza

Citomegalovirusul (CMV), membru al familiei Herpesviridae, este în multe țări prima cauză a infecțiilor congenitale și un oportunist major al gazdelor cu apărare deficitară pe linia imunității celulare, mai ales recipientii de transplant și bolnavii cu SIDA.

Etiopatogenie

Virionul complet este format din: înveliș exterior cu conținut lipidic și glicoproteine; tegument amorf; capsida cu simetrie icosaedrică și miezul care conține ADN și diverse proteine structurale sau cu funcție enzimatică.

La nivel celular, infecția începe cu aderarea glicoproteinelor de înveliș la proteinele de la suprafața celulei gazdă. Sinteza proteinelor virale are loc secvențial, în trei etape, la nivelul nucleului, ca și asamblarea virionului. Invelișul viral este dobândit în momentul înmuguririi prin membrana nucleară sau celulară.

Sub aspect patogenetic, CMV:

- are capacitatea de a difuza intercelular în prezența anticorpilor circulanți; virusul este transmis predominant prin celule infectate (limfocite, leucocite), în interiorul cărora este protejat de acțiunea anticorpilor;

- poate stabili infecții latente în macrofage, în celulele T sau în diverse organe (rinichi, cord);

-se poate reactiva în condiții de imunosupresie (ex. corticoterapie, infecție cu HIV) sau prin stimulare alogenică (răspunsul gazdei la celule transfuzate sau transplantate).

Imunitatea mediată celular este esențială pentru controlul infecției. CMV însuși este însă, imunosupresiv. Infecția primară produce o creștere a celulelor T supresoare, care conduce la scăderea raportului CD4/CD8.

Epidemiologie

Infecția are răspândire universală. În țările cu standard de viață scăzut, infecția este dobândită timpuriu (90-100% din adulți prezintă anticorpi vs numai 40% în țările dezvoltate).

În Europa, 40-75% din gravide sunt seropozitive la începutul sarcinii (50-60% la americance din clasa mijlocie). Riscul de seroconversie în timpul sarcinii este evaluat la 0,5-13% (în medie 2-2,5%) iar rata infecției congenitale după infecția primară maternă de 15-50% și 0,1-1% după infecția recurentă (i.e. reactivare sau reinfecție).

În diverse grupuri populaționale, 10-60% dintre sugari diseminează CMV prin urină, în urma infectării prin secrețiile cervicale sau laptele matern.

Sursa de infecție: omul este singurul rezorv cunoscut de CMV uman. *Transmitere:* virusul este eliminat, în timpul infecției primare sau în reactivări, prin: urină, salivă, lapte matern, secreții cervicale, spermă.

După infecția primară, virusul poate fi excretat urinar și prin salivă timp de luni/ani de zile (5-6 ani în cazul nou-născuților infectați).

Transmiterea verticală se poate face:

- *in utero*, transplacental, atât în primoinfecția maternă, cât și în cazul reactivării unei infecții latente a mamei;
- *intra partum* prin contactul copilului cu secrețiile cervicale materne contaminate;
- *post partum* prin lapte matern.

Riscul de infecție verticală, în cazul primoinfecției gravidei, crește de la 2% în primul trimestru la 29% în ultimul trimestru de sarcină.

Transfuzarea de sânge contaminat cu CMV constituie un alt mijloc de transmitere. Călea respiratorie este o modalitate comună de infectare a copilului și adultului.

Receptivitatea este generală, dar prezintă risc crescut de infecție: bolnavii sub tratamente imunosupresoare, recipienții de transplant de organ, bolnavii cu infecție HIV/SIDA.

La recipienții de transplant ponderea infecției CMV variază în funcție de tipul intervenției, tipul și durata imunosupresiei.

În absența profilaxiei, infecția simptomatică apare la 8% din transplantarea renală, la 25-30% din cei cu transplant cardiac, hepatic și pancreatic, 40% din recipienții de inimă-plămân. Cca 70-80% din recipienții de celule stem sau măduvă alogenă, cu sau fără profilaxie, vor prezenta reactivări.

Aspecte clinice

Incubația este de 3-8 săptămâni după transfuzie sau transplant; infecția intrapartum se manifestă clinic după 3 -12 săptămâni. Infecțiile asimptomatice sunt cele mai frecvente.

Infecția congenitală

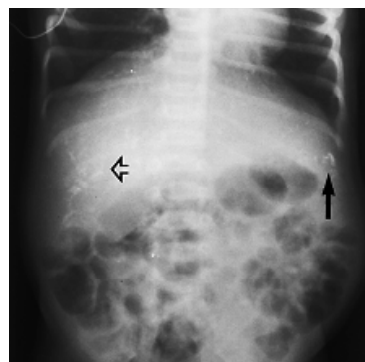
Incidență: 1% din nou-născuți, din care:

- 10% au infecție aparentă: prematuritate, întârziere în creșterea intrauterină, hepatomegalie, splenomegalie,

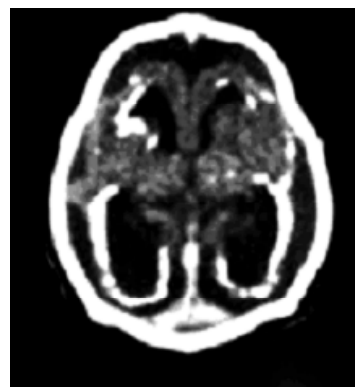
Citomegaloviroză congenitală



F 12.16. Microcefalie



F 12.17 . Granuloame calcificate (nn, 2 zile)



F 12.18. Calcifieri cerebrale periventriculare

(sursa - <http://pediatricneuro.com/>)

trombocitopenie, icter prelungit, modificări cutanate (purpurice, peteșiale, rubeoliforme);

- 25% din copiii simptomatici prezintă: iritabilitate, convulsii, tonus muscular modificat;

- 50% prezintă efectele permanente ale CMV congenitale: ■ microcefalia ■ surditate ■ calcifieri cerebrale ■ suferințe ale neuronului motor central- hemiplegie, diplegie, tetraplegie ■ retard psihomotor ■ retinită ■ miopatie.

Prognosticul este legat de prezența și tipul suferințelor neurologice. Microcefalia poate dispărea odată cu creșterea, în 1/3-1/2 din cazuri.

Cca 10-15% dintre nou-născuții infectați dar asimptomatici (90%) vor prezenta ulterior variate anomalii de dezvoltare, cum ar fi pierderea auzului, corioretinită, deficite neurologice ș.a.

T 12.7. Modalități de prezentare a infecției acute cu citomegalovirus la persoane cu mecanisme de apărare indemne

++++	++	+
Asimptomatic	Angină cu exudat	Hepatită icterică
Sindrom mononucleozic	Splenomegalie	Sindr. Guillain-Barre
Febră	Adenopatie cervicală	Encefalită
Astenie	Exantem nespecific	Miocardită
Faringită ac	Anemie	Pneumonie
Cefalee		
Creșterea enzimelor hepatice		
Exantem medicamentos		

Infecția intrapartum și perinatală sunt cel mai adesea *asimptomatice*. Ocazional, pot apărea febră, pneumonie, icter tardiv.

La persoanele cu sisteme de apărare indemne, infecția acută este **asimptomatică** sau se prezintă ca un **sindrom mononucleozic**, mai rar putând apărea diverse manifestări clinice, izolate sau asociate (v. T 12.7.) pneumonie interstițială, autolimitată; hepatită (de obicei ușoară clinic și biologic); suferințe digestive: esofagite, gastrite, colite sau pancreatite; mai rar: poliradiculonevrite, encefalite, meningoencefalite; miocardite, ș.a.

La persoanele cu apărare modificată manifestările clinice pot fi severe, cu evoluție prelungită (ex. în SIDA: retinite, meningoencefalite, esofagite, colite).

Diagnostic

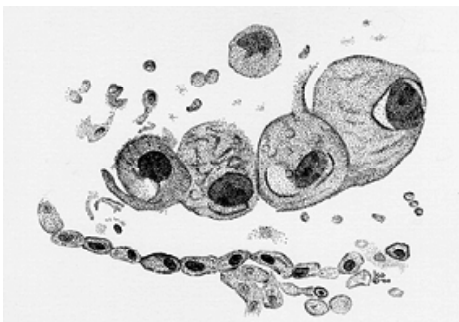
Infecția cu CMV trebuie suspectată la pacienții cu:

- sindrom mononucleozic dar cu serologie negativă pentru VEB;

- semne și simptome de hepatită, dar cu teste viroimunologice negative pentru VHA, VHB, VHC.

Diagnostic etiologic

Nou-născut – se urmărește izolarea virusului, mai ales din urină sau din exudatul faringian. Alte posibilități: detectarea antigenului CMV sau detectarea ADN-ului viral prin PCR sau hibridizare *in situ*.



F 12.19. Efect citopatogen indus de CMV: celule cu aspect de "ochi de bufniță" (www.cnprc.ucdavis.edu /images/CMV)

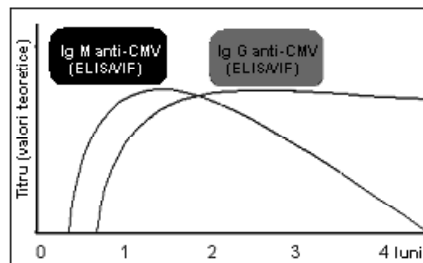
Izolarea virusului în lichidul amniotic este metoda de diagnostic cea mai credibilă pentru confirmarea infecției congenitale. Tehnici serologice: sunt inutilizabile în cazul infecției congenitale.

În infecția dobândită, la gazda cu apărare indemnă, detectarea anticorpilor IgG și IgM este cea mai răspândită metodă, dar interpretarea rezultatelor trebuie să țină seamă de datele epidemiologice și clinice ale bolnavului.

Diagnosticul serologic trebuie efectuat în dinamică, pe seruri perechi urmărindu-se seroconversia sau creșterea de patru ori a titrului anticorpilor IgG și niveluri semnificative de IgM (i.e. egale cu cel puțin 30% din valoarea IgG).

Izolarea virusului din urină, faringe, spălătură bronșică sau din țesuturi indică prezența unei infecții active.

Microscopic, CMV poate fi demonstrat în organele țintă prin prezența incluziunilor corpusculare intranucleare, care se colorează roz-închis cu hematoxilin-eozină, și produc o morfologie comparată cu “ochiul de bufniță”. Prin PCR, cantitativ sau calitativ, se poate monitoriza încărcătura virală a pacientului.



F 12.20. Dinamica răspunsului imunologic umoral în infecția cu CMV

Transplacentar	Intrapartum	Postpartum
V. citomegalic	V. citomegalic	V. citomegalic
V. rubeolic	V. herpes simplex	V. hepatitei B
Parvovirus B19	V. hepatitei B	V. herpes simplex
V. herpes simplex	HIV	V. varicelo-zosterian
HIV	<i>E. coli</i>	HTLV-I
V. varicelo-zosterian	Streptococii grup B	HIV
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Ch. trachomatis</i>	Enterovirusuri
<i>T. pallidum</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	
<i>T. gondii</i>	<i>L. monocytogenes</i>	

Diagnosticul diferențial se face, la nou-născut și sugar, cu alte infecții transmise vertical. (T12.8.)

Sindromul mononucleozic se diferențiază de: infecția cu virus Epstein-Barr, toxoplasmoză, hepatita A sau B, diverse reacții postmedicamentoase.

Tratament etiologic

În prezent, nu este aprobat nici un tratament intrauterin pentru infecția congenitală.

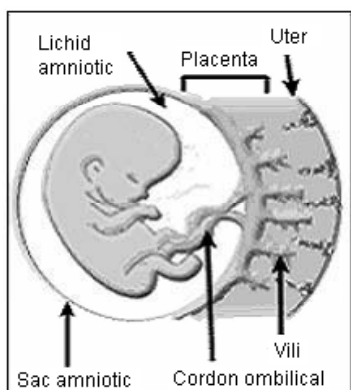
Ganciclovirul (IV, PO) este indicat în corioretinita la gazda imunodeprimată (ex. infecția HIV/SIDA, imunosupresie posttransplant), hepatită, pneumonie, enterită cu infecție dovedită. Se administrează ganciclovir 5 mg/kg x 2/zi, timp de 14-21 zile sau până la terminarea viremiei și/sau ameliorare clinică stabilă; întreținere: 3-6 luni

Nu este indicat la nou născutul cu infecție congenitală simptomatică.

Se mai pot folosi *foscarnet* (în supresia după transplant medular), *cidofovir* în retinită și *valganciclovir* pentru inducție în absența invaziei tisulare.

IgIV CMV (500mg/kg) în pneumonia interstițială severă, recăderi sau tulpini rezistente.

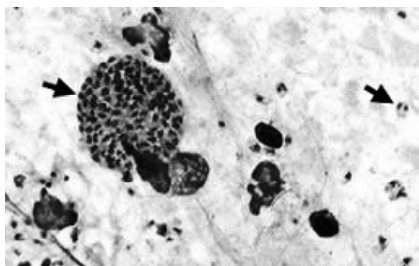
T 12.8. Etiologia infecțiilor transmise vertical



F 12. 21. *Sindromul TORCH* include: febră, dificultăți de alimentare, peteșii, hepatosplenomegalie; icter; anomalii auditive, anomalii vizuale ș.a., în variate asocieri. Fiecare agent etiologic adaugă coloratura proprie manifestărilor generale comune.

Etiologie: toxoplasma, rubeola, citomegaloviroza, infecția cu v. herpes simplex, dar și numeroase alte infecții [TO (other infectious disease) RCH]

Sindromul pseudo-torch: sindrom pseudo-infecțios congenital caracterizat de microcefalie, corioretinopatie și retard mental, sugerând toxoplasmoza. Asocierea sindromatică similară poate avea la origine o anomalie genetică autosomal dominantă. Sinonime: sindromul Sabin-Feldman, sindromul pseudotoxoplasmozic, sindromul Baraitser-Reardon ș.a.



F 12. 22. *T. gondii* - bradizoizi în chist (stânga) sau tahizoizi liberi (dreapta); col Giemsa.
(pathsw5m54.ucsf.edu/overview/toxo)

Profilaxie

Administrarea de imunoglobuline specifice a dat rezultate parțiale în cazul recipienților de transplant renal. Controlul donatorilor de sânge și de organe pentru transplant. Măsuri universale de protecție pentru personalul de îngrijire



- Citomegalovirusul este un virus ADN mare încadrat în clasa herpesvirusurilor.

- Omul este singura sursă de infecție cunoscută.

Transmiterea virusului se realizează prin transfuzii de sânge, transplante de organe, prin sărut sau pe cale sexuală, dar și de la mamă la făt (transplacental, intra- și postpartum).

-Infecția cu CMV determină manifestări clinice în funcție de vârstă și starea de imunocompetență a organismului gazdei.

- La gravidă, CMV poate produce avort, iar la produsul de concepție infecție congenitală exprimată prin malformații (agentul major al malformațiilor congenitale în cadrul sindromului TORCH), boală citomegalică generalizată și icter la nou-născut; sechele neuropsihice (uneori manifestate tardiv).

- La gazdele cu apărare îndemnată, infecția este frecvent asimptomatică sau determină sindrom mononucleozic. La gazdele cu apărare modificată (HIV/SIDA, terapie imunosupresivă, neoplazii, etc), reactivarea infecției latente îmbracă forme grave: pneumonie, hepatită, suferințe digestive (esofagite, gastrite, colite, pancreatite), afectare nervoasă (encefalite, meningoencefalite), corioretinită.

- Patologia posttransfuzională se caracterizează prin apariția de sindroame mononucleozice sau hepatită, iar după transplant de organ se notează pneumonii sau hepatite severe.

- Confirmarea diagnosticului se face prin examene de laborator (izolarea virusului, evidențierea ADN viral, teste serologice, examen citologic al urinei, examene histologice).

-Tratamentul antiviral ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet) este indicat mai ales la pacienții cu apărare modificată.

Toxoplasmoza

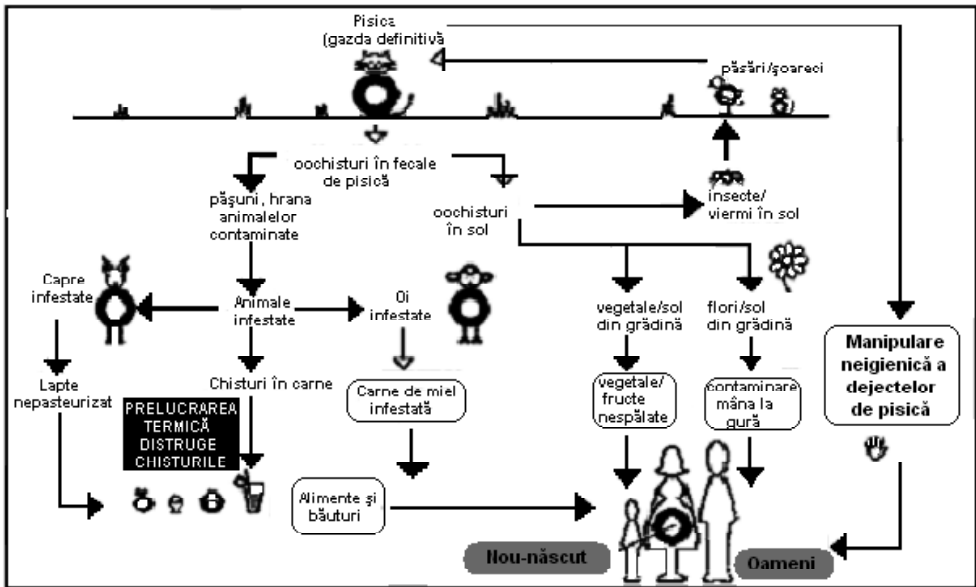
Toxoplasma gondii, protozoar intracelular obligator, cu răspândire universală, produce infecție sau boală (toxoplasmoza) la oameni și animale domestice. Infestația cu *T. gondii* poate fi acută sau cronică, simptomatică sau asimptomatică. A devenit o problemă deosebită pentru persoanele cu sindrom de imunodeficiență dobândită.

Etiologie

Se cunoaște o singură specie de Toxoplasma, iar toate tulpinile sunt similare antigenic. Se prezintă sub mai multe forme: trofozoizi (tahizoizi), chiste tisulare și oociști. Trofozoizii, de formă ovală (colorați cu Wright sau Giemsa), pot invada orice tip de celulă, cu excepția eritrocitelor non-nucleate. Pătrunși în

celula gazdă, rămân cantonați într-o vacuolă și se multiplică prin diviziune binară. În urma diviziunii continue rezultă chiști sau liza celulei gazdă. Chistul tisular conține câteva mii de paraziți.

Protozoarul se transmite la carnivore, inclusiv la om, prin ingestia de chisturi tisulare din carnea insuficient preparată



termic. Enzimele digestive rup peretele chistului cu eliberarea protozoarelor, care invadează mucoasa tubului digestiv, de unde diseminează în tot organismul, predominant în creier, inimă și mușchii scheletici. Rămân viabili pe toată durata vieții gazdei, și sunt responsabili de faza cronică (latentă) a infecției, având potențial de reactivare.

Chisturile sunt distruse prin congelare (-20° C), încălzire la peste 60° C și desicație.

Oochisturile sunt produse numai în intestinul pisicii, și sunt formele care mențin ciclul de viață al protozoarului.

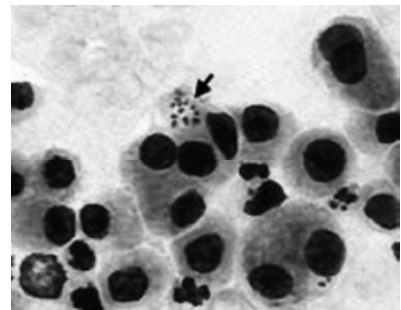
Epidemiologie

Zoonoză universală, poate afecta ierbivorele, carnivorele și omnivorele. Cca 1% dintre pisici (gazda definitivă) excretă oochisturi. Infestația poate fi perpetuată și în absența pisicilor (via transmitere congenitală și carnivorism), dar prezența pisicilor este de importanță primară în transmitere.

La om, incidența seropozitivității pentru anticorpi anti-toxoplasma crește cu vârsta (în unele zone, chiar > 90% din populația cu vârsta de 40 de ani ; v. F 12. 25.).

La om se transmite: oral sau congenital. Se apreciază că 25% din mici, capre și porci conțin chisturi tisulare, iar transmiterea la om se produce în condițiile consumului de carne insuficient preparată termic. Vegetalele pot fi contaminate cu oochisturi, contribuind de asemenea la transmitere, în absența unei prelucrări corecte. Nu există dovezi a transmiterii interumane directe.

F 12.23. Ciclul de viață la *T. gondii*, cu pisica gazdă definitivă (ciclul sexuat) și vertebratele cu sânge cald, inclusiv omul, gazde finale (parazitul rămâne închistat în țesuturi) - apud OMS -



F 12. 24 .O aglomerare de tahizoți liberi în lichid de spălătură; col. Giemsa (pathhsw5m54. ucsf.edu/overview/toxo)

Transmiterea verticală apare în cazul în care mama se infestază în timpul sarcinii. Infecția congenitală variază între 0,2-6,5 ‰ de nou-născuți, în funcție de prevalența infestației într-o zonă sau alta.

Alte căi de transmitere: autoinoculare accidentală în laborator sau transfuzii cu sânge integral sau masa leucocitară, transplant de organe.

Patogenie

După pătrunderea în organism (de obicei, oral), trofozoizii invadează, se multiplică în și distrug celulele gazdă, trec continuu la alte celule și diseminează larg în organism pe cale sanguină și limfatică.

Dezvoltarea răspunsului imun umoral și celular în general oprește distrucția tisulară. Faptul că anticorpilor nu pătrund în ochi și SNC face ca protozoarul să penetreze și să producă distrucții în aceste organe, în momentul când dispare din țesutul extraneural. Chisturile tisulare sunt prezente încă din prima săptămână de infestație în oricare organ. Chisturile produc leziuni minime, dar pot persista perioade lungi de timp și pot realiza recru-

descente (infestație latentă).

În cazul infestației congenitale și la imunodeprimați, infestația acută poate produce leziuni necrotice severe cu atingere progresivă necontrolată a unor organe vitale, cum ar fi creierul, plămânul, inima, nu rareori fatale.

Trofozoizii au capacitatea de a ocoli unele mecanisme de apărare ale gazdei, blocând fuziunea lizozom-fagozom și preven acidifierea fagosomilor, scăpând astfel de distrucția macrofagelor.

Limfokinele intervin în mecanismele de apărare față de parazit.

Tablou clinic

Manifestările clinice se pot grupa în:

- infecție dobândită la gazda cu apărare indemnă
- toxoplasmoza acută la gazda cu apărare modificată
- toxoplasmoza oculară
- toxoplasmoza congenitală

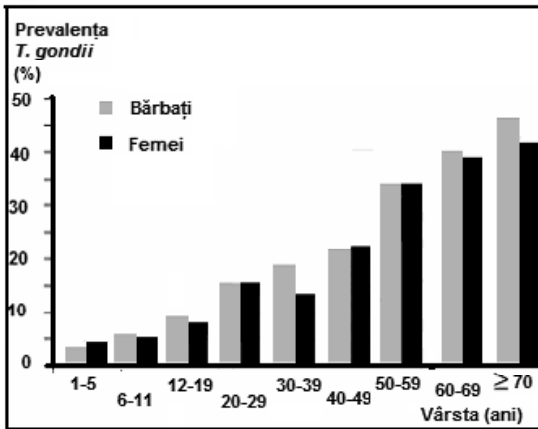
Toxoplasmoza dobândită la gazda cu apărare indemnă

Aspectul cel mai frecvent este de *limfadenopatie cervicală asimptomatică*, dar orice grup ganglionar poate fi interesat. Ganglionii rareori depășesc 3 cm, au consistență variabilă, nu supurează, pot fi sensibili. Se estimează că toxoplasma realizează 3-7% din adenopatiile clinic semnificative.

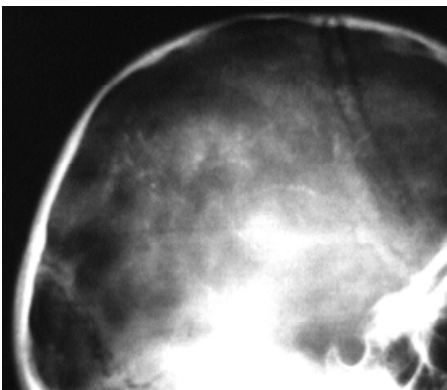
Se pot asocia: febră, astenie, transpirații nocturne, odinofagie, erupții cutanate maculopapuloase, hepatosplenomegalia, prezența de limfocite atipice (<10%).

Realizează <1% din sindromul mononucleozic.

Evoluția este ușoară, autolimitată, simptomele persistă câteva luni până la un an.



F 12. 25. Seroprevalența *Toxoplasma gondii*, pe grupe de vârstă și sex : la grupa de vârstă 30-39 de ani seroprevalența a fost mai mare la bărbați vs femeii (semnificativ statistic, p=0,02) - apud 3rd NHNES, cf.J.L. Jones et al Amer J Epidemiol 2001, 154, 4, 357-65



F 12. 26. În toxoplasmoza congenitală, calcifierile intracraniene sunt în 80% din cazuri paraventriculare (ca și în CMV) (myweb.isbu.ac.uk)

Infestația acută la gazde cu apărare deficitară

La bolnavii cu infecție HIV/SIDA, aspectul clinic cel mai frecvent întâlnit este de *encefalită toxoplasmozică*. Encefalita poate apărea la un bolnav deja diagnosticat cu infecție cu HIV avansată sau poate fi prima manifestare clinică a acesteia. Bolnavul prezintă un sindrom compatibil cu multiple leziuni de masă. În mod obișnuit apar hemipareze, convulsii, dificultăți vizuale, letargie; febra și redoarea de ceafă se întâlnesc rar.

LCR prezintă celularitate redusă, glucorahia este normală sau scăzută, proteinorahia poate fi crescută sau normală.

CT: leziuni multiple intraparenchimoase localizate difuz în emisferile cerebrale, talamus, trunchi cerebral sau cerebel.

CT cu amplificare de contrast: imagini nodulare sau inelare, rareori contrast focalizat.

În dinamică imaginile se modifică rapid în absența tratamentului.

Imaginile CT nu sunt specifice; leziuni similare se pot întâlni în tuberculoză, alte infecții cu bacterii, fungi sau în limfoame.

Testele serologice rareori confirmă diagnosticul etiologic.

Pentru un diagnostic definitiv este necesară biopsia cerebrală, dar este dificil de realizat.

Practic, în prezent, se instituie chimioterapie empirică la bolnavii cu SIDA care prezintă la CT cerebral imagini sugestive pentru encefalită toxoplasmozică.

Bolnavii în tratament cu imunosupresoare pot, de asemenea, dezvolta forme severe, adesea fatale de toxoplasmoză, infecția putând fi dobândită sau reprezentând o reactivare a unei infecții latente.

Toxoplasmoza oculară

Corioretinita este, în majoritatea cazurilor, rezultatul unei infecții congenitale. Bolnavii sunt adesea asimptomatici perioade lungi de timp, manifestările clinice apărând mai ales în decada a doua sau a treia de viață.

Corioretinita acută poate produce vedere încețoșată, scotoame, dureri, fotofobie, epifora.

La FO: afectare maculară bilaterală, degenerescență corioretiniană cu o retină aparent normală înconjurată tipic de leziuni punctate, dezvoltare rapidă de atrofie de nerv optic.

Corioretinita toxoplasmozică pune probleme de diagnostic diferențial cu uveita posterioară din tuberculoză, sifilis sau histoplasmoza oculară.

Toxoplasmoza congenitală

Infecția congenitală cu toxoplasma sau toxo-plasmoza rezultă în urma infestării acute, adesea asimptomatică, dobândită de mamă în timpul sarcinii.

Femeile cu infecție cronică și cu apărare imunologică compromisă (ex., LES sub corticoterapie) pot transmite protozoarul fătului. Riscul pare, totuși, că este redus.

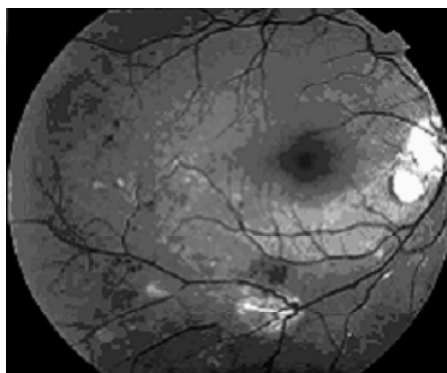
Infestația dobândită în primul trimestru de sarcină de către femeile netratate produce infecție congenitală la 15-25% din



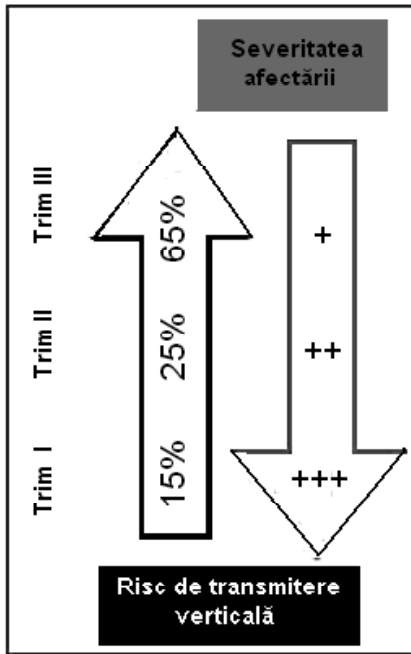
F 12. 27. Toxoplasmoză congenitală
- calcifieri intracraniene
(www.trojovsky.net/toxo)



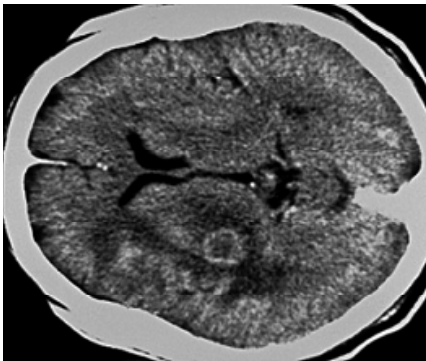
F12.28. Toxoplasmoză congenitală
- hidrocefalie
(www.trojovsky.net/toxo)



F12. 29. Toxoplasmoza oculară obstrucție venoasă asociată cu o cicatrice (ASEO,
www.oftalmo.com/seo/)



F 12. 30. Corelație între vârsta sarcinii, riscul de infestație cu *T. gondii* a produsului de concepție și severitatea afectării acestuia.



F 12. 31. La bolnavii cu infecție cu HIV cu imunodepresie avansată se produc reactivări ale toxoplasmozei primare cu apariția unor manifestări severe.

nou-născuți. Evoluția sarcinii: avort spontan, naștere prematură sau boală severă a nou-născutului.

În cazul în care infestația gravidei survine în trimestrul II sau III, infecția fetală apare în 25 %, respectiv 65% din cazuri.

De reținut însă, că 70-90% din copiii infestați nu au semne clinice de boală (la o parte dintre ei, leziunile evidențiindu-se clinic pe măsura creșterii).

Manifestările clinice ale toxoplasmozei congenitale sunt variate. Semnele sunt nespecifice:

- oculare: corioretinită, strabism, cecitate
- neuro-psihiice: epilepsie, retard psihomotor sau mental, microcefalie, calcifieri intracraniene, hidrocefalie
- cutanate: erupții, peteșii
- hematologice: anemie, trombocitopenie
- altele: hipotermie, pneumonie, diaree.

Pot să lipsească sechelele sau se pot dezvolta și/sau să devină evidente la intervale variabile de timp după naștere. Prematurii prezintă adesea suferințe nervoase și oculare în primele 3 luni de viață. Nou-născuții la termen prezintă suferințe medii, cu hepato-splenomegalie și limfadenopatie în primele 2 luni de viață. Ulterior pot apărea semne de suferință a sistemului nervos, iar suferințele oculare pot apărea la ani de zile după naștere. Toxoplasmoza congenitală trebuie diferențiată de alți membri ai sindromului TORCH (rubeola, citomegalovirus, herpes simplex), de sifilisul congenital, listerioză, alte infecții, de diverse encefalopatii, eritroblastoză fetală și septicemii.

Diagnostic

Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- izolarea toxoplasmei din sânge, diverse lichide ale organismului, placentă; inoculare în cavitatea peritoneală la șoarece, care se testează la 6 săptămâni pentru anticorpi anti-toxoplasma, iar la cei pozitivi se demonstrează prezența chisturilor în diverse organe.

- diagnostic histologic - demonstrarea trofozoizilor pe secțiuni de țesuturi sau frotiuri colorate din diverse lichide ale organismului- teste cutanate - utile pentru studiul epidemiologic
- transformarea antigen-specifică a limfocitelor și tiparea limfocitelor (raport Th/Ts modificat)

- demonstrarea antigenelor în lichidele organismului prin ELISA

- teste serologice pentru demonstrarea anticorpilor:

- teste pentru demonstrarea IgG (apar la 1-2 săptămâni de la infestație, ating valoarea maximă la 6-8 săptămâni și scad progresiv în 1-2 ani): *testul de culoare Sabin-Feldman* (disponibil doar în puține laboratoare, deoarece necesită organisme vii), *imunofluorescență indirectă* (măsoară aceeași anticorpi ca și testul Sabin-Feldman, dar este mai simplă și economică), *teste de aglutinare*, *teste de hemaglutinare indirectă*, *testul de fixare a complementului*, *teste imunoenzimatic*

- teste pentru detectarea IgM (anticorpii IgM apar și dispar mai devreme decât IgG): imunofluorescență, test IgM-ELISA dublu sandwich ș.a

Testul de afinitate -se bazează pe diferența dintre forța de legare a antigenului de anticorp în infecția acută și în cea cronică: în primele 20 de săptămâni după infecția acută predomină IgG cu aviditate redusă; predominanța IgG cu aviditate crescută (>30%) este relevantă pentru o infecție trecută și exclude infecția recentă. În interpretarea rezultatelor este necesară însă o foarte bună cunoaștere a testului pentru a diferenția valorile reale de cele false.

Aplicațiile testelor serologice

- **Infecție dobândită la persoane cu apărare indemnă:** un test de culoare sau IF indirectă negative exclude virtual diagnosticul de infestație acută. Infestația este confirmată prin seroconversie sau creșteri semnificative ale titrului pe seruri perechi. Este sugestiv pentru infecția acută, dar nu pune diagnosticul de certitudine, un titru mare de culoare, IFA, hemaglutinare indirectă.

Dacă se evidențiază un titru mare de IgM și un singur titru mare de IgG, diagnosticul de infecție acută este probabil.

- **Infecție la imunodeprimați** - testele anterioare rămân valabile, dar adesea producția de anticorpi este deprimată.

- **Toxoplasmoza congenitală:** trebuie demonstrate titruri mari crescătoare sau persistente la testul de culoare sau IFA și/sau un test pozitiv pentru IgM - indiferent de titru- după naștere în absența unei scurgeri placentare

- La **gravidă** se aplică aceleași principii ca la persoanele imunocompetente, dar este important de dovedit dacă infestația a fost anterioară sau ulterioară sarcinii.

Este posibil, în centre de referință, de demonstrat infestația congenitală : inoculare de sânge fetal, lichid amniotic la șoarece, examenul ecografic al fătului pentru detectarea dilatației ventriculare

Tratament

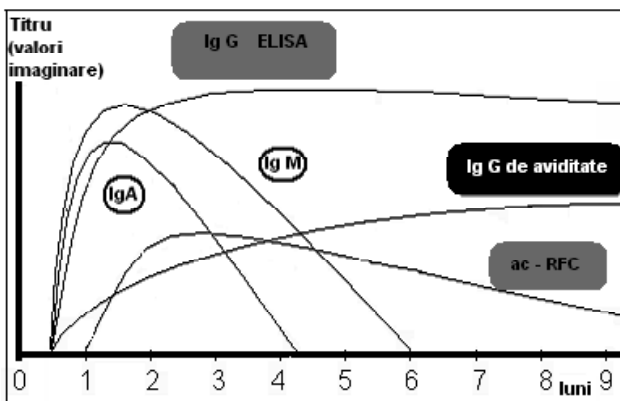
Se face diferențiat în funcție de situația clinică a bolnavilor:

• Infecție acută dobândită la bolnavi imunocompetenți - se tratează, 2 - 4 luni, numai dacă există, în afara adenopatiei, determinări viscerale.

• La imunodeficienți tratamentul este obligator, de durată (încă 4-6 săptămâni după dispariția semnelor și simptomelor clinice, uneori peste 6 luni). La persoanele cu SIDA, metafilia este necesară. Pentru reducerea ratei recurențelor și a eșecurilor sterilizării creierului de toxoplasmă, adesea este necesar un tratament pe toată durata vieții (trebuie monitorizate strâns efectele adverse, toxice, care sunt adesea severe).

• La gravidă, în infecția acută, tratamentul nu elimină, dar reduce incidența infecției fetale.

• Toxoplasmoza congenitală - tratamentul postnatal poate preveni dezvoltarea sechelelor neașteptate, atât la nou-născutul simptomatic, cât și la cel asimptomatic. Nou-născutul aparent sănătos la care se suspectează infestația, dar nu este dovedită



F12.32. Dinamica răspunsului imunologic umoral în toxoplasmoză



-Cumpacker, C.S., Wadhwa, S. -Cytomegalovirus, cap. 133, pag. 1786 ș.u. in Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005, Churchill Livingstone.

- Johannsen, E.C., Schooley, R.T., Kaye, K.M. - Epstein Barr virus infection (Infectious Mono-nucleosis), cap. 135 in Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005, Churchill Livingstone.

- Montoya, J.G., Kovacs, J.A., Remington, J.S. - Toxoplasma gondii, cap. 276, pag. 3170 ș.u. in Mandell, Bennett & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., 2005, Churchill Livingstone.

- Duff, P. - Immunotherapy for congenital cytomegalovirus infection, *New Engl J Med* 2005, 353, 13, 1402

- Thompson, SK. et al - Corticosteroids overused in treatment of infectious mononucleosis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, 131, 900

- Vega, C. - Infectious Mononucleosis Linked to Multiple Sclerosis Risk, *Arch Neurol* 2007, 64, 72

- Wolf, DM. Lymphocyte - White Blood Cell Count Ratio: A Quickly Available Screening Tool to Differentiate Acute Purulent Tonsillitis From Glandular Fever, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2007, 133, 61



Pisica - un veritabil vector de boli infecțioase pentru om:

- *Afipia felis*
- *Ancylostoma*
- *Bartonella henselae* (boala ghearelor de pisică)
- Boala hidatică
- Bruceloză (*B. suis*)
- *Campylobacter* sp.
- *Capnocytophaga canimorsus*
- *Chlamydia psittaci*
- Febra Q (*Coxiella burnetii*)
- Leishmanioza mediteraneeană (*Leishmania infantum*)
- Leptospiroza
- *Neisseria canis*
- *Opisthorchiosis*
- *Orthopoxvirus*
- *Pasteurella multocida* (infecții cutanate, ale plăgilor, respiratorii inferioare)
- *Paragonimosis*
- Pesta (*Y. pestis*)
- Psitacoza
- Rabia
- *Rickettsia felis*
- *Rochalimaea henselae* (angiomatoza bacilară)
- Salmoneloze
- Scabia
- Sporotrichoza
- Streptococi
- Stafilococi
- Toxocaroză (*Toxocara canis*, *T. cati*)
- Toxoplasmoza
- Tripanosomiatoza
- Tuberculoza
- Tularaemia (*F.tularensis*)
- Viermi rotunzi

serologic este tratat până la stabilirea situației de fapt. Dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul se prelungește 6 -12 luni.

Medicamente folosite:

♦ Cea mai utilizată este combinația pirimetamină-sulfadiazină, care acționează sinergic și este activă pe trofozoii.

La persoanele imunocompetente, se administrează, timp de 2-4 săptămâni, pirimetamină și sulfadiazină.

În infecția HIV/SIDA, asocierea pirimetamină și sulfadiazină se administrează timp de 3-6 săptămâni. Se asociază acid folinic și se practică alcalinizarea urinei pentru a preveni cristaluria și oliguria. Tratament de întreținere: Fansidar, 2 tb/ săpt. sau pirimetamină + sulfadiazină administrate zilnic.

♦ Spiramicina, clindamicina, cotrimoxazolul sunt mai puțin active decât asocierea precedentă, dar mai puțin toxice. Spiramicina este indicată la gravide.

Practica medicației etiologice

Prima opțiune

Pirimetamina 200 mg po, inițial, apoi 50 mg (<60 kg) - 75 mg (>60 kg)/zi + sulfadiazină 1000 mg (<60 kg) - 1500 mg po, tot la 6 ore (>60 kg) + ac. folinic (leucovorin) 10-20 mg/zi.

Alternative

a) Pirimetamina + ac. folinic + una dintre următoarele: clindamicina (600 mg x4/zi, la 6 ore), atovaquona (750 mg tot la 6-12 ore/zi) sau azitromicina (900-1 200 mg/zi).

b) Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) - 5 mg/kg TMP po sau iv (de luat în considerare în lipsa accesului la medicația de preferat sau când Px necesită administrare intravenoasă.

c) Atovaquona - 1 500 mg x2/zi, po + sulfadiazina (1000-1500 mg x 4/zi, po).

Tratamentul de întreținere (pe toată viața) se instituie după cel puțin 3-6 săptămâni de tratament inițial, în condițiile ameliorării clinice și radiologice: pirimetamina, 25-50 mg/zi po + sulfadiazina, 500-1000 x 4/zi, po + ac folinic 10 mg/zi (alternative: pirimetamina + clindamicina + ac. folinic sau pirimetamina + atovaquona + ac. folinic)

Profilaxia este extrem de importantă la gravide și imunodeprimați. Scopul este evitarea ingestiei/contactului cu chisturi sau oocisturi sporulate.

Chisturile din carne sunt făcute inofensive prin încălzire la 66⁰ C sau congelare la -20⁰ C (temperatură neatinsă de congelatoarele casnice).

Spălarea mâinilor după manipularea cărnii crude și a vegetalelor, evitarea consumului de lapte (capră) nefiert, a ouălor crude. Îndepărtarea cu mâinile protejate a fecalelor de pisică.



- *Toxoplasma gondii* - protozoar intracelular obligator, cu răspândire universală - produce infestare sau boală (toxoplasmoza) la oameni și animale domestice. Infestarea cu *T. gondii* poate fi acută sau cronică, simptomatică sau asimptomatică.

- Protozoarul se transmite prin carne infestată insuficient preparată termic, excremente de pisică, dar și vertical de la mame cu boală inaparentă la făt.

- Infecția cu *T. gondii* prezintă manifestări clinice variate, în funcție de vârsta organismului și modul de infestare, dar și de starea de imunocompetență a gazdei.

- Infecția congenitală poate determina: moartea embrionului, fetopatii cu hepatosplenomegalie, hidrocefalie și calcifieri intracerebrale tipice. Frecvent se constată sechele oculare și neuro-psihoice. Toxoplasmoza oculară apare la copil și adult sub formă de corioretinită prin reactivarea toxoplasmozei congenitale (anticorpii specifici nu pătrund ocular)

-Toxoplasmoza la gazde cu apărare modificată (în special în SIDA) se manifestă de cele mai multe ori sub formă de encefalită cauzată de reactivarea unei toxoplasmoze latente. Toxoplasmoza dobândită la organisme cu apărare îndemnată poate fi asimptomatică (diagnostic serologic) sau se poate manifesta sub forma limfadenopatiei cervicale persistente sau a unui sindrom mononucleozic.

- Diagnosticul de laborator se stabilește prin: evidențierea trofozoizilor și antigenelor sale (LCR, sânge fetal, lichid amniotic, etc); examen histologic al țesutului bioptic (ganglion, țesut cerebral); examene serologice care permit diferențierea infestării acute de cea cronică (test de culoare Sabin-Feldman, imunofluorescență indirectă, ș.a.).

- Tratatul etiologic apelează la asocierea pirimetamină cu sulfadiazină sub control hematologic și asociere de acid folic. În infecția HIV stadiul de SIDA se continuă cu tratament de întreținere (Fansidar). La gravide se indică spiramicina.



evaluează-te

1. Care dintre modificările clinico-biologice enumerate mai jos sunt caracteristice sindromului mononucleozic?

a). angină b). adenopatii cervicale c). hepatosplenomegalie d). diaree e). limfomonocitoză și prezența de limfocite atipice.

2. Care dintre situațiile enumerate mai jos pot fi reținute pentru diagnosticul diferențial al unui sindrom mononucleozic apărut la un recipient de transplant medular recent ?

a). primoinfecție HIV b). citomegaloviroză c). sifilis d) bruceleză acută e). neutropenie - faza de regenerare medulară

3. Stabilește corespondența între categoria de risc (I) și etiologia cea mai probabilă a sindromului MN (II) :

I) a) adolescent b) homosexual c) pacient iubitor de animale (pisici) d) pacient diagnosticat cu limfom malign e) copil mic nevaccinat;

II) 1. HIV 2. boala ghearelor de pisică 3. MNI 4. virus citomegalic 5.rubeola.

Cine ne face cultura !?

În 2000, la Royal Society din Londra, M. Berdoy a prezentat rezultatele unor studii asupra efectelor *T. gondii* la șobolan: rozătoarele infestate prezintă modificări de comportament, pierzându-și ancestrala frică față de pisică, dar păstrând intacte ale forme de autoprotecție. S-a speculat că este vorba de o adevărată manipulare creată de toxoplasma pentru a-și crește șansele de desfășurare a ciclului de viață, parazitul putând trece astfel de la o gazdă finală (șobolanul, în țesuturile cărui era închisat) la gazda definitivă (pisica, unde dezvoltă ciclul sexual și se elimină în mediul extern).

Schimbarile de comportament, aveau să demonstreze, în 2007, A. Vyas și co-lab. de la Stanford University, este urmarea localizării preferențiale a parazitului în amigdalele cerebrale, responsabilă cu emoțiile (răspunsul la situații sociale, sexuale, agresive, frică, anxietate). În 1996, Flegel J. și colab., la Universitatea Carolina din Praga, au identificat diferențe de comportament semnificative între femeile și bărbații infestați, elementul comun fiind susceptibilitatea la blam, autoînvinovățirea marcată. Pe de altă parte, schizofrenicii prezintă o prevalență mult crescută a parazitului față de martori(Alvarado-Esquivel, 2006; Wang, H-L, 2006)

Prevalența diferită a parazitului la nivelul națiilor (ex. Korea 6-7%, Anglia 30%, Croația 36 %, SUA și Franța 50%, Irak 80%) și deosebiri de comportament ale acestora, l-au făcut pe K. Lafferty, Universitatea din California, să speculeze, în 2006, că „repartizarea pe zone a toxoplasmei poate explica diferențele de percepție între anumite culturi în ceea ce privește sinele, banii, posesiunile materiale, munca și regulile. La populațiile în care parazitul este foarte frecvent, modificarea în masă a personalității poate duce la alterări ale culturii”. „Toxoplasma pare să explice, în cazul țărilor Occidentale - spune cercetătorul - cca 30% din variația neurozei, 15% din evitarea nesiguranței și 30% din diferențele de percepție a rolului sexelor”

Holliman, R. E. - Toxoplasmosis, Behavior, and Personality *J. Infect* 1997, 35,105-10.

Lafferty, K. D. - Can the Common Brain Parasite, *T. gondii*, Influence Human Culture? *Proc Royal Soc B.* doi:10.1098/rspb.2006. 36-41

Lindova, J. et al. - Gender Differences in Behavioral Changes Induced by Latent Toxoplasmosis. *Internat J Parasitol* 2006, 36(14), 1485-92

Webster, J. P. et al. - Parasites as Causative Agents of Human Affective Disorders? The Impact of Anti-psychotic, Mood Stabilizer, and Anti-parasite Medication on *T. gondii*'s Ability to Alter Host Behavior. *Proc. Biol Sci.* 2006, 22, 273(1589), 1023-30

Wang, H.-L. - Prevalence of *Toxoplasma* infection in first-episode schizophrenia... *Acta Psych Scand* 2006, 114, 1, 40-5



pune de-un chat!

Organismul uman adăpostește mai mulți microbi decât celule eukariote.

Ne pot EI manipula?



Și când a spus doctorul că scapi de mononucleoza aia?
(apud www.cartoonstock.com)

4. Referitor la v. Epstein-Barr sunt afirmații adevărate:
a). este un herpesvirus b). determină numai infecție acută autolimitată c). infecția este inaparentă clinic sau are aspect de sindr. mononucleozic d). este asociat cu malignități e). infecția acută se tratează obligatoriu cu aciclovir

5. Ridică suspiciunea de MNI:

a). febra b). adenopatiile generalizate c). exantemul variceliform d). hepatosplenomegalia e). angina eritematoasă

6. Susțin diagnosticul de infecție acută cu VEB: a). prezența ac. heterofili b). IgM anti-VCA c). IgG anti-VCA d). ac. anti-EA e). ac. anti-EBNA

7. MNI se poate complica cu: a). suprainfecții faringiene streptococice b). anemie hemolitică c). meningită limfocitară d). hepatită e). infarct entero-mezenteric

8. Tratatamentul unei MNI - formă comună, necomplicată se bazează pe: a). aciclovir b). interferon alfa 2A c). corticoizi d). simptomatice e). splenectomie

9. Sunt adevărate afirmațiile referitoare la CMV: a). este un herpesvirus b). omul este singura sursă de infecție c). produce efect citopatic (celule gigante cu incluziuni eozinofilice nucleare și halou periferic) d). poate produce infecții congenitale e). infecția acută determină creșterea raportului limfocitelor T CD₄/CD₈

10. Care din următoarele categorii de pacienți este mai expusă la infecția cu CMV: a). recipienți de transplant de organe b). pacienți HIV + în stadiul de SIDA c). gravide d). adolescenți e). preșcolari

11. Infecția cu CMV poate produce: a). malformații congenitale b). retinite c). encefalite d). esofagite e). hepatite

12. Sunt active pe CMV: a). ganciclovir b). cidofovir c). entecavir d). valganciclovir e). foscarnet

13. Referitor la *T.gondii* sunt adevărate afirmațiile: a). este un protozoar b). se prezintă sub formă de trofozoizi, chiste tisulare sau oochiste c). omul este gazdă definitivă d). se transmite prin ingestia chistelor sau vertical de la mamă la făt e). infecția este totdeauna autolimitată

14. Sugerează diagnosticul de encefalită toxoplasmozică la un pacient imunodeprimat: a). febra înaltă b). hemiparezele c). convulsiile d). decelarea unui LCR purulent e). imagini CT de tip focal, inelare, localizate la nivelul ganglionilor bazali

15. Care dintre următoarele antibiotice sunt active pe *Toxoplasma gondii*: a). pirimetamina b). spiramicina c). trimetoprim-sulfametoxazol d). metronidazol e). clorochina.

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Infecții la persoane cu mecanisme de apărare deficitare

13



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie :

- să explice conceptul de „persoană cu mecanisme de apărare deficitare”;
- să cunoască indicatorii de suspiciune și criteriile de identificare a acestui tip de

pacient;

- să clasifice deficiturile de apărare;
- să definească principalele categorii de persoane cu deficitare secundare de apărare (non-HIV), criteriile de suspiciune și diagnostic și să explice corelațiile dintre tipul de deficit și spectrul infecțiilor mai frecvent asociate;
- să descrie particularitățile etio-clinice, evolutive, diagnostice și terapeutice ale infecțiilor la la nou-născut, vârstnici, malnutriți, diabetici, alcoolici, consumatori de droguri, dializați cronic.

Definirea cadrului problemei

Sinonime: infecții la gazde imunodeficitare, infecții la gazde imunocompromise, infecții la persoane cu imunodeficiențe primare/secundare, infecții în imunodeficiențele primare/secundare, infecții în imunodeficiențele congenitale/dobândite, infecții la gazde speciale.

Sintagma **persoane cu mecanisme de apărare deficitare** (PAD), pe care o adoptăm în curs, înglobează, în sens larg, pacienți cu variate condiții fiziologice sau patologice, care au ca numitor comun o modificare cu semn negativ, de amploare și gravitate variabilă, a mecanismelor de apărare, înăscute, nespecifice și/sau adaptative. Eterogenitatea grupului se extinde și la nivelul expresiei clinice, care poate varia virtual de la forme asimptomatice până la apariția manifestărilor majore tipice:

a) susceptibilitate crescută la infecții cu germeni oportuniști sau infecții cu germeni comuni extrem de severe, prelungite, recidivante sau cu prezentări atipice;

b) fenomene autoimune – frecvente, dar nu întotdeauna cu semnificație clinică;

c) apariția – ocazională - de neoplazii oportuniste.

În funcție de momentul apariției, se pot distinge:

- deficitare de apărare primare (DAP), foarte variate, dar cu o incidență redusă (posibil, subdiagnosticate);

- deficitare de apărare secundare (DAS), mult mai frecvente, deoarece pot apărea pe tot parcursul vieții unei persoane născută fără vreun defect la nivelul sistemelor de apărare (imaturitatea neonatală - v. vale - se exclude). DAS sunt consecința intervenției unor factori sau a unor condiții secundare, deficiturile putând interesa, separat sau combinat, cantitativ sau calitativ, oricare componentă a sistemelor de apărare ale organismului. În principiu, DAS se exprimă clinic când sunt afectate mai multe



Pollice Verso
(1872, fragment)
Jean-Léon Gérôme

Dicționarele medicale (e.g. *The Mosby Medical Encyclopedia*, *Dictionary Barn Medical*, *Stedman*, *Dorland's* etc.) definesc „gazda imunocompromisă” ca o persoană (sau animal) al cărei răspuns imun este deficitar din cauza unor condiții sau boli sau ca rezultat al administrării unor medicamente imunosupresive sau a iradierii, deficit care predispune la infecții întâlnite numai la această categorie de pacienți sau care se manifestă mai sever decât la gazda normală.

Este dincolo de scopul acestui material o discuție critică asupra diverselor sinonime sau termeni alternativi folosiți în literatura de specialitate referitor la persoanele cu defecte în complexele mecanisme de apărare față de infecții.

Dar, trebuie, totuși, remarcat caracterul «procustian», prea larg sau prea îngust, al terminologiei uzuale în domeniu (ex. «gazde imunodeficitare», «imunodeficiențe secundare», «gazde speciale», «pacienți cu imunodeficiențe secundare», «imunodeficiențe dobândite» etc.), care este adesea derutant pentru clinicianul obligat să identifice, să confirme, dar mai ales să decidă, preventiv și/sau terapeutic, în interesul, și numai în interesul bolnavului.

Deficite imune primare (primitive)

Deficite de imunitate umorală :

- 70% din deficitele imune primare

Deficit global de Ig :

Agamaglobulinemia legată de cromozomul X; AG AR ; Hipogamaglobulinemie cu expresie variabilă; Hipogamaglobulinemie tranzitorie.

Deficit selectiv de Ig :

D. IgA; D subclase de IgG ; Sd hiper- IgM AR.

Deficite de imunitate specifice

DI Combine severe (DICS)

DICS celule T-B+; DICS X-linked; DICS celule T-B-; D. de ADA; DICS celule T+B- ; Sd Ommenn; D.IL-2Ra.

DIC cu limfocite T

D. de expresie a Ag HLA-II ; D. de PNP; D. de TAP2; Sd hiper IgM legat de X, D. de CD3.

DIC complexe

Sd Wisckott-Aldrich ; Ataxie-telangiectazie, Nijmegen ; Sd Di George; Sd Griscelli; Sd Chediak – Higashi ; Sd limfoproliferativ legat de X.

Deficite ale imunității non-specifice

D. al celulelor fagocitare

Agranulocitoza Kostman ; Neutropenia ciclică ; Granulomatoza cronică septică ; Defect al moleculelor de adeziune ; Sd Shwachman ; D. de mieloperoxidază, în granulatii.

Susceptibilitate la micobacterii

D. de receptor 1 de g-INF ; D. de receptor 2 de g-INF ; D IL-1 și receptorul său.

D. de complement:

D. de activare a C ; D. de complex litic

D. asociate cu alte patologii

Sd hiper-IgE ; Candidoza cutaneo-mucoasă cronică.

D : Deficit ; **Sd:** sindrom ; **AR:** autosomal recesiv; **Ig :** imunoglobuline ; **AG :** agamaglobulinemie; **HG :** hipogamaglobulinemie ; **DICS :** Deficite imunitare combinate severe; **DIC :** Deficite imunitare combinate ; **ADA :** adenozon desaminaza; **PNP :** fosforilaza nucleozidelor purinice ; **TAP-2 :** transportor intracitoplasmatic de peptide

componente ale mecanismelor de apărare ale organismului (i.e. nespecifice - bariere cutaneo-mucoase, fagocite, sistemul complement sau citokine - și/sau adaptative, umorale sau celulare v. capitolul 3); altfel, unele deficite, fiind minore, nu se validează, iar altele pot fi compensate de buna funcționalitate a celorlalte segmente ale apărării.

I. Infecții la persoane cu deficite de apărare primare (PDAP)

Clasic, sindroamele imunodeficitare primare, cca 70 identificate până în prezent, se clasifică în funcție de defectul principal: deficite de anticorpi, imunodeficiențe combinate, defecte de fagocitoză, deficit de complement.

Imunodeficiențele primare au o incidență reală greu de apreciat, dar se acceptă că unul din 50 de decese ale copilului este legat de disfuncții imune; majoritatea se exprimă în perioada de sugar și copil mic, cu excepția hipogamaglobulinemiei variabile comune, neutropeniei ciclice și a deficitelor de complement, care se manifestă clinic mai târziu.

Agamaglobulinemia legată de cromozomul X (agamaglobulinemia Bruton, XLA) - este caracterizată de absența virtuală totală a tuturor imunoglobulinelor. Copiii prezintă infecții bacteriene severe recidivante ale tractului respirator (otite medii, sinuzite, pneumonii), artropatie sau artrită infecțioasă. Sunt implicate mai ales bacterii încapsulate, ca *S. pneumoniae* și *H. influenzae* (deoarece pentru aceste microorganisme, opsonizarea este esențială pentru fagocitoză). Primele infecții apar de obicei după vârsta de 6 luni, după epuizarea anticorpilor materni primiți pasiv transplacentar (diagnosticul se pune cel mai frecvent la vârsta de 2-4 ani). Tratamentul de bază: imunoglobuline de substituție. Infecțiile se tratează susținut și prelungit cu antibiotice adecvate.

Agamaglobulinemia cu hiper IgM – autosomal recesivă. Pacienții prezintă încă din copilărie infecții recidivante (similare celor din agamaglobulinemia Bruton), cu o predispoziție mai accentuată la pneumonii cu *Pneumocystis jiroveci* (PCP) adesea imediat după naștere (oricum în primul semestru de viață).

Deficitul de Ig A - are o incidență de cca 1: 500 de persoane, dar în majoritatea cazurilor este asimptomatic. Bolnavii pot prezenta însă infecții ORL frecvente, bronșiectazii (rareori) sau diaree cronică (giardioză), ca și fenomene alergice sau suferințe autoimune. Organismul lipsit de IgA, după administrarea de sânge sau derivate, va reacționa prin producție de anticorpi anti- IgA; rezultatul este o reacție febrilă posttransfuzională (nu este consecința unei infecții, care trebuie însă atent exclusă în această conjunctură clinică).

Deficitul selectiv de subclase IgG (IgG₂ și/sau IgG₄) - poate fi întâlnit la orice vârstă. Deoarece majoritatea anticorpilor anti-polizaharidici sunt IgG₂, în caz de deficit al subclasei există o predispoziție la infecții recurente (pneumococ, *H.influenzae*, *Ps. aeruginosa*), bronșiectazii; se asociază adesea cu deficit de IgA.

Imunodeficiența combinată severă - la cca 50% din pacienți imunodeficiența este legată de cromozomul X, la ceilalți este autosomală. Se caracterizează prin absența imunității celulare T și B și absența (totală sau cvasitotală) a limfocitelor T și B circulante. Radiologic, nu se evidențiază timusul. Bolnavii sunt predispuși la o largă varietate de infecții bacteriene, virale, micotice și parazitare.

Diagnosticul se bazează pe numărătoare celulelor T și B și determinarea imunoglobulinelor. Poate beneficia de transplant medular (cu riscul dezvoltării defectelor secundare de apărare), iar formele autosomale de terapie genică.

Boala granulomatoasă cronică - cel mai frecvent deficit primar de fagocitoză, întâlnit mai ales la sexul masculin. Lipsa congenitală de NAD fosfat-oxidază face ca eliminarea microbilor extracelulari (bacterii, fungi) să fie deficitară. Bolnavii au o susceptibilitate crescută la infecții cu microbi catalazo-pozitivi (ex. stafilococi), pentru eliminarea cărora este necesară o fagocitoză eficientă. Aspergiloza este o cauză frecventă de deces la această categorie de bolnavi.

Deficitele de complement reprezintă cca 2% din imunodeficiențele primare și interesează componente din căile de activare, clasică - cel mai frecvent, sau alternativă, a complementului. Caracteristic pacienților cu deficite în calea alternativă prezintă infecții cu specii de *Neisseria*.

Diagnosticul – prezența unei DAP se suspectează la sugarii și copiii mici în prezența unor:

- multiple infecții otice, sinusale sau respiratorii inferioare în decursul unui an, a unor infecții localizate (abcese) profunde recidivante sau infecții neobișnuite sau cu microorganisme oportuniste;
- dezvoltare staturo-ponderală precară, candidoza orală persistentă/recidivantă (după vârsta de 1 an), ulcerații bucale trenante, modificări cutanate angiectazice, peteșiale sau lupoide, ataxia;
- existența familială a unor imunodeficiențe.

Tratamentul infecțiilor la pacienții cu DAP presupune eforturi susținute pentru stabilirea etiologiei și a fenotipului de sensibilitate a agenților patogeni implicați; abordare agresivă, asocierea de antibiotice fiind avută în vedere; asigurarea unei durate de administrare suficiente a terapiei antimicrobiene;

Prevenirea infecțiilor se bazează, în funcție de tipul de deficit, pe: imunoglobulinoterapie de substituție, administrare de gama-IF, antibioticoprofilaxie, imunoprofilaxie activă, ținând cont de indicațiile și contraindicațiile vaccinărilor la o categorie sau alta de DAP, creșterea rezistenței nespecifice ș.a.

II. Infecții la persoane cu deficite de apărare secundare

În prezent, DAS se pot clasifica în trei grupuri majore:

a) deficite de apărare severe non-HIV, care apar în condiții foarte diverse, ca leucemii, limfoame, terapie citotoxică, radioterapie etc.

b) deficite de apărare variabile comune/ deficite de apărare limitate - apar în contextul unor suferințe care produc alterări reduse sau a unor condiții imunocompromițătoare limitate care predispun la un risc crescut de infecții (ex. asplenia/hiposplenia, diabetul zaharat, ciroza hepatică etc).

c) deficite de apărare prin infecția HIV/SIDA.

La rândul lor, primele două grupuri majore (infecția

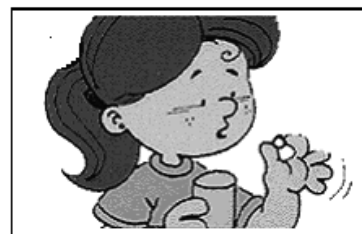
10 semne de alarmă pentru o imunodeficiență primară



1. Opt sau mai multe infecții otice într-un an de zile



2. Două sau mai multe sinuzite severe într-un an de zile

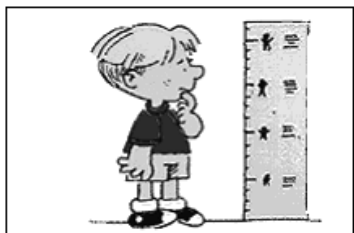


3. Două sau mai multe luni de antibioticoterapie cu efecte minime

10 semne de alarmă pentru o imunodeficiență primară



4. Două sau mai multe episoade de pneumonie într-un an de zile



5. Dezvoltare staturală și ponderală deficitară pentru vârsta copilului



6. Abcese tegumentare profunde sau de organ, recidivante

cu HIV este abordată separat) cuprind mai multe categorii de persoane cu deficite de apărare secundare (PDAS):

☒ Vârstele extreme (nou-născuți, prematuri, sugari, vârsta a treia);

☒ Pacienți cu boli ereditare și metabolice (diabet zaharat, distrofie miotonică, deficite de vitamine și minerale, enteropatii cu pierdere de proteine, malnutriție, siclemie, sindrom nefrotic, uremie, sindrom Down, anemia Fanconi, sindromul Bloom și alte anomalii cromozomiale);

☒ Pacienți cu tratamente imunosupresive (glucocorticosteroizi, medicație imunosupresivă, radioterapie, globulina antilinfocitară/antitimocitară, anticorpi monoclonali anticelule T);

☒ Pacienți cu boli infiltrative și hematologice (histiocitoză, sarcoidoza, limfoame, leucemii, mielom, agranulocitoză, anemia aplastică);

☒ Bolnavi cu intervenții chirurgicale și traumatisme, arsuri, splenectomie, anestezie generală ș.a;

☒ Boli infecțioase - rubeola congenitală, infecții cu herpesvirusuri (ex. CMV, VEB), boli bacteriene, micobacteriene, fungice sau parazitare severe;

☒ Pacienți cu diverse alte suferințe și condiții patologice: colagenoze, alcoolism cronic, hepatita cronică și ciroză hepatică, consumul de droguri recreaționale.

Corelații între categoriile majore de PDAS și modificările mecanismelor de apărare

O PDAS prezintă, cel mai adesea, o concomitență de alterări, de amploare variabilă, la nivelul componentelor mecanismelor de apărare (v. T 13.1.).

Conceptul de „rețea de imunosupresie” concretizează acest aspect înglobând: defectul de apărare cauzat de boala/condiția de bază, tratamentul imunosupresor aplicat (doză, durată, secvenționare), prezența/absența neutropeniei, integritatea structurilor anatomice, integritatea funcțională a mucoaselor, prezența unor condiții metabolice (ex. malnutriție protein-calorică, uremie, posibil hiperglicemia ș.a.), prezența unor co-infecții cu efecte imunomodulatoare (ex. CMV, VEB, VHB ș.a.).

Astfel, un pacient cu limfom Hodgkin (condiția de bază care produce alterarea funcțională a limfocitelor T și a imunității mediată celular), splenectomizat și supus radio- și chimioterapiei, va prezenta disfuncții profunde și la nivelul limfocitelor B, dezvoltând un risc crescut pentru infecții sistemice severe cu *H. influenzae* și *S. pneumoniae*.

Corelații între deficitele de apărare și etiologia infecțiilor

Asocierea dintre alterările secundare ale diverselor mecanisme de apărare naturale ale gazdei și anumite tipuri de infecții este bine dovedită.

Spectrul agenților microbieni responsabili de infecții la PDAS este larg, virtual orice microb putând fi, la un moment dat, agentul etiologic al unei infecții pe fondul unei apărări serios deficitare.

Microorganismul cel mai probabil implicat poate fi previzionat pe baza tipului (singular sau complex), a gradului și a duratei deficitului de apărare.

Astfel, corelația mecanism de apărare alterat, defect/predispoziție generatoare și susceptibilitatea la anumite infecții devine un instrument de lucru extrem de util pentru clinician. Din acest punct de vedere, sistematizarea prezentată în continuare este utilă în practică.

T 13.1. Alterări majore ale mecanismelor de apărare la gazde speciale (după van der Meer, 1999)

Categoria de PDA	Bariere naturale	Complement	Citokine	PMN	Mφ	NK	Ac	LyB	LyT
Nou născut	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	
Vârstnic	✓		✓	✓			✓	✓	✓
Malnutriție	✓	✓	✓	✓					✓
Alcoolism cr.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ciroză hepatică		✓				✓			✓
Consum de droguri iv.	✓			✓	✓				✓
Diabet zaharat	✓	✓		✓	✓				
Insuficiență renală cr.				✓	✓				✓
Dializă peritoneală cr.	✓	✓					✓		
Glucocortico-steroidi	✓		✓	✓	✓				✓

1. Bariera cutaneo-mucoasă:

1.1. Defecte/condiții predispozante la infecții: tumori, ulceratii și alte afecțiuni cutaneo-mucoase, iatrogenii (punții, catetere - intravenoase, urinare - plăgi chirurgicale, pansamente ocluzive, mucozita, radioterapie, endoproteze) hematoame, arsuri.

1.2. Susceptibilitate crescută la infecții cu:

1.2.1. Alterări cutanate: stafilococi, streptococi, corinebacterii, bacili gram-negativi (*Ps. aeruginosa*), *Candida* sp.

1.2.2. Alterări mucoase: streptococi viridans, stafilococi coagulazo-negativi, *Enterococcus* sp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* sp., anaerobi, virus herpes simplex, *Candida* sp.

2. Mecanisme de apărare înnăscute

1.2.3. Polimorfonucleare - deficite cantitative: granulocitopenii în suferințe oncologice, hematologice diverse ș.a., anemia aplastică, sindroame mielodisplazice, hipersplenism, chimioterapie, radioterapie

1.2.4. Polimorfonucleare - deficite calitative: leucemii, chimioterapie, radioterapie, corticoterapie, vârste extreme, diabet, consumul de droguri ș.a.

1.2.5. Susceptibilitate crescută la infecții cu: streptococi viridans, stafilococi coagulazo-positivi și negativi, bacili gram-negativi (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* sp.), fungi (*Candida* sp., *Aspergillus* sp.)

3. Mecanisme de apărare adaptative

1.3. Imunitatea celulară

3.1.1. Defecte/condiții predispozante la infecții: malnutriția, bolile maligne, chimio- și radioterapia, terapia imunosupresivă, infecții (HIV, CMV, VEB, HHV-6, VSR, v. rujeolic, paraziți);

PMN=polimorfonucleare Mφ= macrofage Ac= anticorpi
Ly=limfocite

10 semne de alarmă pentru o imunodeficiență primară



7. Candidioză orală sau cutaneo-mucoasă persistentă, după vârsta de 1 an.

10 semne de alarmă pentru o imunodeficiență primară



8. Infecții care impun antibioticoterapie iv pentru rezolvare



9. Una-două infecții cu localizare profundă



10. Istoric familial de imunodeficiență primară

Jeffrey Modell Foundation 

3.1.2. Susceptibilitate crescută la infecții cu: virusuri (VHS, VVZ, CMV, VEB), bacterii (micobacterii tipice și atipice, *Legionella* sp., *Listeria monocytogenes* ș.a), fungi (*Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*), paraziți (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* sp., *Leishmania*).

1.4. Imunitatea umorală

1.4.1. Defecte/condiții predispozante la infecții: boli maligne, asplenie, sindrom nefrotic, arsuri severe, enteropatii cu pierdere de proteine, transplant medular;

1.4.2. Susceptibilitate crescută la infecții cu: *S. pneumoniae* și alți streptococi, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus*.

Elemente de evaluare, management și profilaxie a infecțiilor la PDAS

O evaluare corectă și implicit deciziile manageriale adecvate a infecțiilor la PDAS trebuie să decurgă dintr-o abordare rațională, logic direcționată și secvenționată:

1. Recunoașterea și diagnosticarea bolii/condiției inițiale cu efect deprimant asupra mecanismelor de apărare (i.e. încadrarea bolnavului într-o categorie specifică de PDAS);

2. Argumentarea suspiciunii de infecție (anamnestic, clinic, biologic, microbiologic – v. vale);

3. Corelarea categoriei de PDAS cu componentele majore ale mecanismelor de apărare afectate;

4. Evaluarea nivelului real de risc de infecție (ex. nivelul și durata neutropeniei, diabet zaharat controlat sau nu, etc.);

5. Corelarea tipului de deficit (-e) a (ale) mecanismelor de apărare afectate cu categoria etiologică cea mai probabilă;

6. Identificarea altor factori de influență negativă a mecanismelor de apărare (ex. tratamente imunosupresive, aplicarea de catetere, splenectomie, co-infecții etc., v. conceptul de „rețea de imunosupresie”) și stabilirea riscului suplimentar de infecție;

7. Demersuri maxime pentru stabilirea etiologiei infecției;

8. Tratament empiric sau anticipativ agresiv, după recoltarea probelor biologice pentru investigații microbiologice, cu ajustare/corectare ulterioară la primirea rezultatelor.

Câteva observații necesare:

I. Din punctul de vedere al clinicianului, dar și al pacientului, în cazul unei PDAS, investigațiile de laborator sofisticate pentru demonstrarea imunodeficienței nu sunt prioritare.

Utilizarea și interpretarea corectă a testelor curente de screening (în contextul conceptului de PDAS) permit o abordare cost-eficientă corespunzătoare (v. T 13.2.). Astfel, pentru screeningul deficitelor celulelor T, numărul total de limfocite, formula leucocitară și evaluarea morfologică a frotiului din sângele periferic oferă informații prețioase (e.g. limfocitele T reprezentând în mod normal 75% din totalul limfocitelor circu-

lante, numărul absolut de limfocite va fi redus la pacienții cu deficiente severe pe linia limfocitelor T). Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor serice G, M și A permite evaluarea integrității răspunsului imun celular B.

În esență, clinicianul, combinând datele din anamneză, examen clinic și investigații elementare de laborator, poate deduce (cu aproximațiile de rigoare!) dacă o infecție este asociată cu un răspuns inadecvat pe linia limfocitelor T, a limfocitelor B (anticorpi) sau ale ambelor, și ce consecințe pot avea.

T 13.2. Utilitatea investigațiilor curente de laborator în estimarea prezenței unui deficit al mecanismelor de apărare

Test de laborator	Investighează...	Modificări....
Hemoleucogramă completă	Deficitele izolate sau combinate de celule T și B	Scăderea nr. de celule T, B sau trombocite
Teste cutanate de hipersensibilizare întârziată	Deficitul de celule T	Un rezultat negativ semnificativ o posibilă afectare a răspunsului imun celular T
IgG, IgM, IgA serice	Imunodeficiențe umorale	Scăderea uneia sau a tuturor Ig serice (un nivel normal de Ig nu exclude însă întotdeauna un deficit de producție)
Titrare anticorpilor la antigene specifice după vaccinare	Imunodeficiențe umorale	Scăderea sau absența răspunsului la vaccinare
Determinarea CH₅₀	Deficite de complement	Scăderea sau absența proteinelor dacă există un deficit la nivelul căii clasice de activare a complementului
Testul cu nitroblutetrazoliu	Perturbarea fagocitozei	Lipsa modificării de culoare a NTB sub acțiunea superoxidului generat de arderea oxidatului la nivelul neutrofilelor.

II. Tratatamentul antimicrobian empiric al unei infecții la o PDAS este justificat și eficient prin prisma raportului cost-eficiență, dar alegerea medicației adecvate presupune cunoștințe solide în problema infecțiilor la această categorie specială de pacienți, iar în obținerea succesului colaborarea interdisciplinară (oncolog, infecționist, epidemiolog, microbiolog, imunolog, chirurg, alți specialiști, individualizat de la caz la caz) este o condiție sine qua non.

III. Profilaxia infecțiilor la PDAS, care presupune aplicarea regulilor generale de prevenire a infecțiilor, dar și măsuri speciale (ex. supresarea/reducerea florei endogene, antibiotică și/sau imunoprofilaxie), deși atractivă și justificată teoretic, cu multe rezultate pozitive, continuă totuși să constituie un câmp larg de dezbateri și controverse.

Infecții la diverse categorii de PDAS

I. Infecții asociate cu vârstele extreme

I.1. Nou-născutul și sugarul mic

Nou-născuții și sugarii mici constituie cel mai mare grup de PDAS, datorită imaturității/defectelor sistemelor protectoare, ceea ce îi predispune la infecții, tranzitorii (până la maturizarea mecanismului de apărare respectiv) sau permanente. În pofida încercărilor de stimulare artificială a sistemelor de apărare și a arsenalului antimicrobian modern, morbiditatea și mortalitatea




F 13.1. Noul născutul prezintă o imunodeficiență tranzitorie interesând toate componentele sistemului imun; în aceste condiții, provocările infecțioase încep încă de la naștere

INFECȚIE CONGENITALĂ

- Avort
- Naștere prematură
- ICIU
- Malformații congenitale

ETIOLOGIE
 Rubeola
 CMV
 HIV
 VHS
 VVZ
T. gondii
T. pallidum
 Parvovirus B19



prin infecții în perioada neonatală rămân crescute.

Profil imunopatologic

Sistemul imun este incomplet maturizat la naștere și nu va atinge valorile adultului, pentru unele componente, decât mai târziu, chiar la vârsta școlară.

La nou-născut și sugari există o imunodeficiență tranzitorie, interesând toate componentele sistemului imun.

Chemotaxia și microbicidia fagocitelor este diminuată, mai accentuat la prematur și nou-născutul cu suferință fetală. Chemotaxia va atinge valorile adultului după câțiva ani de viață.

Sistemul complementului, ambele căi, reprezintă doar 50-75% din nivelul adultului, astfel că activitatea de opsonizare suferă (cu atât mai mult cu cât IgM nu trec placenta iar propria sinteză este minimă intrauterin) o diminuare globală la prematur și selectivă (mai ales pentru germenii Gram-negativi) la nou-născutul la termen.

Componentele imunității celulare prezintă grade variate de imaturitate. Nou-născutul și sugarul prezintă o limfocitoză relativă comparativ cu adultul, iar raportul CD4+/CD8+ este crescut (prin reducerea relativă a numărului celulelor T CD8+). Activitatea citotoxică (NK, Tc), ca și cea a celulelor T supresoare sunt diminuate. Producția de citokine la nivelul celulelor T neonatale diferă de cea a adultului (producție redusă de gamma-INF, IL-4, IL-5, IL-3).

Testele cutanate de hipersensibilitate sunt mai atenuate până spre vârsta de un an.

La naștere majoritatea imunoglobulinelor sunt de tip G, provenite de la mamă în urma transferului transplacentar. Procesul de catabolizare a acestora, și sinteza proprie de Ig redusă, fac să se instaleze, între 2 și 6 luni de viață, o *hipogammaglobulinemie fiziologică* (recuperată în următoarele luni). La vârsta de un an, nivelurile de imunoglobuline sunt mai reduse față de adult (cca 70% pentru IgG, aprox. 30% pentru celelalte tipuri).

Răspunsul în anticorpi la stimulări antigenice, inclusiv vaccinale este atenuat în primele luni de viață.

Barierile naturale sunt afectate complex: absența florei endogene care să confere „rezistență la colonizare”, colonizarea microbiană (în secțiile de nou-născuți, colonizarea cu *S. aureus* variază între <10% și > 70%), colonizarea bontului ombilical încă din primele zile de viață, hematoame, fisuri, ragade, alterarea mucoasei intestinale, imaturitatea barierei hemato-encefalice ș.a.

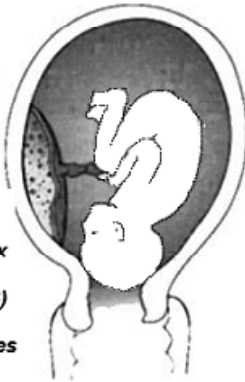
Imaturității mecanismelor de apărare i se adaugă numeroși factori iatrogeni, care cresc riscul de infecție: imunodepresie farmacologică (reacții la chimioterapie, glucocorticosteroizi, anticonvulsivante, reacții adverse medulare la medicamente) proceduri diagnostice și terapeutice (administrări i.v., transfuzii, suport respirator extern, catetere urinare, dispozitive intravasculare, radioterapie), plăgi chirurgicale, colonizarea bacteriană intraspitalicească.

Condiții care se asociază cu imunodepresie secundară: bolile maligne, unele boli infecțioase (HIV, VEB, micobacterii, *Cryptococcus* ș.a.), bolile inflamatorii sistemice, boli cu pierdere de proteine (limfangiectazia intestinală, enteropatia cu pierdere de proteine) și multe altele (asplenia, siclemia, sindromul Down, malnutriție, diabet, boli hepatice severe, sindromul alcoolic fetal, insuficiența renală etc.)

INFECȚIA PERINATALĂ

- Meningită
- Septicemie
- Pneumonie
- Naștere prematură ș.a.


ETIOLOGIE
N. gonorrhoeae
Ch. trachomatis
V. herpes simplex
S. agalactiae (stropococi gr.B)
E. coli
L. monocytogenes



INFECȚII POSTNALE

- Meningite
- Septicemii
- Conjunctivite
- Pneumonii
- Omfalite etc

N. gonorrhoeae
Ch. trachomatis
 Lapte matern
 HIV
 CMV
 VHB
 Plaga ombilicală
S. aureus
C. tetani



(după www.kcom.edu/faculty/chamberlain/website)

Elemente epidemiologice

Aproximativ 2% din copiii spitalizați prezintă imunodeficiențe secundare. Infecțiile bacteriene severe neonatale au o incidență de 1-8/1000 nou-născuți vii. Meningita bacteriană apare la cca. 2 din 10 000 nou-născuți la termen, dar la prematuri incidența crește de 10 ori.

Sursa microbiană în infecțiile ante-, peri-/intranatale este mama (ex. transmitere hematogenă în contextul bacteriemiei, focar endometrial cu propagare vilozitară; ascendent sau prin contaminare directă în momentul expulziei, la trecerea prin filierea genitală). Infecțiile postnatale sunt dobândite în sala de travaliu sau secția de nou-născuți, iar mai târziu la domiciliu.

Factorii favorizanți, în afara imaturității mecanismelor de apărare ale nou-născutului, sunt legați de mamă (stare de sănătate, colonizare vaginală, complicații obstetricale, hemoragia maternă, toxemia, naștere precipitată, prezența infecțiilor) și de mediu (mâini, echipamente, instrumentar contaminate).

Riscul de infecție în copilăria mică se asociază cu: expunere crescută la agenți infecțioși, fumatul pasiv, atopia sau astmul, factori anatomici, corpi străini, fibroza chistică, refluxul gastroesofagian

Particularități etiologice, diagnostice și clinice

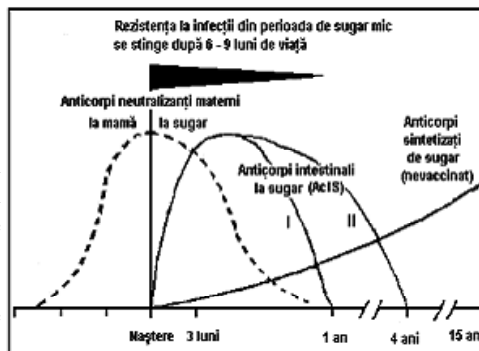
Infecțiile congenitale ale nou-născutului (transmise transplacentar sau în timpul travaliului) au fost grupate convențional în *sindromul TORCH* (acronim de la principalele entități: (TO) toxoplasmoză, (R) rubeola, (C) citomegalovirus, (H) *Herpes simplex*), concept depășit astăzi datorită numeroșilor agenți patogeni care pot fi implicați, alții decât cei menționați (ex. virusul varicela - zoster, treponeme, virusuri hepatice, parvovirusuri, HIV, *Chlamydia trachomatis*, micoplasme, streptococi grup B ș.a.).

Septicemia neonatală, după anul 1990, este dominată de streptococi grup B (70% din cazurile cu debut timpuriu, < 6 ore de viață), *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Listeria monocytogenes*, streptococi grup D (enterococi și non-enterococi), streptococi alfa-hemolitici. Mai rar sunt implicați pneumococi, *H. influenzae* tip b, meningococi, gonococi. În sepsisul cu debut tardiv, cauza principală sunt stafilococii (mai ales în infecțiile asociate cu catetere intravenoase). *Candida* sp. sunt în expansiune, mai ales la prematuri.

Pneumonia neonatală cu debut timpuriu are ca agent etiologic principal grupul B de streptococi, dar și *L. monocytogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* sp. ș.a. În forma cu debut tardiv (>7 zile) sunt implicați stafilococi coagulazo-negativi, rezistenți la oxacilină, dar și stafilococi coagulazo-pozitivi, bacili gram-negativi enterali, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida* sp.

În meningita neonatală domină triada: streptococi grup B, *E. coli*, *L. monocytogenes*.

În neutropenii, etiologia infecțiilor este dominată de bacterii: *S. epidermidis* (50%), *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* sp.; dar etiologia virală (VVZ, VHS, CMV) și infecțiile fungice (*Candida* sp) sunt în expansiune.



ACIS I – sugar întârcat timpuriu
ACIS II –sufar întârcat târziu

F 13.2. Dinamica anticorpilor protectori transferați pasiv de la mamă și producția proprie de anticorpi la nou-născut, sugar și copil (momentul critic, receptivitate crescută la infecții: vârsta de 6-9 luni)
(după Zinkernagel, NEJM, 2001, 345 (18))



F 13. 3. Pe lângă handicapul propriilor deficiențe în mecanismele de apărare, nou-născutul, mai ales prematurul, trebuie să mai înfrunte și multe alte provocări *pro infectio*: spitalizarea prelungită, cateterele, liniile intravasculare, alimentația artificială ș.a

Infecții perinatale corelații etio-clinice

Streptococcus pyogenes
(*Streptococcus* grup A)
-sepsis, pneumonii, meningite

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus*
grup B)
-sepsis, pneumonii, meningite

Enterococcus spp. (*Streptococcus* grup D)
-infecții urinare, sepsis

Escherichia coli
- sepsis, pneumonii, meningite

Neisseria gonorrhoeae
-*Ophthalmia neonatorum*, sepsis

Listeria monocytogenes
-debut tardiv= sepsis, meningite, diaree

Chlamydia trachomatis
-pneumonie și/sau conjunctivite

CMV
-asimptomatic de obicei

HSV (tip 2)
-encefalită

Virusul hepatitic B
-asimptomatic de obicei, dar și manifestări
similare adultului.

Candida albicans
-infecții muco-cutanate (comune; oral) și
pulmonare (rare)



Nascimento, M. B. R., Issler, H. -
Breastfeeding: making the
difference in the development, health and
nutrition of term and preterm newborns.
Rev. Hosp. Clin. [online]. 2003, 58, 1, 49-60
(www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid)

Modul de prezentare a infecțiilor severe (septicemii, pneumonii, meningite, infecții urinare ș.a.) la nou-născut și sugarul mic este înșelător, imprezvizibil și adesea necaracteristic.

Diagnosticul precoce presupune coroborarea factorilor de risc cu un înalt nivel de suspiciune la un nou-născut care „nu se dezvoltă bine”. Semnele nespecifice care trebuie să atragă atenția asupra dezvoltării unei infecții severe pot fi: hipotermia sau hipertermia, diminuarea activității spontane, supt lipsit de vigoare, apneea, bradicardia, convulsiile, tulburările digestive.

Un screening hematologic și microbiologic în acest context poate îndrepta spre diagnosticul corect: număr de leucocite ($< 4\ 000$ sau $> 25\ 000/\text{mm}^3$), raportul PMN imature/PMN totale $> 0,2$, modificările morfologice ale neutrofilelor (granulații toxice, corpi Dohle, vacuolizări intracitoplasmice), hemoculturi, culturi din lcr și urină.

Nivelurile crescute ale IgM în cordonul ombilical (peste 20 mg %) reflectă o stimulare antigenică *in utero*, foarte probabil o infecție congenitală.

Aspecte terapeutice și profilactice

Tratamentul antimicrobian trebuie instituit precoce, empiric, la orice suspiciune (suficient argumentată, sic!) de infecție bacteriană severă, fără a aștepta rezultatele investigațiilor microbiologice și testele de sensibilitate antimicrobiană.

Regimul terapeutic trebuie să acopere etiologiile cele mai probabile, respectând în același timp regulile antibioticoterapiei corespunzătoare vârstei.

Prevenirea infecțiilor neonatale vizează mediul obstetrical, sursa maternă de infecție, amendarea factorilor favorizanți, stimularea maturizării/reconstrucției mecanismelor de apărare deficitare.

Strategiile de eradicare a streptococilor grup B la gravidele colonizate au eșuat, dar s-a dovedit că administrarea de penicilină intrapartum poate scădea incidența bolilor cu debut precoce la nou născut.

Laptele matern, prin factorii bioactivi pe care îi conține (IgG, IgAs, fracțiuni de complement, lizozim, lactoferină) și prin efectul imunomodulator, ameliorează sistemul imun imatur al nou-născutului și consolidează mecanismele de apărare ale gazdei față de infecții. Efectele benefice se exercită și pe termen lung, i.e. după înțârcare.

Alăptatul natural pare să stimuleze activ sistemul imun al sugarului prin anticorpi anti-idiotip, limfocite, citokine etc, amplificând, în același timp, răspunsul la vaccinări.

Hipogamaglobulinemia fiziologică a sugarului (2-6 luni) nu necesită suplimentare de Ig; hipogamaglobulinemia tranzitorie (întârziere în sinteza de anticorpi după clearance-ul IgG materni) poate beneficia de administrarea de imunoglobuline (până la 18 luni).

În cazul copiilor cu neutropenie secundară chimio-terapiei imunosupresive este esențială monitorizarea episoadelor infecțioase și tratamentul agresiv cu antibiotice.

I. 2. Vârstnicii

Speranța de viață crescând de-a lungul ultimului secol de la 50 la 75 de ani a făcut ca vârstnicii (i.e. persoane cu vârsta peste 65 de ani) să constituie o categorie populațională în continuă expansiune. Cu toate progresele medicinei, care au contribuit decisiv la creșterea longevității, modificările imunobiologice și bolile asociate cu vârsta înaintată au condus la creșterea morbi-mortalității prin boli infecțioase la această populație.

Profil imunopatologic

Imunosenescența (i.e. disfuncție progresivă a mecanismelor de apărare) produce perturbări și dezechilibre între diversele segmente ale mecanismelor de apărare, având drept consecință un răspuns imun inadecvat, inefficient, uneori chiar dăunător. În ansamblu, imunitatea celulară este mai profund alterată vs. imunitatea umorală (adesea, indirect, prin disfuncțiile imunității mediată celular)

Pacienții vârstnici prezintă o serie de alterări ale mecanismelor de apărare :

1. Alterări ale barierelor naturale de apărare : atrofierea tegumentului, scăderea reflexului de tuse, reducerea activității mucociliare, diminuarea secreției acide gastrice, ș.a. Înaintarea în vârstă compromise și imunitatea locală, inițierea și reglarea producției de anticorpi la nivelul mucoaselor fiind deficitară.
2. Neutrofilele vârstnicului au o capacitate fagocitară și microbicidă redusă. Activitatea celulelor NK se accentuează cu înaintarea în vârstă, păstrând o activitate eficientă de distrugere a celulelor țintă.
3. Rețeaua de citokine suferă modificări, caracteristică fiind creșterea producției de IL-6 și IL-10 în ser.
4. Involuția timusului cu reducerea numărului de precursori a celulelor T și B.
5. Reducerea ratei de producție a celulelor T naive, reducerea țesutului limfoid periferic, reducerea (absolută și relativă) a nivelului celulelor T naive în sângele periferic, scurtarea lungimii telomerilor celulelor T, redistribuția limfocitelor CD4+ și CD8+, toate având drept consecință creșterea morbid-mortalității infecțioase.
6. Imunitatea umorală specifică este afectată cantitativ și calitativ: cantitatea de anticorpi ca răspuns la antigene străine scade cu vârsta. Nivelul limfocitelor B circulante și antigen-responsive se reduce, cel al IgA și IgG este crescut, IgM sunt crescute odată cu înaintarea în vârstă.
7. Reactivitatea autoimună crește, dar semnificația clinică a creșterii anticorpilor rămâne neclară.

O serie de condiții asociate imunosenescenței accentuează creșterea riscului la infecții : boli cronice (diabet zaharat, neoplazii, ateroscleroză, afecțiuni ale sistemului nervos central ș.a.), malnutriția, medicamente (ex. sedative, narcotice, antiacide, antispastice, etc), spitalizările repetate sau instituționalizarea.

Administrarea de G-CSF și GM-CSF la nou-născuții cu greutate mică și neutropenie ar fi urmată de creșterea numărului de neutrofile și reducerea incidenței sepsisului în perioada neonatală. Sunt necesare studii suplimentare înainte de folosirea de rutină a factorilor de stimulare. Pe de altă parte, există studii contradictorii privind eficiența transfuzilor de masă granulocitară la timpul sepsisului bacterian neonatal.

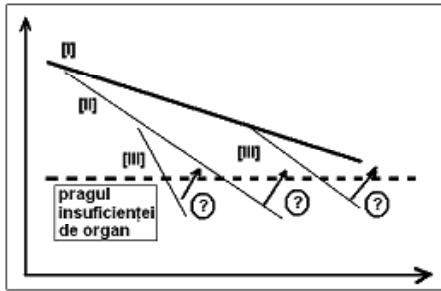


F 13.4. Vârstnicii și "Regula 1 + 2 + 3"

Permanent trebuie avut în vedere că, la o persoană în vârstă, se sumează (sau - mai grav - se amplifică) efectele :

1. îmbătrânirii organismului;
2. suferinței (-lor) organului insuficient;
3. bolii (-lor) precipitante, adesea externe organului insuficient (ex. boala infecțioasă acută).

(Bouchon, J.P., Durrand-Gasselin, B. - Atypies semiologiques, difficultes diagnostiques, 1997)



F 13.5. Analiza performanțelor unui organ sub efectul îmbătrânirii (I), suferințelor organului (II) și evenimentelor intercurente (III) - ex. infecțios, psihic, social etc., cu sau fără tratament specific (?).

Exemple de aplicare a regulei 1+2+3

1. Creier de 80 de ani
2. Stenoză carotidiană marcată
3. Șoc septic

Asimptomice



Tromboză carotidiană

1. Cord de 80 de ani
2. Cardiopatie hipertensivă
3. Pneumonie comunitară

Fără insuficiență



Insuficiență cardiacă

Abordarea 1+2+3 este eficientă, deoarece: se ține seama de cauza reală a fenomenelor („3” fiind adesea ușor de identificat și tratat); se explică simptomele de împrumut (ex. starea confuzională) pe care le prezintă mulți vârstnici.

Când „3” a fost tratat se poate spera că insuficiența de organ nu se mai produce (întoarcere la „1+2”) și tratamentele insuficienței vor putea fi oprite. Aceasta este regula în situația „1+3”, și este frecvent posibilă în situațiile „1+2+3” când „3” este intens.

Elemente epidemiologice

Creșterea susceptibilității nu este egală pentru toate tipurile de infecție, la persoanele vârstnice (PV) unele fiind mai frecvent întâlnite: pneumonii, infecții urinare, tuberculoză, herpes zoster, sepsisul intrabdominal și urosepsisul.

Pneumonia comunitară este a 5-a cauză de deces la PV; 50% dintre cazurile de endocardită infecțioasă, peste 55% dintre meningitele bacteriene comunitare și 65% din infecțiile nosocomiale apar la persoane peste 60 ani. Cca. 20% din infecțiile tractului urinar comunitare și 50% din cele apărute în condiții de instituționalizare permanentă interesează persoane în vârstă de peste 70 de ani. Incidența anuală a bacteriuriei simptomatice la PV este apreciată la 10%, iar cea asimptomatică la 30% la femei și 10% la bărbați. La PV, bacteriuria asociată cu cateterul intravezical este cea mai frecventă cauză de infecții nosocomiale: un simplu sondaj vezical urinar poate produce bacteriurie la 20% dintre pacienți. La 30 de zile (cutoff-ul convențional dintre cateterizarea de scurtă și cea de lungă durată) majoritatea pacienților prezintă bacteriurie.

La PV, incidența bacteriemiei este de 10 ori mai mare decât la populația generală.

Riscul de infecții asociat cu imunosensescența este greu de diferențiat de cel asociat cu diverse condiții fiziopatologice specifice îmbătrânirii (e.g. alterarea reflexului de tuse, clearance mucociliar redus, schimbarea florei endogene, pierderea proprietăților bacteriostatice a urinei, golirea incompletă a vezicii urinare, aclorhidria gastrică ș.a.).

Particularități etiologice

Etiologia pneumoniilor comunitare este dominată de *S. pneumoniae* (40-60% din cazuri), în restul cazurilor fiind implicați: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, anaerobi orofaringieni, precum și bacilli gram-negativi aerobi, *S. aureus*, *Chlamydia* spp, *M. pneumoniae* și *Legionella pneumophila*. În cazul pneumoniilor nosocomiale, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* și *Klebsiella* produc cca. 60% din îmbolnăvirii.

Infecțiile urinare sunt o problemă curentă; este esențială diferențierea unei bacteriurii asimptomatice de o infecție simptomatică. *E. coli* și *Klebsiella* sp. sunt cel mai frecvent implicate. *Proteus* sp., *M. morgani* și *Providencia* sp. sunt izolate frecvent și la vârstnicii cateterizați cronic, în timp ce *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* și *Pseudomonas* sp. sunt izolați în principal în infecțiile urinare nosocomiale.

Infecțiile tegumentare și ale țesuturilor moi, al treilea de tip de infecții ca frecvență la vârstnici (după infecțiile respiratorii și urinare), recunosc ca agenți etiologici *S. aureus*, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* sp., *Proteus mirabilis*.

Etiologia osteomielitelor este dominată de *S. aureus*, dar printre vârstnicii instituționalizați se semnalează cu frecvență crescută prezența unor germeni emergenți precum: *S. pyogenes*, *Salmonella heidelberg* sau *Campylobacter jejuni*.

S. pneumoniae rămâne cel mai frecvent meningopatogen izolat și la această vârstă, dar meningitele cu *L. monocytogenes* sau bacilii gram-negativi nu sunt rare.

La PV instituționalizate, episoadele de bacteriemie sunt produse în majoritate de bacilli gram-negativi (*E. coli*, *Proteus* și *Klebsiella* sp.), sursa principală fiind tractul urinar urmat de cel respirator, tegumente și țesuturi moi, intestine și căi biliare.

Dintre gram-pozitivi, *S. aureus* este cel mai frecvent izolat. În cazurile de endocardită infecțioasă se izolează cel mai frecvent streptococi sau stafilococi; printre PV se notează și o prevalență crescută a enterococilor, responsabili de producerea vegetațiilor valvulare

Spitalizarea frecventă și îngrijirile în instituții de îngrijire creează condiții favorabile apariției germenilor rezistenți la antibiotice; sunt izolate tot mai frecvent tulpini de *S. aureus* metilino-rezistent (MRSA), iar în unele instituții și de enterococ vancomicino-rezistent (VRE), în timp ce gram-negativii au devenit tot mai rezistenți la fluorochinolone și CEF III.

Particularități clinice și diagnostice

În multe cazuri, simptomatologia de debut a infecțiilor la PV nu este tipică. Febra, leucocitoza sau semnele locale ale inflamației sunt, adesea, minime sau absente și nu reflectă severitatea bolii cauzatoare. Bunăoară, numai 35% din pacienți prezintă, în cazul pneumoniilor bacteriene, triada clasică febră, tuse și leucocitoză. Delirul este prezent la mai puțin de jumătate din vârstnicii cu pneumonie, iar febra lipsește la cca 40-65% dintre ei.

Imunosenscența este asociată cu reactivarea unor infecții latente (ex, herpes zoster, infecție latentă cu virus Epstein-Barr, tuberculoză), cu forme clinice severe de infecții bacteriene și virale, precum și cu o susceptibilitate crescută la parazitoze.

Vârstnicii, lipsiți de rezervă fiziologică și prezentând obișnuit una sau mai multe condiții comorbide, în prezența unei infecții devin rapid extrem de instabili.

Eșantioanele adecvate de spută sunt dificil de obținut la vârstnici. Pe de altă parte, hemoculturile sunt pozitive la mai puțin de 25% din cazuri.

Mai mult, diagnosticul este îngreunat de prezentarea tardivă la medic a PV ca urmare a dificultăților de deplasare, adversității față de spitalizare sau incapacității de a-și aprecia starea de sănătate.

Medicul este astfel, de multe ori, obligat să-și bazeze deciziile pe statistica microbiologică (i.e. agentul etiologic cel mai probabil implicat) și să evalueze atent severitatea bolii.

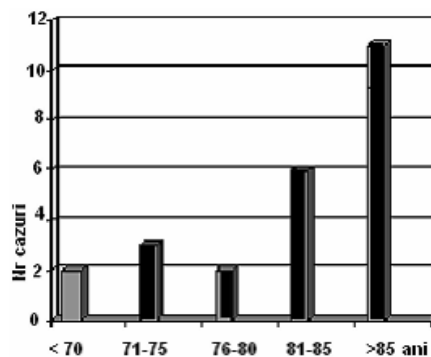
Durata simptomatologiei infecțiilor, comparativ cu tinerii, este mai mare, iar rezoluția întârziată.

Elemente terapeutice și profilactice

Toate PV cu simptome și semne sugestive de infecție trebuie tratate prompt și agresiv, utilizarea antibioticelor cu spectru larg este rațională și justificată în condițiile în care etiologia nu este stabilită.

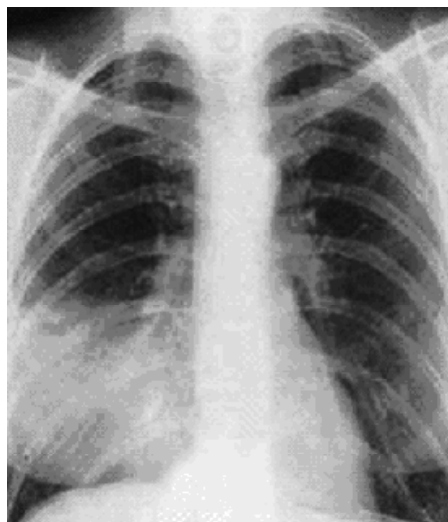
Tratamentul antimicrobian empiric vizează să acopere principalele posibilități etiologice iar conduita trebuie să respecte regulile antibioticoterapiei la vârstnici.

Răspunsul la vaccinuri este alterat la PV fără imunitate naturală postinfecțioasă. La cei cu imunitate indusă anterior de boală sau prin imunizări, efectul imunosenscenței asupra



F 13.6. Vârsta mai înaintată se corelează cu o incidență crescută a infecțiilor. Aici, un studiu privind diareea cu *C. difficile* evidențiază la adult că <10% din cazuri s-au semnalat la persoane între 16-70 de ani; majoritatea îmbolnăvirilor s-au localizat la > 80 de ani.

Dixit, V, Sellers, J. - Management of *Clostridium difficile* diarrhoea in District General Hospital, audit for 3months and review of literature. *Internet Journal of Medical Update* 2007 2 (1)



F 13.7. Vârstnicii au un risc crescut de pneumonie.

Etiologic, sunt implicați *S. pneumoniae*, micoplasme, legionelle.

Pacienții cu BPCO au un risc crescut de infecție cu *H. influenzae* și sunt mai susceptibili la alți microbi, între care *S. aureus* (mai ales în perioadele epidemice de gripă) și *Klebsiella* sp.



Dezvoltă un exemplu de aplicare a regulii 1+2+3, plecând de la condiția 1 = "Rinichi în vârstă de 80 ani" și "creatinina 0,9 mg%"

(răspuns la . pg. 13.33)



Veyssier, P. - Infections chez les sujets ds ages, Ellipses,, 1977

răspunsului la vaccinări este dificil de apreciat, dar în general este mai redus comparativ cu tinerii.

În mod curent se recomandă vaccinarea antigripală și, respectiv, antipneumococică a vârstnicilor. Totuși, unele studii semnalează faptul că vaccinarea anti-*S. pneumoniae* nu reușește să scadă incidența pneumoniei, dar la PV previne bacteriemia.

Imunosenescenta fiind mai curând rezultatul unei disfuncții decât a epuizării mecanismelor de apărare, ea poate fi teoretic reversibilă sau ameliorabilă. Unele tratamente hormonale și non-hormonale (ex. hormoni de creștere, dihidro-epi-androsteron, melatonina, zinc, vitamina E ș.a.) au dat rezultate promițătoare și ar putea contribui la restabilirea mecanismelor de apărare la vârstnici.

II. Infecții asociate cu malnutriția

Numeroase studii epidemiologice susțin legătura strânsă dintre deficitul nutrițional și creșterea morbidității și mortalității prin boli infecțioase, confirmând astfel observațiile istorice dintre foamea din contextul cataclismelor naturale sau socio-economice și epidemii. Subnutriția, dar mai ales malnutriția proteică calorică (MPC) afectează sistemul imun, amorsând o cascadă de evenimente metabolice adverse care îl compromit și afectează capacitățile organismului de adaptare, recuperare și supraviețuire.

Profil imunopatologic

În MPC, există o alterare funcțională și structurală a barierelor naturale de apărare, dar și a mecanismelor de apărare adaptativă, umorale și celulare.

Integritatea tegumentelor și mucoaselor este afectată (uscăciune, atrofie, echimoze, fisuri, turnover celular redus, tulburări de inervație ș.a.). Funcția de barieră intestinală este și ea deficitară (proliferația mucoasei redusă, niveluri scăzute de IgA, supracreștere bacteriană în intestinul subțire).

Activitatea complementului este redusă (sinteză redusă, dar și consum accelerat legat de nivelurile mari de complexe imune circulante), cu consecințe negative asupra fagocitozei bacteriilor opsonizate de complement.

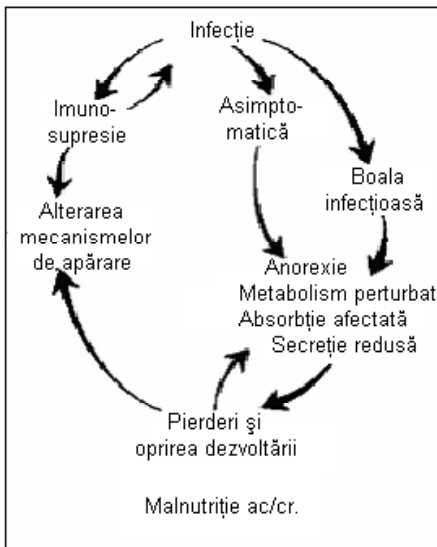
PMN prezintă modificări: migrația, fagocitoza, bactericidia intracelulară sunt reduse

Imunitatea mediată celular este cea mai deteriorată: atrofia timusului, ganglionilor și amigdalelor; numărul total de limfocite în sângele periferic scade < 800/mL în MPC severă; numărul de limfocite T CD4+ (helper) și CD8+ scade, iar raportul CD4+/CD8+ este mai mic decât normal. Răspunsul la antigene și mitogene este diminuat, iar reacțiile de sensibilitate întârziate sunt alterate.

Imunitatea umorală: nivelul de imunoglobuline serice este normal/crescut. Imunoglobulinele A secretorii (IgA-s) sunt scăzute, cantitativ și funcțional (prevalența crescută a infecțiilor mucoase). Nivelul seric de IgE este crescut.

Producția de citokine proinflamatorii (alfa-TNF, IL-1) este scăzută.

Deficitul de micronutrienți implicați în funcționarea normală a sistemului imun (ex. vitamina A, acidul folic , vitaminele B₆ și B₁₂, vitamina C, vitamina E, Zn, Cu, Fe, Se) contribuie la deteriorarea suplimentară a mecanismelor de apărare înnașcute și adaptative.



F 13. 8. Ciclul infecție-malnutriție

Ciclul poate fi întrerupt prin controlul și prevenirea infecțiilor copilului, reducerea efectelor negative ale infecției, ameliorarea nutriției, ocrotirii și îngrijirii.

Persoanele cu MPC ușoară/moderată sunt capabile să răspundă la stress prin sinteză de proteine de fază acută și creșteri ale nivelului și activității complementului, în schimb, în MPC severă, mai ales edematoasă, acest răspuns este minor.

Infecțiile repetate ale pacienților cu MPC accentuează în continuare depresia mecanismelor de apărare.

Elemente epidemiologice

Statusul nutrițional, imunitatea și bolile infecțioase se influențează reciproc, aceste cercuri vicioase fiind înregistrate la toate vârstele.

MPC cu imunodeficiență și infecții reprezintă, la nivel mondial, prima cauză de deces a copilului. Rata deceselor în infecțiile sistemice este 3-5 ori mai mare la copiii cu MPC vs eutrofici.

La adulți, între factorii de risc ai malnutriției, și implică a riscului secundar de infecții, se înscriu: alcoolismul cronic, pierderile prelungite de substanțe nutritive (ca în sindroamele de malabsorbție, fistule, diabet, dializă renală etc), creșterea nevoilor metabolice (arsuri extinse, infecții, febra prelungită, hipertiroidismul), medicația cu proprietăți antinutritive sau catabolice (anorexiante, corticosteroizi, chimioterapice, imunosupresoare)

Particularități etiologice

La copiii cu MPC, depresia importantă a imunității mediată celular explică incidența crescută a infecțiilor virale, fungice și cu bacili gram-negativi.

Bolile diareice acute infecțioase recunosc în general aceleași etiologii (cu variații de la regiune la regiune) ca la pacienții cu stare de nutriție normală, dar incidența și evoluția prelungită sunt la rate mai mari.

Infecțiile respiratorii sunt dominate de *S. pneumoniae* și *H. influenzae*, dar la copiii cu MPC bronhopneumoniile cu bacili gram-negativi sunt mai frecvente decât la eutrofici (legat și de colonizarea orofaringiană frecventă cu bacterii enterale).

Relația MPC - tuberculoză este certă; diagnosticul la copil este dificil (simptome, semne clinice și modificări radiologice pulmonare nespecifice; anergie la idr la tuberculină datorită depresiei imunității celulare; dificultăți în obținerea unor eșantioane biologice adecvate pentru diagnosticul bacteriologic).

Bacteriemiile sunt de cca. 3-4 ori mai frecvente la copiii cu MPC față de normotrofici. *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *Salmonella* sp. sunt microbii frecvent izolați și asociați cu un prognostic rezervat, dar spectrul etiologic este extrem de larg.

Rujeola rămâne o provocare redutabilă în zonele unde nu se practică vaccinarea; cauza cea importantă de deces o reprezintă pneumoniile prin v. rujeolic (pneumonia cu celule gigante), dar mai ales prin suprainfecții (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, VHS, ADV).

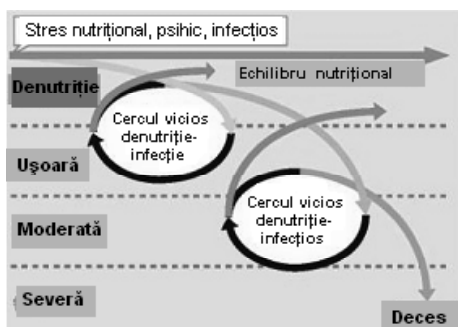
Aspecte clinice, terapeutice și profilactice

În infecțiile persoanelor cu MPC, febra și semnele de inflamație pot fi reduse, uneori chiar absente. Infecțiile induc o supraproducție de citokine responsabile de anorexie, atrofia musculară, inhibiția sintezei proteice.

Alegerea antibioticelor pentru un episod infecțios acut depinde de localizarea și severitatea infecției, vârsta pacientului, modelul epidemiologic local al rezistenței la antibiotice.



F13.9. Malnutriția se însoțește de alterarea barierelor naturale și a mecanismelor de apărare adaptativă, umorale și celulare.



F 13.10. Spirala malnutriție-infecție

Malnutriția, indiferent de cauză, dete-riorează mecanismele de apărare antrenând o vulnerabilitate crescută la infecții. O infecție, la rândul său antrenează modificări metabolice și alterări ale statutului nutrițional.

Se ajunge la un « cerc vicios », care înscrie bolnavul într-o spirală morbidă, adesea finalizată în deces. La acest tip de bolnavi, deficitul nutrițional și imunitate trebuie abordate concomitent, agresiv, cât mai precoce.

(apud FAO, www.fao.org/docrep/008/y5906m)

Pierdere DALY (%)			
Factor	Efect direct	Ca factor de risc	Total
Malnutriție generală	1	14	15
Deficite de micro-nutrimente	9	8,5	17,5
Total	10	22,5	32,5

F 13. 11. Ani de viață potențială pierduți datorită malnutriției

apud Mason, Musgrove, Habicht, 2003



DALY (Disability Adjusted Life Year) = măsură a stării de sănătate care extinde conceptul de ani de viață potențială pierduți prin moarte prematură (YLL) incluzând echivalentul anilor de viață "sănătoasă" pierduți din cauza unui status de sănătate prost sau a unei invalidități.

DALY pentru o boală/condiție invalidantă se calculează prin însumarea anilor de viață pierduți prin mortalitate prematură (YLL) la nivelul populației și anii pierduți datorită invalidității (YLD) pentru cazurile incidente cu statusul de sănătate.

$$DALY=YLL+YLD$$

Dar cum se calculează YLL și YLD?



(răspuns la pg. 13. 27)



Keusch, G.T. - The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity *J Nutr* 2003, 133(1), 336S-40S (jn.nutrition.org/cgi/content/full/133/1/336S)

UN - Nutrition and infectious disease control, în Some Options for Improving Nutrition in the 1990s Supplement to SCN News No. 7 (Mid-1991) www.unsystem.org/scn/archives /scnnews 07 supplement/

Datorită dificultăților de diagnostic și severității infecțiilor, recurgerea empirică la antibiotice cu spectru larg/ultralg este practică în numeroase spitale.

Faptul că unele antibiotice, ca și alte medicamente, au un metabolism modificat la bolnavii cu MPC crează probleme suplimentare actului decizional.

Terapia recuperatorie nutrițională influențează favorabil răspunsul imun înăscut și cel mediat celular. După recuperarea nutrițională, defectele imunologice se restaurează rapid. Pentru suplimentarea de rutină a dietei recuperatorii cu nucleotide, arginină, glutamină, factori nutritivi esențiali pentru activarea sistemului imun, nu sunt dovezi certe.

Nutriția parenterală poate, la rândul său, afecta mecanismele de apărare; de ex., emulsiile lipidice produc o saturație a endocitozei, afectează bactericidia oxidativă a granulocitelor și interferează cu factorii microbicizi serici.

Megadozele de vitamina A administrate tot la 3 - 4 luni pot reduce semnificativ mortalitatea copiilor mici în țările cu resurse limitate.

Vaccinările trebuie aplicate sistematic, majoritatea persoanelor cu MPC răspunzând adecvat la vaccinările de rutină.

III. Infecții asociate cu suferințe hepatice cronice

Aproape jumătate din bolnavii cu ciroză (BC) decedază în următorii 2 ani de la diagnostic, 25% din decese fiind datorate infecțiilor.

Profil imunopatologic

BC prezintă imunodepresie secundară complexă, în etiologia căreia se intrică, în diverse grade, defecte datorate dishomeostaziilor caracteristice bolii de bază, malnutriției, alcoolismului, hospitalismului, disrupțiilor cutaneo-mucoase. Toate sistemele de apărare sunt compromise (răspunsul de fază acută, funcția macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor).

Clearance-ul redus al microbilor în circulația portă permite (datorat scăderii perfuziei hepatice și reducerii macrofagelor funcționale) însămănțarea metastatică bacteriană în lichidul peritoneal și crește riscul de sepsis și endocardită cu gram-negativi.

La BC non-alcoolică stabilă, imunizările cu antigene noi, ca și rapelurile, induc un răspuns normal în anticorpi.

Există o asociere între infecții și alte complicații, ca malnutriția, encefalopatia hepatică și sângerările varicoase.

Elemente epidemiologice

Se apreciază că 20-57% dintre cirofici prezintă infecții bacteriene la internare sau în timpul spitalizării (infecțiile nosocomiale variază între 5 și 68%).

Incidența infecțiilor la pacienții cu suferințe hepatice cronice variază în limite largi: peritonita spontană bacteriană [PBS], cea mai caracteristică infecție bacteriană la aceste PDAS, are o incidență de 7-26%, bacteriemia spontană 3 -30%, infecțiile urinare 12-30%, pneumoniile de aspirație 6-25%, infecțiile cutanate - erizipel/celulită - 8-2%. Incidența meningitelor, tuberculozei, abcesului hepatic este apreciată ca fiind de cca 10 ori mai mare decât la restul populației.

Mortalitatea generală și mortalitatea/episod infecțios sunt de 20, respectiv 3-10 ori mai mari comparativ cu restul populației.

Infecțiile bacteriene sunt mai frecvente la cirozicii alcoolici.

Particularități etiologice

La bolnavii cu ciroză decompensată, flora enterală este implicată în etiologia a cca.60% din infecții. *E. coli* (25%), *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, alți streptococi și enterococi sunt germeii cel mai frecvent implicați. În etiologia infecțiilor la cirozici anumiți agenți patogeni sunt mai virulenți sau mai frecvent întâlniți (specii de *Vibrio*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Plesiomonas*, *Enterococcus*, *Aeromonas*, *Capnocytophaga*, *Listeria* ș.a.).

În PSB și în bacteremiile nosocomiale, gram-pozitivii sunt predominanți (70%); prevalența MRSA a fost recent apreciată la 25%.

Particularități clinice și diagnostice

Clinic - răspunsul sistemic și simptomele clasice ale infecțiilor sunt atenuate. Aproape jumătate din cazuri sunt asimptomatice, iar în majoritatea lor există o singură determinare infecțioasă.

Infecția trebuie suspectată la orice pacient cu suferință hepatică cronică cu deteriorarea neașteptată a evoluției clinice, iar tratamentul empiric cu antibiotice trebuie prompt inițiat.

În peritonita bacteriană spontană diagnosticul se stabilește pe simptome și semne clinice și/ sau prezența PMN > 250/mm³ în lichidul de ascită; culturile sunt pozitive în până la 70% din cazuri.

Aspecte terapeutice și profilactice

Peritonitele bacteriene spontane cu culturi negative din lichidul de ascită (cca 30%) se tratează obligator cu antibiotice (prima opțiune - cefalosporine G III), riscul de deces fiind mare.

Profilaxia cu antibiotice în sângerări varicoase, peritonită recidivantă, ascită cu hipoproteinemie marcată reduce morbiditatea infecțioasă și rata deceselor, dar în alte situații crește riscul de infecții cu tulpini multi rezistente. Pentru profilaxia primară și secundară a peritonitei spontane, norfloxacină s-a dovedit a fi sigură (risc de creștere a tulpinilor rezistente!)

IV. Infecții asociate cu diabetul zaharat

Importanța problemei derivă din incidența și prevalența deosebit de mare a bolnavilor cu diabet zaharat (BDZ) sau cu toleranță redusă la glucoză în rândul populației (adevărată pandemie a lumii contemporane), precum și din faptul că BDZ fac mai frecvent anumite tipuri de infecții sau infecții comune dar cu evoluție mai severă comparativ cu non-diabeticii.

Profil imunopatologic

Prima linie de apărare este afectată de injecțiile repetate, vasculopatia diabetică (diminuarea microcirculației, formarea facilă de ulcere cutanate), neuropatia diabetică (distribuții de presiune anormale, scăderea sensibilității cu sesizarea tardivă a unor traume minore; afectarea fibrelor motorii cu apariția vezicii neurogene), nefropatia diabetică (cu instalarea în stadiile avansate a unui sindrom nefrotic, cu pierdere secundară de proteine, inclusiv imunoglobuline).

Hiperglicemia și, respectiv, glicozuria transformă sângele și urina în adevărate medii de cultură pentru bacterii. S-au descris anomalii legate de complement (fracțiunea C3) și alterarea opsonizării.

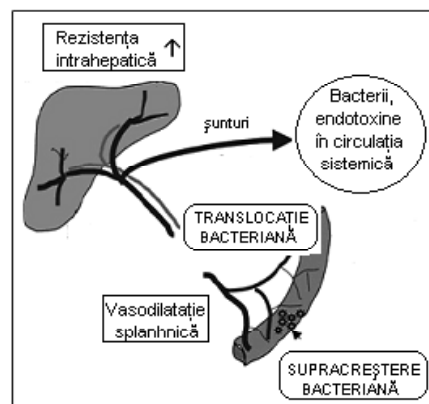
Funcțiile PMN sunt modificate, defectele incluzând



Translocția bacteriană = trecerea bacteriilor viabile/endo-toxinelor din mucoasa gastro-intestinală intactă în ganglionii mezenterici și circulația portală, constituind o etapă importantă în patogenia infecțiilor bacteriene de origine enterală la bolnavii cu ciroză hepatică. Cauze: deficiențe ale sistemului imun local al gazdei, creșterea permeabilității barierei mucoasei intestinale (de ex., în consumul cronic de alcool), supracreșterea bacteriană intestinală.

Supracreșterea bacteriană intestinală = colonizare bacteriană (i.e., specii de *Clostridia*, *Bacteroides*, *Lactobacilli*, *Enterobacter*, coliformi) excesiv de bogată (i.e. 10^8 - 10^{10} germeni/g conținut intestinal) a lumenului intestinului subțire.

Este legată de perturbări de tranzit și motilitate intestinală de diverse cauze, adesea asociate (ex. în ciroza hepatică se pot suma: tranzitul intestinal încetinit, abuzul de alcool, malnutriția, deconjugarea ac. biliari cu schimbarea în alcalin a pH-ului sucului gastric).



Rasaratnam, B., Connelly, N., Chin-Dusting, J. - Nitric oxide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: is there a role for selective intestinal decontamination? *Clinical Science* 2004, 107, 425

Frances, R., Munoz, C., Zapater, P. et al. - Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2004, 53, 860

Bauer, T. M., Schwacha, H., Steinbrückner, B. et al. - Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002, 97, 2364

Chang, C. S., Yang, S. S., Kao, C. H. et al - Small intestinal bacterial versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol* 2001, 36, 92



F 13.12. a.b. Infecțiile fungice la bolnavul cu diabet au o prevalență de 2,5 ori mai mare vs. non-diabetici, mai ales când nivelul mediu al glicemiei > 160 mg%



(www.diabetesnet.com/diabetes_complications)



Ce agent microbial a fost asociat cu etiopatogenia diabetului zaharat tip 1?

(răspuns la pg 13.21.)

mobilizarea, aderența, chemotaxia, fagocitoza și bactericidia. Răspunsul inflamator la locul infecției este redus.

Imunitatea mediată celular este modificată; funcția celulelor T poate fi deprimată la pacienții cu control inadecvat al glicemiei; proliferarea limfoblastică după expunere la antigene este redusă, formarea de granuloame este diminuată.

La nivelul imunității umorale se notează scăderea răspunsului în anticorpi la antigenele bacteriene.

Elemente epidemiologice

Deși infecțiile sunt obișnuite și mai severe, nu există dovezi peremtorii că BDZ au risc crescut pentru toate infecțiile sub aspectul frecvenței și mortalității. Se apreciază că un BDZ prezintă în medie $2,4 \pm 1,9$ episoade infecțioase/an.

Portajul cutanat de *S. aureus* este mai mare decât la non-diabetici, mai ales în DZ tip I

Pacienții DZ dezvoltă mai frecvent periodontite (cu germeni anaerobi gram-negativi) însoțite de creșterea citokinelor proinflamatorii, care mediază creșterea rezistenței la insulină, infecții cu dermatofiți, care crează oportunități pentru suprainfecția bacteriană, și au un risc crescut de infecții cu *M. tuberculosis*

Cca. 20% din internările BDZ sunt legate de infecțiile piciorului diabetic. Celulele necrozate apar în 75% din cazuri la BDZ.

La femeile cu DZ, incidența bacteriemiei, infecțiilor urinare nosocomiale și a pielonefritelor este de 2-4 ori mai mare decât la populația generală.

Particularități etio-clinice și diagnostice

Infecțiile cutaneo-mucoase și a părților moi, de departe cele mai frecvente, sunt produse în mod curent de *S. aureus*, streptococi beta-hemolitici, *Candida* sp. Infecțiile membrului inferior variază de la celulită localizată ușoară la celulită extensivă, ulcere profunde, abcese, gangrenă, osteomielită, sepsis. Etiologia este adesea polimicrobiană (stafilococi, streptococi, gram-negativi enterali, enterococi, streptococi anaerobi, *Bacteroides* sp.).

La BDZ cu ulcer de gambă, infecțiile sunt produse de o mixtură de germeni : coci gram-pozitivi (streptococi, stafilococi), bacili gram negativi și germeni anaerobi. Jumătate dintre pacienți prezintă temperaturi sub $37,8^{\circ}\text{C}$, iar numărul de leucocite depășește rareori $10.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$.

La PV cu DZ cu infecții ale membrului inferior se recomandă un examen radiologic pentru decelarea unei osteomielite. Deoarece examenul radiologic nu permite evidențierea unei infecții osoase timpurii, în cazul unui rezultat negativ la un pacient cu elemente clinice sugestive pentru o infecție mai extinsă, se recurge la un examen RMN sau la Iodium-111 WBC Scan.

Bacteriuria asimptomatică este de 2 ori mai frecventă la femeia diabetică decât la non-diabetică și se asociază cu un risc crescut de infecție urinară simptomatică, care, la această categorie de pacienți, tinde să aibă o evoluție mai complicată.

Otita externă malignă, produsă de *Ps. Aeruginosa*, este întâlnită aproape exclusiv la PV cu DZ. Este de asemenea specifică, deși rară, mucormicoza rino-cerebrală.

Au mai fost asociate cu frecvență crescută: colecistita

emfizematoasă, necroza papilară, pielonefrita emfizematoasă, cistita emfizematoasă.

Aspecte terapeutice și profilactice

Infecțiile necrotice profunde impun tratament energetic cu antibiotice, care să acopere atât germeii aerobi, cât și cei anaerobi, asociat cu tratament chirurgical.

Pentru majoritatea infecțiilor cu dermatofiti ale membrului inferior, agenții topici sunt obișnuit eficienți și mai ieftini decât agenții orali. Medicația orală este rezervată pentru infecțiile extensive, infecțiile rezistente la tratament, infecțiile cronice, imunodepresie avansată.

Mucormicoza impune inițierea imediată a terapiei cu Amfotericină B, riscul de deces fiind foarte mare (50% chiar sub tratament corect).

În otita invazivă externă, tratamentul anti-*Pseudomonas* trebuie administrat minim 4 săptămâni.

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la PDZ nu s-a dovedit eficient în a reduce rata infecțiilor urinare simptomatice, pielonefritele sau spitalizările pentru infecții urinare. Prezența vezicii neurogene reduce eficiența terapiei de scurtă durată în cistite.

Periodontita trebuie tratată mai agresiv decât la non-diabetici, succesul terapeutic putând conduce la ameliorarea controlului glicemiei

Controlul glicemiei este esențial pentru reușita tratamentului infecțiilor; în cazul unui BDZ tip II cu medicație orală însă, de cele mai multe ori, este necesară introducerea temporară a insulinoaterapiei.

Pacienții cu DZ vor fi vaccinați antigripal anual și vor fi imunizați contra infecțiilor cu *S. pneumoniae*. Revaccinarea antipneumococică se practică la BDZ după vârsta de 64 ani, dacă doza de vaccin anterioară a fost primită cu mai mult de 5 ani în urmă.

V. Infecții asociate cu bolile maligne

Corelația dintre boala malignă (BM), deficitul mecanismelor de apărare ale gazdei și riscul dezvoltării infecțiilor este peremptoriu dovedită.

Profil imunopatologic

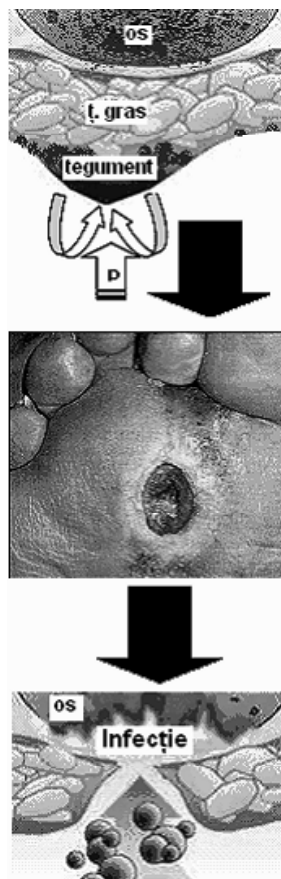
Bolnavii cu hemopatii maligne (BHM) prezintă numeroase alterări ale mecanismelor de apărare, fiecare fiind asociată cu un anumit spectru infecțios.

Modificări la nivelul barierelor naturale de apărare: integritatea tegumentară suferă prin inserții de catetere și canule intravenoase, fisuri, atrofii (secundare corticoterapiei, denutriției etc.) iar leziunile mucoase (gastrointestinală, respiratorie) cauzate de chimioterapia intensivă sunt frecvente.

Modificarea florei cutaneo-mucoase normale : pe măsura progresiei bolii maligne și debilității generale, a utilizării intensive de antibiotice, a spitalizărilor repetate se produce un shift spre bacilii gram-negativi și fungi.

La BHM splenectomizați (ex. leucemie limfocitară cronică - LLC - complicată cu hipersplenism sau trombocitopenie autoimună sau hemoliză), mecanismele de apărare sunt deteriorate suplimentar și există un risc crescut de infecții fulminante cu bacterii încapsulate. (v. vale).

Deficiențe la nivelul complementului (de factori izolați sau în combinații diverse) apar, mai ales în fazele avansate, ale multor HM (leucemii acute, limfoame, mielom multiplu, LLC), cu consecințe asupra opsonizării,



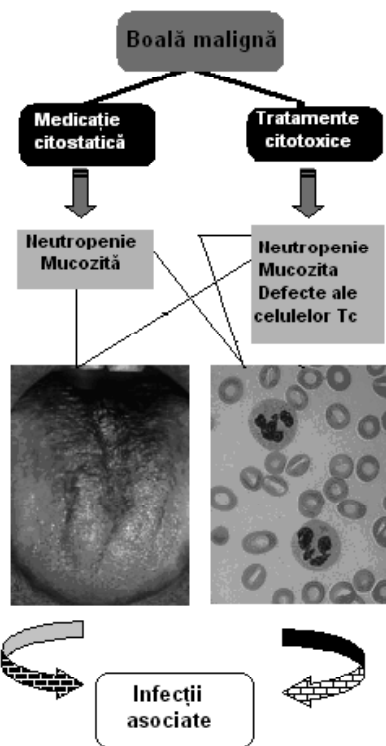
F 13.13. Marea majoritate a complicațiilor piciorului diabetic urmate de amputație începe prin formarea de ulcere cutanate neglijate, urmate de infecție și invadarea structurilor osoase subiacente (osteomieliță cronică, piciorul fetid). Sunt implicați mai ales: streptococii din gr A și B, bacilii aerobi gram-negativi, *Bacteroides fragilis*, dar și alte bacterii. Tratamentul antiinfecțios agresiv combinat cu debridarea chirurgicală nu este întotdeauna urmat de succes. Riscul de amputație este de 15-46 de ori mai mare la diabetici vs non-diabetici.



-Cunha, B. A. - Diabetic Foot Infections *eMedicine*, 2006, www.emedicine.com/med/

- Armstrong, D.G., Lavery, L.A.- Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification *Am Fam Physician* 1998, 15, 57(6), 1325-32, 1337-8

F 13.14. Relația dintre boala malignă și infecție



Origine: tegumente, cavitatea orală, intestin

Agenți etiologici:

- bacterii: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, anaerobi (mai rar)

- fungi, după antibioticoterapie și suficient timp pentru distrugerea florei endogene: *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*

chemotaxiei și bactericidiei intracelulare. De obicei, bolnavii cu neutropenie răspund la infecții cu o producție crescută de citokine.

La nivelul granulocitelor neutrofile apar defecte calitative și cantitative. Calitativ se produc defecte în chemotaxie, ingestie, bactericidie, mai ales la bolnavii cu leucemia mielogenă și la cei supuși chimioterapiei intensive.

Neutropenia, secundară invaziei medulare, chimioterapiei, administrării de alfa-INF predispozează la infecții bacteriene și fungice, iar dacă se asociază tratamente cu agenți citotoxici și transplantul medular se amplifică riscul la infecții cu virusuri respiratorii și herpesvirusuri sau la infecții parazitare.

Hipopogama - sau panhipogammaglobulinemia este frecvent întâlnită la BHM, în special în LLC, mielom multiplu, sindroame mielodiplazice, disfuncția imunității umorale contribuind la deficiențele de opsonizare, liză și aglutinare a bacteriilor.

Răspunsul imun celular este modificat în diverse HM (LLC, limfoame Hodgkin și non-hodgkiniene, sindroame mielodis-plazice), dar și prin medicația citotoxică și imunosupresivă.

La pacienții cu tumori solide (TS), predispoziția la infecții nu este legată primordial de o imunodepresie specifică, ci mai curând de fenomenele obstructive, de perturbarea barierelor anatomice naturale, procedurile terapeutice (chirurgie, radioterapie, chimioterapie), disfuncția sistemului nervos central, utilizarea extensivă de catetere, șunturi sau proteze. La bolnavii cu TS, neutropenia asociată cu chimioterapia este de scurtă durată și are un impact redus vs. BHM.

Elemente epidemiologice

Deoarece pacienții cu BM constituie un grup eterogen, incidența și tipul infecțiilor sunt diferite la nivelul subgrupurilor.

Infecțiile sunt complicații frecvente ale bolnavilor în tratament specific intensiv. Cura de inducție cu chimioterapie este urmată, la majoritatea bolnavilor, de instalarea neutropeniei într-un interval de 2-3 săptămâni, perioadă în care 60-80% prezintă diverse condiții infecțioase (în terapia de consolidare a remisiei, incidența se reduce la jumătate).

Incidența infecțiilor în LLC, sindroamele mieloproliferative, limfoame non-Hodgkin cu grad de malignitate redus aflate sub tratament paliativ este apreciată între 0,25-0,5 și 1,8 episoade/pacient-an (în corelație directă cu progresia bolii)

Bacteremiile au o incidență mai redusă la bolnavii cu TS vs. cei cu BHM

Factori de risc pentru infecții cu germeni multirezistenți la antibiotice, la BHM sunt: vârsta înaintată, bolile supraadăugate, severitatea afecțiunii hematologice, transplantul de organe, operațiile din sfera gastrointestinală, utilizarea dispozitivelor medicale invazive, utilizarea extensivă a terapiei antimicrobiene, spitalizarea prelungită, transferurile interclinice.

În leucemia acută, infecțiile sunt cauza de deces a cca. 75% dintre bolnavi. Mortalitatea prin infecție în limfoamele non-Hodgkin cu grad de malignitate redus și chimioterapie paliativă atinge procente chiar mai mari.

Particularități etio-clinice și diagnostice

Se apreciază că 80% din infecțiile confirmate ale bolnavilor cu neutropenie sunt datorate florei endogene, peste jumătate din agenții etiologici fiind dobândiți în mediu spitalicesc.

La pacienții cu BHM neutropenici, etiologia infecțiilor bacteriene este dominată de *E. coli*, *K. pneumoniae*,

Ps. aeruginosa, *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, streptococi alfa-hemolitici. S-a sesizat, în numeroase unități medicale, schimbarea tipului dominant de etiologie cu trecerea de la bacilii gram-negativi (prevalenți până la jumătatea anilor 1980) spre coci gram-pozitivi. Incidența infecțiilor cu bacterii anaerobe înregistrează o tendință staționară, în timp ce infecțiile polimicrobiene cunosc un trend ascendent. Infecțiile fungice (*Candida albicans* și non-*albicans*, *Aspergillus* sp., *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp.) au devenit o problemă redutabilă.

Disfuncțiile imunității umorale predispun la infecții cu germeni încapsulați (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*), cu enterovirusuri și virusuri hepatice.

Deficitele imunității celulare predispun la o gamă largă de infecții, inclusiv cu germeni oportuniști și reactivări de infecții latente (VVZ, VHS, *Toxoplasma gondii*, *P. jirovecii*).

Îngrijorează serios emergența, ca și la alte categorii de PADS, a tot mai numeroși agenți patogeni cu paternuri particulare de sensibilitate la antibiotice: VRE, MRSA, *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la glicopeptide (GISA), a bacililor gram-negativi producători de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), a microbilor producători de enzime inactivatoare a carbapenemelor (*Acinetobacter* sp., *S. malto-philica*).

În BHM, spectrul infecțiilor la pacienții neutropenici febrili este diferit de cel al non-neutropenicilor.

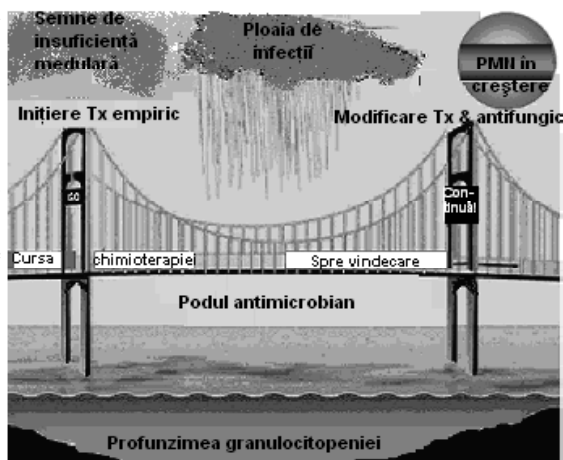
Deoarece simptomele și semnele de infecție sunt adesea minime sau lipsesc (răspuns inflamator inadecvat), chiar cele mai discrete elemente de inflamație trebuie asumate ca semne de infecție invazivă.

La pacienții cu BHM, infecțiile fungice invazive trebuie corelate cu factorii de risc (neutropenie persistentă peste 7 zile, corticoterapia în doze mari asociată cu chimio- sau antibioticoterapie, infecții fungice în antecedente, prezența mucozei postterapie) și cu elemente clinice: persistența febrei peste 5 zile și deteriorare progresivă sub tratament antibiotic adecvat, prezența unor infiltrate pulmonare care nu respectă limitele anatomice naturale, instalarea inexplicabilă a insuficiențelor organice - renală, hepatică.

La bolnavii fără neutropenie, este importantă corelarea dintre deficitele de apărare și sindroamele infecțioase specifice mai frecvent asociate (ex. catetere permanente și infecțiile hematogene cu stafilococi, splenectomia și infecțiile cu germeni încapsulați, deficitele de imunitate celulară și infecțiile oportuniste etc).

La bolnavii cu TS, episoadele de febră inexplicabilă sunt mai frecvente comparativ cu BHM (tumora în sine fiind cauză importantă de febră).

Infecțiile sunt produse în principal de flora rezidentă normală, adesea modificată prin spitalizări sau de antibioticoterapie.



F 13.15. În neutropeniile asociate bolilor maligne, "podul antimicrobian" inițiat la timp, monitorizat atent și ajustat cu promptitudine la nevoie, susține efectele benefice ale chimioterapie. (apud ACS)

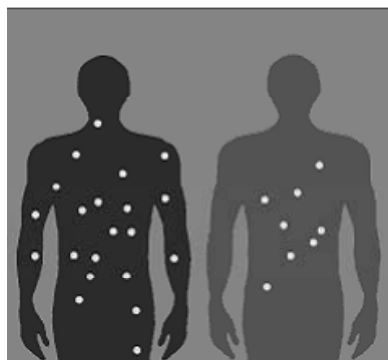
(răspuns la întrebarea de la pg 13.18.)

⊙ Virusul Coxsackie B4 (VCB4) ar infecta, persistent și productiv, timusul, interferând procesele locale de diferențiere și self-toleranța centrală. Imunotoleranța antigenelor specifice VCB4 este urmată de o creștere a virulenței virusului, cu lezarea celulelor țintă, între care se numără și celulele β secretoare de insulină din pancreas.

Yin, H., Berg, A-K., Tuvemo, T., Frisk, G. - Enterovirus RNA is found in peripheral blood mono-nuclear cells in a majority of type 1 diabetic children at onset. *Diabetes* 2002, 51, 1964-71.

T 13.16. Corelația dintre numărul absolute de neutrofile și riscul de infecție

Neutrofile nr. absolut (celule/mm ³)	Risc de infecție
1 500 -2 000	Nesemnificativ
1 000-1500	Minim
500-1000	Moderat
< 500	Sever



Un pacient cu o hemopatie malignă, aflat la 3 săptămâni de la încheierea curei de inducție cu chimioterapice, este examinat de medicul de familie în cadrul controlului de rutină; cu această ocazie se efectuează și un examen al sângelui periferic. Hemoleucograma evidențiază: leuco-cite 1120/mm³, 72% neutrofile, 25% limfocite, 1% eozinofile, 2% mononucleare. Pe baza acestor date, apreciați riscul de infecție al bolnavului.

(răspuns la pg..13.25.)

Localizarea și natura tumorii primare, prezența și localizarea metastazelor se corelează cu tipul de infecții. Astfel, tumorile pulmonare se asociază predominant cu pneumonii (post-obstructive), empieme, abcese pulmonare, infecții chirurgicale, tumorile hepatobiliare și pancreatice cu colangită ascendentă cu sau fără bacteriemie, peritonite, abcese abdominale ș.a.

Elemente de tratament și profilaxie

În luarea deciziilor la pacienții cu BM este importantă evaluarea riscului real de infecție.

Riscul foarte mare de infecție a fost asociat cu: BMH, transplantul medular allogenetic, neutropenia prelungită peste 2 săptămâni, existența mai multor factori de risc sau condiții comorbide.

La polul opus, i.e. risc redus de infecție se plasează: TS cu chimioterapie convențională, neutropenia de scurtă durată (sub 7 zile), absența asocierilor morbide, stabilitate clinică.

Tratamentul empiric la neutropenicii febrili constă în administrarea parenterală de antibiotice cu spectru larg, în asocieri, cu sau fără vancomicină, sau ca monoterapie (există numeroase scheme, care se bazează pe CFSIII, carbapeneme, carboxipeniciline sau ureido-peniciline anti-*Pseudomonas*, cu sau fără inhibitori de beta-lactamază, aminoglicozide ș.a).

Terapia standard este asemănătoare în cele două condiții, BHM și TS, dar durata este diferită (mai lungă în BHM, unde amploarea și durata neutropeniei sunt mai mari).

Sunt necesare cel puțin trei zile pentru evaluarea eficienței tratamentului empiric.

Terapia secvențială, construită în corelație cu mărimea reală a riscului de infecție, permite simplificarea regimurilor, contribuie la calitatea vieții, reduce costurile.

Profilaxia infecțiilor la pacienții cu BM vizează :

- prevenirea colonizării cu agenți microbieni, mai ales cu germeni de spital (măsuri de izolare individuală adecvate, respectarea riguroasă a regulilor de asepse/antisepsie, folosirea corectă a barierelor de protecție și spălarea mâinilor de către personalul medical, limitarea/interzicerea accesului vizitatorilor, igiena alimentației, limitarea explorărilor invazive la strictul necesar) ;

- supresarea sau eliminarea florei endogene – decontaminarea selectivă (i.e. supresarea prin antibiotice a florei aerobe potențial patogene de la nivelul tubului digestiv cu conservarea florei anaerobe, care furnizează rezistență la colonizarea cu noi bacterii aerobe și fungi); prezintă riscul apariției efectelor toxice și a rezistențelor microbiene.

Administrarea profilactică de antifungice s-a dovedit utilă în reducerea colonizării cu fungi și a incidenței infecțiilor micotice superficiale, dar a adus cu sine supracreșterea și invazia cu fungi rezistenți.

- ameliorarea mecanismelor de apărare se bazează pe imunizări, active și pasive, și pe susținerea recuperării granulocitare prin administrare de factori de creștere hematopoietică (ex. G-CSF, GM-CSF, M-CSF).

VI. Infecții asociate cu cateterele intravasculare

În medicina actuală se recurge tot mai mult la ateterele intravasculare, care au devenit indispensabile pentru îngrijirea pacienților critici sau cronici. Beneficiile de necontestat ale acestora sunt umbrite de asocierea cu complicații infecțioase

severe, mai ales sistemice, având drept consecințe creșterea morbidității, a duratei de spitalizare și a costurilor suplimentare.

Aspecte imunopatologice

Bariera tegumentară este direct alterată prin inserarea cateterelor, constituind o cale directă de acces a microorganismelor spre țesuturile profunde sau sânge. Unii germeni (stafilococii coagulazo-negativi, *Candida* sp.) produc o matrice extracelulară polizaharidică care se depune pe suprafața cateterului, realizând un biofilm care protejează microbul, interferând cu fagocitoza și acțiunea substanțelor antimicrobiene. *S. aureus* demonstrează capacitatea de aderență la proteinele gazdei (ex. fibronectină) decelabile la nivelul cateterelor.

Formarea de trombi intravasculari crește suplimentar riscul de infecție. Bolile/condițiile de bază care impun instalarea de catetere vasculare își au propriile profiluri imunopatologice (v. secțiunile respective).

Elemente epidemiologice

Majoritatea infecțiilor hematogene cateter-asociate privesc dispozitivele venoase centrale, riscul de infecție pentru cele periferice fiind mai redus.

Surse de infecție : tegumentul pacientului (60%) sau a personalului de îngrijire, catetere contaminate (30%), mediul înconjurător, soluțiile perfuzabile contaminate, infecțiile profunde, cu localizare obscură, asociate cu bacteriemie.

Factorii favorizanți ai infecțiilor asociate cu cateterelor intravasculare sunt numeroși :

a. Factori legați de pacient : vârstele extreme, granulocitopenia, colonizarea cu germeni patogeni, eventual multirezistenți la antibiotice, soluțiile de continuitate tegumentară, afecțiunile subiacente, spitalizările multiple (mai ales în secții ATI).

b. Factori legați de tipul de cateter: structură/compoziție (flexibilitate/rigiditate, trombogenitate, proprietăți de aderență microbială), mărime, număr de lumenuri, utilizare și îngrijire. Localizarea cateterului influențează de asemenea riscul de infecție: dispozitivele subclaviculare prezintă un risc mai redus de infecție vs amplasările la nivelul jugularei interne sau a femuralei (asociate cu apariția tromboflebitei profunde).

Riscul de infecție este direct proporțional cu durata cateterizării (< sau > 72 de ore).

c. Factori legați de personalul medical : deficiențe în aplicarea regulilor de asepsie/antisepsie, nefolosirea barierelor de protecție (mănuși, măști, halate); aderența redusă la recomandările de inserție și menținere a cateterelor, manualitatea limitată ș.a.

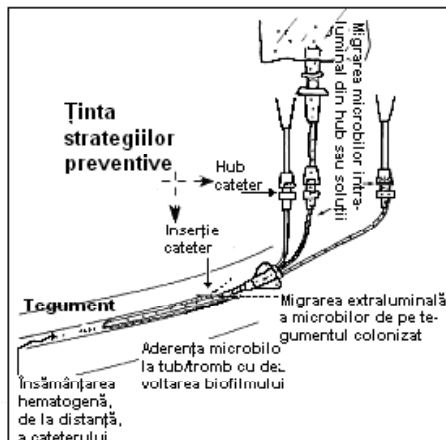
Particularități etiologice

Microbii izolați frecvent în infecțiile de cateter sunt: stafilococii coagulazo-negativi (30 – 40%) , *S. aureus* (5-10%), enterococii, bacilii gram-negativi (*E. coli*, *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella* sp.), diverse corinebacterii, *Candida* sp. Mai mult de 50% dintre tulpinile de *S. aureus* izolate de la pacienți proveniți din secții de terapie intensivă sunt rezistente la oxacilină. Procentul infecțiilor cu stafilococi coagulazo-negativi este în continuă creștere.

Numărul infecțiilor de cateter generate de enterococi a crescut cu peste 50% în perioada 1992-1999 comparativ cu 1986-1989; procentul de tulpini rezistente la vancomicină este de asemenea în creștere.

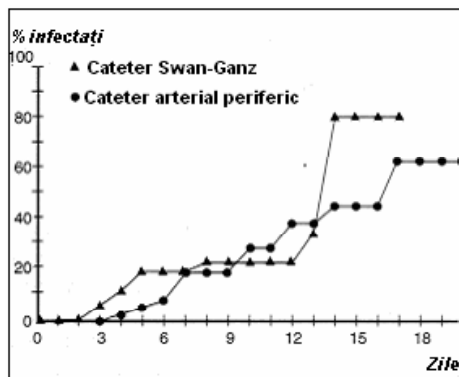
Candida sp. generează aprox. 8% din bacteriemile asociate dispozitivelor intravasculare; 48% dintre tulpini sunt specii non-albicans ; 10% dintre tulpinile de *C. albicans* sunt rezistente la fluconazol, procentul fiind mai mare în cazul speciilor non-albicans.

Klebsiella sp., *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Ps. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter freundii* au fost asociate cu contaminarea soluțiilor administrate.



F 13.17 . Principalele surse de infectare a cateterelor intravasculare sunt flora exogenă tegumentară, echipamentul sau soluțiile administrate contaminate, precum și contaminarea hubului cateterului. Locul de inserție la tegument a cateterului și hubul acestuia trebuie să focalizeze toate activitățile preventive.

Gersch, M.S. - Treatment of dialysis catheter infections in 2004 *J Vascular Access* 2004, 5, 99-108 (review)



F13.18 . Riscul cumulativ de apariție a unei infecții de cateter în funcție de durata cateterizării la pacienți cu catetere arteriale periferice, respectiv Swan-Ganz

(Anderson Cancer Center, apud Raad, I.I., Bodey , *G.P.Clin Infect Dis* 1992)



F13.19. Modificări locale într-o bacteriemie asociată cateterului venos central: zonă minimă de eritem și secreție purulentă în jurul locului de inserție

(după dr. L-S.Deutch, Univ Nebraska)



Slaughter, S.E. - Intravascular catheter-related infections. Strategies for combating this common foe *Postgraduate Medicine online* 2004, 116, 5. (www.postgradmed.com/issues/2004/)

Rupp, M.E., Craig, R. - Prevention of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections *Infect Med* 2004, 21(3), 123-17

Mermel, L.A., Farr, B.M., Sherertz, R.J. et al - Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections *Clin Infect Dis* 2001, 1, 32(9), 1249-72 (www.guideline.gov/summary)

Raad, I. - Management of intravascular catheter-related infections *J Antimicrob Chemother* 2000, 45(3), 267-70



F13.20. Bolnavii supuși dializei pe termen lung constituie o categorie cu risc major de infecții nosocomiale

Particularități clinice și diagnostice

Infecțiile asociate cu cateterul intravascular pot fi localizate, legate de poarta de intrare sau sistemice, cu determinări secundare endocardice, pulmonare, meningeene, osoase ș.a.

În diferențierea bacteriemiiilor cateter-asociate de alte sindroame septice trebuie să se aibă în vedere: prezența flebitei sau inflamației la locul de inserție, absența altor surse de bacteriemie, riscul de bacteriemie al bolnavului, rezistența la tratamentul antibacterian considerat “corespunzător”, prezența >15 colonii (cutoff relativ) în cultura semicantitativă a vârfului cateterului, izolarea unor germeni tipici (stafilococi coagulazo- pozitivi sau negativi) sau neobișnuiți (*Burkholderia cepacia*, *Enterobacter agglomerans*), remiterea febrei după îndepărtarea cateterului.

În diagnosticul etiologic al infecțiilor de cateter, metoda de comparare a timpului de pozitivare a hemoculturilor recoltate din cateter și dintr-o venă periferică s-a dovedit a avea sensibilitate și specificitate de peste 90%, dar presupune utilizarea echipamentelor de monitorizare automată a culturilor.

Aspecte profilactice

Prevenția infecțiilor legate de cateterul intravascular se bazează pe : respectarea riguroasă a regulilor de asepsie/antisepsie, utilizarea de pansamente protective la nivelul locului de inserție, folosirea cateterelor din teflon, silicon, poliuretan, inserarea dispozitivelor cu precădere la nivel subclavicular, diminuarea (în măsura posibilului) perioadei de utilizare (mai ales pentru abordurile la nivelul jugularii interne sau venelor femurale), recurgerea la catetere impregnate cu substanțe antimicrobiene (de tipul minociclina/ rifampicină, clorhexidina/argint sulfadiazina, sau endopeptidaze de tipul lipostafinei), dacă rata infecțiilor rămâne ridicată în pofida unei aderențe bune la alte strategii care nu includ substanțe antimicrobiene incorporate.

VII. Infecții asociate cu dializa

Bolnavii supuși dializei pe termen lung prezintă multiple modificări ale mecanismelor de apărare și condiții co-morbide care îi plasează în risc major de dezvoltare a unor infecții, nu rareori severe, infecțiile fiind a doua cauză de deces la acești pacienți.

Profil imunopatologic

Insuficiența renală cronică interferează cu disfuncții la nivelul limfocitelor T și B, cu fagocitoza și prezentarea antigenului. S-a dovedit că apoptoza limfocitelor, monocitelor și PMN este crescută.

Perturbarea barierelor naturale de apărare prin catetere, șunturi, proteze ș.a. crează porți eficiente de intrare a microbilor de la suprafața tegumentelor.

Bioincompatibilitatea sânge- membrană de dializă stimulează producția de citokine pro-inflamatorii cu instalarea unei “stări inflamatorii cronice”, care contribuie la accentuarea deficiențelor cronice de apărare, direct sau prin malnutriția, anemia, tulbăririle de somn pe care le induce.

Macrofagele peritoneale ale pacienților cu dializă peri-toneală ambulatorie cronică (DPAC) își păstrează intacte funcțiile fagocitare și microbicide. În schimb (excepție pacienții cu diabet zaharat), există un deficit la nivelul opsoninelor (IgG, C3) în efluentul de dializă, care se corelează cu infecții cu *S. aureus*.

Elemente epidemiologice

Incidența bacteriemii asociate cu accesul vascular la pacienții cu hemodializă (HD) este apreciată la 27 - 89%. În cazul dializei peritoneale intermitente acute (DPIA) incidența infecțiilor atinge 30%. În DPAC, infecțiile la locul de ieșire și infecțiile de tunel au o incidență relativ mare (0,6-0,7/an de dializă). Infecțiile sunt mai frecvent asociate cu accesul în venele centrale, urmat de protezele exogene din politetrafluoroetilen (PTFE), grefele arteriovenoase (GAV) și rar fistulele autogene.

Există o rată mai mare a infecțiilor hematogene în primele 6 luni la pacienții la care se inițiază HD sau la care se practică un nou acces vascular.

Igiena deficitară a bolnavilor este un factor favorizant important (concentrații mari de *S. aureus* în jurul locului de acces. Consumul iv. de droguri recreaționale constituie un factor de risc major pentru colonizarea masivă a cateterului și apariția infecțiilor hematogene. Vârsta înaintată, diabetul zaharat, malnutriția, anemia sunt alți factori favorizanți ai infecțiilor asociate cu dializa.

Bolnavii cu boli renale în stadii terminale au un risc de deces prin sepsis de 100-300 de ori mare vs populația generală. Se consideră că 20-40% din decesele persoanelor dializate sunt determinate de infecții.

Particularități etiologice și clinco-evolutive

În cazul pacienților HD, spectrul infecțiilor este dominat de *S. aureus* (50-80%), numeroase alte bacterii gram-pozitive (*S. epidermidis*, streptococi, inclusiv enterococi și difteroiizi) și gram-negative streptococi (5-30%) și rareori sunt incriminați fungii. Stafilococii coagulazonegativi metilino-rezistenți și MRSA apar cu o frecvență de 45%, respectiv 62% în infecțiile la locul de ieșire al cateterului și în cele hematogene.

În cazul dializei peritoneale (DP), stafilococii coagulazonegativi și *S. aureus* realizează jumătate din infecții, restul fiind produse de alte bacterii gram-pozitive, bacili gram-negativi enterali.

Peritonita este de obicei monoetiologică (dominată de stafilococi); o peritonită polimicrobiană sugerează o perforație viscerală sau alte procese patologice intraabdominale sau pelvine.

Seroprevalența anticorpilor anti-VHC crește cu durata dializei și cu numărul de unități de sânge transfuzate.

Particularități clinice și diagnostice

Infecțiile la locul de ieșire, ca și cele ale tunelului subcutanat al cateterului se manifestă prin semne celsiene și prezența secrețiilor purulente legate de accesul vascular sau peritoneal; ambele se pot complica ca bacteriemii, sepsis (poate apare și în absența infecției locale!) și tromboflebite supurate.

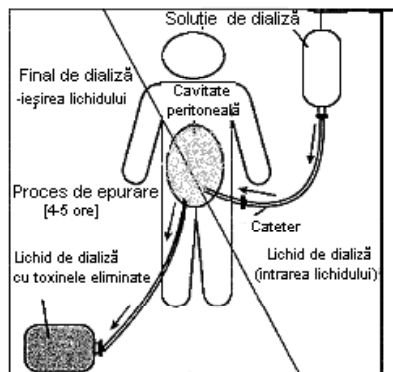
Apariția febrei și frisoanelor, mai ales în timpul ședinței de HD, trebuie considerată a fi o infecție de cateter pînă la proba contrarie.

O proteză AV la un pacient cu HD care întrunește criteriile de sepsis, ca febră, hipotensiune și leucocitoză, trebuie considerată infectată pînă la proba contrarie.

La pacienții cu DPAC, peritonita poate să nu se însoțească de semne clinice evidente de infecție sistemică.

Motivul major de trecere a bolnavului de pe DP pe HD sunt complicațiile de cateter și peritonita.

Grefele trombozate, abandonate s-au dovedit a reprezenta un risc infecțios chiar dacă nu se decelează semne clinice evidente.



F 13.21 . Complexitatea tehnică a dializei poate crea oportunități pentru infecții iatrogene unei gazde deja cu probleme de apărare.

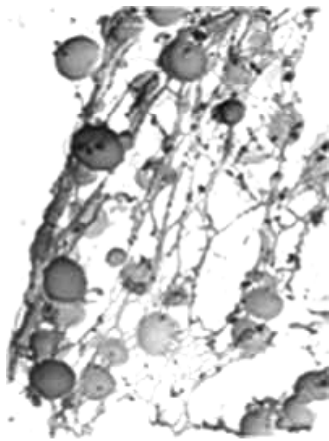


(răspuns la întrebarea de la pg.13.22.)

În următoarele 2-3 săptămâni după cura de inducție cu chimioterapie, majoritatea bolnavilor prezintă neutropenie.

Dintre aceștia, 60-80% dezvoltă diverse infecții. Numărul absolut de neutrofile al bolnavului este $784/\text{mm}^3$ ($72/100 \times 1120$).

Datele plasează pacientul în zona de **risc moderat de infecție**, ceea ce presupune o atență monitorizare epidemiologică, clinică și de laborator în perioada următoare.



F13.22. Prezența în organism a cateterelor se poate asocia cu infecții persistente, datorită acumulării de biofilme mixte pe suprafața artificială a acestora. Aici, o aglomerare de *S. epidermidis* într-o masă de glicocalix adrentă la suprafața unui cateter intravasculat. Glicocalixul protejează microbii de acțiunea antibioticelor și favorizează persistența microbilor.

(Educational Program Curricula and Teaching Resources, Waksman Foundation, autori Yassien, M., Khardori, N.)

Infecția tunelului subcutanat poate fi confirmată prin examen ultrasonografic (arie hipoechogenă între peretele sau manșonul cateterului și țesutul înconjurător). Pentru confirmarea infecției grefei examenul cu leucocite radiomarcate are o sensibilitate și specificitate foarte bune.

Orientări terapeutice și profilactice

Strategia terapeutică se stabilește pe baza tabloului clinic ținând menținerea accesului concomitent cu eradicarea infecției.

Tratamentul antimicrobian empiric timpuriu trebuie să acopere în primul rând stafilococii, dar să nu ignore posibila implicare a bacililor gram-negativi.

Vancomicina fiind puțin/deloc îndepărtată prin HD, administrarea unei doze adecvate la 7-10 zile asigură concentrații serice eficiente. În DPAC, după doza de încărcare, se administrează doze de întreținere la 7 zile și se monitorizează concentrațiile serice.

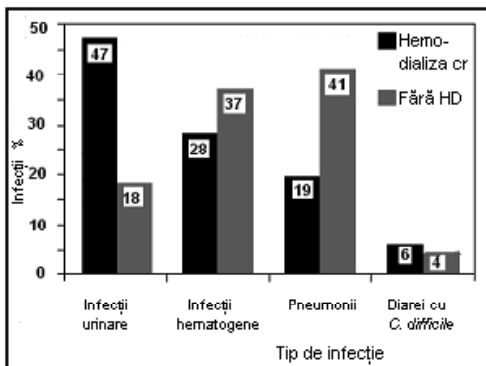
Aminoglicozidele fiind dializabile, după fiecare ședință de HD se administrează o doză suplimentară de antibiotic. La pacienții cu DPAC, aminoglicozidul se adaugă direct în lichidul de dializă.

În infecțiile locului de ieșire, tratamentul chirurgical (îndepărtarea manșonului extern, debridarea și chiuretarea locului de ieșire și a tunelului etc.) contribuie la salvarea cateterului

Indicațiile de îndepărtare a cateterului în DP includ: peritonita, bacteriemia, peritonita, sepsisul, infecțiile tunelului, infecțiile cronice la locul de ieșire, infecțiile recurente de cateter cu același germeni.

În infecția fără sepsis a protezelor (bolnav stabil hemodinamic, număr de leucocite normal sau ușor crescut, afebrilitate sau subfebrilitate) se consideră tehnicile de conservare a grefei.

Umplerea cateterului cu o soluție conținând taurolidină s-a dovedit capabilă să reducă incidența sepsisului de cateter, fără riscul reacțiilor adverse întâlnite în cazul soluțiilor cu gentamicină sau concentrații mari de citrat.



T 13.23. Pacienții cu hemodializă cronică au un risc crescut de infecții urinare și hematogene; sunt implicați stafilococi coagulazo-negativi, *E. coli*, *Candida* sp., enterococi (ultimii în creștere, inclusiv enterococi vancomicino-rezistenți!)

D'Agata, E.M.C. - Hospital-Acquired Infections in Chronic Hemodialysis Patients
Infect Med 2001, 18(6), 305-11

VIII. Infecții asociate cu tratamente imunosupresive

La pacienții cu tratamente supresive, ex. suferințe reumatologice și alte boli autoimune, infecțiile sunt cauză majoră de morbi- mortalitate, riscul fiind legat de unele anomalii ale mecanismelor de apărare asociate cu boala de bază, dar mai ales de utilizarea acestui tip de terapie.

Profil imunopatologic

Glucocorticosteroidii afectează potențial toate mecanismele de apărare ale gazdei.

Apar modificări la nivelul primei linii de apărare de tipul atrofiei, echimozei, vindecării întârziate, care cresc riscul de infecție.

Efectele asupra imunității umorale nespecifice sunt: inhibiția producției de citokine (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, alfa-TNF, gamma-INF, leucotriene, prostaglandine) cu impact asupra activării limfocitelor T, granulocitelor și fagocitelor multinucleare, a apariției febrei și a altor răspunsuri de fază acută.

Corticoizii exercită efecte negative asupra fagocitelor polinucleare: reduc migrarea, aderența la endoteliul vascular, iar la doze mari reduc capacitatea microbicidă, stabilizează membrana-nele lizozomale.

La nivelul sistemului fagocitar mononuclear produc monocitopenie (24 de ore) și anomalii de chemotaxie, bactericidie, producție de citokine proinflamatorii, de îndepărtare a particulelor din circulație.

Glucocorticosteroidii mai produc o redistribuție a limfocitelor în afara circulației (intere-sând mai ales limfocitele T CD4+); inhibă activarea limfocitelor, reduc proliferarea și producția de limfokine.

În doze mari sunt afectate și funcțiile limfocitelor B (scăderea producției de imunoglobulină), dar rareori la niveluri care să conducă la complicații infecțioase.

Agenții citotoxici (agenți cu legare de imunofilină, ca ciclosporina, tacrolimus; agenți antiproliferativi, ca ciclofosfamida, metotrexatul, azatioprina, micofenilatul; produși biologici anti-celule T, ca OKT3, globulina antilimfocitară - ALG) au ca efect advers comun, pentru majoritatea produșilor, supresia medulară. Modificările cantitative ale limfocitelor, monocitelor și granulocitelor cresc riscul de infecții.

Medicația citotoxică (ciclosporina, OKT3, tacrolimus, ALG, azatioprina, metotrexatul) au efecte profunde, cantitative și calitative, asupra fagocitelor și limfocitelor. Neutropenia apare frecvent la bolnavii tratați cu ciclofosfamidă (posibil și la alte molecule). Deprimarea imunității celulare predisune la infecții cu patogeni intracelulari.

Ciclofosfamida reduce producția de limfocite B și sinteza de imunoglobuline, cu risc crescut de infecții cu bacterii extracelulare. Micofenolatul mofetilul a fost asociat cu o rată mai redusă a infecțiilor.

Elemente epidemiologice

În bolile cu substrat imun/autoimun există un risc intrinsec de infecții, amplificat de tratamentele imuno-supresive. În bolile de colagen, riscul intrinsec de infecții este apreciat ca fiind cuprins între 15 și 30%. Tipul de tratament aduce cu sine un risc suplimentar apreciat pentru glucocorticoizi la 12-16%, azatioprină 2 - 11%, metotrexat 0-20%. Ciclofosfamida (mai ales în asociere cu doze mari de glucocorticosteroidi) are cel mai important efect asupra mecanismelor de apărare.

Asfel, boala de bază, tipul de agent imunosupresiv, doza cumulativă și doza zilnică trebuie coroborate pentru aprecierea riscului de apariție a infecțiilor. (v. vale)

Riscul general de infecție la pacienții tratați cu glucocorticosteroidi este cu 50% mai mare decât la placebo. În legătură cu boala subiacentă, pacienții cu suferințe neurologice au o probabilitate mai mare de infecții vs suferințele hepatice, renale sau intestinale.

Particularități etiologice

Infecțiile sistemice recunosc ca etiologie majoră: *S. aureus*, *Enterococcus* spp, bacili gram-negativi (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Ps. aeruginosa*), *Candida* sp.

Infecțiile respiratorii superioare au drept cauză germeni întâlniți la populația generală. În granulomatoza Wegener, sinuzita non-bacteriană (întâlnită în 90% din cazuri), datorită modificărilor anatomice și perturbării drenajului, predisune la colonizare și infecții cu *S.aureus*. În sinuzitele progresive, care nu răspund la tratament cu antibiotice, trebuie suspectată o infecție fungică invazivă.

Infecțiile respiratorii joase (pneumonii, bronhopneumonii) sunt produse de agenții cauzali ai pneumoniilor comunitare (*S. pneumoniae*, *H.influenzae*), de *S. aureus*, *Legionella* spp, bacili gram-negativi (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*- la neutropenici), chlamidii, micoplasme. În imunodepresiile severe, riscul infecțiilor oportuniste este major: *P. jiroveci*, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *C.neoformans*, micobacteriozele – tipice și atipice, *Nocardia asteroides*, virusul varicella-zoster, mai rar citomegalovirus).



weboteca

Merită să citești, la adresa

www.cdc.gov

CDC. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *MMWR* 1997, 46 (No. RR-18), 1-42

National Kidney Foundation - Dialysis outcomes quality initiative. Clinical practice guidelines *Am J Kidney Dis* 1997, 30(Suppl 3), S137-S240

Pearson, M.L., Hierholzer, W.J. Jr., Garner, J.S. et al - Guideline for prevention of intravascular device-related infections: part I. Intravascular device-related infections: an overview *Am J Infect Control* 1996, 24, 262-77

CDC - Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *MMWR* 1995, 44 (No. RR-12), 1-13

CDC - Update: recommendations to prevent hepatitis B virus transmission -United States. *MMWR* 1995, 44, 574-5

CDC. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings *MMWR* 1993, 42 (No. RR-2), 1-6

(răspuns la întrebarea de la pg. 12. 16.)



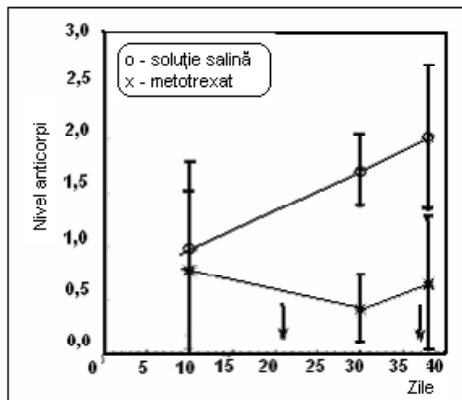
Formula de bază pentru YLL (ani de viață potențialii pierduți prin moarte prematură), pentru un caz, vârstă și sex anume este:

$YLL = N \times L$, unde:

N = nr. decese L = speranța de viață standard la vârsta decesului în ani.

Pentru estimarea YLD se aplică formula: $YLD = I \times DW \times L$, unde:

I = nr. cazurilor incidente DW = ponderea invalidității (de la 0=perfect sănătos la 1=decedat), L = durata medie a cazului până la remisie sau deces (ani)



F13.24. Metotrexatul și imunitatea: reducerea imunității specifice. Aici, experimental scăderea producției de anticorpi (atât IgM cât și IgG) după administrare de MTX la iepure, dar nu și după administrarea unei sol. saline.

Vidal, J. – Moderate immunodepression does not alter some murine behaviors *JASN* 2002, 1, 3, 43–48



F13.25. Consumatorii de droguri (CD), în special cei care folosesc calea de administrare intravenoasă (CDIV), prezintă o susceptibilitate crescută la infecții

La nivelul sistemului nervos central (meningite, encefalite) obișnuit sunt implicați: *C. neoformans*, *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, dar pot fi prezente și infecții cu *M. tuberculosis*, *Coccidioides immitis*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus* spp ș.a

Infecțiile urinare sunt dominate de bacili gram-negativi, *Enterococcus* spp, stafilococi coagulazo-negativi, *Candida* spp ș.a., iar cele osteoarticulare (artrite, osteomielite) de *S. aureus*, *H. influenzae* (preșcolar), streptococi, bacili Gram-negativi, *Candida* sp.

Glucocorticosteroizii produc leucocitoză și neutrofilie, dar formele nesegmentate și metamielocitele sunt într-un procent redus (< 6%); valori mai mari sugerează o infecție.

Aspecte terapeutice și profilactice

Nerecunoașterea unei infecții la pacienții cu boli autoimune reumatologice poate avea consecințe dezaastroase.

Tratamentul antimicrobial trebuie inițiat cât mai precoce, înainte ca rezultatele microbiologice și testele de sensibilitate să fie disponibile.

La pacienții cu boli imune, riscul de infecție crește semnificativ în cazul administrării de glucocorticoizi în doze echivalente de 20 - 40 de mg prednison/zi și pe o durată care depășește 4 - 6 săptămâni. Riscul de infecții este mai mare la pacienții care depășesc doza cumulativă de 700 mg prednison. Trecerea cât mai rapidă la un regim alternant (administrare tot la 48 de ore) cu preparate cu acțiune scurtă (prednison, prednisolon, metilprednisolon) reduce semnificativ riscul de infecție.

Deoarece pacienții imunosupresați farmacologic au o susceptibilitate crescută la tuberculoză și la reactivarea infecției, chimioprofilaxia este recomandată bolnavilor cu idr PPD >10 mm (la care s-a exclus tuberculoza activă) aflați în tratament cu glucocorticosteroizi în doze semnificative sau cu alte tratamente imunosupresive.

Este precaut ca pacienților aflați sub regimuri terapeutice combinate (glucocorticosteroizi și agenți citotoxici) zilnice să li se administreze profilactic cotrimoxazol (sau alternative, la alergici), până la schimbarea pe un regim alternant al glucocorticosteroidului.

Deși răspunsul în anticorpi poate fi diminuat la acești bolnavi, iar dovezile clare asupra beneficiului sunt limitate, vaccinarea antipneumococică și cea antigripală sunt opțiuni rezonabile pentru această categorie de bolnavi.

Este recomandată de asemenea, administrarea postexpunere (primele 96 de ore) de imunoglobuline specifice varicela-zoster la persoanele susceptibile

IX. Infecții asociate cu consumul de substanțe recreaționale

IX.I. Consumatorii de droguri

Consumatorii de droguri (CD), în special cei care folosesc calea de administrare intravenoasă (CDIV), prezintă o susceptibilitate crescută la infecții, așa cum reiese și din numărul mare de internări anuale în spitalele de pretutindeni, infecțiile fiind motivul principal.

Profil imunopatologic

Incidența înaltă a infecțiilor la CD nu poate fi explicată numai prin efectele deprimante ale drogurilor asupra sistemelor de apărare ale gazdei. CD asociază efectele devastatoare ale malnutriției, alcoolismului, infecțiilor asociate, fumatului, lipsei de igienă ș.a. Alți factori predispozanți la infecții la CDIV: dezinfectia tegumentară precară, tehnici de injectare incorectă, instrumentar și preparate nesterile (salivă, apă de la robinet), injectarea de aditivi insolubili (ex. talc) cu blocarea temporară a sistemului fagocitar mononuclear, expunerile repetate la antigene. Unele droguri interferează cu mecanismele de apărare pulmonară (depresia respirației, a reflexului de tuse, diminuarea clearance-ului secrețiilor, aspirația).

Mecanismele de apărare de primă linie sunt frecvent violate (injecții, tatuaje, piercing, plăgi post-traumatice neglijate), deschizând porți de intrare coloniștilor abundent prezenți.

Opiaceele influențează negativ imunitatea celulară la diverse niveluri, precum și funcția granulocitelor și macrofagelor (chemotactism, fagocitare, bactericidia).

La CD, numărul total de limfocite suferă variații în ambele sensuri, numărul de limfocite T helper și T supresoare este crescut, iar raportul Th/Ts este scăzut. Funcția celulelor NK este diminuată. Capacitatea de producție a radicalilor de oxigen liberi este scăzută, ca și producția de TNF-alfa și IF-gamma. Reacțiile de hipersensibilitate întârziată sunt diminuate sau lipsesc.

Tulburările de imunitate celulară (cantitative și calitative) persistă 3-4 săptămâni după suspendarea consumului de droguri.

Imunitatea umorală pare să nu fie afectată semnificativ, deși CD prezintă frecvent niveluri crescute de IgM, uneori de IgG (cu revenire la normal după întreruperea consumului sau în tratamentul de întreținere cu metadonă).

Elemente epidemiologice

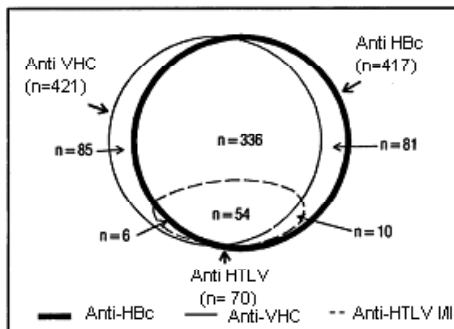
Incidența infecțiilor este variabilă, influențată de asocierile morbide, tipul și vechimea consumului de drog, prezența factorilor epidemiologic secundari, dar în ansamblu riscul de infecție este mult mai mare decât la populația generală. Unele infecții sunt într-o continuă expansiune la această categorie de populație (i.e. HIV, hepatite virale parenterale, tuberculoza, bolile cu transmitere sexuală)

Elemente etio-clinice și diagnostice

Infecțiile cutaneo-mucoase și ale țesuturilor moi, cauza cea mai frecventă de internare, sunt produse majoritar de *S. aureus* și diverse specii de streptococi, dar sporadic sunt implicați și germeni din flora bucală (*S. milleri*, *Eikenella corodens*), bacili gram-negativi (*Klebsiella*, *E.coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* sp.) și anaerobi (nu rareori în asociere cu alți microbi). Sinergia între infecția microbială și ischemia tisulară indusă de cocaină, de necroza indusă de substanța administrată, concură la apariția de ulcerații necrotice mari și pierdere importantă de țesuturi.

În fasciita necrozantă (*S. pyogenes* - 50%, *S. aureus*, streptococi alfa-hemolitici, stafilococi coagulazo-negativi, posibil anaerobi - 12%, rareori bacili gram-negativi, fungi) semnele clasice pot lipsi inițial, dar durerea și instabilitatea hemodinamică discordante cu modificările locale minore, orientează diagnosticul. Examenul CT crește acuratețea diagnosticului.

Osteomielite (prin diseminare hematogenă sau extindere prin contiguitate) este produsă în principal de *S. aureus*,



F13.26. Consumul de droguri iv se corelează cu o prevalență crescută de infecții.

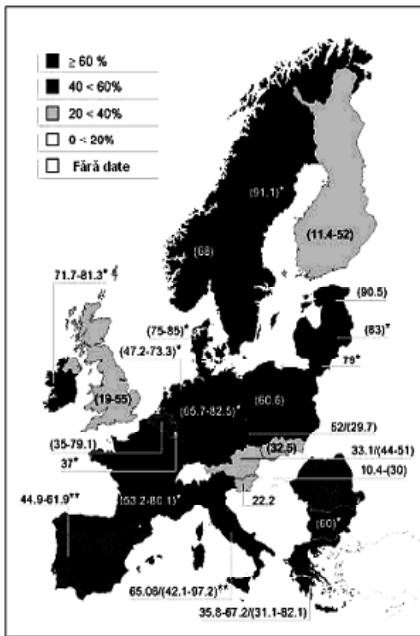
Din 585 consumatori de droguri i.v., din California, investigați serologic pentru anticorpi anti-VHB, VHC și HTLV-I/II, Zeldis et al. evidențiază că cca 70 % prezentau dublă infecție (VHB, VHC), iar 9% - triplă coinfecție (VHB, VHC, HTLV-I/II); peste 85% din subiecții infectați cu VHB sau VHC mai erau co-infecțați cu alt virus.

Prevalența markerilor serologici pentru virusurile investigate s-a corelat cu durata consumului și substanța folosită.

Diagrama Venn după Zeldis, J. B., Jain, S., Kuramoto, I.K. et al - Seroepidemiology of viral infections among intravenous drug users in northern California. *West J Med* 1992, 156(1), 30-35



F 13.27. Heroina se produce prin prelucrarea morfinei, o substanță naturală extrasă din semințele macului Asiatic. Ridică probleme suplimentare legate de transmiterea HIV, a virusurilor hepatitice parenterale ș.a., ca urmare a utilizării în comun a seringilor sau ale altor echipamente destinate administrării.



F 13.28. Prevalența infecției cu VHC la consumatorii de droguri injectabile (2002,2003; pentru Norvegia, 2004).

Cifrele din paranteze sunt date locale.

Nuanțele alb-negru indică media valorilor datelor naționale (în lipsă, datele locale).

În cifrele pentru Italia și Portugalia sunt incluși toate tipurile de consumatori de droguri.

Surse: stats05.emcdda.eu.int/en/images

streptococi grup A și grup G, dar virtual orice microorganism poate fi implicat. Sărăcia semnelor locale, lipsa febrei la cca 1/3 din pacienți, a leucocitozei, a modificărilor radiologice pot amâna diagnosticul. Puncția biopsie, cu efectuarea de frotiuri și culturi din aspirat, este necesară la orice suspiciune, și chiar în prezența hemoculturilor pozitive.

Endocardita infecțioasă (*S.aureus*, streptococii grup A, B, G, mai rar *P. aeruginosa*, *S. macescens*, *Candida* sp. non-albicans, germeni din flora orală) se produce, în circa 80% din cazuri, pe valve cardiace anterior normale, și afectează preponderent valva tricuspidă.

Semnele clasice de endocardită sunt rare; suflurile cardiace se raportează la 1/3 din bolnavi. Sunt prezente simptome și semne de suferință infecțioasă acută, severă, alături de modificări ecocardiografice, embolii pulmonare și sistemice. Hemoculturile sunt pozitive la 80 - 100% din bolnavi.

Infecțiile sinopulmonare sunt frecvente; majoritatea infecțiilor constituie episoade de pneumonie comunitară cu germeni comuni. Pe lângă *S. pneumoniae*, pneumoniile la CD mai recunosc ca etiologie anaerobi din flora orală, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *P. jiroveci*.

Tuberculoza pulmonară este o problemă majoră, mai ales la CD HIV pozitivi.

Abcesele splenice, unice sau multiple, sunt complicații majore, având ca etiologie stafilococi și streptococi, bacili gram-negativi, anaerobi orali (*Fusobacterium* sp.). Izolarea prin hemocultură a unui agent patogen nu garantează etiologia abcesului.

Infecțiile sistemului nervos, locale sau secundare unui proces infecțios la distanță (endocardită, în primul rând), includ abcese cerebrale și intramedulare, encefalite, empieme subdurale, cu etiologii variate: germeni piogeni, *Nocardia*, *Aspergillus* sp, *M. tuberculosis*.

Hepatitele virale, în primul rând cele parenterale, au o incidență crescută în rândul CD (ex, jumătate dintre CDIV prezintă markeri de infecție cu VHB, actuală sau trecută; iar 80% din purtătorii de Ag HBs prezintă anti-VHD).

În numeroase comunități de CDIV, se înregistrează o re-emergență a bolilor cu transmitere sexuală, ca și a tetanosului și botulismului.

Asocierea drogurilor cu infecția HIV/SIDA este binecunoscută (încă de perioada de început, între cei "4H" s-au numărat și heroinomanii). Se apreciază că cca. 25% din infecțiile cu HIV la adult sunt legate de injectarea de droguri (dar în unele zone, cum ar fi fostele țări din URSS, aceasta este calea majoră de infectare).

Aspecte speciale

La CDIV, febra poate fi cauzată de administrarea drogului, de toxinele sau impuritățile conținute în structura substanței halucinogene

CD tind să aibă concomitent determinări infecțioase multiple cu germeni diferiți

Secundar consumului de droguri și excesului de complexe imune pot apare inflamații la nivelul articulațiilor mici, mimând poliartrita reumatoidă.

Supradoza de heroină poate produce edem pulmonar,

uni- sau bilateral, febră și leucocitoză.

Drogurile sau aditivii (ex. talc) pot induce modificări ale imaginii radiografice pulmonare (noduli, opacifieri liniare).

Convulsiile, edemul cerebral, parkinsonismul, demența la un CD pot fi de etiologie neinfecțioasă, dar și infecțioasă.

IX.II. Consumatorii abuzivi de alcool

Persoanele care abuzează de alcool (i.e. minim 60 gr/zi, cf SMMD), dar chiar și cele cu un consum acut moderat, prezintă o susceptibilitate crescută la infecții prin afectarea deopotrivă a apărării nespecifice și adaptative, alcoolul fiind o substanță imunosupresivă.

Profil imunopatologic

În intoxicația acută cu alcool, migrarea PMN (dar nu și alte funcții) la locul infecției este inhibată; clearance-ul microbial pulmonar este redus, reflexul de tuse este diminuat/abolit, astfel că riscul de pneumonie de aspirație este crescut.

În alcoolismul cronic, imunitatea de primă linie este afectată: depresia reflexului de tuse, închiderea imperfectă a glotei, la care se adaugă colonizarea căilor respiratorii superioare cu bacili gram negativi. Sunt afectate, de asemenea, imunitatea umorală și celulară specifică.

Există tulburări de maturare a precursorilor polimorfonuclearelor (răspuns cu neutropenie în infecții acute - defect reversibil la suspendarea alcoolului). Macrofagele sunt profund alterate.

Imunitatea mediată celular este alterată prin schimbarea balanței relative dintre profilurile răspunsului citokinic Th1 versus Th2. Funcția celulelor NK este alterată. Reacțiile de hipersensibilitate tardivă sunt deprimare în alcoolismul sever

Malnutriția și suferințele hepatice cronice asociate cu alcoolismul cronic sunt co-factori în alterarea imunității mediate celular.

La alcoolicii, depresia imunității celulare anterioară intervențiilor chirurgicale contribuie post-operator la un răspuns inadecvat în limfocite citotoxice și, implicit, la creșterea riscului de infecții.

Alcoolicii cronici prezintă niveluri crescute de imunoglobuline (legat de inducția preferențială a răspunsului imun Th2), dar răspunsul la imunizări cu antigene noi sau rapeluri este slab.

Elemente epidemiologice

Rata internărilor pentru infecții respiratorii (pneumonia bacteriană, abcesul pulmonar, empiemul cu anaerobi), ca și cea a deceselor/episod infecțios, este de 3-7 ori mai mare decât la non-alcoolici.

În zonele industrializate, rata tuberculozei la alcoolici este de 10 ori mai mare decât la non-alcoolici, iar recăderile de 10-20 de ori.

Aspecte etio- clinice și diagnostice

Pneumoniile recunosc frecvent ca etiologie *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Legionella* sp. Etiologia pneumoniilor de aspirație este dominată de bacteriile anaerobe din flora orofaringiană (peptostreptococi, fusobacterii, *Prevotella*), cu atât mai bogată cu cât alcoolicii cronici prezintă frecvent suferințe periodontale. Dată fiind colonizarea orofaringiană cu bacili gram-negativi, la alcoolicii pneumoniile cu *K. pneumoniae*, *Enterobacteri* sp sunt mai frecvente decât



Del Giudice, P. - Cutaneous Complications of Intravenous Drug Abuse Br J Dermatol 2004, 150(1), 1-10 (www.medscape.com/)

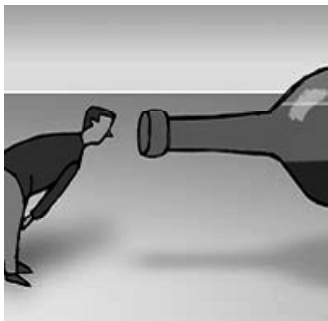
Pakfetrat, M.- Differential Diagnosis of Fever in Intravenous Drug Abusers Shiraz E-Medical Journal 2001, 2,1 (pearl.sums.ac.ir/semj/vol2/jan2001/current.htm)

United Nations Office on Drugs and Crime - World Drug Report 2006, (www.unodc.org/unodc/en/world_drug_report.html)

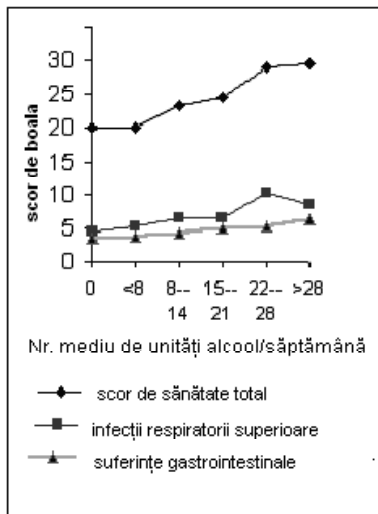
Warner, R.M., Srinivasan, J.R. - Protean manifestations of intravenous drug use *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.*, 2004, 137-140 (www.rcsed.ac.uk/journal/svol2_3/2030002.html)



F13.29. Alcoolul consumat abuziv, fiind o substanță imunosupresivă, duce la o susceptibilitate crescută la infecții prin afectarea deopotrivă a apărării nespecifice și adaptative. La care se adaugă efectele co-morbidităților ...



Mai beau și studenții, nu-i așa?



F 13.30. Un studiu pe un lot de 1115 studenți americani a evidențiat existența unei corelații, statistic semnificativă, între nr. de unități de alcool consumate într-o săptămână și problemele de sănătate, între care și creșterea numărului de infecții respiratorii superioare la cei cu > 22 unități vs cei cu < 7 unități consumate.

Engs, R. C., Aldo-Benson, M. - The Association of Alcohol Consumption with Self-Reported Illness *Psychological Reports* 1995, 76, 727-736

la restul populației. Evoluția este prelungită, rezoluția lentă, iar complicațiile frecvente.

În tuberculoza pulmonară, cca 20% din bolnavi prezintă reacții fals pozitive la PPD la prima testare, iar la cca 18% modificările radiologice sunt localizate în câmpii pulmonari inferiori. Frecvența infecțiilor cu micobacterii rezistente la tuberculostatice este în creștere.

La alcoolici, *E. coli* este prima cauză de bacteriemie, peritonită spontană și a doua cauză de endocardită (după pneumococ).

Asocierea virusurilor hepatice (B, D sau C) cu alcoolismul exercită un efect distructiv sumativ asupra hepatocitelor și grăbește progresia clinică spre stadiile finale ale bolii hepatice.

Pneumonia comunitară cu bacili gram negativi trebuie avută în vedere la alcoolici.

Examenul de spută (frotiu colorat) este recomandat pentru orientarea tratamentului empiric al infecțiilor respiratorii joase.

Aspecte speciale

Complianța la tratament a consumatorilor cronici de droguri recreționale este deficitară, consilierea susținută și tratamentele strict supravegheate pot contribui la ameliorarea aderenței.

Vaccinarea antipneumococică este recomandată persoanelor alcoolice, dar răspunsul imun poate fi inadecvat. Același lucru este valabil pentru vaccinarea antihepatită B.



- Sintagma persoane cu apărare deficitară

se referă, în sens larg, la pacienții cu variate condiții fiziologice sau patologice, care au ca numitor comun o modificare cu semn negativ, de amploare și gravitate variabilă, a mecanismelor de apărare, înnăscute, nespecifice și/sau adaptative.

- Immunodeficiențele primare au o incidență reală greu de apreciat; majoritatea se exprimă în perioada de sugar și copil mic, cu excepția hipogamaglobulinemiei variabile comune, neutropeniei ciclice și a deficitelor de complement, care se manifestă clinic mai târziu.

- În ultimele trei decenii s-a produs o creștere și diversificare extraordinară a gazdelor cu apărare compromisă secundar, legat de progresele remarcabile în chimioterapia cancerului, în transplantologie, în tratamentul bolilor imune, dar și de prelungirea duratei medii de viață, a schimbărilor comportamentale, a filozofiei și a stilurilor de viață.

- Deficitele de apărare secundare se pot clasifica în: a) deficite de apărare severe non-HIV, care apar în condiții foarte diverse, ca leucemii, limfoame, terapie citotoxică, radioterapie etc.; b) deficite de apărare variabile comune/ deficite de apărare limitate - apar în contextul unor suferințe care produc alterări reduse sau a unor condiții imunocompromiștoare limitate care predispun la un risc crescut de infecții (ex. asplenia/hiposplenia,

diabetul zaharat, ciroza alcoolică etc); c) deficite de apărare prin infecția HIV/SIDA

- Asocierea dintre alterările secundare ale diverselor mecanisme de apărare naturale ale gazdei și anumite tipuri de infecții este bine dovedită.

-Spectrul microbilor responsabili de infecții asociate deficitelor de apărare secundară este deosebit de larg, virtual orice microb putând fi, la un moment dat, agentul etiologic al unei infecții pe fondul unei imunopresii serioase.

Microorganismul cel mai probabil implicat poate fi previzionat pe baza tipului (singular sau complex), a gradului și a duratei deficitului de apărare.

-Tratamentul antimicrobian empiric al unei infecții la acești pacienți este justificat și eficient prin prisma raportului cost-eficiență, dar alegerea medicației adecvate presupune cunoștințe solide în problema infecțiilor la această categorie specială de pacienți.

În obținerea succesului colaborarea interdisciplinară (oncolog, infecționist, epidemiolog, microbiolog, imunolog, chirurg, alți specialiști, individualizat de la caz la caz) este esențială.

- Profilaxia infecțiilor presupune aplicarea regulilor generale de prevenire a infecțiilor și măsuri speciale (ex. supresarea/reducerea florei endogene, antibiotico- și/sau imunoprofilaxie).

Deși atractivă și justificată teoretic, cu multe rezultate pozitive, profilaxia continuă totuși să constituie un câmp larg de dezbateri și controverse la unele categorii de deficite de apărare, primare și secundare.

- Infecțiile la gazde cu deficite de apărare, până nu de mult apanajul exclusiv al centrelor academice, au devenit o realitate și o preocupare cotidiană, comună pentru medicii generaliști, pentru clinicieni, dar și pentru cercetătorii în domeniul științelor medicale.



(Răspuns la întrebarea de la pg 13.14)

1. Rinichi de 80 de ani
2. Pielonefrită ușoară sechelară unei suferințe prostatice rezolvate
3. Diaree infecțioasă cu sindrom de deshidratare 5-8%



Insuficiență renală acută



Szabo, G - Consequences of alcohol consumption on host defence *Alcohol* 1999, 34(6), 830-41

(alcalc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/34/6/830)

Goral, J., Choudhry, M.A., Kovacs, E.J. - Acute ethanol exposure inhibits macrophage IL-6 production: role of p38 and ERK1/2 MAPK *J Leukoc Biol.* 2004, 75(3), 553-9(www.jleukbio.org/cgi/content/full/75/3/553)

Saeed, R.W., Varma, S., Peng, T. et al- Ethanol blocks leukocyte recruitment and endothelial cell activation in vivo and in vitro *J Immunol.* 2004, 15, 173(10), 6376-83 (www.jimmunol.org/cgi/content/full/173/10/6376)

Happel, K.I., Nelson, S.-Alcohol, immunosuppression, and the lung *Proc Am Thorac Soc* 2005, 2(5), 428-32 (pats.atsjournals.org/cgi/content/full/2/5/428)

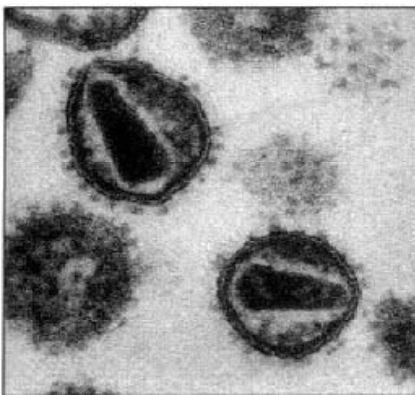


La nivel Planetar:

- ⌚ La fiecare 6 secunde se produce o nouă infecție cu HIV
- ⌚ La fiecare 10 secunde, o persoană moare prin SIDA

Situația infecției cu HIV o găsești în timp real la:
www.unfpa.org/aids_clock/

F 13.31 Virusul imunodeficienței umane - se observă proiecțiile externe și miezul viral. (ME, CDC)



Infecția cu virusul imunodeficienței umane



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să prezinte caracteristicile epidemiologice ale infecției HIV/SIDA la începutul secolului XXI;
- să explice etiopatogenia infecției cu HIV și corelația acesteia cu evoluția și principiile terapeutice;
- să expună modificările imunologice în infecția HIV/SIDA și implicațiile acestora în diagnosticul, clasificarea și monitorizarea evoluției și tratamentului antiviral;
- să prezinte metodele de diagnostic a infecției HIV/SIDA și indicațiile lor în funcție de vârstă și stadiul infecției.
- să explice Clasificarea clinico-imunologică a infecției cu HIV la adult CDC 1993 și corelația categoriilor cu prognosticul, evoluția și tratamentul;
- să aibă abilitatea de a încadra clinico-imunologic un caz de infecție cu HIV la adult;
- să definească particularitățile epidemiologice, diagnostice, clinico-evolutive și terapeutice ale infecției cu HIV la copil și femeie;
- să argumenteze necesitatea abordării holistice a cazurilor de infecție HIV/SIDA și să explice paradigma terapeutică actuală, strategia HAART și clasele de anti-retrovirale;
- să inventarieze principalele infecții și neoplazii oportuniste din SIDA și măsurile profilactice;
- să cunoască posibilitățile de prevenire a infecției cu HIV și de control a pandemiei.

Virusul imunodeficienței umane (HIV) produce o infecție cronică, progresivă și practic ireversibilă, cu alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei, instalarea *sindromului de imunodeficiență dobândită* (SIDA) cu apariția infecțiilor oportuniste și/ sau a proceselor maligne și cu atingeri, în grade diferite, a sistemului nervos, cu evoluție invariabilă spre deces.

Etiologie

HIV face parte din familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*, genul *Lentivirus*. Se cunosc două tipuri de lentivirusuri: HIV-1 și HIV-2, deosebite între ele prin origine, particularități structurale, epidemiologice și clinico-evolutive, dar cu structură și ciclul de viață similare.

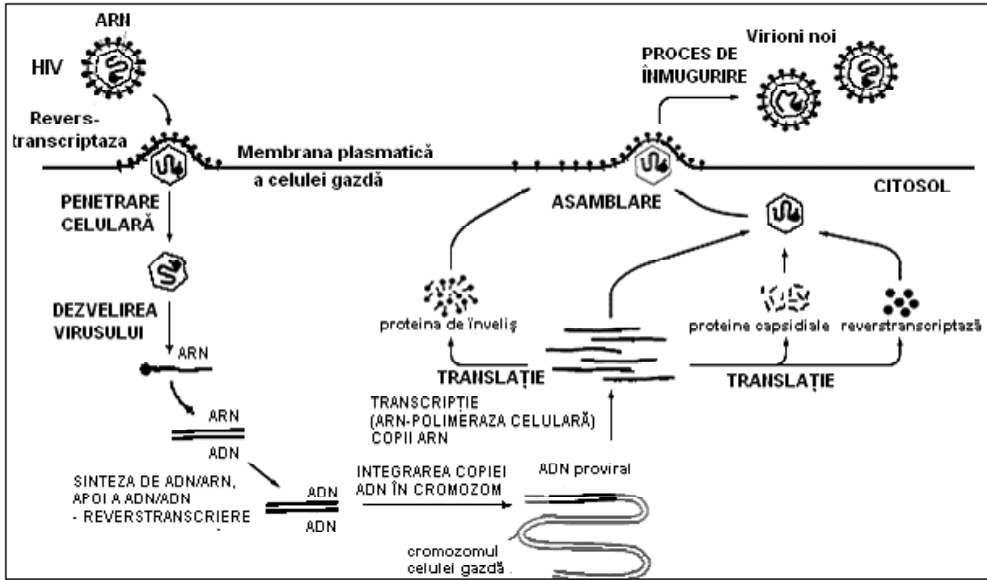
Virionul are formă sferică cu proiecții exterioare (F 13.31). *Invelișul extern* este format dintr-un dublu strat lipidic (derivat din celula gazdă) așezat pe o matrice reprezentată de **proteina MA** (p17). Proiecțiile externe sunt formate din **proteina SU** (gp 120) și **proteina TM** (gp41). *Miezul virusului* conține **proteina CA** (p24, marker al replicării virale), **proteina NC** (p9), **echipamentul enzimatic propriu** (revers-transcriptaza, proteaza, integraza) și **genomul** format din molecule de ARN. Genomul ARN conține nouă gene, fiecare codificând câte o proteină.

Trei dintre proteine (codificate de genele **Gag**, **Env** și **Pol**)

acționează ca precursori și sunt procesate în fragmente funcționale mai mici. Gag și Env sunt *proteine structurale*, iar proteina Pol are funcții *enzimatice*. Dintre celelalte șase proteine, doar *vpr* este prezentă în particulele virale, restul (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*) sunt regăsite numai în celula gazdă infectată.

Ciclu de viață viral (F13.32) se desfășoară în mai multe etape: inițial, are loc atașarea și penetrarea (grație receptorului celular - molecula CD4, dar și a co-receptorilor) în interiorul celei gazdă (limfocite, dendroglia, monocite ș.a.), unde ARN-ul viral este recopiat, grație reverstranscriptazei, în ADN și integrat în genomul celei (ADN proviral). În urma unor

F13.32. Ciclu replicativ al virusului imunodeficienței umane (HIV)



procese de activare, cu copiere în ARN mesager, translare în proteine virale și asamblare, se formează noi virioni, care părăsesc prin înmugurire celula gazdă, care se distruge, și se îndreaptă spre noi ținte.

● **Atașarea și penetrarea** în interiorul celei gazdă: receptorul celular pentru HIV este molecula CD4, prezentă pe limfocite, monocite, dendroglia, celulele microgliale ș.a. Pe lângă receptor, HIV mai utilizează și unii *co-receptori*, precum CCR5, necesar pentru pătrunderea HIV în macrofage (tulpini M-tropice, implicate în transmiterea sexuală) și CXCR4, necesar pentru pătrunderea unor tulpini în celulele T (tulpini T-tropice).

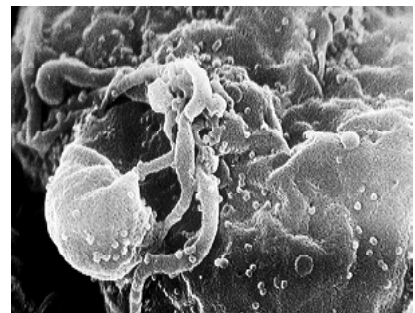
● **Reverstranscrierea:** în celulă, prin intervenția *reverstranscriptazei* virale (RT-RNaza, p65/55) genomul ARN m.c. este copiat în ADN.

● **Integrarea:** noul ADN viral migrează în nucleul celei gazdă, unde, prin acțiunea *integrazei* virale, este transcris în cromozomul acesteia. Genomul viral integrat este cunoscut ca *provirus*, și odată devenit parte a cromozomului gazdă va fi duplicat cu genomul celei de fiecare dată când aceasta se divide.

● **Transcripția și translația:** celula gazdă transcrie ADN-ul proviral în ARN mesager. După prelucrarea intranucleară, mARN-ul este transportat în citoplasmă și tradus în proteine virale.

● **Asamblarea și înmugurirea:** proteaza clivează proteinele Env, Gag și Pol în componente funcționale. Particulele virale înmuguresc la suprafața celei gazdă fiind apoi eliberate în exterior, unde se vor atașa de noi celule țintă.

F 13.33. Înmugurirea noilor virioni HIV în limfocite de cultură; multiplele microexcreșcențe rotunde la suprafața limfocitului reprezintă locurile de asamblare și înmugurire a HIV (ME, CDC)



Virusul își modifică extrem de frecvent compoziția genetică (în primul rând datorită infidelității reverscopierii) cu apariția de *cvasispecii*, fenomen care îi va permite să se sustragă supravegherii imunologice a gazdei, dar și să-și crească virulența.

Există tulpini care se replică rapid și la titru înalt, cu formarea de sinciții de celule T și cu un tropism tisular larg. În contrast, există și tulpini cu o rată replicativă redusă și lentă, la titruri joase (se întâlnesc mai ales la persoanele cu infecție asimptomatică). Există, de asemenea, tulpini *inductoare* (IS) și *tulpini neinductoare de sinciții* (NIS). Tulpinile cu replicare rapidă la titru înalt, ca și tulpinile SI se izolează mai frecvent la bolnavii cu SIDA.

HIV este relativ fragil în mediul extern. În atmosfera camerei, virusul poate supraviețui câteva zile. Este sensibil la acțiunea multor substanțe dezinfectante uzuale, ușor accesibile: hipocloritul de sodiu 0,1%, cloramina, alcoolul etilic 50-70%, derivații de fenol, apa oxigenată, sărurile de amoniu cuaternar, iodoforii, glutaraldehida.

S-au dovedit ineficiente: formolul 0,1%, radiațiile gamma și ultraviolete, chiar în doze mari.

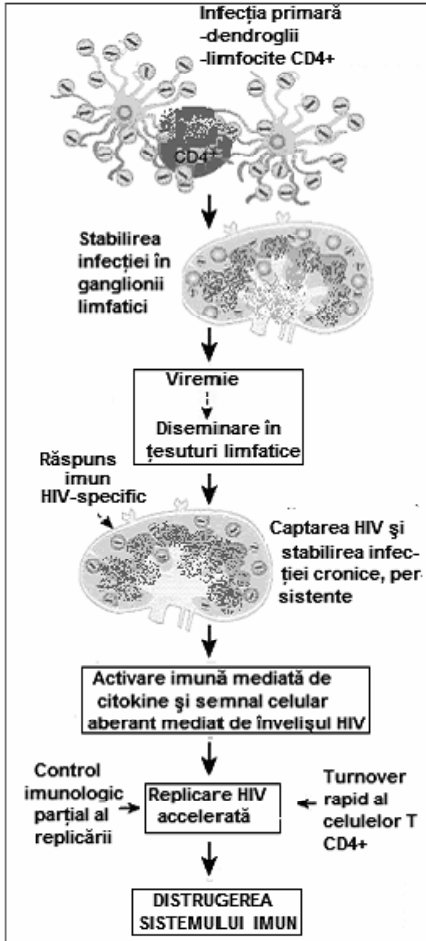
Patogenie și imunopatologie

Din populația virală heterogenă a sursei se transmite un grup relativ îngust de virusuri, cu tropism particular pentru macrofage (*tulpini M-tropice*). Celulele sensibile la infecție sunt, în principal, cele care exprimă la suprafață receptori CD4 și coreceptori: subsetul de limfocite T CD4+ helper (Th sau limfocite ajutătoare), monocite/macrofage, celulele dendritice, microgliile cerebrale ș.a. După pătrunderea în organismul gazdei, HIV infectează celulele dendritice din epiteliul mucoasei (celulele Langerhans), cu rol de transportori virali de la locul de inoculare la țesuturile limfoide (splină, ganglioni limfatici) și de diseminare secundară în toate organele solide. (F12.34.)

Celulele Langerhans posedă *CCR5*, co-receptorul pentru tulpinile M-tropice (dar nu și coreceptorul *CXCR4* pentru tulpinile T-tropice) și pot captura HIV și prin mecanisme independente de CD4 și coreceptori. Pe de altă parte, proteinele *env* ale HIV-1 M-tropice au capacitatea de a media un semnal activator pentru celulele T CD4+ și de a recruta aceste celule prin chemotaxie.

Recrutarea și diseminarea rapidă a unui număr mare de limfocite T CD4+ se produc anterior apariției unui răspuns imunologic HIV-specific eficient. În fazele inițiale ale infecției cu HIV, ganglionii limfatici conțin cantități mult mai mari de HIV, comparativ cu celulele mononucleare circulante. Localizarea principală a HIV în celulele foliculare dendritice din centrul germinativ permite transmiterea HIV la celulele limfoide ganglionare vecine, având drept consecință o activare generalizată cronică a celulelor imunitare. Prin acest proces, infecția cu HIV este stabilită solid în structurile limfoide, unde multiplicarea virală continuă la rate înalte. În următoarele săptămâni de la momentul infectant, în plasmă se detectează ARN-HIV, apoi antigenele virale și particule virale infecțioase, evenimente care premerg apariția răspunsului imun celular și producția de anticorpi anti-HIV.

Încă de la primele cicluri evolutive, HIV va ocupa în organism o serie de « poziții strategice », cum ar sistemul nervos, organele genitale, ocular sau unele celule (adevărate « sanctuare de virus »), unde rămâne tăcut, ascuns și ferit de acțiunea mecanismelor de



F13.34. Patogenia infecției cu HIV. (după Katie Ris, *Nature Medicine*, 1993) În organism, HIV este transportat de celulele dendritice la celulele T CD4+ din ganglionii limfatici, unde se replică rapid și produce o viremie masivă. Se stabilește o infecție cronică, persistentă în țesuturile limfoide. Turnoverul rapid al celulelor CD4 sfârșește prin distrucția lor și prăbușirea imunității

apărare ale gazdei și a medicației antiretro- virale, dar de unde se poate reactiva și regenera susținut infecția sistemică.

În etapele timpurie și medie ale infecției cu HIV, virusul se multiplică activ în ganglionii limfatici, încărcătura virală a acestora o depășește cu mult pe cea circulantă. Urmare a răspunsului imun celular T CD8+, după 2-4 luni, nivelul încărcăturii virale plasmatică scade de 10 - 100 de ori, ajunge la valori joase, relativ stabile timp de luni/ani de zile, ("set point", punct de echilibru, stabil), iar mărimea acestui nivel este predictivă pentru rata progresiei infecției.

După declinul viremiei (la cca 6-12 săptămâni de la infectare), apar anticorpi neutralizanți, dar fără mari sorți de izbândă deoarece HIV își modifică rapid proteina de înveliș scăpând de acțiunea răspunsului umoral. Celulele T CD8+ citotoxice pot distruge celulele infectate cu virus, dar nu și pe cele infectate latent,

T 13.17. Consecințe imunopatologice ale infecției cu HIV

Componenta imună afectată	Consecințe clinice	Modificări de laborator
Celule T	<ul style="list-style-type: none"> Alterarea pînă la dispariție a hipersensibilității de tip întârziat Infecții oportuniste Infecții virale cronice active 	<ul style="list-style-type: none"> Limfopenie Scăderea selectivă a celulelor T CD4+ Scăderea raportului celulelor CD4/CD8 Alterarea răspunsului la mitogene/antigene Alterarea răspunsului la alle antigene Alterarea producției unor citokine (IL-2, γ-IF) Alterarea citotoxicității celulelor T
Celule B	<ul style="list-style-type: none"> Hipergamma globulinemie Alterarea răspunsului (primar și secundar) în anticorpi 	<ul style="list-style-type: none"> Nr. crescut de celule B circulante secretoare spontan de Ig (IgG, IgA și, la copil, Ig M) Complexe imune circulante
Macrofage, monocite	<ul style="list-style-type: none"> Alterarea hipersensibilității de tip întârziat Infecții oportuniste 	<ul style="list-style-type: none"> Alterarea clearanceului splenic (eritrocite acoperite cu anticorpi) Nivel crescut de TNF
Celule natural ucigăse (NK)	<ul style="list-style-type: none"> Infecții cronice cu hepes-virusuri Malignități 	<ul style="list-style-type: none"> Alterarea citotoxicității limfocitelor granulare mari

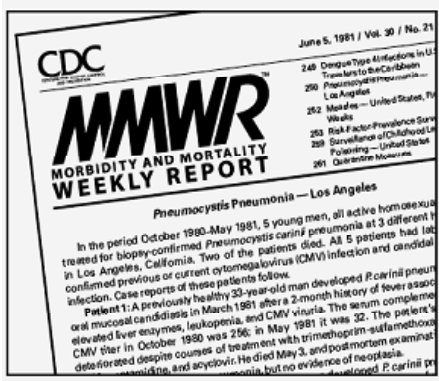
care vor supraviețui supravegherii imune. De asemenea, în primele săptămâni de infecție, se distruge celulele T CD4+ cu memorie, ceea ce contribuie la evoluția și progresia infecției.

Turnoverul marcat al limfocitelor T CD4+ reușește să mențină – ani de zile, chiar! - o anumită stare de echilibru între distrugere și producție, dar - caracteristic - cu timpul, nivelul scade de la valorile normale la 200-300 celule/mm³ (imuno-depresia progresaază).

În stadiul tardiv al infecției cu HIV, rețeaua celulelor dendritice, foliculare se dezorganizează, captarea virusului slăbește, și cantități mari de HIV se revarsă în circulație.

Concomitent cu scăderea numărului de limfocite T CD4+, crește încărcătura virală plasmatică (HIV-ARN), ca și numărul mononuclearelor din sângele periferic conținând provirus. Ca urmare a conflictului imunologic, se ajunge în final la prăbușirea ganglionilor limfatici și a mecanismelor de apărare, care se asociază cu debutul infecțiilor oportuniste și cu apariția bolilor maligne.

Stabilirea rezorului latent de virus încă de la începutul infecției, deosebește HIV/SIDA de alte infecții virale și contravine paradigmei clasice a vaccinurilor, în care prevenirea infecției clinice relevante duce în final la eradicarea microbului chiar dacă s-au produs primele cicluri de replicare a microorganismului.



F13.35. Actul de naștere al pandemiei HIV. În MMWR, din 5 iunie, 1981, se raportează 5 cazuri de pneumonie cu *P. carinii* (astăzi *P. jirovecii*), la Los Angeles, la bărbați tineri, anterior sănătoși, prezentând concomitent infecții cu citomegalovirus și *Candida* sp, precum și marcate modificări ale sistemului imun.

Răspunsul imun al gazdei

Răspunsul umoral: apariția anticorpilor neutralizanți este dovedită, ca și intervenția lor în controlul parțial al viremiei, dar rolul lor exact nu este cunoscut complet (bolnavii cu SIDA prezintă niveluri mari de anticorpi neutralizanți!). Răspunsul imun umoral poate avea însă și unele efecte deleterii.

Răspunsul celular - răspunsul imun mediat celular poate controla replicarea virală după infecția acută, iar la unii bolnavi acest răspuns celular rămâne intens chiar în stadiile târzii ale infecției. Același răspuns imun celular poate, însă, interveni în distrucția autoimună a celulelor CD4+.

Depleția celulelor CD4+ se realizează prin mecanisme diverse, acționând probabil asociat:

Efect citopatic al HIV:

- formarea de sinciții, dovedită *in vitro*;
- efecte citopatice ale proteinelor virale.

Depleție mediată imunologic: după infectarea celulelor T CD4+, sistemul imun identifică și distruge aceste celule; gp120 liberă se poate fixa pe receptorii CD4 ai celulelor neinfectate, care vor fi eliminate prin intervenția sistemului imunitar.

Moartea programată a celulei (apoptoză): interacțiunea dintre gp120 și molecula de CD4 declanșează apoptoză prin producerea unui semnal inadecvat pentru celulă.

Intervenția superantigenelor - un superantigen codificat de HIV ar induce activarea unui număr crescut de celulele T; în condițiile suprimării stimulării, aceste celule activate inadecvat suferă procesul de apoptoză.

Alterarea semnalului: HIV sau numai gp 120, prin formarea unor complexe intracelulare cu CD4, cuplată cu intervenția tirozinkinazei, pot inhiba primele etape ale activării celulelor T.

Numărul persoanelor infectate cu HIV în viață	Total	39,5 milioane (34,1-47,1)
	Adulți	37,2 milioane (32,144,5)
	Femei	17,7 milioane (15,120,9)
	Copii <15 ani	2,3 milioane (1,7-3,5)
Cazuri noi (2006)	Total	4,3 milioane (3,6-6,6)
	Adulți	3,8 milioane (3,25,7)
	Copii <15 ani	0,53 milioane (0,41-0,66)
	Decese (2006)	Total
	Adulți	2,6 milioane (2,23,0)
	Copii <15 ani	0,38 milioane (0,29-0,5)

T 13.18. Pandemia HIV/SIDA – decembrie 2006 (OMS)

Intervenția subseturilor T helper (Th1/Th2 switching): celulele T CD4+ (helper) se împart în funcție de citokinele produse în: **celule Th tip 1**, care secretă gamma-IFN și IL-2, intervenind în răspunsul imun mediat celular, și **celule Th tip 2**, care secretă IL-4, IL-5 și IL-10 și intervin primar în răspunsul imun umoral. Cele două sisteme au calitatea de a se controla (inhiba) reciproc. HIV perturbă interacțiunea dintre sisteme, inducând o *secreție aberantă de citokine*, care ar putea produce depleția celulelor sau erogația celulelor Th1.

Consecințele infecției asupra diverselor componente imune ale gazdei sunt numeroase și se reflectă în variate condiții clinice (T 13.17).

Epidemiologie

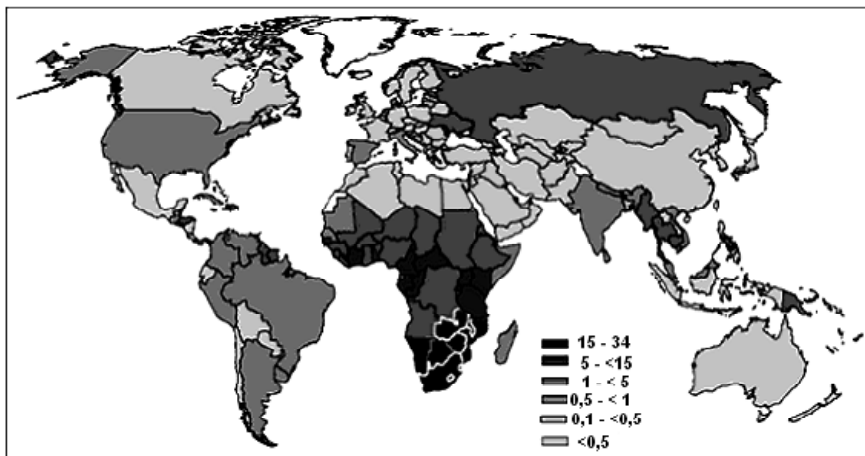
Infecția cu HIV în lume

Conform estimărilor UNAIDS, la sfârșitul anului 2006, pandemia HIV/SIDA atinsese un nivel impresionant: 40,3 milioane persoane infectate cu HIV (PIH), dintre care 4,3 milioane [3,3-6,6 milioane] au fost reprezentate de cazuri nou depistate în 2005 (T 13.18).

De la începutul pandemiei până în 2006, s-au înregistrat cca 20 milioane decese SIDA-asociate.

Numărul PIH a crescut în toate regiunile Globului. În estul Asiei, numărul acestora a crescut cu aproape 50% între 2002 și

F 13.36. Procentul estimat de populație în vârstă de 15 – 49 de ani infectat cu HIV în viață, la nivel mondial, 2005



2004, creștere atribuită în principal extinderii epidemiei în China. În Europa de Est și Asia Centrală, în 2004 erau cu 40% mai multe PIH decât în 2002, cote alarmante înregistrându-se în Ucraina și Federația Rusă. Africa sub-Sahariană rămâne regiunea cea mai afectată din lume: 25,4 milioane [23,4 - 28,4 milioane] în 2004, față de 24,4 milioane [22,5-27,3 milioane] în 2002; aici trăiesc cca 2/3 (64%) din totalul PIH și mai mult de 3/4 (76%) din totalul femeilor infectate cu HIV.

Epidemia din Africa sub-Sahariană pare stabilizată, cu o prevalență medie a infecției cu HIV de aproximativ 7,4%; de fapt, această aparentă stabilizare rezultă din faptul că există anual un număr aproximativ egal de cazuri noi și de decese, în această regiune înregistrându-se o treime din totalul mondial de decese SIDA-asociate. În multe regiuni ale lumii, numărul femeilor infectate cu HIV este în creștere, ajungând până la 57% în Africa sub-Sahariană.

Numărul orfanilor în urma decesului mamei prin infecție cu HIV este în continuă creștere, atingând în prezent, în unele țări africane 8% din totalul populației cu vârsta < 15 ani, procent estimat a crește în următorii 10 – 15 ani la 20%.

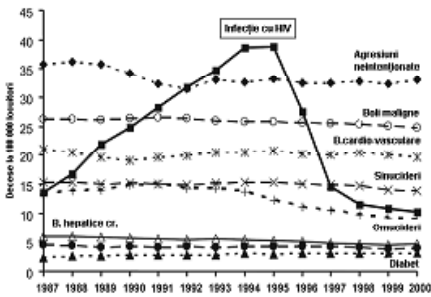
Dinamica infecției cu HIV în România

În România, primul caz de SIDA la adult a fost raportat în 1985, iar la copil în 1989, investigațiile sistematice începând după anul 1990.

La 30.06.2006, conform raportărilor oficiale, se aflau în viață 11 828 PIH, din care 7 444 în evidență activă (pacienți care se prezintă cel puțin de două ori pe an la control clinicobiologic) și 6 578 pacienți cu tratament antiretroviral. Cele mai

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)
2006 report on the global AIDS epidemic Geneva,
Switzerland, UNAIDS, 2006 www.unaids.org/en/hiv_data/2006globalreport/default.asp





F13.37. Rata deceselor la 100 000 de locuitori pe cauze principale, persoane de 25-44 ani, SUA, 1987-2000.

Dacă în anii 1994-1995, infecția HIV/SIDA ajunsese cea mai importantă cauză de deces, după introducerea și generalizarea HAART a coborât în poziție a V-a.

(National Center for Health Statistics National Vital Statistics System).



2006 Report on the global AIDS epidemic, UNAIDS, May 2006, accesibil la www.unaids.org

multe cazuri aflate în evidență (80%-85%) sunt adolescenți, pacienți infectați în perioada 1987-1990 pe cale parenterală; dacă începând din 1995 acest fenomen este sub control, în ultimii ani se înregistrează creșterea numărului de cazuri la adulți, cu transmitere sexuală. Deși numărul cazurilor de infecție cu HIV la consumatorii de droguri i.v. este redus în prezent, se prefigurează un trend crescător în următorii ani.

Procesul epidemiologic

Sursa de infecție este reprezentată de persoanele infectate cu HIV, indiferent de stadiul sau expresia clinică a infecției. **O persoană odată infectată cu HIV, rămâne infectantă (i.e. sursă potențială de infecție) până la moarte.**

Căi și modalități de transmitere - Deși virusul a fost izolat din numeroase lichide, secreții și țesuturi ale persoanelor infectate, în transmitere sunt implicate practic numai **sângele, sperma și secrețiile vaginale.**

HIV se transmite pe trei căi majore:

a) Pe cale sexuală, prin intermediul mucoasei genitale, rectale sau bucale; la nivel mondial, cea mai mare parte a cazurilor de infecție HIV/SIDA (70-85%) se realizează astfel.

Riscul de transmitere a infecției cu HIV în cursul unui singur raport vaginal cu un partener HIV(+) este estimat la 0,1% și poate ajunge la 10-30% în cazul conviețuirii sexuale timp de mai mulți ani. În studii efectuate pe cupluri discordante (i.e. unul din parteneri HIV seropozitiv), riscul mediu de transmitere bărbat-femeie a fost de 23,4% vs. 12,1% în cazul transmiterii femeie-bărbat. Mucoasa rectală, prin epitelul unistratificat, este cea mai susceptibilă la infecție; riscul de transmitere a infecției cu HIV în cursul unui raport sexual anal pasiv cu un partener HIV(+) este de 0,5-3% și de 0,01-0,18% în timpul unui raport anal activ.

Căile de transmitere a HIV

- contacte sexuale cu schimb de fluide organice (sperma, lichidul vaginal)
- contact sexual penetrant (homo- sau heterosexuel)
- sex oral (risc mai redus)
- parenteral
- transfuzii de sânge și derivate de sânge
- folosirea în comun de instrumentar medico-chirurgical înțepător-tăietor contaminat
- transplant de organe
- însămânțare artificială
- vertical
- de la mamă la produsul de concepție *in utero*, la naștere
- prin lapte matern

Factorii care pot amplifica riscul transmiterii sexuale:

- infecțiozitatea sursei HIV(+): riscul de transmitere este mai mare dacă încărcătura virală plasmatică este crescută, ag p24 este prezent, CD4 < 200 cel/mm³ sau partenerul sursă este în stadiul retroviral acut;

- prezența ectopiei de col uterin (crește riscul de infecție de 1,7-5 ori); microsângerările și traumatismele din timpul actului

sexual multiplică riscul (de aproximativ 5 ori);

- prezența infecțiilor sau leziunilor genitale (uretrite, ulcere genitale, trichomonioza) crește infecțiozitatea sursei sau susceptibilitatea partenerului expus.

b) Pe cale sanguină, cu implicarea în mod special a 3 grupuri populaționale la risc: consumatorii de droguri pe cale intravenoasă (CDIV), hemofilicii și recipienții de sânge contaminat. La acestea se adaugă unele grupuri la risc secundare: personalul medical, persoanele cu tratamente sau diferite manopere efectuate cu instrumentar tăietor-întepător nesterilizat (tatuaje, piercing-uri, acupunctură).

În cazul CDIV, riscul mediu de infectare cu HIV prin utilizarea în comun a unei seringi este de 0,67%, risc similar cu cel asociat unei înteptături accidentale cu un ac de seringă contaminat cu sânge. Acest risc este influențat de o serie de factori: durata utilizării drogului, ritmul de administrare, incidența infecțiilor, incidența infecției cu HIV în teritoriu și grupul frecventat, frecvența schimburilor de seringi și a dispozitivelor de preparare și administrare etc.

Hemofilicii și transfuzaii au constituit o categorie la risc la începutul anilor '80, prin administrarea factorilor de coagulare, respectiv sânge integral și extracte de sânge neverificate și neprelucrate anti-HIV, transmiterea per unitate transfuzată fiind estimată la 70-90%.

După introducerea în 1985 a screening-ului pentru depistarea anticorpilor anti-HIV la donatorii de sânge (în România din 1990), riscul a scăzut considerabil, rămânând totuși un risc rezidual legat de existența unor donatori aflați în perioada de "fereastră imunologică";

c) Transmiterea verticală a HIV, de la mamă la făt, este estimată la cca. 20% pentru HIV-1 și 4% pentru HIV-2, în absența tratamentului antiretroviral. Virusul se poate transmite *in utero*, în timpul nașterii sau prin alăptare. Aproximativ 2/3 din infecții se produc perinatal și numai o treime prin expunerea *in utero*.

Riscul de transmitere verticală este asociat cu:

- factori materni: încărcătură virală plasmatică mare, nivelul limfocitelor CD4+ scăzut, stadiul avansat al infecției;
- factori perinatali: vârsta gestațională, travaliu prelungit, tipul nașterii (cezariana are un efect protector la femeile cu membrane intacte, chiar dacă nu au primit tratament antiretroviral);
- factori virali: mărimea inoculului, caracteristicile tulpinii.

HIV se poate transmite prin laptele matern (risc estimat la 5-7%), în special prin colostru, în care s-a dovedit existența unei încărcături virale crescute.

Receptivitatea este generală și universală, dar unele grupe de populație au un risc mai crescut de infectare.

Grupe de **adulți cu risc crescut** de infecție cu HIV:

- homosexualii/bisexualii
- practicantele de sex comercial
- consumatorii de droguri pe cale intravenoasă
- heterosexualii cu parteneri multipli, necunoscuți, neprotejați sexuali
- recipienții de sânge și derivate contaminate
- persoanele recipiente de organe sau de spermă de la donatori necontrolați.

Grupe de **copii cu risc crescut** de infecție cu HIV:

- mama infectată cu HIV
- activități cu risc de infecție ale oricărui dintre părinți
- transfuzii cu sânge necontrolat
- administrări de derivate de sânge necontrolate/neprocesate anti-HIV
- tratamente parenterale multiple
- adolescenții activi sexual
- tinerii consumatori de droguri pe cale parentală (dar și



File de istorie

Descoperirea HIV



Luc Montagnier (n. 1932) - profesor la Institutul Pasteur /Paris (Departamentul "SIDA și retrovirusuri"), director cu cercetarea la Centrul național pentru cercetare științifică.

Robert Charles Gallo (n. 1937) – director la Institute for Human Virology, instituție afiliată la Institutul de biotehnologie al Universității din Maryland, fondator al Profectus BioSciences, Inc. în Baltimore, Maryland

Întâietatea descoperirii HIV a fost, ani de zile, subiectul unei aprige controverse între oamenii de știință francezi și cei americani, aceasta din cauza similitudinilor izbitoare dintre primele două izolate de HIV-1: Lai/LAV (inițial LAV=virus asociat limfadenopatiei, izolat la Institutul Pasteur) și Lai/III B (inițial HTLB-III B, raportat ca izolat dintr-o cultură prelucrată la Laboratory of Tumor Cell Biology (LTCB)

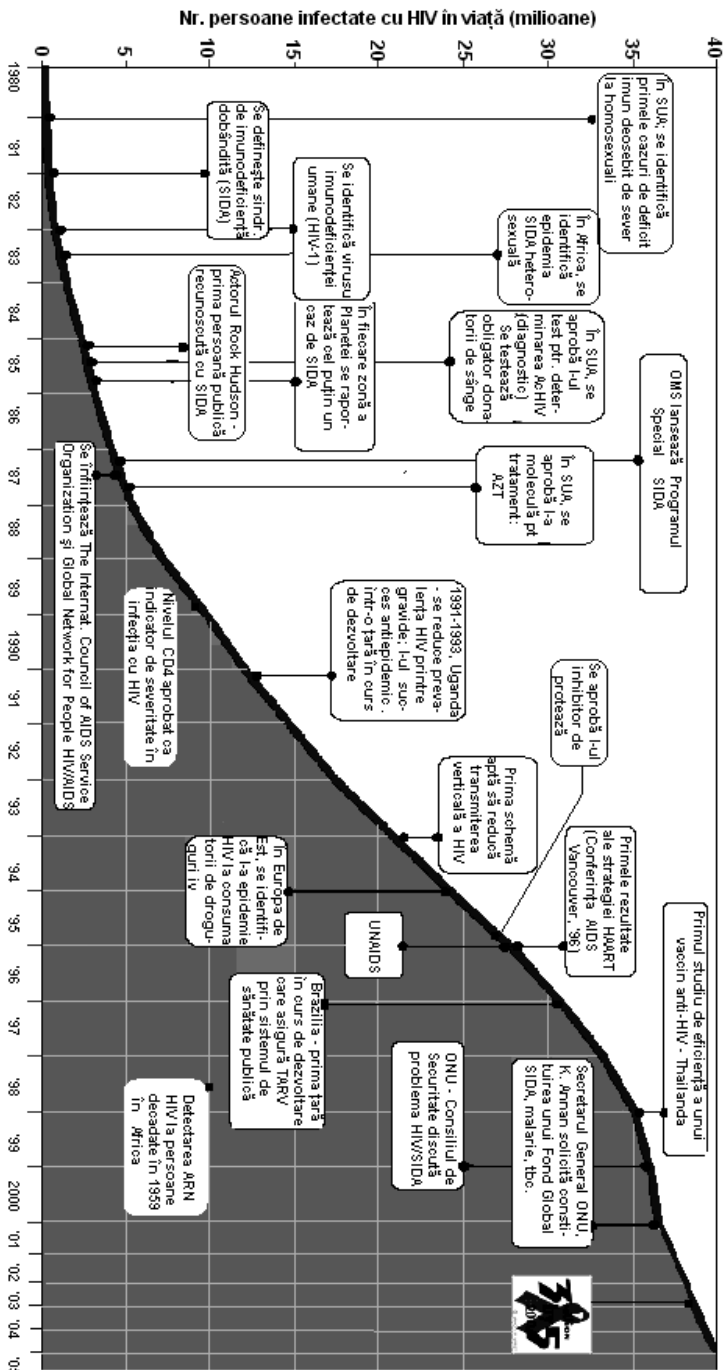
al National Cancer Institute).

Astăzi, se acceptă în general că echipa lui Montagnier a fost prima care a identificat HIV, deși grupul lui Gallo insistă asupra contribuției sale semnificative la dovedirea HIV ca agent etiologic al SIDA.

Grupul american mai revendică prioritatea asupra cultivării virusului pe linii celulare imortalizate, baza dezvoltării testelor de diagnostic al infecției cu HIV. Mai mult, Gallo insistă că munca lui Montagnier a fost posibilă datorită unei tehnici de cultivare a celulelor T prin suplimentare de IL-2, procedeu descoperit de american.

Pentru stingerea conflictului a fost nevoie de intervenția diplomatică a președinților Mitterand și Reagan, în 1987, când cele mai controversate aspecte au fost atenuate.

În 1990, o comisie științifică împuternicită de Biroului pentru integritate științifică al NIH, verificând probele utilizate în 1983 -1985 la cele două instituții, a concluzionat că originea virusului HIV-1 Lai/III B (Popovic et al., 1984) a fost identică cu cea descoperită de Montagnier (Barré-Sinoussi et al., 1983).



F 13.38. Principalele momente din istoricul pandemiei HIV/SIDA, corelate cu dinamica persoanelor infectate aflate în viață

neparenteral prin comportamente de risc asociate) ● copii abuzați sexual.

Riscul profesional de infectare cu HIV al personalului care asigură asistența medicală a bolnavilor este real, dar el nu trebuie supraevaluat, cu atât mai mult cu cât poate fi diminuat semnificativ prin aplicarea corectă a măsurilor de protecție universale (v.vale). Dintre variatele fluide ale organismului, sângele bolnavilor este primul implicat în transmitere. Riscul mediu de infectare cu HIV după expunere transcutană la sânge contaminat este apreciat la 0,3%.

Constituie *factori de amplificare a riscului*: înțepăturile/tăieturile profunde, prezența urmelor de sânge vizibile pe instrumentar, accidente penetrante cu materiale contaminate cu sânge arterial sau venos, decesul bolnavului sursă în următoarele 2 luni de la accident

Tipul tulpinii virale, cofactorii transmiterii și starea sistemului imun al receptorului pot influența transmiterea, dar importanța lor reală este puțin cunoscută.

Riscul de infectare prin expunerea mucoaselor sau tegumentelor intacte la sânge contaminat este <0,1%. Saliva, lacrimile sau urina bolnavilor nu sunt considerate infectante.

Din experiența epidemiologică acumulată până în prezent, **HIV nu se transmite** prin: simpla conviețuire cu o persoană infectată; relații școlare, jocul sau folosirea jucăriilor în comun; strânsul mâinii, îmbrățișare, sărut de curtoazie („uscat”, „fără schimb de salivă”); alimente și băuturi; veselă și tacâmuri; frecventarea în comun a unităților de alimentație publică; bazine de înot, grupuri sanitare, săli de baie; înțepături de insecte; expunere la urină, fecale, vărsături (excepție cele cu conținut evident de sânge, dar și în acest caz riscul este minim, dacă nu chiar absent).

Aspecte clinice asociate cu infecția cu HIV

Infecția cu HIV se manifestă printr-o gamă largă de manifestări clinice, interesând sisteme multiorganice. În manifestările clinice *sunt incluse și suferințele severe și diverse ale stadiului simptomatic tardiv*, cunoscut sub numele generic de **SIDA**.

Deși există mari variații individuale, la 50-70% din PIH se poate identifica o anume *stadialitate a infecției* (F13. 39.):

I). Infecția primară (infecția acută, sindromul retroviral acut; mai evidentă în infecțiile postnatale)

II). Perioada asimptomatică (durată : circa 10-11 ani la adolescenți și adulți; aspecte particulare la copilul infectat vertical)

III). Stadiul simptomatic

- timpuriu /simptomatologie minoră;
- intermediar/ simptomatologie medie, moderată;
- tardiv/ simptomatologie severă (i.e., **SIDA**, stadiul

terminal al infecțiilor oportuniste, bolilor neoplazice și a suferinței cerebrale).



Chiar nu există nicio protecție naturală contra HIV/SIDA ?

Expuși dar neinfecțați (ENI) - 5-15% din persoanele aparținând unor grupe de risc HIV/ SIDA (parteneri permanenți ai unor seropozitivi, prostituat, consumatori de droguri iv) nu prezintă nici un semn de infecție cu HIV-1 în pofida unor expuneri repetate timp de ani de zile.

Protecția anti-HIV a ENI ar putea avea multiple cauze: activitate crescută a celulelor NK (Natural Killers), care secretă molecule inhibitorii pentru HIV-1 și pot distruge celulele eukariote infectate; limfocitele T CD8+ secretoare de substanțe HIV-inhibitorii; mutația genetică a co-receptorului CCR5 (cca 2-3 % din ENI caucazieni, dar nu și la asiatici sau africani); rezistența de cauză genetică a celulelor țintă CD4+ la replicarea virală ș.a.



- Scott-Algara, D., Truong, X.L., Versmisse, P. et al - Increased NK Cell Activity in HIV-1 Exposed But Uninfected Vietnamese Intravas-cular Drug Users *J Immunol* 2003, 171(11), 5663-7

-Truong, X.L., Luong, T.T., Scott-Algara, D. et al - CD4+ cell and CD8+ cell-mediated resistance to HIV-1 infection in exposed uninfected intravascular drug users in Vietnam *AIDS* 2003, 17, 1-10

- Tran, H.K., Chartier, L., Truong, L.X. et al - Systemic immune activation in HIV-1-exposed uninfected Vietnamese intravascular drug users *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006, 22(3), 255-61

- Sáez-Cirión, A., Versmisse, P., Truong, L.X. et al - Persistent resistance to HIV-1 infection in CD4 T cells from exposed uninfected Vietnamese individuals is mediated by entry and post-entry blocks *Retrovirology* 2006, 3, 81.



weboteca hiv

-  Clinical Care Option (CCO) - downloads, PPT; MEC
<http://clinicaloptions.com/HIV/Resources/>
-  CDC
www.cdc.gov/hiv/
-  Medscape HIV/AIDS (documentare la zi)
www.medscape.com/
-  The Body Pro, resurse online pentru profesioniștii din sănătate
www.thebodypro.com/
-  HIV Clinical resource, NY State Depart Health AIDS Instit. (acces la ghiduri clinice)
www.hivguidelines.org/
-  International HIV/AIDS Alliance (the Alliance)
www.aidsalliance.org
-  World Bank (proiecte, programe, legislație, rapoarte, analize)
www.worldbank.org/aids

Infecția primară cu HIV poate fi *asimptomatică*, dar în 40-90% din cazuri se manifestă ca **sindrom retroviral acut** (F 13.40.).

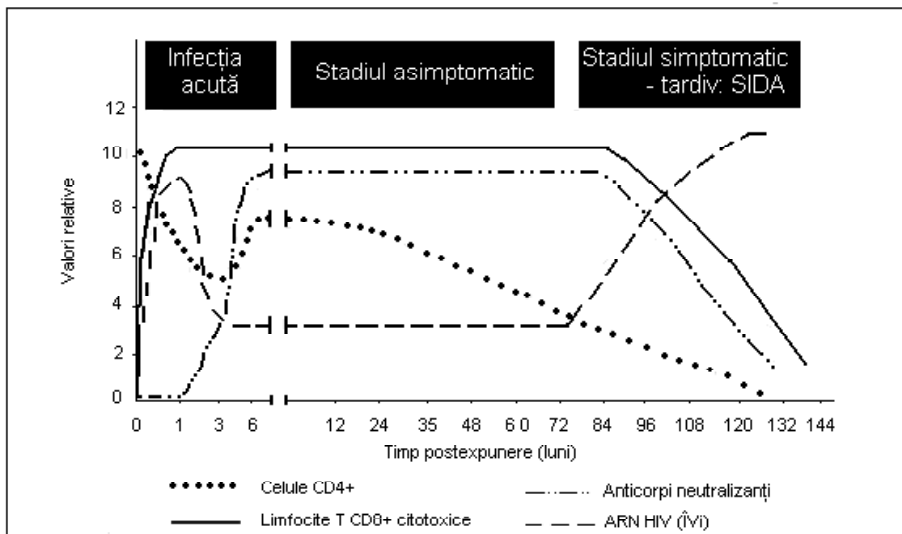
Caz clinic

Angela, în vârstă de 19 ani, se prezintă în serviciul de gardă al Spitalului de Boli Infecțioase pentru febră, astenie fizică, mialgii, cefalee, disfagie, simptomatologie pe care o prezintă de cca 3 zile; cu 24 ore anterior prezentării constată și apariția unei erupții la nivelul trunchiului. Anamneza epidemiologică reține: a fugit de la domiciliul părinților la vârsta de 16 ani, cu un prieten, a avut multiple slujbe temporare (vânzătoare ambulată, dansatoare într-un bar din Italia) și parteneri sexuali multipli.

La examenul obiectiv se evidențiază: febră -38,9° C, tatuaj la nivelul deltoidului stâng și multiple piercing-uri, erupție maculopapuloasă, nepruriginoasă la nivelul toracelui și rădăcinii membrelor superioare, adenopatie latero-cervicală, faringe și amigdale hiperemice, limbă saburală. AV=98/min. Ficatul cu marginea inferioară la 2 cm sub rebordul costal, pe lina medio-claviculară, consistență normală; polul inferior al splinei palpabil. Examen cardiovascular, respirator, nervos -relații normale.

F 13.39. Evoluția clinică și viro-imunologică a unui caz comun de infecție cu HIV

Datorită manifestărilor nespecifice, acesta trece adesea nedignosticat (cu atât mai mult cu cât are un caracter autolimitat !).



Se manifestă, de obicei, ca un *sindrom de tip mononucleozic acut* apărut la 2-4 săptămâni de la momentul infectant. Bolnavul prezintă: febră, disfagie, oboseală, scădere ponderală, mialgii,

artralgiilor. Examenul fizic evidențiază: angină (exudativă, uneori), limfadenopatie, erupții cutanate maculoase, ulceratii orale.

Mai rar, sunt prezente: ulceratii genitale, neuropatie periferică, meningoencefalită.

Manifestările clinice sunt moderate și durează 1-2 săptămâni.

O treime din bolnavi pot prezenta limfocite atipice în sângele periferic. Numărul de limfocite CD4+ se poate prăbuși, dar după 2-3 săptămâni crește din nou, chiar dacă în general nu mai atinge valoarea inițială. Trombocitopenia, dacă apare, este moderată și rapid reversibilă. Unii bolnavi prezintă creșteri ale transaminazelor, dar hepatita clinică este rară.

În **stadiul asimptomatic** bolnavul este liber de orice simptome și semne de boală, dar *replicarea virusului continuă* (și implicit distrugerea progresivă a sistemului imunitar celular!), aspect esențial pentru înțelegerea atitudinii terapeutice

În **stadiul simptomatic timpuriu** bolnavul prezintă suferințe minore, necaracteristice, care nu se corelează cu riscul de progresie a infecției. Cel mai frecvent sunt întâlnite limfadenopatia persistentă generalizată și diverse suferințe dermatologice (ex. dermatita seboreică, foliculită, prurigo). Mai rar apar leucoplachia păroasă a limbii (F 13.41.) și ulceratii aftoase recidivante.

Limfadenopatia persistentă generalizată (incidență: 5-70%) se caracterizează prin: adenopatii > 1 cm, localizate în cel puțin 2 arii extrainghinale, evoluând de cel puțin 3-6 luni, fără să se poată face dovada unei alte etiologii. Ganglionii afectați, localizați simetric, sunt mobili, elastici. Localizări frecvente: cervical, submandibular, occipital, axilar, mai rar mezenteric sau retroperitoneal. Modificările biologice pot fi marcate: leucopenie, trombocitopenie, mai rar anemie, hipergamaglobulinemie, posibil hipertransaminazemie. Limfocitele CD4+ sunt în limite normale.

Stadiul simptomatic intermediar- majoritatea bolnavilor prezintă o simptomatologie minoră. În timp, apar manifestări generale nespecifice (modificarea stării generale, sindrom febril prelungit, transpirații nocturne, scădere ponderală), diaree trenantă sau recidivantă, infecții recidivante cu VHS, candidoză persistentă, rezistentă la tratament. Infecțiile bacteriene - cu microbi comuni - din sfera ORL, pulmonară sau cutanată devin tot mai frecvente. Limfocitele CD4+ variază între 200 și 500/mm³.

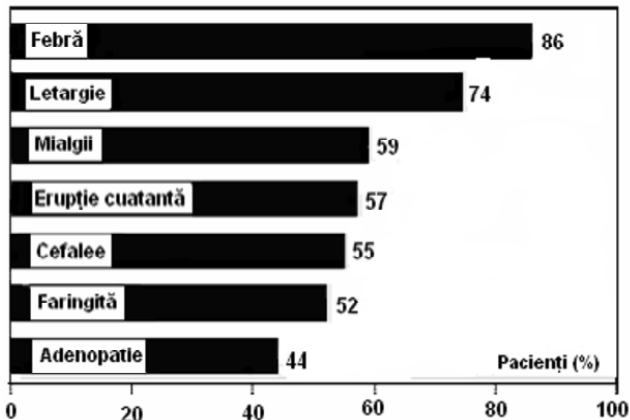
Stadiul simptomatic tardiv, sever corespunde *sindromului de imunodeficiență dobândită* (SIDA) și este caracterizat de apariția infecțiilor oportuniste și a bolilor maligne.

Infecțiile oportuniste sunt caracteristice imunodepresiei avansate (sunt markeri clinici de SIDA!). Spectrul lor este extrem de larg (v. definiția cazului de SIDA) și pot interesa orice organ sau sistem de organe. În afara germenilor oportuniști, bolnavii pot prezenta numeroase infecții cu germeni comuni, severe sau recidivante.

Cele mai frecvente infecții sunt localizate la nivelul aparatului respirator, tubului digestiv și sistemului nervos, central și periferic.

Manifestări respiratorii- Suferințele respiratorii inferioare au o etiologie variată: bacteriene (pneumococ, *M. tuberculosis*,

F 13.40. Manifestările sindromului retroviral acut (160 PIH)



Vanhems, P. et al. - Comparison of clinical features, CD4 and CD8 responses among patients with acute HIV-1 infection from Geneva, Seattle and Sydney AIDS, 2000,14, 375-81



F13.41. Leucoplachie păroasă - se remarcă placardele albicioase pe partea laterală a limbii (a nu se confunda cu o candidoză orală)



F13.42. Sindromul cașectizant (1), caracteristic infecției cu HIV avansate (SIDA), trebuie diferențiat de lipoatrofia postterapie antiretrovirală (2)
www.bumc.bu.edu

F 13.43. Pneumonia cu *P. jiroveci*, cea mai frecventă infecție oportunistă la PIH din vest.



Încearcă, împreună cu colegii, să găsești explicații pentru faptul că în România, la PIH infecția cu *P. jiroveci* a fost, cel puțin până în anul 2006, o raritate.

micobacterii NTB), fungice (*P. jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Histoplasma*), virale (CMV), idiopatice (pneumonia interstițială limfoidă, pneumonia interstițială nespecifică), boli maligne (sarcom Kaposi, limfoame non-Hodgkin), suferințe secundare anemiei sau cardiomiopatiei.

Pneumonia cu *P. jiroveci* este infecția oportunistă cea mai frecvent întâlnită. Clinic, pacienții prezintă febră, tuse seacă, dispnee. Aspectul radiologic clasic este de infiltrat interstițial difuz, bilateral dar pot fi și aspecte atipice: noduli, afectare asimetrică, localizare la nivelul lobilor superiori sau chiar aspecte radiologic normal (10-20%). Datele de laborator arată o saturare scăzută în oxigen, $CD4 < 400 \text{ cel/mm}^3$, $LDH > 500 \text{ mg/dl}$.

Tuberculoza trebuie suspectată la orice bolnav cu infecție cu HIV și simptomatologie respiratorie. Boala poate apare în orice stadiu al infecției, indiferent de nivelul limfocitelor $CD4+$, dar spectrul manifestărilor clinice se corelează cu acesta. Astfel, dacă la bolnavii cu $CD4+ > 350/\text{mm}^3$, manifestările clinice și radiologice sunt cele clasice, pe măsură ce acestea scad apar tot mai frecvent aspecte atipice: adenopatii hilare (uneori cu absența infiltratelor pulmonare), infiltrate pulmonare difuze, revărsate pleurale.

Manifestările extrapulmonare sunt o prezență comună la bolnavii cu tuberculoză activă: ganglionară, neurotuberculoza, genitourinară, pleurală. În stadiile avansate de imunodepresie ($CD4 < 50/\text{mm}^3$), trebuie suspectate micobacteriozele non-tuberculoase (*M. avium intracelularae*, *M. kansasii*), care determină atingeri respiratorii în cadrul unei suferințe sistemice (hemoculturi!).

Suferințele digestive pot apare la nivelul oricărui segment al acestuia, având cauze și mecanisme multiple (infecțioase, tumorale, medicamentoase, curențiale, idiopatice ș.a.)

Leucoplachia păroasă a limbii (întâlnită și la recipienții de transplant) ar fi produsă de VEB. Se prezintă ca un placard albicios nedureros localizat tipic pe marginile laterale ale limbii. Este asimptomatică, benignă și nu impune tratament.

Esofagita apare la 40% din bolnavi și se manifestă prin odinofagie, disfagie, arsuri retrosternale. În 50-80% din cazuri este produsă de *Candida albicans*, în rest intervenind VHS, CMV, infecțiile micobacteriene, ulceratiile idiopatice, sarcomul Kaposi.

Diareea este o suferință curentă la bolnavii cu infecție cu HIV (30-50% în țările dezvoltate, 95% în Africa); etiologia poate fi stabilită în 50-85% din cazuri, peste jumătate din agenții etiologici ai enteritei pot fi controlați terapeutic.

Diareea poate fi acută, persistentă sau recurentă, produsă de o gamă largă de agenți patogeni comuni, iar în fazele avansate de imunodepresie de infecții oportuniste (CMV, MAC, *Cryptosporidium*, *Isopora* sp. ș.a.)

Enteropatia HIV - diagnosticul este sugerat de incapacitatea de a izola sau evidenția vreun agent etiologic la un bolnav cu diaree cronică și scădere ponderală marcată.

Sarcomul Kaposi și limfomul non-Hodgkin se pot, de asemenea, asocia cu enterită la bolnavii cu SIDA.

Afectarea căilor biliare se traduce prin stenoză papilară, colangită sclerozantă sau colecistită. Între agenții etiologici se numără CMV, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, MAC, *Candida* ș.a.

Suferința hepatică este frecvent întâlnită, mai ales ca hepatomegalie și/sau creșteri moderate ale nivelului seric a enzimelor hepatice. În hepatocitele unor bolnavi, au fost puse în evidență ARN-HIV și gp 41 HIV, în absența oricăror markeri infecțioși. Asocierea

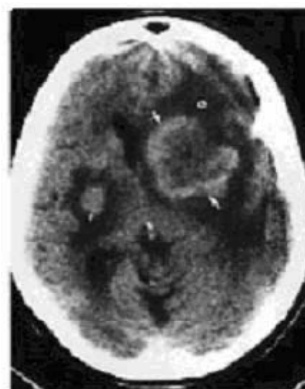
hepatitelor virale cu transmitere parenterală (B,C,D) se explică prin modalitățile similare de transmitere.

Suferințele neurologice apar la majoritatea bolnavilor.

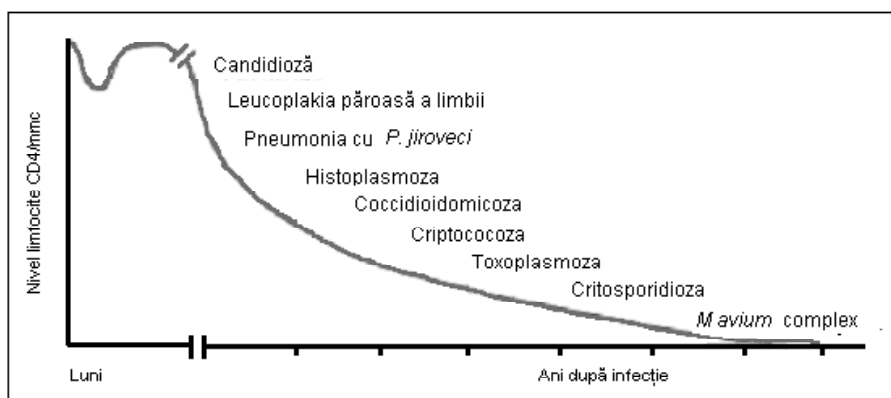
La nivelul SNC, virusul este adăpostit de macrofagele provenite din circulație, în microgliile locale și în derivatele lor, inducând o hiperproducție de citokine (ex. TNF), metaboliți ai acidului arahidonic și acid chinolinic, responsabile de suferințele cerebrale.

Demența asociată cu HIV (sinonime: *AIDS dementia complex*, encefalopatie SIDA) constă în complicația neurologică cea mai frecventă: 20% din bolnavii cu limfocite CD4+ < 200/mm³. Anatomopatologic, leziunile sunt localizate în substanța albă și în substanța cenușie subcorticală (*demență subcorticală*). Este caracterizată de tulburări cognitive, motorii și comportamentale.

-Tulburări cognitive: lentoare mentală, reactualizare deficitară, reducerea capacității de concentrare. Bolnavii prezintă grade variate de lentoare în vorbire, pot fi confuzi și dezorientați.



F13.44 Limfom cerebral (RMN)



- Tulburări motorii: lentoare în mișcări, slăbiciune musculară, tulburări de mers, tremurături, iar în stadii avansate - imobilitate, mutism, incontinență.

- Tulburări de personalitate: apatie, depresie, iritabilitate, manii sau psihoze, dezinhibiție comportamentală sau accentuări de personalitate.

Meningoencefalitele infecțioase au ca agenți etiologici: *M.tuberculosis*, virusul varicelo-zosterian, *T.pallidum*, *Toxoplasma gondii* (F13.46.) ș.a.

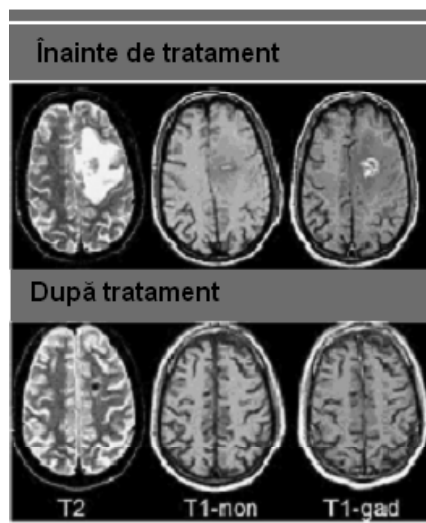
Leucoencefalita multifocală progresivă este o boală demielinizantă subacută produsă de reactivarea virusului JC, un papovavirus. Bolnavul acuză cefalee, slăbiciune în membre, tulburări de vedere. Examenul neurologic relevă deficite focale: disfazie, hemipareze, defecte de câmp vizual. La examenul tomografic computerizat se evidențiază leziuni multiple, adesea confluențe, în substanța albă, mai ales în regiunea parieto-occipitală. Examenul în rezonanță magnetică este mai sensibil, oferind date prețioase chiar când CT este negativă sau echivocă.

Meningitele, de variate etiologii, inclusiv cu HIV, pot apărea în orice moment al evoluției infecției cu HIV. Unii bolnavi prezintă meningite recidivante.

Mielitele pot fi produse de HIV însuși sau de alte virusuri (VVZ, VHS, CMV), ca și de toxoplasma.

Neuropatiile periferice au la origine infecții virale, boli

F13.45. Corelație între nivelul de imunodepresie și suferințele HIV- asociate



F13.46. Toxoplasmoza cerebrală (RMN)



F 13.47. *Molluscum contagiosum*
- a fost extrem de frecventă în perioada anterioară
HAART

vascularare autoimune, medicația antiretrovirală.

Procesele neoplazice sunt reprezentate, în primul rând, de sarcomul Kaposi și limfoamele non-hodgkiniene.

Sarcomul Kaposi (SK) pare a fi mai curând un răspuns hiperplastic multifocal la acțiunea citokinelor și a factorilor de creștere induși de virus decât o tumoră metastazantă. În 1994, în etiologia sa a fost incriminat un virus herpetic uman (KSAV, HHV8). Tipic, leziunile apar inițial ca macule sau papule, care se transformă în evoluție în noduli roșu-albăstrii nedureroși. Nodulii pot apare în orice regiune, dar mai frecvent sunt găsiți la nivelul nasului, membrelor inferioare, urechilor sau a organelor genitale. Prin blocaj limfatic, apare limfedemul de însoțire. SK se poate visceraliza, determinările pulmonare și gastro-intestinale fiind cele mai frecvente. Diagnosticul clinic trebuie precizat prin examen histopatologic.

Alte suferințe asociate infecției cu HIV:

Suferința renală este frecventă. Proteinuria persistentă este o prezență obișnuită. Evoluția progresivă spre suferință renală cu sindrom nefrotic și insuficiență renală nu este rară.

Manifestările cardiovasculare sunt diverse: modificări electrocardiografice de ritm și de conducere, miocardiopatie de dilatație, disfuncții ventriculare, revărsat pericardic, dar patogenia lor nu este complet elucidată (probabil complexă). Insuficiența cardiacă congestivă și stopul cardiac au fost raportate la aprox. 10% din cazuri.

Manifestările dermatologice au la origine *cauze infecțioase* (bacteriene, fungice, virale, parazitare) sau *neinfecțioase*, inflamatorii (tip dermatita atopică, dermatita seboreică, psoriazis, erupții medicamentoase, vasculite HIV- asociate, deficite nutriționale) sau maligne (sarcom Kaposi).

Suferințele oculare cuprind: *retinita*, care poate fi nespecifică sau poate fi produsă de citomegalovirus, mai rar de toxoplasma; *endoftalmita* apărută în cadrul bacteriemiei sau fungemiei; *nevrita optică*, complicație a meningitei cripto-cozice, tuberculoase sau luetice.

T 13.19. Clasificarea clinico-imunologică a infecției
cu HIV la adult
(CDC, 1993)

Categoriile imunologice (nivelul celulelor T CD4+)	Categoriile clinice		
	(A) Asimptomatic, infecție acută, adenopatie persis- tenta generalizată	(B) Simptomatic (include condiții non-A non-C)	(C) Condiții indicatoare de SIDA
(1) > 500 mm ³	A1	B1	C1*
(2) 200 - 499/mm ³	A2	B2	C2*
(3) < 200/mm ³ (200= prag de SIDA imunologică)	A3*	B3*	C3*

*Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenți și adulți HIV pozitivi (i.e. > 13 ani)

Modificările hematologice comune sunt: anemia (prin deficit de fier, hemoglobinopatii, defecte enzimatice eritrocitare, postmedicamentoase sau infecțioasă), neutropenia (prin depresie medulară postinfecțioasă sau medicamentoasă), trombocitopenia (subproducție, durată scurtă de viață, imunologică).

Caz clinic (cont)

Bolnava este internată cu diagnosticul de „sindrom mononuclezic”.

Biologic: Hb = 10,2g%, L = 3 300/mm³ (NS=49%, limfocite = 41%; limfocite atipice – 10%), Trombocite 100 000/mm³, VSH = 38/52 mm, ALT - 55 ui, concentrația de protrombină 95%. Test monospot MNI- negativ; ex. faringian - SHGB absent, IgG anti VHA prezenți, AgHBs-absenți; anti-VHC - absenți; ac. anti-HV (ELISA) - absenți; VDRL -negativ; IgG anti-toxoplasma- prezenți.

R-grafe pulmonară - interstițiu discret accentuat hilio-bazal bilateral. Ex. ginecologic: leziuni ulcerative mucoase.

Datele epidemiologice și manifestările clinice fiind sugestive pentru o infecție cu HIV acută, se continuă investigațiile în această direcție și se constată un nivel de ARN HIV plasmatic - 32 000 copii/mL.

Cu tratament igieno-dietetic, simptomatice și vitamine, evoluția este favorabilă, cu remisia completă a simptomatologiei după aproximativ o săptămână.

Pacienta a fost îndrumată apoi spre un centru specializat în infecția cu HIV pentru consiliere, supraveghere și tratament. După 5 luni, testele serologice (ELISA și Western blot) au confirmat infecția cu HIV.

Clasificarea infecției cu HIV la adulți (CDC, 1993)

De-a lungul timpului, în funcție de nivelul de cunoștințe acumulate și ținând cont de posibilitățile tehnice de investigație existente, au fost elaborate mai multe clasificări ale infecției cu HIV.

În prezent, **Sistemul de clasificare a infecției cu HIV și definiția extinsă de supraveghere a cazului de SIDA** (CDC, 1993) se bazează pe categorii clinice și categorii imunologice (v. T 13.19., coloana pg 13.49).

În unele țări, clasificarea este acceptată numai sub aspectul categoriilor clinice.

Diagnostic

Date epidemiologice - apartenența bolnavului la o grupă la risc.

Date clinice - manifestările infecției, atât la copil cât și la adult, fiind polimorfe și nespecifice în majoritatea lor (semne generale constituționale, limfadenopatie, hepato/splenomegalie, tulburări de dezvoltare staturo-ponderală/stagnare/scădere ponderală, candidoza orală persistentă, diaree trenantă/recidivantă, infecții bacteriene recidivante, parotidita cronică, suferințe neurologice, infecții oportuniste, boli maligne ș.a) trebuie judecate și interpretate în context epidemiologic.

Clasificarea CDC a infecției cu HIV la adult - categorii clinice

Categoria A cuprinde:

- Infecție cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV

Categoria B cuprinde bolnavii cu **infecție HIV simptomatice**, dar care nu prezintă nici o manifestare clinică cuprinsă în categoria C .

Exemple (lista nu este limitativă):

- Angiomatoza bacilară
- Boală inflamatorie pelvină
- Candidoza orofaringiană
- Candidoza vulvo-vaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament)
- Displazie cervicală , carcinom cervical in situ
- Herpes zoster - cel puțin două episoade sau interesând >1 dermatom
- Leucoplachia păroasă orală
- Listerioza
- Neuropatie periferică
- Purpura trombocitopenică idiopatică
- Simptome constituționale: febră (38,5°C) sau diaree cu durată > 1 lună

Categoria C include bolnavii cu boli indicatoare de SIDA din definiția de supraveghere a cazului. *O dată apărută o afecțiune din categoria C , bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie, chiar dacă s-a reușit vindecarea terapeutică a suferinței.*

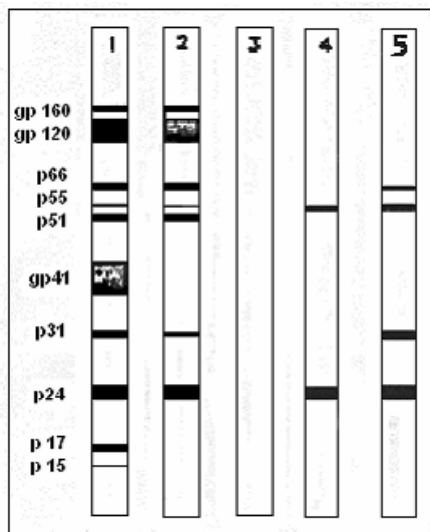
- Candidoza esofagiană, traheală, bronșică, pulmonară (16%)
- Cancerul cervical invaziv (0,6%)
- Coccidioidomicoza, extrapulmonară (0,3%)
- Criptococoză extrapulmonară (5%)
- Criptosporidioza, diaree>1 lună (1,3%)
- Citomegaloviroza extra-hepatică, splenică sau ganglionară (7%)
- Encefalopatia asociată cu HIV (5%)
- Herpes simplex: cronic (> 1 lună); esofagita, bronșita, pneumonia (5%)
- Histoplasmoza, extrapulmonară (0,9%)
- Isosporidioza intestinală >1 lună (0,1%)
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă (1%)
- Limfomul Burkitt (0,7%), imunoblastic (2,3%), primar cerebral (0,7%)
- Micobacterioze NT (*M. avium*, *M. kansasii* ș.a.), diseminate sau extrapulmonare (5%)
- Pneumonia bacteriană recidivantă, >2/an (5%)
- Pneumonia cu *P. jiroveci* (38%)
- Sarcomul Kaposi (7%)
- Septicemia recidivantă cu *Salmonella* (0,3%)
- Sindromul cașectizant (*wasting*) (18%)
- Toxoplasmoza cerebrală (4%)
- Tuberculoza, pulmonară (7%) sau extrapul-monară (2%)

[ponderea cf Swiss HIV Cohort, >11 000 cazuri]

Odată clasificat într-o categorie clinico-imunologică prin apariția unei condiții definitorii, un bolnav rămâne în acea categorie și după vindecarea condiției respective și chiar după reconstrucția imună postterapie. În evoluție bolnavul trece doar în categorii clinico-imunologice avansate și nu va mai fi reclasificat în cele anterioare.



F 13. 48. În HIV, diagnosticul serologic este utilizat în activitatea curentă (teste de triaj ELISA și teste de confirmare).



F 13.49. Exemple de reacții la Western blot pentru HIV-1

Test pozitiv: > 2 benzi gp 120, gp41, p24

1. Control pozitiv (puternic)
2. Control pozitiv (slab)
3. Control negativ
4. Profil indeterminabil
5. Profil indeterminabil (foarte sugestiv)

În perioada de latență clinică, demersul diagnostic pleacă de la datele epidemiologic și se precizează prin investigații de laborator.

Date de laborator:

1. **Dovedirea deficitului și a perturbărilor imunologice** caracteristice: număr de celule T CD4+, celule T CD8+, raport CD4/CD8, teste cutanate cu diverse antigene (urlian, *Candida*, *Trichophyton*, PPD), nivelul imunoglobulinelor serice (în special Ig G și IgA).

2. **Dovedirea infecției cu HIV** se bazează pe determinarea anticorpilor specifici anti-HIV (teste curente, de screening), evidențierea antigenului p24 sau prin detectarea ADN-ului proviral sau a ARN HIV prin teste de amplificare genetică (PCR).

În mod curent, *detectarea anticorpilor* anti-HIV-1 și/ sau HIV-2 se face prin teste imunoenzimatic (ELISA), bazate pe folosirea ca antigene a proteinelor virale specifice purificate, realizate prin tehnici de recombinare. Testul are o specificitate și o sensibilitate >99%. Având o valoare predictivă pozitivă mai scăzută în populațiile cu incidență redusă a infecției cu HIV, *necesită un test de confirmare* pentru a garanta că răspunsul în anticorpi este specific pentru HIV.

Există mai multe *teste de confirmare*: Western-blot, imunofluorescența indirectă (IFA), testul de radioimunoprecipitare.

Western blot - este mai specific decât ELISA (dar mai puțin sensibil, mai dificil tehnic și mai scump); detectează anticorpii serici folosind proteine HIV separate prin electroforeză și transferate (blotate) pe benzi de nitroceluloză. Există mai multe seturi de criterii de interpretare. Testul poate fi *pozitiv*, *negativ* sau *indeterminat* (sunt prezenți anticorpi față de una sau mai multe proteine, dar nu sunt întrunite în întregime criteriile de pozitivitate F 13.48.). *O urmărire corectă a persoanelor cu Western blot indeterminat va permite confirmarea sau infirmarea infecției cu HIV.*

Pentru o perioadă de câteva săptămâni, chiar până la câteva luni (3-6) după infectare, anticorpii anti-HIV nu pot fi detectați (*fereașta imunologică*). În această perioadă, infecția poate fi dovedită prin: detectarea antigenului viral (Ag p24), evidențierea acizilor nucleici (PCR) sau cultivarea virusului. Bolnavul este contagios!

Este situația cazului prezentat.

Detectarea antigenului p24 este util la persoanele suspecte de infecție acută sau cu debut recent, la care anticorpii pot lipsi.

Este un test imunoenzimatic (ELISA) care utilizează anticorpi anti-p24. Deși specific, numai 20-30% din persoanele infectate cu HIV au antigen detectabil. Un bolnav cu infecție cu HIV acută are niveluri detectabile de Ag p24, dar poate fi ELISA-negativ, ELISA-positiv/Western blot negativ sau indeterminat.

Testul mai este folosit în supravegherea evoluției bolii: *reapariția Ag p24 se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a simptomatologiei majore.*

Cultura virală - sensibilitatea culturilor variază între 10 -100%, dar specificitatea este aproape 100%.

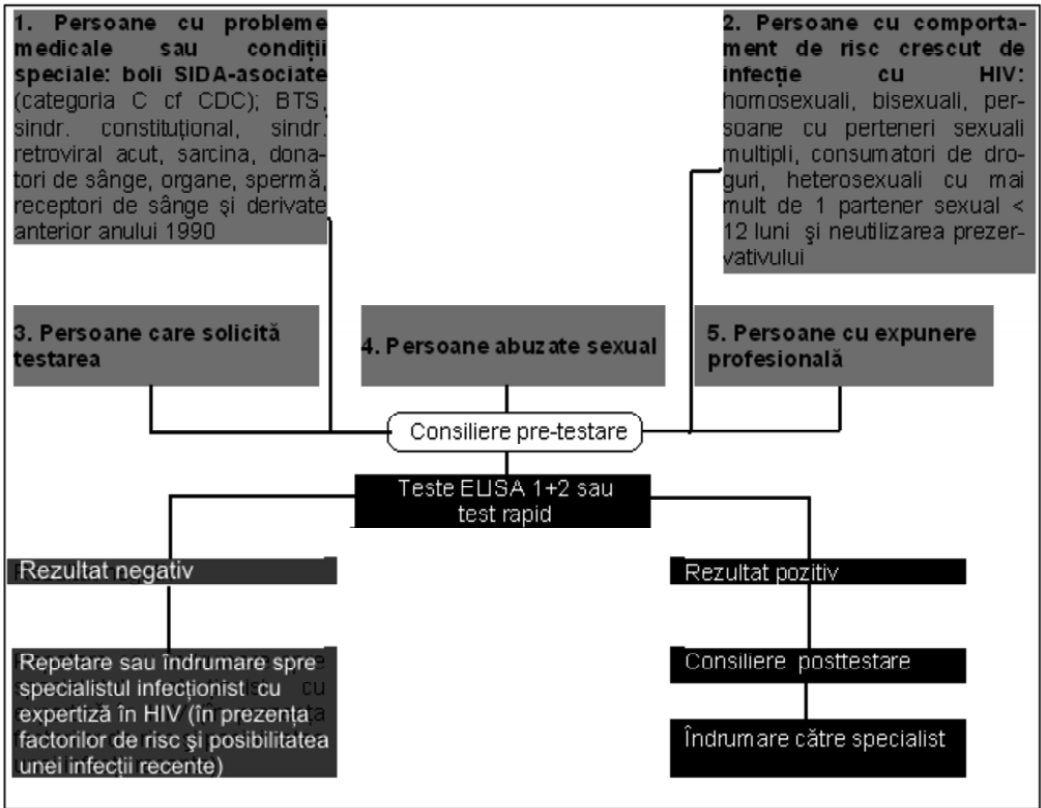
Mononuclearele din sângele periferic a persoanei investigate sunt co-cultivate cu limfocite stimulate cu fitohemaglutinină provenind de la un donator sănătos; prezența virusului este dovedită prin determinarea în supernatantul culturii a antigenului p24 sau a revertranscriptazei. Testul este consumator de timp, costisitor, laborios și nu este disponibil decât în laboratoare hiperspecializate.

PCR (acronim de la *Polymerase Chain Reaction*) - test de amplificare genetică, bazat pe folosire unor primeri cunoscuți pentru identificarea secvențelor ADN sau ARN specifice HIV. Este mai sensibil decât determinarea Ag p24, dar mai costisitor și necesită echipamente sofisticate.

Testul PCR cantitativ pentru ARN HIV (i.e. numărul de copii HIV ARN din plasmă; *încărcătura virală*) este folosit în monitorizarea evoluției bolnavilor, formularea prog-nosticului și urmărirea răspunsului la terapie.



La adolescenți și adulți diagnosticul de infecție cu HIV se confirmă prin: două teste pozitive ELISA pentru anticorpi anti-HIV plus Western blot pozitiv sau prin izolarea virusului, detectarea antigenului p24 sau a ARN-ului viral (PCR).



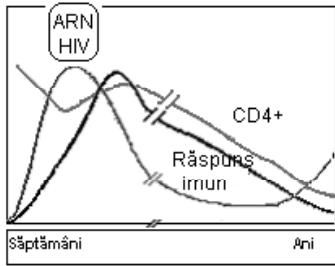
Indicațiile testării și consilierea

Testarea HIV trebuie să fie larg accesibilă. Date fiind gravitatea diagnosticului și problemele care i se asociază (medicale, sociale, psiho-emoționale), etica medicală, iar în unele țări chiar legislația, impun o *consiliere* corespunzătoare a persoanei care urmează să fie testată.

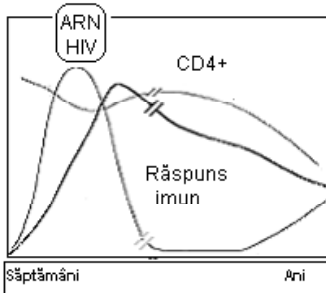
Consilierea pretestare are ca obiective: evaluarea riscului individual de a fi infectat cu HIV; informarea persoanei asupra modalităților practice de reducere a riscului de infectare;

F 13. 50. Algoritm de testare, adaptat după recomandările CDC

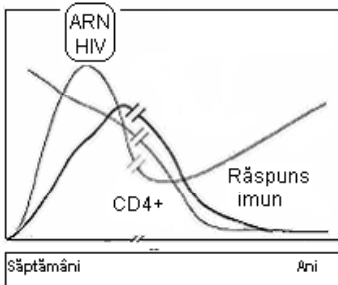
F 13. 51 a, b, c, d - Tipuri de evoluție în infecția HIV la adult



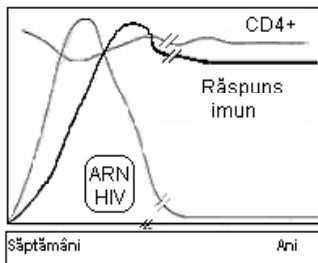
a) Progresor tipic



b) Progresor lent



c) progresor rapid



d) Non-progresor pe termen lung

Rodés, B. et al - Differences in disease progression in a cohort of long-term non-progressors after more than 16 years of HIV-1 infection. *AIDS* 2004, 18(8)21, 1109-1116

asigurarea că persoana înțelege sco-pul testului și implicațiile acestuia.

Persoana care a recomandat testul va oferi ulterior, în cadrul *consilierii post-testare* și rezultatul, indiferent că acesta este pozitiv, negativ sau indeterminat. După testare prin consiliere se urmăresc trei obiective: ajutorarea persoanei să înțeleagă rezultatul și oferirea suportului emoțional necesar; întocmirea planului de supraveghere în continuare; negocierea unui plan de reducere a riscului.

Păstrarea **confidențialității** în toate cazurile este o obligație profesională majoră și o cale sigură de a obține consimțământul și încrederea bolnavilor și aparținătorilor.

Se recomandă testarea: persoanelor care solicită personal testul, persoanelor aparținând grupelor de risc, bolnavilor cu simptome și semne sugestive de infecție cu HIV, în cazurile cu boli strâns asociate cu infecția cu HIV (tuberculoză, boli cu transmitere sexuală), în sarcină (tratamentul gravidei cu ARV reduce semnificativ riscul transmiterii verticale!) (F 13.50.)

Testarea este **contraindicată** la persoanele cu potențial suicidal sau cu tulburări de dezvoltare sau psihiatrice.

Evoluție și prognostic

Evoluția comună, tipică a unui caz de infecție cu HIV urmează următorul model de stadialitate:

-moment infectant → 2-3 săptămâni ⇒ sindrom retroviral acut → 2-3 săptămâni ⇒ vindecare clinică + seroconversie (apariția anticorpilor anti-HIV) → 2-4 săptămâni ⇒ infecție cronică asimptomatică - *media*, cca 8 ani (7-10) ⇒ infecție simptomatică/SIDA → *media*, 1-3 ani ⇒ deces. *Progresorii tipici* reprezintă 60-70% dintre PIH.

S-au mai descris și alte posibilități evolutive (F 13. 51 a,b,c,d), fără a cunoaște foarte clar motivele, dar este cert că evoluția depinde de echilibrul dintre mecanismele de apărare ale gazdei și virulența tulpinilor de HIV:

- *progresorii rapizi* (5-20%) au o evoluție precipitată spre SIDA, după 4-6 ani (sau chiar mai puțin) de la primoinfecție.

- *progresorii lenți* (5-15%) sunt PIH care, la mai mult de 7 ani, se mențin asimptomatici, au CD4+ în scădere anuală lentă, dar care se mențin la > 500 celule/mL, în absența tratamentului ARV

- *non-progresori pe termen lung* (1-5%) sunt acele PIH care la mai mult de 12 ani de la primoinfecție, fără tratament ARV, sunt asimptomatici (există chiar câteva cazuri la 20 de ani) echilibrați imunologic, cu încărcătură virală minimă.

Factorii de predicție ai progresiei infecției de la stadiul asimptomatic la stadiul simptomatic sunt de mare importanță pentru prognostic și decizia terapeutică.

Markeri de progresie

- clinici:

- candidoza orală - >50% din bolnavi dezvoltă SIDA în următoarele 12 luni;

- leucoplachia păroasă orală - > 80% din bolnavi dezvoltă SIDA în următorii 3 ani;

- involuția adenopatiei persistente generalizate se corelează cu progresia clinică;

- simptomele generale, constituționale (febra, scăderea ponderală involuntară, diareea trenantă > 4 săptămâni) - anunță progresia infecției spre stadiul de SIDA.

- laborator

- numărul de limfocite CD4+: rata progresiei crește semnificativ când scad sub 400/mm³;

- beta₂-microglobulina serică - nivelul crește odată cu progresia infecției;

- reapariția antigenului p24;

- încărcătura virală (număr copii ARN HIV în plasmă)

- nivelurile mari de ARN HIV se corelează cu un declin rapid a numărului de celule CD4+, cu progresia spre SIDA și reducerea perioadei de supraviețuire.

Studiul corelat al numărului de limfocite CD4+ și al încărcăturii virale are o valoare predictivă mult mare decât urmărirea separată a parametrilor.



Aspecte particulare ale infecției cu HIV la copii

Particularități epidemiologice

La nivel mondial, aproximativ 1 500 de copii sunt infectați zilnic cu HIV; continentul cel mai afectat este cel african, în regiunea sub-Sahariană trăind cca. 1,9 milioane copii HIV(+).

Transmiterea verticală reprezentând cauza aproape exclusivă a infecției HIV pediatrice, prevalența infecției cu HIV în rândul populației infantile fiind legată direct de evoluția epidemiei la femei și, după anul 1994, de extinderea chimioprofilaxiei transmișiei verticale. În prezent, la nivel mondial, cei doi factori se află în dezechilibru: pe de o parte, extinderea rapidă a infecției în rândul femeilor aflate la vârsta fertilității (aproape 50 % din numărul total de persoane HIV(+), cca 76% din totalul cazurilor din Africa) duce la creșterea numărului de copii infectați vertical.

Pe de altă parte, costurile unei profilaxii cu ARV extinse și sistematice la gravidele seropozitive sunt inaccesibile țărilor cu resurse limitate, cele mai afectate de epidemie. În țările dezvoltate, introducerea chimioprofilaxiei sistematice a dus la o reducere a numărului de cazuri de infecție pediatrică.

În absența profilaxiei cu ARV, riscul de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV este de 20-25% pentru HIV-1 și cca 4% pentru HIV-2, risc asociat cu factori materni (infecție avansată sau dobândită în cursul sarcinii, încărcătură virală plasmatică mare, număr scăzut de limfocite CD4, tabagism, etc), factori virali (subtipuri virale, rezistență, HIV-1 versus HIV-2), factori fetali (răspuns imun, factori genetici), factori obstetricali (cezariană vs. naștere vaginală, ruptură prematură de membrane, infecții genitale).

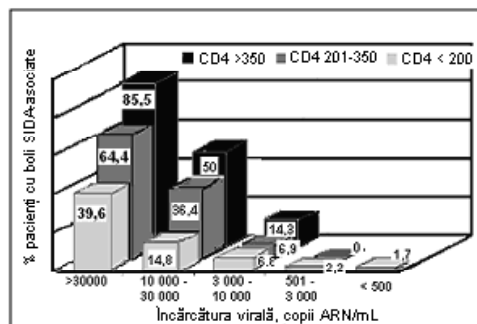
Majoritatea copiilor se infectează *intrapartum* și numai 10-25% *in utero*. Distanța între cele două categorii este importantă, deoarece evoluția și prognosticul sunt diferite (mai severe pentru a doua categorie).

Riscul de infectare prin laptele matern variază între 5-28%, fiind mai mare în cazul mamelor seroconvertitoare după naștere.

La nivel mondial, deși transmiterea verticală este principalul mod de infectare cu HIV a copilului, contaminarea accidentală orizontală (prin probe de sânge sau utilizarea de materiale incomplet sterilizate) nu poate fi complet ignorată.

F 13.52. Încărcătura virală și numărul limfocitelor T CD4+ au fost comparate cu o locomotivă care trage vagoanele spre o prăpastie: nivelul celulelor T arată cât de aproape este evenimentul final, iar încărcătura virală arată cât de repede se va ajunge la acesta

(apud Coffin, J., XI International Conf on AIDS, Vancouver, 1996)

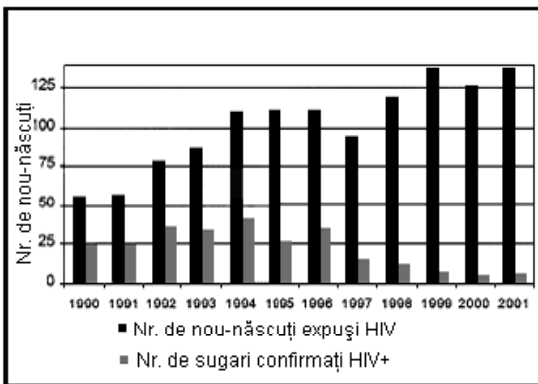


F13. 53. Corelația dintre evoluția clinică, replicarea virală (încărcătura virală) și nivelul de imunodepresie (nivel limfocite CD4+) (Studiul MACS, apud DHHS, 2006)



F 13. 54. La nivel mondial, copilul se infectează, în cca 80% din cazuri, vertical, de la mama HIV pozitivă: majoritatea în momentul nașterii, iar mică parte *in utero* sau prin lapte matern.

F 13.55. Deși nou născuții din mame HIV+ prezintă anticorpi anti-HIV (transferați pasiv de la mamă), doar 15-30% sunt cu adevărat infectați .



Acest aspect, de care trebuie ținut cont în diagnosticarea infecției cu HIV la nou născut și sugarul mic, reiese clar din situația prezentată de Canadian Pediatric AIDS Research Group

Particularități clinice ale infecției cu HIV la copil

Manifestări clinice precoce asociate cu infecția cu HIV verticală

Existența unui *sindrom congenital HIV-asociat* nu a fost confirmată. Vârsta medie de debut a simptomatologiei la copilul infectat *in utero* este 8 luni, iar, la 2-3 ani, >80% din copii sunt simptomatici. Primele manifestări sunt nespecifice: limfadenopatie, cu sau fără hepato-splenomegalie, candidoză orală, parotidită cronică, lipsa/întârzierea dezvoltării staturo-ponderale. Un procent însemnat de copii prezintă episoade recidivante de infecții bacteriene, incluzând septicemii, pneumonii, meningite sau sinuzite.

Prima boală indicatoare de SIDA diagnosticată în primul an de viață este pneumonia cu *P. jiroveci*, în > 50% din cazuri.

Pneumonia interstițială limfoidă/ hiperplazia limfoidă pulmonară (PIL/PLH) (la 20-30% din cazurile pediatrie raportate) debutează insidios, cu tuse în afibrilitate. Modificările stetaștice pulmonare sunt minime/lipsesc. Bolnavii prezintă adesea limfadenopatie generalizată, hipertrofie parotidiană cronică, hepatosplenogalie, iar tardiv - hipocratism digital. Radiologic: infiltrat reticulo-nodular sau interstițial bilateral, simetric, imagini persistente luni de zile. (F 12.58) Diagnosticul definitiv se pune prin biopsie pulmonară (infiltrat limfocitar masiv în septurile interalveolare), dar este rareori practicat. PIL este, în general diagnosticată, la vârsta de 2-4 ani. În cazurile severe, se instalează progresiv hipoxia și insuficiența respiratorie. Media de supraviețuire după diagnostic este de 6-8 ani.

Encefalopatia progresivă HIV (15% din raportările cazurilor pediatrie de SIDA) se manifestă clinic prin dezvoltare cerebrală alterată/microcefalie dobândită, dezvoltarea neuropsihică lentă sau regresia achizițiilor anterioare, deficit motor simetric (pareze, reflexe patologice, ataxie sau tulburări de mers). Examenul CT evidențiază: calcifieri bilaterale ale ganglionilor bazali și atrofie corticală (tardiv). În general, diagnosticul se pune la vârsta de 9-18 luni. Tratamentul cu ARV stabilizează sau chiar remite encefalopatia în unele cazuri. Media de supraviețuire după diagnostic este < 24 de luni.

Suferințele hematologice sunt frecvente și uneori revelatoare pentru declanșarea demersurilor diagnostice de infecție cu HIV. Este sugestivă citopenia medulară autoimună (interesând predominant linia trombocitară), care trebuie distinsă de hipoplazia medulară, apărută în evoluție în contextul imuno-depresiei severe și legată adesea de efectele toxice ale medicației și/sau infecțiile oportuniste.

Tulburările de nutriție au o incidență crescută la copiii cu infecție cu HIV. Incidența "falimentului creșterii" și a sindromului cașectizant este apreciată la 25-100%, iar deficitul statural la 50-90%. Malnutriția severă, fiind una dintre cele mai frecvente manifestări ale infecției, este un indicator al stadiului avansat de boală.

Bolile maligne, comparativ cu adultul infectat cu HIV, sunt rare (<2% din bolile indicatoare de SIDA). Cel mai frecvent este întâlnit limfomul non-hodgkinian de tip B, în care este

implicat virusul Epstein Barr. Leiomiocarcomele, leiomioamele sau sarcomul Kaposi au fost de asemenea raportate.

Clasificarea infecției cu HIV pediatrice

CDC a elaborat o clasificare a infecției cu HIV a copilului (revizuită în 1994) folosind aceleași criterii clinice și imunologice ca la adult; numărul de limfocite CD4 este corelat cu vârsta (la sugar și copilul 1-5 ani se înregistrează valori mai mari).

Diagnosticul infecției cu HIV la nou născut și sugar

La *nou născut, sugar și copil mic* diagnosticul de infecție cu HIV este mai dificil din cauza prezenței anticorpilor materni transferați transplacentar, care persistă până în jurul vârstei de 15-18 luni. Prin mijloacele actuale de investigație virologică, infecția cu HIV poate fi diagnosticată definitiv la majoritatea sugarilor infectați și virtual la toți sugarii în jurul vârstei de 6 luni. Metoda de diagnostic recomandată preferențial este determinarea prin PCR a acizilor nucleici virali, mai puțin laborioasă și mai ieftină comparativ cu alte metode virologice.

Sunt considerați infectați cu HIV:

- copiii < 18 luni, seropozitivi HIV sau născuți dintr-o mamă seropozitivă și care au rezultate pozitive la două determinări virologice efectuate pe eșantioane de sânge diferite, sau îndeplinesc criteriile clinice pentru diagnosticul SIDA (cf. definiției de supraveghere CDC). Există temerea că folosirea medicației ARV în prevenirea transmiterii verticale a HIV ar putea reduce sensibilitatea și valoarea predictivă a testelor virologice;

- copiii > 18 luni născuți din mame infectate sau infectați prin alt mod de transmitere, dacă: sunt în mod repetat pozitivi la testul ELISA pentru anticorpi sau au rezultate pozitive la două determinări la cel puțin unul din testele de detecție a HIV (cultură virală, PCR, p24) sau îndeplinesc criteriile pentru diagnosticul SIDA (cf. definiției de supraveghere CDC);

- copiii cu vârsta < 18 luni care nu îndeplinesc criteriile de mai sus, dar sunt seropozitivi la testul ELISA sau nu sunt testați, dar provin din mame seropozitive sunt considerați **expuși perinatal (categoria E)**;

- sunt declarați **seroreverteri** și considerați *neinfecțați*, copiii născuți din mame seropozitive și care se seronegativează între 6-18 luni de viață (două sau mai multe teste ELISA negative), nu au teste de laborator care să susțină infecția și nu întrunesc criteriile definiției de supraveghere a cazului HIV/ SIDA.

Evoluție

La **copii**, perioada pre-SIDA în cazul infecției perinatale este de aprox. 12 luni, mult mai redusă decât în cazul copiilor infectați prin transfuzie .

Există două modele majore de evoluție a infecției perinatale:

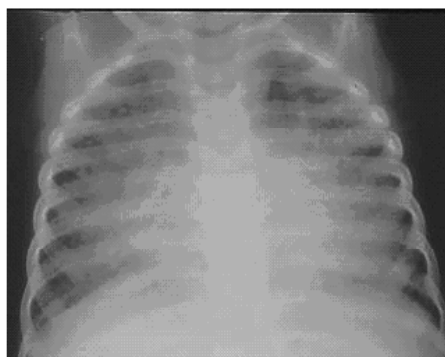
- evoluția precoce severă* este consecința infectării *in utero* . Deficitul imunitar sever se constituie rapid, primele simptome și semne nespecifice (de obicei hepato-splenomegalia și/sau



F 13.56. Trichomegalia - un semn obiectiv întâlnit în copii HIV+ (a se distinge de modificarea constituțională)



F 13. 57. Hipertrofia cronică parotidiană, bilaterală - este întâlnită la preșcolarul școlarul HIV+



F 13.58. Pneumonia interstițială limfoidă (infiltrat reticular bilateral, simetric, persistent.



File de istorie

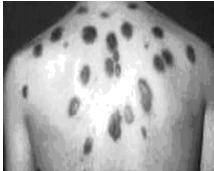
Sarcomul Kaposi

Móric Kaposi
(1837 -1902)

Profesor de dermatologie la Universitatea din Viena a descris, în 1872, la vârstnici evrei, mediteraneeni, o formă rară de cancer



"sarcomul cutanat multiplu idiopatic", forma clasică a sarcomul Kaposi (SK)
Ulterior, a fost identificată o formă endemică de SK la populația din Africa. Sporadic, a fost raportat la pacienții imunodeprimați terapeutic post-transplant de organ.



SK a revenit în actualitate o dată cu primele cazuri de SIDA (fiind o boală indicatoare de infecție cu HIV avansată)



În 1994, soții Yuan Chang și Patrick Moore, Columbia College/USA, au identificat un herpes virus asociat cu SK(SKHV).

S-a pus la punct și un test pentru evidențierea anticorpilor anti SKHV.



Kaposi, M. - Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut *Arch Dermatol Syph* 1872, 4, 265-73

Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M.S. et al - Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma *Science* 1994, 266, 1865-69

Moore PS, Chang Y. - Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 1995, 332, 1181-85

adenopatie) apărând în primele 3 luni de viață. SIDA se constituie precoce, cu evoluție spre deces până la vârsta de 4-5 ani, cu toate măsurile terapeutice și profilactice actuale. Aproximativ 4/5 din acești copii dezvoltă encefalopatie HIV.

- evoluția lent progresivă este întâlnită la 60-70% din copiii infectați vertical, practic la majoritatea celor contaminați *per partum*. Deficitul imunologic sever se instalează lent, progresiv, în decurs de 2-10 ani. În perioada deficitului imunitar moderat, acești bolnavi prezintă infecții bacteriene repetate, mai ales în sfera ORL, respiratorie și digestivă.

Evoluția îndelungată (apropiată de cea a adultului) permite constituirea patologiei HIV-asociate: pneumopatia interstițială limfoidă, cardiomiopatia, nefropatia HIV, diverse suferințe neuropsihice moderate (encefalopatia HIV este rară).

Deficitele staturponderale, de diverse grade și cu etiopatogenie multifactorială, afectează peste 60% din bolnavi.

O dată cu prăbușirea sistemului imunitar apar infecțiile oportuniste, similare celor întâlnite la adult, și neoplaziile (mai frecvent leiomiiosarcoame).

Există și o a treia categorie de bolnavi, mult mai redusă (5-10%), care după 8-10 ani de la infectare continuă să prezinte o stare de sănătate bună, cu limfocite CD4 + în limite normale sau ușor scăzute (similar nonprogresorilor adulți).

Monitorizarea infecției cu HIV la copil

Nivelul plasmatic al celulelor CD4+ are aceeași semnificație ca și la adult. Interpretarea valorilor absolute ale limfocitelor CD4+ în sângele periferic trebuie să țină cont de variațiile legate de vârstă, fiind preferabilă monitorizarea infecției (și a răspunsului la tratamentul ARV) pe baza procentului de celulele CD4+, care nu suferă variații legate de vârstă.

Numărul de limfocite CD4+ mai suferă variații legate de sezon, vaccinări, infecții intercurrente, de aceea trebuie interpretat diferențiat de la caz la caz. În principiu, o scădere importantă a nivelului limfocitelor CD4+ în primul an de viață se asociază cu o evoluție rapidă, severă și impune inițierea imediată a tratamentului ARV.

Dinamica încărcăturii virale la sugari este diferită de cea întâlnită la PIH adulte. Deoarece la copiii infectați vertical viremia survine în primele luni de viață, iar sistemul imunitar imatur își exercită mai puțin eficient controlul, sugarii vor prezenta niveluri deosebit de mari de virus (nu rareori peste 1 milion de copii/ml). Scăderea se produce lent în următorii ani (mai rapid între 1-2 ani, apoi mult mai lent până la vârsta de 4-5 ani). Datorită mării variabilități individuale a nivelului ARN HIV, se interpretează ca semnificative modificările de peste 5 ori a numărului de copii ARN HIV la copilul sub doi ani și de peste 3 ori după această vârstă.

Este evident necesară, pentru fiecare caz, interpretarea conjugată a celor doi markeri (limfocite CD4, încărcătură virală) și numai în context clinic și terapeutic.

Particularități terapeutice

Deși există date limitate privind farmacocinetica medicamentelor ARV la nou-născut și sugarul mic, ca și despre

eficiența pe termen lung a administrării timpurii a acesteia, **în principiu**, majoritatea autorilor sunt favorabili inițierii terapiei la sugar imediat după ce infecția cu HIV a fost confirmată, indiferent de starea clinică, imunologică sau virusologică.

La copiii mai mari, tratamentul ARV este recomandat bolnavilor simptomatici (categoriile clinice A, B sau C) sau celor cu imunosupresie severă (categoriile imunologice 2 și 3), indiferent de nivelul încărcăturii virale.

Se poate propune amânarea tratamentului bolnavilor cu vârsta peste un an cu status imunologic bun și risc de progresie minim (încărcătură virală redusă). Acești copii vor fi monitorizați clinic, imunologic și virusologic

Regimul HAART este recomandat și pentru copii, deși realizarea sa este mult îngreunată de absența unor preparate adecvate vârstelor mici, a dozelor și schemelor de tratament în curs de evaluare, de toleranța redusă, de efectele adverse uneori severe și doar parțial cunoscute pe termen lung, de complianță etc.

Profilaxia infecțiilor

Prevenirea primară și secundară a infecțiilor în general, a celor oportuniste în special, constituie un obiectiv major în îngrijirea copiilor cu infecție cu HIV. Se aplică aceleași principii ca la adult, adaptând vârstei opțiunile și dozele medicamentelor.

Imunizările, active și pasive, fac parte integrantă din măsurile de prevenire a infecțiilor asociate.

Se practică rutină la copilul infectat cu HIV următoarele vaccinări: anti-hepatită B, diftero-tetano-pertusis, antipoliomielitic (cu produs inactivat, IPV), anti-*Haemophilus b*, antirujeolic și antirubeolic (cu excepția bolnavilor din categoria imunologică 3, din cauza riscului diseminării virusurilor atenuate).

Vaccinarea antipneumococică este recomandată după vârsta de 2 ani, iar vaccinarea antigripală după vârsta de 6 luni (practicată apoi anual).

Vaccinarea BCG nu este indicată de rutină (se recomandă testarea anuală la PPD; copiii anergici vor fi examinați radiologic).

Vaccinarea antivarieloasă este contraindicată la toate persoanele infectate cu HIV. În cazul expunerii la varicelă sau herpes zoster, bolnavii cu infecție cu HIV receptivi vor primi imunoglobuline specifice varicela-zoster în primele 72 de ore de la contact.

Administrarea de imunoglobuline standard se recomandă tuturor persoanelor infectate cu HIV expuse la rujeolă, indiferent de statusul imunologic.

Intervenția terapeutică nutrițională

Încă de la primul examen medical, trebuie să se facă o evaluare nutrițională completă (antropometrică, clinică și biologică) și să se identifice factorii care afectează starea de nutriție (aport insuficient, malabsorbție, metabolizare inadecvată, singuri sau în asociere). Pentru fiecare caz se recomandă întocmirea unui plan nutrițional, adecvat și realist (ținând cont de posibilitățile materiale ale familiei).



weboteca HIV

HIV Medicine 2006 - 14th ed.
(825 pag.)

Download: www.hivmedicine.com/

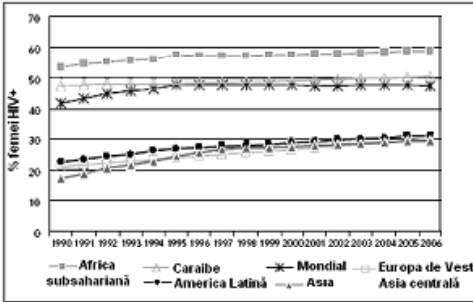


1. În ce perioadă de tranziție epidemiologică se încadrează sarcomul Kaposi și în ce categorie de boli?

2. Ce alte boli mai produce herpes virusul asociat sarcomului Kaposi (SKHV)

(răspuns la pg.13.59.)

Intervenția nutriționistă include: consilierea (reco-mandabil să fie făcută de o persoană familiarizată cu alimentația bolnavilor cu infecție cu HIV), administrarea unor suplimente de hrană, vitamine, minerale și agenți antioxidanți (fără a exagera), administrarea de substanțe stimulative ale apetitului, alimentarea enterală sau parenterală, stabilirea unui regim de viață adecvat, care să includă și exerciții fizice de creștere a rezistenței.



F13.59. Procentul femeilor HIV+ în viață; se observă trendul ascendent în toate regiunile globului, dovada predominanței transmiterii heterosexuale (ONUSIDA/OMS sept. 2006)

Infecția cu HIV la femei

Particularități epidemiologice

La nivel mondial, cumulativ de la începutul pandemiei, numărul femeilor infectate cu HIV era apreciat în 1996 la 4 milioane, cu tendință evidentă de creștere. În prezent trăiesc în lume 17,5 milioane de femei infectate cu HIV (44,6% din totalul cazurilor de infecție la adult în viață)

Pretutindeni în lume, numărul cazurilor de infecție la femei este în creștere. În Africa subsahariană, numărul femeilor infectate cu HIV a depășit pe cel al bărbaților, aici trăind 76% din totalul femeilor HIV(+).

Peste 80% din femei s-au infectat cu HIV pe cale heterosexuale, restul dobândind infecția prin transfuzii de sânge contaminat sau prin consum de droguri pe cale iv.

Numeroase studii sugerează că transmiterea HIV de la bărbat la femeie se produce de 2-4 ori mai frecvent decât de la femeie la bărbat. Riscul transmiterii HIV de la un partener sexual infectat la femeie este apreciat la 1,9-18,7%. În urma unui singur act sexual vaginal neprotejat cu un bărbat HIV-seropozitiv, riscul de infectare este de 0,2%. Prezența unei boli cu transmitere sexuală, amplifică riscul de 10 ori. Riscul estimat de infectare cu HIV a unei femei după mai mulți ani de viață sexuală neprotejată cu un același partener infectat este de 10-45%.

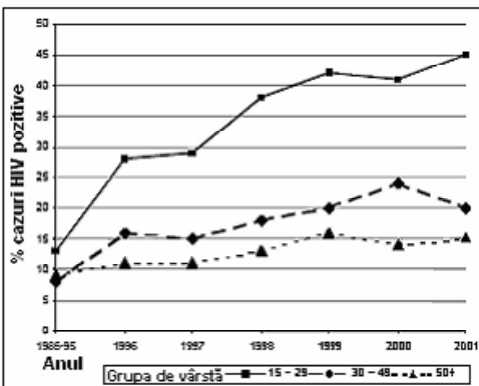
Vulnerabilitatea crescută la infecție poate fi legată -cel puțin în parte- de unele particularități biologice: suprafața mucoasă expusă în timpul contactului sexual este incomparabil mai mare față de bărbat, ectopia cervicală întâlnită fiziologic la tinere ca și secrețiile vaginale reduse, sângerările din timpul actului sexual sunt factori de amplificare a riscului.

Particularități clinico-evolutive

Manifestările clinice și evoluția infecției cu HIV la femei sunt similare celor întâlnite la bărbat. La femei se notează ca prime manifestări clinice ale infecției cu HIV: vaginitele candidozice, pneumoniile bacteriene, și simptomele constituționale. S-a constatat o frecvență mai ridicată a candidozei esofagiene și a sindromului cașcizant, precum și lipsa apoape totală a sarcomului Kaposi la femei.

Complicațiile specifice includ: *candidoza vaginală cronică* sau *recidivantă*, *boala inflamatorie pelvină*, *neoplasmul cervical*.

Progresia bolii și rata supraviețuirii sunt similare la cele două sexe în condițiile apartenenței la grupe de risc, condiții socioeconomice și acces la asistență medicală asemănătoare.



F 13.60. Proportia femeilor HIV+ pe grupe de vârstă și an de depistare - Canada 1985-2001 (Health Canada). HIV and AIDS in Canada: Surveillance Report to June 30, 2002

Infecția cu HIV la gravidă

Probleme deosebite (medicale, sociale, economice) ale infecției cu HIV la femei provin din faptul că 80% dintre acestea sunt la vârsta fertilă. Perspectiva nașterii unui copil infectat, a unui viitor orfan de unul sau de ambii părinți ridică probleme deosebite.

Deși sarcina produce în mod normal o alterare a imunității, nu s-a semnalat o agravare a statusului imun al gravidei HIV-seropozitive. Sarcina pare să aibă efecte reduse asupra progresiei infecției la femeile asimptomatice sau cu simptomatologie ușoară/medie, dar accelerează evoluția în cazul femeilor cu infecție avansată. Riscul infecțiilor oportuniste la gravidă este similar femeilor infectate cu HIV negravidă. Profilaxia/ tratamentul acestor infecții sunt dificile, dat faptul că o parte din medicamentele folosite sunt teratogene.

Îngrijirea gravidelor HIV(+) necesită o abordare holistică vizând atât problemele de sănătate fizică, cât și problemele psihologice și sociale.

Consilierea și testarea HIV trebuie să fie accesibile oricărei gravide și să fie oferite sistematic tuturor gravidelor din zonele cu prevalență mare a infecției cu HIV. (i.e. prevalența infecției la grupele cu risc > 1-2%). Testarea obligatorie a gravidelor fără consimțământ sau fără consiliere este inacceptabilă, efectele negative putând să depășească beneficiile scontate (evitarea luării în evidență a sarcinii, ascunderea diagnosticului, stigmatizarea gravidei ș.a.).

În cadrul consilierii gravidei HIV(+) se recomandă abordarea unor probleme specifice: efectele sarcinii asupra infecției, influența infecției asupra sarcinii, riscul de transmitere a virusului la produsul de concepție, opțiunile posibile legate de întreruperea sarcinii, tratamentul infecției și prevenirea transmiterii verticale, alimentația nou-născutului, importanța supravegherii active în timpul și după încheierea sarcinii.

Asistența prenatală a femeilor HIV(+) asimptomatice este similară cu cea a femeilor neinfectate. Depistarea și tratarea proceselor inflamatorii vaginale și cervicale, a bolilor cu transmitere sexuală constituie o prioritate. Se monitorizează atent și se tratează corespunzător toate afecțiunile intercurrente și cele HIV-asociate. Profilaxia infecțiilor oportuniste se instituie imediat ce există indicații clinice, virusologice și/sau imunologice, alegerea terapiei va ține cont de eventualele negative asupra produsului de concepție.

Instituirea tratamentului ARV are un dublu scop: controlul infecției cu HIV a gravidei și prevenirea transmiterii virusului la copil.

Asistența obstetricală în timpul travaliului și al nașterii urmează regulile generale. Se va evita ruptura prelungită a membranelor (în nici un caz nu se vor rupe artificial), aceasta fiind un factor amplificator al riscului de transmitere verticală.

La femeile care prezintă ruptura prelungită a membranelor (>4 ore) se practică spălături vaginale cu soluții dezinfectante (clorhexidină sol. 0,25%) în scopul reducerii riscului de transmitere a HIV la nou-născut. Sunt prohibite toate



În 2006, CDC a acceptat ca, în SUA, adolescenții și adulții cu risc de infecție să fie testați în spitale, servicii ambulatorii și cabinetele medicale individuale numai pe bază de consimțământ informat. Cu noua strategie, pacienții nu vor mai semna declarația de consiliere pre-testare și acord, ci vor fi informați că vor fi testați pentru infecția cu HIV și au posibilitatea să refuze.

Decizia CDC a plecat de la o serie de constatări: în SUA există câteva sute de mii de persoane infectate cu HIV, dar care nu cunosc acest fapt; cca 40% dintre americanii infectați sunt depistați în stadii avansate de infecție, când intervențiile terapeutice sunt minime; există la ora actuală posibilități de control terapeutic pe termen lung a infecției.

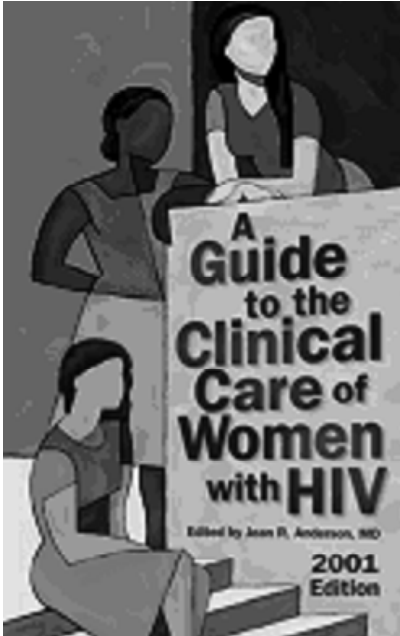
(răspuns la întrebările de la pg. 13.57)



1. A treia perioadă de tranziție epidemiologică și este o boală cunoscută cu etiologie recent identificată (v. capitolul 1)
2. Boala multicentrică Castelman, limfomul cavităților



Merită citită



Infecția cu HIV " nu duce inevitabil la deces, mai ales dacă supresați co-factorii care susțin boala. Este foarte important să spuneți aceasta persoanelor infectate. Cred că, astăzi, trebuie să punem același accent pe co-factori, așa cum am făcut cu HIV. Factorii psihologici sunt critici în susținerea funcției imun. Dacă suprimați sprijinul psihologic spunându-i cuiva că este condamnat la moarte, numai vorbele voastre l-au și condamnat deja"

Luc Montagnier

manoperele obstetricale care pot produce copilului soluții de continuitate cutaneo-mucoase. Episiotomia se va practica numai în caz de necesitate. Nașterea prin cezariană electivă poate preveni transmiterea verticală a infecției la o parte din copii.

Date fiind însă complicațiile postoperatorii frecvente și severe la lehuza HIV(+), indicația de cezariană se va face strict individualizat și se practică sub profilaxie cu antibiotice.

Asistența postpartum este similară femeilor neinfectate, dar se vor urmări atent - și trata energic -eventualele complicații infecțioase (urinare, respiratorii, a plăgilor operatorii).

În timpul nașterii, personalul medical va aplica cu rigoare regulile universale de protecție, alte măsuri suplimentare fiind inutile.

În cazul *nou-născuților* din mame HIV(+), purtarea mănușilor de protecție de către personalul de îngrijire este necesară numai până la îndepărtarea sângelui și secrețiilor maternelor.

Tratamentul infecției cu HIV

Scopurile tratamentului sunt:

- prelungirea duratei de viață în condiții optime;
- încetinirea progresiei infecției la asimptomatici;
- stabilizare pe termen lung a bolnavilor simptomatici;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor HIV-asociate;
- asigurarea unui sprijin realist, compasional pe măsura apropierii de momentul final;
- reducerea costurilor tratamentului;
- reducerea infecțiozității bolnavilor.

Principii și posibilități actuale de tratament

Îngrijirea bolnavului cu infecție cu HIV trebuie efectuată de echipe multidisciplinare în vederea optimizării actului medical, reducerii intensității problemelor psihosociale, asigurării unei stări nutriționale adecvate și pentru monitorizarea evoluției.

Obiectivele îngrijirii sunt:

-Măsuri suportive:

- măsuri nutriționale adecvate, energice, susținute;
- evaluarea periodică a statusului psiho-somatic cu intervenții medicale prompte;
- sprijin educațional;
- sprijin psiho-social.

-Diagnosticul și tratamentul infecțiilor HIV/SIDA asociate (bacteriene, virale, parazitare, fungice);

-Tratament etiologic - medicație antivirală;

-Măsuri de reechilibrare imunologică;

-Tratamentul suferințelor organice terminale;

-Diagnosticul și tratamentul bolilor maligne HIV- asociate.

Infecția cu HIV per se nu constituie un motiv de izolare a bolnavului.

Izolarea PIH se face doar în anumite situații : bolnavul prezintă supraadăugat boli infecțioase cu transmisibilitate marcată; starea de imunodepresie impune evitarea contactelor infectante; alterarea neuropsihică pune în pericol anturajul.

Nutriția este un element cheie în îngrijirea bolnavilor infectați cu HIV, dar nu este ușor de realizat din cauza condițiilor multiple care concurează la dezechilibrele nutriționale și a complianței bolnavilor. În fazele incipiente ale bolii, păstrarea unui echilibru nutrițional este o măsură importantă. În stadiile avansate sunt necesare suplimentări nutriționale. Se recomandă mese mici și repetate, o dietă hipercalorică și hiperproteică. Când alimentația orală nu este posibilă, se procedează la nutriție pe sondă nasogastrică sau chiar la nutriție parenterală totală. Stimularea apetitului cu *megestrol acetat* sau cu *dronabinol* a dat unele rezultate, dar produc o creștere ponderală pe seama grăsimilor și nu a masei musculare.

Tratamentul antiretroviral

Principiul de terapie antiretrovirală extrem de activă ("Highly active antiretroviral therapy", cu acronimul HAART) se referă la *orice regim ARV capabil să realizeze supresia replicării HIV la niveluri nedetectabile* (i.e. încărcătură virală plasmatică sub limita de detecție prin metode sensibile și ultrasensibile, care este în prezent de 50-20 de copii ARN HIV/mL) și să o mențină pe termen cât mai lung (luni-ani de zile).



<http://www.unaids.org/en/>

T 13. 20. Medicația antiretrovirală disponibilă în 2006



Inhibitori de reverstranscriptază (IRT)

Nucleozidici (INRT)

Abacavir (ABC, Ziagen™)
Didanozina (ddI, Videx™)
Emtricitabina (FTC, Emtriva™)
Lamivudina (3TC, Epivir™)
Stavudina (D4T, Zerit™)
Tenofovir (TDF, Viread™)
Zidovudina (AZT, Retrovir™)

Non-nucleozidici (INNRT)

Delavirdine (DLV, Rescriptor™)
Efavirenz (EFV, Stocrin™/Sustiva™)
Nevirapine (NVP, Viramune™)

Inhibitori de protează (IP)

Atazanavir (ATV, Reyataz™)
Fosamprenavir (FPV, Telzir™/Lexiva™)
Indinavir (IDV, Crixivan™)
Lopinavir (LPV, coformulare - Kaletra™)

Nelfinavir (NFV, Viracept™)
Ritonavir (RTV, Norvir™)
Saquinavir (SQV, Invirase 500™)
Tipranavir (TPV, Aptivus™)

Inhibitori de fuziune (IF)

Enfuvirdide (T-20, Fuzeon™)

Formulări comerciale de asocieri

Combivir™ (CBV; AZT+3TC)
Kivexa™/Epzicom™ (KVX; 3TC+ABC)
Trizivir™ (TZV; AZT+3TC+ABC)
Truvada™ (TVD; FTC+TDF)
Kaletra™ (LPV/RTV)
Atripla™ (TVD+EFV)

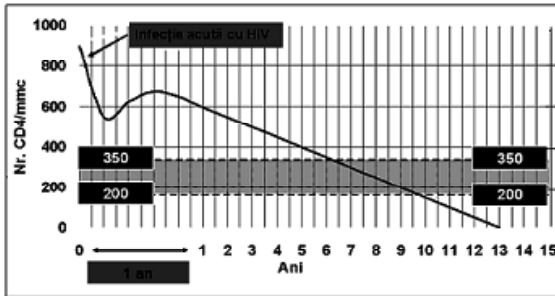
Apariția conceptului HAART este consecința directă a rezultatelor a numeroase studii teoretice și practice, care au dovedit că HIV incomplet supresat are rate foarte rapide de replicare, mutație și diversificare.

De asemenea, sub presiunea de selecție exercitată de medicamente sau de sistemul imun, se dezvoltă, mai repede sau mai lent, tulpini de HIV rezistente sau foarte virulente. Pentru prevenirea unei astfel de situații s-a recurs la asocieri de medicamente ARV.



Barlett, G.J., Gallant, J.E. 2005-2006 Medical Management of HIV Infection, The Johns Hopkins University.

Medicația antivirală la dispoziție cuprinde mai multe produse comercializate și altele aflate în studiu pe loturi de voluntari. Este important de reținut că **nici unul dintre produsele folosite în prezent (v. T 13.20.) nu are capacitatea de a eradica infecția cu HIV**, în fapt ele reducând încărcătura virală și întârziind declinul imunologic.



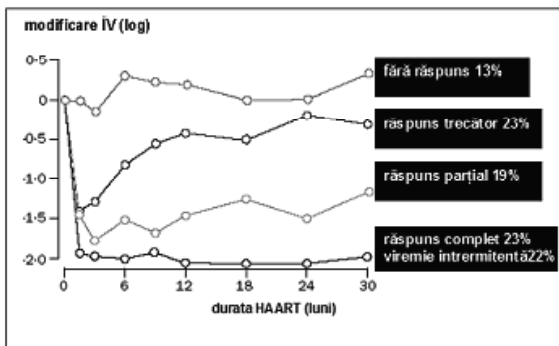
F13.61. Tratamentul antiretroviral se inițiază în sindromul retroviral acut, la PIH cu CD4 sub 350 celule/mm³, ca și la bolnavii cu condiții SIDA- asociate

Analogii nucleozidici (inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază, INRT) au ca țintă enzima virală reverstranscriptaza, pe care o inhibă prin înlocuirea unor nucleozide ale acesteia cu altele defecte. Prin aceasta, sinteza de ADN este avortată. INRT sunt convertiți în metaboliți activi după endocitoză și fosforilare în derivați trifosfați. AZT și d4T sunt analogi timidinici, în timp ce FTC și 3TC sunt analogi citidinici.

Între INRT există grade mari de rezistență încrucișată. Se administrează ușor, unii în doză unică zilnică, cu o toleranță relativ bună. Pot determina însă variate toxicități pe termen lung: mielotoxicitate, acidoză lactică, polineuropatie și pancreatită (legate de toxicitatea mitocondrială). Datorită acestor efecte nedorite, ca și a dezvoltării rezistențelor virale, utilizarea INRT este limitată în timp.

Inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) au aceeași țintă ca și INRT, dar acționează prin legare directă și non-competitivă de aceasta, cu consecințe negative asupra polimerizării. În plus, INNRT nu necesită activare în interiorul celulei țintă. Sunt molecule extreme de active în combinație cu alte clase de ARV, fiind componente importante ale HAART. Se administrează simplu și au o toleranță generală bună. Rezistența la INNRT se instalează însă rapid (într-o treaptă) și este încrucișată în cadrul clasei.

Inhibitorii de protează (IP) au activitate antivirală puternică, acționând asupra proteazei virale (enzima care clivează poliproteina gag-pol în subunități funcționale). După 1995, IP au revoluționat tratamentul infecției cu HIV, existând o competiție acerbă între companiile farmaceutice pentru extinderea gamei, dar și pentru îmbunătățirea proprietăților moleculelor deja lansate. Se folosesc în asociere cu alte clase (dar și între ele), amplificate prin combinarea cu doze mici de ritonavir (un alt IP). În afară de reacțiile adverse gastrointestinale, IP sunt implicate în lipodistrie și displipidemie. Prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase (sunt inhibitoare ale sistemului CYP3A4).



F13.62. Răspunsul la tratamentul ARV, chiar la PIH naive, este variabil de aceea el trebuie monitorizat atent (CD4+, IVi)

Rezistența se dezvoltă prin acumulare de mutații și există grade variabile de mutații încrucișate între diverșii reprezentanți ai clasei.

Inhibitorii de fuziune se leagă de gp41 și blochează fuziunea virusului cu celula gazdă prin inhibiție competitivă; se administrează subcutanat, în regim bijurnalier.

Inhibitorii co-receptorilor CCR5 sunt, în 2007, pe cale de a obține aprobările pentru tratamentul curent.

Ghidurile actuale de tratament antiretroviral (DHHS, aprilie 2006) recomandă *introducerea tratamentului ARV în următoarele situații*: primoinfecție cu HIV, infecție simpto-matică, infecție asimptomatică cu $CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$; în cazul infecției asimptomatice cu $CD4 > 200 \text{ cel/mm}^3$ și încărcătură virală detectabilă, dar redusă, decizia trebuie individualizată până în momentul apariției unei situații care reclamă o strategie specifică.

Argumentele împotriva unui tratament timpuriu sunt numeroase: necunoașterea efectelor adverse pe termen lung ale terapiei ARV și a duratei reale a supresiei virale sub tratament, posibilitatea apariției unor efecte adverse serioase, posibilitatea selecției de tulpini virale multirezistente, limitarea opțiunilor ulterioare în cazul instalării rezistenței, scăderea aderenței bolnavilor la un tratament complex și de lungă durată și, nu în ultimul rând, costurile ridicate.

În caz de intoleranță a tratamentului inițial - se trece bolnavul pe un tratament cu produse care au alte tipuri de efecte adverse.

În caz de eșec terapeutic – se recomandă utilizarea testelor de rezistență (genotipare, fenotipare) și înlocuirea regimului inițial cu medicamente la care virusul nu este rezistent.

Tratamentul infecțiilor oportuniste

Tratamentul principalelor infecții oportuniste este de importanță vitală, dar încărcat de opreliști, limitări, eșecuri sau recidive. De asemenea, interacțiunile medicamentoase cu ARV sunt frecvente și necesită o strânsă colaborare interdisciplinară.

În T 13.21. sunt prezentate unele infecții oportuniste cu opțiunile terapeutice.

Tratamentul bolilor maligne SIDA-asociate

Sarcomul Kaposi - în formele cutanate cu < 5 leziuni: nimic sau electroterapie locală; în formele extinse și visceralizate - polichimioterapie, alfa-IFN. *Limfoamele* beneficiază de polichimioterapie, radioterapie.

Tratamentele antitumorale accentuează însă starea de imunodepresie.

Tratamentul imunomodulator: imunostimulatori, ca diverse interleukine, interferoni sau factori de stimulare a coloniilor celulare, au fost folosiți pe diverse loturi în încercarea de a amplifica proliferarea celulelor T și activitatea citotoxică. Din contră, imunosupresoarele au fost folosite cu scopul de a preveni distrucția autoimună a limfocitelor $CD4+$ (ciclosporina A, pentoxifilina). Rezultatele fiind inconsistente, chiar contradictorii, această terapie nu se practică de rutină.

Supravegherea activă a persoanelor infectate cu HIV

Supravegherea trebuie să fie complexă și necesită implicarea unei echipe multidisciplinare (medici de diverse specialități, dietetician, psiholog, asistent social, cadre medii).

Persoanele asimptomatice trebuie examinate de 3-4 ori pe an.

Bolnavii simptomatici se examinează mai des, tot la 1-2 luni sau ori de câte ori este nevoie

Un *examen de bilanț* include:



După AZT, primul antiretroviral aprobat de U.S Food and Drug Administration (FDA), în martie 1987, pentru utilizarea în tratamentul infecției cu HIV, au fost create zeci de molecule cu acțiune antiretrovirală.

Niciuna, singură sau în asociere, nu sterilizează organismul de virus, dar pot controla pe termen lung replicarea virală, încetinind astfel semnificativ progresia infecției



În 2006, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) a anunțat că 2 studii pe bărbați HIV (-) (în Kenia, 2784 și, respectiv Uganda, 4 996 subiecți) au dovedit că circumcizia reduce riscul de infecție cu HIV cu 48-53%.

Pentru informații despre cele 2 studii vezi documentul NIAID la www3.niaid.nih.gov/news/QA/AMC12_QA.htm.



pune de-un chat!

Ce implicații și consecințe ar putea avea transferul în practică (ex. la populația generală) al acestor rezultate?

T13.21. Tratamentul unor infecții oportuniste la bolnavii cu infecție cu HIV

-Examen clinic complet;
 -Investigații biologice: hemoleucogramă completă, CD4+,
 încărcătura virală, examene biochimice (după caz);
 IDR laPPD de 1-2 ori/an, test Papanicolau (1-2/an);

Agent etiologic	Tratament de primă intenție	Tratament de întreținere	Alternative terapeutice
<i>P. jirovecii</i>	Cotrimoxazol	Cotrimoxazol Dapsona Pentamidina (aerosoli)	Clindamicina+ Primachina
<i>Toxoplasma</i>	Pirimetamina + Sulfadiazina	Pirimetamina	Pirimetamina + Clindamicina
<i>Isospora belli</i>	Cotrimoxazol	? Cotrimoxazol Fansidar	Pirimetamina (+ac.folic)
<i>V. herpes simplex</i>	Aciclovir	De evitat Discutabil la persoanele cu recidive după întreruperea tratamentului inițial	HSV-rezistente: Foscarnet Aplicațiile locale de aciclovir sunt ineficiente
Citomegalovirus	Ganciclovir Foscarnet	Ganciclovir Foscarnet	
<i>V. varicela-zoster</i>	Aciclovir - în doze mari		In caz de rezistență, foscarnet
<i>Candida</i>	Local: miconazol, Nistatin Fluconazol i.v.	In caz de recidive: Fluconazol, ketoconazol Itraconazol	Itraconazol Ketoconazol Tulpini azol-rezistente Amfotericină B
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amfotericina B 5-flucitozina	Fluconazol	Fluconazol
Coccidioides	Amfotericina B	Fluconazol	Itraconazol Fluconazol
<i>M. tuberculosis</i>	INH+EMB+PZ + Rifampicina (Rf)	INH+ Rf	Tulpini rezistente și multirezistente: în funcție de sensibilitate
Micobacterii nonTB	EMB+macrolid (azitromicina/clari- tromicina)! Rf ! amikacina	?	Ciprofloxacina Rifabutina Clofazimin - în asocieri de 3/4/5



F 13.63. Condomul feminin

Chimioprofilaxie și vaccinări
 Sfat comportamental: sexual, comunitar/ocupational,
 igiena alimentației, călătorii ș.a.

Măsuri profilactice

Având o importantă componentă comportamentală, infecția cu HIV poate fi prevenită printr-o informare corectă a populației și crearea unui comportament autoprotector adecvat.

Profilaxia primară a infecției cu HIV

Transmiterea verticală - prevenirea infecției cu HIV a femeilor; prevenirea sarcinii la femeile infectate cu HIV; avort (la cerere); naștere cezariană (ori de câte ori este posibil); dezinfecție vaginală antepartum (virulicide); evitarea alimentației

naturale a sugarului cu mamă seropozitivă când există posibilități de alimentație artificială corectă.

Profilaxia transmiterii verticale cu AZT s-a dovedit capabilă să reducă la 1/3 numărul copiilor infectați (în asociere cu nașterea prin cezariană reduce și mai mult procentul copiilor infectați). Schema recomandată la gravida asimptomatică cu limfocite CD4 > 200/ml: AZT oral între săptămânile 14 - 34 de gestație și AZT intravenos în timpul travaliului. În continuare, nou-născutul primește AZT+ 3TC oral, timp de 6 săptămâni. Astăzi, în locul monoterapiei se preferă regimuri HAART și pentru gravidă (ex. AZT + 3TC + IP).

Transmiterea parenterală - controlul donatorilor de sânge; limitarea transfuziilor la indicații medicale stricte; utilizarea autotransfuziei; folosirea acelor și seringilor de unică folosință; sterilizare corectă a instrumentarului chirurgical; combaterea consumului de droguri.

Transmiterea sexuală - educație sexuală; abținere sau monogamie (monoandrie); sex protejat (prezervativ); depistarea și tratarea promptă a bolilor cu transmitere sexuală; prevenirea abuzului sexual asupra copiilor.

Prevenirea infecției profesionale - respectarea cu strictețe a măsurilor universale de precauție: manipularea atentă a materialelor medico-chirurgicale tăietoare/împănătoare (acele de seringă nu se recapșonează după folosire !), folosirea mănușilor de latex, a ochelarilor și a altor echipamente de protecție, când se vine în contact cu sânge, materiale pătate cu sânge sau există riscul stropirii cu sânge *indiferent de statusul serologic al persoanei de la care provin materialele* sau



Clasa ARV	ARV
INRT	ZDV, 3TC, d4T, ABV, ddl, TDF, FTC
INNRT	EFV
IP	LPV/r, FPV/r, NFV, ATV/r

căreia i se acordă asistență; în caz de expunere accidentală la sânge se recomandă spălarea imediată cu săpun și apă din abundență, urmat de irigare cu soluție salină sau dezinfectante. Profilaxia postexpunere cu antiretrovirale trebuie inițiată cât mai curând (ore) după o expunere cu risc de infecție.

T 13.22. ARV care pot fi utilizate în profilaxia post-expunere profesională (DHHS sept.2005)

Chimioprofilaxia infecției primare

1. Profilaxia după expunere transcutanată profesională

este în prezent recomandată de CDC. Diverse studii au demonstrat că profilaxia postexpunere cu antiretrovirale reduce riscul de infectare a personalului medical implicat cu până la 80%.

Pentru a crește acest procent, CDC recomandă asocieri de antiretrovirale- ex. AZT/d4T+3TC+LPV/r, introduse în primele ore după expunere și pe o durată de 4 săptămâni (T 13.22.).

În cazul accidentelor profesionale, titrul anticorpilor anti-HIV trebuie determinat imediat după expunere, apoi la 6 săptămâni, 3 luni și la 6 luni.

2. În cazul **expunerilor neprofesionale** (contact sexual, folosirea în comun a acelor pentru administrarea drogurilor), profilaxia ar putea reduce rata transmiterii, dar eficacitatea ei nu a fost dovedită. Decizia o ia medicul expert în domeniul infecției HIV/SIDA.

Cel mai eficient vaccin la ora actuală rămâne prezervativul
Luc Montagnier

Vaccinurile anti-HIV

Mai multe produse (vaccinuri inactivate, vaccinuri cu virus viu atenuat, vaccinuri recombinante) se află în diverse stadii de investigare, dar introducerea în practică rămâne în continuare un deziderat major.

T13. 23. Indicațiile profilaxiei infecțiilor secundare la bolnavii cu infecție cu HIV

Obiectiv vizat	Indicații	Medicație
Pneumonia cu P. jirovecii	Toți sugarii < 12 luni După 1 an, în funcție de CD4 (în principiu sub 15% indiferent de vârstă)	Cotrimoxazol (CTX) Alternative: pentamidina, dapsona)
Infecții bacteriene	> 2 episoade de infecție severă	CTX (3/7 sau 5/7) Ig IV (în cazde eșec a CTX)
M. avium complex diseminat	CD4 < 100/mmc	Claritromicină/ rifabutin
CMV	Serologia sau viremia pozitive; CD4 < 50/mmc	Ganciclovir, oral
Candida	Infecții recurente CD4+ < 100	Fluconazol
Toxoplasmoză	Serologie pozitivă și CD4+ < 100	CTX
Criptococoză	Boală în antecedente sau persoane cu profilaxie cr. cu antibiotice și CD4 redus	Fluconazol

Profilaxia infecțiilor secundare

Imunoprofilaxia cu Ig intravenoase (800 mg/kg, lunar) este rezervată în prezent cazurilor la care profilaxia infecțiilor bacteriene cu cotrimoxazol a eșuat.

Vaccinări - strategia vaccinărilor se află în plin proces de evaluare, dat faptul că au apărut comunicări care atestă creșterea replicării virale după anumite produse imunobiologice.

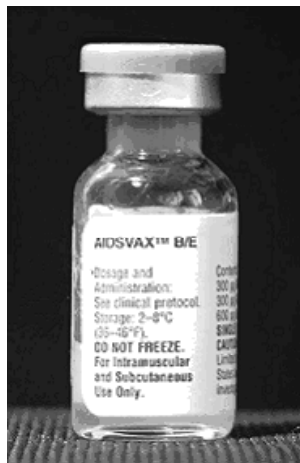
Sunt *recomandate*: vaccinarea antipneumococică, antihepatită B, antirujeolică (excepție: bolnavii cu imunodepresie severă), antidieterică și antitetanică, antipoliomielitică **numai** cu vaccin inactivat. Sunt *opționale*: vaccinarea antigripală și anti- *H.influenzae* tip b. Este *contraindicată* vaccinarea BCG.

Profilaxia infecțiilor oportuniste

Prevenirea infecțiilor oportuniste este dificilă și se face în anumite situații clinico-imunologice. O atenție deosebită trebuie acordată prevenției pneumocistozei și toxoplasmozei; toți bolnavii cu CD4 < 200 celule/mm³ vor primi cotrimoxazol până la reconstrucția imunologică stabilă.

Unele infecții (ex. criptococoză meningeală, toxoplasmoza, pneumocistoza) impun administrarea medicației etiologice și după rezolvarea episodului acut, uneori pe toată durata vieții (metafilaxia este necesară datorită tendinței la recăderi).

- Infecția HIV/SIDA este produsă de un virus ARN, din familia retrovirusurilor, care, la un moment dat al evoluției, a depășit bariera de gazdă, trecând de la unele specii de maimuță la om.



F 13. 64. Vaccin experimental AIDSVAX B/E.

Studiul de eficacitate se desfășoară în Tailanda. Vaccinul gp20 bivalent conține antigenele de înveliș MN și A244 a subtipurilor B și respectiv E. Deoarece se viza prevenirea transmiterii infecției pe cale hematogenă, în studiu au fost incluși 2 545 consumatori de droguri iv, majoritatea heroinomani, din Bangkok, unde cele două subtipuri de HIV sunt prevalente.

Documentează-te în legătură cu rezultatele trialului și întocmește un raport



- HIV, odată pătruns în organism, diseminează în țesuturile limfatice, având drept țintă majoră limfocitele T CD4+ helper. Distrucția acestor “dirijori ai orchestrei imune”, compensată de organism timp de mai mulți ani printr-un turnover accelerat, capătă progresiv un caracter devastator, ducând în final la prăbușirea ireversibilă a mecanismelor de apărare, cu apariția de infecții și cancere oportuniste.

- În prezent, procesul epidemiologic are un caracter pandemic, practic fiind afectate toate continentele, cel mai greu încercată fiind Africa sub-sahariană, cu extindere rapidă și masivă în Asia.

- România, în care infecția orizontală a sugarilor în perioada 1988-1990 a realizat un profil epidemiologic unic în lume, în prezent se încadrează în modelul epidemiologic al țărilor vest-europene, având o prevalență redusă în populația adultă generală.

- La adult, transmiterea heterosexuale este principala cale de diseminare a virusului, dar consumatorii de droguri pe cale intravenoasă, prin folosirea în comun a instrumentarului de administrare, sunt o categorie la risc în creștere.

- La nivel mondial, copiii se infectează preponderent de la mama HIV(+), majoritatea în timpul travaliului, dar numai 10-30% din nou-născuți sunt cu adevărat infectați (restul au doar teste pentru anticorpi anti-HIV pozitive din cauza anticorpilor transferați pasiv, transplacentar de la mama HIV+).

- HIV nu se transmite prin contact de domiciliu, de serviciu sau de școală, prin alimente, băuturi sau veselă folosită în comun, prin restaurante, piscine sau toalete publice, prin sărut de curtoazie, nici prin înțepături de insectă.

- Se apreciază că 60-70% din adulții infectați cu HIV au o evoluție stadială, fiind considerați progresori tipici: sindrom retroviral acut [2-3 săptămâni], vindecare clinică + seroconversie (apariția anticorpilor anti-HIV)[2-4 săptămâni], infecție cronică asimptomatică [media, cca 8 ani (7-10)], infecție simptomatică/SIDA[media, 1-3 ani], deces.

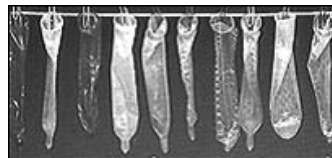
- Sindromul retroviral acut se manifestă în majoritatea cazurilor cu febră, angină, adenopatie, cu sau fără erupție cutanată, hepato- sau splenomegalie; anticorpii anti-HIV lipsesc, dar se poate evidenția virusul sau componente ale acestuia.

- SIDA (acronim de la fr. syndrome d’immunodeficience acquis) reprezintă stadiul cel mai sever al infecției cu HIV, cu imunodepresie severă, care face posibilă apariția infecțiilor oportuniste, cancerelor, demenței și sindromului cașectizant.

- În practică, se întâlnesc variate tipuri de evoluție: rapidă, cu trecere în SIDA în câțiva ani, lentă cu dezvoltarea SIDA după 10-12 ani de evoluție asimptomatică, după cum există și categoria de non-progresori pe termen lung (seropozitivi care după aproape 2 decenii au o încărcătură virală minimă, sunt asimptomatici și echilibrați imunologic).

- Diagnosticul etiologic se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HIV prin test de screening ELISA plus test de confirmare (ex. Western blot). La nou-născutul din mamă HIV(+) se urmărește evidențierea virusului sau a unor anticorpi HIV-specifici care nu trec placenta (IgM sau IgA).

- Conform clasificării CDC, persoanele infectate cu HIV se clasifică, pe baza manifestărilor clinice și a nivelului de



Analiști de la Futures Group și International AIDS Vaccine Initiative au prezentat la Conferința AIDS Vaccine '06, de la Amsterdam, mai multe simulări matematice privind consecințele introducerii în practică a unui vaccin preventiv HIV.

Astfel, modelarea matematică a arătat că un vaccin cu o eficiență de numai 30%, administrat la 20% din populație, ar reduce numărul de noi infecții cu HIV cu cca 17% în anul 2030 și 11% numărul total de infecții anticipate pentru perioada 2015-2030.

Un vaccin cu o eficiență mai mare și o acoperire mai largă ar avea un impact mai important:

- la o eficiență de 50% și o acoperire de 30%, numărul de noi infecții s-ar reduce cu 53% în 2030 și ar scădea cu 34% infecțiile previzionate pentru 2015-2030

- la o eficiență de 70% și o acoperire de 40%, numărul de noi infecții s-ar reduce cu 81% în 2030 și ar scădea cu 56% infecțiile previzionate pentru 2015-2030. Aceasta ar însemna practic extincția epidemiei.



Care consideri că sunt principalele dificultăți în elaborarea unui vaccin anti-HIV?

(răspuns la pg. 13.68)



M.G., 45 ani, este adus în serviciul de urgență cu stare generală influențată, febril, cu sindrom confuzional, hemipareză dreaptă. Din relațiile furnizate de fratele pacientului reținem: M.G. este de profesie marinar, fumător de 30-40 țigări/zi, consumator cronic de alcool, nu a fost plecat din țară în ultimile 3 luni.

Aparținătorul relatează că M.G. a prezentat în ultimile 2 luni diaree intermitentă și o scădere ponderală marcată (cca.4-5 kg).

La examenul obiectiv: pacient febril -39,4°C, dezorientat temporo-spațial, confuz. Poliadenopatie generalizată (ggl. 0,5-1 cm, mobili, nedureroși), pulmonar-stetacustic normal, AV=100/min, limbă cu depozite albicioase, pliu cutanat abdominal leneș, ficat și splină - în limite normale. Sindrom meningeal absent, deficit motor hemicorp drept, predominant la nivelul membrului inferior, Babinski + dr.

- Ce suspiciune de diagnostic se ridică în acest caz?
- Care sunt investigațiile paraclinice pe care le solicitați?



(răspuns de la pg.13.67.)

Marea variabilitate a HIV, transmiterea HIV sub formă de particule libere sau prin celule infectate, informații incomplete asupra tipului de răspuns imun protector.

imunodepresie, în 9 categorii clinico-imunologice, dintre acestea C1-C3, A3 și B3 corespund stadiului de SIDA.

- Tratamentul etiologic actual, inițiat și condus de specialist, vizează controlul replicării virale (menținerea încărcăturii virale sub 20-50 copii ARN HIV/mL în sângele periferic), pe termen cât mai lung.

- Sunt disponibile peste 20 de molecule antiretrovirale aparținând la 4 clase majore de antiretrovirale (sub formă de produse comerciale unice sau în diverse combinații fixe), care se utilizează asociate pentru a crește eficiența și a întârzia instalarea rezistenței virale (regim de tip HAART - highly active antiretroviral treatment).

- Apariția rezistențelor virale, a reacțiilor adverse sau a fenomenelor toxice pe termen lung (ex. tulburări metabolice și morfologice lipidice) obligă la schimbări repetate de linii terapeutice, nu rareori ajungându-se la epuizarea opțiunilor terapeutice eficiente.

- Bolnavii trebuie monitorizați permanent clinic, virusologic, imunologic și biologic, în servicii cu experiență și dotări tehnice adecvate.

- Profilaxia, diagnosticul precoce și tratamentul agresiv al infecțiilor și cancerelor oportuniste, ca și ale altor condiții SIDA-asociate, constituie obiective majore ale îngrijirii medicale a persoanelor cu infecție cu HIV.

- Managementul cazului de infecție HIV/SIDA presupune o abordare holistică, medico-socială și spirituală, plină de omenie și lipsită de prejudecăți.

- În absența unui vaccin preventiv, măsurile de protecție individuală față de principalele căi de transmitere sunt esențiale. Acestea se referă în primul rând la practicarea unor relații sexuale sigure, protejate și la folosirea, în toate împrejurările, de echipamente și instrumentar tăietor-începător corect sterilizate; aplicarea permanentă a măsurilor de protecție universale în unitățile medico-sanitare (ca și în toate situațiile în care există contact cutaneo-mucos direct cu sângele uman) limitează infectarea profesională.



evaluatează-te

- Sunt caracteristice gazdelor cu apărare deficitară:
a) susceptibilitatea crescută la infecții; b) infecțiile cu germeni oportuniști; c) infecțiile cu germeni comuni, severe sau cu manifestări clinice atipice; d) infecțiile recidivante; e) febra înaltă, rezistentă la tratamentul cu antibiotice.

- Referitor la persoanele cu deficite secundare de apărare (DAS), sunt adevărate afirmațiile:

- DAS tind să se manifeste în primele luni de viață; b) DAS sunt mai rare comparativ cu deficitele primare de apărare; c) DAS pot afecta separat sau combinat orice componentă a apărării organismului; d) DAS se exprimă clinic de regulă când sunt afectate mai multe componente ale apărării organismului;

e). agamaglobulinemia Bruton, imunodeficiența combinată severă sunt DAS.

3. Alterările barierei cutanate predispun la infecții cu: a). *S. aureus*; b). *S. pyogenes*; c). *P.jiroveci*; d). *Candida albicans*; e). *P. aeruginosa*

4. Deficitele imunității celulare predispun la infecții cu: a). micobacterii; b). *L. monocytogenes*; c). herpesvirusuri; d). *S. pneumoniae*; e). *Cryptococcus neoformans*.

5. Corelează testele imuno-biologice (I) cu defectul de apărare (II) pe care le investighează:

I. a). hemoleucograma completă; b). teste de hipersensibilizare întârziată; c). imunelectroforeza; d). testul cu nitroblutetrazoliu; e). determinarea CH_{50} ;

II. 1). deficitul de celule T; 2). perturbarea fagocitozei; 3). imunodeficiențe umorale; 4). deficite izolate sau combinate de celule T sau B; 5). deficite de complement

6. La pacientul cu neutropenie secundară invaziei maligne medulare sau chimioterapiei sunt mai frecvente:

a). infecții bacteriene cu germeni piogeni; b). micobacterioze; c). infecții virale; d). infecții fungice; e). infecții parazitare

7. Care dintre microbii enumerați este implicat mai frecvent în infecții la consumatori de substanțe recreaționale?

a). *S. aureus*; b). b. gram negativi; c). VHC; d). HIV; e). *Trichinella spiralis*

8. În legătură cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sunt adevărate afirmațiile:

a). este un virus ARN b). reverstranscriptaza permite copierea ADN-ului viral în ARN c). receptorul celular este molecula CD8+ d). ținta principală este limfocitul CD4+ e). în România, în perioada 1990-2005, s-a izolat preponderent subtipul F

9. Sunt false afirmațiile, legate de HIV:

a). este sensibil la ultraviolete b). este inactivat de hipocloritul de sodiu, derivați amoniu, alcool 70⁰ c). rezistă luni de zile la temperatura camerei d). poate trece tegumentul intact e). spermicidele îl inactivează

10. Infecția cu HIV nu se transmite prin:

a). contact sexual b). îmbrățișare, strângere de mână c). lapte matern d). înțepături de insecte e). veselă și tacâmuri

11. Ce sfaturi ai da unei gravide HIV(+) care dorește să păstreze sarcina?

a). să nască prin cezariană planificată b). să alăpteze natural c). să primească tratament antiretroviral (TARV) d). să accepte TARV pentru nou-născut e). dacă era în TARV, să-l întrerupă pe toată perioada sarcinii, datorită efectului teratogen

12. Care sunt categoriile de adulți cu risc crescut pentru infecția HIV/SIDA?

13. Diagnosticul de infecție cu HIV la adult se pune pe baza următoarelor teste biologice:

a). număr de limfocite CD4+ b). test ELISA - anticorpi anti-HIV1, 2 c). test Western blot d). încărcătură virală e). Ag p24

14. Ce metode alegeți pentru diagnosticarea infecției cu HIV la un sugar de 4 luni provenind din mamă HIV(+)?

Biologic:

Hb=9,8g%, L=2700/mm³ (NNS = 2%, NS=51%, limfocite=38%), VSH=58/70 mm, glicemie=98mg%, uree=50 mg%, creatinină=0,9mg%, GPT=23 U.l.

Ex. coproparazitar, coproculturi-negative; Ag HBs-negativ, ac-anti HCV-absenți,

Exudat oro-faringian - *Candida albicans* prezentă, cu fungigrama - sensibilă la nistatin, afotericină B, fluconazol

IgM, IgG anti-CMV- absenți, IgM-anti *T.gondii* - absenți, IgG - anti-*T. gondii* prezenți

R-grafie pulmonară- aspect normal

CT cerebral -3: imagini cu aspect de abces cerebral - zonă centrală hipodensă, înconjurată de inel dens -, cu edem cerebral, fără efect de masă

Test ELISA - ac. anti-HIV1 prezenți, confirmat prin Western blot

CD4=70 celule/mm³, încărcătură virală-PCR ARN-HIV - 850.000 copii/mL



a. Care este stadiul clinico-imunologic al infecției cu HIV în acest caz?

b. Care este atitudinea terapeutică?

c. Care afecțiuni trebuie tratată prioritar?



În 1988, la Londra, s-au întâlnit, alarmați de globalizarea SIDA, miniștrii sănătății din 148 de state. Cu acest prilej s-a elaborat un document programatic important: London Declaration on AIDS Prevention, care accentua nevoia de educație specifică, liberul schimb de informații și experiență, precum și nevoia de protecție a demnității și drepturilor omului.

Organizația Mondială a Sănătății a hotărât ca, începând cu anul 1988, 1 decembrie să devină **Ziua Mondială SIDA**, ca un semn de solidaritate cu cei suferinzi, un omagiu pentru cei dispăruți și un semn de prețuire și susținere a tuturor celor angajați în bătălia anti-SIDA.



Panglica roșie încrucișată a devenit, din 1991, un simbol internațional al luptei contra SIDA. Atunci, organizația Visual AIDS din New York, împreună cu Broadway Cares și Equity Fights AIDS, a stabilit ca abordarea Panglicii Roșii să exprime solidaritate cu persoanele afectate de infecția HIV/SIDA.

a). test ELISA-anticorpi anti-HIV1, 2 b). test Western blot
c). detectarea Ag p24 d). culturi virale e). ELISA+Western blot
15. Testul ELISA-anticorpi anti-HIV1, 2 poate fi fals negativ în următoarele situații:

a). la PIH asimptomatice b). la copii < 18 luni c). la PIH în stadiul de sindrom retroviral acut d). la PIH cu CD4 > 500 cel/mm³ e). la PIH cu ÎVi < 400 copii/mL

16. În cadrul sindromului retroviral acut, PIH pot prezenta:

a). febră b). pneumonie cu *P. jiroveci* c). erupții cutanate d). sarcom Kaposi e). angină

17. O PIH cu CD4 < 100 cel/mm³ poate prezenta mai frecvent următoarele suferințe pulmonare:

a). pneumonie cu *S. pneumoniae* b). pneumonie cu *P. jiroveci* c). tuberculoză pulmonară d). pneumonie interstițială limfoidă e). pneumonie cu *M. pneumoniae*

18. La un pacient cunoscut cu infecție HIV, care dintre simptome poate sugera pneumocistoza:

a). diaree trenantă b). tuse productivă, cu expectorație mucopurulentă c). dispnee recentă d). cefalee e). dureri abdominale

19. Care dintre elementele următoare sunt sugestive pentru toxoplasmoza cerebrală:

a). hemiplegie b). CD4 > 500 cel/mm³ c). IgG anti-toxoplasma prezente d). adenopatii generalizate e). sindrom confuzional

20. Care dintre afirmațiile următoare referitoare la tratamentul antiretroviral sunt adevărate:

a). reprezintă întotdeauna o urgență b). este virucid c). se inițiază dacă CD4 < 200 cel/mm³ d). se recomandă la pacienții în stadiul de SIDA, indiferent de valoarea încărcăturii virale e). se recomandă la PIH cu sindrom retroviral acut

21. Pacientul D.E, în vârstă de 30 ani, este cunoscut cu infecție cu HIV din anul 2000, când a fost internat pentru tuberculoză pulmonară; CD4 la depistare = 50 cel/mm³. A primit tratament tuberculostatic, apoi s-a inițiat și tratament antiretroviral. În martie 2005 se internează pentru astenie, tuse seacă, disfagie. Diagnosticul a fost de pneumonie interstițială, candidoză orală; CD4 = 320 cel/mm³. Care este stadiul clinico-imunologic al infecției cu HIV la acest pacient?

22. Care sunt vaccinările contraindicate la copilul cu infecție HIV/SIDA:

a). antigripală b). antivariceloasă c). BCG d). antipolio oral e). antihepatitic B

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Stările septicemice și șocul septic

14



După parcurgerea cursului, absolventul trebuie:

- să definească și să diferențieze conceptele de septicemie, sepsis și terminologia adiacentă;
- să explice fiziopatologic SIRS, sepsis, CARS;
- să recunoască pe baza criteriilor clinice sepsisul și să conducă demersul microbiologic și imunologic de confirmare;
- să prezinte principiile tratamentului unei septicemii, să ierarhizeze prioritățile și să inițieze primele măsuri de combatere;
- să caracterizeze septicemiile cu gram-negativi și cu stafilococi;
- să definească și să explice fiziopatologic șocul septic și implicațiile terapeutice ale perturbărilor;
- să poată face o recomandare de inițiere a tratamentului antimicrobian în sepsis și șocul septic pe baza combinării elementelor anamnestice, clinice, de statistică bacteriologică, microbiologică;
- să definească sindromul șocului toxic stafilococic și streptococic și să inițieze tratamentul adecvat.

Probleme conceptuale (septicemie, SIRS, sepsis)

În literatura de specialitate, în cazul infecțiilor bacteriene diseminate, s-a dezvoltat de-a lungul timpului o terminologie bogată. Termeni ca bacteriemie, septicemie, piemie sau sepsis au fost folosiți interschimabil, deși definesc situații clinice distincte.

Bacteriemia - definește prezența bacteriilor în sânge, dovedită prin hemocultură, fără expresie clinică sau cu manifestări ușoare/medii (febră moderată, senzație de frig). Bacteriemia este probabil un fenomen tranzitor și inconstant, virtual posibil în orice infecție bacteriană. Excepție fac endocardita bacteriană și infecțiile arterio-venoase severe sau ale șunturilor vasculare, în care bacteriemia este susținută sau continuă (ore sau zile).

Prin hemoculturi repetate s-a dovedit că bacteriile pot fi detectabile în sânge în următoarele ore după traumatisme tisulare medii (ex. extracții dentare) sau după diverse manopere medico-chirurgicale (ex. endoscopia căilor urinare sau biliare, avort terapeutic). În astfel de situații, prezența microbilor în sânge este trecătoare, de ordinul minutelor.

În cazul persoanelor cu mecanisme de apărare indemne, bacteriemia este rezolvată prompt datorită proprietăților bactericide ale sângelui (fagocitoza, activarea complementului pe cale clasică/alternă, legarea fierului, anticorpi specifici, îndepărtarea bacteriilor încapsulate de către splină).

Există situații însă, când bacteriile pătrund în circulație masiv depășind capacitatea de îndepărtare a sângelui sau când



F 14.1. Sepsis puerperal
Hôtel Dieu din Paris, cca 1500 d. C., o « TI avant la lettre”

Se poate observa separarea în saloane diferite a cazurilor grave (stânga) de cele cu o stare mai bună (dreapta) .

Se mai remarcă, însă, și așezarea bolnavilor câte două în pat (în ambele “compartimente”), un indicator al incidenței crescute a infecțiilor severe postpartum, dar, foarte probabil, și a numeroaselor ... infecții nosocomiale (“de la dreapta la stânga”).

De Costa, M.C. - “The contagiousness of childbed fever”: short history of puerperal sepsis and its treatment *MJA* 2002, 177, 2, 668



Între anii 1979 și 2000, incidența sepsisului a crescut cu 8,7% anual, de la 82,7 la 240,4 la 100000 de locuitori. Această tendință probabil va continua și în viitor, deoarece sepsisul a devenit o boală a progresului medical larg răspândită.

Opal, S.M., Huber, C. E- 7 Infectious Disease, XXX Sepsis, ACP Medicine Online, WebMD Inc., N. Y. 2000

22 de studii epidemiologice privind sepsisul, desfășurate pe 4 continente, publicate între 1995 și 2004, găsesc o incidență medie a sepsisului de $10 \pm 4\%$ (6,3-17,49 la bolnavii de secțiile de terapie intensivă și de 1 ± 0.5 cazuri 1000 de locuitori.

Mortalitatea specifică a fost cuprinsă între 19,6% (Europa, Canada, Israel, 1998) și 59,3% (Franța, 1995).



- **Bacteriemie** - prezența tranzitorie în sânge, confirmată prin cultură, a microbilor viabili.
- **Septicemie**- prezența susținută a microbilor în sânge, confirmată prin hemocultură, însoțită de manifestări clinice severe legate de suferința sistemică și de exprimarea focarelor septice.
- **Sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS)** - răspunsul organismului la o varietate mare de agresiuni, infecțioase sau neinfecțioase.
- **Sepsis** - *infecție evidentă clinic* (localizată sau sistemică) asociată cu un *răspuns inflamator sistemic*, exprimat prin cel puțin 2 din următoarele:
 - Febră > 38°C sau < 36°C
 - Frecvența cardiacă > 90 b/min
 - Frecvența respiratorie > 20 resp/min sau PaCO₂ < 32 mmHg
 - Leucocite în periferie > 12 000/mm³ sau < 4 000/mm³ sau > 10 % forme tinere
- **Sindrom septic** - *sepsis* asociat cu semne de *alterare a perfuziei* a cel puțin unui organ, exprimată prin:
 - hipoxemie sau
 - acidoză lactică sau
 - oligurie sau
 - encefalopatie acută.
- **Sepsis sever** - sepsis + hipoperfuzie + *hipotensiune arterială*.
- **Șoc septic** - sepsis + hipotensiune în pofida unui aport corect de lichide + tulburări de perfuzie.
- **Sindromul de insuficiență multiorganică (SIMO, MSOF)** - prezența multiplelor insuficiențe de organ, care nu mai permit menținerea homeostaziei fără intervenție medicală.

American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.

Crit Care Med 1992

ele se multiplică în sânge. În aceste condiții, se ajunge la *septicemie*.

Septicemia este definită tradițional ca o infecție sistemică severă, caracterizată de prezența persistentă a microbilor în sânge (hemoculturi repetat pozitive), cu manifestări clinice generale, sistemice severe și semne legate de însămănțarea secundară a germinilor în diverse organe.

Evoluția este imprevizibilă, iar prognosticul rămâne rezervat, chiar în condițiile unui tratament adecvat.

Anatomo-patologic și clinic, septicemia se caracterizează prin prezența porții de intrare a agentului patogen, a unui focar de multiplicare primar (poate sau nu coincide cu poarta de intrare), legat de circulația sistemică (în majoritatea cazurilor prin căile limfatice), a bacteriemiei persistente, dovedită prin hemoculturi, precum și a focarelor septice multiple (care la rândul lor pot constitui punct de plecare pentru noi însămănțări microbiene).

Conceptul este așadar unul anatomo-clinic, care s-a dovedit însă a avea o serie de neajunsuri pentru practicienii din sistemele de urgență. Aceasta, deoarece unele manifestări clinico-biologice, ex. febra, alterarea stării de conștiință, leucocitoza, tulburările hemodinamice și metabolice, disfuncțiile organice la distanță, considerate patognomonice pentru o infecție sistemică, se pot întâlni la bolnavi în absența oricărei dovezi legate de prezența vreunui focar infecțios. În plus, în peste 30% din septicemii nu se poate evidenția prezența microbului în sânge.

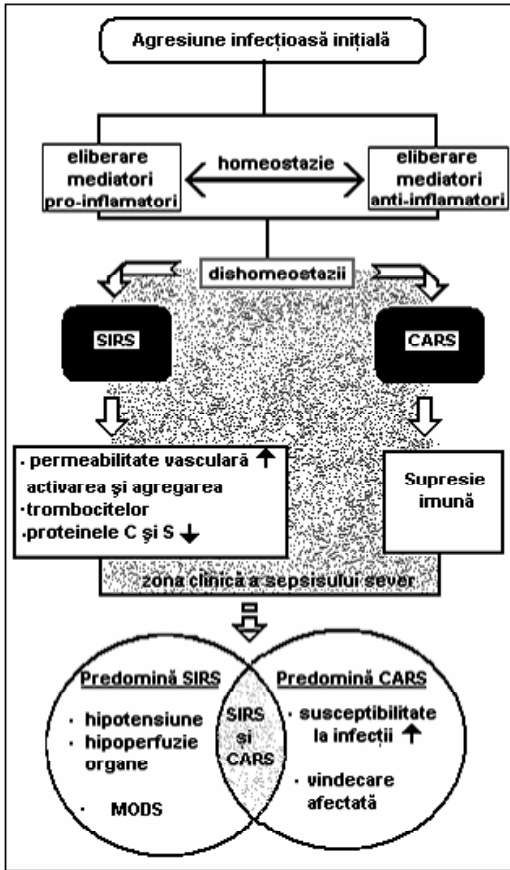
Pe de altă parte, în practică se întâlnesc situații când, sub tratament antimicrobian și chirurgical adecvat, infecția este eradicată, dar evoluția bolnavului în continuare este spre agravare, și chiar deces.

Dezvoltarea tehnologică în domeniul terapiei intensive a permis prelungirea vieții multor bolnavi cu infecții sistemice, iar spectrul manifestărilor considerate caracteristice septicemiei s-a extins, incluzând: insuficiența respiratorie, instabilitatea hemodinamică, hiperbilirubinemia și alte semne de suferință organică la distanță. S-a dovedit însă că suferința organică la distanță apare și în infecții oculte sau chiar în situații non-infecțioase.

Modelul clasic de septicemie îl reprezintă infecțiile diseminate cu bacili gram-negativi. Sindroame identice pot dezvolta însă, și bolnavii cu infecții cu germeni gram-pozitivi, cu infecții virale, micoplasme, rickettsii, cu infecții fungice diseminate sau cu parazitoze fulminante. Mai mult, bolnavii cu suferințe neinfecțioase (e.g. traumatisme, pancreatită, reacții imunologice, febră medicamentoasă) pot prezenta manifestări clinice similare.

Pentru a depăși aceste probleme și criza de terminologie, s-a creat noțiunea de *sepsis* și ulterior cea de *sindrom al răspunsului inflamator sistemic* -SIRS (v. F14.2).

Însă, înlocuirea generalizantă, automată a conceptului de septicemie cu cel de sepsis, la rândul său, nu este lipsită de critici, cu atât mai mult cu cât, în nu puține (până la 20-30%) stări patologice infecțioase severe, care satisfac rigurosi criteriile anatomo-clinice de "septicemie", nu se reunesc criteriile diagnostice de sepsis. Realitatea diversității cazurilor clinice sugerează că cele două concepte trebuie acceptate și coroborate

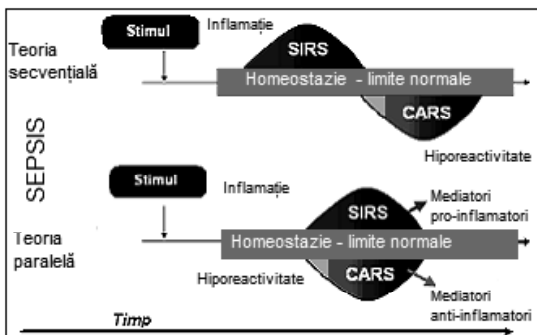


F14.4. Relația SIRS - CARS

F 14.5. Evenimentele fiziopatologice din sepsis/ SIRS se pot derula:

- 1) secvențial, cu producție alternativă de mediatori pro- și anti-inflamatori în perioade cu producție înaltă sau redusă, ajungându-se la SIRS și/sau CARS sau
- 2) concomitent, paralel; în acest caz, SIRS și CARS pot coexista în anumite compartimente sau sisteme ale organismului.

(apud van der Poll T. *Immunotherapy of sepsis*)



producției de mediatori pro-inflamatori. Normal, răspunsul în citokine este reglat de o rețea complexă de mediatori, care include alte citokine, antagoniști ai receptorilor de citokine, anticorpi.

În anumite circumstanțe, homeostazia nu poate fi restabilită și se inițiază o *reacție inflamatorie sistemică* masivă. Similitudinile și diferențele dintre răspunsul inflamator local și cel sistemic sunt prezentate în T 14.1.

Apariția răspunsului inflamator sistemic este multi-cauzală:

- producție inadecvată de citokine (creșteri ale producției de TNF, IL-6);
- stimularea măduvei osoase și modificarea tipului de monocite produse (monocite și limfocite cu funcții aberante, tulburări metabolice, creșterea disproporționată a limfocitelor cu receptori de IgG, care stimulează producția de IgG și, prin aceasta, creșterea producției de citokine);
- alterarea răspunsului umoral la producția de citokine;
- perturbarea metabolizării citokinelor;
- apariția de leziuni suplimentare prin mecanismul de ischemie-reperfuție a organelor.

În această etapă, *citokinele au un efect distructiv*.

Integritatea capilarelor este afectată (F 14.6.), iar citokinele ajunse în organe aflate la distanță de infecția inițială produc leziuni tisulare suplimentare asociate cu intervenția altor factori: acțiunea PMN (aderență, agregare, leucostază, eliberare de radicali de oxigen și proteaze), sistemul coagulare/fibrinoliză, factorul de activare a trombocitelor (PAF), fosfolipaza A2 non-pancreatică, eicosanide. Se ajunge, în final, la un *sindrom de insuficiență multiorganică*. (F. 14.3)

Sindromul răspunsului antiinflamator compensator (CARS)

Homeostaziile modificate de jocul mediatorilor pro- și anti-inflamatori pot implica un răspuns antiinflamator sistemic care supracompensează inflamația sistemică a bolnavului (sindromul răspunsului antiinflamator compensator, CARS; F14.3.,4.). Urmare a intervenției CARS, se produce o supresie a funcției imune, care include și o reducere a secreției de citokine pro-inflamatorii în contrabalanță cu cele anti-inflamatorii (IL-10, IL-12). Imunosupresia complică și mai mult sepsisul împiedicând vindecarea și crescând receptivitatea la infecții. În infecții, SIRS și CARS pot evolua secvențial, alternativ sau, în anumite compartimente, paralel, concomitent (F 14.5.)

Principalele citokine implicate în patogenia stării septicemice

Factorul de necroză a tumorilor (TNF-alfa) ocupă poziția cheie în instalarea sepsisului și a stării septicemice. Activitățile TNF-alfa sunt numeroase:

- efecte pirogene puternice;
- acțiuni asupra metabolismului tisular, funcției cardiace și a

tonusului vascular (depresie miocardică, tahicardie, creșterea permeabilității capilare, hipotensiune);

- crește aderența granulocitelor la celulele endoteliale cu apariția fenomenului de marginație rapidă;

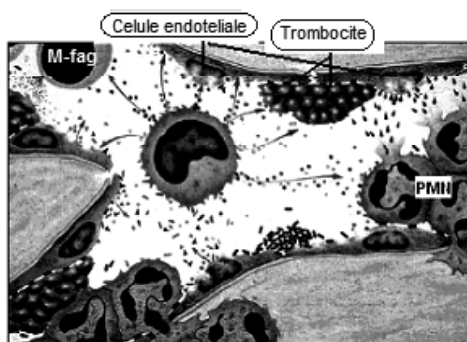
- efecte proinflamatorii fiind un inductor puternic de IL-1, IL-6, PAF, prostanoide, radicali liberi, oxid de azot.

TNF-a acționează sinergic cu alte citokine (IL-1, IL-6).

Dat fiind rolul cheie pe care îl joacă în geneza SIRS și a șocului infecțios, în tratamentul acestor stări se încearcă găsirea de modalități de modulare a producției de TNF-a sau de neutralizare a sa (anticorpii anti-TNF-a).

IL-1, deși are o structură diferită de TNF-a și receptori proprii, se eliberează și acționează similar acestuia și cooperant cu el. Experimental, s-a dovedit că IL-1 are efecte pirogene, produce activare neurohormonală, acidoză lactică și creșterea catabolismului proteic. Împreună cu TNF-a, modulează răspunsul sistemului fibrinolitic la endotoxine și induce producția de metaboliți ai ac. arahidonic și de PAF.

IL-6 - inițiază eliberarea de TNF-a și IL-1 și inhibă eliberarea altor citokine. Este considerată principalul mediator al sintezei accelerate a proteinelor de fază acută după infecție.



F14.6. – Disrupția endoteliului vascular și inflamația (se remarcă "bombardamentul" cu citokine, care împreună cu macrofagele, PMN, trombocitele, endocitele contribuie la răspunsul inflamator) .

după Matuschak, G.M. *Crit Care Med* 1996;24:1769-71

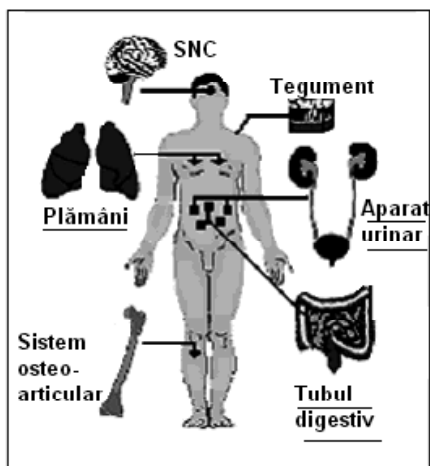
Criterii de diferențiere	Inflamație locală	Răspuns inflamator sistemic
Manifestări clinice	Semne celsiene (rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa)	-Tegumente calde, rozate (vasodilatație periferică generalizată) -Febră (chiar în absența unui focar infecțios) -Edem generalizat bogat în proteine (balanță pozitivă de lichide; concentrația proteinelor plasmatiche ↓; creșterea greutateii organelor la ex. necroptic) -Insuficiențe organice multiple
Modificări morfologice	Marginația PMN Aderența PMN la endoteliu Extravazarea PMN	Modificări similare, la distanță de leziunea primară (ficat, rinichi, plămân, splină) fără prezența agentului patogen
Modificări biochimice	Activarea complementului Activarea PMN Eliberare de enzime proteolitice Producția de radicali de O ₂ Eliberare de citokine (TNF, IL-1, IL-6)	Modificări similare, cu prezența în circulație în concentrații foarte mari înainte de apariția manifestărilor clinice
Oxygenare tisulară	Hipoxie hiperemică - aport de sânge ↑ - extracția O ₂ ↓ - saturația venoasă în O ₂ ↑ - hipoxie tisulară - utilizarea glucozei ↑ - producție de lactat	Modificări similare

TNF-a, IL-1, IL-6 își exercită efectele:

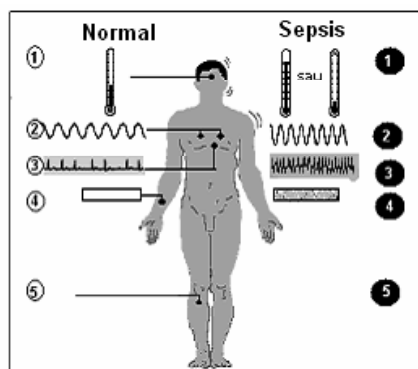
-direct asupra celulelor țintă alterându-le metabolismul;

- direct și indirect asupra organelor vitale, ca ficat, rinichi, plămâni, jucând astfel un rol important în apariția sindromului de insuficiență multiorganică;

T14.1. Paralelă între inflamația locală și SIRS



F 14.7. Sepsisul poate fi declanșat de o infecție generalizată sau localizată; localizarea poate fi oriunde în organism, dar cel mai frecvent determină sepsis infecțiile bronho-pulmonare (40%), intraabdominale (30%), urinare (10%) ș.a.



F 14.8. Modificări clinice majore în sepsis:
1. hiperpirexie sau hipotermie 2. hiperpnee, hipopnee 3. tahicardie 4. tegumente calde, eritematoase 5. stare de slăbiciune generală.

(apud L'International Sepsis Forum, 2004)

- *indirect*, prin inducția unor mediatori secundari (ciclo-oxigenaza, PAF, radicali liberi, de ex.).

Insuficiența circulatorie acută din șocul infecțios este consecința:

- disfuncției ventriculare cardiace (factori inotropi negativi circulanți);

- hipovolemiei reale (extravazare capilară) și relative (vasodilatație).

Etiologia septicemiilor este dominată de **bacilii gram-negativi** (50-60%), mai frecvent fiind implicați: *E. coli* (35%), diverse specii de *Klebsiella*, *Proteus* sau *Pseudomonas* și *H. influenzae*. Pe locul următor se situează **cocii gram-pozitivi** (30-40%), stafilococii coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi, alături de enterococi, fiind cel mai frecvent izolați. Pozițiile 3-4 sunt ocupate de **germenii anaerobi** și de fungi (specii de *Candida*).

Caz clinic

Un bărbat în vârstă de 66 ani a fost internat într-un serviciu de chirurgie cardio-vasculară, unde s-a intervenit pentru rezolvarea unui anevrism aortic toraco-abdominal. Postoperator s-a administrat profilactic vancomicină. A treia zi după operație, bolnavul prezintă febră și stare confuzională. La nivelul unui tub de dren se evidențiază o secreție seroasă. La examenul fizic se consemnează: $T^0 = 39,2^{\circ}\text{C}$, AV=140 bătăi/min, FR=32 respirații/min, TA= 110/70 mmHg; aspect toxic, extremități calde, tegumente și mucoase normal colorate; examenul pe aparate și sisteme nu evidențiază alte modificări semnificative. Biologic: L = 14200/mm³, iar după 24 de ore - 1600/mm³ (24% PMN segmentate, 37% PMN nesegmentate, 9% metamielocite); uree - 45 mg%, creatinina 1,2 mg%. Radiografie pulmonară - fără modificări; CT abdominal - nu se evidențiază abcese. Culturile din secreția de la nivelul drenului și hemoculturile au evidențiat ulterior *E. coli*.

(apud R. Ramphal)

Atitudine practică în fața unei stări septicemice

Date fiind evoluția severă, imprevizibilă și prognosticul rezervat al septicemiilor, recunoașterea promptă a unei stări septicemice și instituirea imediată a tratamentului constituie urgențe deosebite.

1. Suspiciunea de stare septică trebuie lansată în cazul oricărui bolnav care prezintă:

- simptome și semne evocatoare: *febră, frisoane, alterarea stării generale*, hiperventilație, alterarea stării de conștiență;

- simptome și semne mai neobișnuite: hipotermie,

insuficiență circulatorie acută, encefalopatie acută, sindrom hemoragipar, icter inexplicabil, modificări cutanate particulare hemoleucograma evidențiază (inconstant) hiperleucocitoză cu neutrofilie.

2. Suspiciunea odată lansată, se efectuează cu minuțiozitate **anamneza și examenul clinic**, prilej cu care se pot evidenția:

- investigații invazive, intervenții chirurgicale, tentativă de avort sau extracții dentare recente; tratamente parenterale; boli și suferințe anterioare care favorizează dezvoltarea unei stări septicemice: boli inflamatorii intestinale sau biliare, infecții pelvine, valvulopatii congenitale sau reumatismale, splenectomie, ciroză, neoplazii, imunodeficiențe primare sau dobândite etc.

- *poarta de intrare* a agentului patogen: cutanată, urinară, biliară, digestivă, ORL, pulmonară, venoasă (în nu puține cazuri, nu se poate identifica !);

- *localizări secundare* (metastaze septic): pulmonare, pleurale, hepatice, renale, cerebrale, osoase etc.

Examinările vor fi repetate sistematic și se completează cu investigații biologice și paraclinice.

3. **Prelevarea hemoculturilor** este obligatorie în orice suspiciune de stare septicemică înainte de instituirea oricărui tratament etiologic, pozitivarea hemoculturilor va confirma ulterior diagnosticul.

Strategic:

- ideal, recoltarea se face în timpul acceselor febrile și/sau a frisoanelor (sau oricând în cazul infecțiilor severe sau a gazdelor cu apărare modificată);

Metabolism glucidic	Metabolism lipidic	Metabolism proteic
Preluarea glucozei ↑	Activitate lipolitică ↑	Catabolism proteic ↑
Glicoliza ↑	Gliceridemia ↑	Proteinelor de fază acută ↑
Rezistența la insulină ↑	Steatoză hepatică ↑	Sinteza proteică ↓
Gliconeogeneză ↑	Cetogeneză ↓	
Hiperlactatemie ↑		
Acidoză metabolică ↑		

- se recoltează mai

multe hemoculturi (2-3 la interval de 15-20');

- cantitatea de sânge recoltată/hemocultură: 10-20 ml

la adult și 1-5 ml la copil;

- raportul sânge: mediu de cultură - 1/10.

3.1. Se vor recolta și prelucra microbiologic toate produsele și excrețiile patologice care ar putea ajuta la stabilirea etiologiei:

- se practică examene microbiologice directe din prelevatele de la nivelul porții de intrare și/sau a metastazelor septic;

- leziunile cutanate trebuie aspirate, efectuate frotiuri colorate gram și cultivate.

3.2. Se investighează de urgență starea funcțională a rinichiului și ficatului, dar și alte homeostazii perturbate de regulă în sepsis (T 14.3), rezultatele putând influența semnificativ decizia și atitudinea terapeutică.

4. **Evaluarea gravității:**

- teren (vârsta, boli anterioare, starea mecanismelor de apărare);



T 14.9. Hemocultura rămâne investigația de aur în stabilirea etiologiei infecțiilor cu bacteriemie.

T 14.3. Modificări metabolice majore în sepsis

Organe și sisteme evaluate	Criterii	
	Suferință ușoară	Suferință severă
Plămâni	Hipoxie/hipercarbie impunând ventilație asistată 3-5 zile	ARDS (necesitând PEEP ¹ >10 cm H ₂ O și FIO ₂ <0,5
Ficat	Br T 2-3 mg% sau enzime >2x N, TP>2N	BrT 8-10 mg%
Rinichi	Oligurie (<500 mL/zi) sau Cr 2-3 mg%	Dializă
Gastrointestinal	Intoleranță la nutriția gastrică > 5 zile	Ulcer de stres; colecistita acalculoasă
Hematologic	TPTA > 125% vs N; Tr < 50-80000/mm ³	CIVD
Cardiovascular	Scăderea fracției de ejeție; scurgeri capilare persistente	Stare hiperdinamică refractară la tratament vasopresor
SNC	Stare confuzională	Comă
SN periferic	Neuropatie senzitivă medie	Deficit motor și senzitiv

PEEP - ventilație cu presiune + FIO - fracție O2 inspirat

T 14.4. Criterii de evaluare a gravității

Sepsisul este prima cauză de deces în unitățile de terapie intensivă. În funcție de gravitate, mortalitatea la o lună este cuprinsă între 20% și 60%.
În Franța, incidența anuală este de 1500 la 1 milion de locuitori, realizând 1% din spitalizări.

- natura porții de intrare și a metastazelor septice;
- starea hemodinamică;
- starea de conștiență;

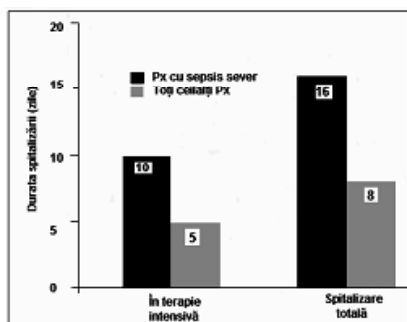
Un sistem de evaluare, relativ simplu și util, a gravității cazului bazat pe disfuncția unor organe sau sisteme este prezentat în T14.4.

5. Inițierea tratamentului - principii de tratament

- Bolnavul este spitalizat de urgență în secția de terapie intensivă;
- Se previne/corectează o eventuală hipovolemie;
- Se corectează dezechilibrele funcționale și metabolice;
- Se instituie *tratamentul empiric* cu **antibiotice** ținând cont de *posibilitatea etiologică cea mai plauzibilă*, în funcție de teren, poarta de intrare, circumstanțe de apariție, statistica bacteriologică ș.a.

Condiția morbidă	Etiologie posibilă
Neutropenie fără focar infecțios evident	Enterobacterii, <i>Ps. aeruginosa</i> , stafilococi, enterococi
Bolnav splenectomizat, fără focar infecțios evident	Pneumococ, <i>H. influenzae</i> , enterobacterii
Bolnavi cu valvulopatii reumatismale sau congenitale și suspiciune de endocardită	<i>S. aureus</i> , streptococi viridans, enterococi
Alcoolism	Pneumococ, <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Nou-născut	<i>E. coli</i> , streptococi grup B, listeria
Infecție cu HIV	Salmonelle

T14.5. Corelații între stările morbide subiacente și etiologia posibilă a sepsisului



F14.11. Durata medie de spitalizare a bolnavilor cu sepsis (externați în viață) este dublă față de restul pacienților (după Angus DC *Crit Care Med.* 2001;29(7))

Posibilități etiologice în funcție de teren

Etiologia probabilă se suspectează în funcție de circumstanțele de apariție și poarta de intrare, dar se vor face toate eforturile pentru identificarea etiologiei și stabilirea fenotipurilor de susceptibilitate la antibiotice a acestora. (v. T 14.5 și T 14.6.)

În tratamentul empiric cu antibiotice trebuie să se țină cont de următoarele principii:

- se practică asocierile de antibiotice bactericide și sinergice;
- administrarea se face preferențial pe cale intravenoasă;
- în insuficiența renală se administrează inițial doza standard, următoarele doze vor fi însă modificate în funcție de antibioticul folosit;
- noile antibiotice cu spectru ultralarg (ex. imipenem/cilastatin) sunt potențial utilizabile ca monoterapie.

Atitudine practică după primirea rezultatelor microbiologice

Tratamentul se re-evaluează în funcție de rezistența agentului etiologic izolat

Antibioticoterapia se conduce științific cu ajutorul laboratorului: determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) a tulpinii izolate; determinarea puterii bactericide a serului bolnavului (NEB) față de agentul etiologic; determinarea nivelului de antibiotic în sânge (pentru produsele cu indice terapeutic scăzut).

- Evaluarea eficienței tratamentului: evoluția febrei, starea generală, evoluția fenomenelor de la nivelul porții de

intrare, localizări secundare, număr de leucocite.

- Persistența febrei > 3 zile impune repetarea hemoculturilor. Sunt posibile mai multe situații, care impun abordări individualizate, în funcție de cauza identificată sau suspectată (v. T14.6.)

T14.6. Corelații între locul infecției și etiologia de acoperit, și sugestii terapeutice (2005)

Locul infecției	Etiologie de acoperit	Recomandări ¹⁾	Alte opțiuni
Plămâni	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> <i>Ch. pneumoniae</i>	Moxifloxacin sau Gatifloxacin sau Azitromicina plus cefotaxima* sau ceftazidim*	Piperacilina/tazobactam plus aminoglicozid* sau cefepima* sau Ticarcilina/clavulanat (nosocomiale)
Abdomen	<i>E.coli</i> <i>B. fragilis</i>	Imipenem/cilastatin sau Meropenem sau Piperacilina/tazobactam* ± aminoglicozid*	Ticarcilina/clavulanat ± aminoglicozid
Tegumente/ țesuturi moi	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Polimicrobian	-Ticarcilina/clavulanat -Oxacilina sau vancomicina -Piperacilina/tazobactam*	Vancomicină plus Imipenem* sau meropenem* sau piperacilina/tazobactam*
Tract urinar	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>Proteus</i> sp. Enterococi	-Cipro- sau levofloxacină (ptr coci gram-pozitivi, ampicilina plus gentamicina)	Ceftriaxonă*
Bacteriemie fără sursă identificată	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp.	Beta-lactamină* plus aminoglicozid* ± vancomicina	Vancomicină plus ceftriaxonă* sau cefepima*

1) În alegere, se va ține cont de statistica microbiologică locală (fenotipurile de sensibilitate la ABx cel mai frecvent circulante la momentul respectiv în comunitate sau în spital)
*) Aminoglicozide: gentamicina sau tobramicina (5mg/kg/zi, iv) sau amikacina (15mg/kg/zi, iv)
Betalactamine (IV) una dintre: cefotaxima (2g x 4/zi) , ceftriaxonă (1g la 12h) , cefepima (2g la 12h), ceftazidimă(2g x3/zi) , imipenem (0,5-1 gx4/zi), meropenem (1g x3/zi) sau piperacilina/tazobactam (3.375g x 6/zi).
Vancomicina 15 mg/kg x2/zi, Ciprofloxacină 400 mg x2/zi, levofloxacină 500 mg/zi

Concomitent cu tratamentul antimicrobian, se acționează asupra porții de intrare: îndepărtarea cateterului venos infectat, evacuarea unei colecții supurate.

Antibiototerapia corectă și controlul sursei sepsisului sunt elemente critice pentru succes. Dar tratarea și eradicarea infecției nu opresc în mod necesar evoluția bolii. Mulți bolnavi pot evolua și după aceasta spre șoc septic, MSOF/SIMO, și eventual deces.

Suportul cardio-vascular

Hipotensiunea se combate într-o primă etapă prin administrarea rapidă de lichide cristaloide sau coloidale (coloizi naturali sau artificiali). În caz de eșec, se apelează la medicație vasopresoare. Administrarea de lichide trebuie să se facă imediat, fără să se mai aștepte instalarea cateterului central.

Medicația vasopresoare

Pentru corectarea hipotensiunii în șocul septic, prima opțiune merge spre norepinefrină sau dopamină (prin cateter central cât mai curând posibil).

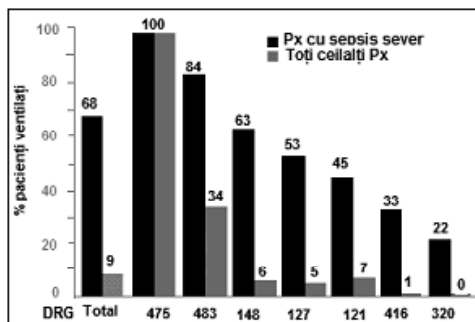
Vasopresina se ia în discuție la pacienții cu șoc refractar în pofida unui aport lichidian corect și a vasopresoarelor convenționale în doze mari (nu înlocuiește ca primă opțiune niciuna dintre cele două molecule!).

Corticosteroidi iv (hidrocortizon 200-300 mg/zi, 7 zile, în 3-4 subdoze sau în perfuzie continuă; dexametazonă 4 mg IV x3/zi, tot la 8 h, metilprednisolon 15 mg x 3/zi, iv, tot la 8 ore)



În sepsis, agentul etiologic nu se identifică decât la 50 - 70% din cazurile de sepsis !

Restul? Statistică microbiologică, clinică, raționament și ... experiență ...



F14.12. – Majoritatea bolnavilor cu sepsis sever (cca 70%) necesită ventilație asistată vs restul pacienților tratați în secțiile de terapie intensivă (excepție categoria bolnavilor cu suferințe respiratorii ventilați DRG 475, ICD-9-CM) (după Angus DC *Crit Care Med.* 2001;29(7))

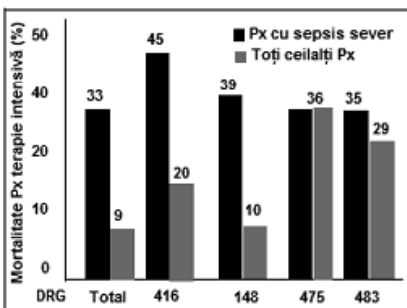


Ce efecte au epinefrina și fenilefrina care nu le recomandă ca medicație vasopresoare de primă linie în tratamentul șocului septic?

(răspuns la pg 14.14.)

T 14.7. Semnificația hemoculturilor la un bolnav febril tratat empiric cu antibiotice

Hemoculturi (+) cu același microb cu sensibilitatea inițială păstrată	Hemoculturi (+) cu același microb dar cu sensibilitate diferită de cea inițială	Hemoculturi (+) cu un alt microb	Hemoculturi sterile
<ul style="list-style-type: none"> - eroare de terapie - focar septic nerezolvat chirurgical - endocardită 	<ul style="list-style-type: none"> - antibiotice rapid inductoare de rezistență - microbi care dezvoltă rapid rezistență 	<ul style="list-style-type: none"> - suprainfecție 	<ul style="list-style-type: none"> - focar septic profund nedrenat - flebită la locul de perfuzie - febră medicamentoasă - tromboză venoasă profundă



F14.13. Sepsisul sever este prima cauză de deces în secțiile de terapie intensivă non-coronarieni

Rata deceselor este de 3 ori mai mare la Px cu sepsis vs ceilalți pacienți)

(după Angus DC *Crit Care Med.* 2001;29(7))

la bolnavi cu șoc septic, care în pofida susținerii patului vascular necesită și tratament vasopresor pentru menținerea homeostaziei presiunii arteriale. Administrarea corticoidilor în doze mici nu trebuie amânată de frica înrăutățirii infecției.

Asigurarea unei hematoze adecvate - bolnavii cu sepsis au un risc crescut de a dezvolta insuficiență respiratorie acută (cca 50% din bolnavii cu sepsis sever dezvoltă leziuni pulmonare acute (ALI) sau ARDS. Majoritatea bolnavilor cu sepsis sever și șoc septic necesită intubație endotraheală și ventilație mecanică

Drotrecogin Alfa (activat), o proteină C activată recombinantă (rhAPC), se recomandă la pacienții cu risc de deces mare (APACHE II > 25, SIMO sepsis-indus, șoc septic, sindrom de insuficiență respiratorie sepsis-indus); se consideră că avantajele administrării în aceste situații limită depășesc riscurile legate de posibilele sângerări secundare.

Controlul glicemiei - Menținerea nivelului glucozei sanguine < 150 mg/dL (8.3 mmol/L); controlul glicemiei prin insulinoterapie s-a dovedit un element important în reducerea morbi-mortalității bolnavilor chirurgici critici.

Hiperglicemia, produsă de rezistența la insulină în ficat și mușchi, frecvent întâlnită la bolnavii critici, are un efect benefic pînă la un anumit nivel, fiind un fenomen adaptativ prin care se asigură nevoile energetice pentru creier, eritrocite și pentru vindecarea plăgilor.

Trebuie însă intervenit terapeutic la valori > 215 mg% (>12 mmol/L).

Tratamentul intensiv cu insulină a redus la jumătate infecțiile hematogene, inflamațiile prelungite, insuficiențele renale necesitând dializă sau hemofiltrare, polineuropatia bolnavilor critici, nevoile de transfuzii sanguine, precum și durata de ventilație mecanică.

Alte măsuri suportive:

- sedare,
- analgezie și blocaj neuro-muscular,
- profilaxia trombozelor venoase profunde,
- profilaxia ulcerelor de stress,
- suport nutrițional (parenteral, enteral)

Terapia modulatorie a răspunsului inflamator exagerat din sepsis se află în faza de pionerat. Direcțiile cercetării în acest domeniu sunt:

- neutralizarea produșilor bacterieni toxici sau blocarea țintelor celulare sau umorale ale acestora. Experimental sau pe diverse loturi de

bolnavi s-au folosit cu rezultate contradictorii: anticorpi monoclonali de tip IgM anti-lipid A; diverși blocanți ai endotoxinei înainte de fixarea pe receptorii macrofagului (anticorpi anti-receptor CD14);

- neutralizarea citokinelor proinflamatorii sau blocarea acțiunii lor asupra celulei țintă: anticorpi anti-TNF (utili în șocul septic, dar se pare agravanți în sepsis); anticorpi anti IL-1, IL-6, IL-8; anticorpi antireceptor IL-1ra sau anti-receptor TNF; IL-10 (activitate anti-inflamatorie prin reducerea producției de TNF și IL-1, IL-6);

- blocarea interacțiunii dintre celulele endoteliale și leucocite, deci a eliberării produșilor toxici de către PMN sau a citokinelor efectoare: pentoxifilina (reduce aderența neutrofilelor la endoteliu, reduce producția de TNF); anticorpi anti-aderență; derivați de ac. arahidonic; blocanți ai oxidului de azot.

Complicațiile din cursul sepsisului sunt potențial numeroase, afectează evoluția și influențează negativ prognosticul. Multe sunt legate de tratamentul în sine și de gradul de securizare antinfecțioasă a mediului de îngrijire a bolnavului (T 14. 8.).



Un **VIP** de folos!

Susținerea hemodinamică a șocului

În abordarea practică este aplicarea formulei menomotehnică "**VIP**":

- Ventilație** - asigurarea unei oxigenări adecvate
- Infuzare**- administrarea de lichide, naturale sau coloidale, sânge
- Pompă** - administrarea de substanțe vasoactive, dacă este cazul.

Weil, M.H., Shubin, H. - The "VIP" approach to the bedside management of shock. *JAMA* 1969, 207, 337-40

Grup de complicații	Exemple
Complicații legate de intubație și ventilația mecanică	Pneumonie, pneumotorax, leziuni ale corzilor vocale, stenoză traheală, dificultăți la suspendarea susținerii ventilatorii
Infecții nosocomiale	Celule la locul de inserție a cateterelor venoase și arteriale, septicemie de cateter, infecții urinare, infecții hematogene (HIV, hepatita B)
Complicații secundare imobilității și severității bolii	Ulcere de presiune, paralizii de nervi cranieni, abraziți corneeni, embolie pulmonară și/sau tromboza venelor profunde, malnutriție și stare de slăbiciune
Complicații asociate medicației	Afectare renală (aminoglicozide)
Complicații psihice	Perturbarea ciclului somn/veghe

Se impune cu necesitate deci, anticiparea lor printr-o monitorizare susținută, permanentă (chiar și după ieșirea din starea critică), ca și surprinderea lor încă de la primele semne, interpretarea corectă și insituirea tratamentului adecvat.

T 14.8 Complicații în sepsis

Septicemia cu bacili gram-negativi aerobi

Etiologie

În majoritatea cazurilor, septicemiile cu bacili gram-negativi sunt produse de membrii ai familiei Enterobacteriaceae și de *Ps. aeruginosa*.

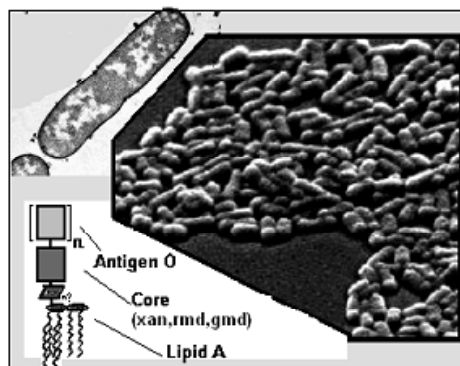
E. coli este cel mai frecvent agent etiologic al septicemiei cu gram-negativi (22% în Franța, 35% în America).

Alte enterobacterii: *Klebsiella*, *enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella* (40%).

Ps. aeruginosa realizează cca 10% din aceste septicemii.

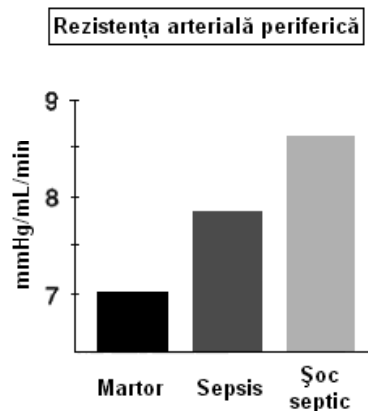
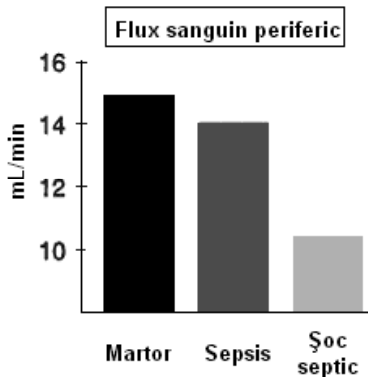
Poarta de intrare:

- în mediu extraspitalicesc: tubul digestiv, căile urinare, căile biliare;
- intraspitalicesc: tegumentele (catetere intra-vasculare, plăgi, arsuri), căi urinare (sonde vezicale, investigații



F 14.14. *E. coli* este actorul pincipal al septicemiilor cu b. garm (-). Endotoxina gram (-) declanșează întreaga tragedie

F14.15. Schimbări circulatorii hipodinamice în sepsis și în șocul septic (apud Astiz ME et al, *Chest* 1991, 99,1072)



Stadiile inițiale de sepsis sever și șoc septic sunt adesea marcate de hipovolemie (prin stagnare venoasă sau transudare de lichide). Aceasta duce la o stare hipodinamică (i.e. debit cardiac scăzut). Când volumul intravascular este adecvat, debitul cardiac este de obicei crescut. Funcția cardiacă intrinsecă (sistolică și diastolică) fiind totuși afectată în sepsis, debitul crește ca rezultat al tahicardiei mai curând decât prin creșterea volumului bătaie. În realitate, contrar părerii destul de răspândite că sepsisul este o modificare hiperdinamică, în stadiile avansate se produce mai curând o stare hipodinamică (i.e. reducerea fluxului sanguin și vasoconstricție).

urologice, intervenții chirurgicale), căile biliare (intervenții chirurgicale, cateterism retrograd), tub digestiv (chirurgie), plămân (ventilație artificială).

Factori favorizanți: chirurgia abdominală și genito-urinară, investigații urologice, gazde cu apărare compromisă, pierderi importante de sânge posttraumatic sau postchirurgical, ischemia peretelui intestinal.

Caracteristici

● generale:

-survin mai frecvent în mediul spitalicesc la bolnavi cu infecții anterioare;

- se complică frecvent cu șoc septic;

- agenții etiologici sunt tot mai rezistenți la antibiotice.

● septicemii extraspitalicești

- sunt produse de microbi din flora endogenă intestinală normală;

- originea: digestivă sau urinară;

- survin când integritatea mucoasei intestinale este afectată sau când există obstrucții pe căile urinare sau biliare.

● septicemii nosocomiale

- au incidență crescută în secțiile de chirurgie, urologie, terapie intensivă;

- survin după manopere agresive.

Patogenie

Eliberarea de **endotoxină** prin distrugerea bacililor gram-negativi declanșează un *răspuns inflamator sistemic* puternic prin intermediul **citokinelor proinflamatorii** (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), eliberate de macrofagele activate, și prin activarea **sistemului complement și a cascadei coagulării**.

Febra, starea de prostrație și balanța metabolică negativă sunt consecința acțiunii IL-1 și TNF la nivel hipotalamic.

Sindromul de detresă respiratorie tip adult este consecința leziunilor endoteliale la nivelul circulației pulmonare produse prin mecanisme diverse, în care rolul cheie revine TNF și IL-1.

Hipotensiunea are mecanisme complexe:

-vasodilatație - produsă de intervenția bradikininei, fracțiunii C5a, PAF, oxidului de azot, activării sistemului de contact;

- creșterea permeabilității vasculare (IL-2, TNF).

Coagularea intravasculară diseminată se realizează în mai multe etape:

- exprimarea moleculelor de aderență celulară la nivelul endoteliului (IL-1, TNF);

- aderența fagocitelor activate la celulele endoteliale;

- eliberarea de citokine, proteaze, superoxid cu acțiune distructivă asupra celulelor endoteliale;

- endoteliul lezat dobândește proprietăți pro-coagulante;

- eliberarea de către fagocitele activate a PAF, cel mai puternic factor agregant al trombocitelor;

- activarea sistemului coagulării (inițial prin activarea căii extrinseci) generează producția de fibrină în vasele mici cu apariția de microtromboze în organele țintă urmată de insuficiență organică;

- consumul factorilor coagulării conduce la apariția de sângerări.

Coagularea și sângerarea pot apărea concomitent la același bolnav.

Aspecte clinice

Indiferent de tipului bacilului gram-negativ implicat, manifestările clinice sunt aceleași.

În perioada de bacteriemie, bolnavii prezintă febră, frisoane, prostrație, grețuri, vărsături

La 3-8 ore de la debut se poate instala hipotensiunea, care poate evolua spre șoc septic

Tabloul complet al sepsisului apare la 1/3 din bolnavii cu septicemie cu bacili gram-negativi. La majoritatea bolnavilor simptomatologia este mai ștersă sau se poate limita la febră.

Localizările secundare nu sunt specifice, cu excepția septicemiei cu *Ps.aeruginosa*: bolnavii prezintă leziuni cutanate nodulare, indurate, rotunde, cu evoluție rapidă spre ulcerare (*ectima gangrenosum*). Aspiratul din leziuni trebuie cultivat și examinat histopatologic.

Principii de tratament (v. și sepsis, șoc septic)

Eradicarea porții de intrare și a metastazelor septice (incizie, debridare, drenaj, la nevoie exereză)

Antibioticoterapie agresivă - asocieri de antibiotice bactericide, în doze maxime, administrate pe cale intravenoasă.

Alegerea inițială, până la obținerea datelor de laborator, ține cont de condițiile de apariție, etiologia cea mai frecventă, fenotipul de sensibilitate cel mai frecvent, poarta de intrare, sediul metastazelor septice.

• Infecții comunitare:

- amoxicilină/ac.clavulanic sau cefotaxim sau fluorochinolone asociate cu un aminoglicozid.

• Infecții intraspitalești:

- cefotaxim sau carboxipenicilină/ac. clavulanic sau aztreonam sau fluorochinolone asociate cu un aminoglicozid.

Alternative: imipenem/cilastatin; meropenem.

În suspiciunea de septicemie cu *Ps.aeruginosa*: ceftazidim sau piperacilină sau carboxipeniciline sau imipenem sau fluorochinolone plus un aminoglicozid.

Menținerea balanței hidroelectrolitice, combaterea acidozei și hipoxiei tisulare.

Menținerea adecvată a stării de nutriție (alimentație enterală sau parenterală).

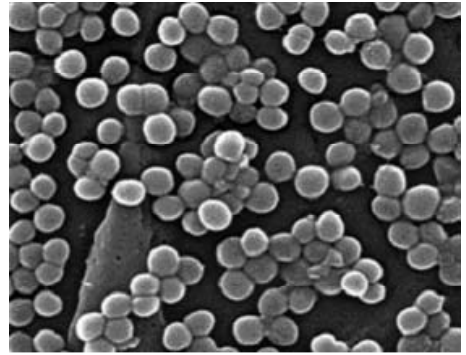
Septicemia cu stafilococi

Etiologie

Septicemiile sunt mai frecvent produse de *S. aureus* coagulazo-pozitiv și numai ocazional de stafilococi coagulazo-negativi.

Condiții de apariție

1. *S.aureus* are ca poartă de intrare principală tegumentul, punctul de plecare fiind reprezentat de abcese cutanate sau furuncule. Leziunile tegumentare minore pot constitui porți de intrare.



F 14.16. *S. aureus* constituie o problemă serioasă, mai ales că incidența MRSA și VRSA este în creștere (ME, CDC)



a)

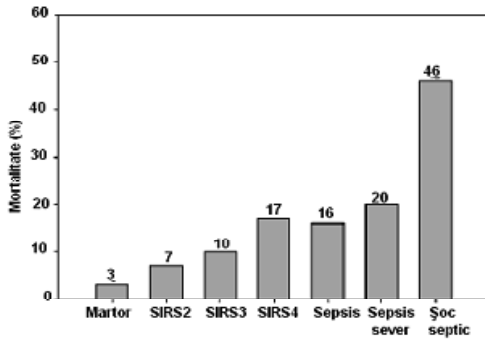


b)



c)

F14.17. Metastaze septice pulmonare (a), hepatice (b), renale și perirenale (c), în septicemie cu MRSA și *K. pneumoniae* (apud Chueng-Chen Lee, Radiology, 1998,c)



F14.18. Mortalitatea crește odată cu creșterea numărului simptomelor SIRS și cu severitatea sindromului (apud Rangel-Frausto, M. et al The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995, 273, 117-23)



Caută, găsește, citește

Începuturile schimbării...

- Bone, R.C. -The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991, 115,457-69.
- American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20, 864-74
- Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B. et al. - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis *Chest* 1992,101, 1644-55



(răspuns la întrebarea de la pg 14. 10)

Epinefrina scade fluxul sanguin visceral, crește producția P_{CO}2 în mucoasa gastrică, scade pH_i, ceea ce sugerează un efect negativ asupra asigurării cu oxigen a circulației splanhnice. Similar, fenilefrina reduce fluxul sanguin splanhnic și aportul de oxigen în șocul septic.

Aproape jumătate din septicemiile stafilococice apar în comunitate, la persoane anterior sănătoase.

În mediu spitalicesc - catetere intravenoase, plăgi chirurgicale

2. Stafilococii coagulazo-negativi (*S.epidermidis*, *S.aprophyticus*) - septicemiile apar aproape exclusiv la bolnavii cu catetere intravenoase sau canule contaminate, cu șunturi entriculare, consumatorii de droguri pe cale intravenoasă.

Septicemiile cu stafilococi coagulazo-negativ sunt, de asemenea, întâlnite cu frecvență crescută în secțiile de terapie intensivă neonatală și în cazul chirurgiei cardio-vasculare.

Patogenie

Exotoxina stafilococică se leagă de moleculele MHC-II de pe macrofage. Exotoxinele legate interacționează cu limfocitele T care au receptori corespunzători. Prin acest proces de legare încrucișată este stimulat un număr mare de limfocite T și macrofage (exotoxina este un superantigen).

În urma activării, limfocitele și macrofagele eliberează citokine proinflamatorii, iar procesele fiziopatologice se desfășoară ca în cazul septicemiilor cu bacili gram-negativi.

Toxina sindromului șocului toxic (TSST-1) poate produce direct leziuni endoteliale, urmate de creșterea permeabilității și apariția șocului (v. vale).

Aspecte clinice

Manifestările clinice se corelează cu poarta de intrare și metastazele septice.

Debutul este adesea progresiv, cu febră și astenie. Unii bolnavi prezintă artralгии la nivelul articulațiilor mari, dar fără inflamație sau lichid. Stabilitatea hemodinamică se menține timp mai îndelungat.

Septicemia poate însă, evolua și fulminant, cu progresie rapidă spre șoc septic, care poate fi fatal.

Caracteristică septicemiilor cu *S.aureus* este tendința marcată la apariția de metastaze septice (endocardită acută, pneumonie, artrite supurate, abcese ale țesuturilor moi sau în organe, ficat, rinichi, creier).

Septicemiile produse de stafilococii coagulazo-pozitivi evoluează mult mai insidios și mai puțin dramatic.

Tratament etiologic

Probleme deosebite sunt legate în prezent de răspândirea tot mai evidentă a tulpinilor meticilinorezistente. O altă problemă în alegerea antibioticelor este legată de metastazele septice și penetranța antibioticului în acele locuri.

Tratament empiric: după recoltarea produselor patologice, se instituie imediat tratament pe cale intravenoasă cu o penicilină M (oxacilină, cloxacilină, flucloxacilină) asociată cu rifampicină, gentamicină sau ac. fusidic.

La bolnavii cu alergie la peniciline, se pot administra: cefalosporine G2 (cu precauție și nu în cazul bolnavilor care au prezentat reacții alergice imediate la penicilină), clindamicină, teicoplanină sau ciprofloxacină.

În cazul stafilococilor MR, se apelează la vancomicină sau teicoplanină.

Septicemiile cu stafilococi coagulazo-negativi se tratează ca cele cu MRSA: teicoplanină, vancomicină,

gentamicină, ac.fusidic, clindamicină sau cotrimoxazol, în funcție de fenotipul de sensibilitate.

Șocul septic

F14.19. Patogenia șocului septic
(după Parillo J.E., 1993)

Șocul septic (SS) este un *sindrom clinico-biologic* extrem de grav declanșat de diverși agenți patogeni sau de produsele acestora (endotoxine, toxine), exprimat prin *sepsis* cu *hipotensiune arterială*, în condițiile unei *reechilibrări hidrice adecvate* (minim 500 ml soluție salină/h) și diverse *tulburări de perfuzie* (acidoză lactică, oligurie, encefalopatie acută ș.a.).

Patogenie

În urma pătrunderii în circulația sanguină a microbilor, a produșilor sau a diverselor componente structurale ale acestora se produce un răspuns amplu în mediatori endogeni, urmat de dereglări circulatorii cu suferințe organice multiple (v. F 14.2, F 14.15., F 14.19.).

Rolul principal în desfășurarea evenimentelor îl au citokinele pro-inflamatoare (i.e.TNF, IL-1, IL-6, IL-8). Ele induc tulburările hemodinamice și stimulează producția altor mediatori ai inflamației: factorul de activare a trombocitelor (PAF), leucotriene, prostaglandine, diverse interleukine.

În urma intervenției mediatorilor se produce o *vasodilatație periferică* și *scăderea rezistenței periferice sistemice* ducând la stagnarea sângelui la acest nivel și *reducerea întoarcerii venoase spre inimă*.

Hipotensiunea și presiunea de perfuzie scăzută determină apariția *hipoxiei celulare* și *acidoză locală*, care alterează în continuare microcirculația. Patul vascular se congestionează, iar lichidele intravasculare se scurg în spațiul interstițial.

Secreția crescută de catecolamine produce constricție arteriolară și venulară cu *creșterea rezistenței periferice*. Volum de sânge stagnant la periferice se amplifică, întoarcerea venoasă la inimă diminuează și mai mult, având drept consecință *reducerea debitului cardiac*.

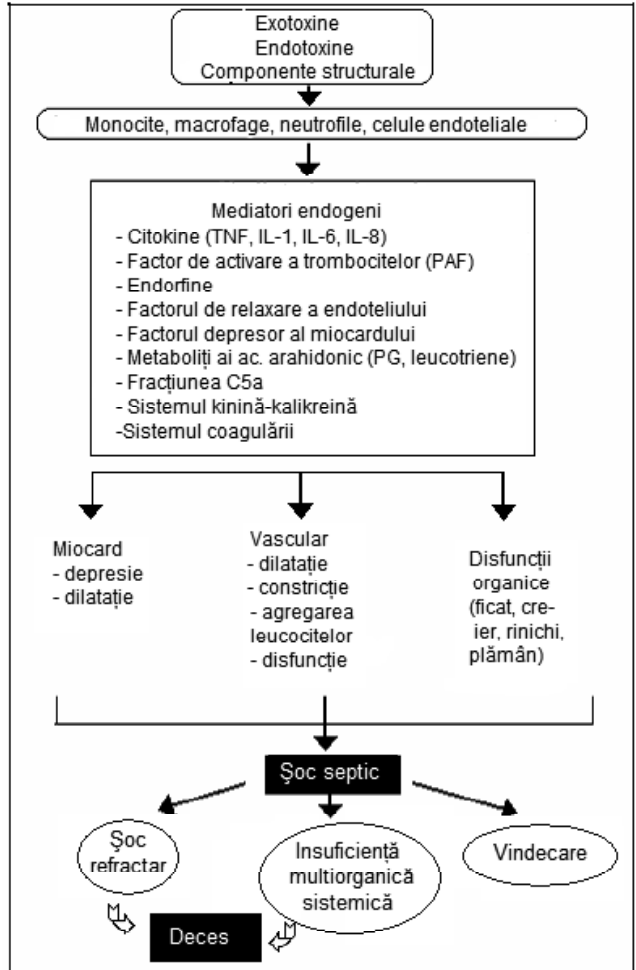
Disfuncțiile organelor vitale se multiplică și se ajunge la o *insuficiență multiorganică sistemică (SIMO, MOSF)*. Sunt incluse aici: depresia miocardică, insuficiența renală și hepatică, sindromul de detresă respiratorie de tip adult, coagularea intravasculară diseminată, depresia SNC.

Aspecte clinice

Clasic, șocul a fost stadializat în *faza precoce* și *faza tardivă*.

◆ Faza precoce (hiperdinamică)

Fiziopatologic: rezistența vasculară sistemică periferică este scăzută, iar debitul cardiac normal sau crescut.



Danai, P.D. et al - The Epidemiology of Sepsis in Patients With Malignancy *Chest* 2006,129, 1432-40

Osuchowski, M.F. et al - Circulating Cytokine/Inhibitor Profiles Reshape the Understanding of the SIRS/CARS Continuum in Sepsis and Predict Mortality *J Immunol* 2006, 177, 1967-74



T14- Criterii de diagnostic extins pentru sepsis conform Conferinței Internaționale de Consens

Infecție (documentată sau suspectată)

PLUS

prezența de variabile:

Variabile generale

Febră sau hipotermie ($>38.3^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$)

Tahicardie (>90 b/min sau >2 DS N vârstei)

Tahipnee

Status mental alterat

Edem semnificativ sau balanță lichidiană pozitivă (>20 ml/kg în 24 h)

Hiperglicemie (>120 mg/dl ; >7.7 mmol/l)

Variabile hemodinamice

TAs <90 mmHg, Tamedie <70 , sau TAs <2

DS N vârstă

SvO₂ $>70\%$

index cardiac >3.5 l/min \times M-23

Variabile inflamatorii

Leucocitoză sau leucopenie

(L $>12\,000/\text{mm}^3$) / ($<4\,000/\text{mm}^3$)

Creșterea PCR (>2 DS + N)

Creșterea PCT (>2 DS + N)

Variabile de perfuzie tisulară

Hiperlactacidemie (>1 mmol/l)

Timp de reumplere capilară încetinit

Variabile de disfuncție de organ

Hipoxemie inexplicabilă (PaO₂/FIO₂ <300)

Oligurie acută (DU <0.5 ml/kg/h)

Anomalii de coagulare(INR >1.5 ; TPTA $>60''$)

Ileus

Hiperbilirubinemie (BrT >4 mg%)

Trombocitopenie ($<100,000/\text{mm}^3$)

PCR=proteina C reactivă; PCT=procacitonina

Tas = tensiunea arteriala sistolică

Fia=fracție oxigen inspirat DU=debit urinar

apud Levy, M.M., et al. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 31:1250-1256.



Dintre numeroșii markeri utilizați în diferențierea SIRS de sepsis, cei mai utili s-au dovedit procacitonin a și proteina C reactivă.

Bolnavul prezintă semne de infecție: febră, frison; tegumente calde și uscate; tahicardie; tahipnee; tensiune arterială normală, crescută sau ușor scăzută; tulburări de compor-tament; diureza este normală.

” Faza tardivă (hipokinetică):

- Fiziopatologic: debit cardiac redus, insuficiență metabolică celulară, acidoză.

- Bolnavul prezintă: hipotensiune, puls slab, tahicardie marcată, extremități reci, marmorajii tegumentare, oligurie.

- În evoluție: hipotensiunea se accentuează (colaps), se instalează oligurie, apar hemoragiile tegumentare și digestive, insuficiența cardiacă și respiratorie se accentuează, starea de conștiență se alterează până la comă.

În prezent, șocul septic este privit ca un *proces sever continuu*, progresiv.

Caz clinic 2

Tânăr de 24 de ani, anterior sănător, muncitor la un fast-food, se prezintă în serviciul de urgență, pentru o tumefacție dureroasă, de mărimea unei nuci, dispusă posterior în regiunea marelui trohanter drept, cu febră și vărsături de 2 zile și eritem cutanat generalizat pe corp, de o zi. Nu a urinat de 12 ore. Fără antecedente recente traumatice sau activități în aer liber. La examenul obiectiv se evidențiază: tahicardie (AV – 140 b/min), T – 39,4 °C, TA – 80/58 mmHg; piercieng inelar la nivelul buzei inferioare; eritem tegumentar intens, care dispare la digitopresiune, eritem al mucoasei oro-faringiene. Local, zonă de inflamație de cca 2x2 cm, sensibilă, fluctuantă, mobilă pe planurile musculare subiacente, dispusă la cca 5 cm posterior de marele trohanter drept pe fața posterolaterală a șoldului drept.

Diagnostic

La un bolnav cu factori favorizanți și/sau focare de infecție, șocul infecțios se suspectează pe baza următoarelor *aspecte clinice*: hipertemie sau hipotermie; tahicardie >90 b/min; tahipnee >20 resp./min; hipotensiune arterială (reducerea presiunii sistolice <90 mmHg sau reducerea cu >40 mmHg sub valoarea obișnuită, în absența unei alte cauze de hipotensiune); timp de recolorare a patului unghial prelungit, oligurie.

Investigații de laborator

Dovedirea infecției: examene bacteriologice (hemoculturi, uroculturi, culturi din focare și metastaze - cf. septicemie), hemoleucogramă

Evaluarea consecințelor șocului:

- gazometrie arterială;
- acidoză metabolică, hipoxemie;
- nr. trombocite, timp de protrombină;
- coagulopatie de consum;
- ionograma serică, creatinină
- insuficiență renală;
- glicemia.

Examenе paraclinice, în context: radiografii, examenе ecografice, CT, ex.chirurgical, ginecologic, ORL etc.

Diagnostic diferențial

Trebuie eliminate alte cauze care produc insuficiență circulatorie acută (embolia pulmonară, tamponada cardiacă, infarctul de miocard; hipovolemia prin deshidratare severă, hemoragie sau anafilaxie) și alte entități morbide grave (peritonite, pneumonii, mediastinite, pancreatita severă).

Caz clinic 2 (cont)

Biologic: L = 28 000/mm³, cu 18% PMN tinere și 81% neutrofile; trombocite - 90000/mm³, raportul uree serică/creatinină 44/4,8 (N= 12:1-20:1), fracția de excreție a sodiului FeNa - 0,4%. Prin incizie și drenaj se colectează 5 ml de puroi gălbui, din care pe frotiu colorat gram se evidențiază coci gram-pozitivi în grămezi, iar ulterior se va dezvolta *S. aureus* sensibil la oxacilină.

Pacientul a fost diagnosticat cu SST stafilococic și internat la terapie intensivă. S-au administrat lichide iv., vancomicină iv, tratament de susținere a insuficienței renale acute.

Funcția renală a început să se recupereze din ziua a doua, bolavul a devenit afebril în ziua a patra, iar eritemul cutanat a pătut progresiv. A fost externat în ziua a patra pe tratament cu dicloxacină și s-a vindecat fără sechele. (apud Arora, S., ¹University of Connecticut, Farmington, *J Gen Intern Med.* 2004

Sindromul șocului toxic stafilococic

“SST stafilo” este produs de exotoxina TSST-1 eliberată de tulpini de *S. aureus* care colonizează vaginul și colul uterin sau sunt prezenți în diverse focare (furuncule, plăgi chirurgicale).

TSST-1, ca și toxinele SEB și SEC, sunt superantigene capabile să activeze până la 25% din celulele T.

Diagnosticul se face pe baza criteriilor CDC:

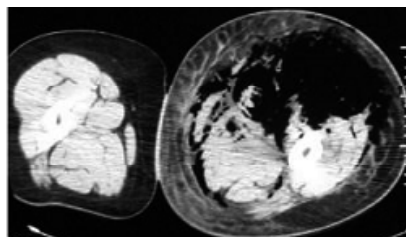
- Febră > 39° C
- Eruptie cutanată: eritem maculos difuz
- Descuamație la 1-2 săptămâni de la debut
- Presiune sistolică < 90 mmHg

Plus afectarea mutiorganică sistemică, > 3 organe:

- Intestin : vărsături sau diaree la debutul bolii
- Sistem muscular : mialgii severe sau valoarea creatin fosfokinazei crescută de 5 ori nivelul normal
- Renal: uree sau creatinină serică de 2 peste nivelul normal sau piurie în absența infecției urinare
- Mucoase: hiperemie vaginală, orofaringiană sau conjunctivală
- Hepatic: bilirubină totală și transaminaze de cel puțin 2 ori peste valoarea normală
- Hematologic: trombocite < 100 000/mm³
- SNC- alterarea stării de conștiență fără semne de focar.



F14.20. Fasciita necrozantă se însoțește de sindromul șocului toxic (www.arches.uga.edu/~atnelson)



F14.21. Fasciita necrozantă (RMN) www.aic.cuhk.edu.hk



pune de-un chat!

La originea fasciitei necrozante este “bacteria care se hrănește cu carne”. Un microb re-emergent, dar și o re-emergență media! Documentează-te și dezbate cu colegii afirmația de mai sus.

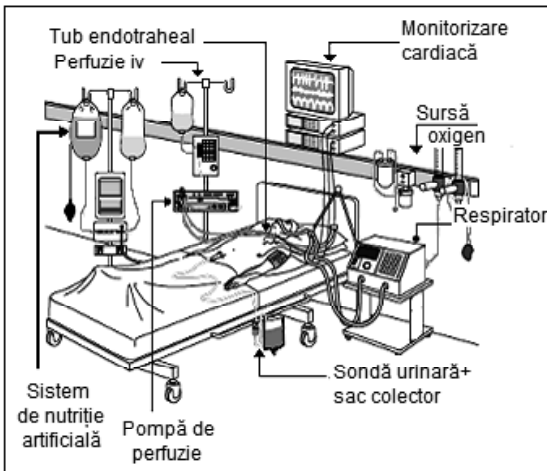
Sindromul șocului toxic streptococic



F14.22. Sepsisul și șocul septic constituie urgențe medicale redutabile
(www.icu-sepsis.de)



F14.23. Sepsisul trebuie abordat în echipă și interdisciplinar. Consultul infecționistului, alături de al experților din alte specialități, crește șansele de succes terapeutic.



F 14.24. Îngrijirea bolnavului cu sepsis presupune cunoaștințe mereu actualizate, tehnologii și echipamente de înaltă performanță, precum și resursele materiale aferente.

(L'International Sepsis Forum, 2004)

“SST strepto” este produs de exotoxina eliberată de streptococi beta-hemolitici din grupul A, în special serotipurile M-1 și M-3. Exotoxinele SPEA, SPEB, și SPEC sunt superantigene capabile să activeze un procent important de celule T. Bolnavii prezintă adesea plăgi recente ale țesuturilor moi, dar infecții localizate oriunde la nivelul organismului pot declanșa sindromul. CDC a propus o definiție de caz:

Izolarea *S.pyogenes* din locuri normal sterile (sânge, LCR, lichid pleural sau peritoneal, biopsie tisulară) sau nesterile (faringe, spută, vagin, leziuni tegumentare superficiale)

Semne clinice de severitate

- Hipotensiune <90 mmHg, și

- Cel puțin două din următoarele criterii:

◆ Renal: creatinină de 2 ori peste valoarea normală

◆ Hematologic: trombocite < 100 000/mm³ sau CID, definită prin: prelungirea timpului de coagulare, fibrinogen scăzut, prezența produșilor de degradare a fibrinei

◆ Hepatic: bilirubina totală și transaminaze de două ori peste valoarea normală

◆ Sindromul de detresă respiratorie tip adult, definit prin: debut acut, infiltrat pulmonar difuz, hipoxemie în absența insuficienței cardiace, sau evidențierea unor pierderi capilare difuze, definite de edem generalizat instalat acut, sau revărsate pleurale sau peritoneale cu hipoalbuminemie

◆ Tegumentar: eritem maculos generalizat, posibil urmat de descuamație

◆ Necroze de țesuturi moi, incluzând fasciiti necrotizantă sau miozita sau gangrena

Prognostic

Factori agravanți: vârstele extreme, gazdele cu apărare compromisă, avortul septic, sepsis cu bacili gram-negativi.

Elemente de prognostic grav: diagnostic tardiv, prezența CIVD, acidoza marcată, leucopenia cu neutropenie și trombocitopenie

Principii de tratament

Tratamentul se face în spital în secții de terapie intensivă, în regim de urgență și interdisciplinaritate (F 14.22., 23., 24, 25.)

Monitorizarea strictă a bolnavilor: curba termică, debit urinar (sondă vezicală permanentă), puls, TA, presiune venoasă centrală, gazometrie sanguină, electroliți, hematocrit, fibrinogen, timp de protrombină, produși de degradare a fibrinei

Susținerea hemodinamică urmărește restabilirea volumului sanguin circulant adecvat și, după caz,

optimizarea presiunii de perfuzie și a funcției cardiace cu ajutorul substanțelor vasoactive și inotrope în vederea îmbunătățirii oxigenării tisulare.

-resuscitare volumetrică intravasculară: administrare de

lichide în bolusuri prestabilite (500 ml sau 15 ml/kg) în funcție de frecvența cardiacă, debitul urinar, TA.

Se utilizează: soluție salină 0,9%, Ringer lactat, coloizi: albumine, dextrans sau sânge izogrup când Hb <9g%

- medicația vasopresoare: la pacienții care nu răspuns la administrarea mai multor litri de lichide iv (de obicei, 4 l sau mai mult), în caz de supraîncărcare. Se folosesc dopamina și norepinefrina, care mențin TA adecvată în cazul hipotensiunilor severe și conservă presiunea de perfuzie în diverse organe.

Corectarea hipoxiei: administrare de O₂ cu sau fără ventilație cu presiune pozitivă.

Combaterea acidozei metabolice: administrare de bicarbonat de sodiu/THAM (dacă aportul suplimentar de O₂ nu a adus corecția dorită).

Combaterea infecției declanșante: administrare de antibiotice imediat după recoltarea probelor pentru examene bacteriologice:

- inițial, tratament empiric de acoperire a etiologiei probabile, folosind asocieri de antibiotice bactericide, sinergice, în doze adecvate administrate intravenos (v. septicemia - tratament);

- dacă se cunoaște agentul etiologic și fenotipul de susceptibilitate - antibioticele adecvate.

Se monitorizează nivelurile serice de antibiotic pentru produsele cu toxicitate crescută (ex. aminoglicozide).

În SST stafilo, se urmărește neutralizarea toxinelor, ABx de elecție fiind clindamicina (900mg x 3/zi, iv, la 8 ore) plus oxacilina (12 gm/zi, subdoze egale la 4 ore, iv) pentru *S.aureus* meti-S. Pentru MRSA, se recomandă clindamicina plus vancomicina (1 gm x 2/zi, iv) sau linezolid.

În SST strepto - toaleta chirurgicală a plăgilor este fundamentală în cazul fisicii necrozante sau miozitei. Se administrează clindamicină (900 mg x 3/zi, iv) plus penicilina G 24 MU/zi, în subdoze la 4 ore, iv.

Tratament chirurgical - îndepărtarea focarelor septice prin incizie, drenaj sau exereză.

Alte medicații:

Corticosteroidii se recomandă bolnavilor cu sepsis și șoc septic, care în pofida susținerii patului vascular necesită și tratament vasopresor pentru menținerea presiunii arteriale.

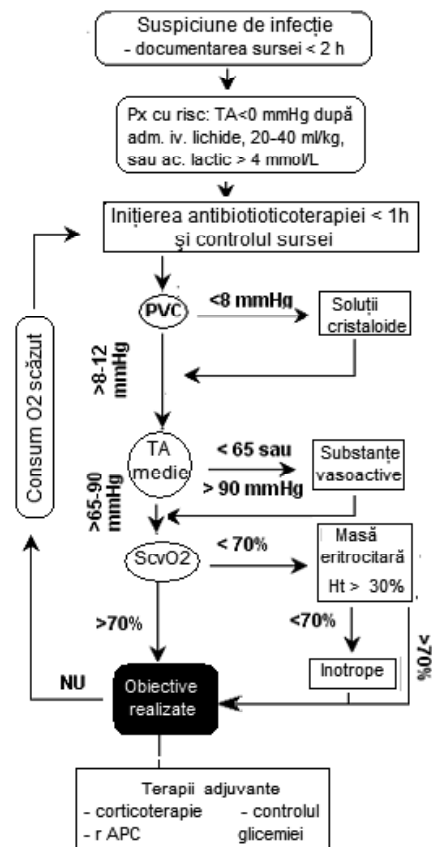
Se utilizează doze mici (ex. hidrocortizon 200-300 mg/zi, 7 zile, în 3-4 subdoze sau în perfuzie continuă).

Drotrecogin-alfa, activat: administrarea de rhPCR inhibă tromboza și inflamația, promovează fibrinoliza și modulează coagularea și inflamația.

Deoarece majoritatea bolnavilor cu SST stafilo și strepto nu are anticorpi antitoxinici, **administrarea de IgIV** este recomandată.

Imunoterapia se află în stadiul experimental. Se încearcă administrarea de antagoniști ai mediatorilor șocului septic (ex.anticorpi monoclonali anti-TNF) sau de blocanți ai receptorilor acestora (antagoniști ai receptorilor de IL-1).

F14.25. Algoritm terapeutic pentru sepsis și șoc septic



(apud Rivers, E.P., et al - Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity *CMAJ* 2005, 173(9), 1054-65)



Parrillo, J.E. - Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993, 328, 1471-1477

Bossink, A.W.J et al. - The Clinical Host Response to Microbial Infection in Medical Patients With Fever *Chest* 1999, 116, 380-90

Sepsis la copil



Definiție

Răspunsul sistemic la infecție se manifestă prin 2 sau mai multe din următoarele: febră $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$; frecvența cardiacă >2 SD peste N vârstei; frecvența respiratorie >2 SD peste N vârstei; leucocite $>12\ 000$ celule/ mm^3 , $<4\ 000$ celule/ mm^3 sau $>10\%$ forme tinere, nesegmentate.

(ACCP/SCCM Sepsis Terminology Adapted for Children)

●Hayden, W.R. -Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994,124, 657- 58.

●NICHD Neonatal Research Network. Survey of morbidity and mortality among very low birth weight infants. Manual of operations. (Revised August 4, 1998).

●Short, M.A. - Guide to a systematic physical assessment in the infant with suspected infection and or sepsis. *Adv Neonatal Care* 2004, 4, 141-53



Weboteca sepsis pediatric

📄 Children's Medical Center of Dallas (sepsis la copii)

www.pedisepsis.com

📄 The Society of Critical Care Medicine - link spre Surviving Sepsis Campaign Guidelines www.sccm.org/professional_resources

📄National Initiative on Sepsis Education www.nise.cc

📄 Sepsis Research Today (free on-line journal)

sepsis.researchtoday.net



Septicemia este o entitate anatomo-clinică infecțioasă multietologică, definită clasic de: poarta de intrare a agentului patogen, focarul primar de multiplicare, legătura cu circulația sistemică, prezența persistentă a microbilor în sânge (hemoculturi repetat pozitive), determinări infecțioase secundare; manifestările clinice generale, sistemice și semnele legate de însămânțarea secundară a germenilor în diverse organe sunt severe, iar evoluția este imprevizibilă și prognosticul rămâne rezervat

● Răspunsul inflamator sistemic (SIRS) definește un răspuns inflamator generalizat al gazdei independent de cauza sa, infecțioasă sau neinfecțioasă.

● Sepsis, concept fiziopatologic, se referă la acele situații în care o infecție dovedită clinic, localizată sau generalizată, se însoțește de un răspuns inflamator sistemic (SIRS) din partea organismului, exprimat prin febră, tahicardie, tahipnee, leucocitoză sau leucopenie și/sau prezența de leucocite tinere, imature în sângele periferic.

● Septicemia și sepsisul nu se exclud, în practică ele putând evolua concomitent sau nu (septicemie cu sau fără sepsis).

● Șocul septic (SS) este un sindrom clinico-biologic grav declanșat de diverși agenți patogeni sau de produsele acestora (endotoxine, toxine), exprimat prin sepsis cu hipotensiune arterială, în condițiile unei reechilibrări lichidiene adecvate, și diverse tulburări de perfuzie (acidoză lactică, oligurie, encefalopatie acută ș.a.).

● Sepsisul sub aspect fiziopatologic implică activarea în cascadă a sistemelor: complementului, kinin-kalikreinei, coagulării, fibrinolizei, precum și a aderenței leucocitelor la endoteliu, a polimorfonuclearelor, eliberarea de citokine pro-inflamatorii (TNF, IL-1, IL-6, IL-8), enzime proteolitice și a radicalilor toxici de oxigen.

● Sindromul răspunsului antiinflamator compensator (CARS) – supracompensează inflamația sistemică (SIRS) și conduce la supresia funcției imune, complicând sepsisul, împiedică vindecarea și crește receptivitatea la infecții.

● Etiologia septicemiilor este dominată de bacilii gram-negativi (mai frecvent; specii de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *H. Influenzae*) și cocci gram-pozitivi (stafilococii coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi, enterococi), germenii anaerobi și diverși fungi (*Candida* sp).

● Date fiind evoluția severă, imprevizibilă și prognosticul rezervat al septicemiilor, recunoașterea promptă a unei stări septicemice și instituirea imediată a tratamentului constituie urgențe medicale.

● Prelevarea hemoculturilor este obligatorie în orice suspiciune de stare septicemică înainte de instituirea tratamentului etiologic.

● Antibioticoterpia corectă, inițial empirică, apoi rațională, și controlul sursei sepsisului sunt elemente critice pentru succes.

●Constituie elemente terapeutice esențiale: suportul cardio-vascular (administrarea rapidă de lichide cristaloide sau

coloidale; în caz de eșec, medicație vasopresoare, i.e. norepinefrină, dopamină); asigurarea unei oxigenări adecvate (O₂, intubație, ventilație asistată); corticosteroizii în doze mici în prezența șocului septic; drotrecogin-alfa (Activat), la pacienții cu risc mare de deces; controlul glicemiei.

● Alte măsuri suportive: sedare, analgezie și blocaj neuro-muscular, profilaxia trombozelor venoase profunde, profilaxia ulcerelor de stress, suport nutrițional (parenteral, enteral).



evaluatează-te

1. Conceptul de bacteriemie este definit prin:
 - a). poarta de intrare a microbilor în organism
 - b). focarul de multiplicare primară
 - c). focare septice secundare
 - d). hemoculturi repetat pozitive
 - e). prezența trecătoare a microbilor în sânge, asimptomatică sau manifestări minore
2. SIRS este definit de cel puțin 2 dintre următoarele:
 - a). febră > 38°C sau < 36°
 - b). tahicardie (AV > 90 b/min)
 - c). tahipnee (> 20 resp/min)
 - d). leucocitoză sau leucopenie periferică (>12 000/mm³, respectiv < 4000/mm³)
 - e). coagulare intravasculară diseminată.
3. Sepsisul este :
 - a). SIRS plus infecție dovedită
 - b). infecție plus hipotensiune arterială
 - c). septicemie fără poartă de intrare identificată
 - d). frisonete și stare de rău de scurtă durată plus o hemocultură pozitivă
 - e). infecție cu localizare unică și hemocultură pozitivă.
4. Șocul septic este un *sindrom clinico-biologic* exprimat prin:
 - a). criteriile de sepsis
 - b). hipotensiune arterială în pofida unui suport lichidian adecvat
 - c). semne de hipoperfuzie organică
 - d). hipotensiune febrilă trecătoare
 - e). hipotensiune trecătoare cu deficite cognitivo-motorii persistente
5. Etiologic, septicemiile sunt dominate de:
 - a). coci gram-pozitivi
 - b). bacili gram-negativi
 - c). micoplasme
 - d). fungi
 - e). virusuri
6. În sindromul șocului toxic stafilococic, tratamentul etiologic empiric se face cu:
 - a). penicilina G
 - b). oxacilina
 - c). clindamicina
 - d). ceftriaxona
 - e). azitromicina
7. Bolnavii cu șoc septic care, în pofida susținerii patului vascular, necesită și tratament vasopresor pentru menținerea homeostaziei presiunii arteriale, pot beneficia de pe urma administrării de:
 - a). antiinflamatorii nesteroidice
 - b). corticosteroizi în doze mici
 - c). corticosteroizi în doze mari
 - d). blocați ai receptorilor de IL-1
 - e). anticorpi monoclonali anti-TNF.
8. La primul contact cu un bolnav cu sepsis sever măsurile terapeutice inițiale sunt:
 - a). administrarea de antibiotice cu spectru ultralarg
 - b). susținerea patului vascular, ventilației și a pompei cardiace



Weboteca sepsis

📄 Eli Lilly and Company

www.sepsis.com/

📄 Institute for Healthcare Improvement

www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/

📄 www.emedicine.com/MED/

📄 The International Sepsis Forum

www.sepsisforum.org

📄 *Critical Care* (online journal pentru intensivști)

ccforum.com/

📄 www.survivingsepsis.org

Această tendință (de creștere a incidenței sepsisului, nn) probabil va continua și în viitor deoarece sepsisul a devenit o boală a progresului medical larg răspândită. Succesul îngrijirii unei game largi de suferințe medicale și chirurgicale a condus la apariția unei populații mari cu boli critice și mecanisme de apărare modificate; aceste persoane au un risc crescut de a dezvolta sepsis. Noile achiziții din domeniul transplantului de organe, a implantului de proteze, ca și abordul vascular pe termen lung continuă să se extindă în rândul acestei populații. Îmbătrânirea progresivă a populației în multe țări dezvoltate și creșterea prevalenței tulpinilor microbiene rezistente la antibiotice contribuie și ele la creșterea incidenței șocului septic.
Opal, S.M, Huber, C. E- Sepsis, ACP Medicine Online, WebMD Inc., N. Y. 2000

Pentru clarificarea tuturor nelămuririlor, mai citește și...



Munford, R.S. – Sepsis, severe sepsis and septic shock, cap. 67, pg. 906 ș.u. in Mandell, GL., Benett, JE.,

Dolin, R. – Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, 2005

Sepsis and septic shock, sect. 2, cap. 15, pag. 49 ș.u. în Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A. et al - Harrison's Manual of Medicine, ed. 16, McGraw Hill, NY, 2005

Zgliniec, S., Balk, R.A. - Severe sepsis and septic shock, ect. 2, pag. 75 ș.u. in Rakel, RF., Bope, ET. – Conn Current Therapy 2006, Elsevier Inc, 2006

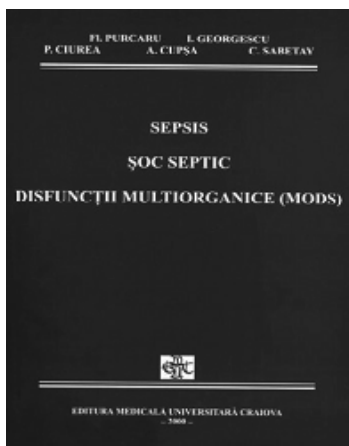


Vincent, J-L, Abraham, E. - The Last 100 Years of Sepsis *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173, 256-63

Abraham. E et al. - Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005, 353, 1332- 41
Dellinger, R.P. et al - Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2004, 32, 3, 858-74

Keh, D, Sprung, C.L. - Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004, 32[Suppl.], S527-33.

Și, cu voia Dumneavoastră, ultima pe listă...



c). administrare de drotrecogin-alfa d). scăderea energetică a febrei e). administrarea de IGIV în doze mari

9. Administrarea de drotrecogin-alfa a fost aprobată pentru:

a). toți bolnavii cu SIRS b). bolnavii cu SIMO sepsis-indus c). bolnavii cu șoc septic d). bolnavii cu sindrom de insuficiență respiratorie sepsis-indus e). la toți bolnavii cu sepsis

10. Deoarece majoritatea bolnavilor nu prezintă anticorpi antitoxinici, este recomandată administrarea de IgIV în:

a). sindromul șocului toxic stafilococ b). sepsis fungic c). sepsis sever d). sindromul șocului toxic streptococ e)septicemie cu bacili gram-pozitivi aerobi.

11. Un tânăr de 20 de ani, anterior sănătos, la câteva zile după automaltrarea unui furuncul mentonier, prezintă: 39,2°C, tahicardie, tahipnee; artita genunchi drept; leucocitoză (15 800 celule/mm³ cu 16% nesegmentate). Hemocultura - la 12 ore - semnale (+) de creștere microbiană.

11.1. Evaluează cazul.

11.2. Optează pentru un diagnostic:

a). Septicemie b). Artrită genunchi drept c). Septicemie cu sepsis d). Sepsis sever e). Șoc septic

11.2.1. Argumentează opțiunea

11.2.2. Pentru diagnosticale respinse, prezintă argumentele.

11.3. Etiologic, suspectezi că, foarte probabil, este implicată o tulpină de:

a.). *S. pyogenes* b). Stafilococ coagulazo-negativ c). *H. influenzae* d). *E. coli* e). *S. aureus*

11.3.1. Argumentează opțiunea.

11.4. Empiric, ai opta pentru un tratament cu:

a) trimetoprim + sulfametoxazol b) ampicină + ac. clavulanic c). penicilină + gentamicină d). oxacilină + rifampicină e). ac. fusidic + gentamicină

11.4.1. Prezintă argumentele pro opțiune și contra celor respinse.

11.5. Ce alte intervenții terapeutice iei în considerație?

Rezultate: ☺ ☹ ☹



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să cunoască definiția și clasificarea zoonozelor;
- să înțeleagă importanța actuală a zoonozelor în patologia umană, interrelația infecțioasă animal-om, factorii favorizanți ai zoo(re-)emergențelor;

- să cunoască principiile supravegherii naționale și europene a zoonozelor;

- să poată recunoaște, diagnostica și asigura managementul unor cazuri de zoonoze de interes general: antrax, boala ghearelor de pisică, borelioza Lyme, bruceleza, leptospiroza, trichineloză;

- să cunoască bazele prevenției și combaterii zoonozelor comune.

Aspecte generale

Zoonozele sunt boli infecțioase ale animalelor transmise accidental la om. Numărul bolilor care intră în această categorie este de ordinul sutelor, iar costurile totale ale efectelor asupra populației și economiei mondiale sunt impresionante. În realitate, pe Glob, implicațiile pentru patologia umană îmbracă aspecte diferite: în țările dezvoltate, în care se exercită un control activ, permanent și eficient asupra sectorului animal, iar standardele de viață sunt ridicate, foarte puține zoonoze au consecințe epidemiologice semnificative pentru om, caracteristice fiind cazurile sporadice; în schimb, în regiunile subdezvoltate, bolile au adesea o evoluție endemo-epidemică, care, cuplată cu insuficiența sistemelor de sănătate, subnutriția și sanitația improprie, conduce la situații dramatice, cu pierderi umane și materiale importante și accentuarea subdezvoltării.

Modificările genetice spontane ale unor agenți patogeni animalii pot fi oricând la originea unor dezastre biologice mondiale (ex. apariția unui virus gripal hibrid între virusul uman și cel aviari sau dezvoltarea unui coronavirus SARS cu transmisibilitate crescută la om ș.a.).

Din păcate, pe lângă această amenințare naturală permanentă, este extrem de îngrijorător faptul că agenții patogeni ai unor boli animale sunt vizați de producătorii de arme biologice, unii microbi fiind deja utilizați în scopuri bioteroriste (v. cap. 15).

Transmiterea inversă, de la om la animale, a unor microbi este de asemenea posibilă, dar rămâne rară.

Importanța problemei

La nivel mondial, zoonozele constituie, în ansamblul lor, o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenței, dar mai ales a severității îmbolnăvirilor la om, precum și a problemelor economice și medico-legale cu care se asociază.

Dintre cele cca 200 de zoonoze, multe sunt emergente și reemergente recunoscute după anul 1980 (v. F 15.1.). Se consideră că mai mult de 3/4 din bolile umane noi, emergente sau re-emergente, la începutul secolului XXI, sunt cauzate de



Sacrificiul lui Noe
Jacopo Bassano (1515-1592)
Staatliche Schlösser und Gärten

Zoonoze transmise prin contact direct, alimentar (toxiinfecții alimentare și hidrice) sau aerogen

Rabia ; febra hemoragică cu sindrom renal * ; sindromul pulmonar hantaviral* ; febrele hemoragice argentiniană, boliviană, braziliană*, venezueleană* ; febrele hemoragice Lassa*, Marburg* și Ebola* ; bronhopneumonia hemoragică Hendra și Nipah* ; hepatita E* ; infecția cu virus hepetic simian E ; poxvirusul simian uman* ; febra Q ; febra sennetsu ; boala ghearelor de pisică ; psittacoza ; chlamidioza mamiferelor* ; leptospiroza ; streptococoza zoonotică ; listerioza ; erizipeloidul ; campilobacterioza * ; salmonelozele* ; colita hemoragică* ; sindromul hemolitic uremic* ; yersinioza ; pseudotuberculoza ; sodoku ; febra Haverhill ; bruceleza* ; tularemia ; melioidoza ; tuberculoza bovină și aviară ; toxoplasmoza ; criptosporidioza* (vițel, genotip 2), viermi zoonotici.

Cu asterisc, infecțiile emergente și reemergente

microbi cu origine în lumea animală sau în produsele de origine animală.

Unele zoonoze sunt ubicvitare și frecvente (ex. salmonelozele), altele sunt limitate la anumite zone (ex. pesta, febra galbenă) sau regiuni geografice (ex. febra de Ebola, febra de Valea Rift).

Pentru om, zoonozele pot fi extrem de severe, unele inexistabile fatale (ex. rabia, infecția cu HIV, febrele hemoragice, pesta, sindromul respirator Hantaviral, SARS, encefalitele arbovirale sau cu v. herpetic B simian ș.a.).

Implicațiile economice ale zoonozelor sunt uriașe (v. F 15. 2.). Câteva exemple: în SUA, sumele anuale plătite pentru toxoinfecțiile alimentare se ridică la 1,5-2,7 miliarde USD, ale toxoplasmozei umane depășesc 400 milioane USD; în America Latină, cisticercioza porcină duce la pierderi de >164 milioane USD; la nivel mondial, tuberculoza bovină cauzează costuri de >1,5 miliarde USD anual. Numai profilaxia antirabică postexpunere în SUA costă anual cca 9 milioane USD (și în România, atinge câteva milioane RON!).

Într-un singur an, în America companiile de asigurări au plătit peste 1 miliard USD despăgubiri numai pentru mușcăturii de câine.

Majoritatea agenților înalt patogeni pentru om au apărut în ultimele decenii prin depășirea barierei de specie, cum ar: hantavirusurile de la rozătoare, virusul Nipah de la lilieci via porcul domestic, virusurile gripale aviare de la păsări domestice și sălbatice, boala Lyme de la căprioare via căpușele acestora, coronavirusul SARS de la civete, varianta nouă a prionilor encefalopatiei spongiforme de la bovine, virusul pox simian de la rozătoare de apartament ș.a.



F 15.1. Epidemii de boli emergente 1996 – 2003 (OMS)

Clasificare

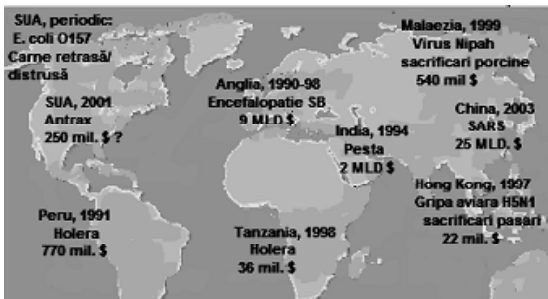
I. Clasificarea în funcție de **ciclul de viață al agentului patogen** este cea mai utilă din punctul de vedere al măsurilor preventive (OMS):

Zoonoze directe – boli transmise de la gazda vertebrată infectată la o gazdă vertebrată susceptibilă prin contact direct, obiecte contaminate sau vectori mecanici; în timpul transmiterii nu apar modificări în ciclul de dezvoltare sau modul de propagare a agentului patogen. Ex. rabia, trichineloză, bruceloză ș.a.

Ciclozoonoze – infecții care presupun existența mai mult decât a unei gazde vertebrate, dar nu o gazdă nevertebrată. Ex. teniaza umană, echinococoză ș.a.

Metazoonoze – pentru a putea fi transmis la o gazdă vertebrată, agentul se multiplică și/sau se dezvoltă mai întâi într-o gazdă nevertebrată (i.e. înainte de transmitere agentul patogen trebuie să treacă printr-o perioadă de incubare sau să existe o etapă de evoluție definită). Ex. arbovirozele, pesta ș.a.

Saprozoonoze – infecțiile care, pentru a putea fi transmise la o gazdă vertebrată, trebuie să parcurgă o etapă de dezvoltare într-un mediu non-animal (plante, sol, diverse materiale organice); exemplu: tetanus, gangrena gazoasă, botulismul,



F 15.2. La nivel mondial, costurile anuale ale zoonozelor ating cifre astronomice (OMS)

antraxul, unele toxinfecții alimentare (*Bacillus cereus*); legioneloza, infecții micobacteriene non-TB, histoplasmoza, aspergiloza, mucormicoza ș.a.

II. Bolile zoonotice se pot clasifica și după **ecosistemul în care circulă**:

- *zoonoze sinantropice cu ciclu urban* (domestic) în care sursa de infecție o reprezintă animalele din imediata apropiere a omului, cum ar fi porcul, calul, câinele, pisica... (ex. rabia urbană, boala ghearelor de pisică, diverse parazitoze).

- *zoonoze exoantropice*, cu un ciclu silvatic (sălbatic) în focare naturale din afara habitatului uman (ex. arboviroze, rabia sălbatică, borelioza, tularemia).

Unele zoonoze pot exista în ambele sisteme (ex. febra galbenă).

III. După **direcția de transmitere** a infecției se disting:

Antropozoonoze – infecția se transmite de la vertebratele inferioare la om (majoritatea zoonozelor).

Zooantropozoonoze – infecția se transmite de la om la animale (*C. diphtheriae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* se pot transmite la vite, *Mycobacteria tuberculosis* și virusul urlian se pot transmite la câine). Infecțiile transmise de la om la animale și de la acestea înapoi la om se mai numesc *zoonoze inverse* (virusuri hepatitice la primat non-umane sau tuberculoza).

Amfixeloze - infecții care se mențin atât la om cât și la animale, putând fi transmise în ambele sensuri.

Zoonozele emergente includ boli produse de agenți patogeni aparent nou apăruiți, boli cunoscute dar semnalate recent în locuri sau la specii la care nu fuseseră identificate anterior, precum și bolile animale noi cu spectru de gazdă necunoscut.

Factorii care concură la emergența zoonozelor sunt numeroși: mecanisme moleculare (drifturi și șifturi antigenice), modificarea statusului imunologic al persoanelor individuale și al grupurilor umane, factori social și ecologici care influențează creșterea populației, obiceiurile ș.a.

În Europa, o serie de zoonoze "vechi", bine cunoscute au apărut ca re-emergente ca rezultat al războaielor, perturbării economiilor centralizate tradiționale și reducerii veniturilor în general. Astfel, în regiunea de sud-est au apărut izbucniri epidemice de febră hemoragică Crimeea Congo, tularemie în Albania și Kosovo, antrax în România, leishmanioză în țările riverane Mediteranei (ex. Italia, Spania la persoanele HIV+), febră Q în Bosnia, encefalite de căpușe în centrul și vestul continentului.

Epidemiologie

În funcție de condițiile existente în diverse arii, bolile de origine animală pot avea diverse aspecte epidemiologice:

- enzootic-epidemic (antrax, bruceloză)
- epizotic la animale și sporadic la om (febra aftoasă)
- epizootic-epidemic (leptospirozele)

Puțini agenți patogeni zoonotici pot produce epidemii masive în populația umană; majoritatea zoonozelor atrage atenția asupra sa din cauza ratei de decese foarte ridicată la om; în plus, unele zoonoze constituie o amenințare profesională serioasă pentru personalul medico-sanitar (ex. febrele hemoragice).



Terminologie

Antropozoonoze (gr. *anthrōpos* = om, *nosos* = boală) - boli transmise de la om la om, cum ar fi rujeola, difteria, gonoreea...

Zoonoze (gr. *zoon* = animal) - boli și infecții transmise în mod natural între animalele vertebrate și oameni (OMS); transmiterea interumană este rară. Sin. antropozoonoze.

Sapronoze (gr. *sapros* = putred) - boli ale omului transmise din mediul abiotic (sol, apă, plante putrede sau cadavre animale, dejecte ș.a.).

Soprozoonoze - boli care au un loc de dezvoltare sau rezervor atât vertebrat cât și non-animat, inanimat.

Amfixeloze - boli ale oamenilor și animalelor, care pot fi ocazional transmise de la o categorie de gazde la alta (ex. infecțiile stafilococice)

Euzoonoze - boli în care omul este o gazdă obligatorie pentru agentul patogen (i.e., *Taenia solium* sau *T. saginata*).

Hubálek, Z. - Emerging human infectious diseases: anthroponoses, zoonoses, and sapronoses.

Emerg Infect Dis [serial online] 2003



Noțiunile mai vechi de "**antropozoonoză**" (desemnând o boală transmisă de la vertebrate inferioare la om) și "**zooantropozoonoză**" (boală transmisă de la om la animale), datorită folosirii lor cu sens schimbat sau interșanjabil, au fost înglobate de către un comitet de experți ai OMS în conceptul unic de "**zoonoză**" ("boli și infecții care sunt în mod natural transmise între animalele vertebrate și om")

Factorii care influențează transmiterea infecțiilor

de la animale la om includ: durata perioadei de infecțiozitate a animalului; durata perioadei de incubație la animale (importantă pentru unele boli cu incubație lungă, deoarece animalele pot fi monitorizate și eventual eutanasiate înainte de a deveni infectante pentru om); stabilitatea agentului patogen; densitatea populației animale; practicile zoo-agricole; măsurile de deratizare și dezinsecție preventive; virulența agentului patogen; calea de transmitere ș.a.

Sursele de infecție pentru om sunt, în primul rând, animalele domestice, inclusiv cele de apartament și de companie, și abia apoi cele sălbatice, cu care contactul este mai limitat, accidental.

T15.1. Animalele de casă și de companie pot transmite accidental omului diverși microbi (în multe cazuri, animalele sunt aparent sănătoase!)

Specia de animal	Zoonoze			
	Virale	Bacteriene	Parazitare	Fungice
lepure de casă	?	Pasteureloze, salmoneloze Rar: yersinioze, tuberculoză, listerioză	Cheyletielloză	Dermatofitoze (<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ; <i>microsporum</i>)
Șoarece	VCML VFHSR	Salmoneloze, pasteureloze, yersinioze, micoplasme Rar: leptospiroză, febra mușcăturii de șobolan	Teniaze(<i>H. nana</i> , <i>H. diminuta</i>) Rar: giardioza, criptosporidiază	Dermatofitoze (<i>Trichophyton mentagrophytes</i>)
Șobolan	VFHSR Rar: rabie	Salmoneloze, pasteureloze, yersinioze , febra mușcăturii de șobolan Rar: leptospiroza, pesta, tifusul murin	Teniaze(<i>H. nana</i> , <i>H. diminuta</i>) Rar: <i>Trioxocarus diversus</i>	Dermatofitoze (<i>Trichophyton quinckeanum</i>)
Cobai	VCML ?	Salmoneloze, pasteureloze, yersinioze, campilobacterioză Rar: leptospiroză	Rar: <i>Trioxocarus diversus</i> , cryptosporidioză	Dermatofitoze (<i>Trichophyton mentagrophytes</i>)
Hamster	VCML	Campilobacterioză, salmoneloze, pasteureloze, yersinioze Rar: leptospiroză	Rar: <i>Trioxocarus diversus</i> , teniaze (<i>H. nana</i>)	Dermatofitoze (<i>Trichophyton mentagrophytes</i>)
Veverița	Rar: rabie	Pasteureloză, febra mușcăturii de șobolan, tularemia Rar: febra recurentă, rickettioze, pestă, leptospiroze		
Broasca țestoasă	?	Salmoneloze Rar: yersinioze campilobacterioze, aeromonas		
Șopârle, șerpi	?	Salmoneloze, yersinioze Rar: Edwardsiella tarda, pleiomonas	Pentastomioze(<i>Ar millifer</i> sp.)	
Pești de acvariu	?	Micobacterioze Rar: erisipeloid, meliodioză (<i>Burkholderia pseudomalei</i>)		
Dihorul domestic (<i>Mustelafuro</i>)	Gripa Rabia	Campilobacterioză, salmoneloze Rar: tuberculoza, leptospiroza, listerioza	Cryptosporidoza Toxocariaza Giardiaza	Dermatofitoze
Păsări	?	Psitacoza, Mycobacterium avium complex, salmoneloze, <i>E. coli</i> , campilobacterioza	Giardia Cryptosporidoza	

VCML= virusul coriomeningitei limfocitare, **VFHSR** = virusul febrei hemoragice cu sindrom renal Chomel, B.B. - Zoonoses of house pets other than dogs, cats and birds *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1992, 11, 479-87

Din ultima categorie, șobolanul cenușiu este un pericol permanent, putând fi sursa a numeroase boli: tifos murin, pesta, febra mușcăturii de șobolan, tularemia, leptospiroze, toxoplasmoza ș.a..

Bolile transmise de la animalele de casă și de companie

(v. T 15.1.) pot, potențial, contribui și ele la consolidarea și întreținerea zoonozelor, inclusiv în marile aglomerații urbane, dar, obișnuit, cazurile la om fiind sporadice, legătura epidemiologică rămâne neinvestigată.

Câinele a introdus în mediul omului numeroși agenți patogeni. Pe de altă parte, unii microbi ai câinelui s-au adaptat, de-a lungul timpului, într-un anumit grad, la condițiile organismului uman. De la câine se pot transmite potențial la om peste 40 de entități morbide: rabia, febra butonoasă, febra Q, leptospirozele, toxoplasmoza, echinococoza, ascaridioza, anchilostomiaza etc.

Pisica poate transmite: turbarea, boala ghearelor de pisică, tifosul murin, tularemia, salmoneloze, microsporii etc.

Porcul este la originea trichinelozei, dar și a cisticercozei, tritiazelor, salmonelozelor, erizipeloidului.

De la bovine, omul poate contracta bruceleză, leptospiroze, febra Q, antrax, tuberculoză, febră aftoasă ș.a. Păsările constituie un rezervor important de ornitoză, salmoneloze, encefalite ș.a.

Gripa aviară a devenit o amenințare tot mai îngrijorătoare.

Transmiterea se poate face prin contact direct cu animale bolnave sau purtătoare sănătoase de microbi sau indirect prin alimente (laptele, carnea, ouăle pot fi contaminate încă de la origine), obiecte contaminate cu produse patologice sau cu lichide fiziologice de proveniență animală. Un rol important îl are transmiterea prin vectori (ex. căpușa câinelui, purcii șobolanului).

Receptivitatea este generală, dar există anumite grupe de risc reprezentate de persoanele care vin în contact permanent cu animalele (fermieri, veterinari, zootehniști, muncitori din abatoare, din industria de prelucrare a lânii etc) sau care au anumite deprinderi alimentare sau hobby-uri (pescuit, vânatoare, înot). Astfel, aceste boli au la om un pronunțat caracter profesional, aspect care nu trebuie neglijat la efectuarea anamnezei.

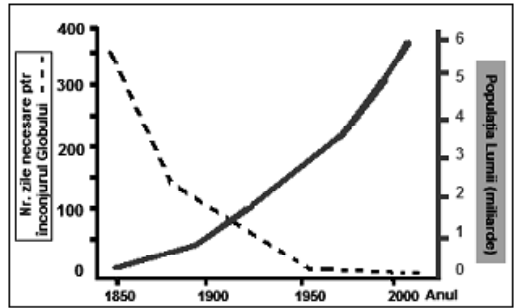
Măsuri de prevenire

Măsurile profilactice sunt complexe și presupun cooperarea între rețeaua zoo-veterinară, autoritățile administrative, membrii comunității etc. Sunt vizate: lichidarea totală a focarelor infecțioase animale dintr-un teritoriu (sacrificarea animalelor bolnave, purtătoare sau suspecte; asanarea biotipurilor animalelor care reprezintă surse sau vectori de infecție; măsuri de igienă comunală, a locuinței, individuală, DDD ș.a.) și imunizarea activă a animalelor (și chiar a omului).

OMS Euroregional consideră prioritare pentru sistemul de supraveghere:

- zoonozele cu impact potențial major asupra sănătății publice: gripa aviară, infecțiile cu bacterii multirezistente la antibiotice de proveniență animală;

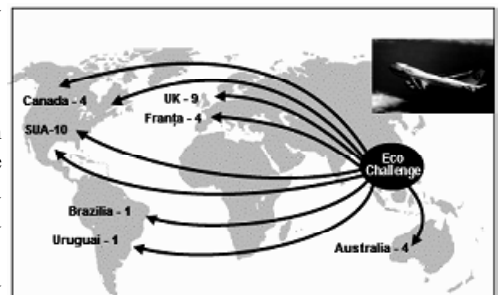
- zoonozele și microbii zoonotici cu impact actual și potențial în creștere: encefalopatiile spongiforme transmisibile, hantavirusurile, rabia (Europa de est), ortopoxvirusurile,



F 15.3. Vitezele cu care circulăm astăzi au scurțat distanțele dintre sursele de infecție (inclusiv animale), potențialii receptori și domiciliul acestora.

(apud Murphy, Nathanson. *Semin Virol* 5, 87, 1994)

Ex.: după câteva ore de zbor, o persoană revine de la un safari la Craiova, aparent sănătoasă...dar, în zilele următoare, poate dezvolta o febră hemoragică, care nu se întâmplă în zona Jiului!



F 15.4. Epidemie de leptospiroză printre participanții la Eco Challenge, Malaysia, 2000 (cursă-expediție multisportivă, internațională, cu 312 participanți, Sabah, Malaysian Borneo).

encefalitele de căpușe, hepatitele E (porcine), boala Lyme, rickettsiozele, tuberculoza (bovină/aviară), tularemia, *Brucella melitensis*, bruceleza marină, *Echinococcus multilocularis* și *E. granulosus*, *Leishmania* sp., *Taenia solium*, trichineloză, toxoplasmoza, criptosporidioza;

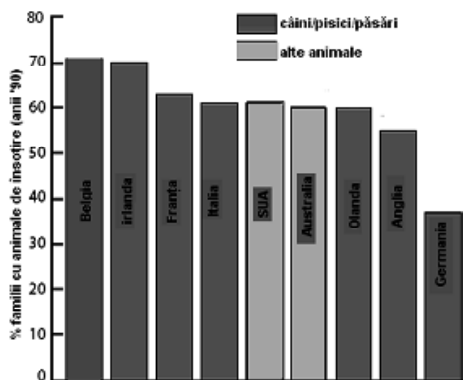
T 15.2. Activități și situații care predispun la zoonoze

Activități	Boli de origine animală
Consum de lapte și derivate neprelucrate termic	Salmoneloze, infecții cu <i>Campylobacter</i> sp, bruceleză, febra Q, encefalite de căpușă ș.a.
Vânătoare, capturare, sacrificare de animale sălbatice	Pestă, tularemie, rabie
Sacrificarea și prelucrarea animalelor din gospodărie	Febra Q, infecții cutanate streptococice, erizipeloid, infecții sistemice cu <i>S. suis</i> ș.a.
Consum de carne insuficient preparată termic	Toxoplasmoză, trichineloză, cisticercoză, teniaze, infecții cu salmonele, <i>E. coli</i> 0157, <i>Campylobacter</i> ș.a.
Manipularea cadavrelor animale, pielilor netăbăcite, lânii	Antrax
Ingestie sau contact cutaneo-mucos cu urina animală (înot, pescuit, profesional)	Leptospiroze
Campare, excursii sau lucru în pădurile din zone calde	Encefalite de căpușe, borelioză (b. Lyme), encefalite arobovirale, infecții cu Hantavirus (nefropatia epidemică, sindrom pulmonar)

- zoonozele și microbii zoonotici importați din afara regiunii europene OMS: febra Rift Valley, virusul denga, alfavirusurile, gripa pandemică, SARS coronavirus, virusul pox simian, v. West Nile, paratuberculoza, virusul Borna, microbi din mediul marin (*Vibrio* spp., v gripale A/B, Calicivirus, *Brucella* sp., nematode).

În Uniunea Europeană s-au inițiat o serie de măsuri pentru coordonarea răspunsului la amenințarea zoo(re-)emergențelor, cum ar fi: înființarea centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) și a Autorității Europene pentru Siguranța Alimentelor (EFSA), dezvoltarea cooperării interdisciplinare MED-VET-NET, finanțarea cercetării specifice.

Este în curs de constituire o rețea continentală de supraveghere sindromatică și verificare a semnalizărilor privind zoonozele și agenții zoonotici la animale, alimente, hrană și oameni (cf. Directivei 2003/99/EC), bazată de structuri naționale conectate șa ECDC și EFSA.



F 15.5. Procentul familiilor cu animale de apartament și de însoțire, în anii '90, în diverse țări



-Zoonozele sunt boli infecțioase ale animalelor transmise accidental la om; transmiterea inversă, de la om la animale, a unor microbi este de asemenea posibilă, dar rămâne rară.

-Utilizarea unor agenți etiologici ai zoonozelor sub formă de arme biologice constituie o amenințarea reală a lumii contemporane.

-Dintre cele cca 200 de zoonoze cunoscute, o parte însemnată au un caracter emergent sau reemergent; mai mult de 3/4 dintre bolile umane nou identificate sau reapărute după anul 1980 sunt produse de microbi cu origine în lumea animală sau în produse de origine animală.

-Conform clasificării în funcție de ciclul de viață al agentului patogen, cea mai utilă din punctul de vedere al măsurilor preventive, se disting: *zoonoze directe*, *ciclozoonoze*, *metazoonoze* și *saprozoonoze*.

-Factorii care influențează transmiterea zoonozelor includ: durata perioadei de infecțiozitate a animalului; incubanța la animale; stabilitatea agentului patogen; densitatea populației animale; practicile locale zoo-agricole; măsurile de deratizare și dezinfecție, virulența agentului patogen; calea de transmitere etc.

-Sursele de infecție pentru om sunt, în primul rând, animalele domestice, inclusiv cele de apartament și de companie, și abia apoi cele sălbatice, cu care contactul este mai limitat, accidental.

-Există *grupe populaționale cu risc crescut* de a contracta o zoonoză, care includ: persoanele care vin în contact permanent cu animalele (fermieri, veterinari, zootehniști, muncitori din abatoare, din industria de prelucrare a lânii etc) sau care au anumite deprinderi alimentare sau hobby-uri (consum de carne (semi-)crudă, pescuit, vânatoare, înot).

-Unele zoonoze constituie o amenințare profesională serioasă pentru personalul medico-sanitar (ex febrele hemoragice).

-Măsurile de prevenire sunt complexe și presupun cooperarea între rețeaua zoo-veterinară, autoritățile administrative, membrii comunității etc. în vederea lichidării focarelor infecțioase animale dintr-un teritoriu și imunizarea activă a animalelor (și chiar a omului).

-În Uniunea Europeană s-au inițiat o serie de măsuri pentru coordonarea răspunsului la amenințarea zoo(re-)emergențelor.

Antraxul

Antraxul (cărbunele, pustula malignă) este o zoonoză determinată de *Bacillus anthracis*, transmisă accidental la om îndeosebi de la ierbivore, și se prezintă clinic sub două forme principale: cărbunele **extern** (cutanat) și cărbunele **intern** (pulmonar, digestiv, meningeal).

Etiologie

Agentul etiologic este *Bacillus anthracis* (familia **Bacillaceae**), înrudit cu *B. cereus* și *B. subtilis*. Bacilul cărbunos este aerob, gram-pozitiv, imobil, sporulat. Tulpinile virulente prezintă la exterior o capsulă polipeptidică mare, care le protejează de mecanismele de apărare ale gazdei, inhibând opsonizarea și fagocitoza. **B. anthracis** produce o toxină formată din trei componente, niciuna dintre ele nefiind toxică prin ea însăși: **factorul I**: factorul edemațiant; **factorul II**: factorul protector, stimulează formarea de anticorpi; **factorul III**: factorul toxic cu acțiune letală.

B. anthracis este distrus la 55° C. Sporii sunt foarte rezistenți - persistând ani de zile în sol, pe blănuri, lână și piei. Sporii rezistă la 150° C căldură uscată, timp de 1/2-1 oră, dar sunt distruși de formol soluție 10% în 15 minute, și prin fierbere, timp de 10 minute, prin autoclavare în 15 minute. Este sensibil la agenți oxidanți (soluție 4% de MnO₄K, peroxid de hidrogen).



Unele infecții transmise de artropode (ex. tifosul exantemic, febra recurentă de căpușe, malaria, denga) sunt privite mai curând ca antroponoze

decât zoonoze din cauză că donatorul de sânge infectant pentru vector este omul și nu un animal vertebrat. Deoarece infecția omului este produsă de un animal (nevertebrat) în care agentul patogen se replică, termenul de zoonoză ar fi totuși de preferat.



Infecția cu HIV în ce categorie de boli poate fi încadrată?

(răspuns la pg. 15.23)



F15.6. Bacilul antraxului (CDC)

Bacilul cărbunos se cultivă în condiții aerobe, dezvoltându-se ușor pe mediile uzuale.

Germeul este sensibil la penicilină, tetraciclina, cloramfenicol, ampicilină, eritromicină, kanamicină și gentamicină.

Epidemiologie

Sursa de infecție: animalele bolnave și cadavrele lor (*animale domestice* - cornute mari și mici, cabaline, porcine; *animale sălbatice*, excepțional *păsările*). Omul bolnav reprezintă de asemenea o sursă de infecție, deși infecția cărbunoasă transmisă interuman este rar întâlnită. În majoritatea cazurilor, infecția cărbunoasă la om este de origine animală, iar pentru animale, de origină telurică sau hidrică. Contaminarea solului se realizează prin intermediul produselor patologice de la animalele bolnave: fecale, urină, secreții nazale și bucale sau sânge provenit de la animalele sacrificate

Transmiterea la om se face prin contact direct cu animalul bolnav: în timpul jupuitului și prelucrării pieilor, lânii, părului, oaselor provenite de la animalele bolnave, decedate sau sacrificate de necesitate; prin soluții de continuitate; pe cale digestivă (prin consumul de carne infectată).

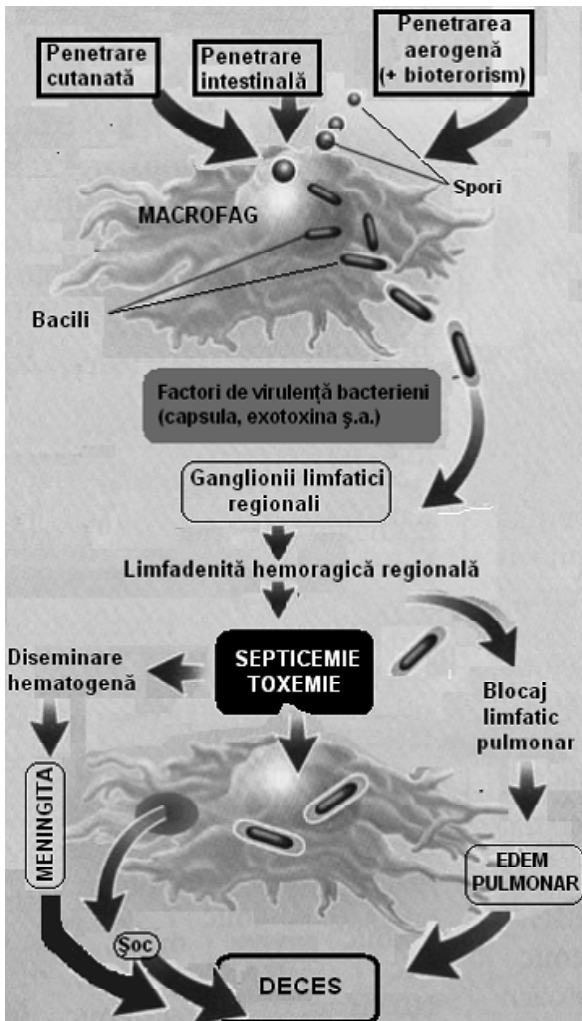
Transmiterea indirectă este posibilă prin folosirea unor obiecte de îmbrăcăminte, ca: gulere de blană, cojoace, mănuși, căciuli, sau prin perii de haine și pensule de bărbierit realizate din produse contaminate. O altă modalitate de infectare este prin inhalarea de pulberi sporifere, descrisă la muncitorii din industria pielăriei, prelucrării lânii și părului. În ultimul deceniu, a crescut numărul amenințărilor și tentativelor de utilizare a antraxului ca armă biologică, sub formă de aerosoli (v. capitolul 16, unde antraxul este abordat din perspectiva bioterorismului).

Receptivitatea este generală.

Manifestările procesului epidemiologic: îmbolnăvirile umane de antrax au adesea un caracter **profesional**, cu precădere în mediul rural. Îmbolnăvirile apar *sporadic*, izolate sau grupate în jurul izvorului de infecție.

Patogenie

Clasic, patogenia antraxului a fost asociată cu rezistența la fagocitoză conferită de capsulă. În prezent, se acceptă că mecanismul de producere a bolii este de tip toxic. *Antigenul protector* acționează ca un factor de atașare de receptorii celulei gazdă, eveniment în urma căruia *factorul edemațiant* pătrunde în celulă (toxina de tip A-B, similară structural toxinei holerice). *Factorul edemațiant*, formă inactivă de adenilaticlază, se activează în celula eucariotă, conducând în final la o creștere a cAMP în polimorfonuclearele neutrofile, care nu-și vor mai putea exercita funcția fagocitară. cAMP este un puternic secretagog, explicând astfel reacția edematoasă. Pe de altă parte, complexul *factor*



F 15.7 Antraxul poate evolua sever, cu fenomene toxico-septice, determinări meningiene sau pulmonare, toate având un prognostic sever, chiar sub tratament adecvat. Observă supraviețuirea și multiplicarea bacililor în macrofage.

letal - *antigen protector* este citolitic pentru macrofage și pentru celulele tip-macrofage.

Anticorpii anti-*antigen protector* pot bloca atașarea inițială a microbului la receptorii celulei gazdă, pot preveni asocierea *factorului edemațiant* cu *antigenul protector*, sau ambele.

Tablou clinic

I. Antraxul cutanat

Caz clinic

Femeie în vârstă de 72 de ani, se prezintă în serviciul de gardă pentru febră, dureri în membrul superior drept, la nivelul căruia prezintă și o leziune cutanată localizată pe mână laterodorsal. Leziunea a apărut în urmă cu 2-3 zile, ca o mică maculo-papulă pruriginoasă; în orele următoare s-a dezvoltat edemul local, iar leziunea s-a transformat în veziculă cu conținut hemoragic. Concomitent starea generală s-a agravat, au apărut frisonete, mialgii, cefalee persistentă; pruritul a mai cedat după prima zi, dar s-au instalat dureri la nivelul încheieturii mâinii și cotului.

Bolnava suferă de HTA esențială și DZ tip II, controlate igienico-dietetic și medicamentos. Locuiește într-un apartament la bloc, nu a părăsit orașul de mai bine de un an. Îngrijește o pisică, aparent sănătoasă.

Examen obiectiv: T= 37,8 °C, AV= 84 bătări/min, FR= 17 respirații/min, TA= 165/98 mmHg, diureză spontană, cu aspect normal, dar cantitativ redusă. La nivelul mâinii drepte, pe marginea radială a eminentei tenare și dorsal supracarpian, prezintă o leziune veziculoasă, de mărimea unei monede de 50 bani, cu un conținut brun-negricios, redus cantitativ, pe circumferința căreia se evidențiază câteva vezicule, de 2-3 mm. Leziunea este dispusă pe un edem moale, gelatinos. Ganglionii epitrohleeni sunt palpabili, ușor sensibili spontan și la atingere.

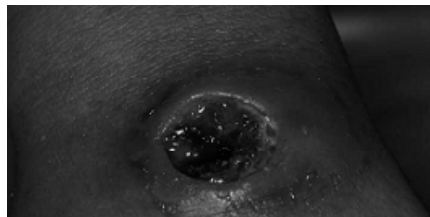
Incubația: 3-10 zile (în medie 5 zile).

a) *Pustula malignă* este forma clinică cea mai frecventă la om. La poarta de intrare a *B. anthracis*, cel mai adesea la nivelul tegumentului feței și al membrilor superioare, apare o *maculopapulă*, pruriginoasă, nedureroasă, care în câteva ore se transformă într-o *veziculă cu conținut hemoragic*.

După câteva zile, apare edem local, iar leziunea se înconjoară de un inel de vezicule sau pustule (*inelul lui Chaussier*). Leziunea centrală crește, luând un aspect necrotic și formându-se o *escară neagră*. Aceasta este situată pe un *edem gelatinos și nedureros*, care se extinde și împrejurul pustulei pe o distanță variabilă.

Escara se usucă și se separă de țesuturile vecine în 1-3 săptămâni.

Ganglionii regionali sunt tumefiați și dureroși. Pustula



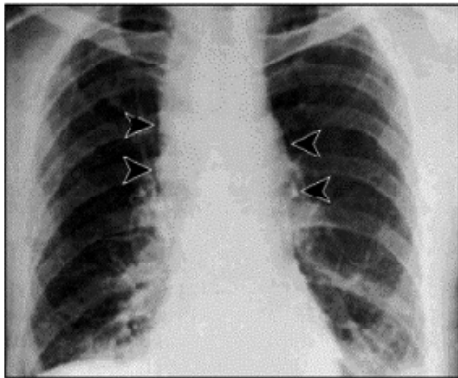
F 15.8. Antrax cutanat - se observă marginile ridicate din jurul leziunii, cu câteva papule și vezicule (inelul Chaussier) și edemul local (CDC)



F15.9 Pustula malignă la nivelul mâinii, cu edem local (similar cazului prezentat)



F15.10. Escară neagră, laterocervical, la un muncitor care, într-o tăbăcărie, a cărat cu spatele piei de animale parțial prelucrate chimic (www.medicine.manchester.ac.uk)



F15.11. Formele respiratorii de antrax sunt dintre cele mai severe determinări. Radiologic, mediastinul apare lărgit, cu sau fără colecție lichidiană pleurală. (bioterr. edu)

malignă este de obicei unică, putându-se întâlni însă și pustule multiple.

Simptomele generale sunt reduse: febră moderată, frisoane, cefalee, dureri musculare și articulare.

În circa 30% din cazuri, pustula conduce la *sepsis*: edemul se extinde, devenind enorm, simptomele generale se intensifică: febră mare, cefalee, prostrație, oligurie și uneori șoc toxico-septic.

b). *Edemul malign* constituie o formă gravă a antaxului cutanat (întotdeauna este *septicemic*). Leziunea de la poarta de intrare (escara) este discretă sau absentă, tabloul clinic fiind dominat de edemul enorm, gelatinos, care deformează regiunea, putându-se extinde în regiunea cervicală, cu fenomene de asfixie, prin edem glotic. La acestea se asociază: febră mare, frisoane, tahicardie, tahipnee, stare toxică.

c). *Antraxul bulos* se caracterizează prin numeroase flicte și bule cu conținut sero-hemoragic, pe un fond de edem întins.

II. Antraxul visceral este întotdeauna septicemic.

a). *Antraxul pulmonar* apare la persoane care prelucreează lâna (boală profesională), după o incubatie de 1-5 zile. Are o evoluție frecvent bifazică: inițial un tablou pseudogripal, cu febră, mialgii, astenie, tuse seacă și senzație de opresiune precordială. După câteva zile de aparentă ameliorare, survine faza secundară, de mare insuficiență respiratorie, cu dispnee, tahipnee, cianoză, stridor, uneori edem subcutan toracic și cervical, discrete raluri crepitante, semne de pleurezie și șoc. La radiografie mediastinul apare lărgit, cu sau fără pleurezie. Hemoculturile sunt de regulă pozitive.

Bolnavul moare de obicei în 24 de ore.

Antraxul respirator mai poate apărea prin agresiune umană intenționată de tipul războiului biologic sau bioterorismului.

b). *Antraxul digestiv* survine după 2-5 zile de la consumul de alimente contaminate (ex. lapte, carne) și se poate prezenta ca :

- formă faringo-amigdaliană (foarte rară);
- forma intestinală - enterocolită acută, cu vărsături, febră, dureri abdominale, scaune sanguinolente, stare toxică, aspect de abdomen acut și moarte în colaps hipotermic.

c). *Meningoencefalita carbunoasă* are caracterele unei meningite hemoragice. În LCR se găsesc bacili carbunoși, hematii și leucocite. Duce la moarte în 2-3 zile.

Caz clinic (cont)

HL: 18 900 leucocite/mm³, 76% PNN, 12% neseg-mentate; glicemia = 265 mg%; pe frotilul colorat gram din conținutului veziculei s-au evidențiat bacili gram-pozitivi izolați sau în scurte lanțuri.

Se suspectează antraxul cutanat; anamneza reluată evidențiază că bătrâna a primit gheme de lâna de la o rudă din provincie, crescătoare de oi și capre, și de o săptămână împletește șosete pentru iarnă. Bolnava este internată și se instituie tratament cu penicilină G.

Diagnostic

Diagnosticul **pozitiv** se stabilește pe:

Date epidemiologice - contact cu animale bolnave sau cu produsele lor, mai ales la cei expuși prin profesie: agricultori, zootehnicieni, lănari, tăbăcari

Date clinice - veziculă sau flictenă pruriginoasă, nedureroasă, pe fond de edem gelatinos; pneumonie severă; meningită cu lichid hemoragic etc.

Date de laborator:

Nespecifice: leucocitoză (uneori importantă, chiar $> 20\ 000/\text{mm}^3$) cu neutrofilie

Diagnostic etiologic:

Examenle de laborator confirmă infecția cărbunoasă.

- frotiuri colorate cu albastru de metilen din conținutul leziunilor și secrețiilor patologice;

- culturi din produsele patologice (exudat din veziculele cutanate, spută, LCR, conținut intestinal) pe geloză sânge (colonii filamentoase, aspect de *cap de meduză*)

Hemocultura trebuie practică în toate formele de boală, deoarece frecvent bacilul cărbunos trece în sânge, iar izolarea lui din torentul circulator confirmă diagnosticul.

Culturile din spută nu sunt în general pozitive pentru b. cărbunos. Germenele mai poate fi evidențiat și în vărsături sau fecale.

- studii serologice, pe seruri perechi, se practică în laboratoarele dotate;

- inocularea produselor patologice la cobai permite izolarea microbului din sângele animalului în 24-36 de ore.

Identificarea rapidă prin PCR - în laboratoare de referință.

Diagnosticul diferențial se face în cazul pustulei maligne cu: furunculul antracoid, ectima, pesta, herpesul, herpes-zoster, leishmaniazoza cutanată, pustula vaccinală ș.a.; în edemul malign cu: erizipelul, stafilococia malignă a feții, edemele inflamatorii ale feții, înțepături de insecte ș.a.

Antraxul intestinal trebuie diferențiat de toxiiinfecțiile alimentare, shigeloză, yersinioză, invaginația intestinală, abdomenul acut, enterocolita necrotizantă. În antraxul pulmonar diagnosticul diferențial se face cu pneumopatii de alte etiologii, iar în forma meningo-encefalică cu alte meningite bacteriene (*L. monocytogenes*), sau tuberculoză.

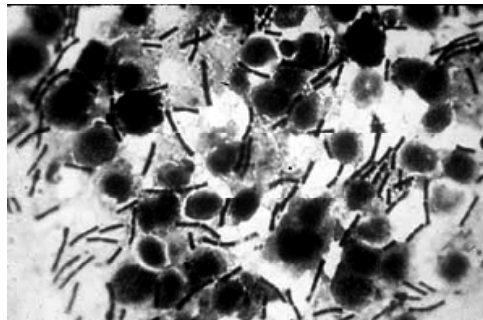
Prognosticul bolii depinde de forma clinică. Pustula malignă are în general, un prognostic bun: cu tratament adecvat mortalitatea nu depășește 1-2%. Antraxul pulmonar și meningita cărbunoasă sunt de regulă letale; în forma gastrointestinală letalitatea este de 25-75%.

Tratament

Bolnavii se internează obligatoriu în spital, în condiții de izolare, până la vindecarea clinică și căderea crustei.

Regimul dietetic: alimentație lactohidrozaharată în perioada febrilă, apoi regim comun.

Tratamentul etiologic reprezintă medicația de bază, antibioticul de elecție fiind penicilina G 4-6 MUI./24 ore, pe o durată de 7 zile. În cărbunele pulmonar și meningian: 18-20 MUI U.I./24 ore penicilină G + 1-2 gr. streptomycină/zi.



F 15.12. Evidențierea *B. anthracis* prin col. gram a secreției din leziunea cutanată este un instrument diagnostic extrem de util (CDC)

Ce mai mai transmit necuvântătoarele ?



Arca lui Noe
Mary Singleton, 1998

Amfibieni: *Edwardsiella tarda*, salmonele;
Lilieci: v. Duvenhage, histoplasmoza, v. Kasokero, v. rabic, v. Mokola, salmonele;

Păsări: v. gripei aviare H5N1, *Campylobacter*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, v. bolii Newcastle, pasteureloze, psittacoza, salmonele, yersinioze (pesta);

Cămile, lame: bruceleza, v. pox al cămlei, *Campylobacter fetus*, febra Q, salmonele, yersinioze (pesta);

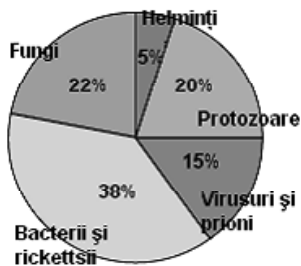
Bovine: *Actinomyces pyogenes*, antrax, encefalopatia bovină spongiformă, vaccinia, criptosporidioza, *E. coli* O157 H7, boala gură-mâini-picioare, leptospiroza, tuberculoza, stomatita papuloasă, febra Q, salmonele, *Taenia saginata*, v. encefalitei de căpușe, yersinioze;

Caii, poneii: actinobaciloza, antrax, bruceleza, criptosporidioza, leptospiroza, rabia, salmonele, yersinioze;

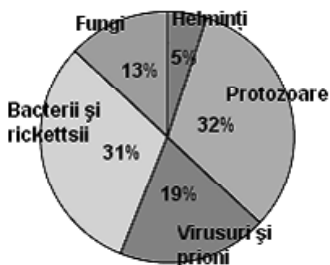
Civete: coronavirus SARS, rabie;
Veverițe, manguste: rabia, pasteureloze, febra mușcăturii de șobolan, tularemia;

Crocodili: salmonele;

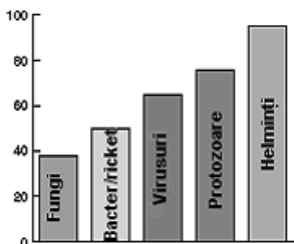
Peștii: anisakiază, botulism, holera, nematode, *Mycobacterium marinum*, salmonele, trematode.



F 15.13..Ponderea diverselor clase de microbi în etiologia bolilor infecțioase



F 15.14. Ponderea diverselor clase de microbi în etiologia zoonozelor



F 15.15. Ponderea microbilor patogeni pentru om și în același timp zoonotici



Taylor, L.H., Latham, S.M., Woolhouse, M.E.J.- Risk factors for human disease emergence: Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, 2001, 356, 983–89

Alternative : ciprofloxacina (200 mg la 12 ore, iv, sau 500 mg la 12 ore, PO), ampicilina, tetraciclina, eritromicina.

Tratamentul specific (ser anticărbunos) nu se mai folosește.

Tratamentul local în formele cutanate constă inițial în comprese cu oxicianură de mercur 1/4000, iar după vindecarea edemului, leziunea crustoasă se acoperă cu o pomadă de tetracilină, protejându-se cu un pansament. După căderea crustei, în unele cazuri, sunt necesare grefe cutanate. Leziunile nu se incizează.

Lupta în focar

În țara noastră, antraxul este boală cu declarare, internare și tratament obligatorii.

Raportarea cazului confirmat se face nominal, cu informarea concomitentă a sectorului veterinar, pentru inițierea măsurilor privind sursele de infecție animale.

Contactii bolnavului se supraveghează clinic timp de două săptămâni.

Se procedează la dezinsecția cu fenol sau formol a produselor patologice provenite de la bolnav, a materialelor și obiectelor contaminate. Rufe și lenjerie se fierbe în leșie sau sodă; țesăturile de bumbac se autoclavează, iar obiectele de lână, piele, blănurile, se dezinfectează prin formolizare la 58°-59° C, timp de două ore. Dezinsecția terminală a camerei se realizează prin formolizare. Persoanele, posibil contaminate, care au manipulat produse animale infectate sau care au consumat carne infectată vor primi profilactic tetracilină.

Pentru neutralizarea focarului animal se aplică măsurile prevăzute în Legea sanitar-veterinară.

Profilaxie

Controlul sursei animale de infecție prin: depistarea promptă, sacrificarea și înhumarea corectă sau incinerarea cadavrelor; izolarea și vaccinarea urgentă a animalelor contacte; vaccinarea profilactică a animalelor.

Sunt interzise: folosirea, transportul și vânzarea produselor (piei, lână, lapte, carne) provenind de la animalele bolnave sau suspecte de antrax. Lâna, părul, pieile importate din țări cu antrax, vor fi sterilizate în formol.

Prelucrarea termică a diverselor materiale susceptibile de transmitere a bacilului alegând între: expunere la căldură uscată 140°C timp de 3 ore sau imersare în apă și menținere la 100°C timp de 15 minute sau autoclavare la 120°C timp de 10 minute sau expunere la hipoclorit 10% timp de 2 ore.

Profilaxie specifică

Vaccinarea anticărbunoasă la om este practică rar, fiind limitată pentru persoanele din sectoarele cu risc. Produsul biologic este un filtrat acelular abacterian cu hidroxid de aluminiu ca adjuvant.

Recomandări: persoane din laboratoare de specialitate; lucrători cu blănuri și piei de animale de import în arii unde standardele sunt insuficiente pentru a preveni expunerea la spori, personalul care manipulează produse animale potențial infectate în arii cu incidență crescută, personalul militar deplasat în arii cu risc crescut de expunere, primii responderi și lucrătorii implicați în decontaminarea de antrax. Gravidele se vaccinează numai dacă este absolut necesar.



-Antraxul (cărbunele, pustula malignă) este o zoonoză determinată de *Bacillus anthracis* (gram-pozitiv, aerob, imobil, sporulat), transmisă accidental la om îndeosebi de la ierbivore.

-Sporii de antrax sunt foarte rezistenți - persistând ani de zile în sol, pe blănuri, lână și piei; rezistă la 150° C căldură uscată, timp de 1/2-1 oră; sunt distruși prin autoclavare în 15 minute.

Antraxul uman se prezintă clinic sub două forme principale: cărbunele extern (cutanat), cel mai frecvent, și cărbunele intern (pulmonar, digestiv, meningial), cu apariții sporadice, uneori cu caracter profesional. Antraxul respirator poate fi consecința unei agresiuni bioteroriste.

-Antraxul cutanat se prezintă ca pustulă malignă, edem malign și antrax bulos.

-Pustula malignă: pe fondul unor fenomene generale, apar modificări locale, care evoluează, pe un edem local *gelatinos și nedureros*, de la *maculopapulă*, pruriginoasă, nedureroasă, la *veziculă cu conținut hemoragic*, cu apariția perilezională a unui inel de vezicule sau pustule (*inelul lui Chaussier*) și dezvoltarea în final a unei *escare negre*.

-Diagnosticul etiologic se face prin evidențierea bacilului pe frotiuri colorate cu albastru de metilen din conținutul leziunilor și secrețiilor sau prin culturi din produsele patologice (exudat din veziculele cutanate, spută, LCR, conținut intestinal) pe geloză sânge (colonii filamentose, aspect de *cap de meduză*).

-Pustula malignă are în general un prognostic bun: cu tratament adecvat mortalitatea nu depășește 1-2%; în schimb, antraxul pulmonar și meningita cărbunoasă sunt de regulă letale.

-Tratamentul etiologic reprezintă medicația de bază, antibioticul de elecție fiind penicilina G în doze mari.

-Raportarea cazului confirmat se face nominal, cu informarea concomitentă a sectorului veterinar, pentru inițierea măsurilor privind sursele de infecție animale.

-Vaccinarea anticărbunoasă la om este practică rar, fiind limitată pentru persoanele din sectoarele cu risc.

Boala ghearelor de pisică

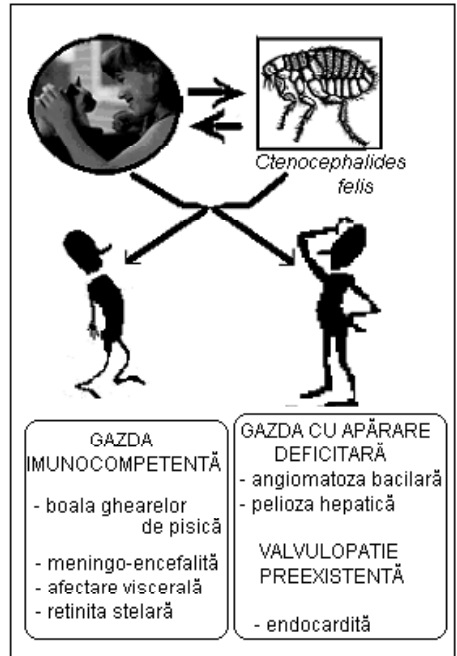
Etiopatogenie

Boala ghearelor de pisică (BGP), o limfadenită regională subacută, este produsă de *Bartonella henselae*, un bacil gram-negativ transmis de la pisici la om prin inoculare transcutanată.

La locul de inoculare, ca și la nivelul ganglionilor regionali apare o arie centrală de necroză avasculară înconjurată de un infiltrat limfocitar, celule gigante și a histiocite. Cortexul ganglionilor hipertrofiați este îngroșat, iar centrul germinativ este hipertrofiat. În evoluție, apar fistule ganglionare cu conținut purulent.

Epidemiologie

Incidența anuală este de 4 cazuri la 100 000 de locuitori. Majoritatea cazurilor apar la copii și adolescenți. Rezervorul de infecție este reprezentat de pisici, care nu prezintă manifestări clinice chiar în cazurile cu bacteriemie cronică. Transmiterea se face prin zgârieturi, expunere la salivă sau contact strâns cu pisici tinere (<12 luni). Transmiterea interumană nu a fost descrisă.



F15.16 Epidemiologia infecției cu *B. henselae*

Jacomo, V., Kelly, P.J., Raoult, D. - Natural History of *Bartonella* Infections (an Exception to Koch's Postulate) *Clin Diagn Lab Immunol* 2002, 9(1), 8-18



F 15. 17. Adenopatie submandibulară în BGP; se observă locul de inoculare latero-cervical omolateral (www.kcom.edu/.../lecture)



F15.18 Adenopatie preauriculară și submandibulară în boala ghearelor de pisică, aspect comun
(pathmicro.med.sc.edu)



F15.19. Adenopatie în proximitatea locului zgârieturii
(www.ann.hi-ho.ne.jp/haripo)

Manifestări clinice

Caz clinic

O adolescentă de 16 ani se prezintă la medic pentru o tumefacție dureroasă retroauricular dreapta; apărută în urmă cu 2-3 zile, formațiunea a crescut în dimensiuni și a devenit sensibilă la atingere. Tânara acuză o stare de oboseală accentuată, dar nu a prezentat febră, dureri otice, vărsături sau modificări de apetit. În antecedente a prezentat scarlatină (7 ani), otită medie congestivă dreaptă (15 ani). Locuiește într-un apartament la bloc, nu a părăsit orașul în ultimele 6 luni. Familia a "adoptat" de câteva săptămâni un pui de pisică răătăcit, care a devenit răsfățatul fetei, chiar dacă uneori mai zgârie sau încolțește ușor.

Examen clinic: 37,1^o C, echilibrată cardio-circulator și respirator. Retroauricular dreapta: formațiune de mărimea unei castane, consistență crescută, sensibilă mobilă pe planurile subiacente; se mai observă o crustă de 0,5 x 1 cm, nedureroasă,; pre- și postauricular se palpează câțiva ganglioni nedureroși, mobili, negregați. Ex. ORL: N. HL- în limite normale. Examenul serologic aveau să confirme infecția cu *Bartonella henselae*.

Incubația este de 3-14 zile de la expunere la apariția leziunii primare și de 5-50 de zile până la apariția adenopatiei. În 50-90% din cazuri la locul de inoculare apar una sau două papule, care evoluează spre veziculă și crustă.

Caracteristică este tumefierea subacută sau cronică a ganglionilor locoregionali (uneori > 4 cm).

Grupele cele mai afectate: axilare, cervicale, submandibulare, periauriculare, epitrochleene, femurale și inghinal.

Ganglionii sunt sensibili, iar supurația apare la 1/3 din cazuri. În formele nesupurate, adenopatia persistă 4-6 săptămâni.

Febra, atunci când apare, este moderată și se însoțește de astenie, indispoziție, anorexie.

Complicații: sindromul oculo-ganglionar Parinaud, encefalită, nevrita optică.

La gazdele cu apărare modificată (inclusiv bolnavii cu infecție cu HIV) infecția *B. henselae* poate determina angiomatoza bacilară, pelioza hepatică și bacteriemii.

Diagnostic etiologic

- Evidențierea prin imunofluorescență directă a anticorpilor anti *B. henselae* este metoda serologică cea mai folosită pentru diagnosticul BGP. Se poate folosi și un test imunoenzimatic (ELISA) pentru detectarea anticorpilor IgG.

- Cultivarea microbului din sânge este posibilă, dar dificilă, ca și izolarea din leziunile cutanate sau aspiratul ganglionar.

Diagnostic diferențial- se exclud adenopatiile localizate de altă etiologie: tuberculoză, tularemie, bruceleză, pasteureloză etc.

Tratament

Drenajul percutan al ganglionilor sensibili, fluctuenți produce o ameliorare a simptomatologiei.

Tratamentul cu *azitromicina* (500 mg x 1 doză), este recomandat la persoanele imunocompetente dacă adenopatiile sunt extinse; este obligator la gazdele speciale.

Alternative: doxiciclină, eritromicină, rifampicină.

Profilaxie - toaleta corectă a plăgilor produse de pisici.



-Boala ghearelor de pisică (BGP), o limfadenită regională subacută, este produsă de *Bartonella henselae*, un bacil gram-negativ transmis de la pisici la om prin inoculare transcutanată.

-Majoritatea cazurilor apare la copii și adolescenți, care se infectează prin zgârieturi, expunere la salivă sau contact strâns cu pisici tinere (<12 luni).

-Clinic, la locul de inoculare apar una sau două papule, care evoluează spre veziculă și crustă, însoțindu-se de tumefierea dureroasă, subacută sau cronică a ganglionilor locoregionali (uneori > 4 cm).

-La gazdele cu apărare modificată (inclusiv bolnavii de infecție cu HIV) infecția *B. henselae* poate determina angiomatoza bacilară, pelioza hepatică și bacteriemii.

-Diagnosticul epidemiologico-clinic este confirmat de evidențierea prin imunofluorescență directă a anticorpilor anti-*B. henselae*.

-Tratamentul cu *azitromicina* (doxiciclină, eritromicină sau rifampicină), este recomandat la persoanele imunocompetente dacă adenopatiile sunt extinse; este obligator la gazdele speciale.

Borelioza

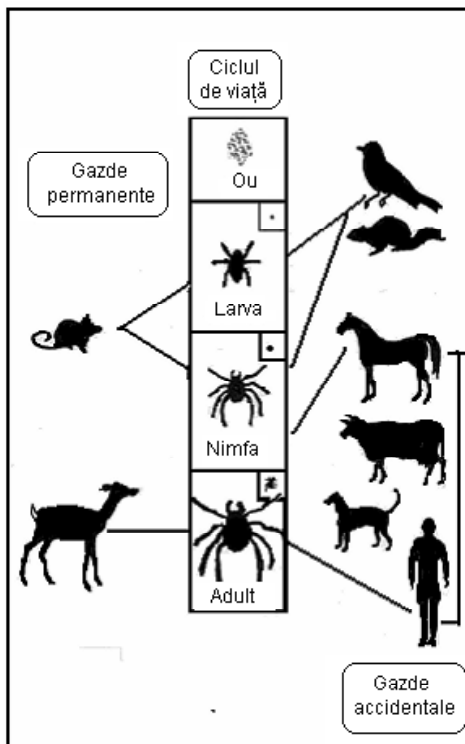
Borelioza (boala Lyme) este o zoonoză, recent recunoscută, produsă de o spirochetă, *Borrelia burgdorferi*, transmisă prin căpușă, cu o evoluție naturală lungă, multisevențială, cu manifestări proteiforme, din care nu lipsesc, de obicei, manifestările cutanate, nervoase, cardiace și articulare.

Etiopatogenie

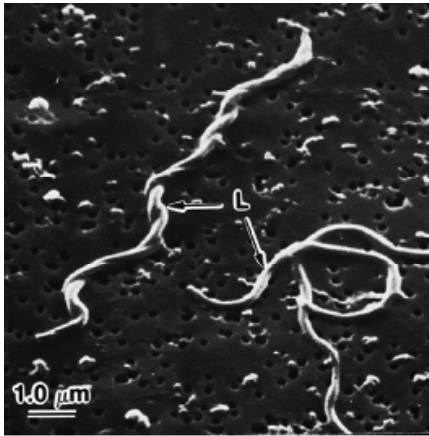
Agentul etiologic identificat inițial a fost *B. burgdorferi*, spirochetă genul *Borrelia*, apoi s-au dovedit implicate și *B. garinii* și *B. afzelii*. Spirochetele au un perete celular de tip gram-negativ, înzestrate, sub membrana externă, cu 7 flageli, responsabili de marea mobilitate a microbului. Există 3 proteine majore de suprafață, care împreună cu proteina flagelară reprezintă țintele răspunsului imun și servesc diagnosticului de laborator. Există variații genotipice și fenotipice între cele specii, care explică variabilitatea simptomatologiei, neexistând suprapunere strictă în Europa cu cea din America. Cultivă dificil, la 34-37°C, pe medii complexe (derivate din m. Kelly).



F 15.20. Ganglion retroauricular solitar tumefiat, cu eritem local, sensibilitate și fluctuență, apărut, la două săptămâni după o zgârietură de pisică, la o fetiță de 8 ani (apud static.flickr.com)



F 15. 21. Epidemiologia boreliozei; reține varietatea mare de gazde accidentale și rolul cheie al căpușelor (apud scienceblogs.com)



F 15.22. *Borrelia burgdorferi* este o spirochetă (15-20 micrometri lungime) transmisă de căpușe accidental la om (CDC)



F 15.23. Eritem cronic migrator la un pădurar (A.Steere, , www.forestryimages.org)

Patogenia este incomplet cunoscută. *Borelia* începe să se multiplice local cu apariția unei inflamații locale, având ca expresie *eritemul cronic migrator* (însoțit sau nu de simptomatologie generală, dar autolimitat într-un interval de timp variabil). În zilele/săptămânile următoare, spirocheta poate disemina hematogen sau limfatic în diverse organe (ochi, mușchi, oase, țesut sinovial, SNC, cord).

Simptomatologia aferentă însămănțărilor de organ poate să se remită chiar în absența tratamentului. *B.burgdorferi* poate fi izolată din sânge și din țesuturile infectate în orice etapă a bolii. Deoarece microbul persistă îndelungat în țesuturi, simptomele pot apărea tardiv față de momentul infectant. Simptomatologia este expresia inflamației, dar și a răspunsului imun al gazdei. Prin dezvoltarea unui mecanism autoimun, simptomatologia se poate perpetua și după eliminarea microbului din organism (faza tardivă).

Epidemiologie

Boala Lyme este răspândită în toată lumea, dar există arii de endemicitate în anumite zone geografice. În Europa, majoritatea cazurilor sunt localizate în țările scandinave și în cele din centrul Europei. Sezonalitatea este legată de ciclul de viață al vectorului. *Rezervorul natural* -ciclul transmiterii enzootice este menținut de rozătoare și de alte animale (căprioare). *Transmiterea* este asigurată de căpușele din genul *Ixodes* (*I. ricinus* în Europa). *Receptivitatea* este generală.

Tablou clinic

Incubația: 3-30 de zile

Stadiul localizat timpuriu este caracterizat de prezența *eritemului cronic migrator* (ECM), însoțit sau nu de simptomatologia generală a unei boli virale. Leziunea cutanată este de aprox. 15 cm (poate varia între 3-60 cm), cu marginile roșii și centrul cu tegument normal, nedureroasă, sensibilă la palpare. În zilele următoare pot apărea leziuni secundare multiple, similare, a căror dispoziție respectă palmele și plantele. Sediul preferat al leziunii îl constituie membrele inferioare (50% din cazuri). ECM se poate asocia cu o adenopatie satelită și/sau manifestări generale (febricule, cefalee, artralгии). Fără tratament, erupția pălește în aproximativ 3-4 săptămâni. În 1/3-1/2 din cazuri însă, ECM lipsește sau trece neobservată de pacient.

Infecția diseminată timpuriu - pe lângă leziunile cutanate secundare, multiple, similare ECM (rare în Europa, frecvente în America), bolnavul prezintă limfadenopatie regională sau generalizată, angină eritematoasă, conjunctivită, dureri la flexiunea capului. Unii bolnavi prezintă meningism (LCR este normal).

Stadiul de diseminare tardivă - apare la luni de zile după infectare. În această perioadă apar manifestări nervoase, cardiace, musculoscheletale și oftalmice.

- Suferințele neurologice se prezintă variat, de la paralizie de facial unilaterală la sindrom de tip scleroză multiplă. Inaugural pot apărea meningita cu lichid clar sau paralizia de nerv facial. Bolnavii mai pot prezenta nevrite craniene sau periferice, atrofie optică, meningoradiculite senzitive (dureri intense, predominant nocturne, neinfluențate de poziții antalgice sau antiinflamatorii), encefalită sau *pseudotumor cerebri*, cerebelite, mielite.

- Manifestările cardiace includ: miocardita tulburări de conducere AV responsabile blocuri atrio-ventriculare, chiar complete), miopericardita, pancardita. Valvele cardiace nu sunt niciodată afectate.

Infecția cronică este dominată de manifestări cutanate, articulare și neurologice tardive.

- Manifestările cutanate sunt *acrodermatita cronică atrofiantă* (b. Pick-Herxheimer), la nivelul membrelor inferioare, cu atrofie marcată lăsând vizibilă rețeaua venoasă, și *limfocitumul cutanat benign* (noduli roșii-violetici de 1-2 cm, pe lobul urechii, periareolar sau scrotal).

- Artrita poate fi monoarticulară recurentă sau oligoarticulară asimetrică. Sunt interesate articulațiile mari. Atacurile durează între o săptămână și trei luni, separate de intervale libere (săptămâni/luni). La o parte dintre bolnavi, se dezvoltă în timp leziuni erozive, mai ales în articulația șoldului.

- Simptomele neurologice sunt: degradare neuro-psihică; meningoencefalita progresivă; pseudoscleroză în plăci, fatigabilitate extremă.

Diagnostic

Date epidemiologice - călătorii/proveniență din zone endemice; înțepături de căpușe; activități în arii forestiere.

Date clinice -- în funcție de stadiul infecției: eritemul migrator, paralizii de facial, cardita, meningita cu lichid clar, artrita.

Date de laborator:

Nespecifice - Număr de leucocite - normal sau crescut. VSE normal sau ușor crescut (< 30 mm/h). Leucocitoză cu polimorfonucleoză în lichidul sinovial. În cazul meningitei: limfocitoză moderată, creșterea proteinorahiei (>200 g%), glicorahie normală.

Diagnostic etiologic:

Diagnosticul bolii Lyme este un diagnostic clinico-epidemiologic, în contextul căruia se interpretează datele de laborator. Un examen serologic pozitiv nu permite numai el însuși diagnosticul de boală Lyme.

- Testele serologice nu sunt în prezent standardizate și există diferențe mari între rezultatele diverselor laboratoare. Se folosesc, complementar, teste imunoenzimatiche, teste imunofluorescente, hemaglutinare, teste Western-Blot. De regulă, se utilizează de primă intenție un test ELISA urmat de un test de confirmare Western-Blot, în caz de pozitivitate. Rezultatele se interpretează în context epidemiologic și clinic.

- Detectarea genomului prin PCR în LCR în formele neurologice sau în lichidul sinovial în formele articulare și izolarea prin cultură - nu sunt de uz curent.

Diagnostic diferențial: ECM trebuie distins de reacții secundare la înțepături de insecte sau alți acarieni. Modificările articulare, neurologice sau cardiace - intră în discuție boala Lyme când nu pot fi bine explicate altfel.

Tratament

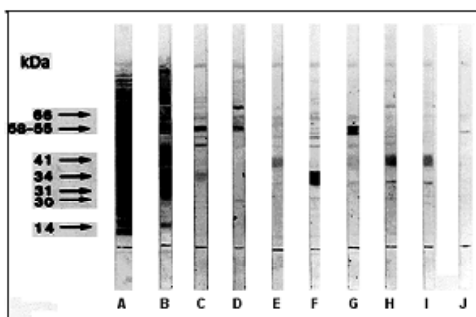
Tratamentul trebuie adaptat stadiului de boală:

EMC izolat: amoxicilină 3-4 g/zi, 2 săptămâni sau doxiciclina 200 mg/zi, 2 săptămâni.

EMC cu semne de diseminare septicemică și în faza secundară a bolii: ceftriaxonă, 2 g/zi sau amoxicilină, 6-8 g/zi, 3 săptămâni.



F 15.24. Eritem migrator la nivelul șoldului la o tânără care a participat la o expediție de cercetași; nu s-au adoptat măsuri individuale de protecție față de mușcăturile de căpușe) (www.lymenet.org)



F 15.25. Western Blot pentru confirmarea infecției cu *B. burgdorferi* depistată prin ELISA:
 A - antigene colorate cu aur colidal;
 B - ser standard pozitiv;
 C-I seruri pozitive (confirmare);
 J - ser negativ (infirmitate)

- apud Joppert, A. M. et al, *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2001 (online)



File de istorie

Bruceloză

Biblia, Bruce, Buddle, Boyes ...



Sir David Bruce (1855- 1931)

microbiolog și anatomopatolog scoțian
- omagiat de filateliiștii din Malta

În Biblie există mai multe referiri la avortul animalelor.

La 3 decenii după primele relatări despre boală (inclusiv propria suferință) aparținând lui Marston (1859), medicul militar David Bruce este trimis în Malta pentru a investiga o boală care făcea importante victime în rândul marinarilor. În 1887 izolează din splina umană un microb pe care îl denumește *Micrococcus melitensis* și confirmă o observație mai veche a unui medic maltez privind legătura cauzală între bruceloză caprelor din insulă și boala la om.

Mai târziu, *B. abortus* și *M. melitensis* vor fi redenumite în genul *Brucella*.

În 1914, *B. suis* a fost izolată în California (Traum), iar Buddle și Boyes au identificat în Australia și Noua Zeelandă, *B. ovis*. Au urmat *B. canis* (1966) iar după 1993 s-au raportat noile sp de *Brucella* sau *Brucella*-like a căror clasificare taxonomică rămâne neclară (Nicoletti, 1993).



Ce altă contribuție deosebită în
infecțologie a avut sir D. Bruce?

(răspuns la pg.15.22)

În faza tardivă, cu cardită, neuropatie, artrită: ceftriaxona
2 g/zi, timp de 1 lună.

Profilaxie

Pentru persoanele care călătoresc în arii endemice se recomandă: îmbrăcăminte deschisă la culoare (permite observarea căpușelor), pantaloni lungi, cămăși cu mânecă lungă; evitarea tușișurilor; observarea tegumentelor tot la 3-4 ore; folosirea de insecticide.

Măsuri generale: distrugerea căpușelor și a rozătoarelor.

-Borelioza (boala Lyme) este o zoonoză, recent recunoscută, produsă de *Borrelia burgdorferi*, transmisă prin căpușă, cu o evoluție naturală lungă, multisevențială, cu manifestări proteiforme.

-Boala este răspândită în toată lumea, dar există arii de endemicitate în anumite zone geografice. În Europa, majoritatea cazurilor sunt localizate în țările scandinave și în cele din centrul continentului. Sezonalitatea este legată de ciclul de viață al vectorului. Ciclul transmiterii enzootice este menținut de rozătoare și de alte animale (căprioare).

-Stadiul localizat timpuriu este caracterizat de prezența eritemului cronic migrator, localizat mai ales la membrele inferioare, la care se pot asocia o adenopatie satelită și/sau manifestări generale (febricule, cefalee, artralгии).

-Infecția diseminată timpuriu este caracterizată de leziuni cutanate secundare, multiple, limfadenopatie regională sau generalizată, angină eritematoasă, conjunctivită, dureri la flexiunea capului, chiar meningism.

-Stadiul de diseminare tardivă - la luni de zile după infectare - evoluează cu manifestări nervoase, cardiace, musculoscheletale și oftalmice.

-Diagnosticul bolii Lyme este un diagnostic clinic-epidemiologic, în contextul căruia se interpretează datele de laborator.

-Tratamentul etiologic se face cu amoxicilină sau doxiciclină.

-Profilaxia include distrugerea căpușelor și a rozătoarelor, precum și măsuri individuale de evitare a expunerii.

Bruceloză

Bruceloză (febra ondulată, febra sudoroalgică) este o zoonoză produsă de bacterii din genul *Brucella*, caracterizată clinic la om prin febră neregulată, mialgii, artralгии, transpirații profuze, cu evoluție acută, subacută sau cronică cu multiple recidive și uneori complicații (pulmonare, cardiace, neurologice).

Etiologie

Brucelele sunt cocobacili gram-negativi, de dimensiuni mici, aerobi, nesporulați. Există trei specii majore (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*), care se subdivid în numeroase biotipuri (fără alt interes decât epidemiologic). Speciile majore conțin două antigene de suprafață (A și M), care diferă cantitativ de la o specie la alta. Principalul factor de virulență este peretele celular

lipopolizaharidic, asemănător endotoxinei altor bacili gram-negativi. Brucelele sunt microbi facultativ intracelulari, având capacitatea de a supraviețui și a se replica în celulele fagocitare.

Baciliile sunt foarte rezistenți în mediul extern la temperatura obișnuită (zile - luni) și în produse patologice (placentă, urină, bălegar), în alimente (lapte și derivate, carne), în apa potabilă, în praf și pe obiecte.

Brucelele sunt distruse de substanțe dezinfectante uzuale în concentrații medii și sunt sensibile la mai multe antibiotice (tetraciclinele și aminoglicozidele sunt active pe toate speciile).

Epidemiologie

Zoonoză cu focalitate naturală, răspândită universal, cu frecvență mai mare în bazinul Mediteranean, Asia Centrală, America de Sud. În Europa, Islanda nu a fost afectată niciodată, iar Cipru, țările scandinave, Elveția și Slovacia sunt indemne de mai bine de un deceniu. În țara noastră, boala apare sporadic și este determinată în special de *B. abortus*.

Izvorul de infecție este reprezentat de mamifere domestice (bovine, ovine, caprine, porci), care fac boală sau infecții inaparente și elimină cantități mari de germeni prin materialele de avort, secreții vaginale, placentă, sânge, urină, lapte. *Căile de transmitere*: contactul apropiat cu sursele de infecție în sectorul zootehnic ocazional pătrunderea pe cale cutanată sau respiratorie a brucelelor. Manipularea produselor patologice în laboratoare poate ocaziona infectarea pe cale aeriană. Consumul de alimente contaminate (lapte și derivate, carne și derivate) asigură transmiterea pe cale digestivă a germenilor. *Receptivitatea* este generală și universală.

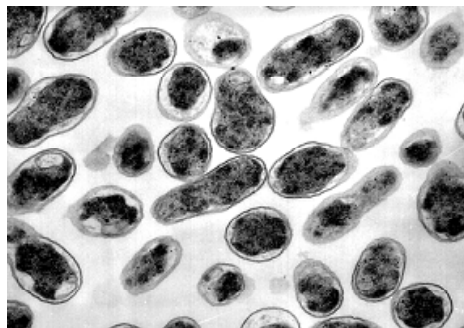
Manifestările procesului epidemiologic: la om apar îmbolnăviri sporadice sau cu caracter epidemic (focare de tip profesional, alimentar, sau infecții accidentale de laborator). Infecția are un pronunțat caracter profesional (personal sanitar-veterinar, îngrijitori de animale, ciobani, măcelari, personal medical și tehnic de laborator), este mai frecventă în mediul rural, și prezintă sezonabilitate (sfârșitul iernii și îndeosebi primăvara).

Patogenic

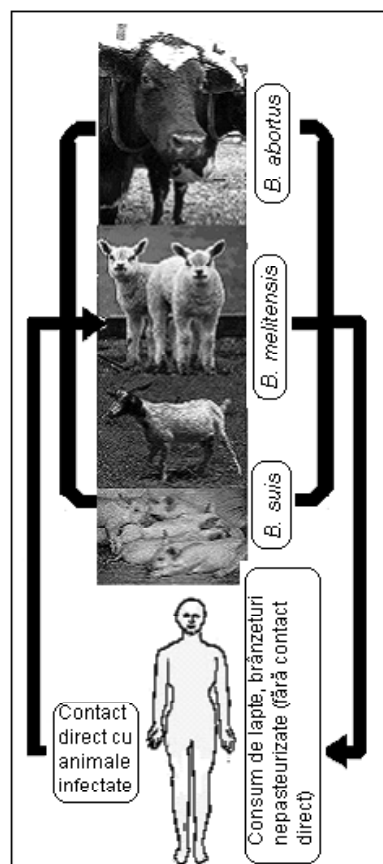
Brucelele se produce prin trei mecanisme patogene:

- reacții inflamatorii de tip granulomatos
- fenomene de sensibilizare de tip întârziat
- fenomene toxice datorită endotoxinei bruceleaze

După pătrunderea în organism pe cale cutanată, digestivă, conjunctivală sau aerogenă, brucelele atrag la locul de inoculare leucocitele polimorfonucleare. Factorii serici normali opsonizează microbii în vederea fagocitozei, dar polimorfonuclearele au un efect bactericid minim față de acești microbi (nu se declanșează "arderea" oxidativă bacterică legată de eliberarea de anioni superoxizi și de peroxid de hidrogen). Brucelele fagocitate de macrofage ajung în ganglionii limfatici proximali, unde se multiplică și diseminează limfatic în splină, ficat, și măduvă osoasă (*bacteriemia primară*). În organele menționate, brucelele continuă să se multiplice intens, determinând o reacție inflamatorie cu formarea de *granuloame* limfohistiocitare (v F15.26.), care uneori se cazeifică și supurează. Brucelele granulomatoase durează 3-6 luni, dar într-o proporție însemnată de cazuri infecția rămâne cronică prin persistența



F 15. 26. Brucelele sunt cocobacili gram-negativi, pretențioși cu condițiile de replicare în laborator (medinfo.ufl.edu)



F15.27. Epidemiologia brucelezei - surse multiple în arealul uman; produsele din lapte nepasteurizat provenind de la animale infectate contribuie la diseminarea infecției la om. România s-a declarat liberă de *Brucella abortus* și *B. melitensis*.



T15.3. Semne și simptome în bruceloză

Simptome	% (Nr. total în studiu)
Febră	98 (930)
Simpt. constituționale*	94 (930)
Transpirații	85 (930)
Frisonete	79 (930)
Artralгии	53 (930)
Simptome digestive ^x	51 (400)
Cefalee	42 (400)
Dureri lombare	39 (930)
Mialgii	35 (930)
Tuse/dispnee	19 (400)
Scădere ponderală	18 (400)
Simpt. neurologice [‡]	14 (400)
Dureri testiculare	5 (930)
* anorexie, astenie, oboseală, slăbiciune	
^x dureri abdominale, constipație, diaree	
[‡] anxietate, psihoză, depresie, insomnie	
Semne	% (Nr. total în studiu)
Hepatosplenomegalie	41 (400)
Hepatomegalie	38 (930)
Splenomegalie	22 (930)
Osteoarticulare	23 (930)
Bradycardie relativă	21 (530)
Adenopatie	9 (930)
Neuro/SNC**	8 (930)
Orhita/epididimita	6 (400)
Cutanate	3 (530)
** paralizii, redoarea cefei, edem papilar	

Al-Nassir, W., Lisgaris, M.V. – Brucellosis, e-medicine, WebMD, 2006



Boala cu o mulțime de nume:

Boala Bang; febra de Cipru; febra ondulantă; febra de Malta; febra mediteraneană; febra de recădere;

febra muntoasă; bruceloză porcină; febra de Gibraltar; febra napolitană; febra melitensis; febra lentă, septicemia Bruce; septicemia melitensis; melitococoză; bruceliază...

intracelulară a germeilor. Din granuloame, brucelele pot trece în sânge (*bacteriemie secundară*) și de aici în coloana vertebrală, oasele lungi, testicul, endocard, sistem nervos, plămân și rinichi, cu dezvoltarea de focare supurative cu evoluție torpidă (acțiunea necrozantă a citokinelor induse de *Brucella*).

Simultan cu granuloamele, survine o sensibilizare de tip întârziat față de antigenul brucelos cu manifestări.

Prin eliberarea endotoxinei bruceloase pot apărea fenomene toxice generale și uneori stări de șoc, în special în cursul bacteriemiei primare.

Deși, după 10 -15 zile, se dezvoltă anticorpi față de componentele peretelui celular, în procesul de vindecare, rolul principal îl joacă imunitatea mediată celular, cu activarea macrofagelor și amplificarea bactericidiei intracelulare.

Tablou clinic

Incubația este în medie de 10-14 zile (cu limite: 5 zile-câteva luni). În peste 90% din contaminări, mai ales cu *B. abortus*, infecția rămâne asimptomatică. Dar aceasta, nu afectează exprimarea clinică ulterioară, chiar tardivă.

Debutul este curent insidios cu: astenie, cefalee frisoane și febră, poliadenopatie, tuse și durează circa 1- 4 săptămâni.

Bruceloză acută septicemică de primo-invăzie prezintă în perioada de stare: febra (> 39 °C), însoțită de ușoare frisoane, cu caracter ondulant (3-4 undulații, fiecare cu durată de 10-14 zile), *transpirații* abundente nocturne, cu miros caracteristic, *artromialgii*, cefalee fronto-occipitală, intensă și persistentă, astenie marcată, depresie sau iritabilitate, *manifestări cardiovasculare* (asurzirea zgomotelor cardiace pot fi asurzite, cu hipotensiune arterială și bradicardie relativă), hepato- și splenomegalie, cu sau fără adenopatie periferică.

Primo-invăzia poate fi și oligosimptomatică, neglijată de bolnav sau, dimpotrivă, poliviscerală, cu determinări importante hepatice, renale, endocarditice.

În *faza postsepticemică* este marcată de focalizarea infecției preponderent osteoarticulare, mai ales vertebrale, mai rar sacro-ileite, artrite coxofemorale, osteite... Bolnavii prezintă dureri, radiculargii, subfebrilități. Examenle imagistice confirmă leziunile leziunile osoase, eventual prezența abceselor paravertebrale. Alte localizări: meningiene, meningo-mielitice sau meningo-encefalitice.

Bruceloză cronică se manifestă prin:

1). simptomatologie generală, preponderent subiectivă: astenie fizică, intelectuală și sexuală, depresie marcată, transpirații la eforturi minime sau nocturne, dar fără modificări la examenul fizic.

2). focare supurative osoase, osteoarticulare, viscerale (prezența de "bruceloame", abcese reci, în ficat, splină, rinichi, pulmonar, medular).

Evoluție

Durata bolii poate fi *scurtă* (3-4 săptămâni), posibil cu exitus prin septicemie brucelozică; formele *subacute* durează 4-12 luni, iar cele *cronice* până la 25 de ani (cu subfebrilitate, artralгии, tulburării neuropsihice). Deficitele imunitare, inclusiv

infecția cu HIV, nu modifică exprimarea clinică sau evoluția brucelozei.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - persoane cu contacte repetate cu animale bolnave; persoane care au consumat lapte nefiert; proveniența din arii enzootice sau epizootice.

2. *Date clinice* - febră prelungită, ondulantă, transpirații nocturne, algii diverse, hepato-splenomegalie, cu sau fără adenopatie periferică, tulburări neuropsihice, focare supurative osoase, osteoarticulare sau viscerale, în diverse combinații și intensități.

3. *Date de laborator*

Nespecifice - anemie, număr de leucocite normal sau leucopenie cu limfocitoză (uneori și eozinofilie), trombocitopenie (uneori); VSE și PCr normale. Enzimele hepatice pot fi moderat crescute.

Diagnostic etiologic

- Izolarea brucelei în faza acută a bolii din sânge, măduvă osoasă, lichid pleural sau sinovial, ganglioni, oase, abcese. Cultivarea se face pe medii speciale cu atmosferă de 5-10% CO₂ și se urmăresc 21-28 de zile cu pasaje repetate.

Produsele menționate se pot inocula intraperitoneal la cobai, care se urmăresc clinic și serologic 2 luni, după care se sacrifică. Brucela se poate evidenția prin frotiuri tisulare, prin anticorpi marcați cu fluoresceină.

-Testele serologice sunt utile pentru diagnostic, date fiind dificultățile de cultivare a germenilor, mai ales în infecțiile cronice. Testul clasic este *testul de aglutinare lentă (reacția Wright)*, care pune în evidență prezența în ser a anticorpilor IgM și IgG.

Tratarea serului cu 2-mercaptoetanol, care inactivează anticorpii de tip IgM, permite diferențierea infecției acute (recente, cu anticorpi tip IgM) de o infecție subacută sau cronică (cu anticorpi IgG).

Testele clasice sunt practic abandonate, folosindu-se testele moderne de diagnostic rapid, cum sunt testele imunoenzimatică (ELISA), testul de imunofluorescență indirectă sau testul radioimun, mai sensibile și mai specifice. Aceste teste permit determinarea anticorpilor IgM în faza acută și a celor IgG în formele cronice.

Diagnosticul diferențial se face cu septicemii, stări febrile prelungite, boli consumptive, infecțioase și neinfecțioase, osteoartrite, suferințe neuro-psihice diverse etc.

Prognostic

B. melitensis determină o letalitate de 2-3%. În general, vindecările se obțin la majoritatea cazurilor în 2-3 luni, la restul boala se cronicizează. Recăderile sunt frecvente.

Tratament

Repausul la pat și o dietă hrănitoare, împreună cu un supliment de vitamine, sunt necesare în bruceloză.

Medicația antimicrobiană este pe primul loc în forma acută,



F15. 28. Orhita brucelozică este o determinare rară la om; dar a fost raportată recent în Balcani (caz sporadic)



Akritidis, N., Mastora, M., Pappas, G. - Genitourinary Complications of Brucellosis *Infect Med* 2002, 19 (8)

Test de laborator	Primo-inviazie	Perioada post- primo-inviazie	Bruceloză cronică
Hemocultura	++	+/-	-
Reacția de aglutinare	+ / ++	+++ / +	± (+ dacă există focar)
ELISA, IF indirectă	++ (IgM)	+++ (IgG)	+ (IgA dacă există focare trenante)
Apud Pilly, 20e edit, 2006			

T 15. 4. Diagnosticul etiologic în bruceloză



weboteca zoo

- Lyme Disease Foundation
www.lyme.org.
- The Lyme Disease Network
www.lymenet.org.
- www.lymefree.com
- Brucella Bioinformatics Portal (BBP)
helab.bioinformatics.med.umich.edu/bbp/index.php
- Brucella Forum (israel)
www.moag.gov.il/brunet/index.html
- Leptospirosis Information Center
www.leptospirosis.org/links



(Răspuns de la pg. 15.18.)

Sir David Bruce

Studiile sale asupra tripanosomiaziei

l-au condus la descoperirea agentului etiologic al bolii somnului.

Pentru meritele sale științifice, Sir David Bruce a primit Medalia Leewenhoek, în anul 1915.



pune de-un chat!

Cum trebuie prelucrată carnea de urs pentru a inactiva eventualei paraziți ?

O mână de ajutor și un premiu la pg.15.34.

OMS recomandând asocieri de antibiotice: doxiciclină (200 mg/zi) cu rifampicină (600 mg/zi), timp de 6 săptămâni (cure mai lungi în formele complicate cu focare supurative). Doxiciclina poate fi asociată cu streptomycină (1g/zi), timp de 15-21 de zile (sau un alt aminoglicozid în primele 8 zile).

În neurobruceloză și în recăderi, în formele osteoarticulare sau colecții profunde se fac tratamente de luni de zile, inițial doxiciclină cu un aminoglicozid, urmate de doxiciclină cu rifampicină.

La copii < 12 ani și la gravidă, cotrimoxazol, timp de 2 luni + rifampicină, în prima lună.

Corticoizii sunt rezervați formelor acute severe, care nu răspund la antibiotice, numai pentru perioade scurte și în asociere cu cel puțin 2 antibiotice.

Tratamentul simptomatic va cuprinde, la nevoie, sedative și antiinflamatorii nesteroidiene.

Lupta în focar

Bonavii și suspecții cu manifestări acute de boală se izolează și se tratează în spitale sau secții de boli infecțioase.

Cazurile de boală confirmate (laborator plus anchetă epidemiologică), se raportează nominal.

Se practică dezinfecția curentă și terminală cu substanțe clorigene la locul de muncă expus la risc sau la domiciliu.

Educația sanitară vizează măsurile de protecție în sectoare profesionale expuse la contactul cu animale bolnave și măsurile de evitare a infectării pe cale digestivă prin consum de produse alimentare contaminate.

Profilaxia cuprinde:

-măsuri eficiente de supraveghere a sursei de infecție animală din sectorul zootehnic și veterinar, în vederea depistării și izolării prompte a celor bolnave

-imunizarea profilactică a animalelor

-măsuri de protecția muncii

-controlul medical periodic pentru personalul ce vine în contact cu sursa animală de infecție

-educație sanitară a populației pentru respectarea normelor igienice de consum a laptelui și derivatelor, cărnii și preparatelor de carne, pentru evitarea infecțiilor cu poartă de intrare digestivă.



-Bruceloză (febra ondulată, febra sudoro-algică) este o zoonoză produsă de bacterii din genul *Brucella*, gram-negativi, intracelulari facultativ, având capacitatea de a supraviețui în interiorul celulelor fagocitare, foarte rezistente în mediul extern la temperatura obișnuită (zile - luni) și în produse patologice animale (placentă, urină, bălegar), în alimente, apă, praf.

-Rezervorul de infecție este reprezentat de mamiferele domestice (bovine, ovine, caprine, porci), care fac boală sau infecții inaparente și elimină cantități mari de germeni prin materialele de avort, secreții vaginale, placentă, sânge, urină, lapte.

-La om apar îmbolnăviri sporadice sau cu caracter epidemic (focare de tip profesional, alimentar, sau infecții accidentale de laborator), având un pronunțat caracter profesional (personal sanitar-veterinar, îngrijitori de animale,

ciobani, măcelari, personal medical și tehnic de laborator), fiind mai frecventă în mediul rural.

-În peste 90% din contaminări, mai ales cu *B. abortus*, infecția rămâne asimptomatică, dar este posibilă exprimarea clinică ulterioară, chiar tardivă.

-Bruceloză acută septicemică de primo-invăzie se manifestă prin febră cu caracter ondulant, transpirații abundente nocturne, cu miros caracteristic, artromialgii, cefalee intensă astenie marcată, depresie sau iritabilitate, manifestări cardiovasculare, hepato- și splenomegalie, cu sau fără adenopatie periferică.

-Bruceloză cronică se manifestă prin simptomatologie generală, preponderent subiectivă (astenie fizică, intelectuală, sexuală, depresie marcată, transpirații) și/sau focare supurative osoase, osteoarticulare, viscerale.

-Diagnosticul etiologic se face prin izolarea brucelei în faza acută a bolii din sânge, măduvă osoasă, produse și procese patologice diverse, dar mai frecvent prin examene serologice (reacții de aglutinare, ELISA, IFI).

-Tratamentul etiologic se face cu asocierea doxiciclină cu rifampicină.

-Suspecții și bolnavii cu manifestări acute se izolează și se tratează în spitale sau secții de boli infecțioase; cazurile confirmate (laborator plus anchetă epidemiologică) se raportează nominal.

-Profilaxia vizează anihilarea rezervorului animal de infecție, aplicarea măsurilor individuale de protecție, prepararea corectă a produselor animale.

Leptospirozele

Leptospirozele sunt zooantroponoze determinate de microorganisme din genul *Leptospira* (ordinul Spirochaetales), caracterizate clinic prin febră și mialgii, la care se asociază, în grade variabile, afectarea hepatică, renală și meningiană.

Etiologie

L. interrogans cuprinde peste 200 de serovariante (unități sistematice elementare cu caracteristici antigenice proprii), grupate în 25 de serogrupuri, patogene pentru mamifere. Principalele serotipuri de leptospire întâlnite în țara noastră sunt expuse în T15.5.

Leptospirele apar la microscopul cu câmp întunecat ca microorganisme strălucitoare, gracile, foarte mobile, cu spire fine și dese, cu extremitățile încurbate, în formă de cârlig (spre deosebire de spirochete). Conțin o *endotoxină comună* de natură lipopolizaharidopeptidică și un antigen fixator de complement.

Leptospirele patogene se deosebesc de cele saprofite (aparținând speciilor de *L. biflexa*) prin proprietăți de cultură, antigenice și genetice.

Leptospirele sunt omorâte în mediul acid în câteva minute sau ore. În urina neutră sau alcalină pot supraviețui săptămâni.

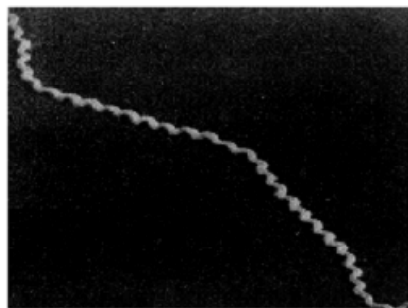
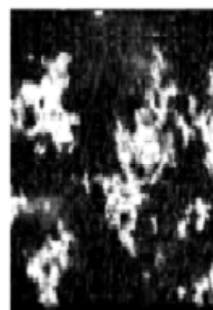
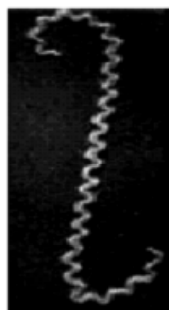
Mediul lor favorit în natură este pământul umed și apa caldă, stagnantă. Nu rezistă la căldură (mor în 5 minute la 55° C), iar



(răspuns de la pg.15.7)



HIV este de origine simiană cu un ciclu silvatic printră primarele sălbatice, iar infecția a trecut accidental la om, în timpul vânzătorii sau consumului de carne. Astfel, boala omului ar trebui privită ca o (antropo-)zoonoză pentru începuturile sale (în urmă cu multe decenii), și ca o **antropoză tipică** în prezent, când pandemia a început, se susține și se extinde exclusiv prin transmitere interumană.



F15. 29. Spire fine, strălucitoare, gracile, mobile - leptospirele (epi.minsal.cl/epi)

lumina solară le omoară prin uscare în două ore. Sunt distruse de apa clorinată și de ultraviolete. Sunt sensibile la: penicilină, streptomycină, tetraciclină, eritromicină.

Epidemiologic

Boală comună în regiunile tropicale și subtropicale cu

Serotipul	Rezervor animal	Boala
<i>L. pomona</i>	Porc	Boala porcarilor
<i>L. hebdomadis</i>	Șoarece	Febra de 7 zile de câmp
<i>L. tarassovi (hios)</i>	Șobolan	Febra de 7 zile de câmp
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	Șobolan	Leptospiroza icterohemoragică
<i>L. canicola</i>	Câine	Febra canicola
<i>L. australis</i>	Vulpe	Febra orezarilor
<i>L. bataviae</i>	Șobolan	Febra orezarilor
<i>L. grippityphosa</i>	Șoarece de câmp	Febra de câmp(de apă, sau de mlaștină)

regimuri de ploii abundente, apărând mai ales acolo unde există condiții de expunere la urina animalelor infectate sau la un mediu contaminat cu astfel de urină.

După OMS, incidența anuală a bolii este de 0,1-1 la 100000 locuitori în regiunile temperate și de 10-100 la 100000 locuitori în zonele tropicale umede. În

perioadele epidemice și în grupurile populaționale de risc cu expunere marcată, incidența poate depăși 100 cazuri la 100000 locuitori.

Sursa de infecție: mamiferele sălbatice și domestice, excepțional omul. Dintre mamiferele *sălbatice*, pe primul plan se află rozătoarele mici, apoi mamifere insectivore, carnivore și rumegetoare. Animalele *domestice* cu rol de gazde pentru leptospire sunt: porcinele, bovinele, caprinele, cabalinele, câinii, pisicile.

Animalele găzduiesc leptospirele la nivelul rinichilor, cu eliminare prin urină, în mediul extern, Unele vertebrate au stabilit relații comensale cu leptospirele, pe care le găzduiesc fără a fi prejudiciate în vreun fel, constituind însă surse de diseminare urinară în mediu, de lungă durată, chiar pentru toată viața. Aceste animale se pot infecta, însă, simptomatic cu alte serovariante decât cea comensală. Omul bolnav elimină leptospirele prin urină până la 2-4 săptămâni de la vindecarea clinică.

Transmitere: contact direct cu animalele bolnave și indirect, prin intermediul apei, solului și alimentelor contaminate cu urina rozătoarelor sau altor animale eliminatoare de leptospire. *Receptivitatea* populației este generală. *Imunitatea* post infecțioasă este specifică de tip.

Manifestările procesului epidemiologic: îmbolnăviri cu caracter sporadic, în unele ocazii, manifestări epidemice, prin contaminare pe cale hidrică sau alimentară.

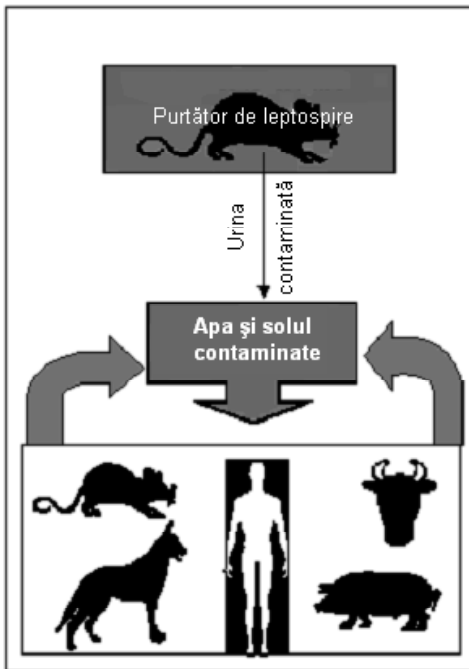
Cazurile de leptospiroză la om au fie un caracter *accidental*, cu precădere în mediul rural, fie unul *profesional*.

Îmbolnăvirile accidentale apar cel mai frecvent în sezonul calduros (vara și începutul toamnei) în grup, interesând cu precădere - în cazul epidemiilor hidrice - copiii de vârstă școlară, care se contaminatează prin scăldatul în apele de suprafață poluate cu urina animalelor eliminatoare de leptospire: rozătoare, animalele de fermă.

Se deosebesc trei tipuri de focare de leptospiroză:

1. focarul natural, în care rezervorul de infecție este reprezentat în principal de rozătoare;

T 15..5. Etiologia leptospirozelor în România



F15. 30. Epidemiologia leptospirozelor - reține poziția cheie a rozătoarelor și varietatea mare a animalelor domestice și peridomestice implicate

2. focarul rural, în care rezorvul de infecție este constituit de animalele de fermă și de rozătoare;

3. focarul urban, în care rolul principal este deținut de șobolani și câini.

Patogenie

Leptospirele pătrund în organism prin leziuni tegumentare sau prin mucoase (conjunctivală, nazală sau bucală) și produc leziuni în endoteliul vaselor mici. Toate organele interne pot fi afectate, dar există o afinitate deosebită pentru țesutul hepatic și renal, precum și pentru sistemul nervos central. Frecvent, se realizează o insuficiență renală acută, care este agravată de hipermetabolismul proteic prin miozita generalizată determinată de leptospire.

Procesul de miozită se exprimă prin creșterea creatinfosfokinazei, (CPK), considerată de unii autori ca un test de screening pentru leptospiroză, înaintea apariției anticorpilor fixatori de complement. În leptospiroza severă cu insuficiență renală acută, se instalează o stare de șoc endotoxic, prin endotoxina leptospirotică.

Icterul, frecvent în leptospiroze, se explică predominant prin colestaza intrahepatică, în absența necrozei hepatocelulare. Hemoliza constituie un factor accesoriu.

Organismul elaborează anticorpi față de antigenele comune tuturor leptospirelor, patogene sau saprofite ("antigene specifice de gen") și antigene specifice serogrupului sau serovariantei. Bolnavii pot elabora, în faza inițială a bolii, anticorpi care reacționează încrucișat cu mai multe serovariante. Pe măsura maturizării răspunsului imun (i.e. după săptămâni, luni de zile), sinteza acestor anticorpi încetează și dispar progresiv, în vreme ce anticorpii specifici se mențin ani de zile.

Se consideră că anticorpii specifici serovariantei sunt protectori iar fostul bolnav este imun la reinfecția cu aceeași serovarină atâta vreme cât titrul acestora rămâne ridicat (protecția încrucișată este neglijabilă).

Tablou clinic

Incubația este de 7-10 (2-26) zile.

Debutul este brusc, cu febră, cefalee, mialgii. Se observă de asemenea, o intensă *hiperemie conjunctivală* și herpes nazolabial.

Evoluția bolii este bifazică: faza inițială septicemică și faza imună.

a). În faza septicemică, bolnavii prezintă:

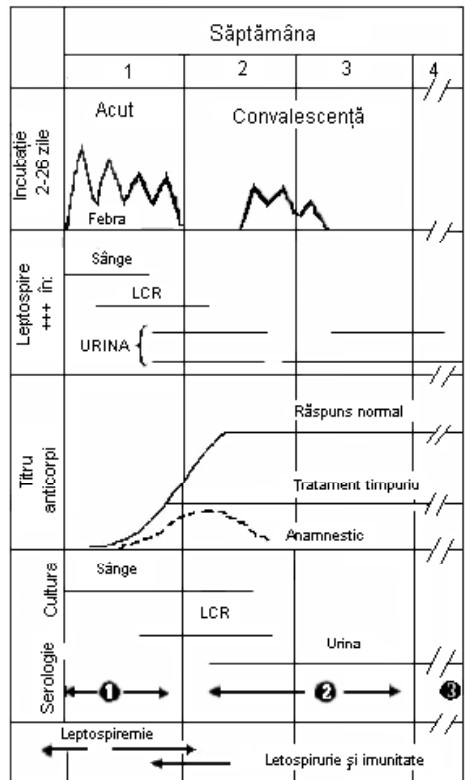
- fenomene generale: febră, cefalee, mialgii puternice, hiperemie conjunctivală, (hemoragia conjunctivală), facies vultuos, diverse erupții (eritematoase, maculopapuloase sau hemoragice);

- tulburări digestive: anorexie, greață, vărsături, hepatosplenomegalie și icter - (*L. ictero-haemorrhagiae*);

- tulburări renale: oligurie, albuminurie, cilindriurie, mai ales cilindri hematice (mai accentuate în cazul *L. ictero-haemorrhagiae*);

- sindrom meningeal tipic.

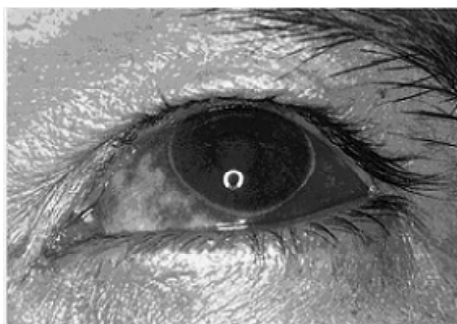
b). În faza imună sau organică reapare febra (aspect bifazic) concomitent cu diferite manifestări, de localizare, de organ:



F 15.31 Evoluția clinico-imuno-microbiologică a leptospirozei



L Wagenaar, J.F.P., de Vries, P.J., Hartskeerl, R.A. - leptospirosis With Pulmonary Hemorrhage, Caused by a New Strain of Serovar Lai: Langkawi *J Travel Med* 2005, 11(6), 379-82



F15.32. Injecția conjunctivală este un prețios element semiologic în leptospiroză (www.thaisnews.com/.../images)



F 15.33. Determinările pulmonare în leptospiroză au un prognostic rezervat (www.ilus trados.com)

- meningita, manifestată prin cefalee, fotofobie, rahialgii și modificări în LCR (limfocitoză, creșterea proteinorahiei, glicorahie normală); mai rar pot apărea: nevrite, mielite, encefalite.

- manifestări hemoragice prin vasculită generalizată: hemoptizie, melenă, epistaxis, echimoze, chemozis, metroragii.

- localizări hepatice și renale - severe în infecția cu *L. icterohaemorrhagiae*.

- determinări pulmonare - pneumonie nodulară extrem de severă.

Caz clinic

Tânăr de 21 de ani, anterior sănător, se prezintă la medic pentru febră, slăbiciune, disconfort general, cefalee, dureri lombare, gambiere și la deglutiție. Nu a primit transfuzii, nu a fost contact recent cu bolnavi cunoscuți, nu a primit seruri, imunoglobuline recent.

S-a întors recent dintr-o expediție de pescuit de 10 zile în bălțile Dunării, într-o zonă vestită pentru fermele de porcine. A purtat echipament de protecție la pescuit, dar s-a și scăldat.

T = 38,8 °C, AV = 110 bătăi/min, FR = 24 resp/min, TA = 130/80 mm Hg. IMC = 24,5 . Conștient, cooperant. Hiperemie conjunctivală, icter scleral. Tegumente icterice, ușor uscate. Faringe hiperemic. Adenopatie laterocervicală, nedureroasă, mobilă. Discretă redoare a cefei, Kernig I și Brudzinski I schițate. Hepatomegalie moderată, ușor sensibilă la palpare. Giordano – slab pozitiv bilateral. Sensibilitate la palparea muschilor gambieri. Semn Homans(-) Urinează spontan, afirmativ, cantitiv mai redus decât obișnuit.

Forme clinice

1. Forme benigne (*anicterice*):

- *pseudogripală*, (sindromul meningian și renal sunt discrete; eventual este prezent un exantem macular; diagnosticul acestor forme nu poate fi făcut decât prin teste serologice).

- *mialgică*

- forme *fruste* și infecții *inaparente* (diagnosticate serologic).

2. Forme comune - cea descrisă.

3. Forme severe cu *icter* și *hemoragii*, care sunt determinate cel mai adesea de *L. icterohaemorrhagiae* și mai rar de alte leptospire (*L. canicola*, *L. pomona*). Aspectul este de hepatonefrită (icter pronunțat, cu bilirubina totală \hat{r} 20-30 mg%, creșterea moderată a ALT, cu scăderea concentrației de protrombină; oligoanurie, azotemie) plus fenomene hemoragipare.

Insuficiența hepatorenală se poate prelungi câteva săptămâni, bolnavii putând ajunge în stare de emaciare, iar evoluția este adesea fatală.

4. Forma meningiană apare cel mai adesea la îngrijitorii de porci („meningita tinerilor porcari”) fiind cauzată de *L. pomona* și de alte tipuri. Se manifestă ca o meningită seroasă acută cu LCR clar sau xantocrom, cu pleiocitoză de câteva sute de elemente/mm³ (mai rar, câteva mii), limfocite și mononucleare, cu hiperalbuminorahie moderată.

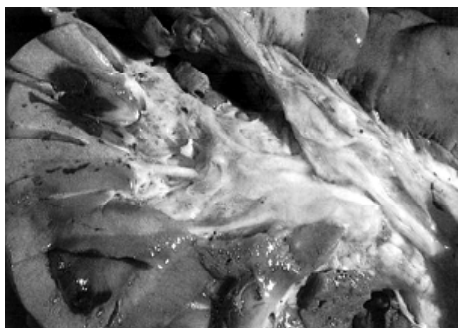
Mortalitatea specifică raportată la nivel mondial este cuprinsă între 5 și 30% din cazuri.

Complicații și sechele

- a). Oculare: iridociclita, uveita, nevrite optice (rar).
- b). Neurologice: encefalita, encefalomielita, nevrite.

La gravele leptospiroze duce de obicei la avort, cu făt mort.

Tardiv, în convalescență s-a descris un sindrom de oboseală cronică și prezența sechelară a unei simptomatologii neuropsihice (cefalee, pareze, paralizii, depresie, tulburări de dispoziție). Suferința oculară tardivă este legată probabil de persistența leptospirelor la acest nivel, unde sunt protejate de acțiunea anticorpilor.



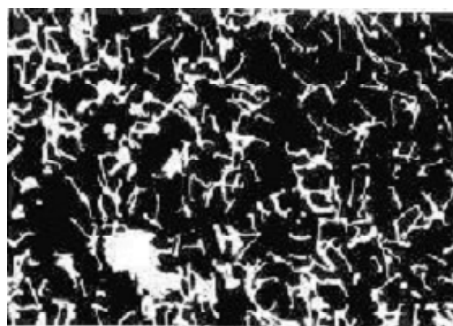
F 15. 34. În leptospiroză, afectarea renală este frecventă și apare încă din faza septicemică; aici - nefrită interstițială
(www.fao. org/docrep)

Caz clinic (cont)

Laborator: L= 12 400/mm³ cu 86% PMN, 10% limfocite, 2% eozinofile, 2% monocite; Hb = 14 g%; trombocite 60 000/mm³; VSE 48 mm/ 1 oră; concentrația de protrombină = 97%; uree = 75 mg %, creatinina = 3 mg%; BrT=5,7 mg% cu BrD= 4,1 mg%; ALT = 60 ui/L; CPK 1 800 ui/L. Examen de urină : cetone >160mg/L, >100 hematii/câmp , sediment - relații normale. Imagistica - respirator, abdominal, relații normale. PL - lichid clar, hipertensiv, 54 elemente/mL, toate mononucleare; pe frotiurile colorate gram și pentru acid-alcool-rezistență nu se evidențiază germeni; proteinorahie - 35 mg%, glucorahie = 80 mg%. S-au recoltat: pentru cultivare în laborator - sânge, urină, exudat faringian; LCR; sânge pentru examene serologice pentru virusuri hepatice, leptospire.

Se suspectează, pe date epidemiologice, clinice și biologice, o infecție cu leptospire, bolnavul se internează și se inițiază tratamentul cu penicilină G.

Testul de aglutinare microscopică în dinamică a confirmat leptospiroza (inițial 1:160, convalescență = 1; 2560).



1:40 960

F 15.35. Reacție de aglutinare pozitivă (tulpină de referință M20, serovar copenhagen); dil 1:40, microscop cu câmp întunecat, 200x (OMS,2003)

Diagnostic

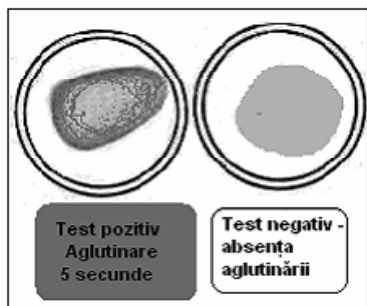
1. *Date epidemiologice* -contact cu animalele bolnave; îmbăierea în lacuri, râuri sau ape contaminate; pescuit; expuneri profesionale de risc (instalatori, vidanjori ș.a.)

2. *Date clinice*: asocierea de sindroame: febril, algic, cutaneo-mucos, meningian, hepatic și renal cu hiperemie conjunctivală

3. *Date de laborator*

3.1. Investigații de **orientare** (nespecifice):

- VSE accelerată: 50-80 mm/oră



F 15. 36. Test rapid de latex aglutinare pentru detectarea anticorpilor anti-leptospiră (particulele colorate de latex cuplate cu un antigen larg reactiv de *Leptospira* sunt depuse pe card de aglutinare; la întâlnirea cu anticorpii specifici din serul bolnavului se produce o aglutinare granulară fină); sensibilitate și specificitate similară cu MAT

Smits, H.L., van der Hoorn, M.G.A. Goris, G.C. et al - A simple latex agglutination assay for the rapid serodiagnosis of human leptospirosis *J. Clin. Microbiol* 2000, 38, 1272-75



LeptoNet - informații epidemiologice despre evoluția mondială a leptospirozelor
www.leptonet.net/

- leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă; trombocitopenie
- examenul de urină: albuminurie, hematurie, leucociturie, cilindurie

- hiperazotemie (la 1/4 din bolnavi)
- ALAT crescut de 2-5 x N, hiperbilirubinemie directă (50-150 mg/L și peste)
- LCR : lichid clar sau xantocrom cu 20-300 elemente/mm³, glico- și clorurorahie în limite normale
- creșterea fibrinogenului, creatinfosfokinazei

3.2. *Diagnostic etiologic* se bazează pe detectarea anticorpilor (serodiagnostic), cultivarea bacteriei din sânge, urină sau țesuturi, demonstrarea prezenței leptospirelor în țesuturi cu ajutorul anticorpilor fluorescenți și prin teste PCR și imunocolorații.

Evidențierea leptospirei (în sânge, urină, LCR) se face prin examen între lamă și lamelă la microscopul cu contrast de fază (câmp întunecat).

Cultivarea leptospirei (pe medii Fletcher sau Korthoff) din sânge (în primele 5-6 zile de boală leptospirele rămân viabile în sângele prelevat cu oxalat timp de 11 zile), din LCR și din urină, în a 2-a săptămână de boală.

Serodiagnosticul se realizează prin:

- testul de aglutinare microscopică (MAT) - cea mai sensibilă și specifică de tip; folosește ca antigen leptospire vii sau omorâte prin formol; aglutinarea se evidențiază la microscopul cu câmp întunecat. Anticorpii aglutinanți sunt de tip IgM și IgG și trebuie monitorizați în dinamică.

- reacția de fixare a complementului este specifică de grup și indică infecția recentă (anticorpi tranzitorii); titrul semnificativ începe de la 1/16;

- testul ELISA permite detectarea IgM în faza timpurie a bolii; este recomandat să fie utilizată în dinamică (în absența seroconversiei sau a unor titruri foarte mari).

Se mai pot utiliza: inoculări intraperitoneale la animale de laborator (ex. hamster).

Diagnosticul diferențial se face în funcție de forma clinică de boală:

- *formele anicterice* sau înainte de apariția icterului, trebuie diferențiate virozele respiratorii, RAA, septicemiile, febra tifoidă, rickettsiozele, bruceloza, febra recurentă, mononucleoza infecțioasă, trichineloză, colecistita, bolile eruptive;

- *formele icterice* - hepatita virală (creșterea ALT), angiocolita, ictere hemolitice, obstructive

- *forma meningitică* - meningitele virale (5-13% din meningitele seroase sunt de etiologie leptospirală), meningita tuberculoasă.

Prognostic

În formele anicterice vindecarea este obișnuită, dar în cele icterice și îndeosebi în leptospiroza icterohemoragică letalitatea este mare, fiind influențată de vârstă. Moartea survine prin insuficiența hepato-renală.

Tratament

Bolnavii sunt internați în spital în condiții de izolare, iar formele severe în secții de terapie intensivă, la nevoie instituindu-se hemodializa.

Tratamentul dietetic are ca obiectiv protejarea ficatului și a rinichiului.

Tratamentul etiologic se face cu penicilină G (4-8 MU.I./zi) sau cu ampiclină, tetraciclină, doxiciclină, eritromicină. Antibioticoterapia este eficientă numai când este instituită în primele 3-4 zile de boală (perioada de leptospiremie).

Alte opțiuni: cefalosporinele (ceftriaxonă, cefotaxim) și fluorochinolonele, dar experiența practică este limitată.

Terapia patogenică - în cazurile cu icter intens și în stările de șoc se administrează hemisuccinat de hidrocortizon i.v. (200-300 mg/zi) sau alte preparate injectabile, sau prednison 1 mg/kg/zi.

Tratamentul este suplimentat cu soluții de glucoză, vitamine din grupul B, vitamina C și K, insulină.

În insuficiența renală acută se recurge la diuretice: manitol 20%, furosemid (200-400 ml/zi) pe cale i.v. și la soluție glucozată hipertona. Dacă bolnavul nu-și reia diureza sau ureea depășește 400 mg% se recurge la hemodializă sau dializă peritoneală.

Lupta în focar

Leptosiroza, în țara noastră, este o boală cu internare și tratament obligatorii. Cazurile se declară nominal.

Măsurile de dezinfecție continuă se iau pentru sângele, urina sau alte produse patologice ale bolnavului, utilizând detergenți cationici (bromocet) sau produși clorigeni.


Profilaxia se bazează pe:

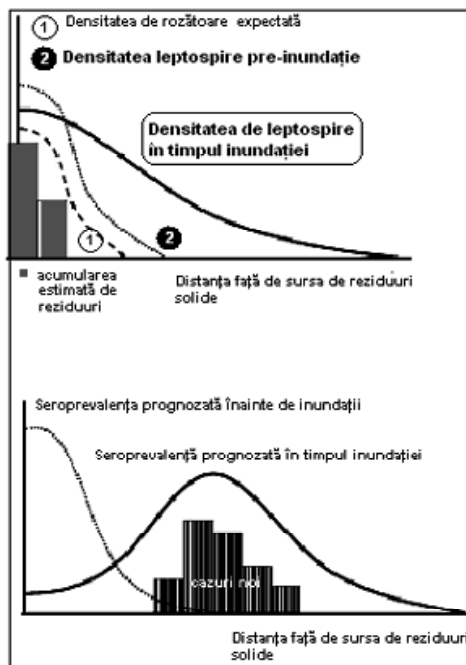
- măsurile de protecție a muncii și purtarea de material de protecție (mănuși, halate) sunt obligatorii
- evitarea îmbăierilor în ape contaminate cu excrete de animale
- protejarea bazinelor de înot de șobolani și clorinare sistematică
- contactii cu istoric de infecție vor primi o cură de 7 zile de penicilină sau tetraciclină
- educația sanitară specifică a populației, și în deosebi a celor expuși să facă leptosiroză profesională (veterinari, zootehnicieni, laboranți).

Leptosiroza fiind o zoonoză, profilaxia bolii la om este în funcție de depistarea bolii la animalele domestice și a focarelor naturale de infecție la rozătoare.

Profilaxie specifică

- vaccinarea animalelor cu vaccinuri mono, bi- sau trivalente
- imunizarea categoriilor de muncitori care sunt expuși la infecția leptospirotică.

 -Leptosirozele sunt zooantroponoze determinate de spirochete din genul *Leptospira*, care provin de la mamifere sălbatice (rozătoare mici, mamifere insectivore, carnivore și rumegătoare) sau domestice (porcine, bovine, caprine, cabaline, câini, pisici). În natură se pot regăsi în pământul umed și apa caldă, stagnantă.



F 15.37. Model conceptual al leptospirozelor în timpul inundațiilor; variația indicatorilor de risc în funcție de distanța de distanța de sursa deșeurilor solide.

Barcellos, C., Sabroza, P.C. - The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*. [online, accesibil la www.scielo.br/scielo.php?script]



Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva, World Health Organization/ International Leptospirosis Society, accesibil la: whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf.



Collins, R.A. - Leptospirosis *Biomed Scient* 2006, 2,116-121
Dutta, T.K., Christopher, M. - Leptospirosis – An Overview *JAPI* 2005, 53, 545-53

(www.japi.org)

Gancheva, G., Ilieva, P., Atanasova, M. et al - Haemorrhagic syndrome in leptospirosis *Trakia J Scien* 2005, 3, 4, 10-12 (www.uni-sz.bg)

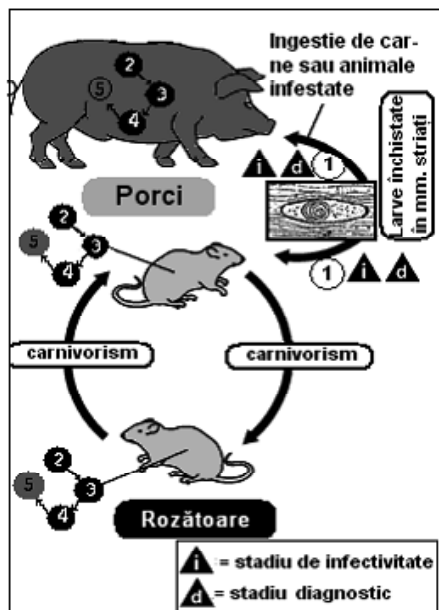
Bharti, A., Nally, J.E., Matthias, M. et al - Leptospirosis: A Zoonotic Disease of Global Importance. *Lancet Infect Dis* 2003, 3, 757-71

Levett, P.N. - Leptospirosis *Clin Microbiol Rev* 2001, 14, 2, 296-326

F15.38. În natură, trichineloză este întreținută de carnivorism.

Porcul omnivor consumator de rozătoare infestate din gospodărie este la originea majorității cazurilor de boală la om.

Morala: Deoarece și tăiat, porcul rămâne...tot porc, nu consuma vreodată carne neverificată trichineloscopic!



Sunt distruse de căldură, lumina solară; apa clorinată, ultraviolete.

-Cazurile de leptospiroză la om au fie un caracter accidental, cu precădere în mediul rural, fie unul profesional.

-Clinic boala se manifestă prin febră, hiperemie conjunctivală și mialgii, la care se asociază, în grade variabile, afectarea hepatică, renală și meningiană.

-În formele severe cu icter, hemoragii, insuficiență renală mortalitatea poate ajunge până la 1/3 din cazuri.

-Diagnosticul etiologic se bazează pe detectarea anticorpilor (serodiagnostic), cultivarea bacteriei din sânge, urină sau țesuturi, demonstrarea prezenței leptospirelor în țesuturi cu ajutorul anticorpilor fluorescenți și prin teste PCR și imunocolorații.

-Tratamentul etiologic se face cu penicilină G (alternative: ampicilina, cefalosporinele, fluorochinolonele, doxiciclina), fiind recomandat ca inițierea să se facă în timpul leptospiremiei.

-Formele cu insuficiență renală severă beneficiază de hemodializă sau dializă peritoneală.

-Leptospiroza este o boală cu internare, tratament și declarare obligatorii.

-Profilaxia bolii la om se face prin depistarea bolii la animalele domestice și a focarelor naturale de infecție la rozătoare, anihilarea acestora, precum și prin măsuri individuale de protecție.

Trichineloză

Caz clinic

Bărbat de 38 de ani, celibatar, anterior sănătos, este internat pentru febră, stare confuzională, cefalee, slăbiciune musculară marcată. De la aparținători se află că în urmă cu 7 zile, a consultat medicul pentru febră, cefalee, astenie, dureri oculare. S-a instituit tratament pentru o sinuzită frontală. Sub tratament, starea generală se înrăutățește, febra > 39 °C, bolnavul devine confuz, necooperant.

Ex. obiectiv: T= 39,2 °C, AR= 21/min, stare confuzională; edeme palpebrale, discret rash toracal; zgomote cardiace tahicardice, ușor asurzite; raluri ronflante bazal, bilateral. Forța musculară este diminuată pe flexorii ambelor antebrațe și la membrul inferior drept. Fără semne de iritație meningeană.

Etiopatogenie

Trichineloză este o boală parazită, care, în țara noastră, este produsă la om, în primul rând, de *Trichinella spiralis*, nematod din genul *Trichinella*, familia *Trichinelliadae*.

T. spiralis este un parazit al mamiferelor omnivore și carnivore. În circuitul parazitului în natură, un rol deosebit revine șobolanului, porcului, domestic și sălbatic, ursului.

Chisturile ingerate odată cu carnea infestată ajung în stomac unde, sub acțiunea sucurilor gastrice, sunt eliberate

larvele, care se transformă în 6-10 zile în viermi adulți. După fertilizare, viermii ajung pasiv în intestinul subțire, unde se atașază de mucoasa duodenală și jejunală. Aici începe *faza enterală* a ciclului de viață a parazitului (5-8 săptămâni). Femele adulte produc noi larve începând cu a șasea zi de la infestație. Larvele pătrunse în mucoasa intestinală provoacă o reacție imunologică cu eliberare de substanțe vasoactive, care duc la apariția diareei. Larvele trec în circulație și diseminează în organism.

Într-o etapă ulterioară (*faza parenterală*) larvele ajung și se fixează în țesuturi, dar parazitul persistă și se închistează numai în mușchii scheletici. La acest nivel induce un răspuns inflamator (limfocite, eozinofile), care înconjură larvele, crează granulome și calcificări, proces care durează aproximativ 3 luni. După șase luni, se produce o calcifiere a chisturilor.

Epidemiologie

Boala se caracterizează prin apariția de focare familiale primare, care au consumat în grup carnea infestată insuficient preparată termic, la care se adaugă focare secundare generalizate de comercializarea cărnii. Carnea infestată de porc, mistreț, urs sau nutrie este sursa principală de infestație a omului. Afumarea nu distruge parazitul. Receptivitatea este generală, iar boala nu lasă imunitate.

În România, incidența trichinelozei a realizat o creștere importantă în perioada 1982-1992, când numărul de bolnavi spitalizați a crescut de peste 10 ori, ca după 2000 incidența să se reducă progresiv.

Tablou clinic

În 95% din cazuri infestația rămâne asimptomatică.

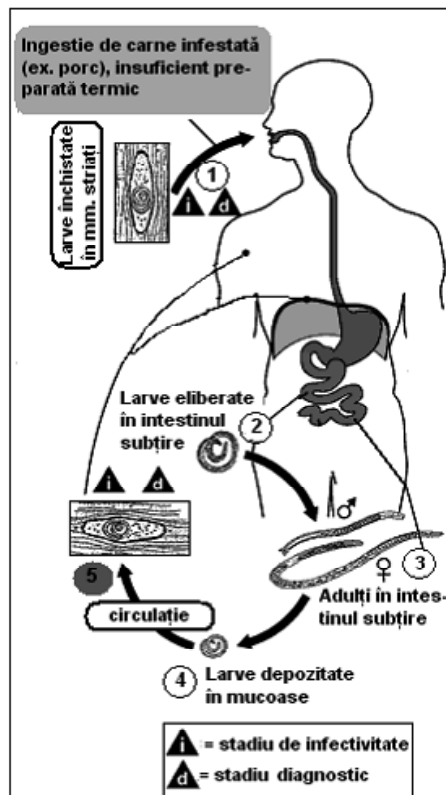
Perioada de invazie (catar intestinal, faza digestivă) începe, cel mai adesea, la 48 de ore de la ingestia cărnii infestate (dar incubarea mai lungi, 6-30 de zile, nu sunt rare). Bolnavul prezintă febră, care poate atinge 40° C, frisoane, cefalee. Se adaugă o coloratură digestivă, adesea marcată: dureri abdominale violente, grețuri, vărsături, diaree (la început fecaloidă, apoi apoasă). Faza durează aproximativ 5-7 zile.

Perioada de stare - În faza de *diseminare hematogenă*, începând cu săptămâna a doua, bolnavul prezintă febră în platou (40° C), edeme palpebrale și ale feței, mialgii și artralгии, dureri retroorbitare cu fotofobie, tulburări de fonatie, crize astmatiforme, tahicardie, erupții urticariene, hemoragii subconjunctivale. În această fază, decesul poate surveni prin complicații cardiace (miocardită toxică). Eozinofilia este marcată (chiar până la 80-90%).

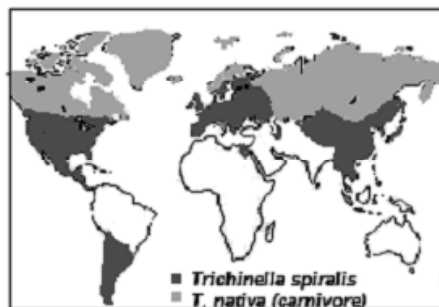
În *faza de închistare* a larvelor în musculatură, febra scade progresiv, edemele se reduc, dar mialgiile devin mai intense. Localizarea în diverse grupe musculare face să apară manifestări clinice foarte diverse: tulburări respiratorii, disfonii, disartrii, tulburări de masticatie și deglutiție, tulburări de mers.

- Apar *semne de suferință din partea aparatului cardio-vascular* (dureri precordiale, palpitații, tulburări de ritm, uneori hipotensiune arterială), legate de miocardita inflamatorie cu eozinofile. Tipic, miocardita apare la 3 săptămâni după ingestia larvelor.

- La nivelul *aparatului respirator*, apar fenomene de tip pneumonie sau bronhopneumonie, pleurezii, infiltrații labile de tip Löffler - mai ales în faza a II-a bolii-, edem pulmonar.



F 15.39. Patogenia trichinelozei la om: ingestie de carne infestată; faza intestinală; diseminarea sistemică; închistarea în musculatura striată



F 15.40. *Trichinella spiralis* - membrul cel mai răspândit al grupului; distribuția mondială prezentată în hartă este subapreciată. *T. nativa* este răspândită în rândul carnivorelor și este mai puțin patogenă pentru porcine și rozătoare (după www.personal.psu.edu)



F15. 41. Edeme palpebrale și periorbitare (boala capetelor umflate!)



F15.42. Hemoragiile subunghiale ("în așchie") pot fi întâlnite la bolnavii cu trichineloză



F 15.43. Larve închistate în mușchi (www.med-chem.com)

- *Suferința nervoasă* este marcată, în special în formele severe (apatie, somnolență, confuzie, delir, agitație, convulsii, chiar fenomene encefalitice sau meningitice). Invazia SNC se produce în săptămâna a doua de la ingestia larvelor. Închistarea larvelor, poate determina apariția semnelor neurologice de focar, paralizii de nervi cranieni, convulsii, scăderea acuității vizuale. Poate apărea meningită cu eozinofile.

- *Fenomenele alergice*, apărute în faza a doua, se pot menține mult timp.

În *faza de închistare* completă a larvelor, după aproximativ 7 săptămâni de la ingestia cărnii contaminate, simptomatologia dominantă este reprezentată de mialgii și discrete fenomene alergice.

Forma cronică a bolii durează mai mulți ani și este caracterizată de recăderi clinice, în urma decalcifierii chisturilor și

Caz clinic (cont)

HL în urgență evidențiază L=11500/mL, cu eozinofilie de 35%. CT cerebral - relații normale; LCR-nemodificat.

Se suspicionează o parazitoză invazivă. După ameliorarea clinică, sub tratament, anamneza reluată evidențiază: consum de carne de porc cumpărată de la un vânzător ambulant, preparată "în sânge", cu aproximativ o lună anterior. După 7 zile a prezentat diaree și disconfort abdominal, remise cu regim igienodietetic. După 2 săptămâni, apar: febră cefalee frontală, oculalgii, mialgii și astenie; văzut de medic, se suspectează o sinuzită frontală. Tratamentul cu antibiotice nu aduce ameliorarea, dimpotrivă: febra crește, starea de slăbiciune se accentuează, apar: rash discret, ușor pruriginos, edeme palpebrale și o simptomatologie neuropsihică rapid progresivă. La 3 săptămâni de la consumul cărnii, se solicită internarea în urgență.

eliberării în circulație a unor componente toxice: mialgii, tulburări cardiace. În perioadele de acutizare, se notează leucocitoză, hipereozinofilie, modificări ale proteinogramei.

Diagnostic

1. *Date epidemiologice* - consum de carne neverificată trichineloscopic, apariția simptomatologiei la mai multe persoane care au consumat carne din aceeași sursă

2. *Date clinice* - febră, mialgii, edeme periorbitare și ale feței, tulburări neuropsihice; tablou clinic polimorf înșelător ("boala cu 100 de fețe").

3. *Date de laborator*

Nespecifice:

Eozinofilia este constant găsită la cei infestați. Creșterea numărului de eozinofile începe după a 10-a zi de la infestație și atinge valorile maxime (40-90%) în a treia - a patra săptămână.

Absența sau dispariția eozinofiliei, în prezența unor fenomene clinice intense, este un element de prognostic grav.

Alte modificări nespecifice: creșterea creatin-fosfochinazei, aldolazei, transaminazelor serice, lactic-dehidrogenazei, hipofibrinogenemie, hipoproteinemie.

Diagnosticul definitiv se precizează prin:

- demonstrarea microscopică, după săptămâna a treia, a larvelor închistate în țesuturi obținute prin biopsie (biopsie de deltoid); este inutilă în majoritatea cazurilor;

- teste serologice, care se pozitivează după săptămâna a treia de la momentul infestației (deși numeroase teste au fost încercate de-a lungul timpului, astăzi se folosesc în special teste imunoenzimatiche (ELISA) și în imunofluorescență indirectă);

- intradermoreacție cu antigen de *T. spiralis* (se pozitivizează după a II-a săptămână și se poate menține mai mulți ani).

Tratamentul medicamentos se face diferențiat, în funcție de stadiul evolutiv al bolii.

Chiar în formele ușoare, trebuie să se încerce eliminarea formelor adulte din intestin, ceea ce va conduce la reducerea numărului larvelor care trec în circulație.

În faza intestinală, precoce, se procedează la evacuarea stomacului prin spălătură gastrică (primele 6-8 ore de la ingestie), iar în primele 6 zile după ingestie, pentru eliminarea parazitului din intestin, se poate încerca purgația energetică. În această fază se recomandă administrarea de derivați de piperazină, thiabendazol, în doză de 50 mg/kg/zi, timp de 5 zile, sau mebendazol.

În stadiile extradigestive, se administrează mebendazol (Vermox), activ în stadiul de invazie și de închistare. Deoarece se absoarbe în proporție redusă din intestin, se recomandă doze mari. Ex. - 200-400 mg x 3/zi în primele 3 zile, apoi 400-500 mg x 3/zi, 10 zile

În cazul formelor cronice (larve vii închistate) poate fi folosit albendazolul, în doză de 10-15 mg/kg/zi, în 3 prize, timp de 15 zile, sub protecție de cortizon.

Alte tratamente: hormonii steroizi se indică în formele severe, în miocardită și în atingerea sistemului nervos central. Teoretic, corticosteroidii nu se folosesc ca monoterapie, deoarece pot permite supraviețuirea prelungită a viermilor adulți, producția în exces de larve, amplificând fenomenele clinice și durata bolii.

Tratamentele cu antiinflamatorii nesteroidice, anti-histaminice, ca și calciterapia sunt adjuvante importante.

Prognosticul depinde de severitatea și masivitatea infestației, eficiența tratamentului antiparazitar și antiinflamator, starea mecanismelor de apărare, gradul de afectare a organelor vitale.

Fostul bolnav se dispensarizează și se controlează trimestrial în primii 2 ani, bianual în următorii 3 ani, și la nevoie încă 10-15 ani.

Profilaxia se bazează pe aplicarea și respectarea măsurilor sanitare veterinare de prevenire a infestării animalelor și controlul trichinoscopic al cărnii dată la consum.

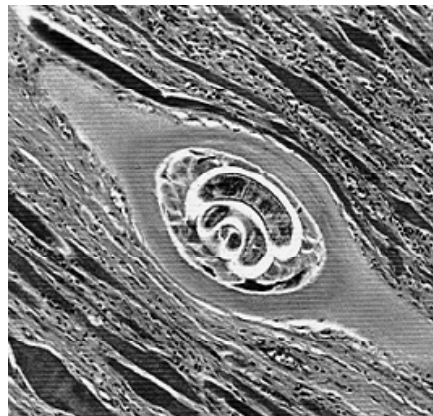
Carnea de porc trebuie preparată astfel încât să se atingă în interior 77° C. O alternativă este congelarea, în bucăți cu grosimea sub 15 cm, timp de 20 zile la -15° C.



- Trichineloză este o boală parazită, care, în țara noastră, la om, este produsă preponderent de *Trichinella spiralis*, prin consum de carne de porc insuficient preparată termic.

- Epidemiologic, apar mici focare familiale, prin consumul în comun a cărnii infestate.

- În 95% din cazuri, infestația este a- sau paucisimptomatică.



F 15.44. Larve de *Trichinella* încapsulate într-un mușchi striat
www.med-chem.com



În ce condiții termice trebuie preparat un grătar din carne de porc, despre care nu știm dacă a fost controlată veterinar, pentru a evita o eventuală infestare cu *Trichinella* sp. ?

(răspuns la pg.15.34)



(răspuns de la pg. 15.33.)

Carnea trebuie să atingă o temperatură internă de 76 °C suficient timp (i.e. până când sucul de carne devine clar, nu rozat sau sângeri!). La restaurantele "no name", cere un grătar "bine făcut" (în bucătăria internațională "well done"). Nu uita: afumarea, sărarea sau uscarea nu distrug parazitul din carne.

Alte zoonoze în lucrare:

antax, rabia, salmoneloze, SARS, gripa aviară, toxoplasmoza, pesta, tularemia, malaria, febre hemoragice, amebiaza, leishmaniaoza, schistosomiaza, febra Q, ornitoza ș.a.



Premiul pentru participanții la chatul de la pg 15.22.

(este verificată trichineloscopic !)

... și mâna de ajutor:

Frigul nu este o soluție: s-a raportat o epidemie prin consum de carne de urs păstrată la -18°C timp de 81 de zile, iar carnea de urs polar rămâne infestantă pentru șoarece și după 24 de luni de păstrare la aceeași temperatură (care oricum nu se poate obține în congelatoarele casnice). Afumarea, sărarea sau uscarea nu distrug parazitul din carne. Prepararea la căldură adecvată rămâne soluția cea mai sigură: expunere suficientă la > 77°C (punctul termic de distrugere a trichinelor).

-În formele manifeste comune, bolnavul este febril, prezintă inițial manifestări digestive, apoi dureri musculare difuze, edeme palpebrale și ale feței ("boala capetelor umflate"), erupții urticariene, hemoragii subconjunctivale, suferințe din partea diverselor organe ("boala cu 100 de fețe"). În faza de închistare, febra cedează, iar durerile și slăbiciunea musculară trec pe primul plan.

-Există forme cronice de trichineloză, cu durată de ani de zile, în care simptomatologia reapare ca urma a decalcifierii chisturilor și revărsării în circulație a unor compuși toxici.

-Hipereozinofilia este constant prezentă, începând cu a 10-a zi de la infestație și atingând valorile maxime (până la 90%) în a treia - a patra săptămână.

-Diagnosticul, în majoritatea cazurilor, se susține epidemiologic, clinic și cu date de laborator nespecifice; în cazurile problemă, evidențierea parazitului în țesutul muscular striat.

-Tratamentul în faza intestinală urmărește îndepărtarea parazitului din intestin (purgație, derivați de piperazină), iar în faza extradigestivă, se administrează mebendazol. În formele alege severe, în miocardită și afectarea SNC, se asociază corticoterapie.

-Profilaxia primară vizează controlul veterinar și prepararea termică adecvată a cărnii de porc.



evaluatează-te

1. Care dintre următoarele zoonoze sunt de regulă severe pentru om, unele inexorabil fatale: a). rabia b). boala ghearelor de pisică c). febrele hemoragice d). sindromul respirator Hantaviral e). encefalitele arbovirale.

2. Constituie un risc profesional pentru un silvicultor: a). rabia b). trichineloză c). borelioza Lyme d). teniaza e). encefalite arbovirale.

3. Bacilul cărbunos este sensibil la: a). penicilina G b). vancomicina c). ciprofloxacina d). aztreonam e). metronidazol.

4. Sugerează diagnosticul de antrax cutanat. a). leziunea cutanată acoperită de o crustă neagră b). edemul perilezional dureros, ferm la palpare, situat sub nivelul leziunii cutanate c). edemul perilezional gelatinos, nedureros, situat deasupra leziunii cutanate d). veziculele cu lichid hemoragic perilezional (în "coroană") e). tumefacțiile articulare.

5. În serviciul de gardă se prezintă un pacient cu multiple zgârieturi și mușcături la membrele superioare, produse de către o pisică. Ce boli ar putea să apară? Ce conduită terapeutică ai adopta?

6. Prietenii tăi plănuiesc o excursie cu cortul la munte, dar, în zona în care doresc să campeze, s-au semnalat cazuri de înțepături de căpușe, afecțiuni "alergice", și chiar o meningită. Doresc lămuriri suplimentare și sfaturi pentru evitarea contactului cu căpușele. Ce le spui?

7. Păsările pot transmite: a). psitacoza b). febre hemoragice arbovirale c). infecții cu *Mycobacterium avium* complex d). salmoneloze e). rabia

8. Cîinele poate fi la originea unor cazuri umane de:
a).rabie b). leptospiroză c). borelioză Lyme d). febră butonoasă
e). hepatită virală B

9. Pisica poate transmite : a). rabia b). psitacoza c).
toxoplasmoza d). boala ghearelor de pisică e). trichineloză

10. Referitor la speciile de *Brucella*, următoarele afirmații
sunt adevărate: a). se multiplică intracelular b). peretele celular
are similitudini cu endotoxina bacteriilor gram negativi c). nu rezistă
mult timp în mediul exterior d). cultivă ușor pe medii uzuale e).
pot fi utilizați ca armă biologică.

11 . Referitor la epidemiologia brucelozei, următoarele
afirmații sunt false: a). sursa de infecție este reprezentată de
animale b). transmiterea germenilor se face pe cale preponderent
aeriană c). grupe de risc: fermierii, zootehniștii, veterinarii d).
boala poate fi prevenită prin vaccinare e). în țara noastră boala
este endemo-epidemică.

12. Manifestări clinice întâlnite în bruceloză : a). febră
hectică b). febră undulantă c). transpirații profuze, nocturne d).
algii diverse e). candidoza orală.

13. Dintre următoarele reacții serologice, pot fi utile pentru
diagnosticul de bruceloză: a). reacția de aglutinare lentă Wright
b). reacția de aglutinare pe lamă Huddleson c). reacția Paul-
Bunnell-Hängănăuțiu d). reacția Vidal e). reacția Weil-Felix

14. Profilaxia brucelozei presupune : a). supra-veghearea
surselor animale de infecție b). control medical periodic al
personalului expus ocupațional c). măsuri de protecție a muncii
d). educație sanitară e). vaccinarea obligatorie a copiilor < 7 ani.

15. Sunt considerate zoonoze emergente și reemergente
în Europa: a). febra hemoragică Crimeea Congo b). leishmanioza
c). rabia d). encefalita de căpușe e). tularemia.

16. Referitor la leptospiroză, sunt adevărate afirmațiile:
a). leptospiroza este o zoonoză b). este caracterizată printr-o
mare contagiozitate interumană c). leptospirele se transmit
aerogen d). leptospiroza recunoaște un mecanism patogenetic de
tip toxic e). clinic se caracterizează prin febră, mialgii, afectare
hepatică, meningeală și renală.

17. Elemente clinico-paraclinice care pot fi întâlnite în
leptospiroză: a). icter colestatic b). icter hemolitic c). hiperemie
conjunctivală d). meningită cu LCR clar e). oligoanurie.

18. Modificări biologice în leptospiroză: a).leuco-
citoză cu neutrofilie b). bilirubinemie indirectă crescută c).
albuminurie, hematurie d). creșterea ureei și a creatininei e).
creșterea de 10 ori a enzimelor de citoliză.

19. Etiologic, leptospiroza se poate trata cu: a). penicilină
G b). ampicilină c). gentamicină d). vancomicină e). aciclovir

20. Profilaxia în leptospiroză include: a). internarea
obligatorie a contactilor b). chimioprofilaxia contactilor cu
doxiciclină c). deratizare d). vaccinarea animalelor domestice
e). clorinarea sistematică a bazinelor de înot.

21. În legătură cu epidemiologia trichinelozei sunt
adevărate afirmațiile: a). infestația se produce pe cale fecal-
orală b). se transmite prin ingerarea chisturilor parazitare c).
chisturile infestante sunt localizate în carnea de porc d). cele



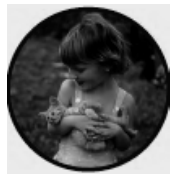
Weboteca zoonoze

-  Centers for Disease Control and
Prevention
www.cdc.gov
-  Emerging Infectious Diseases
Journal
www.cdc.gov/ncidod/EID
-  Organizația Mondială a Sănătății
www.who.int/zoonoses
-  Mediterranean Zoonoses Control
Programme
www.mzcp-zoonoses.gr/
-  Health Protection Agency, UK
www.hpa.org.uk
(rubrica zoonoze)
-  Ministère de la Sante et des
Solidarites, Franța
www.sante.gouv.fr
(rubrica zoonoze)
-  Institutul L. Pasteur, Paris
www.pasteur.fr



Asociază imaginea (riscul) cu
zoonoza cea mai frecventă

Consum de
carne de vânat



Îngrijirea pisicilor

Contact cu animale
sălbatic (iepuri)



Contact cu rozătoare

Cultivarea rickettsiilor în
laborator



Mușcătură de căpușă

Pescuitul în ape calde,
stătătoare



Excursii în zone
împădurite și de tufișuri

mai multe cazuri se înregistrează în lunile de iarnă e). se manifestă endemo-epidemic.

22. Care dintre următoarele date pot fi asociate cu diagnosticul de trichineloză a). febră înaltă b). mialgii c). erupții tegumentare veziculoase, pruriginoase d). edeme palpebrale e). splenomegalie gr. IV.

23. Semne și simptome ale trichinelozei în faza de diseminare: a). hipotermie b). diaree muco-pio-sanghinolentă c). edeme palpebrale d). tahicardie, dispnee, hipotensiune arterială e). erupții urticariene.

24. Semne și simptome în trichineloză în faza de închistare musculară: a). vărsături b). edeme palpebrale c). manifestări de insuficiență cardiacă d). mialgii e). febră înaltă.

25. În trichineloză se asociază cu un prognostic rezervat: a). leucocitoza b). eozinofilia de 40-80% c). număr normal sau scăzut de eozinofile d). T.A sistolică persistent sub 90 mmHg e). valori crescute ale CPK.

26. Pot fi utile în tratamentul trichinelozei: a). thiabendazol b). mebendazol c). albendazol d). metro-nidazol e). clorochina.

27. Care dintre următoarele boli pot fi transmise prin consumul de lapte nepasteurizat: a). salmoneloze b). trichineloză c). toxoplasmoza d). febră Q e). tuberculoza.

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Bioterorism, arme biologice, boli infectioase

16



La sfârșitul cursului, absolventul trebuie:

- să poată descrie fenomenul bioterorist (BT) și implicațiile sale în lumea contemporană și în sănătate;
- să cunoască particularitățile epidemiologice ale fenomenului BT;
- să poată diagnostica un atac cu arme biologice;
- să cunoască rolul medicului din rețeaua primară în prevenirea unui atac BT;
- să caracterizeze principalii agenți biologici utilizabili și particularitățile clinico-evolutive, terapeutice și profilactice ale bolilor produse de aceștia ca urmare a BT.

Definiția bioterorismului

Folosirea premeditată sau amenințarea cu folosirea a unor microorganismе sau toxine produse de acestea, a toxinelor vegetale sau a bioregulatorilor cu scopul de a provoca decese sau îmbolnăviri la oameni, animale sau plante, în intenția de a crea/amplifica frica și panica sau pentru intimidarea guvernelor, populației, a unui grup specific sau individ în vederea atingerii unor scopuri politice, economice, ideologice, religioase sau interese personale.

Istoric

Posibilitatea de a produce victime și pagube considerabile în rândul inamicilor prin folosirea unor mijloace care pot provoca boli severe sau fatale a fost descoperită și folosită încă din antichitate. Obiecte și îmbrăcăminte contaminate, cadavre, carcase și alte mijloace de transmitere a unor boli infectioase au fost folosite cu ingeniozitate (malefică) pentru apropierea victoriei (ex. aruncarea cadavrelor contaminate peste ziduri în interiorul cetății, contaminarea surselor de apă potabilă). Astfel, vechii greci contaminau fântânile cu cadavre, englezii, în sec. XVIII, au răspândit variola printre indienii nativi folosind pățuri contaminate, iar în al II-lea Război Mondial, japonezii au trimis alimente contaminate cu antrax, ciumă și holeră în 11 orașe chineze. La sfârșitul sec. XX, în Japonia, au existat tentative de folosire a toxinei botulinice în scop terorist; în America s-au înregistrat atentate cu *Salmonella* sp. și cu antrax.

Prima atestare a folosirii intenționate a efectelor unor produse biologice se referă la otrăvirea fântânilor cu ergot de seară de către asirieni, în secolul al VI-lea î.Cr.

În 1346, în timpul asediului localității Caffa (astăzi Feodosia, Ucraina), trupele tătare catapultau cadavre peste zidurile cetății reușind astfel să declanșeze o epidemie de ciumă, care le-a facilitat victoria. Unii istorici



F 16.1. Amenințarea armelor biologice este o realitate deloc neglijabilă a lumii contemporane

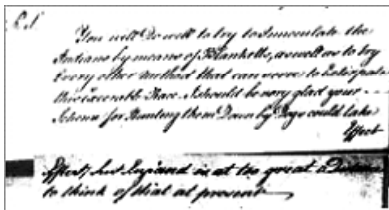


File de istorie (de tristă amintire)



F 16.2. Lordul Jeffrey Amherst, comandantul armatelor engleze din America de Nord în războiul "franco-indian" (1754-1763), se pare că ar fi încurajat răspândirea deliberată a variolei în rândul indienilor nativi (aliații francezilor).

În jurnalul unui contemporan se consemnează: "le-am dat (indienilor, n.n.) două pături și o batistă provenind din spitalul de variolă. Sper să-și facă efectul scontat".



F16.3. Facsimil din jurnalul lordului Amherst

leagă acest incident de izbucnirea celei mai mari epidemii de ciumă pe continentul european, care s-a soldat cu peste 15 milioane de victime, răspândită de marinarii genovezi și supraviețuitorii de la Caffa.

De cealaltă parte a oceanului Atlantic, în secolul al XV-lea, Pizzaro s-a folosit de haine contaminate cu virus variolic în scopul nimicirii indienilor sud-americani.

În conflictul franco-indian (1754-1763), armata britanică, condusă de generalul Sir Jeffery Amherst, a oferit indienilor loiali francezilor, rezidenți ai fortului Carillon (Ticonderoga, New York), pături contaminate cu virusul variolic. Epidemia a decimat indienii și a fost la originea altor epidemii de variolă timp de peste două secole.

În secolul XX, pionieratul dezvoltării științifice a armelor biologice aparține Japoniei și Marii Britanii, ambele țări având programe organizate încă din 1932, respectiv 1934. În 1937, Japonia înființează o unitate specială („Unitatea 731”) la sud de Harbin, în Manciuria, echipată cu laboratoare sofisticate. Unitatea și-a desfășurat activitatea până în 1945 când s-a dispus arderea din temelii a complexului. Până atunci însă, în incinta Unității 731, s-au efectuat peste 1000 de autopsii, majoritatea asupra persoanelor expuse deliberat la aerosoli de antrax.

Nu există dovezi referitoare la folosirea armelor biologice pe scară largă în timpul celui de-al doilea Război Mondial.

În perioada războiului rece, URSS și SUA s-au aflat într-o competiție acerbă pentru dezvoltarea armelor biologice. În anul 1969 însă, Statele Unite a renunțat unilateral la aceste programe, până în anul 1972 toate stocurile de agenți biologice fiind complet distruse. Acest gest a catalizat comunitatea internațională să sprijine Convenția Armelor Biologice (BWC-Biological Weapon Convention), semnată de 118 țări, printre care și URSS.

Un incident major a avut loc în aprilie 1979 în orașul sovietic Sverdlovsk, unde s-a raportat apariția mai multor cazuri de antrax inhalator la personalul bazei militare de aici și în rândul localnicilor din vecinătate. Oficial, cauza declarată a epidemiei a fost consumul ilegal de carne provenind de la bovine bolnave. Numărul victimelor a fost estimat neoficial între 200 și 1000. Ulterior, în 1992, autoritățile ruse au recunoscut existența unui accident de lucru într-un laborator destinat producerii de arme biologice, în care au fost implicați aerosoli de antrax.

În 1984, orașul american The Dalles, Oregon, a fost teatrul unei epidemii provocată intenționat, în cotext electoral, de către membrii sectei Rajneeshparum, care au contaminat cu culturi de *Salmonella enteritidis* salatele servite în două restaurante. În urma acestui incident s-au îmbolnăvit peste 750 de persoane.

Atentatele din metrourul din Tokio (martie 1995) și investigațiile ulterioare asupra sectei Aum au scos la iveală faptul că membrii acesteia posedau cantități mari de culturi de antrax și *Clostridium botulinum* și că avuseseră loc câteva atentate nereușite.

Atentatele cu spori de antrax din toamna anului 2001 din Statele Unite, în care câteva scrisori cu spori de antrax au reușit să sufocă prin efecte, mai degrabă psihologice, sistemul sanitar american, au reprezentat un moment de cotitură în abordarea amenințărilor cu arme biologice, folosirea acestora și bioterorismul devenind o problemă globală de maxim interes pentru sănătatea publică.

Bioterorismul modern se caracterizează prin:

- Violență nediscriminatorie urmărind producerea unui

număr cât mai mare de victime

- A încetat să mai fie o tactică politică de aducere a adversarului la masa negocierilor, urmărind prioritar impunerea propriilor deziderate prin amenințare, forță și teroare.

Agenți biologici folosiți ca arme biologice

Teoretic, pot fi considerate arme biologice orice agenți microbieni sau toxine care sunt folosite în mod deliberat pentru a produce îmbolnăviri la om, animale sau plante.

Practic însă, datorită caracteristicilor intrinseci, doar un număr mic de agenți infecțioși prezintă un interes deosebit. Agenții cu cea mai mare importanță sunt grupați în clasificarea CDC/Atlanta în trei categorii (Biological Diseases Agents/Listing Center for Disease Central, Atlanta, SUA, *Lancet*, 2000, 356, 1179, T16.1).

Categoria A include agenții etiologici cei mai periculoși datorită următoarelor calități:

- pot fi ușor de diseminat sau transmite interuman;
- produc morbi-mortalitate înaltă cu un impact major în sănătatea publică;
- generează panică și perturbări sociale;
- necesită o atitudine specială din partea sistemului de sănătate publică.

Bolile produse prin diseminarea agenților biologici din grupul A sunt antraxul, variola, pesta, botulismul, tularemia, febrele virale hemoragice (Ebola, Marburg, Lassa, Junin)

Categoria B include agenți etiologici caracterizați prin:

- morbiditate moderată și mortalitate redusă;
- sunt mai dificil de diseminat și în general nu se transmit interuman;
- nu pun probleme deosebite în perspectiva acțiunilor necesare pregătirii sistemului de sănătate publică;
- cu excepția holerei, nu prezintă o percepție publică deosebită.

Sunt incluși aici agenții etiologici ai encefalomielitei venezuelene, encefalomielitelor ecvine de est și de vest, febrei Q, brucelezei, morvei, psitacozei, precum și unii microbi cu transmitere hidrică și alimentară: *Salmonella* sp, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli* O157-H7, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum* și unele toxine microbiene: epsilon toxina (*Clostridium perfringens*), enterotoxina B (*S. aureus*),

Categoria C grupează agenți patogeni care nu prezintă, în prezent, un risc considerabil pentru atacuri bioteroriste, dar pot deveni în viitor, pe măsura îmbogățirii performanțelor științifice, amenințări serioase: hantavirusurile, virusurile febrei hemoragice de căpușe, virusurile encefalitice de căpușe, virusul febrei galbene, *Mycobacterium tuberculosis* multirezistent.

Agenții biologici modificați genetic sau recombinanți au fost luați în considerare, dar nu au fost incluși în această listă

Tipuri de agresori...

- State agresoare
- Grupuri sponsorizate de state
- Insurgenți rebeli
- Grupuri religioase – culturi apocaliptice
- Teroriști nealiniați
- Grupuri dizidente
- Agresori izolați, inclusiv psihopați

... și motivațiile lor

- Protest legat de avorturi
- Protest pentru animalele în pericol
- Protest față de guvern în general
- Răspuns/răzbunare la o agresiune reală sau presupusă
- Probleme de naționalism/separatism
- Vizarea precisă a unei companii sau organizații
- Forțarea rezolvării unei cerințe specifice
- Împlinirea profeției apocaliptice
- Dimensionarea controlului politic asupra comunității
- Eco-terorism
- Asasinat
- Necunoscut

(Jonathan B. Tucker - Historical Trends Related to Bioterrorism: An Empirical Analysis *Emerg Inf Dis J*, 1999, 5, 4, 498-505

- studiu a 110 agresiuni și atentate teroriste de diverse tipuri)



De-Agressor
(Museul Kranenburgh)

Jaap Mooy, artist plastic olandez
(1915-1987)

datorită incapacității de a stabili natura acestora, și deci a activităților și metodelor specifice necesare în abordarea medicală și de sănătate publică.

T 16.1. Clasificarea agenților biologici folosiți ca arme biologice

Boala	Agentul infecțios	Impactul în sănătatea comunitară		Potențial de diseminare		Percepția publică	Pregătire specială	Ctg CDC
		Boală	Letalitate	D- P	P- P			
Variola	Variola major	+	++	+	+++	+++	+++	A
Antrax	<i>Bacillus anthracis</i>	++	+++	+++	0	+++	+++	A
Pesta	<i>Yersinia pestis</i>	++	+++	++	++	++	+++	A
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i> (toxina botulinică)	++	+++	++	0	++	+++	A
Tularemia	<i>Francisella tularensis</i>	++	++	++	0	+	+++	A
Febrele virale hemoragice	Filoviruses și Arenaviruses (<i>Ebola</i> , <i>Lassa</i> , etc.)	++	+++	+	+	+++	++	A
Encefalitele virale	Encefalita de Venezuela, etc	++	+	+	0	++	++	B
Febra Q	<i>Coxiella burnetii</i>	+	+	++	+	++	++	B
Bruceleza	<i>Brucella spp.</i>	+	+	++	0	+	++	B
Morva	<i>Burkholderia mallei</i>	++	+++	++	0	0	++	B
Meliidoza	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	+	+	++	0	0	++	B
Psittacoza	<i>Chlamydia psittaci</i>	+	+	++	0	0	+	B
Sindroame toxice	<i>Ricin</i> , <i>SEB</i>	++	++	++	0	0	+	B
Febra tifoidă	<i>Rickettsia prowazekii</i>	+	+	++	0	0	+	B
Holera	<i>Vibrio cholerae</i>	+	+	++	+/-	+++	+	B
Shigelloza	<i>Shigella spp.</i>	+	+	++	+	+	+	B

SEB - Enterotoxina B stafilococică D-P = Potențial de producere și diseminare în cantități care pot afecta populația P-P = transmitere de la persoană la persoană

Indicatorii unui atac bioterorist

Suspiciunea inițială de atac cu agenți biologici pleacă de la apariția într-un areal limitat a unui număr mare și inexplicabil de îmbolnăviri și decese.

Deosebirea dintre o manifestare epidemiologică naturală și cea produsă prin bioagenți poate fi dificilă.

Atrage atenția însă numărul mare de îmbolnăviri similare la tineri și la persoane anterior sănătoase.

În majoritatea izbucnirilor induse artificial, dinamica epidemiei, spre deosebire de cea apărută în condiții naturale, este mai accelerată, cu vârful în câteva ore sau zile. Pot apărea de asemenea epidemii simultane sau consecutive de diferite boli.

Afectarea populației expuse este mai mare în general decât în circumstanțele unei epidemii naturale (rată de atac mare). În cazul transmiterii aeriene pot exista diferențe

semnificative între rata de atac a persoanelor expuse în spații deschise și a celor care își desfășoară activitatea în spații închise prevăzute cu sisteme de filtrare a aerului (rată de atac mai mică). Însă, rate de atac mai mari pot apărea la cei ce lucrează tocmai în asemenea clădiri, sau la etaje diferite ale aceleiași clădiri, dacă atacul a vizat un anumit obiectiv.

Perioada optimă pentru un atac cu arme biologice este în timpul nopții sau dimineața devreme când inactivarea produsă de radiațiile ultraviolete solare este minimă.

Prevalența neobișnuită a afectării unui aparat sau sistem al organismului (ex. respirator) rar implicat în contextul transmiterii naturale sugerează un posibil atac cu agenți biologici (ex. antrax pulmonar vs. antrax cutanat, pesta pneumonică vs. pesta bubonică, afectare pulmonară primară vs. afectare enterică a enterotoxinei stafilococice).

Elemente neobișnuite, cum ar fi o boală rar întâlnită într-o anumită arie geografică (ex. unele febre hemoragice în Europa) sau o boală transmisă natural printr-un vector care nu este în mod normal prezent în aceea zonă geografică sau o boală într-un context epidemiologic neverosimil, când parametrii de mediu nu conduc la concluzia unei transmiteri naturale, pot sugera un atac bioterorist.

Un alt element de suspiciune îl constituie creșterea numărului de îmbolnăviri sau decese la animale, cel mai adesea la specii diferite, ca și afectarea plantațiilor și culturilor agricole.

În general, simptomatologia indusă de un agent infecțios folosit ca armă biologică este mai precoce, mai severă și rezistentă la tratament. Debutul tabloului clinic în primele 72-48h după atac sugerează o agresiune cu microorganisme, iar un interval mai scurt, un atac cu toxine microbiene. În general, perioada de incubație este de așteptat să fie mai scurtă decât în contextul natural. De asemenea, tabloul clinic poate fi nespecific sau atipic.

Microorganisme rare, variante ale microorganismelor comune sau cu fenotipuri de rezistență antimicrobiană deosebite față de cele circulante sunt indicii utile în diferențierea unei manifestări induse de cea naturală.

Detectarea rapidă și definitivă este esențială din punct de vedere medical, tactic și politic.

Principalele dificultăți în identificare sunt elementele clinice precoce ce pot fi nespecifice sau atipice, personalul medical insuficient pregătit și/sau alertat în problema bioterorismului și intervalul de timp dintre inițierea atacului și aprecierea extinderii efectelor acestuia sau a expunerii, care poate fi considerabil.

Tipuri de atac terorist

Atacul bioterorist poate fi deschis sau acoperit (ascuns, mascat).

Atacul deschis este caracterizat de evidența, imediat după producere, a efectelor, exemplul tipic fiind atentatele cu bombă sau terorismul chimic. În cazul bioagenților, acest tip este



Diseminarea deliberată a agenților biologici

↳ Vești bune...

- ◆ Este dificil de introdus numărul critic de microorganisme într-o masă largă de populație pentru a produce o epidemie
- ◆ Sistemele de dispersie pentru expuneri de masă sunt prea sofisticate
- ◆ Unele microorganisme sunt atât de virulente încât expun și utilizatorii
- ◆ Există posibilități terapeutice eficiente dacă sunt aplicate timpuriu
- ◆ Există echipamente de protecție respiratorie eficiente



↳ Vești rele...

- ◆ Nu putem anticipa când, unde și cu ce se va lovi
- ◆ Lipsa proprietăților de alarmă a bioagenților face să apară îmbolnăviri înainte de a ști că a avut loc un atac biologic
- ◆ Echipamentele de protecție respiratorie sunt eficiente numai dacă sunt folosite anterior expunerii, ceea ce în general nu se întâmplă



T16. 2. Estimări OMS: numărul de decese și îmbolnăviri prin deversarea a 50 de kg de agent biologic, de-a lungul unei linii de 2 km pe direcția vântului, asupra unei zone cu 500 000 locuitori

Bioagent	Disemi- nare prin vânt (km)	Decese	Îmbol- năviri
<i>B. anthracis</i>	> 20	95 000	125 000
<i>F. tularensis</i>	> 20	30 000	125 000
<i>R. prowazekii</i>	5	19 000	85 000
<i>Brucella</i> sp	10	500	125 000
VFVR	1	400	35 000

VFVR - virusul febrei din Valea Rift



F16. 4. Pentru depistarea rapidă în cazul unui atac bioterorist s-au pus la punct sisteme de detectare automată a agenților chimici și biologici - Autonomous detection system (ADS).

mai rar, dar unele toxine ar putea produce efecte foarte aproape de momentul 0 al atacului.

Atacul acoperit este caracteristic terorismului biologic: diseminarea unui agent biologic într-un loc public nu are un impact imediat datorită intervalului dintre expunere și debutul bolii (i.e. perioada de incubație).

Elemente indicatoare pentru un atac terorist

- apariția simultană a unui număr mare de cazuri cu manifestări clinice asemănătoare;
- boli severe, în special printre tineri și persoane anterior sănătoase;
- predominența simptomatologiei respiratorii (dacă aceasta a fost calea de atac);
- microorganism (e) neobișnuit(e) (nonendemic);
- fenotipuri particulare de rezistență la antibiotice;
- prezentare clinică atipică a bolii;
- model epidemiologic neobișnuit al bolii (aglomerare geografică a cazurilor);
- informații de la serviciile speciale (descoperirea echipamentelor de diseminare);
- rapoarte privind afectarea animalelor sau plantelor.

Diagnosticul diferențial al atacului bioterorist se face cu o izbucnire epidemică naturală într-o zonă endemică, o epidemie spontană a unei boli rare sau necunoscute, un accident de laborator microbiologic sau un atac cu arme chimice.

Răspunsul la atacul bioterorist

Detectarea și limitarea extinderii bolii după un atac deliberat cu agenți biologici presupune în principal câteva etape:

1. *Recunoașterea și diagnosticarea cazurilor inițiale* (medicii pot identifica pacienți cu boli infecțioase neobișnuite sau cu sindroame cu etiologie necunoscută; laboratoarele clinice pot apoi încerca să identifice agentul patogen din sângele, urina sau din alte produse biologice și patologice ale bolnavilor).

2. *Anunțarea autorităților* (sanitare, administrative, protecția civilă, servicii speciale ș.a.) în legătură cu evenimentul sau cu existența unor modele epidemiologice particulare ale unei boli (ex. aglomerare de pacienți cu aceeași simptomatologie în discordanță cu modelul epidemiologic natural local, caz/suspiciune de boală infecțioasă neobișnuită în arealul respectiv etc.).

3. *Analiza epidemiologică a datelor primare de supraveghere* - în vederea identificării sursei, căilor de transmitere, extinderea expunerii; elaborarea recomandărilor de măsuri pentru limitarea extinderii (ex. vaccinarea, antibioticoprofilaxia, decontaminare etc.).

4. *Asigurarea îngrijirii bolnavilor și aplicarea măsurilor de sănătate publică* - izolarea bolnavilor și suspecților în spitale pentru tratament, supravegherea contactilor,

instituirea măsurilor postexpunere.

Rolul medicului din rețeaua primară în prevenirea și combaterea unui atac bioterorist

1. Menținerea unui index de suspiciune ridicat:

- la persoane anterior sănătoase, unele asocieri de simptome sunt foarte sugestive pentru un potențial agent biologic, mai ales când există o aglomerare de cazuri sau manifestările clinice sunt neobișnuite (ex. hemoptizii febrile - pesta; lărgirea umbrei mediastinale la examenul radiologic - antrax pulmonar ș.a.).

2. Asigurarea propriei protecții și a pacienților

- utilizarea echipamentelor individuale de protecție adecvate; asigurarea profilaxiei: vaccinuri, dacă sunt disponibile, sau antibioticoprofilaxie dacă riscul este cunoscut.

3. Evaluarea minuțioasă a pacientului

a). Anamneză atentă, insistentă urmărind: existența altor bolnavi, a unor evenimente neobișnuite sau a unor surse alimentare necontrolate sau alți factori de mediu, expunerea la vectori, călătoriile efectuate, imunizările primite ș.a.

b). Examen fizic cu atenție centrată pe sistemul nervos, tegumente, statusul hematologic și vascular.

4. Aplicarea măsurilor de decontaminare

- utilizarea apei, săpunului, șampoanelor obișnuite este eficientă în majoritatea atacurilor biologice; hainele contaminate biologic se spală cu apă, săpun și hipoclorit.

5. Demersuri pentru stabilirea diagnosticului

- gândire clinică și epidemiologică, și întotdeauna recoltarea și trimiterea la laborator a probelor biologice adecvate pentru identificarea agentului etiologic.

6. Asigurarea promptă a funcțiilor vitale

-eliberarea căilor aeriene, susținerea respirației, circulației etc.

7. Aplicarea măsurilor de control a infecției

- utilizarea halatelor, măștilor, mănușilor, spălătul corect al mâinilor sunt în general suficiente; măsuri de izolare adecvate: standard (pentru toți bolnavii/suspecții/expușii), de contact (febre virale hemoragice), față de transmiterea prin picături septice (pesta și tularemia respiratorii) sau aerogenă (variola).

8. Anunțarea autorităților sanitare și civile

- telefonic și în scris.

9. Participarea la investigațiile epidemiologice

- alături de specialiștii în epidemiologie și sănătate publică.

10. Informarea specifică și educația populației din arealul de activitate.

Boli infecțioase asociate bioterorismului

Antraxul de inhalație (pulmonar)

Antraxul (cărbunele) este o zoonoză determinată de *Bacillus anthracis*, transmis accidental la om de la animale (îndeosebi ierbivore) și se prezintă clinic sub două forme principale: cărbunele **extern** (cutanat) și cărbunele **intern** -

F 16. 5. - 7. Echipamente de protecție antimicrobiană



Londra, Marea Ciumă din 1665

“Doctorul ciumă” purta un echipament compus din: mască pentru protecția feței, lentile de cristal pentru protejarea ochilor, cioc din carton înfundat cu diverse plante pentru purificarea aerului inspirat, baston din lemn pentru alungarea bolnavilor care s-ar fi apropiat prea mult, mănuși de piele, pelerină cerată la exterior și cizme înalte.



Washington, SUA, 2001



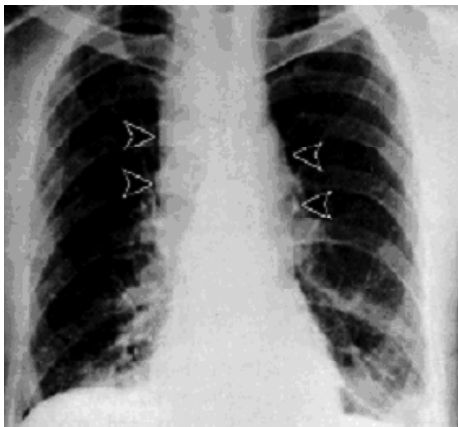
F16.8. Spori de antrax (ME, CDC)

"Este mortal. Este unul dintre puținii microbi care formează spori, care sunt viguroși și rezistenți la stressul ambiental"

Ramond Zillnskas, Senior scientist, Monterey Institute of International studies



Ce alți microbi formatori de spori cunoști și cu ce boli se asociază?



F16.9. Lărgirea umbrei mediastinale într-un caz de antrax (CDC)

pulmonar, digestiv, meningial. (v. capitolul 15).

În bioterorism, diseminarea deliberată a sporilor de antrax se face sub formă de aerosoli, iar manifestarea clinică este *antraxul de inhalație* (pulmonar).

B anthracis este un bacil aerob, gram-pozitiv, imobil, sporulat.

Sporii inhalați în urma atacului terorist ajung în tractul respirator inferior unde sunt fagocitați de macrofage și transportați în ganglionii limfatici hilari și mediastinali. La acest nivel germinează, formele vegetative produc toxina și apare *mediastinita necrozantă hemoragică*.

Clinica și evoluția

Incubație: 1-7 zile, posibil până la 6-8 săptămâni.

Perioada prodromală: febră, mialgii, tuse, oboseală, disconfort toracic, care persistă 2-3 zile.

Perioada de stare - după o scurtă perioadă de ameliorare, se instalează insuficiența respiratorie, cu dispnee, stridor, cianoză, intensificarea durerilor toracice. Poate apărea edemul toracal și al gâtului.

Radiografia toracică arată de obicei lărgirea caracteristică a mediastinului (*mediastinita necrozantă hemoragică*) cu sau fără revărsat pleural (hemoragic) ; pneumonia nu a fost găsită constant la pacienții cu antrax inhalator.

Meningita hemoragică este prezentă la mai mult de jumătate din cazuri.

Evoluția este rapid progresivă spre șoc și decesul survine de obicei în 24-36 de ore.

Mortalitatea în absența tratamentului adecvat este de aproape 100%.

Diagnostic

Elemente epidemiologice sugestive pentru un atac terorist cu antrax:

- mai mult de un caz confirmat de antrax inhalatoional,
- mai mult de un caz confirmat de antrax cutanat apărut la persoane care nu au contact de rutină cu animale sau produsele acestora,

- mai mult de 2 cazuri suspecte de antrax legate temporo-spațial, în special asocierea geografică cu un anumit model de circulație a vântului.

Clinic - insuficiență respiratorie instalată rapid însoțită de lărgirea mediastinului la examenul radiologic.

Diagnostic etiologic: frotiu din sângele periferic colorat gram; hemoculturi. Toxemia poate fi detectată prin teste ELISA începând din ziua a 2-a sau a 3-a. PCR pe culturile din secrețiile nasale este util pentru un diagnostic rapid (în primele 24 de ore).

Diagnostic diferențial: infecții virale (gripa, VSR, adenovirusuri), pneumonii bacteriene (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, febra Q), anevrism disecant de aortă ș.a.

Tratament

a) etiologic: penicilină (2 MU la 2 ore) eventual asociată

cu streptomicină. În cazul în care fenotipul de sensibilitate nu este cunoscut: ciprofloxacină (400 mg iv la 8-12 ore). Durata tratamentului: în cazul administrării de vaccin, 30 zile, altfel - 60 de zile.

b) Tratament de susținere: combaterea șocului, susținerea funcțiilor vitale.

Profilaxia

Transmiterea interumană a antraxului respirator nu a fost dovedită până în prezent.

Profilaxia nespecifică

Tradițional, profilaxia antraxului respirator vizează persoanele cu risc ocupațional (evitarea inhalării prafului care rezultă la prelucrarea materiilor prime animaliere și utilizarea de mijloace de protecție individuale, în condiții de igienizare cotidiană), dar atentatele din SUA au dovedit extinderea spectrului ocupațiilor considerate la risc în cazul utilizării intenționate a sporilor de antrax (ex. lucrătorii din serviciile de poștă).

În spitale se practică decontaminare cu substanțe clorigene, precum și măsurile obișnuite de izolare a bolnavilor și de protecție a personalului de îngrijire.

Profilaxia post-expunere

Administrarea de antibiotice începând cu prima zi de la expunere la o doză letală de aerosoli cu spori de antrax poate furniza o protecție bună.

Sunt eficiente: ciprofloxacina, doxicilina și penicilina

Rezultate optime și efecte adverse limitate se obțin prin asocierea antibioprolaxiei (ciprofloxacină), timp de 60 de zile, cu imunizarea activă.

Profilaxia specifică

Vaccinarea este recomandată persoanelor la risc: muncitori expuși la produse animale posibil contaminate importate din țări în care antraxul la animale rămâne necontrolabil; persoane în contact direct cu animale potențial infectate, personalul de laboratoare.

Altă categorie eligibilă pentru vaccinare o reprezintă militarii.

Variola

Variola a fost declarată oficial eradicată la nivel mondial în anul 1980, fiind prima și singura boală eradicată până azi printr-un amplu proces de vaccinare în masă.

Din 1983, în lume există oficial numai două depozite de virus, aprobate și inspectate regulat de OMS (CDC, Atlanta/SUA și Laboratoarele Vector, Novosibirsk/ Rusia).

Etiologie/epidemiologie

Virusul variolic aparține familiei *Poxviridae*. Este extrem de rezistent în mediul extern (poate rămâne viabil până la un an în praf și îmbrăcăminte), dar este distrus la +60° C sau prin fierbere/autoclavare.

Virusul se transmite de la persoană la persoană în primul



F16.10. În SUA, cele 5 scrisori cu spori de antrax au produs, prin amploarea fenomenelor declanșate, costuri de peste 1 miliard de dolari, 22 de persoane au fost contaminate din care 5 au decedat.

Annas, G.J. - Bioterrorism, Public Health, and Civil Liberties
N Eng J Med, 2002, 34, 1337-42

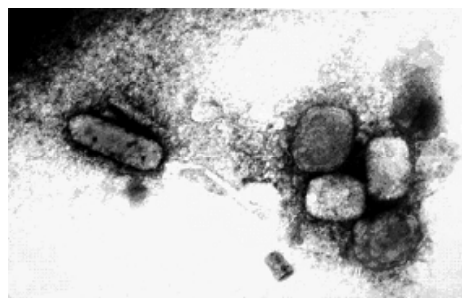


FBI dixit

Elemente de suspiciune privind utilizarea unor scrisori sau pachete într-o acțiune teroristă

- lipsa adresei expeditorului
- timbrare excesivă, posibil într-o altă țară
- greșeli de ortografiere
- greșeli privind adresantul
- scris/tipărit deformat
- rigiditate sau bombare
- pete uleioase sau cristalizări pe înveliș
- exces de benzi adezive sau sfoară

(FBI Advisory, www.fbi.gov/)



F16.11. Virusul variolic, un virus "mare" (ME, col. negativă, CDC)



File de istorie

- 10 000 î. Hr. Primele izbucniri epidemice de variolă apar în Valea Nilului și în Mesopotamia
- 3000 î. Hr. Epidemii consemnate în China și India
- 1157 î. Hr. Faraonul Ramses V moare subit. Mumia păstrează urmele pustulelor caracteristice variolei
- 490 î. Hr. Variola pare la Atena
- 700 -1000 Variola se extinde în Europa și în Africa
- 910 Medicul persan Al-Razi publică prima lucrare completă despre variolă ("Tratat despre variolă și rujeolă")
- 1518 Prima izbucnire epidemică de variolă în Lumea Nouă, adusă de marinarii spanioli
- 1520 Unul dintre marinarii conchistadorului Hernán Cortés declanșează epidemia în Imperiul Aztec; o treime din populația băștinașă este omorâtă.



- Sec XVII 400 000 de europeni, de toate condițiile decedeză prin variolă.
- 1754-1763 În conflictul "franco-indian" arma britanică folosește deliberat v. variolic împotriva localnicilor
- 1796 Edward Jenner administrează unui băiat vaccinul antivariolic (bazat pe virusul vaccinal inoculat cutanat la vite) - F16.12.-14.
- 1967 **OMS lansează programul mondial pentru eradicarea variolei**, care a produs în acest an peste 2 milioane de decese
- 1977 Ultimul caz natural de variolă (Somalia)
- 1978 Caz fatal de variolă în Anglia, prin accident de laborator
- 1979 **OMS declară eradicarea variolei la nivel mondial**
- 1980 Distrugerea depozitelor de virus variolic la nivel mondial
- 2001 După atacul terorist de la World Trade Center din New York City și **cazurile sporadice de antrax provocate intenționat**, se accentuează temerile că v. variolic ar putea fi folosit ca armă biologică

rând prin particule septice sau aerosoli din orofaringele persoanelor infectate. Nu sunt cunoscute rezervoare animale sau vectori.

Transmiterea prin modul *direct* predomină față de cel *indirect*, în care virusul vehiculat de la distanță ajunge la aceeași poartă de intrare prin variate căi (ex. lenjerie, obiecte intens contaminate, profesional – generare de aerosoli în laborator).

Contactul strâns s-a dovedit eficient în transmitere; studii anterioare eradicării arată că, în cazul contactelor familiari, cca 30% din persoanele receptive se infectează de la un bolnav. În cazul unui atac bioterorist rata de transmitere poate fi mai mare.

Contagiozitatea este maximă în primele 7-10 zile de la debutul rashului. După apariția crustelor, contagiozitatea scade rapid. Deși crustele conțin virus viabil, studiile epidemiologice și de laborator au dovedit că nu sunt foarte contagioase, probabil datorită faptului că virionii se află incluși într-o matrice de fibrină.

În practică, pacientul trebuie însă considerat contagios până la căderea totală a crustelor.

Multe persoane expuse răspândesc virusul fără să prezinte manifestări clinice.

Clinică și evoluție

Variola majoră

După o *incubație* de 10-12 zile, boala *debutează brutal*, cu febră mare, frison, cefalee, mialgii, rahialgii și stare toxică.

Perioada preeruptivă durează 2-3 zile, fiind însoțită de un rash preeruptiv, congestiv sau hemoragic.

Perioada eruptivă, marcată de febră mare, este caracterizată de apariția unor elemente eruptive, inițial sub formă de macule, care a doua zi se transformă în papule de culoare roșie închisă, dure, și apoi în vezicule, multiloculare, inclavate profund în derm, ca o „perlă de sticlă”. Ulterior, în decurs de câteva zile, are loc pustulizarea veziculelor. După 8-10 zile, elementele se uscă și apar cruste galbene, care se desprind greu, în decurs de săptămâni, lăsând în loc cicatrice indelebile. *Toate elementele trec concomitent prin aceste etape.*

Erupția apare într-un singur val, inițial la față, mucoasa bucală, fața dorsală a mâinii, cu generalizare în decurs de 2-3 zile. Erupția predomină la față și extremități. De obicei, axila este liberă.

Mortalitate: 3% la persoanele vaccinate, respectiv 30% la cele nevaccinate.

Alte forme clinice sunt: variola hemoragică (cea mai virulentă formă, cu hemoragii cutaneo-mucoase și toxemie intensă), variola modificată sau ușoară (mai ales la vaccinați), variola plată (leziuni cutanate extinse, confluențe), variola *sine eruptione*.

Variola minoră este produsă de tulpini mai puțin virulente, severitatea și rata mortalității (<1%) sunt mai reduse.

Diagnosticul variolei se sprijină pe: *elemente epidemiologice* sugestive pentru un atac terorist; *elemente*

clinice: boală cu debut acut cu febră >38°C, persistentă, urmat de erupție caracterizată prin vezicule sau pustule ferme, în același stadiu de dezvoltare, fără o altă cauză aparentă și cu distribuție centrifugă.

Diagnosticul de laborator se face prin:

- evidențierea virusului (examenul direct pe frotiu din raclatul de vezicule - corpii Guarnieri, examen la microscopul electronic);

- izolarea virusului din vezicule sau sânge pe oul embrionat ;

- evidențierea antigenului din produsele cutanate (test de precipitare în mediu gelifiat, reacția de fixare a complementului, imunofluorescență);

-evidențierea răspunsului în anticorpi prin teste serologice (RFC, IHA, RN).

Diagnostic diferențial: exanteme veziculare, cum sunt varicela (v. T 16.2.), eritemul multiform bulos sau dermatitele alergice de contact ș.a.

Fiecare caz confirmat trebuie considerat o urgență internațională și raportat imediat, verbal și în scris, autorităților de sănătate publică.

Tratament

Bolnavii se izolează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase în condiții stricte.

Se aplică măsuri severe de igienă individuală și a ambiantului.

Tratament etiologic: mai multe antivirale (cidofovir, adefovir, didivoxil ș.a.) sunt în curs de investigare; Cidofovirul a demonstrat o eficiență semnificativă atât *in vitro*, cât și *in vivo* la animalele de experiență

Tratamentul simptomatic, patogenetic și de susținere reprezintă baza îngrijirilor medicale.

Vor fi instituite și respectate măsurile de prevenire a transmiterii prin picături septice și respiratorie timp de minim 17 zile pentru **toate** persoanele aflate în contact cu un caz index, mai ales cele nevaccinate.

Profilaxie

Vaccinarea

Vaccinarea cu produsul clasic este eficientă. Administrarea vaccinului după expunere, în condițiile unui atac biologic cu variolă sau al contactului cu un caz de variolă, poate preveni sau ameliora boala, dacă este administrat cât mai repede, preferabil în primele zile după expunere.

Vaccinarea imediată sau revaccinarea va fi inițiată pentru **întreg personalul medical și paramedical expus**, atât în cazul unui atac terorist, cât și în situația unui caz clinic de variolă.

Imunoprofilaxia pasivă

Imunoglobulinele vaccinica sunt indicate în general pentru tratamentul complicațiilor vaccinării și trebuie să fie disponibile

F 16.12.-14. Vaccinarea antivariolică



La 14 mai 1796, **Edward Jenner** (47 ani), medic de țară în Anglia, a practicat prima vaccinare din lume.



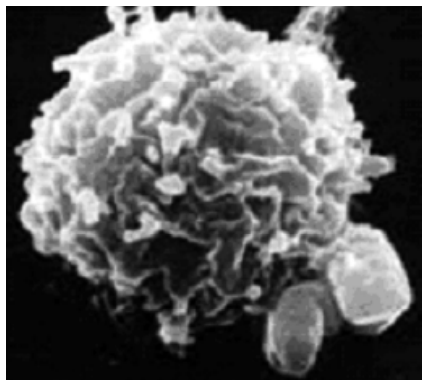
Prin scarificare, Jenner i-a inoculat micuțului James Phipps (8 ani) puroi prelevat de pe mâna unei mulgătoare infectată de la propria vacă, Blossom, bolnavă de vaccină (variola vacilor, «cow-pox»).

Lucrarea originală

Jenner, Edward - An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. London: Sampson Low; 1798, 67 pagini



Vaccinul antivariolic, astăzi



F 16.15. *F. tularensis* (ME; CDC)

la administrarea vaccinului. Date limitate sugerează că imunoglobulinele vaccinia ar putea avea valoare în profilaxia post-expunere, când sunt administrate în prima săptămână de la expunere concomitent cu vaccinarea.

Tularemia de inhalație

Tularemia este o zoonoză produsă de *Francisella tularensis*, transmisă la om în condiții naturale prin inocularea cutaneo-mucoasă cu sânge sau lichide tisulare de la animale infectate sau prin înțepături de purici de căprioară, țânțari sau căpușe infectate, mai rar prin contact direct sau consum de apă, alimente contaminate sau prin inhalarea de aerosoli contaminați. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost descrisă.

F. tularensis este un cocobacil, gram negativ, imobil, facultativ intracelular. Doza minimă infectantă la om este de 10-50 microorganisme. A fost transformată pentru utilizare ca armă biologică în mai multe țări.

Manifestări clinice

La om, tularemia poate apărea sub diverse forme clinice, în funcție de calea de transmitere: ulcero-ganglionară (F 16.17.), oculoganglionară, ganglionară, tifoidică și faringiană.



F 16.16. Iepurii sălbatici și de casă, împreună cu rozătoarele, cu artropodele aferente, sunt rezervorul natural principal de tularemie.

Tularemia de inhalație (pneumonică) se referă la infecția care se produce prin aerosoli de *F. tularensis*, cu apariția suferinței pleuropulmonare (pneumonia tularemică), în majoritatea cazurilor, sau a unei boli febrile nediferențiate. Pneumonia tularemică poate fi însă și consecința diseminării hematogene/septicemice a microorganismului (se întâlnește la 30-40% din cazurile tifoidice și la 10-15% din cele ulceroglandulare).

Incubația medie este de 3 - 5 zile (1 -14 zile).

Debutul este acut, cu febră, frisoane, transpirații, mialgii, cefalee, angină. În perioada de stare, bolnavul prezintă febră, prostrație, scădere ponderală, tuse neproductivă, dureri toracice, disconfort substernal, dispnee. Hemoptizia este rară. Examenul radiologic pulmonar poate fi normal, poate evidenția modificări minime sau, dimpotrivă, variate anomalii (infiltrate peribronșice, bronhopneumonie, adenopatie hilară, revărsate pleurale).

Evoluția poate fi ușoară, nespecifică sau rapid progresivă. Netratată poate evolua spre insuficiență respiratorie, afectare multiorganică (hepatică, renală, splenică), sepsis, șoc și deces. La bolnavii tratați, rata mortalității este sub 2%, dar în formele severe și pulmonare netratate poate depăși 60%.

Vindecare este urmată de o imunitate permanentă.

Diagnosticul se sprijină pe:

Elemente epidemiologice - circumstanțele care permit suspiciunea unui atac terorist (două sau mai multe cazuri de tularemie legate în timp și spațiu, în special cazuri asociate geografic cu un anumit model de circulație a vântului)

Elemente clinice: debutul brusc, simptomatologie de tip

O analiză a specialiștilor OMS a estimat că aerosolizarea a cca 50 kg de tulpini virulente de *F. tularensis* peste un oraș cu 5 milioane de locuitori, ar putea provoca 250000 de îmbolnăviri și 19 000 de decese (prin insuficiență respiratorie și șoc).

gripal, evoluție rapidă de la o infecție respiratorie superioară și bronșită la o pleuro-pneumonie gravă și infecție sistemică afectând mai ales persoane tinere și copii, anterior sănătoase.

Suspiciunea clinică a diagnosticului este esențială.

Cu toate acestea însă, într-o izbucnire epidemică, primul caz de tularemie nu este întotdeauna diagnosticat cu ușurință.

Diagnosticul etiologic – spălătura faringiană, sputa, aspiratul gastric și sângele pot fi cultivate pentru *F. tularensis* (creșterea poate fi lentă, rezultatul culturilor se obține după 10 zile). Izolarea reprezintă un risc pentru personalul de laborator și trebuie efectuată doar în condiții de siguranță;

- examene directe: IF directă, imunohistochimie, detectarea antigenelor, microaglutinare, PCR (multe în scop de cercetare);

-serologia în dinamică (reacții de aglutinare și ELISA) are utilitate în diagnosticul retrospectiv și în studii epidemiologice.

Diagnosticul diferențial include sindroamele tifoidice (ex. salmonella, rickettsia, malaria) sau procesele pneumonice de etiologii variate (pneumonie comunitară, pneumonii atipice, pesta respiratorie etc).

Tratament

În cazul unui indice de suspiciune mare, trata-mentul cu antibiotice trebuie inițiat fără să se aștepte confirmarea de laborator.

Antibiotice de elecție sunt: streptomcina (1 g x 2/zi) sau gentamicina (5 mg/kg i.m. sau i.v./zi), administrate timp de 10 zile; alternative: fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina) sau doxiciclina.

Toate persoanele expuse la aerosoli sunt tratate cu fluorochinolone sau doxiciclină, timp de 2 săptămâni.

Contactii apropiați cu bolnavul cu pneumonie tularemică nu necesită profilaxie cu antibiotice.

Profilaxie

Vaccinare

Există un vaccin viu atenuat, care pare eficient în prevenția tularemiei ulcero-ganglionare și pneumonice.

Nu există date suficiente care să recomande administrarea vaccinului în profilaxia post-expunere.

Profilaxia pre-expunere

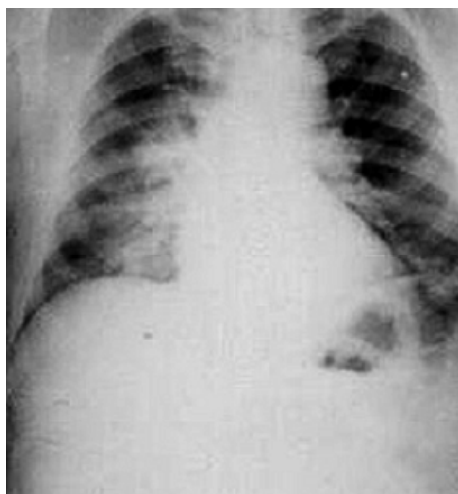
Chimioprofilaxia din antrax și pestă (ciprofloxacina, doxiciclina) poate conferi protecție și împotriva tularemiei, bazată pe susceptibilitatea demonstrată *in vitro*.

Pesta pulmonară

Pesta este produsă de *Yersinia pestis*, cocobacil gram negativ din familia Enterobacteriaceae. Rezervorul animal principal este reprezentat de rozătoare. În condiții naturale se transmite la om prin purici, mai rar prin contact direct cu lichidele și țesuturile unui animal infectat sau prin inhalarea de picături septice respiratorii.



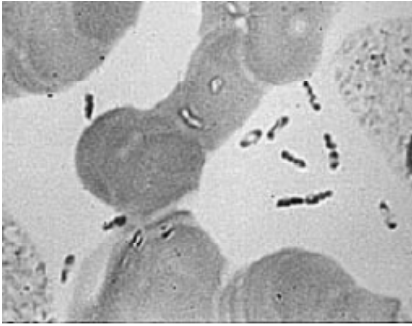
F16.17. Întâmplări (nefericite) vânătoarești: ulcer cutanat într-o tularemie prin expunere naturală (jupuitul unui iepure sălbatic infectat). În plus, adenopatie sensibilă epitrochleară și axilară omolaterală.
(pathmicro.med .sc.edu/ghaffar)



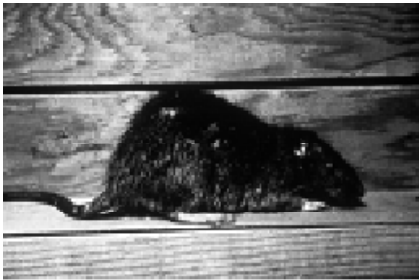
F16. 18. Tularemie respiratorie
(www.cchealth.org/.../providers/img/tularemia)



Diagnostic diferențial ?



F 16.19. *Y. pestis*, cocobacil gram-negativ
(www.llnl.gov)



F16.20. *Rattus norvegicus*



Ce boli infecțioase se mai pot transmite de la șobolan?

(răspuns la pag.16.17)



F 16.21. *Xenopsilla cheopsis* (puricele șobolanului)

Oamenii pot contracta pesta în urma mușcăturilor de *Xenopsilla cheopsis* purtător de *Y. pestis* sau direct de la șobolanul infectat

Nu există în prezent cazuri de pestă în Europa, dar, la nivel mondial, se estimează că apar anual circa 1 500 de cazuri.

Pesta are o istorie lungă de utilizare și dezvoltare ca armă biologică.

Epidemiologia peștei folosită ca armă biologică diferă substanțial de cea apărută în condiții naturale.

Diseminarea intenționată a peștei se va face cel mai probabil via aerosoli ai *Y. pestis*, mod de transmitere ce a fost demonstrat capabil să producă boala la primat. Va rezulta o izbucnire de cazuri de pestă pneumonică.

Argumente pentru diseminarea artificială: apariția cazurilor în zone necunoscute a fi enzootice, afectarea persoanelor fără factori de risc și absența deceselor anterioare ale rozătoarelor.

Doza infectantă pentru infectarea aerogenă este estimată la 100 - 20 000 de microorganisme.

Clinică și evoluția peștei pneumonice

În mod natural, pesta se manifestă la om sub trei forme: bubonică, septicemică și pneumonică.

Forma pneumonică se poate dezvolta prin inhalarea de bacili sau prin diseminare hematogenă.

Incubația este de 2 - 5 zile.

Debutul este cu febră înaltă, frisoane, cefalee, milagii, tuse cu expectorație, concomitent sau cu apariția rapidă a semnelor de sepsis. Sputa hemoptoică este un semn clasic, care în context clinic sugerează pesta (dar poate fi și apoasă sau purulentă!).

În evoluție se asociază semne digestive (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale). În următoarele 2-4 zile se instalează insuficiența respiratorie și sepsisul.

Radiologic, apar semne de bronhopneumonie.

Complicații: sindromul de coagulare intravasculară diseminată, purpură și echimoze, gangrena extremităților, sindromul de detresă respiratorie de tip adult, insuficiență multiorganică și șoc.

Mortalitatea ajunge până la 60%, fiind mai mare când inițierea antibioticoterapiei se face la mai mult de 24 de ore de la debut.

Diagnostic

Elemente epidemiologice care atrag atenția: apariția peștei într-o zonă neendemică, sau/și în absența rezervorului natural sau a vectorilor.

Diagnosticul are la bază suspiciunea clinică: apariția bruscă a unui mare număr de pacienți anterior sănătoși cu pneumonie severă, rapid progresivă cu hemoptizie.

Diagnosticul etiologic prezumtiv se face prin evidențierea cocobacililor gram negativi la examenul microscopic al aspiratului din ganglionii limfatici, sputei, sângelui sau LCR colorate Gram, Giemsa, Wright, sau Wayson.

Diagnosticul de certitudine este dat de cultura microorganismului din sânge, spută, aspirat traheal sau aspirat

din bubon.

Examenе serologice - majoritatea tulpinilor naturale (circulante) *Y. pestis* produc antigen F1 *in vivo* care poate fi detectat în probele de ser prin metode imunoenzimice.

Diagnosticul retrospectiv este dat de o creștere de 4 ori a titrului anticorpilor. Un test diagnostic rapid de detectare a antigenului F1 s-a pus recent la dispoziție.

Este necesară diferențierea între pesta pneu-monică primară și cea secundară: cea dintâi apare în absența leziunii cutanate - bubonul. În unele situații (puține, de altfel), bubonul cervical poate determina pneumonie secundară.

Tratament

Tratamentul etiologic trebuie inițiat fără a aștepta confirmarea de laborator a suspiciunii de pestă pulmonară.

Prima opțiune în tratamentul etiologic se îndreaptă spre streptomycină (1 g/zi, im sau iv) sau gentamicină (5 mg/kg, im sau iv).

Alternative: doxiciclina, ciprofloxacina sau cloramfenicolul.

Durata terapiei este de 10-14 zile. Chiar dacă pacientul este afebril după 3 zile, încă o săptămână de antibioterapie previne recăderile.

Tratamentul suportiv include substanțe cristaloide administrate intravenos și monitorizare hemodinamică.

Profilaxia postexpunere

Toate persoanele expuse la *Y. pestis* aerosolizată și toate persoanele cu contacte strânse cu bolnavul (sub 2 metri) trebuie tratate cu antibiotice (doxiciclina) timp de 7 zile.

Pacienții suspecți de pestă pneumonică necesită izolare strictă pentru cel puțin 48 de ore de la începerea antibioterapiei sau până la negativarea sputei la cazurile confirmate.

Y. pestis este rapid distrusă de lumina solară și uscăciune. Suprafețele din mediu se decontaminează cu soluții standard. Persoanele expuse la aerosoli se spală la duș cu apă caldă și săpun. Decontaminarea efectelor bolnavilor și a celor expuși este obligatorie.

Vaccinarea

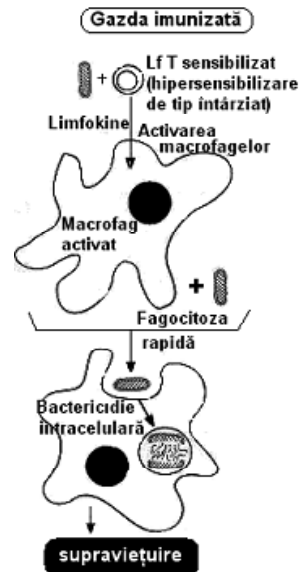
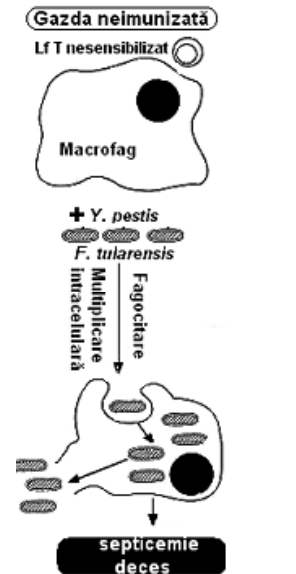
Nu este încă disponibil un vaccin eficient pentru profilaxia pestei pneumonice.

Botulismul de inhalație

Botulismul este produs de toxina elaborată de *Clostridium botulinum*, care realizează o paralizie flască, acută, simetrică, descendentă (i.e. debut cu afectarea nervilor cranieni și progresie către extremități).

În mod natural, există mai multe categorii de botulism: alimentar (cel mai frecvent), al plăgilor, al sugarului (prin producție endogenă de toxine după colonizarea intestinală) intestinal. (v. capitolul 11)

Proprietățile biologice (neurotoxicitatea extrem de puternică) și fizice (incoloră, inodoră, insipidă) ale toxinei



F 16.22. Apărarea față de *Y. pestis* sau *F. tularensis* este mediată celular (apud Collins, F.M. gbsb.utmb.edu/microbook)



F 16.23 *Clostridium botulinum* (CDC)



Terapeutic, toxina botulinică este utilizată pentru combaterea spasmelor musculare (ex. blefarospasm, torticolis), precum și în cosmetologie (reducerea ridurilor, dishidroză).



Toxina terapeutică are valoare pentru bioterorism?

(răspuns la pag. 16.18)

botulinice au atras atenția cercetătorilor în domeniul armelor biologice, dar și a bioteroriștilor.

Astfel s-a conturat o categorie nouă de botulism, provocat intenționat de om: *botulismul de inhalație* produs prin toxina aerosolizată. Acest mod de transmitere a fost demonstrat experimental la primate, a fost încercat de bioteroriști și a constituit obiectivul unor cercetări vizând utilizarea militară (încărcătură în rachete și obuze speciale).

Se crede că, în Japonia, membrii sectei Aum Shinrikyo au folosit deja toxina botulinică aerosolizată drept armă biologică, dar fără succes (probabil din cauza tehnicilor microbiologice, echipamente neperformante de generare a aerosolilor sau sabotajelor interne).

Au fost raportate câteva cazuri de botulism de inhalație la personalul din sectorul veterinar după activități profesionale cu animale pe a căror blană fusese aplicată toxina aerosolizată.

În bioterorism, toxina poate fi folosită în contaminarea deliberată a hranei, ceea ce ar putea conduce la apariția unei izbucniri epidemice mari asociată cu un aliment sau la episoade separate.

Botulismul și toxina botulinică nu sunt contagioase și nu se transmit de la persoană la persoană.

Atunci când este inhalată, toxina determină un tablou clinic similar unei toxiinfecții alimentare, deși perioada dintre inhalare și apariția simptomatologiei paralizice poate fi mai mare decât în cazul toxiinfecțiilor alimentare și poate de asemenea varia în funcție de tipul și doza toxinei.

Clinică și evoluție

În botulismul digestiv, incubația medie este de 12 - 72 ore (2 ore-8 zile).

Perioada de incubație a botulismului de inhalație nu poate fi stabilită cu siguranță datorită puținelor cazuri cunoscute, dar este sigur influențată de dinamica absorbției și cantitatea de toxină absorbită.

Studii experimentale la primate arată că simptomatologia poate să apară după un interval de timp relativ scurt (12-80 ore).

Simptomatologia inițială a botulismului alimentar include grețuri, vărsături, crampe abdominale, diaree. Aceste fenomene ar fi însă produse de diverși metaboliți bacterieni, astfel că pot lipsi în cazul botulismului inhalational.

Clasic, bolnavul cu botulism este afebril, conștient și prezintă paralizie flască, descendentă, simetrică, cu afectare bulbară predominantă (i.e. „**cei 4 D**”: *diplopie, dizartrie, disfonie, disfagie*), la care se adaugă semne anticolinergice: uscăciunea gurii, ileus, constipație, midriază. Pot apărea ptiza palpebrală și alte manifestări ale paraliziei musculaturii extraoculare.

În cele câteva cazuri de botulism de inhalație accidental înregistrate, în a treia zi după expunere, bolnavii au prezentat dificultăți de deglutiție a alimentelor solide, agitație, secreții faringiene mucoase, iar în a patra: oboseală extremă, dificultate

în mișcarea globilor oculari, midriază medie, nistagmus, disartrie, ataxie.

Există un consens în legătură cu faptul că toate formele de botulism la om prezintă semne neurologice similare.

Mortalitatea în botulismul digestiv, cu mijloacele actuale de tratament, atinge 10 - 15 %. Supraviețuitorii nu dezvoltă de obicei un răspuns imun datorită cantității mici de toxină necesară producerii simptomatologiei.

Diagnostic

Elemente epidemiologice și clinice: apariția unui focar de pacienți afebrili cu paralizie flască descendentă simetrică sugerează o intoxicație botulinică. Focarele de toxiiinfecții alimentare au tendința să apară la un număr mai mic de persoane.

Diagnosticul de laborator are valoare limitată, este complicat, consumator de timp și este disponibil numai în laboratoare specializate.

Clasic, diagnosticul de laborator standard este testul de neutralizare la șoarece.

În botulismul alimentar, dar nu și în cel de inhalatie, este posibilă detectarea toxinei în ser, materiile fecale, aspirat gastric sau vărsături. În botulismul inhalator, toxina poate fi detectată prin ELISA de pe mucoasa nasală sau din lavajul bronhoalveolar în primele 24 de ore după expunere.

Prin tehnici PCR se poate detecta *C. botulinum* în probele de mediu.

Diagnostic diferențial

Cazurile individuale izolate pot fi confundate cu alte afecțiuni neuromusculare cum ar fi sindromul Guillain-Barre (variante Miller-Fisher), *miastenia gravis*, mielite enterovirale, infecții SNC de diverse etiologii, miopatii inflamatorii ș.a.

Implicații bioteroriste

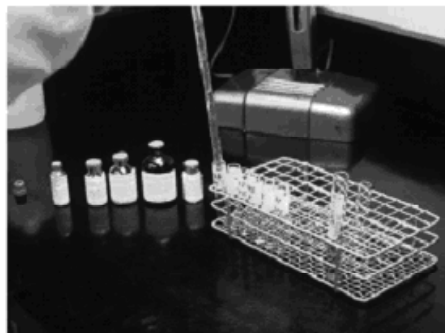
Depistarea precoce a focarelor de botulism, indiferent de contextul natural sau intenționat al acestora, depinde de indexul de suspiciune. Diseminarea aero-solizată nu ar trebui să fie dificil de depistat datorită numărului mare de cazuri care ar avea aceleași caracteristici temporale și geografice. Identificarea punctului de expunere inițial poate fi mai dificilă datorită mobilității persoanelor expuse în perioada de incubație.

Orice focar de botulism ar trebui să atragă atenția și asupra unui posibil atac bioterorist, anumite caracteristici fiind sugestive:

- număr mare de cazuri de paralizie acută flască predominând parezele bulbare;
- este implicată un tip de toxină botulinică mai rară (C, D, F, G sau tipul E netransmis prin consum de hrană de sorgintă acvatică);
- se poate depista un factor geografic comun (aeroport, loc de muncă), dar în afara unei expuneri alimentare comune (sugerează un atac cu toxină aerosolizată);
- izbucniri multiple simultane fără o sursă comună.

Este necesară o anamneză amănunțită incluzând obligatoriu istoricul călătoriilor și al activităților din ultima perioadă.

F 16. 24. Echipament de laborator pentru confirmarea prezenței toxinei botulinice (CDC/Dr. V. R. Dowell)



Ce faci dacă primești o scrisoare suspectă ?
(răspuns la pag.16.19.)



(răspuns la întrebarea de la pag.16.14)

Peste 24 de entități nosologice și grupe de boli infecțioase au fost asociate cu *Rattus norvegicus* : pesta, tularemia, pseudotuberculoza, yersinioza, salmoneloze, erizipelodul, listerioza, leptospiroza, pasteureloza, bruceloza, dizenteria, febra hemoragică de Omsk, encefalita de căpușe și encefalita japoneză, coriomeningita limfocitară, rickettioze de căpușe, tifusul murin, toxoplasmoza ș.a.

Oliakova, N.V., Antonjuk, V. - The gray rat (*Rattus norvegicus*) as a carrier of infectious causative agents in Siberia and the Far East [art in lb rusă] *Med Parazitol (Mosk)*. 1989,(3), 73-7



Doza letală de toxină botulinică la om nu este cunoscută, dar se poate estima pe baza studiilor efectuate pe primare.

Prin extrapolare, cantitatea letală de toxină tip A pentru o persoană de cca 70 de kg ar fi de aproximativ 0,09-0,15 µg administrată intravenos sau intramuscular, de 0,70-0,90 µg inhalator, respectiv de 70 µg oral



pune de-un chat!

În oraşul X, cu cca 0,5 milioane de locuitori (şi aproape 1,5 milioane cu aria suburbană, arie unde practici medicina de familie), în ultimele două zile, au murit 50 de persoane cu simptomatologie compatibilă cu pesta pneumonică, conform estimărilor autorităţilor de sănătate publică; de asemenea, alte câteva sute s-au prezentat în serviciile de urgenţă cu simptomatologie respiratorie acută. Panica a cuprins regiunea, cu atât mai mult cu cât circula tot mai insistent zvonul (neconfirmat oficial) că ar fi existat o agresiune teroristă bacteriologică.

Dezbate cu colegii, ce atitudine ar trebui să adopti în teritoriul tău, unde nu sunt deocamdată cazuri de îmbolnăvire, ci doar panică.

Ajutaţi-vă cu articolul:

O'Toole, T., Inglesby, T.V.- Epidemic response scenario: decision making in a time of plague

Public Health Rep. 2001, 116 Suppl 2, 92-103

accesibil la: www.pubmedcentral.nih.gov

(răspuns la întrebarea de la pag.16.16)



Toxina botulinică utilizată terapeutic nu are valoare pentru bioterorism, o fiolă conţinând 0,3 % din doza letală inhalatoriale şi 0,005 % din doza letală estimată pe care orală.

Tratament

Tratamentul specific constă în administrarea antitoxinei botulinice cât mai precoce după diagnosticul clinic, deoarece aceasta nu neutralizează decât toxina circulantă la pacienţii a căror simptomatologie continuă să progreseze. Dacă administrarea este întârziată, ea nu mai preîntâmpină apariţia insuficienţei respiratorii. Pe de altă parte, antitoxina nu este utilă la pacientul la care s-a oprit progresia paraliziiilor sau apare regresia acestora.

Tratamentul de susţinere: terapie intensivă, ventilaţie mecanică şi nutriţie parenterală. Într-o izbucnire epidemică de botulism alimentar, până la 20% din bolnavi pot necesita ventilaţie mecanică.

Se monitorizează atent reflexele de tuse, înghiţire, saturaţia cu oxigen, capacitatea vitală, forţa inspiratorie.

În absenţa suprainfecţiei, antibioticele nu sunt indicate.

Profilaxia

Măsuri nespecifice

În pofida rezistenţei sale, toxina botulinică poate fi uşor distrusă. Încălzirea la temperaturi de 85°C pentru cel puţin 5 minute decontaminează alimentele sau apa. Toate alimentele suspecte vor fi retrase de la consum şi testate.

Botulismul este o intoxicaţie, nu o infecţie, şi în consecinţă nu se transmite interuman. Toxina nu penetrează tegumentul intact. Hainele persoanelor expuse la toxina aerosolizată se îndepărtează şi se spală. Persoanele expuse se spală cu apă caldă şi săpun. Suprafeţele de mediu expuse se pot dezinfecţea cu soluţie de hipoclorit 0,1%.

Cel mai adesea recunoaşterea unui atac cu toxină botulinică aerosolizată se va face prea târziu pentru a putea interveni în prevenţia expunerilor adiţionale. Atunci când se poate anticipa o posibilă expunere pot fi indicate unele măsuri de prevenire cum ar fi acoperirea nasului şi gurii cu un material textil aflat la îndemână.

Măsuri specifice

Vaccinarea - un toxoid pentavalent de toxină *Clostridium botulinum* tip A, B, C, D şi E este în stadiul de testare.

Antitoxina - nu există argumente pentru folosirea antitoxinei botulinice ca modalitate profilactică decât în circumstanţe speciale. Profilaxia post-expunere cu antitoxină heptavalentă s-a demonstrat a fi eficientă la animalele de laborator, datele la om nu sunt încă disponibile. Antitoxina va fi luată în considerare în acest scop doar în circumstanţe extraordinare.



- Bioterorismul se referă la folosirea pre-meditată sau ameninţarea cu folosirea a unor micro-organisme sau toxine produse de acestea, a toxinelor vegetale sau a bioregulatorilor cu scopul de a provoca decese sau îmbolnăviri la oameni, animale sau plante, în intenţia de a atingerii unor scopuri (politice, economice, ideologice, religioase,

interese personale).

- Teoretic, poate fi armă biologică oricare microb sau toxină microbiană folosit(ă) în mod deliberat pentru a produce îmbolnăviri la om, animale sau plante. Din fericire, până în prezent, gama agenților utilizabili este relativ restrânsă, dar arsenalul biologic potențial rămâne extrem de larg.

- Agenții biologici cu cea mai mare importanță sunt grupați în clasificarea CDC/Atlanta în trei categorii (A,B,C)

- Agenții patogeni incluși în grupul A (CDC), cei mai periculoși, sunt microbi ușor de diseminat de la o sursă centrală sau interumană, produc morbiditate și mortalitate ridicate, impun reacție promptă din partea sistemului de prevenire și combatere; produc: variolă, antrax, pestă, tularemie, botulism.

- Deosebirea dintre o manifestare epidemiologică naturală a unei infecții și cea produsă prin bioagenți poate fi dificilă, dar atrage atenția numărul mare de îmbolnăviri similare la tineri și la persoane anterior sănătoase.

- Victimele bioterorismului au o dispersie mare geografică deoarece agentul patogen necesită o perioadă de incubație înaintea apariției manifestărilor clinice; în cazul toxinelor microbiene incubația este mai scurtă.

- Variola (boală naturală eradicată din 1990 la nivel mondial) se suspectează la persoanele cu erupție veziculo-pustuloasă care evoluează concomitent și are un caracter centrifug.

- Antraxul inhalational se suspectează la persoanele anterior sănătoase care prezintă insuficiență respiratorie instalată rapid însoțită de lărgirea umbrei mediastinale.

- Pesta pulmonară trebuie suspectată la persoanele anterior sănătoase care dezvoltă bronhopneumonie fulminantă cu spute hemoptice.

- Tularemia se suspectează la persoanele anterior sănătoase care prezintă o boală respiratorie inexplicabilă, severă sau sepsis sever inexplicabil sau insuficiență respiratorie neasociată cu o condiție predispozantă .

- Botulismul se suspectează la o persoană anterior sănătoasă cu paralizie flască, simetrică, descendentă instalată acut în afebrilitate, cu predominanța paraliziiilor bulbare (4D) și conservarea senzoriului.

- Orice suspiciune de bioterorism trebuie anunțată imediat, telefonic și în scris, autorităților din sistemul de sănătate publică, administrației teritoriale și structurilor de asigurare a siguranței naționale.

evaluatează-te



1. Care din următoarele atribute *nu se asociază* cu agenții biologici din clasa A cf. clasificării CDC:

a. produc morbi-mortalitate înaltă cu un impact major în sănătatea publică;

b. generează panică și perturbări sociale;

c. sunt mai dificil de diseminat și în general nu prezintă transmitere interumană;



(Răspuns la întrebarea de la pag 16.17)

- ◆ Nu se deschide scrisoarea/pachetul
- ◆ Dacă a fost deja deschis, pudra scursă din scrisoare/pachet nu trebuie curățată; ci se părăsește aria respectivă și se interzice accesul în zonă altor persoane (excepție specialiștii în bioterorism)
- ◆ Dacă ambalajul este intact, scrisoarea/pachetul se introduce într-o pungă de plastic, închisă cu bandă adezivă; totul se introduce apoi într-o a doua pungă, care se închide cu un nod.
- ◆ Se spală mâinile cu săpun și apă caldă timp de cel puțin 20 de secunde și se limpezesc, tot cu apă caldă, minim 10 secunde.
- ◆ Se anunță evenimentul autorităților locale specializate în terorism
- ◆ Se anunță autoritățile sanitare locale
- ◆ Se părăsește aria unde se află depozitat obiectul
- ◆ Se asigură că toate persoanele care au manipulat scrisoarea/pachetul s-au spălat corect
- ◆ Se întocmește o listă cu persoanele care au manipulat obiectul
- ◆ Se predau obiectele și lista autorităților.



Weboteca bioterorism pentru medici

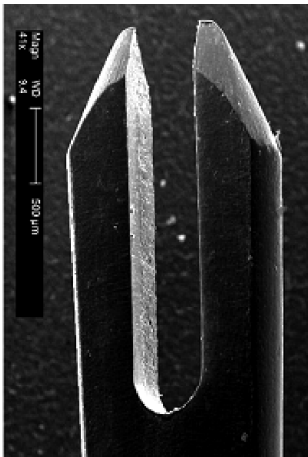
www.bt.cdc.gov/
www.cidrap.umn.edu/
www.who.int/csr/delibepidemics
www.aap.org/terrorism/
Bioterrorism and Emerging Infections
(pentru profesioniștii din sănătate, cu teste și certificate CME)
www.bioterrorism.uab.edu
UCLA (biblioteca electronică despre bioterorism)
www.ph.ucla.edu/EPI/bioter



Păun, L. Boli infecțioase, arme biologice, bioterorism, Edit Amaltea, 2003

Bossi, P., Tegnell, A., Baka, A. et al - Bichat Guidelines *Eurosurveill* 2004, 9, 12 (www.eurosurveillance.org)

Bellamy, R.J., Freedman, A.R. - Bioterrorism *Q J Med* 2001, 94, 227-34 (<http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/full/94/4/227>)



F16.25. Vârful bifid al acului folosit în vaccinarea antivariolică



"Atunci și Eu am să mă port cu voi așa: voi trimite asupra voastră groaza, lingoarea și frigurile de

care vi se vor secăta ochii și vi se va istovi sufletul" (Levitic 26, 16)

Rezultate: ☺ ☹ ☒

d. nu pun probleme deosebite în perspectiva acțiunilor necesare pregătirii sistemului de sănătate publică

2. Pune de acord elementele din șirul I cu cele din șirul II:

I]. a). lărgirea umbrei mediastinale b). paralizie flască descendentă, simetrică c). spute hemoptoice d). exantem veziculos monomorf

II]. x). pesta pulmonară y). antrax pulmonar z). variola w). botulism

3. Care dintre afirmațiile legate de atacul BT sunt false:

a) dinamica epidemiilor induse deliberat este mai lentă vs epidemia naturală b) simptomatologia clinică se dezvoltă mai rapid decât în infecția naturală c) prevalează suferința unui organ/sistem mai rar afectat de infecția naturală d) pot coexista îmbolnăviri concomitente la animale și plante e) eficiența maximă a atacului în spații deschise se realizează când soarele se află la zenit

4. Completează, prin comparație cu variola, caracteristicile cerute în tabel pentru varicelă:

Parametri	Variola	Varicela
Incubația	7-17 zile	
Perioada prodromală	2-4 zile	
Exantem		
Distribuție	1. Leziuni inițiale pe față și extremități, progresie spre trunchi 2. Erupție pe palme și plante	1. 2.
Profunzime	Vezicule profund inclavate în derm (« perle de sticlă »)	
Evoluția leziunilor	Se dezvoltă și trec simultan prin aceleași stadii evolutive (monomorfism)	
Formarea crustelor	La 10-14 de la debutul E	
Detașarea crustelor	La 14-28 de zile de la debutul E	
Contagiozitate	1. De la apariția E până la detașarea crustelor (3-4 săptămâni de la debutul E) 2. Contagiozitate maximă în prima săptămână de E	1. 2.

5. Sunt indici pentru un atac terorist:

a). apariția simultană a numeroase cazuri cu manifestări clinice asemănătoare, severe, mai ales la persoane anterior sănătoase b). obișnuit predomină simptomatologia respiratorie c). implicarea unor microbi cu fenotipuri particulare de rezistență la antibiotice d). prezentare clinică tipică a bolii e). model epidemiologic neobișnuit al bolii (aglomerare geografică a cazurilor)

6. Pune de acord boala rezultată din atacul BT cu tratamentul etiologic (sunt posibile mai multe opțiuni):

I]. a). antrax pulmonar b). botulism de inhalație c). pesta pulmonară d). tularemie pulmonară e). variola

II]. k). cidofovir q). penicilina x). streptomycină y). ciprofloxacina z). doxiciclina w). antitoxina specifică

7. Completează atitudinea de urmat: "Orice suspiciune de bioterorism trebuie anunțată"



La încheierea cursului, absolventul trebuie:

- să poată defini și explica conceptul de infecție nosocomială;
- să cunoască dimensiunile și importanța actuală a problemei;
- să aibă noțiunile de bază de epidemiologie și etiologie a infecțiilor nosocomiale;
- să poată identifica o infecție nosocomială într-o localizare comună;
- coroborat cu achizițiile anterioare să poate elabora un plan de prevenire și combatere, general și/sau adaptat unei anumite situații;
- să aibă cunoștințele fundamentale pe baza cărora să poată adopta un comportament preventiv exemplar în mediul spitalicesc

Aspecte generale

Infecția nosocomială (gr. **nosos** - boală, **komeion** - a îngriji; arhaic, **nosocomion** desemna un spital) este definită de infectarea contractată în spital sau în alte unități de asistență medicală și se referă la orice boală microbiană (bacteriană, virală, fungică, parazită), recunoscută clinic sau microbiologic, care afectează:

- bolnavul datorită internării sau îngrijirilor primite, în timpul spitalizării sau a tratamentului în ambulator,
- personalul de îngrijire datorită activității sale, indiferent dacă semnele bolii apar sau nu în timp ce persoana respectivă se află în spital.

Pentru ca infecția să fie considerată nosocomială, trebuie dovedit că nu era prezentă sau în incubație în momentul internării în spital iar apariția primelor semne de boală a fost la minim 48 de ore de la internare (sau la un interval de timp superior incubației minime când aceasta este cunoscută) sau în primele 3 zile după externare sau în următoarele 30 de zile de la o intervenție chirurgicală sau pînă la un an de la intervenție în cazul unei protezări sau implant.

În fiecare caz este necesar să existe dovada că infecția este urmarea spitalizării sau îngrijirilor medico-sanitare ambulatorii în unități sanitare.

Etiologie

Etiologia infecțiilor nosocomiale a suferit modificări semnificative în ultimul deceniu, legate de dinamica rezistențelor microbiene, diversificarea serviciilor, prelungirea duratei de viață prin intervenții și tratamente cu efecte imunosupresive, creșterea numărului de pacienți internați în anumite servicii ș.a. Astfel, numeroase studii multicentrice, multinaționale europene au evidențiat trecerea pe primul plan a infecțiilor cu stafilococi (*S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi: cca 49%), care depășesc

1994 – un raport al CDC, "Spălatul mâinilor-lecția uitată a lui Semmelweis?", sublinia că programele de îmbunătățire a practicii spălatului mâinilor au rezultate limitate în mediul medico-sanitar, ceea ce influențează negativ controlul asupra infecțiilor nosocomiale.

1995, 1996 - American Medical Association (AMA), în cooperare cu Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations adoptă rezoluții privind programele de ameliorare a practicii spălatului mâinilor
2006 – an declarat de către OMS ca dedicat eforturilor concertate pentru reducerea infecțiilor nosocomiale



Weboteca infecțiilor nosocomiale

European Study Group On Nosocomial Infections
www.esgni.org/

National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS)
www.cdc.gov/ncidod/hip/

National Healthcare Safety Network (NHSN)
www.cdc.gov/ncidod/hip/NNIS/

HICPAC/SHEA Guidelines Debate
www.infectioncontroltoday.com

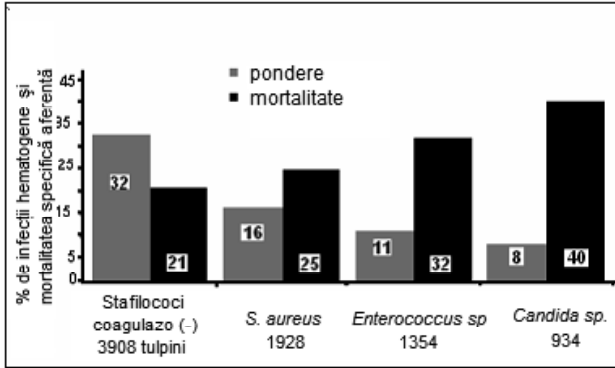
Infections Nosocomiales - 2007
www.sante.gouv.fr/hm/pointsur/nosoco/

Information et Développement de la Médiation sur les Infections Nosocomiales
www.infonosocomiale.com/

European Antimicrobial Resistance Surveillance system
www.rivm.nl/earss/about/

Hospital Infection Society (UK)
www.his.org.uk/

semnificativ alte etiologii: enterobacterii (35%), *Ps.a eruginosa* (29%) sau fungi (10 – 17 %), fenomen similar celui din SUA (v. F17.1.)



F 17.1. Ponderea microbilor gram (+) vs gram (-) și fungi în infecțiile nosocomiale hematogene și rata mortalității corespunzătoare

(apud Edmond, M.B. et al - Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999, 29, 239-44)

Epidemiologie

În țările dezvoltate, infecțiile nosocomiale au o incidență de 3,5-15% de bolnavi spitalizați. Aproximativ 10% din bolnavii internați în spitalele din America (cca 2 milioane/an) prezintă o infecție nosocomială semnificativă, iar anual se produc cca 20 000 de decese din această cauză. În Franța, se estimează o frecvență anuală de cca. 7,9 % (în mediu spitalicesc universitar – 9,3%, în spitale generale - 6,6%). În Anglia, se apreciază că 1:10 pacienți spitalizați anual este afectat de o infecție nosocomială. Datele sunt similare pentru celelalte țări din UE. Infecțiile nosocomiale hematogene sunt cauza principală de deces în Argentina, ca și în alte țări din America centrală. În India, rata infecțiilor nosocomiale depășește 25%.

Serviciile cele mai afectate sunt: reanimarea (prevalența medie 30%), chirurgia (7 - 9%), medicina internă (5 - 7%); riscuri mai mici în serviciile de pediatrie și psihiatrie. Infecțiile nosocomiale sunt mai frecvente în serviciile cu internări de lungă durată vs cele de scurtă durată.

Originea infecțiilor nosocomiale poate fi legată direct de îngrijirile oferite bolnavului (ex. infecție de cateter) sau infecțiile survin în timpul spitalizării independent de orice act de îngrijire medicală (ex. epidemie de gripă, varicelă...).

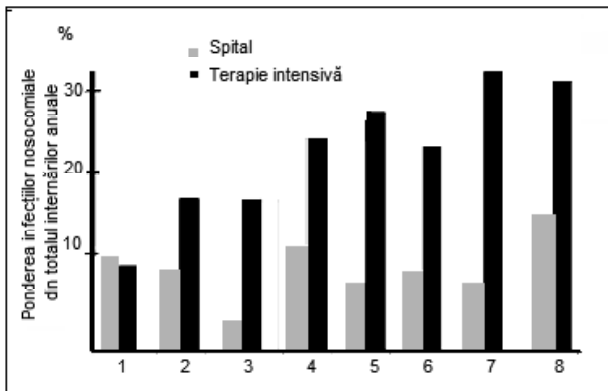
În funcție de *modul de transmitere* se disting :

Infecții endogene - sunt realizate de propria floră microbiană ca urmare a unor manopere invazive și/sau a modificării mecanismelor de apărare (infecții oportuniste).

Infecții exogene - microbii provin de la un alt bolnav, în majoritatea cazurilor, transmise încrucișat între pacienți sau prin mâinile

contaminate ale personalului de îngrijire, medical sau paramedical; mai rar, microbii pot proveni de la personalul infectat sau din mediul spitalicesc contaminat (apă, alimente, aer, instrumental, cazarmament...).

Factori de risc: prematuritatea, vârstele extreme, alterarea florei microbiene normale (antibioticoterapie, hospitalism), alterări ale barierelor anatomiche, incluzând actul



F 17.2. Prevalența infecțiilor nosocomiale în diverse țări europene, în spitale vs secții de terapie intensivă (1: Elveția; 2: Belgia; 3: Luxemburg; 4: Franța; 5: Spania; 6: Portugalia; 7: Italia; 8: Grecia)

chirurgical, implantarea de corpi străini (proteze, catetere diverse, investigații invazive), suferințe metabolice și circulatorii (diabet, insuficiență renală, necroze și ischemii tisulare), mecanisme imunologice de apărare alterate în primul rând prin corticoterapie, chimioterapie antitumorală, medicația antiacidă ș.a.

Clasificarea și clinica infecțiilor nosocomiale

Criterii de definire a principalelor infecții nosocomiale

CDC, prin sistemul de supraveghere națională a infecțiilor nosocomiale (NNIS), clasifică infecțiile nosocomiale în 13 categorii cu 49 de localizări în organism. Definițiile de supraveghere nu sunt destinate atât diagnosticului bolii, cât standardizării bolii astfel ca fiecare spital să ofere date consistente pentru analizele epidemiologice.

Cele mai frecvente localizări ale infecțiilor nosocomiale sunt tractul urinar, plaga operatorie, tractul respirator, tegumentul (îndeosebi la arși), bacteriemia, tractul digestiv și sistemul nervos central.

I. *Infecția plăgii chirurgicale*, cuprinde infecția de plagă de incizie chirurgicală și infecția profundă a plăgii chirurgicale.

Incidența acestor infecții este de 10-25%. Etiologia este dominată de stafilococi coagulazo-pozitivi și negativi (37%), urmați de *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, enterobacter, anaerobi ș.a.

II. *Infecțiile hematogene primare* cuprind:

A. *Infecția hematogenă primară* confirmată prin laborator, care trebuie să îndeplinească cel puțin unul din următoarele criterii:

1. Hemocultura (HC) pozitivă pentru un microb care nu este asociat cu o infecție cu altă localizare.

2. Bolnavul să prezinte cel puțin una din următoarele: febră (>38 °C), frisoane sau hipotensiune plus cel puțin una din următoarele condiții:

a). microb din flora normală tegumentară (difteroizi, stafilococi coagulazo-negativi, micrococi ș.a.) izolat din două HC recoltate la intervale de timp diferite, și care nu se corelează cu altă infecție cu altă localizare;

b). microb din flora tegumentară normală, izolat din HC unui bolnav cu cateter iv și la care medicul a instituit terapie cu antibiotice corespunzătoare;

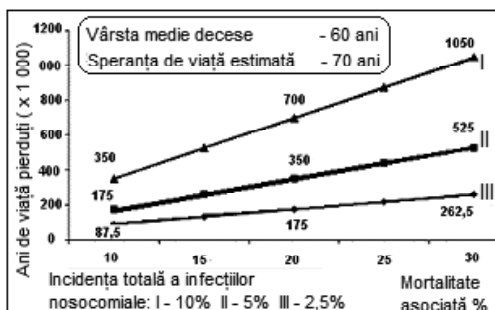
c). detectarea antigenului microbial în sânge, iar microbul nu se corelează cu infecția cu altă localizare.

B. *Septicemia clinică* trebuie să prezinte semne sau simptome clinice fără o altă cauză cunoscută:

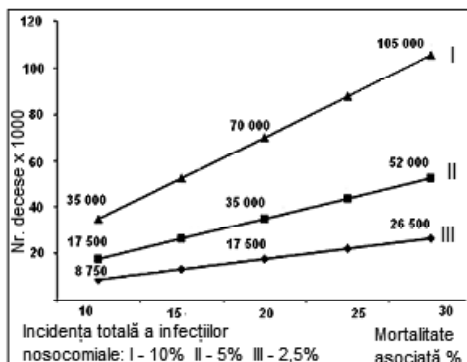
- la sugar: febră sau hipotermie, sau apnee sau bradicardie;

- la adult: febră (>38 °C), hipotensiune sau oligurie (<20 ml/oră);

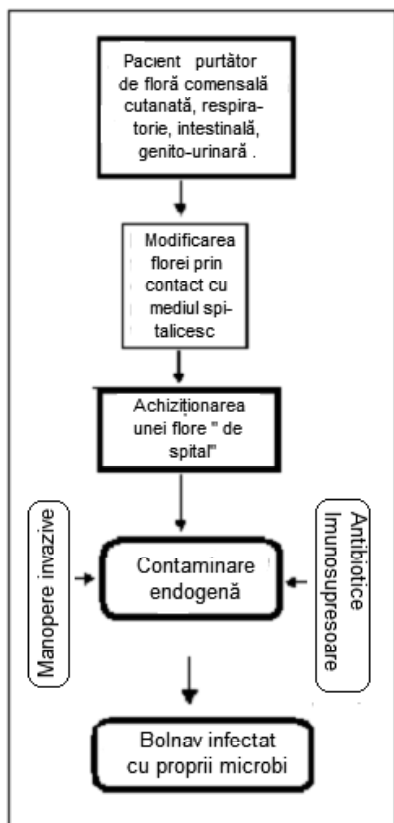
și următoarele: a). HC neefectuate sau negative b). nu se detectează antigene microbiene în sânge c). absența unei infecții aparente cu altă localizare d). instituirea de către medic a terapiei adecvate pentru septicemie.



F 17 .3. Consecințele infecțiilor nosocomiale: ani de viață pierduți anual în SUA prin astfel de infecții. Ratele mortalității asociate sunt cuprinse între 10 și 30% (axa X); trei curbe (I-III) estimează rata infecțiilor nosocomiale la un nivel de 2,5%, 5%, respectiv 10%. (apud Edmond, M.B. et al - Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999, 29, 239-44)



F 17 .4. Consecințele infecțiilor nosocomiale: număr anual de decese în SUA prin astfel de infecții. Ratele mortalității asociate sunt cuprinse între 10 și 30% (axa X); trei curbe (I-III) estimează rata infecțiilor nosocomiale la un nivel de 2,5%, 5%, respectiv 10%. (apud Edmond, M.B. et al - Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999, 29, 239-44)



F 17.5. Dezvoltarea unei infecții nosocomiale endogene (după DGS/DH)

*Un articol istoric
...fără îndoială citit de Semmelweis!*

Labarraque, A.G.

De l'emploi des chlorures d'oxide de sodium et de chaux

Paris, Mme.Hazard, 1825

III. *Pneumonia* (definită separat de alte infecții ale căilor respiratorii)

- Adultul prezintă matitate la percuție sau raluri la auscultatie, sau la examenul radiologic se evidențiază imagini noi sau progresive: infiltrate, condensări, cavități sau revărsat pleural

- Copilul prezintă **două** din următoarele: apnee, tahipnee, bradicardie, wheezing, ronhusuri, tuse **plus unul** din următoarele, indiferent de vârstă:

- creșterea producției secrețiilor respiratorii sau modificarea caracteristicilor lor
- microorganism izolat din HC
- izolarea unui microorganism patogen din proba de aspirat transtraheal, spălătură bronșică sau biopsie
- izolarea unui virus sau detectarea unor antigene virale în secrețiile căilor respiratorii
- diagnostic serologic (anticorpi specifici)
- dovada histologică de pneumonie

În cazul copiilor cu examen radiologic care demonstrează prezența unui proces infiltrativ nou sau progresiv, a unui proces cavitat, opacitate confluentă sau prezența de lichid pleural este necesar și **unul din criteriile anterioare** (a-f).

Incidența acestor infecții este apreciată de NNIS la 25-35%, valorile cele mai mari fiind întâlnite în secțiile de terapie intensivă. În aproape jumătate din cazuri sunt implicați stafilococii, urmași de diverse tipuri de enterobacterii, piocianic și candida.

IV. *Infecția tractului urinar*:

A. *Infecția simptomatică* la adult este definită de prezența a **cel puțin două** din următoarele condiții, fără altă cauză obiectivată: febră ($>38^{\circ}\text{C}$), disurie, micțiuni frecvente, sensibilitate suprapubiană și o urocultură pozitivă ($>10^5$ col/mm³)

- **cel puțin două** din semnele anterioare **plus** puriure, **sau** evidențierea germenilor pe frotiul colorat Gram din urina necentrifugată, **sau** 2 uroculturi pozitive pentru același germen cu 10^2 colonii/mm³, **sau** urocultura cu $< 100\ 000$ germeni/ml de urină cu o singură specie, izolată la pacienții tratați recent cu antibiotice, **sau** diagnostic clinic de infecție urinară, **sau** medicul a instituit antibioticoterapie corespunzătoare

B. *Bacteriurie asimptomatică*: bolnav cu cateter intravezical < 7 zile anterior uroculturii și urocultură pozitivă semnificativ și bolnavul nu prezintă febră sau alte simptome.

C. *Alte infecții ale căilor urinare* (rinichi, ureter, vezică, uretră, țesuturi perirenale):

Adult :

- izolarea germenului din secreții sau țesuturile infectate,

sau

- evidențierea infecției (ex.abces) la examenul direct, intraoperator sau histopatologic, **sau**

- bolnavul adult prezintă > 2 din următoarele condiții: febră, durere localizată sau alte semne celsiene locale, iar copilul: febră/hipotermie, **sau** apnee, **sau** bradicardie, **sau** somnolență, **sau** vărsături;

-și **unul** din următoarele: a). drenaj purulent de la locul afectat b). HC pozitivă c). dovada prin mijloace imagistice a

infecției d), diagnosticul clinicianului e). instituirea de către medic a tratamentului corespunzător.

Incidența infecțiilor urinare nosocomiale este de 10-15%, etiologia fiind dominată de *E. coli*, piocianic, candida și diverse specii de enterococ.

V. *Infecția osteoarticulară* include: osteomielița, infecțiile articulare, infecția spațiului discului intervertebral.

VI. *Infecția sistemului cardiovascular* include: infecția arterelor, endocardita, miocardita, pericardita, mediastinita (asociată intervențiilor cardio-vasculare).

A. Infecția arterelor sau venelor

- Adult: se izolează microbul din arterele/vene îndepărtate chirurgical și HC este negativă/inefectuată; este evidentă infecția intraoperator sau la examenul histopatologic; bolnavul este simptomatic (febră, dureri, eritem, căldură locală) și cultura vârfului cateterului intravascular este pozitivă, iar HC negativă/inefectuată.

- Sugar: unul din următoarele: febră/hipotermie, **sau** apnee, **sau** bradicardie, **sau** somolență, **sau** durere, **sau** semne celsiene locale și unul din următoarele: a). > 15 colonii cultivate din vârful canulei intravasculare (metoda semicantitativă) b). HC neefectuate sau negative.

B. Endocardita definită prin:

1. Cultivarea microbului din valve sau vegetații;

2. Bolnavii prezintă >2 din următoarele condiții: febră, apariția de noi sufluri, modificarea suflurilor cardiace, fenomene embolice, manifestări cutanate, insuficiență cardiacă congestivă, și medicul a instituit tratament antimicrobian adecvat, și unul din următoarele: a). microorganism izolat din două HC b). microorganisme prezente pe frotiul colorat Gram, de pe valvă, când HC a fost negativă/inefectuată c). prezența unei vegetații valvulare, evidențiată chirurgical, sau necroptic, sau ecografic d). prezența de antigene microbiene (sânge/urină).

C. Miocardita și pericardita definite prin:

Bolnavul prezintă două din următoarele (în absența altei cauze):

-adult: febră, dureri toracice, puls paradoxal sau creșterea dimensiunilor cordului

-copil: febră/hipotermie, apnee, bradicardie, puls paradoxal, cardiomegalie

și unul din următoarele: a). aspecte ecg caracteristice b). antigene microbiene prezente în sânge c). dovada histopatologică d). examene serologice pozitive, cu sau fără izolarea unui virus din faringe sau fecale e). prezența de lichid pericardic, dovedită prin tehnici imagistice concludente

D. Mediastinita definită prin:

i). Izolarea microbului din țesutul mediastinal;

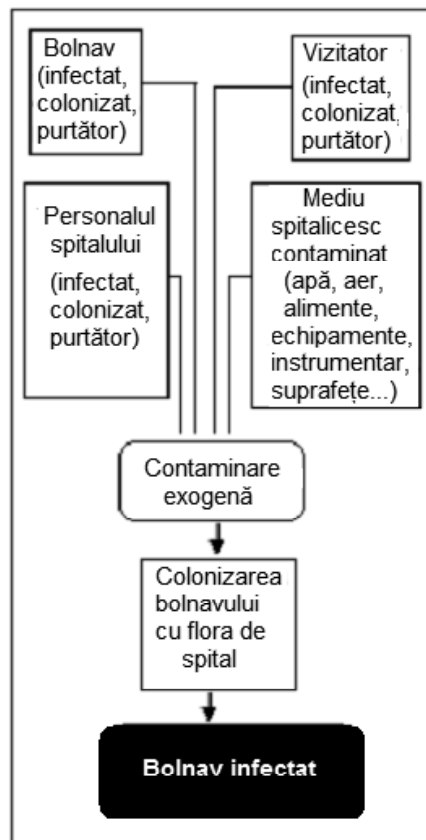
ii). Mediastinita este evidențiată intraoperator sau la ex.histopatologic;

iii). Bolnavul prezintă cel puțin una din următoarele condiții:

Adult: febră, dureri toracice sau instabilitate sternală;

Sugar: febră/hipotermie, **sau** apnee, **sau** bradicardie, **sau** instabilitate sternală și cel puțin unul din următoarele a). drenaj purulent în aria mediastinală b). HC sau cultură din lichidul de drenaj pozitive c). examen radiologic concludent.

Incidența infecțiilor cardiovasculare nosocomiale este redusă (<3%).



F 17.6. Dezvoltarea unei infecții nosocomiale exogene (după DGS/DH)



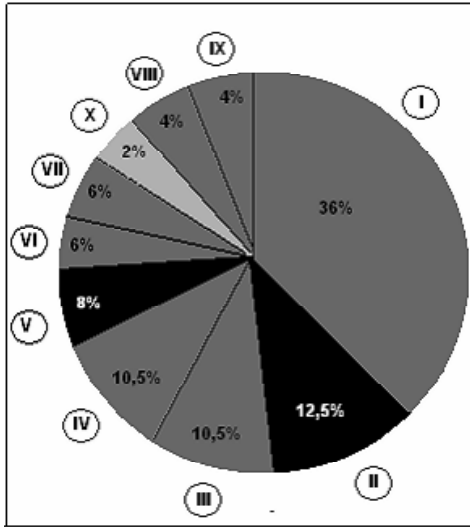
Blot, S., Vandewoude, K., De Bacquer, D., Colardyn, F. - Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002, 34, 1600-606

Garrouste-Orgeas, M., Chevret, S. et al - A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. *J Hosp Infect* 2000, 44, 206-213

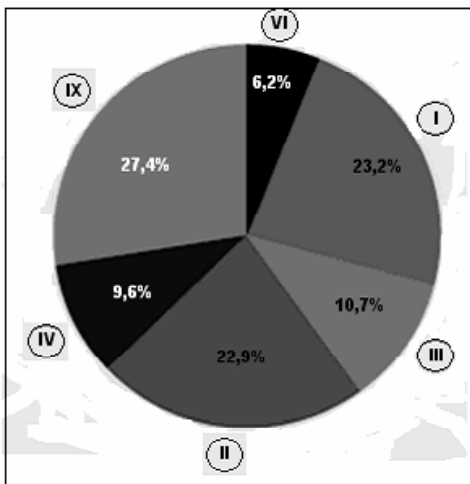
Gaynes, R., Edwards, J.R. and National Nosocomial Infections Surveillance System - Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli *Clin Infect Dis* 2005, 41, 848-54

Goossens, H.- European status of resistance in nosocomial infections *Chemotherapy* 2005, 51(4), 177-81

Inweregbu, K., Dave, J., Pittard, A. - Nosocomial infections *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 2005, 5(1), 14-17



F17.7. a.b. Ponderea (%) diverselor categorii de infecții nosocomiale (ancheta națională de prevalență, Franța, 1999, *sus*; Anglia, 2005, *jos*)



I = infecții urinare II = infecții respiratorii inferioare III= infecții chirurgicale IV =infecții tegumentare, musculare V = infecții respiratorii, altele VI = bacteriemie, septicemie VII = infecții ORL, oculare VIII = infecții de cateter IX = altele X = gastrointestinale

VII. *Infecția sistemului nervos central* cuprinde: infecția intracraniană, meningita sau ventriculita și abcesul spinal.

A. *Infecția intracraniană* (abces cerebral, subdural sau epidural, encefalita) trebuie să îndeplinească cel puțin unul din criteriile următoare:

Cultivarea microorganismului din substanța nervoasă

Infecția este evidențiată intraoperator sau la ex.histopatologic Bolnavul prezintă *cel puțin două* din următoarele condiții:

- Adult: febră, cefalee, semne neurologice de focar, modificarea stării de conștiență sau confuzie

- Sugar: febră/hipotermie, apnee, bradicardie, semne neurologice de focar, modificarea stării de conștiență, tratament instituit de medic, dacă diagnosticul este stabilit antemortem **și unul** din următoarele:

a). microorganism evidențiat prin examenul microscopic al țesutului cerebral sau al celui provenit din procesul infecțios obținut prin puncție sau biopsie (intervenție chirurgicală/autopsie) b). antigene microbiene dovedite în sânge sau urină c). dovada radiologică a infecției d). diagnostic serologic specific

B. *Meningita* - trebuie să întrunească *cel puțin unul* din următoarele criterii:

I. Izolarea microorganismului din LCR

II. Bolnavul trebuie să prezinte **două** din următoarele:

- febră (hipotermie la sugar), cefalee, redoarea cefei, semne de iritație meningeală, paralizii de nervi cranieni sau iritabilitate, **și**

- instituirea de către medic a tratamentului adecvat, dacă diagnosticul s-a stabilit antemortem

- **și unul** din următoarele: a). pleiocitoză, creșterea proteinorahiei și/sau scăderea glicorahiei b). microorganism prezent pe frotiul din LCR colorat Gram c). HC pozitivă d). antigene microbiene evidențiate în sânge, urină, LCR e). teste serologice specifice pozitive

Infecțiile sistemului nervos central nosocomiale au o incidență redusă (<2%)

VIII. *Infecția ochilor, urechilor, nasului, faringelui, cavității bucale*

IX. *Infecțiile aparatului digestiv* cuprind: gastroenterita, hepatita, enterocolita necrotizantă, infecțiile tractului gastro-intestinal și infecțiile intraabdominale nespecificate în altă parte.

A. *Gastroenterita*

1. Debut acut cu diaree sau minimum trei scaune modificate, cu sau fără vărsături sau febră și absența altor cauze neinfecțioase

2. Două din următoarele, fără decelarea altei cauze: grețuri, vărsături, dureri abdominale și unul din următoarele: a). microb izolat din coprocultură b). teste pozitive pentru antigene sau anticorpi microbieni (sânge sau fecale) c). modificări citopatice în cultura de țesuturi (testarea toxinei)

Incidența gastroenteritelor nosocomiale variază în funcție de departamentul investigat: în secțiile de nou născuți incidența este de 3-20 de cazuri la 10 000 de externări.

Circa 90% din episoade au etiologie bacteriană (din care *C. difficile* reprezintă 90%); rotavirusurile realizează 5% din aceste infecții. În secțiile de pediatrie, mai mult de jumătate din cazuri sunt produse de virusuri (rota-, adeno-, echovirusuri ș.a.).

B. *Hepatita*

Bolnavul prezintă, în absența altor cauze, **două** din următoarele: febră, anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale, icter, transuzie în perioada de 3 luni anterioare debutului și unul din următoarele:

a). detectarea antigenelor virusurilor hepatitice sau a

anticorpilor specifici

b). probe funcționale hepatice care demonstrează alterarea funcției hepatice

c). detectarea CMV în urină sau secrețiile oro-faringiene

C. Enterocolita necrotizantă : sugarul trebuie să îndeplinească **două** din următoarele criterii, în absența altor cauze: vărsături, distensie abdominală, prezența de sânge în fecale (micro- sau macroscopic) **și unul** din următoarele semne radiologice: a). pneumoperitoneu b). pneumatoză intestinală c). persistența segmentelor rigide de ansă intestinală

X. *Infecțiile tractului respirator inferior* cuprind: bronșita, traheobronșita, bronșiolita, traheita, abcesul pulmonar, empiemul, fără pneumonie.

Incidența infecțiilor pulmonare nosocomiale este cuprinsă între 15-20%, piocianicul și stafilococii fiind agenții etiologici principali.

XI. *Infecțiile aparatului de reproducere* includ: endometrita, infecțiile vaginale, epididimita, orhita, prostatita, infecțiile țesuturilor pelvine

XII. *Infecțiile pielii și ale țesutului moale* includ infecția tegumentară (alta decât infecția plăgii chirurgicale), infecția țesutului moale, infecția escarelor de decubit, infecția arsurilor, mastita, omfalita, pustuloza sugarului, infecția circumciziei la sugar.

Infecțiile cutanate nosocomiale au o incidență de până la 5%.

XIII. *Alte boli infecțioase* - sunt incluse aici boli de origine virală cu transmitere aerogenă (rujeola, rubeola, varicela, infecția urliană) sau parenterală (HIV, VHB, VHC).

Infecții nosocomiale virale

Virozele respiratorii ar reprezenta cca 5% din infecțiile nosocomiale, dar în mod sigur sunt subevaluate, deoarece nu toate cazurile de viroză nosocomială se raportează, multe dintre ele sunt infecții asimptomatice, iar altele, ex. HIV, HVC, se manifestă tardiv, momentul infectant nemaiputând fi identificat.

Surse de infecție: bolnavii cu infecție acută (ex. gripă, gastroenterită virală) când izolarea este deficitară; personalul de îngrijire (infectat în timpul serviciului sau în comunitate), poate fi sursă, dar și vector pasiv de infecție; vizitatorii (mai ales copiii asimptomatici) pot introduce în spital diverse virusuri.

Bolnavii cu mecanisme de apărare modificate sunt mai susceptibili la infecții virale nosocomiale, realizează forme clinice mai severe și/sau prelungite. Unele virusuri se comportă oportunist, profitând de diminuarea eficienței sistemelor de apărare (ex. herpesvirusurile, mai ales CMV).

Controlul sistematic al donatorilor și al produselor biologice pentru HIV, VHB, VHC CMV a redus mult incidența infecțiilor cu transmitere hematogenă, dar rămân în continuare probleme legate de hemodializă.

Virusurile cu transmitere respiratorie asociate cu infecții nosocomiale includ: vv. gripale, VSR (iarna, servicii de pediatrie), varicela, paramixovirusuri, adenovirusuri, v. urlian, v. rujeolic, parvovirus B19, coronavirusurile. Infecțiile virale respiratorii încrucișate sunt mai frecvente în secțiile de pneumologie și reanimare.

Virusurile cu transmitere digestivă asociate cu infecții nosocomiale includ: rotavirusuri (diaree hidrică febrilă în pediatrie,



File de istorie

Ignace-Philippe Semmelweiss (1818 - 1865)



La sfârșitul anilor 1840, dr. Ignace Semmelweiss, asistent la maternitatea din Viena, a observat că rata mortalității materne într-o secție în care practicau studenții la medicină era de trei ori mai mare comparativ cu secția unde practicau numai moașe. Semmelweiss a mai observat că studenții intrau în stagiul de obstetrică venind direct din sălile de disecție. Tânărul doctor a postulat că studenții aduceau de la lucrările de anatomie infecții fatale pentru mame și a dispus ca medicii și studenții să îmbrace alte halate curate și să-și spele mâinile cu soluție clorinată înainte de a examina parturientele.

Rata mortalității materne a coborât sub 1%.

În pofida rezultatelor evident remarcabile, colegii lui Semmelweiss au primit cu răceală descoperirile acestuia, fiind chiar obligat să demisioneze. Ulterior, și în altă maternitate s-a confruntat cu aceeași ostilitate. Cei care au fost în cele din urmă convingși de dovezile științifice ale lui Semmelweiss s-au cutremurat de crudul adevăr: fuseseră vectorii involuntari ai unei infecții nosocomiale fatale.

Primele publicații

A gyermekagyi láz koroktana (Etiologia febrei puerperale), Orvosi hétlap, 1858; no. 1: 1-5; no. 2: 17-21; no. 5, 65-69; no. 6: 81-84; no. 21: 321-326; no. 22: 337-342; no. 23: 353-359.



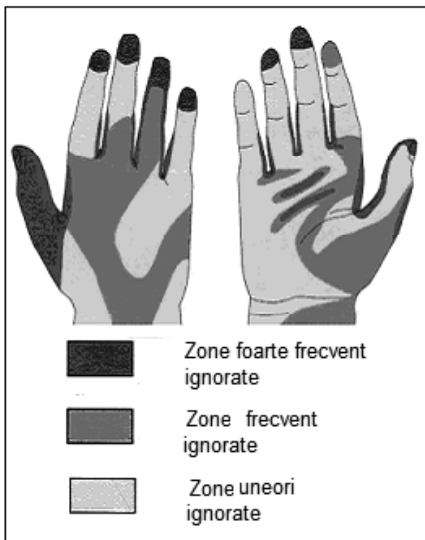
Miinile personalului medical pot face Minuni și ...minuni!

În mod normal, tegumentul este colonizat cu bacterii, dar conținutul total în bacterii aerobe este diferit de la o zonă la alta: 1×10^6 unități formate din colonii (UFC)/cm² pe scalp, 5×10^5 UFC/cm² în axilă, 4×10^4 UFC/cm² pe abdomen, 1×10^4 UCF/cm² pe antebrăț. Numărul total de bacterii de pe miinile personalului medical variază între $3,9 \times 10^4$ și $4,6 \times 10^6$.

Flora trecătoare- colonizează straturile superficiale ale tegumentului, este achiziționată de personalul medico-sanitar prin contact direct cu bolnavul sau cu suprafețele contaminate din mediul ambiant, se asociază cu infecțiile nosocomiale și este amendabilă prin spălatură miinilor.

Flora rezidentă – atașată de straturile profunde ale tegumentului, rezistă la îndepărtarea prin spălare; formată cu precădere din stafilococi-coagulazo-negativi și difterozii este mai puțin implicată cu infecții încrucișate (dar poate produce infecții de tip endogen când integritatea barierei este perturbată)

Miinile personalului medical pot fi colonizate persistent (și relativ constant pentru o aceiași persoană) cu floră patogenă (ex. *S. aureus*), bacili gram negativi sau funghi. De asemenea, pot vehicula interpacienți numeroase virusuri respiratorii sau digestive, provenind din secrețiile acestora și putând rămâne viabile pe tegument timp de mai multe ore.



F17.8. Zone neglijate la spălatură curentă a miinilor

dar și în cămine pentru vârstnici), vv. hepatitice A și E, coronavirusuri, adenovirusuri, parvovirusuri, enterovirusuri. Infecțiile virale digestive încrucișate sunt mai frecvente în pediatrie și gastroenterologie.

Unele virusuri se pot transmite pe căi multiple, ex. v febrele hemoragice africane (Lassa, Ebola, Marburg) se pot transmite aerogen, prin secreții sau prin sânge, altele se transmit prin vectori (ex. febra galbenă, febra din Valea Rift), aspecte de care trebuie să se țină cont în instituirea sistemelor de supraveghere, prevenire și combatere a infecțiilor nosocomiale.

Infecții nosocomiale fungice

Se află în continuă expansiune, ajungând la cca 10% din infecțiile nosocomiale. Interesează în primul rând gazdele cu mecanisme de apărare modificate și sunt mai frecvente în unitățile de hematologie și reanimare (chirurgicală).

Sunt implicați funghi comensali ai omului sau saprofiți din mediul extern: diverse specii de *Candida* (*C. albicans* în 50% din cazuri, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) sau funghi filamentoși, de tipul *Aspergillus*.

Factorii favorizanți: reducerea eficienței mecanismelor de apărare ale gazdei (e.g. leucemii, cancer, neutropenii, arsuri, imunodeficiențe primitive sau dobândite, în primul rând SIDA), tratamentele imunosupresive, antibioticoterapia prelungită, corpii străini, prezența fungilor în mediul de îngrijire a bolnavilor cu cavități pulmonare preformate.

Măsurile de prevenție trebuie aplicate sistematic acestor persoane cu risc.

Prevenirea infecțiilor nosocomiale (principii)

Se recomandă:

1. Măsuri de igienă spitalicească (condiții de cazare, microclimat, alimentație, aprovizionare cu apă, îndepărtarea reziduurilor, sterilizare, dezinsecție etc)
2. Alegerea procedurilor de investigație și tratament cu risc minim de infecție, aplicarea tehnicilor aseptice, a măsurilor de antisepsie, folosirea corectă a antibioticelor
3. Aprecieră promptă și corectă a potențialului infecțios și a receptivității bolnavilor, aplicarea măsurilor de izolare a surselor de infecție și a receptorilor atât prin amplasare cât și prin funcționare
4. Supravegherea clinică a bolnavilor pentru depistarea infecțiilor nosocomiale, supravegherea stării de sănătate a personalului, aplicarea măsurilor de control, asigurarea informării epidemiologice, a înregistrării, analizei și raportării cazurilor
5. Pregătirea profesională corespunzătoare a întregului personal al unității sanitare.

Măsuri de limitare a transmiterii intraspitalicești a bolilor infecțioase la apariție unui caz

1. Prevenirea transmiterii bolii de către cazul index (izolare sau, dacă este posibil, externare)
2. Identificarea contactilor și evaluarea susceptibilității;
3. Aplicarea individuală a măsurilor profilactice

(chimioprofilaxie, imunoglobuline), atunci când există;

4. Întocmirea unui plan de prevenire a extinderii infecției în interiorul unității;

A. Externare cât mai precoce;

B. Depistarea și îndepărtarea temporară a personalului cu boală transmisibilă;

C. Gruparea pacienților și membrilor personalului susceptibili la un loc și abordarea lor ca o unitate epidemiologică cu aplicarea tuturor măsurilor profilactice (*cohorting*);

5. Reducerea susceptibilității nou internaților (imunizare selectivă); imunizarea activă a personalului susceptibil.

Un obiectiv central al prevenirii și controlului infecțiilor nosocomiale vizează secțiile de copii (nou-născuți, prematuri, distrofici, pediatrie), care prezintă un risc crescut de izbucniri epidemice.

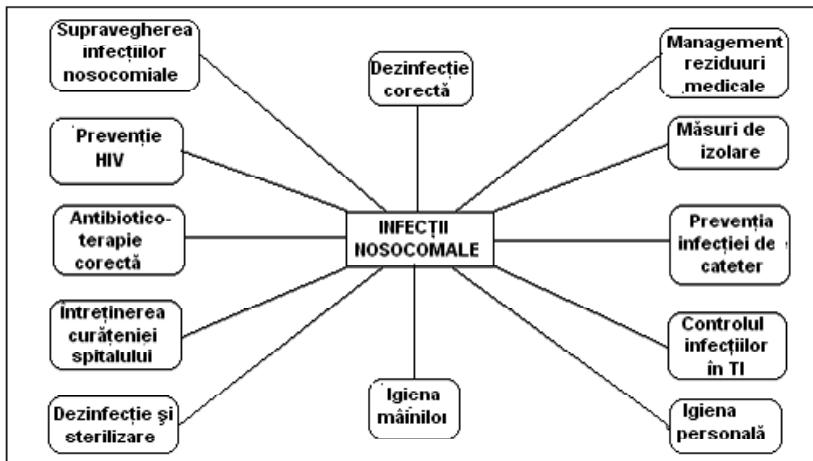


“Complianța inițială la spălatul pe

mâini înainte și după o activitate bine definită cu bolnavul a fost de 9% , respectiv 22% pentru personalul din secția TI – medicală și de 3%, respectiv 33% pentru personalul din secția TI-chirurgie cardiacă.

După intervenții educaționale, complianța s-a modificat astfel: TI-medicală, 14% (înainte) și 25% (după); TI-chirurgie, 6% (înainte) și 13% (după).”

Bischoff, W.E., Reynolds, T.M., Sessler, C.N. et al - Handwashing Compliance by Health Care Workers: The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic *Arch Intern Med* 2000, 160, 1017-21



F 17. 9. Țintele activităților de prevenire a infecțiilor nosocomiale

Prevenire infecțiilor interioare în secțiile de nou-născuți

În toată lumea, secțiile de nou-născuți, și mai ales unitățile de terapie intensivă neonatală, ridică probleme deosebite privind controlul infecțiilor nosocomiale, deoarece în aceste arii intervin numeroși factori:

- imaturitatea sistemelor de apărare și vulnerabilitatea la infecții a grupenților;
- colonizarea copiilor cu floră de spital, care conține adesea tulpini rezistente la antibiotice;
- supraaglomerarea spațiilor de spitalizare;
- personal adesea insuficient și/sau neinstruit în problema prevenirii infecțiilor interioare;
- echipamente specifice de monitorizare și suport vital folosite extensiv;
- circuite inadecvate ș.a

Măsurile de prevenire a infecțiilor interioare în aceste unități se bazează pe:



“Rata generală a spălării pe mâini

a fost de 60% (medici – 83%, nurse -60%, tehnic - 56%, îngrijitoare de curățenie – 36%. După 2 luni, de la introducerea dezinfecției cu soluții antiseptice alcoolice, rata generală a scăzut la 52% (nursele au fost cele mai compliante – 67%; tehnic – 57%, medici – 29%, îngrijitoare – 25%). Complianța medicului curant a fost predictivă pentru toți membrii echipei de îngrijire.”

Muto, C.A., Siström, M.G., Farr, B.M.- Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic *Am J Infect Control* 2000, 28(3), 273-6



PROTOCOL
Spălarea simplă a mâinilor
Practicată în mediul
spitalicesc, în absența portajului unor agenți
patogeni
oro-faringieni, cutanați, digestivi

Recomandări: utilizarea mănușilor, nu exclude spălarea mâinilor; purtarea bijuteriilor este interzisă; igiena unghiilor; utilizarea halatelor cu mâneci scurte

Indicații: în activitățile obișnuite, revenirea sau plecarea din serviciu, înainte și după utilizarea toaletei, înainte și după masă, îngrijiri simple necontaminante (toaleta, amenajarea patului, distribuirea alimentelor, medicației)

Durată: 1 minut

Utilități: sistem de aprovizionare cu apă; distribuitor de săpun/ distribuitor de hârtie de unică folosință; uscător de mâini; pubelă cu dispozitiv acționat prin pedală

Metoda (7 etape)

1. Umezirea mâinilor și antebrațelor cu apă caldă
2. Aplicarea unei doze de săpun (5ml) în palme și masarea susținută a mâinilor, insistându-se în spațiile interdigitale, fața posterioară și marginea cubitală a mâinii
3. Producerea unei spume abundente prin acțiune mecanică
4. Îndepărtarea săpunului la jet de apă până la dispariția acestuia
5. Uscarea mâinilor la uscătoare sau prin tamponament cu hârtie de unică folosință, de la degete spre încheietura mâinii
6. Închiderea robinetului cu hârtia cu care s-a efectuat uscarea mâinilor sau cu dispozitiv special (ex. ca cel de la sala de operație)
7. Aruncarea hârtiei la pubelă fără a o atinge



Bittner, M.J., Rich, E.C., Turner, P.D., Arnold, W.H. Jr - Limited impact of sustained simple feed-back based on soap and paper towel consumption on the frequency of hand washing in an adult intensive care unit
Infect Control Hosp Epidemiol 2002, 23(3), 120-6

Lam, B.C., Lee, J., Lau, Y.L. - Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection
Pediatrics 2004, 114(5), e565-71

Larson, E.L., Aiello, A.E., Bastyr, J. et al - Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel
Crit Care Med 2001, 29(5), 944-51

- asigurarea prin construcție a spațiilor și a circuitelor adecvate;

- personal medical și auxiliar corespunzător numeric;

- pregătirea continuă a personalului în problema prevenirii și combaterii infecțiilor interioare;

- spălatal sistematic pe mâini, înainte și între contactele cu pacienții;

- controlul la angajare și periodic a personalului;

- aplicarea măsurilor de reducere a colonizării nou-născutului cu germeni patogeni: menținerea tegumentelor și mucoaselor curate, integre și uscate; toaleta corectă a plăgii ombilicale; identificarea și izolarea promptă a copiilor infectați (aplicarea sistemului de grupare a cazurilor și personalului într-o unitate epidemiologică) etc.

- măsuri de dezinfecție continuă și terminală;

- supravegherea permanentă și analiza periodică a infecțiilor din unitate;

- reducerea numărului de vizitatori și triajul acestora.



- Infecțiile nosocomiale sunt infecții contractate în interiorul unei unități medicale, care pot apărea atât la pacienți cât și la personalul de specialitate și se pot manifesta în timpul spitalizării sau după externare.

- Nu sunt considerate infecții nosocomiale: a). bolile aflate în perioada de incubație în momentul internării; b). infecțiile prezente de la internare care se extind sau se complică (fără ca agentul patogen să se modifice); c). infecția transplacentală la nou-născut manifestă clinic la scurt timp de la naștere.

- Infecțiile nosocomiale apar, în spitalele din țările dezvoltate, la 3,5 - 15% din pacienții internați.

- Etiologic, sunt produse de regulă de germeni de spital rezistenți la antibiotice, sunt grevate de mortalitate ridicată și cresc durata și costul spitalizării.

În bună parte, infecțiile nosocomiale sunt datorate metodelor invazive de investigație și tratament utilizate în prezent. Riscul cel mai ridicat este înregistrat în unitățile de terapie intensivă, arși, chirurgie (în special transplant), pediatrie, hematologie, oncologie, boli infecțioase (HIV).

- Agenții etiologici proveniți din flora pacienților sau din mediul înconjurător sunt într-o dinamică permanentă și prezintă particularități pentru fiecare unitate medicală. În principal este vorba de bacterii patogene (stafilococi, bacili gram negativi, *Pseudomonas aeruginosa*), dar etiologia virală și cea fungică nu sunt deloc de neglijat.

- Tipurile de infecții nosocomiale frecvent întâlnite sunt: urinare, de plagă chirurgicală, ale căile respiratorii inferioare, septicemia de cateter.

- Tratatamentul acestor infecții trebuie să țină cont de particularitățile microbiologice, de teren și de localizarea infecției.

- Prevenirea presupune supraveghere și control permanente, sistematică, coordonată (incluzând măsuri față de sursele de infecție, căile de transmitere, receptori, măsuri administrative și organizatorice, educaționale).

- Este necesară colaborare interdisciplinară permanentă (epidemiolog, clinician, microbiolog, conducerea unității, pacient și aparținători) și responsa-bilitate în monitorizarea și declararea cazurilor.



evaluatează-te

1. Un pacient se află internat de 4 zile în spital pentru investigarea unui sindrom cronic dureros abdominal; în a 5-a zi pacientul devine febril și se constată apariția unui exantem polimorf (maculo-papuloveziculos) generalizat; se stabilește de către medical curant diagnosticul de varicelă. Stabiliți dacă este vorba de o infecție nosocomială.

2. Care dintre următoarele situații pot fi considerate infecții nosocomiale?

a). supurația plăgii apărută după 3 zile de la intervenția chirurgicală b). icterul fiziologic al noului-născut c). boala eruptivă apărută la un copil în primele 24 de ore de la internare d). infecție urinară la bolnav spitalizat de 7 zile, care are montată sondă uretrală e). hepatită acută tip B la un nou născut provenit dintr-o mamă infectată cronic cu VHB

3. Care dintre infecțiile următoare se pot manifesta epidemic într-o secție de pediatrie?

a). diareea determinată de rotavirus b). infecții virale cu transmitere respiratorie c). infecții urinare cu *E coli* d). infecția HIV e). infecții de cateter de etiologie stafilococică

4. Stabiliți corespondența între germeii microbieni (I) și infecțiile nosocomiale asociate (II):

I a. *E. coli* enteropatogen; b. *Pseudomonas aeruginosa*; c. Virusul hepatitic C; d. *Staphylococcus epidermitis*; e. *Proteus vulgaris*;

II. 1. diaree la un nou născut; 2. hepatită post-transfuzională; 3. infecție de cateter; 4. pneumonie la un pacient cu fibroză chistică, intubat; 5. infecție urinară la un pacient sondat urinar

5. Un nou născut este internat într-o secție de terapie intensivă cu diagnosticul de septicemie (determinări pulmonare, hepato-splnice și meningeale); pentru menținerea TA, dar și pentru administrarea medicației pacientului i s-au montat două catetere i.v., în plus pacientul este intubat și ventilat mecanic. Identificați factorii de risc ce predispun la apariția unei IN.

6. Care dintre următoarele bacterii sunt mai frecvent izolate în cazurile de IN?

a). *S. aureus* b). *E. coli* c). *C. diphteriae* d). *Ps. aeruginosa* e). *Cl. tetani*

7. Pacient comatos, febril de 36 de ore, internat de 6 zile într-o secție de terapie intensivă; bolnavul este ventilat mecanic, alimentat endovenos, sondat urinar pentru monitorizarea fluxului urinar și a primit 3 unități de sânge O(I) Rh - ; ce tipuri de infecții ar trebui luate în discuție?

a). pneumonie de ventilație cu *Pseudomonas aeruginosa* b). infecție urinară cu BGN c). infecție de cateter cu

F 17.10. Kinograma unui spălat pe mâini corect



CDC Manila 2009



Pune de-un chat!

Urmăriți, timp de o oră, în secția unde efectuează grupa stagiul clinic, complianța personalului la spălatul pe mâini în relație cu recomandările din curs.

Consemnați, analizați, dezbateți, concluzionați și încercați să găsiți soluții de îmbunătățire a complianței (dacă, cumva, cine știe, ar fi cazul !?)

Un site dedicat spălatului mâinilor...



<http://henrythehand.com>

și alte informații pe aceeași temă:

University of Geneva Hospitals, Geneva, Elveția
www.hopisafe.ch
CDC, Atlanta, Georgia
www.cdc.gov/ncidod/hip
Bandolier journal, United Kingdom
www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
www.med.upenn.edu



McArdle, F.I., Lee, R.J., Gibb, A.P., Walsh, T.S.- How much time is needed for hand hygiene in intensive care? A prospective trained observer study of rates of contact between healthcare workers and intensive care patients *J Hosp Infect* 2006, 62(3), 304-10

Pittet, D., Mourouga, P., Perneger, T.V. - Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program *Ann Intern Med* 1999, 19, 130(2), 126-30

Rosenthal, V.D., Guzman, S., Safdar, N. - Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina *Am J Infect Control* 2005, 33(7), 392-7

Salemi, C., Canola, M.T., Eck, E.K. - Hand washing and physicians: how to get them together *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23(1), 32-5

Won, S.P., Chou, H.C., Hsieh, W.S. et al - Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004, 25(9), 742-6

S. aureus, *S. epidermidis* sau *Candida* sp. d). hepatită virală acută cu VHC e). tetanos

8. Ce măsuri ai recomanda pentru tratamentul unui pacient cu o infecție de cateter cu *S. aureus* meticilino-sensibil:

a). administrare de oxacilină + gentamicină b). administrare de eritromicină p.o. c). administrare de vancomicină + rifampicină d). spălarea lumenului cateterului cu o soluție alcoolică e). retragerea cateterului

9. Ce măsuri ai recomanda pentru tratamentul unui pacient cu o infecție nosocomială secundară unei sondări urinare:

a). administrare de nitrofurantoin b). administrare de trimetoprim-sulfametoxazol c). administrare de CFS III ± fluorchinolone sau aminoglicozide d). spălarea lumenului sondei urinare cu o soluție de cloramină e). eliminarea sondei urinare

10. Ce antibiotice ar putea fi luate în considerare pentru tratamentul unei infecții de plagă operatorie survenită la un pacient operat pentru un neoplasm de colon:

a). tetraciclina b). eritromicina c). CFS III d). vancomicina e). metronidazol

11. Care dintre următoarele măsuri sunt utile în profilaxia infecțiilor nosocomiale?

a). supraveghere și control permanent b). izolarea corespunzătoare a cazurilor c). curățenie, dezinfectie și sterilizare corespunzătoare d). administrarea preventivă de antibiotice cu spectru larg și imunoglobuline la pacienții din grupele de risc e). evitarea spitalizărilor inutile

12. Într-o secție de pediatrie a izbucnit o epidemie de gripă; ce măsuri se impun pentru controlul situației?

Rezultate: ☺ ☹ ☒

Boli infecțioase asociate cu turismul internațional și imigrația

18



La încheierea cursului absolventul trebuie:

- să cunoască aspectele generale privind bolile infecțioase și relația acestora cu turismul internațional și imigrația;

- să poată identifica principalii factori de risc pentru călători și bolile infecțioase mai frecvente întâlnite;

- să elaboreze recomandări de profilaxie la plecarea într-o călătorie;

- să cunoască principiile de abordare a persoanelor bolnave după reîntoarcerea în țară și măsurile medicale și antiepidemice de aplicat;

- să fie familiarizat cu principalele boli infecțioase întâlnite în zonele tropicale/subtropicale sub aspectul etiologiei, epidemiologiei, tabloului clinic, tratamentului și profilaxiei.

Aspecte generale

Turismul mondial este într-o continuă expansiune: în anul 2006, s-au înregistrat peste 840 de milioane călători în afara granițelor propriilor țări. În același timp, deplasările devin tot mai rapide și pe distanțe tot mai mari: ocolul pământului s-a redus la sub 72 de ore, iar virtual se poate ajunge în orice punct al Globului în mai puțin de 36 de ore; zilnic 1,4 milioane de persoane călătoresc aerian internațional.

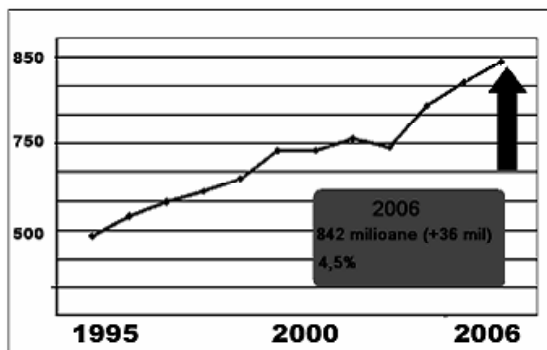
Pe de altă parte, globalizarea, conflictele naționale și internaționale, dezastrele (naturale, tehnologice, umane) din ultimul deceniu au dus la o amplificare fără precedent a fenomenul emigraționist: în fiecare an, peste 15 milioane de persoane solicită azil politic sau devin refugiați/imigranți în diverse locuri ale Lumii. În țările Uniunii Europene se aprecia, în 2000, că numărul imigranților provenind din țări cu resurse limitate depășește 13 milioane.

Numărul persoanelor care se deplasează în afara granițelor naționale pentru muncă pe perioadă limitată este mult mai mare.

România anului 2006 se confrunta și ea cu acest fenomen complex: plecarea temporară la muncă, în CE sau în afara acesteia, a cca 3 milioane de cetățeni a condus la necesitatea absorbției de forță de muncă exogenă (i.e. din țările vecine non-EU și din Asia, în primul rând). În același timp, turismul internațional românesc este tot mai extins, atât pentru autohtoni cât și pentru străini.

Fiecare persoană din cele două mari categorii de "populație în mișcare" reprezintă un potențial vector de agenți patogeni în ambele sensuri; în același timp, ea poate oricând căpăta expresie clinică manifestă.

Există diferențe semnificative, legate de spectrul bolilor, modul de transmitere, manifestările clinice ș.a. , între patologia infecțioasă asociată cu turiștii reînțorși acasă și cea întâlnită la imigranții/refugiații dintr-o altă țară.



F 18.1. Evoluția numărului mondial de turiști 1995- 2006.
În anul 2006, au circulat de-a lungul și de-a latul Globului peste 840 milioane de călători (cu 36 de milioane mai mult ca în anul precedent)
- sursa UNWTO

Probleme infecțioase asociate cu turismul internațional



Ce duce călătorul cu el?

- Microbii din și de pe corp
- Flora comensală
- Vectori de pe corp și din bagaje
- Însemnele imunologice postinfecțioase (i.e. anticorpii)
- Vulnerabilitate la infecții
- Zestrea genetică
- Preferințe culturale, obiceiuri, modele comportamentale, tehnologie
- Bagaje și conținutul acestora (y compris microbi, vectori)

Borio, L., Inglesby, T., Peters, C.J. et al - Hemorrhagic Fever Viruses as Biological Weapons, Medical and Public Health Management JAMA 2002, 287, 18, 2391-405 (

www.wnysmart.org/viral_hemorrhagic_fevers.htm



Poți urmări riscul de infecții de-a lungul unui traseu pregătit de tine pentru o vacanță de vis la:

www.traveldoctor.info/

Factori de risc pentru călătorii în străinătate:

- expunere potențială la agenți patogeni puțin/deloc întâlniți în regiunea de proveniență;
- epidemiologie diferită a unor boli, caracteristică anumitor zone;
- dezinhibiție comportamentală la distanță de cutumele propriiei comunități;
- cunoștiințe insuficiente sau minimalizarea riscurilor pentru sănătate existente într-o anumită zonă geografică;
- scăderea rezistenței organismului (prin schimbarea alimentației, consumul exagerat de alcool, stresul inerent unor călătorii de durată etc.). crește susceptibilitatea la infecții.

Boli infecțioase mai frecvent întâlnite

Boli controlabile prin măsuri de sănătate publică:

- Sanitație, igiena alimentației, controlul apei potabile: hepatite acute virale (A, E), febra tifoidă, gastroenterite virale, amebiază, diarea călătorilor, criptosporidiază, toxiiinfecții alimentare, helmintiaze, dizenterie bacilară, giardiază, holera;
- Imunizări: poliomielita, difteria;
- Educație: infecția cu HIV, boli cu transmitere sexuală.

Boli cu risc de transmitere prin contact cu apă și noroi: leptospiroza, strongilodiază, schistosomiază, fascioloză hepatică.

Boli transmise prin vectori: denga, encefalite arbovirale, rickettsioze, pesta, borelioza, malaria, leishmaniaza, tripanosomiaza, filariaza;

Zoonoze: brucelezoza, antraxul, rabia, tularemia;

Febre hemoragice: febra galbenă, febra de Ebola, infecții cu hantavirusuri, febra hemoragică Crimeea-Congo, febra de Lassa și alte infecții cu arenavirusuri.

Recomandări la plecare

Sfaturi generale:

- Consum de apă controlată microbiologic; unde nu există garanții, sunt de preferat apele minerale sau simple îmbuteliate, băuturi preparate din apă fiartă (ceai, cafea), berea și vinul.

Turiștii trebuie învățați să trateze la nevoie apa suspectă folosind tinctură de iod (ex. apă limpede - 5 pic. T-ra iod 2% la litru, apă tulbure - 10 pic/L), produși clorigeni sau prin fierbere timp de 10 minute.

- Consum de alimente preparate termic corect; carnea sărată, afumată sau marinată nu prezintă garanții; de evitat: carnea și peștele preparate termic parțial; de evitat salatele de vegetale, care pot fi spălate cu apă contaminată; fructele se consumă după descojire.

- Consum de lapte fiert sau pasteurizat; brânzeturi preparate din lapte fiert.

- Evitarea înțepăturilor de țânțari - haine de protecție adecvate climatului, evitarea parfumurilor, folosirea repelenților; instalarea de plase de protecție la ferestre și în jurul patului; după lăsarea întinericului, se recomandă rămânerea în camere dezinsectate, folosirea becurilor de culoare galbenă.

- Evitarea umblatului desculț; folosirea pantofilor în loc de sandale - pot preveni unele parazitoze.

-Evitarea înotului în ape naturale poate preveni schistosomiaza, leptospirozele sau unele infecții oculare, otice, cutanate.

-Abținerea sexuală sau practicarea relațiilor sexuale protejate (prezervativ).

Vaccinări

Vaccinări obligatorii - singura vaccinare obligatorie prin legislația internațională este cea anti-amarilă (pentru țările cu febră galbenă) .

Vaccinări de rutină - efectuarea la zi a vaccinărilor cuprinse în Calendarul național de vaccinări (antitetanică, antidifterică, antipertusis, antirujeolică, antipoliomielitică, BCG).

Vaccinări recomandată pentru călători în zone endemice sau pentru persoane cu risc crescut: antitifooidică, anti-pneumococică, anti *H. influenzae* tip b (copii > 2 luni), antimeningococică.

Chimioprofilaxie în:

- diareea turiștilor - chimioprofilaxia nu se face de rutină, pentru majoritatea călătoriilor respectarea regulilor de igienă alimentară și individuală fiind suficiente. Pentru călătorii cu suferințe subiacente care ar putea fi agravate de boala diareică, se poate recomanda chimioprofilaxie pe termen scurt (< 3 săptămâni) cu: cotrimoxazol, doxiciclină, ciprofloxacină, norfloxacină;

- malarie - chimioprofilaxia este obligatorie (v. Malaria);
- holeră - numai pentru călătorii în focare epidemice.

Atitudine față de persoanele întoarse din călătorie

Imediat după întoarcere, persoanelor care au stat mai mult timp în străinătate li se recomandă un examen de bilanț a stării de sănătate, chiar în absența unor acuze sau semne de boală. Pe lângă anamneza epidemiologică și examenul clinic general, se recomandă și un screening de laborator.

Teste de rutină (chiar la asimptomatici): ex. urină, teste hepatice, idr la tuberculină, hemoleucogramă, examene coproparazitare, coproculturi.

Screeningul se va repeta după 4-6 săptămâni.

Medicul, și pacientul deopotrivă, trebuie să aibă în vedere că unele boli - ex. malarie, hepatita virală, schistosomiaza, unele parazitoze intestinale etc. se pot manifesta la luni de zile după întoarcere (T 18.1).

Anumite simptome și semne de boală trebuie să conducă medicul spre suspiciunea unor boli mai frecvent întâlnite la această categorie de pacienți:

-*Febra*: malarie, febră tifoidă, hepatită, abces hepatic amibian, arboviroze, hepatite virale, rickettsioze, leishmanioza viscerală, tuberculoza, bruceloza.

Se estimează că 15-37% din persoanele angajate în călătorii internaționale de scurtă durată prezintă diverse probleme de sănătate în perioada respectivă, iar până la 11% din cei întorși au o suferință febrilă.

Bruni, M., Steffen, R. - Impact of travel-related health impairments. *J Travel Med* 1997, 4(2), 61-4

T 18.1. Perioada de incubație a unor boli infecțioase dobândite în timpul călătoriilor internaționale

Interval de timp de la sosire	Boli posibile
< 7 zile	Diareea turiștilor; gastroenterite virale; dizenterie bacteriană; boli cu transmitere sexuală; arboviroze , schistosomiază (invazie)
1-4 săptămâni	Malaria; hepatite virale (A,C); febra tifoidă; leptospiroze, amibiază hepatică; rickettsioze; schistosomiază
1-6 luni	Hepatite virale (B,E); sindrom retroviral acut (HIV); amibiază; leishmanioză (cutanată, sistemică)
> 6 luni	Recăderi malarie cu <i>P.ovale</i> , <i>P. vivax</i> ; reactivări ale malariei cu <i>P. malariae</i> ; strongiloidoză; leishmanioză sistemică; infecția HIV/SIDA

Majoritatea călătorilor febrili prezintă infecții similare non-turiștilor, cum ar fi infecțiile respiratorii superioare, urinare sau pneumoniile comunitare.

O'Brien, D. et al - Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period.

Clin Infect Dis 2001, 33, 603-9

-*Diaree*: diareea turiștilor, dizenterie bacilară sau amibiană, holera, diaree neinflamatorie parazitată (giardioză, criptosporidioză);

-*Icter*: hepatite acute virale A, E, leptospiroză, malarie, febră galbenă;

-*Modificări cutanate*: leishmanioză, febre hemoragice, meningococemie, micoze cutanate;

-*Eozinofilie* : o valoare moderat crescută pledează pentru o helmintiază intestinală, în vreme ce hipereozinofilia aduce în discuție o parazitoză cu invazie tisulară (ex.strongiloidoză, schistosomiază, toxocaroză, trichineloză).

-*Căile de transmitere* de la imigrant la receptorul local sunt variate, mai mult sau mai puțin controlabile prin programele naționale curente. Transmiterea respiratorie a tuberculozei rămâne o provocare redutabilă în orice țară.

Sunt raportate frecvent infecții cu transmitere sexuală (sifilis și alte BTS, HIV, VHB) sau parenterală, prin utilizare în comun de seringi, instrumente de tatuare, piercing, mai rar prin transfuzii sau transplant de organ (malaria, leishmania, tripanosomiata, hepatite virale, retrovirusuri).

Categorii etiologice majore	Entități nosologice	
	Frecvente	Rare
Parazitare	Malaria, parazitoze digestive (ascarioza, ankilostomiatoza, giardioza, amebioza) și teniaze,	Filarioza limfatică, schistosomiatoza arterio-venoasă (<i>S. japo-nicum</i>), paragonimoza, distomatatoza intestinală
Micoze	Dermatofitoze	Histoplasmoză (<i>H. capsulatum</i>)
Bacteriene	Tuberculoza, diaree	Lepra
Virale	Hepatita virală A, C, HIV, dengă	

T 18.2. Patologie infecțioasă la imigranții originari din zona Asiei de Sud-Est

Bolile transmise prin vectori pot evolua prin utilizarea vectorilor locali sau prin importul accidental de vectori infectați.

Bolile cu transmitere hidrică sau alimentară sunt o amenințare mai redusă pentru populația nativă din țările dezvoltate, date fiind condițiile de sanitație și de igienă comunitară și individuală existente (cazurile punctuale de parazitoze sunt posibile).

Țările în care imigrația reprezintă un fenomen de dimensiuni semnificative ar trebui să-și dezvolte sisteme specializate de supraveghere, monitorizare și investigație microbiologică și sindromatică, dar această activitate antiepidemică se află, la nivel mondial, în stadiul de pionierat.

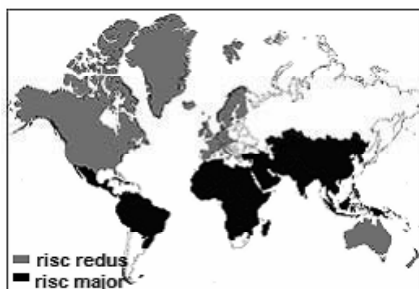
Entități nosologice

Diareea turistului

Diareea turistului (DT) este caracterizată prin apariția a trei sau mai multe scaune neformate pe zi, însoțite de cel unul dintre următoarele: dureri abdominale, febră, grețuri, vărsături.

În majoritatea țărilor subdezvoltate, riscul de DT în primele 2 săptămâni de la sosire atinge 70%. În țările dezvoltate, incidența DT este sub 10%.

Etiologia este polimorfă: *E. coli* enterotoxigen (cel mai frecvent, v. capit.10), dar și alte specii (*E. coli* enteroagregant



F 18.2. Distribuția mondială a zonelor de risc pentru diareea turistului (CDC)

este în emergență), precum și (mai rar) salmonelle, shigelle, *Campylobacter*, protozoare sau norovirusuri (mici epidemii pe vase de croazieră). Între 1/3 și 1/2 din cazuri rămân neelucidate etiologic (T 18.3.).

Durata medie, chiar în absența tratamentului, este de 4 zile.

Tratament: În toate cazurile, rehidratarea corectă este măsura cea mai importantă; măsurile igienico-dietetice corecte rezolvă peste 80% din cazuri în cca o zi.

În diareea holeriformă se administrează simptomatice - loperamidă, racecadotril, iar în caz de eșec, după 24 de ore, în formele moderate/severe, se administrează fluorochinolone (500 mg x 2) sau azitromicină (1 g, doză unică), timp de 1 zi.

Diareea dizenteriformă beneficiază de fluorochinolone (ciprofloxacina 500 mg x2/zi), 3-5 zile; anti-peristalticele sunt contraindicate.

Rifaximinul (rifampicină neresorbabilă) poate fi folosit în diareea cu *E. coli* (dar nu DT dizenteriformă febrilă), 200 mg x 3/zi, timp de 3 zile.

Profilaxia vizează în primul rând aplicarea atentă a măsurilor de igienă alimentară, consumul de apă verificată, igiena personală adecvată. Profilaxia cu antibiotice este rezervată numai persoanelor cu infecție cu HIV (fluorochinolone, doza zilnică unică, maxim 2 săptămâni)

T 18.3. În etiologia diareii turistului, ponderea diversilor agenți etiologici variază de la un continent la altul, dar *E. coli* spp domină peste tot.

Agenți etiologici	Kenya (%)	India (%)	Jamaica (%)
<i>E. coli</i> ET	35	24 -25	12 - 30
<i>E. coli</i> EA	FD	19	26
<i>Campylobacter</i>	5	3	5
<i>Shigella</i> sp	9	10	0,3
<i>Salmonella</i> sp	3	10	8
<i>Aeromonas</i> sp	2	3	0
<i>Vibrio</i> sp	3	5	0,3
<i>Giardia</i>	0	2	0,6
<i>E. histolytica</i>	0	5	0,6
<i>Cryptosporidium</i>	0	2	0,3
Rotavirus	6	5	8
Asocieri	6	11 - 27	5 - 6
Neidentificat	47	37 - 45	42 - 68

Malaria

Etiopatologie

Malaria este o parazitoză produsă de patru specii din genul *Plasmodium*: *P. vivax* (produce malaria terță benignă), *P. ovale* (malaria terță benignă), *P. falciparum* (malaria terță malignă) și *P. malariae* (malaria cvartă).

Paraziții parcurg obligator 2 cicluri de viață (F 18.3.):

- *sexuat* (sporogonic) - la țânțarul anofel,

- *asexuat* (schizogonic) în organismul uman, cu două etape majore:

- *preeritocitară* (în principal hepatică, cu eliberare în final de merozoizi, etapa este asimptomatică), și

- *eritocitară*, în care merozoizii, după ce vor trece în interiorul globulelor roșii prin mai multe forme evolutive, sunt eliberați în circulație, infestând noi eritrocite.

Eliberarea schizontilor eritocitari corespunde clinic accesului febril.

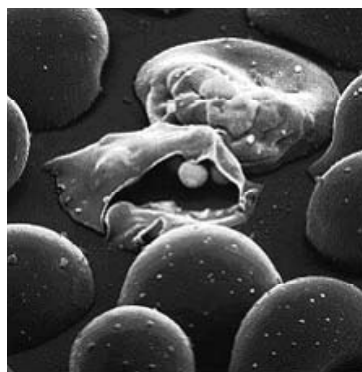
După 4-5 zile de la începutul acceselor febrile începe *gametogonia*, prin care paraziții intraeritocitari se transformă în *gametociți*, masculi sau femele.(F 18.3.) Persistă cca.7 zile în sângele periferic, de unde vor fi preluați de țânțar cu ocazia prânzului.

Epidemiologie

Aria de răspândire este în principal tropicală și subtropicală. Aree cu incidență mare sunt zonele împădurite din America de Sud, Asia meridională și de SE, părți din Africa intertropicală, Haiti și Republica Dominicană. Malaria ovale este răspândită în Africa sub-sahariană, unde malaria vivax este mai



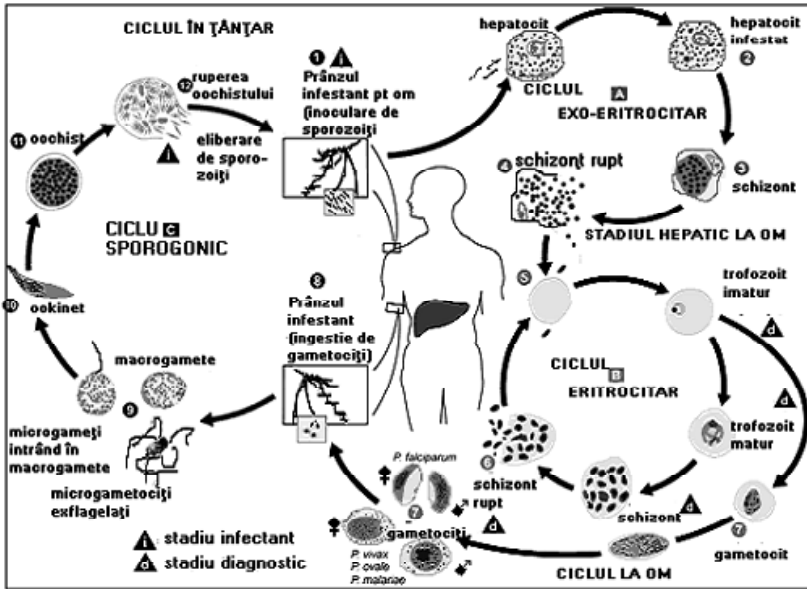
Yates, J. - Traveler's Diarrhea *Am Fam Physician* 2005, 71, 2095-100, 2107-8
 Jiang, Z.D., Lowe, B., Verenkar, M.P. et al - Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay) *J Infect Dis* 2002, 185, 497-502



F 18.3. Plasmodii malarice în eritrocitele periferice (ME, CDC)

rară. Malaria cu *P. falciparum* rezistent la clorochină este întâlnită în zona tropicală a ambelor emisfere și în Indochina, în timp ce malaria cu *P. vivax* rezistent la clorochină apare în Indonezia, Sumatra, Insulele Solomon. Malaria a fost eradicată în Europa (inclusiv în România), America de Nord, unele țări din America de Sud, China, Japonia, Australia. În aceste țări, apar însă cazuri de import. Rezervorul de infecție important este strict omul infestat. Transmiterea se face prin înțepătura țânțarului femelă de *Anopheles* infestată. Este suficientă o singură înțepătură indoloreă pentru infestarea receptorului.

F 18.4. Ciclul de viață al plasmodiilor - un circuit om-țânțar-om, cu mai multe cicluri incluse (CDC)



Alte modalități de transmitere: transfuzii de sânge infestat; folosirea în comun de echipamente medico-chirurgicale înțepătoare-tăietoare contaminate; congenital (rar).

Receptivitatea este generală cu anumite particularități genetice.

Omul nu dispune de nici un fel de imunitate naturală. Categoriile cu risc crescut de malarie-boală: nou-născuții și copiii din zonele cu endemie cronică, băștinașii de toate vârstele în zonele cu transmitere intermitentă, imigranții din zone endemice, tuștii și refugiații.

Persoanele reinfestate dezvoltă o imunitate relativă (premoniție), reversibilă, care limitează parazitemia și efectele patologice ale protozoarului (malarie-infecție).

Principalele manifestări clinice

Incubația variază între 7-30 de zile în funcție de specie (pentru *P. vivax* și *P. ovale* se poate prelungi mai multe luni de zile).

Perioada de primoinvazie: inițial, simptomatologia este polimorfă, necaracteristică (stare generală modificată, febră moderată, milagii, artralгии, cefalee, fenomene digestive).

Perioada de stare corespunde acceselor febrile, compuse din: frison (cu durată de 30-60 minute), hipertermie



F 18.5 . O ... anopheliță prânzește infestant!

(2-3 ore) și *sudorație* abundentă (3 ore).

În malaria terță, accesele apar la la 48 de ore, iar în malaria cvartă la 72 de ore.

În perioada acceselor, bolnavii prezintă hepatomegalie, splenomegalie, pneumonie, anemie pronunțată.

Evoluție - în absența tratamentului, malaria cu *P. vivax* evoluează cu perioade de liniște și recăderi, timp de 2-5 ani, vindecându-se spontan. Malaria cu *P. falciparum* are o evoluție severă, adesea atipică. Malaria cu *P. malariae* are tendință la cronicizare și la persistență sub formă latentă.

Caz clinic

La serviciul de internări se prezintă dl A.F.B. de 35 de ani, scriitor SF, pentru febră, mialgii, cefălee, anorexie, vărsături, icter. La examenul obiectiv: T= 38,6° C, icter moderat, nepruriginos, sensibilitate abdominală difuză, se palpează marginea inferioară a ficatului la 2,5 cm s.r.c./m.c., sensibil, consistență normală, splina percutabilă în limite normale. Diureza afirmativ ușor redusă, urini hiperchrome. În urgență, ALT= 98 UI, BrT= 3,8 mg %. Anamneza epidemiologică nu evidențiază contactul cu cazuri similare în ultimele săptămâni. Pacientul s-a reîntors, de aproximativ 4 săptămâni, dintr-un concediu de vis în Bermude. Se suspectează o hepatită acută virală și se internează.

În zilele următoare, se intensifică suferința bolnavului, apar frisoane, febra crește la 40-41°C, pentru perioade de 2-3 de ore, însoțite de transpirații abundente, se accentuează icterul, apar dureri lombare, anorexia și starea de slăbiciune se accentuează, diureza zilnică se reduce la 800 ml.

Malaria pernicioasă este forma cea mai gravă de malarie, putându-se prezenta sub mai multe forme: *hiperpiretică*; *algidă* (cu colaps ireductibil); *gastrointestinală* (simulează febra tifoidă sau dizenteria); *cerebrală* (aspect de meningo-encefalită); *febra bilioasă hemoglobinurică* (hemoliză masivă, hemoglobinurie, insuficiență renală acută).

Malaria cronică apare în absența tratamentului. Se manifestă prin: anemie, hepato-splenomegalie, sindrom de denutriție.

Diagnostic etiologic

- evidențierea protozoarelor pe frotiul sanguin sau în picătură groasă din sângele periferic, colorate Giemsa, Wright ș.a.

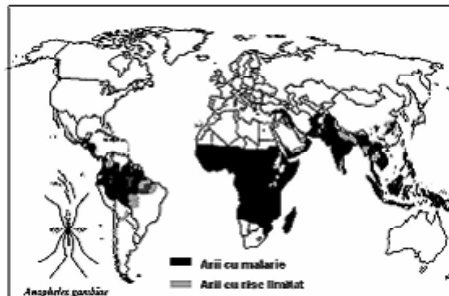
- teste serologice imunoenzimaticice (ELISA) pentru detecția antigenelor sau izoenzimelor LDH specifice parazitului.

Se mai folosesc teste PCR pentru detecția ADN-ului sau mRNA-ului parazitului în sânge.

Tratament etiologic - mare urgență!

Malaria benignă non-falciparum - clorochină (600 mg substanță bază), urmată de o doză de 300 mg după 6 ore; alte două doze (300 mg substanță bază) la 24, respectiv 48 de ore.

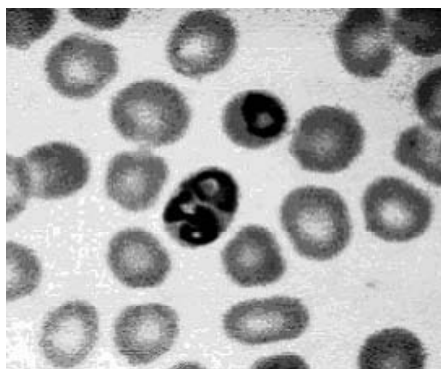
Pentru eradicarea parazitului din ficat, *tramentul se continuă cu primachină* (0,25 mg bază/kg/zi), timp de 14 zile.



F 18.6. Harta distribuției mondiale a zonelor malarigene
(www.iamat.org/pdf/WorldMalariaRisk)



F 18.7. Periplul caraibean (liniile continue) al pacientului AFB: Bermuda fără risc de malarie, dar și Haiti și R. Dominicană, unde a petrecut un weekend în condiții de camping și mușcături de țânțari.



F 18.8. Frotiul din sângele periferic al pacientului AFB confirmă malaria (apud NMSB, CMSP)



Weboteca malariei

Organizația Mondială a Sănătății:
Date recente: www.who.int/inf-fs/en/fact094.html

Prevenție: www.who.org/aboutwho/en/preventing/malaria.htm

CDC despre malarie:
Informații pentru turiști:
www.cdc.gov/travel/malinfo.htm
Sfaturi pentru turiști:
www.cdc.gov/travel/rx_malar.htm

Malaria Foundation International:
www.malaria.org/

Malaria Database
www.wehi.edu.au

Dacă malaria non-falciparum a fost dobândită într-o zonă cu rezistență la clorochină, se apelează la meflochină sau halofantrină.

Caz clinic (cont)

Alte investigații: Hb = 8,9g%, L= 7800/mm³ (cu 15% N nesegmentate), Trombocite= 72 000/mm³, VSE - 26 mm/1h, PCr=125 mg/L, glicemia - 75-90 mg%
Testele imunologice exclud o infecție cu virusuri hepatice orale și parenterale și leptospiroza; hemoculturile sunt negative.

Se reia anamneza epidemiologică...

DIA.F.B., un pasionat de misterele “triunghiului Bermudelor”, în concediu, a locuit majoritatea timpului într-un hotel de 4 stele în Bermuda, dar împreună cu alți fani “Mystery BT” a petrecut un weekend navigând în Jamaica, R. Dominicană și Haiti, petrecându-și nopțile în campinguri.(F18.6) Nu au avut îmbrăcăminte specială de protecție, nu au primit chimioprofilaxie, și cu toate că au folosit o soluție antițigări, tot au avut parte de mușcături. Nu și-au făcut probleme, romul de trestie de zahăr fiind considerat un panaceu.

Dacă insulele Bermude sunt considerate lipsite de risc de malarigen, nu același lucru se întâmplă cu celelalte zone, așa cum avea să confirme site-ul de specialitate al OMS și examenul în picătură groasă a sângelui periferic (F 18. 7.).

Se instituie de urgență tratament cu clorochină, se continuă investigațiile parazitologice într-un centru de specialitate și se reușește ... evitarea apariției unei noi victime a triunghiului Bermudelor...

Malaria falciparum - în majoritatea cazurilor, parazitul este rezistent la clorochină.

Se administrează chinină (600 mg x 3/zi, la 8 ore) timp de 7-10 zile.

Antimalaric	Doza la adult	Doza la copii
Clorochină fosfat	300 mg bază/săptămână	5mg/kg bază/săptămână
Hidroxiclurichină sulfat	310 mg bază/săptămână	5 mg/kg bază/săptămână
Meflochină	228 mg bază/săptămână	15-19 kg: ¼ tb/săptămână 20-30 kg: ½ tb/săptămână 31-45 kg: ¾ tb/săptămână > 45 kg : 1 tb/săptămână
Doxiciclină	100 mg/zi	> 8 ani: 2 mg/kg/zi

T 18.4. Profilaxia malariei

Alternativă: în a treia sau a cincea zi de tratament, se administrează fansidar, iar chinina se întrerupe. In caz de eșec, tratamentul se completează cu tetraciclină.

În **malaria perniciosă**, se administrează chinină în perfuzie lentă (4 ore), la interval de 8-12 ore, până când este posibilă administrarea orală.

Alternative: chinidină iv (10-15 mg/kg x 3/zi), meflochină, halofantrină, artemesină.

Profilaxie

Pentru călătorii în zonele endemice, chiar de scurtă durată, profilaxia antimalarică este esențială. Se începe cu 1-2 săptămâni înainte de intrarea în zona endemică, se practică pe toată durata șederii și încă 4-6 săptămâni după părăsirea zonei endemice.

Produsul ales ține cont de sensibilitatea plasmodiilor la antimalarice într-un anumit teritoriu. În ariile unde *P. falciparum* este sensibilă la clorochină, acesta constituie prima opțiune. (T 18.4.). Se administrează în doză unică săptămânală. În caz de rezistență, călătorii vor primi meflochină (săptămânal), doxiciclină (zilnic) sau proguanil (zilnic) asociat cu clorochină (săptămânal).

Leishmanioza

Etiologie

Boala este produsă de specii de protozoare din genul *Leishmania* (*L. tropica*, *L. major*, *L. brasiliensis*, *L. mexicana*, *L. donovani* complex ets.), paraziți obligator intracelulari ai omului și ai altor gazde mamifere.

Epidemiologie

Rezervor natural : în principal câinele și canine sălbatice (vulpile), marsupialele și rozătoarele sălbatice (zoonoză). *Transmitere*: prin vectori, femele din genul *Phlebotomus* infestate. Transmiterea interumană, prin transfuzii de sânge sau prin contact sexual a fost (rar) raportată. *Receptivitatea*: probabil generală.

Răspândire: Cele patru specii principale (fiecare cu mai multe tulpini) există în focare răspândite în țările tropicale și subtropicale. Evoluția este endemică în America de Sud, Africa, Orientul Apropiat și Mijlociu, Asia de SE.

Principalele manifestări clinice

Leishmanioza cutanată (*L. tropica*, *L. major*, *L. peruviana* ș.a) - ulcere nedureroase de diverse mărimi; evoluție lentă (luni de zile) spre vindecare, urmată de cruste proeminente, ulterior cicatrice indelebile.

Leishmanioza cutaneo-mucoasă - leziuni extinse care interesează cavitatea bucală, nasul și palatul moale, cu distrucții tisulare importante, care conduc la desfigurare.

Leishmanioza viscerală (kala-azar) produsă de obicei de *L. donovani*, care diseminează sistemic și infestază macrofagele din ficat, splină, măduvă, ganglioni limfatici. Se manifestă prin hiperpigmentație tegumentară, hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie și anemie.

Diagnostic etiologic

Evidențierea amastigotelor de leishmania din aspiratul, materialul scarificat sau materialul de biopsie din ulcerule cutanate pe froiuri colorate Giemsa.

Evidențierea parazitului din aspiratul splenic sau medular - colorație Giemsa.

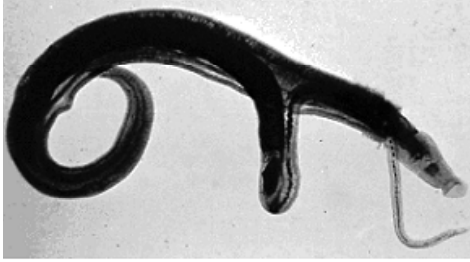
Cultivarea pe un mediu special NNN (novy, Nicole, McNeal) este mai sensibilă decât examenul direct și permite



F 18.9. Protecția individuală de înțepăturile țânțarilor în zonele malarigene este extrem de importantă, dar dificilă (o singură înțepătură poate fi infestantă!)



F 18.10. Leishmanioza cutanată la un turist reîntors din Orientul Mijlociu (eMJA 2002, 177, 212-19)



F.18. 12. *S. mansoni*- viermi adulți
(apud caltest.vet.upenn.edu)

identificarea speciei responsabile. Detectarea ADN-ului parazitar, în măduva osoasă sau sângele circulant, prin PCR are aceeași semnificație.

Examine serologice : testele imunoenzimatică (ELISA; Western-Blot) sau imunofluorescență indirectă din culturile de promastigote sau extracte antigenice din ele sunt valoroase pentru diagnosticul formelor viscerale la persoanele imuno-competente (pot fi încercate și la pacienții cu infecție cu HIV).

Tratament

- Produse de *antimoniu pentavalent* (Glucantime) sau , în caz de rezistență, pentamidină și amfotericină B (Ambisome), miltefosina;

- Terapia cu citokine (INF-gamma, GM-CSF) este utilizată pentru activarea răspunsului TH1 și a macrofagelor și ameliorarea răspunsului terapeutic.

Profilaxie

- *Distrugea rezervorul animal*;

- *Distrugea vectorilor* - insecticide aplicate sistematic;

- *Evitarea expunerii la flebotomi*; aplicare individuală de repelenți; îmbrăcăminte adecvată.

Amibiaza

Etiologie

Boala este produsă de *E. histolytica*, amibă din clasa rizopodelor, cu proprietăți citolitice și hematofage. Există în două forme: trofozoid, care se găsește în materiile fecale proaspete, și chist, forma matură infectantă. Chisturile pot supraviețui mai multe săptămâni în mediul extern umed.

Epidemiologie

E. histolytica este un parazit intestinal cosmopolit, omul fiind singurul rezervor al parazitului. Este întâlnit la 10% din populația lumii (procente mult mai mari la populația din țările tropicale). Cazuri autohtone au fost raportate și în România. Purtătorii umani asimptomatici sunt un rezervor importante.

Transmitere: fecal-orală; vegetalele sau apa contaminate sunt surse importante de infestație. Homosexualitatea masculină favorizează contaminarea.

Principalele manifestări clinice

Infestație asimptomatică - cea mai frecventă

Infestație simptomatică:

- *intestinală necomplicată*: diaree, crampe abdominale, flatulență;

- *dizenterie amibiană*: febră, diaree profuză, hematochezie, dureri abdominale intense, tenesme;

- *amibiaza hepatică*: febră, dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie, eozinofilie periferică.

Diagnostic etiologic

- evidențierea în fecale a amibelor cu eritrocite intracelulare prin examenul microscopic al frotiului din produs nativ sau fixat sau colorat;



pune de-un chat!

Stabiliți un traseu de vacanță, undeva într-o zonă oarecare a Planetei, pentru un grup de prieteni. Discutați cu ce riscuri de îmbolnăvire s-ar putea confrunta în timpul călătoriei (combinație de avion, vapor și tren) și al șederii.

Verificați apoi pe www.traveldoctor.info/ sau un site asemănător.

- rectosigmoidoscopie - ulcerații caracteristice de 1 cm lungime cu axul mare paralel cu segmentul intestinal;
- în forma hepatică - ecografie, scintigrafie, laparotomie;
- examenele serologice - evidențierea anticorpilor anti-*E.hystolitica* ajută diagnosticul în formele extraintestinale.

Tratament

În infestația intestinală (chiste în fecale), în zonen non-endemice și în afara riscului de recontaminare, se pot administra amebicide de contact neresorbabile: paromomicina sau tiliquinol-tibroquinol (Intetrix).

Metronidazolul este medicamentul de elecție în infecțiile intestinale simptomatice și extraintestinale. În caz de eșec, paromomicina.

Tratament suportiv - rehidratare hidroelectrolitică; eventual, transfuzii de sânge.

Tratament cu antibiotice - în complicațiile intestinale, deoarece infecțiile secundare ale ulcerațiilor sunt aproape constant realizate.

Profilaxie

Sterilizarea purtătorilor asimptomatici este controversată. Administrarea de iodochinol ar reduce diseminarea parazitului de către aceste persoane

Măsuri de sanitație și igiena mediului

Schistosomiaza

Parazită tropicală, larg răspândită mondial, cunoscută și ca bilharzioză, febra de melc, pruritul scăldătorilor (se referă mai curând la infestația cu *Schistosoma cercariae*).

Etiologie

În patologia umană sunt implicate în principal trei specii de schistosome, paraziți (plathelminți) din clasa *Trematoda*: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*.

Epidemiologie

Se apreciază la nivel mondial existența în 74 de țări a cca 200 de milioane de persoane infestate, din care 120 de milioane sunt simptomatici și 20 de milioane prezintă formele severe.

Distribuție geografică

S. mansoni este răspândită în Caraibe, Venezuela, Brazilia, arii largi din Asia și Africa.

S. haematobium - în Africa și mici zone din India.

S. japonicum - China, Taiwan, Filipine, Japonia.

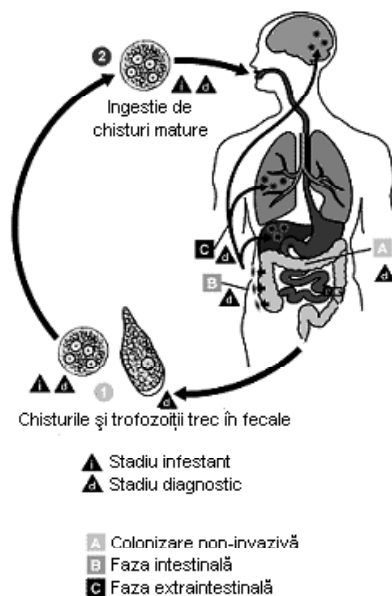
Rezervorul natural - fiecare schistosomă folosește ca gazdă intermediară diverse specii de melci acvatici. Rezervorul principal îl constituie oamenii, gazde considerate definitive (pentru *S. japonicum*, și rozătoarele și unele mamifere sălbatice).

Transmiterea se face transcutanat, datorită unor proprietăți enzimatice și mecanice ale paraziților.

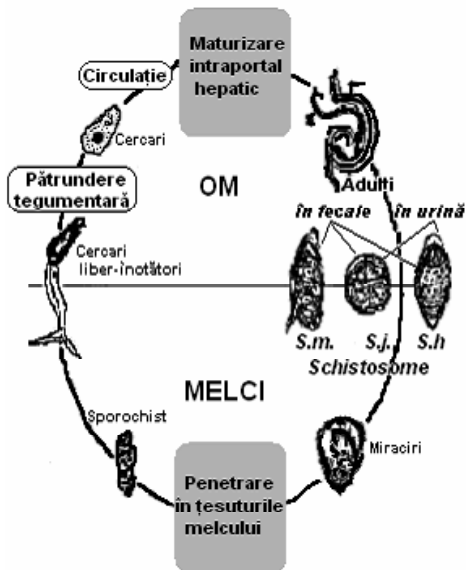
Factori de risc: înotul, pescuitul, spălatul în ape naturale dulci din zone endemice.



F18.13. Ou de *S.mansoni* (114x180 μm) (CDC)



F 18.11. Ciclul de viață al *E. histolytica* (apud CDC)



F18.14. - În ciclul de viață al schistosomelor, melcii acvatici sunt gazde intermediare, iar omul gazdă definitivă (apud CDC)



F18.15. Prurigo nodular într-o schistosomiază (www.search.com/reference)

Principalele manifestări clinice

În zonele endemice, se apreciază la 40% ponderea infestațiilor asimptomatice.

S. japonicum -

Faza acută (toxică, la 4-6 săptămâni de la infestație) se manifestă prin febră, urticarie, iritabilitate, eozinofilie.

Faza de diseminare a ouălor mature în tot organismul (plămân, creier, măduvă osoasă, intestin) se exprimă polimorf: tulburări respiratorii, nervoase, intestinale, hepato-splenomegalie etc.

Faza finală cașectizantă durează câțiva ani și duce la deces în absența tratamentului.

S. mansoni -

Faza acută: manifestări alergice generale (febră, urticarie, eozinofilia sanguină) și pulmonare, precum și fenomene digestive (grețuri, dureri abdominale, diaree).

Faza de diseminare în colon și rect: dureri abdominale, tenesme, diaree sanguinolentă. În timp, se instalează denutriția sau apar suprainfecții bacteriene.

S. haematobium -

În *faza acută toxică*, bolnavii fenomene alergice: febră, prurit, urticarie, edem al feței, tuse, sindrom Löffler, eozinofilie sanguină.

În *faza de diseminare* în mucoasa vezicii urinare: febră, dureri în hipogastriu, hematurie. Pot fi prinse organele vecine, prostata, uterul și ovarele, sau la distanță - plămânul.

Complicații pe termen lung: hidronefroza și cancerul de vezică.

Diagnostic etiologic

- *Identificarea ouălor de parazit* în materiile fecale sau urină
 - *Testele serologice* (imunoenzimatic) pot fi utile când nu se pot evidenția ouăle de parazit.

Tratament de elecție: praziquantel. Alternative: metrifonaz, niridazol, oltipraz.

Profilaxie

Măsurile generale de sanitație și educație individuală.

Febrele hemoragice

Febrele hemoragice (FHV) sunt un grup vast de boli produse de mai multe familii distincte de virusuri, caracterizate printr-un sindrom multisistemic sever asociat adesea cu hemoragii.

Etiologie: Majoritatea FHV sunt produse de virusuri aparținând de patru familii: arenavirusuri, filovirusuri, bunyavirusuri și flavivirusuri, care împart o serie de trăsături comune: sunt virusuri ARN cu înveliș, au rezervoare naturale (animale sau insecte), sunt restricționate geografic în zonele rezervorului natural.

Omul este infectat accidental, dar unele virusuri se pot apoi transmite interuman; cazurile sunt sporadice sau realizează mici focare epidemice, impredictibile. (T 18.3.)

Epidemiologie

Febrele hemoragice sunt boli endemo-epidemice răspândite pe toate continentele: Africa, Asia, America Centrală și de Sud, estul Europei. Particularitățile de distribuție sunt legate

de rezervorul natural și de vector. Unele febre (ex. Lassa, Marburg, Ebola) nu se transmit prin vectori, iar rata transmiterii interumane poate fi foarte ridicată. Receptivitatea este generală.

Manifestări clinice generale

Incubația variază între 3 și 21 de zile.

Debutul este brusc, cu febră, cefalee, mialgii, conjunctivită.

În *perioada de stare*, bolnavii prezintă febră, cefalee, mialgii, *sindrom hemoragic* generalizat (erupții peteșiale, gingivoragii, hemoragii digestive, epistaxis, hemoptizii), afectare *renală* (oligurie, hematurie intensă).

După 5-7 zile, bolnavul poate deveni afebril, dar se mențin starea generală gravă și erupția. Bolnavul este șocat, oligo-anuric, cu numeroase hemoragii.

În caz de vindecare, în decurs de 10-14 zile, starea generală se ameliorează, se reia diureza, dispare erupția. Leziunile renale dispar lent, în luni de zile

Febra de Lassa - se transmite la om prin inoculare sau expunere mucoasă la urina contaminată a rozătoarelor asimptomatice. S-au raport cazuri de infectare în laborator.

Infecția inaparentă este frecventă în rândul băștinașilor din aria de referință.

Forma clinică medie se manifestă prin febră, astenie, mialgii, angină, sindroame gastrointestinale, prostrație.

Formele severe, fatale în 40-70% din cazuri, evoluează cu fenomenele hemoragice descrise.

Virusurile Hantaan se transmit la om de la rozătoare prin inoculare de către vectori sau prin inhalare. Sunt întâlnite în Asia, dar au apărut și în estul Europei și în regiunile împădurite din Scandinavia. Virusurile Hantaan produc:

- febre hemoragice cu insuficiență renală acută,
- sindromul pulmonar hantaviral - evoluează cu insuficiență respiratorie și șoc cardiogen; manifestările hemoragice și renale apar rareori.

Mortalitate: >50%.

Febra Ebola și boala de Marburg sunt produse de filovirusuri, care sunt răspândite în Africa ecuatorială și subecuatorială, având probabil ca gazde principale diverse specii de maimuță. Transmiterea interumană este dovedită.

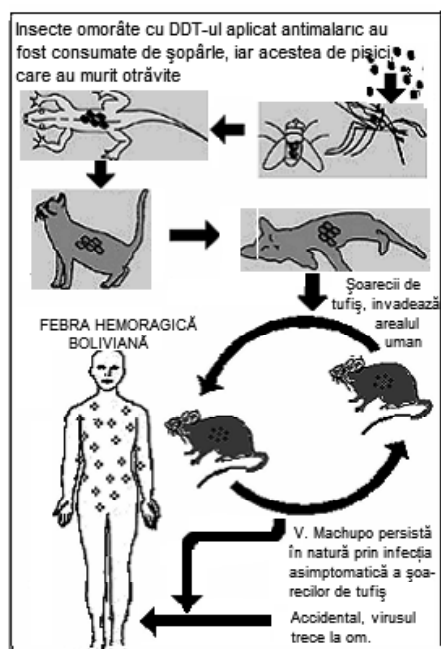
Manifestările clinice includ: febră, erupție purpurică sau peteșială, sângerări gastrointestinale, nasale, uterine, manifestări neurologice, șoc. Cauza principală a hemoragiilor este disfuncția trombocitară.

Diagnostic clinic

Criteriile de diagnostic recomandate de OMS pentru identificarea cazului index sunt: febra 38,3 °C cu durată de 3 săptămâni; suferință severă în absența unor factori predispozanți la manifestări hemoragice; plus cel puțin 2 din următoarele: purpură

T18.5. Virusuri asociate cu principalele febre hemoragice

Virusuri Familii/spp	Transmitere/surse /rezervor natural			
	Prin țânțari	Prin căpușe	Alte surse animale	Sursă și rezervor necunoscut
Arenavirusuri FH: argentiniană, boliviană, braziliană, venezueleană; febra de Lassa			X	
Buniavirusuri FH Crimeea Congo FH cu sindrom renal (Hantaan); F. din Valea Rift	X	X	X	
Filovirusuri Eboa, Marburg				X
Flavivirusuri Denga (1-4), FH Omsk, F. galbenă	X	X		
Togavirusuri Chicungunia	X			

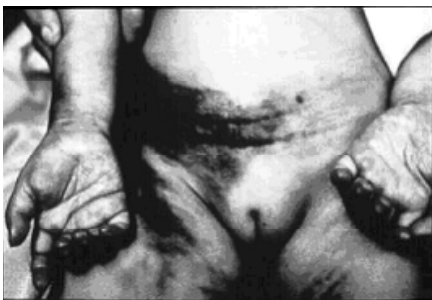


F 18.16. Model de circulație naturală a unui virus producător de febră hemoragică, cu afectarea accidentală a omului (apud Mims, Microbiology 2nd ed)



F 18.17. Hemoragii conjunctivale și cutanate într-o febră hemoragică virală

(www.wnysmart.org/viral_hemorrhagic_fevers)



F.18. 18. Hemoragii cutanate (echimoze extinse) la nivelul abdomenului și membrilor într-o febră hemoragică virală

(www.wnysmart.org/viral_hemorrhagic_fevers)

sau hemoragii cutanate extinse; epistaxis; hematemeză; hemoptizie; hematochezie; alte hemoragii, în absența unui diagnostic alternativ.

Diagnostic etiologic

- cultivarea virusurilor pe variate linii celulare
- teste serologice (ELISA, IF) pentru demonstrarea anticorpilor specifici

Tratamentul febrilor hemoragice se bazează în principal pe măsuri suportive.

La bolnavii cu FHV de etiologie necunoscută sau determinată de arenavirusuri sau bunyavirusuri se recomandă administrarea de *ribavirină* (inițial 30 mg/kg, iv, apoi 16 mg/kg x4/zi, iv, 4 zile, apoi 8 mg/kg x 3/zi, iv, încă 6 zile), similar la adulți și copii.

Profilaxie

Măsuri generale - Combaterea rozătoarelor și a insectelor vectoare.

Măsuri speciale:

Măsuri la apariția unui caz (bolnav confirmat sau suspect):

- Izolarea cazului în spitalul de boli infecțioase, terapie intensivă (dacă este posibil în camere cu presiune negativă).
- Instituirea măsurilor de prevenție a infecțiilor nosocomiale (v. vale).
- Declararea nominală imediată a oricărui caz suspect.
- Identificarea contactilor apropiați și supravegherea medicală activă timp de 21 de zile:
 - dacă, după 3 săptămâni, persoana nu prezintă febră 38.3°C sau semne și simptome de febră hemoragică, se întrerupe supravegherea;
 - dacă persoana este febrilă sau simptomatică se procedează ca pentru cazul index.

Măsurile de prevenire a infecțiilor nosocomiale cu virusurile febrilor hemoragice se referă la:

- Aderență strictă la regulile de igienă a mâinilor (ciclul “spălat, înmănușat, spălat” după orice contact cu bolnavul, produsele patologice sau efectele acestuia, ca și după îndepărtarea propriului echipament protector).
- Echipament protector: mănuși duble, halate impermeabile, măști sau dispozitiv respirator purificator de aer, protectoare de picioare și încălțăminte, ecrane faciale, ochelari de protecție.
- Accesul în salonul bolnavului exclusiv a personalului minim necesar, special nominalizat.
- Echipamente medicale dedicate exclusiv cazului - în salon (stetoscop, glucometru etc).
- Dezinfecție continuă cu sol de hipoclorit de sodiu conc. 1% sau alte soluții recomandate de specialist.
- În situația existenței concomitente a mai mult cazuri, cohortare într-o zonă unică, bine delimitată din spital.



Turismul în diferite zone ale lumii (în special în zonele tropicale și subtropicale) poate expune călătorul la riscul contractării unor boli infecțioase; în egală măsură imigrația poate aduce cu sine maladii infecțioase (și neinfecțioase) neîntâlnite în zonă.

Înainte de plecare, medicul de familie, o dată cu un bilanț al stării de sănătate, va face o serie de recomandări generale turistului internațional și specifice zonei țintă.

O serie de site-uri ale marilor organizații sanitare internaționale sunt accesibile atât profesioniștilor cât și populației generale, și e bine să fie consultate sistematic.

Între recomandările generale sunt incluse: consumul apei "sigure" (îmbuteliată sau, la nevoie, prelucrată ad-hoc cu T-ra de iod sau produși clorigeni; consum de alimente bine preparate termic și fructe decojite; adoptarea măsurilor de protecție față de vectori; activitate sexuală protejată.

Între măsurile preventive specifice: vaccinări la zi; eventual, imunoglobulinoprofilaxie; chimioprofilaxia corectă a malariei.

La întoarcerea din călătorie se recomandă efectuarea unui examen medical atent și competent și a unor explorări screening de laborator, chiar în lipsa unor semne de boală.

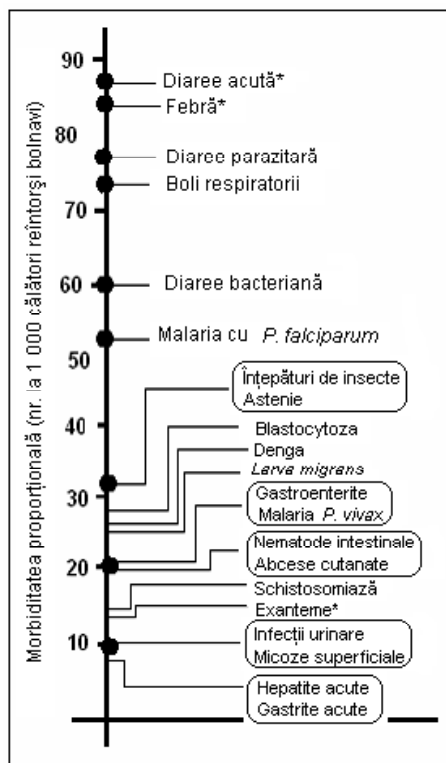
În cazul apariției unor manifestări clinice la întoarcere, este important de stabilit intervalul de timp dintre momentul întoarcerii și până la apariția acestora, ca și notarea semnelor capitale de boală - elemente care, alături de datele epidemiologice (regiune vizitată, contact cu vectori, etc), ajută la stabilirea unui diagnostic rapid și corect.

În cazul imigranților ce prezintă semne/ simptome ce sugerează o boală infecțioasă, trebuie avută în vedere și patologia specifică zonei de proveniență.

Diareea turistului se caracterizează prin 3 sau mai multe scaune diareice/zi, însoțite de dureri abdominale, febră, grețuri sa vărsături. Etiologia este polimorfă, dar mai frecvent este cauzată de *E. coli* enterotoxigen. Clinic există forme holeriforme (apoase) și dizenteriforme (hematochezie). În majoritatea cazurilor, tratamentul se limitează la rehidratare și simptomatice. Antibioticoterapia este utilă în cazurile moderate/severe: fluorochinolone sau rifamixina. Profilaxia nespecifică vizează măsurile de igienă alimentară și personală și consumul de apă din surse verificate.

Malaria, produsă de protozoare din genul *Plasmodium*, se întâlnește în zonele tropicale/subtropicale. Omul este singura sursă, parazitul fiind transmis prin înțepătura țânțarului anofel. Perioada de primoinvazie este dominată de semne / simptome nespecifice: febră, mialgii, artralgii, cefalee. În perioada de stare apar accese, repetate la 2-3 zile, formate din triada: frisoane, hipertermie, sudorație abundentă, pe fond de slăbiciune marcată, mialgii, cefalee intensă, dureri lombare, icter. Hepatosplenomegalia și paloarea cutaneo- mucoasă însoțesc manifestările clinice. *Plasmodium falciparum* generează forme severe (malaria terță malignă), *Plasmodium vivax / ovale* produc malarie terță benignă, caracterizate uneori de recăderi după ani de zile de la atacul inițial, în timp ce *Plasmodium malariae* produce malarie cvartă, ce manifestă o tendință crescută de cronicizare. Diagnosticul este în principal clinico-epidemiologic și se confirmă prin identificarea parazitului la nivelul eritrocitelor (examenul "picătură groasă"). Tratamentul constituie o urgență și în funcție de rezistența parazitului se recurge la clorochină, primachină, meflochină, halofantrină; forma malignă beneficiază de chinină. Chimioprofilaxia se bazează pe administrarea de clorochină, meflochină, doxiciclină sau proguanil (2 săptămâni

Turiștii internaționali pot fi priviți și ca o populație sentinelă pentru obținerea de informații utile despre situația morbidității în lume. Masa de călători nu își distribuie simetric vizitele pe tot cuprinsul planetei, ci tinde să urmeze căi consacrate spre destinații specifice, dintre care unele se schimbă în timp. Călătorii merg în număr mare, dar bine definit, în locuri ușor accesibile, cu infrastructură solidă și unde primesc sprijin pentru realizarea unei călătorii confortabile și sigure. Colectarea sistematică de informații despre riscurile călătorilor în aceste arii este utilă pentru cartografierea distribuției și nivelului riscului de îmbolnăvire.



F 18.19. Morbiditatea proporțională (nu incidența!) a 21 de condiții diagnosticate în rândul călătorilor reînțorși bolnavi din 6 regiuni cu resurse limitate, dar tot mai căutate de turismul internațional (Caraibe, America Centrală, America de Sud, Africa Sub-Sahariană, Asia Centrală și de Sud, Asia de Sud-Est)

Cu asterisc sunt notate sindroamele diagnosticate fără precizarea etiologiei

(apud Freedman et al - Spectrum of Disease and Relation to Place of Exposure among Ill Returned Travelers *N Engl J Med* 2006, 354, 119-30)



File de istorie

Nobel contra purici și țânțari



Paul Hermann Müller
1899-1965

Elvețian la origine, Hermann Muller a devenit doctor în chimie în 1925, desfășurând activități de cercetare în domeniul coloranților vegetali, al substanțelor pentru prelucrarea pieilor animale și al pesticidelor.

După patru ani de muncă a sintetizat diclorodifeniltricloroetanul (DDT), patentat în 1940, dovedind eficiența acestuia pe muște, țânțari, paraziți de corp, gândaci Colorado, diverse artropode. Compania Geigy, unde lucra cercetătorul, a început producția industrială de insecticide în 1941.

În anul 1944, în Italia, s-au efectuat primele acțiuni de combatere a țânțarilor *Anopheles*, vectorii malariei.

DDT a avut o contribuție extraordinară de eficientă la combaterea tifosului exantematic (teroarea armatelor dintotdeauna) și a malariei (între 1950 și 1970 reușindu-se eradicarea din mai multe țări, inclusiv în România).

P. H. Muller a primit premiul Nobel în anul 1948 "pentru descoperirea înaltei eficacități a DDT ca otravă de contact pentru numeroase artropode".

înainte de intrarea în zona malarigenă, pe toată durata șederii + 4 săptămâni după reîntoarcere).

-*Leishmanioza*, produsă de protozoare din genul *Leishmania*, apare în țările tropicale și subtropicale. Rezervorul natural este reprezentat de canine, marsupiale și rozătoare sălbatice. Transmiterea se face prin vectori din genul *Phlebotomus*. Formele cutanate se caracterizează prin prezența de ulcere nedureroase cu evoluție lentă spre vindecare (cicatrizare); în formele cutaneo-mucoase apar leziuni extinse, distructive la nivelul nasului, cavității orale și palatului. Forma viscerală evoluează cu hiperpigmentare tegumentară, hepatosplenomegalie, adenomegalie și anemie. Diagnostic etiologic: identificarea parazitului în biopsia tegumentară, aspiratul splenic sau medular. Tratamentul etiologic: săruri de antimoniu pentavalent, pentamidină, amfotericină, miltefosină.

-*Amibiaza* este produsă de *Entamoeba histolytica*, parazit cosmopolit decelat în intestinul omului. Infecția poate fi asimptomatică sau poate îmbrăca aspectul formei intestinale (febră, diaree profuză, hematochezie, tenesme, dureri abdominale) sau hepatice (febră, dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie). Diagnostic: identificarea parazitului în fecale sau prin examene serologice. Tratament etiologic de primă intenție: metronidazol.

-*Schistosomiaza*, întâlnită în zonele tropicale, este produsă de platelminți din genul *Schistosoma*. Rezervorul principal îl constituie omul, rozătoarele și unele mamifere mici. Melcii acvatici sunt gazde intermediare. Transmiterea se face transcutanat. Manifestările comune includ: febră, fenomene alergice (urticarie) și eozinofilie importantă; se asociază semn / simptome respiratorii, nervoase, gastrointestinale, renale. Diagnostic: identificarea ouălor parazitului în produsele patologice și/sau prin teste serologice. Tratamentul etiologic: praziquantel, metrifonat.

-*Febrele hemoragice* sunt un grup vast de boli produse de familii distincte de virusuri (arenavirusuri, bunyavirusuri, filovirusuri, flavivirusuri), caracterizate printr-un sindrom multisistemic sever asociat adesea cu hemoragii. Sunt răspândite pe toate continentele, pentru unele tipuri existând o anumită zonalitate, și, în general, se transmit prin intermediul unui vector. În perioada de debut se notează simptome de tip pseudogripal urmate de instalarea unui sindrom hemoragipar generalizat asociat cu semne de suferință multiorganică. Diagnosticul etiologic (identificarea virusurilor) este dificil. Etiologic, se administrează ribavirină. Prognosticul este sever.



evaluatează-te

1. Care dintre următoarele boli digestive pot fi reținute pentru diagnosticul diferențial în cazul unui pacient recent întors dintr-o călătorie în zona tropicală, regiune caracterizată prin nivel scăzut de sanitație și lipsa controlului potabilității apei?

a). holeră b). dizenterie amibiană c). diareea călătorilor
d). febră tifoidă e). hepatită virală acută tip B

2. Care dintre bolile de mai jos pot fi reținute pentru

diagnosticul diferențial în cazul unui botanist febril icteric recent întors dintr-o călătorie în jungla amazoniană ?

a). leptospiroză b). holera c.) hepatita acută virală tip A d). schistosomiază e). dizenteria amibiană

3. Care dintre bolile următoare pot fi reținute pentru diagnosticul diferențial în cazul unui pacient comatos, cu urme tegumentare de înțepături de insecte, recent întors dintr-o călătorie în Africa Centrală,?

a). febra denga b). malarie c). meningita meningococică d). encefalita arbovirală e.) tularemia

4. Care dintre bolile următoare pot fi reținute pentru diagnostic diferențial în cazul unui turist recent întors dintr-o călătorie în Indonezia, care prezintă febră, epistaxis, peteșii și echimoze tegumentare ?

a). febră tifoidă b). infecție cu hantavirusuri c). meningită meningococică d). hepatită virală acută - formă severă e). malarie

5. Ce sfaturi ați oferi unor persoane care plănuiesc o expediție în jungla Americii Centrale?

a). să consume apă îmbuteliată din provizii sau, la nevoie, să fiarbă și să trateze cu Tra de iod apa locală b). să consume fructele după spălare cu apă locală c). să nu umble desculți și să folosească repelenți d). să evite înotul în ape naturale e). în relațiile sexuale, să folosească spermicide

6. Ce sfaturi de imuno- și chimioprofilaxie ați oferi unui vânător la plecarea într-un safari ecuatorial, într-o zonă endemică pentru malarie clorochino-sensibilă ?

a). să se vaccineze contra febrei galbene b). să efectueze rapelurile vaccinărilor cuprinse în programul național de vaccinare c). să efectueze vaccinarea antirabică d). să urmeze obligatoriu chimioprofilaxie cu cotrimoxazol e). să urmeze obligatoriu chimioprofilaxia cu clorochină

7. Sunt arii malarigene:

a). Europa b). Africa Sub-Sahariană c). America de Nord d). unele regiuni din America de Sud e). Asia de Sud-Est

8. Referitor la epidemiologia malariei, sunt adevărate afirmațiile:

a). incidența este crescută în zonele cu climă temperat-continentală b). omul este cea mai importantă sursă de infestație c). transmiterea parazitului se realizează prin înțepăturile țânțarului anofel d). poate fi prevenită prin vaccinare e). poate fi prevenită prin chimioprofilaxie, dar nu 100%

9. Accesele febrile din malarie:

a). survin la 48 sau 72 ore b). sunt însoțite de bradicardie marcată c). frisoanele sunt solemne, cu durată de 30-60 minute d). hipertermia durează 2-3 ore e). sunt însoțite de sudorație marcată

10. Care dintre următoarele semne / simptome sunt prezente în cursul acceselor malarice?

a). febră înaltă b). hepatomegalie c). splenomegalie d). rectoragie e). anemie pronunțată

11. Anemia din cursul acceselor malarice se produce prin:

a). infiltrarea măduvei osoase hematogene de către parazit b). consumul fierului de către parazit pentru dezvoltarea acestuia c). liza mivă a eritrocitelor d). hipersplenismul hematologic e). pierdere de sânge la nivelul tractului digestiv

12. În legătură cu epidemiologia leishmaniozei sunt adevărate afirmațiile:

După OMS (WHO), cele mai frecvente probleme de sănătate asociate cu călătoriile în țările în curs de dezvoltare sunt:

- diareea călătorilor
- malarie
- infecțiile acute de căi respiratorii superioare*
- hepatita virală acută A*
- gonoreea
- mușcăturile de animal (risc rabigen)*
- hepatita virală acută B*
- febra tifoidă*
- infecția cu HIV*
- infecția cu *Legionella**
holera*
 - boala meningococică*

* boli tratate în alte capitole ale cursului

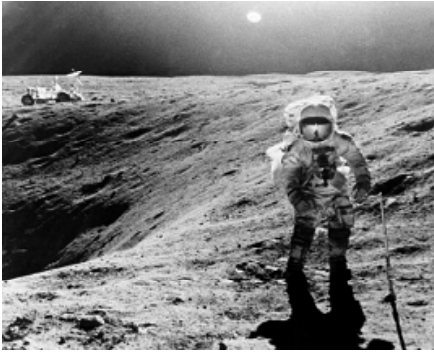


Wilson, M.E. - The traveller and emerging infections: sentinel, courier, transmitter *J Applied Microbiol Sympos Suppl* 94, 1S-11S (accesibil la: www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2672.94.s1.1.x)

Lo Re III, V., Gluckman, S.J. - Fever in the Returned Traveler *Am Fam Physician* 2003, 68, 1343-50 (accesibil la: www.aafp.org/afp/20031001)

David F M Looke, D.F.M, Robson, J.M.B. - Infections in the returned traveler Series Editors: M Lindsay Grayson, Steven L Wesselingh *MJA* 2002 177 (4): 212-219

(accesibil la: www.mja.com.au/public)



Călătoriile viitorului...

Zborurile spațiale s-au dovedit a fi provocări importante pentru sănătatea cosmonauților, în lipsa gravitației, fiziologia multor sisteme ale organismului fiind perturbată (i.e. neuropsihic, cardiovascular, vestibular, osteo-muscular, endocrin, imun, hematologic).

În același timp, s-a constatat că, în spațiul cosmic, rezistența unor bacterii (*S. aureus*, *E. coli*) crește, iar fungii pot crea probleme prin fenomenul de supracreștere (urmare a umidității și condensului în interiorul navei și a stațiilor orbitale).



Și atunci, unde mai plecăm de acasă?

a). este răspândită în zona de taiga b). parazitul se transmite prin intermediul vectorilor din genul *Phlebotomus* c). parazitul se transmite prin intermediul țânțarului anofel d). transmiterea interumană este frecvent raportată e). receptivitatea este probabil generală

13. Tabloul clinic al leishmaniozei viscerale se caracterizează prin:

a). febră terță b). anemie c). hepatomegalie d). splenomegalie importantă e). adenopatii

14. Care dintre următoarele boli pot fi reținute pentru diagnosticul diferențial la un adult suspectat de dizenterie amibiană?

a). dizenteria bacilară b). neoplasmul colonic c). invaziația intestinală d). infarctul enteromezenteric e). sindromul Mallory-Weiss

15. Care dintre următoarele afirmații referitoare la epidemiologia schistosomiozei sunt adevărate?

a). rezervorul de infecție este strict uman b). parazitul recunoaște drept gazdă intermediară specii de melci acvatici c). parazitul pătrunde în organismul uman pe cale transcutanată d). printre factorii de risc se numără inotul, pescuitul, spălatul în ape dulci e). boala este răspândită în zona mediteraneană

16. Care dintre următoarele semne / simptome sunt comune tuturor formelor de schistosomiază?

a). febră b). urticarie c). edem al feței d). hemoragii e). eozinofilie

17. Pot produce febre hemoragice:

a). *Neisseria meningitidis* b). virusul Hantaan c). *Leptospira icterohaemorrhagiae* d). virusul Ebola e). virusul Lassa

18. Referitor la manifestările clinice și evolutive ale febrei hemoragice sunt adevărate afirmațiile:

a). debutul se caracterizează prin febră, cefalee, mialgii, conjunctivită (manifestări pseudogripale) b). starea generală este gravă c). sunt însoțite de manifestări hemoragice generalizate d). afectarea renală este cvasiconstantă e). vindecarea survine în toate cazurile într-un interval de 10-14 zile

Rezultate: ☺ ☹ ☹

Sindromul Tucidide

Ai găsit soluția ?

Felicitări, grăbește-te să o faci cunoscută tuturor !

- Evident, examenul este ca și trecut!



Nu ai nicio soluție?

Nu dispera! De-a lungul timpului, cele 23 de semne și simptome consemnate de istoricul atenian (prea multe, s-a spus, neselectate suficient de exigent, dat faptul că Tucidide nu era medic) au fost combinate în fel și chip, coroborate cu alte informații (epidemiologice, clinice, microbiologice, istorice, sociologice, antropologice etc.), de numeroși specialiști, fără a se ajunge însă la un diagnostic de certitudine.

Rând pe rând s-au suspectat și s-a vorbit despre variolă, tifos exantematic, pestă, febră tifoidă, rujeolă, scarlatină, ergotism, melioidoză, leptospiroză, tularemie, gripă complicată cu sindromul șocului toxic stafilococic, febra din Valea Rift, febra de Lassa ș.a.

Poate însă, nici cursul nostru nu a fost suficient de extins, așa că, pentru elucidarea problemei, poți consulta în continuare câteva lucrări fundamentale:

- American Academy of Pediatrics - Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, AAP, 2006
- Stone, S., Slaven, S., Lopez, F. - Infectious Diseases, Emergency Department Diagnosis And Management, McGraw-Hill Education - Europe, 2006
- Bannister, B., Gillespie, S., Jones, J. - Infection; microbiology and management; 3rd ed. Malden, Blackwell, 2006
- CMIT - E. PILLY - Maladies Infectieuses et Tropicales, 20e ed., Vivactis Plus Ed., 2006
- Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (eds) - Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed, Elsevier, Philadelphia, 2005
- Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blacklow, N.R. (eds) - Infectious Diseases, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2004
- Girard, P.M., Katlama, C., Pialoux, G.- SIDA, Ed Doin, Paris, 2004
- Southwick, F. S.- Infectious Diseases in 30 Days McGraw-Hill NY., 2003
- Smolinski, M. S. - Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response. National Academies Press, NY., 2003
- Ewald, P. W.- Plague Time: The New Germ Theory of Disease, 2nd ed., Anchor Books Ed., NY., 2002
- Giesecke, J. - Modern Infectious Disease Epidemiology Oxford University Press, 2002
- Mims, C., Nash, A., Stephen, J. - Mims' Pathogenesis of Infectious Disease 5th Ed., Academic Press, London, 2001
- Wilson, W.R., Sande, M.A. (edits) - Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases, International Edition, McGraw-Hill, NY, 2001
- Glauser, M., Pizzo, Philip A. - Management of Infections in Immunocompromised Patients. W. B. Saunders, London, NY., 2000
- Armstrong, D., Cohen, J. (edits) - Infectious Diseases, Mosby, London, 2000

Răspunsuri la întrebări

Cap. 1. Bolile infecțioase - o permanență planetară

1) a, b, c; 2) a, c, d, e; 3) c, d, e; 4) a, c, d, e; 5) d, e; 6) a, b, c, d

Cap. 2. Etiologia bolilor infecțioase

1) I: 0/0, II: +/+, III: +/0, IV: +/-; 2) d; 3) v. pg. 27; 4) micoplasmele nu au perete propriu, chlamidiile și rickettsiile au perete similar BGN; 5) v. pg. 2.4-2.5

Cap. 3. Patogeneza bolilor infecțioase

1) e; 2) c, d; 3) fals; 4) 1-d, 2-b, 3-e, 4-a, 5-e 5) anatoxine; imunizări active 6). 38,2^o C, 3 săptămâni, 3 vizite medicale, 3 zile de spitalizare 7. febra poate fi de cauză infecțioasă non-bacteriană sau de cauză neinfecțioasă 8). d 9). b 10) p. 3.32 și cap. 14.

Cap. 4. – Elemente de epidemiologie a bolilor infecțioase

1) a, b, d; 2) d; 3) a, c, d; 4) a, b, c, e; 5) a, c

Cap. 5. Laboratorul clinic în bolile infecțioase

1) a, c, d; 2) a, d; 3) a-n, b-o, c-m, d-p, e-q; 4) v. pg. 5.3; 5) a, c,

Cap. 6. Principii de diagnostic în bolile infecțioase

1) a, c, d; 2) b, c, d, e; 3) a, d, e; 4) a, b, c; 5) a, c, d

Cap. 7. Principiile de tratament în bolile infecțioase

1) a-1, b-2, c-1, d-2, e-2; 2) a-3, b-5, c-1, d-2, e-4; 3) a-1, b-1, c-2, d-2, e-3; 4) a, c, d, e; 5) b, d; 6) a, b, e; 7) a, b, e; 8) a, b, d, e; 9) a, b; 10) a, b, c, d; 11) a, b, d; 12) b, d 13) a-2, b-5, c-3, d-4, e-1; 14) b, c, d; 15) a-1, b-1, c-2, d-3, e-3, f-3, g-4; 16) a, b, d; 17) a-2, b-1, c-5, d-4, e-3; 18) a, c; 19) b, d, e; 20) a, b, e; 21) a-3, b-4, c-2, d-1; 22) a, c, e; 23) a, b, c; 24) a, c, d

Cap. 8. Infecții cu manifestări majore la nivelul tegumentelor și mucoaselor

1) scarlatină - v. pg. 8.3-8.9; 2) v. pg. 8.8; 3) v. pg. 8.11; 4) 8.12; 5) rubeola-v. pg. 8.16-8.18; 6) varicelă - v. pg. 8.21-8.24; 7) a, b, c; 8) structură de tip BGN; 9) c; 10) a, b; 11) a, c; 12) a, d; 13) v. pg. 8.36-8.37; 14) a-6, b-1, c-1, d-2, e-2, f-3, g-4, h-7, i-5

Cap. 9. Infecțiile tractului respirator

1) b, c, d; 2) a, b, e; 3) a; 4) a, b, d; 5) b, c; 6) a; 7) v. pg. 9.14-9.20; 8) v. pg. 9.25; 9) v. pg. 9.21-9.31; 10) a, b, e; 11) a, b, e; 12) v. pg. 9.25-9.31; 13) v. pg. 9.30-9.31; 14) v. pg. 9.30, 9.32-9.35; 15) v. pg. 9.32; 16) a, b, c; 17) b; 18) a, b; 19) b, c, e; 20) c, d; 21) a, c, d; 22) d; 23) c, d; 24) b; 25) a, c, d

Cap. 10. Infecțiile aparatului digestiv

BDA - 1) a, b, d; 2) v. Pg. 10.1-10.2, 10.4-10.5; 3) a, b, d; 4) a, c, d; 5) Ia - II 1-2, Ib - II 3-4; 6) c; 7) a, c, d, e; 8) v. pg. 10.10; 9) v. pg. 10.12; 10) c; 11) a, b, d, e; 12) b; 13) a, b, e; 14) b, d; 15) a, b; 16) b, d; 17) a, b, d, e; 18) c; 19) b, d; 20) 18. 20

a, c; 21) Toxinei holerice, crescute, sodiu și clor; 22) a, c, d; 23) a - III, b - II, c - I; 24) b, c; 25) a, c, e; 26) a, b, d, e; 27) b, c; 28) a, b, e; 29) a, c; 30) e

Infecția urliană - 1) a, b, c; 2) c; 3) c; 4) b, d; 5) a, b, d; 6) a, d; 7) b, d, e; 8) b; 9) a, c; 10) d

HAV - 1) a, e; 2) a-I, b-V, c-III, d-IV, e-II; 3) a; 4) a, c; 5) b, c, d, e; 6) e; 7) a; 8) b; 9) b; 10) a, c, d; 11) a, c, e; 12) a, b, c, d; 13) d, e; 14) a, b, c, d; 15) a; 16) a, c, d; 17) b, c, d, e; 18) b, c; 19) a, b, c, e; 20) a; 21) b; 22) a, b, d

Cap. 11. Infecțiile sistemului nervos

1) v. pg. 11.5; 2) v. pg. 11.57; 3) a, d, e; 4) a, b; 5) c; 6) c, d; 7) v. pg. 11.16-11.18; 8) 11.14-11.16; 9) 11.18-11.20; 10) a, c, e; 11) a; 12) a, d; 13) a, c, e; 14) c; 15) a, d, e; 16) a, c, e; 17) a, b, c, e; 18) b, c; 19) a, b, d, e; 20) a, c, e; 21) b, e; 22) a, b, c, d; 23) c; 24) a, b, d, e; 25) a, b, d, e; 26) a, b, d, e; 27) a, b, c, e

Cap. 12 – Sindromul mononucleozic

1) a, b, c, e; 2) a, b; 3) Ia - II3, Ib - III1, Ic - II2, Id - II4, Ie - II5; 4) a, c, d; 5) a, b, d, e; 6) a, b, d; 7) a, b, c, d; 8) d; 9) a, b, c, d; 10) a, b; 11) a, b, c, d, e; 12) a, b, d, e; 13) a, b, d; 14) b, c, e; 15) a, b, c

Cap. 13. Infecții la persoane cu mecanisme de apărare deficitare

1) a, b, c, d; 2) c, d; 3) a, b, d, e; 4) a, b, c, e; 5) a-4, b-1, c-3, d-2, e-5; 6) a, d; 7) a, b, c, d; 8) a, d, e; 9) a, c, d; 10) b, d, e; 11) a, c, d; 12) v. pg. 13.41-13.43; 13) b, c, d, e; 14) c, d; 15) c; 16) a, c, e; 17) b, c, d; 18) c; 19) a, c, e; 20) c, d, e; 21) C3; 22) b, c

Cap. 14. Stările septicemice și șocul septic

1) e; 2) a, b, c, d; 3) a; 4) a, b, c; 5) a, b; 6) b, c; 7) b; 8) a, b; 9) b, c, d; 10) a, d; 11) 11.1 v. pg. 14.1-14.3; 11.2 c; 11.2.1, 11.2.2 v. pg. 14.1-14.3; 11.3 e; 11.4 d; 11.4.1 v. pg. 14.9, 14.14; 11.5 v. pg. 14.7-14.8

Cap. 15 – Zoonoze

1) a, c, d, e; 2) a, c, e; 3) a, c; 4) a, c, d; 5) v. pg. 15.13. ș.u.; 6) v. pg. 15.15 ș.u.; 7) a, c, d; 8) a, b, d, e; 9) a, c, d; 10) a, b, e; 11) d, e; 12) b, c, d; 13) a, b; 14) a, b, c, d; 15) a, b, d, e; 16) a, e; 17) a, c, d, e; 18) a, c; 19) a, b; 20) b, c; 21) b, c, d; 22) a, b, d; 23) c, d, e; 24) d; 25) a, c, d; 26) a, b, c; 27) a, d, e

Cap. 16. Bioterorism, arme biologice, boli infecțioase

1) c, d; 2) a-y, b-w, c-x, d-z; 3) b, c, d; 4) v. pg. 8.20 ș.u.; 5) a, b, c, e; 6) a-q/x/y, b-w, c-x/y/z, d-x/y/z, e-k; 7) imediat, telefonic și în scris, autorităților competente

Cap. 17. Infecții nozocomiale

1) nu; 2) a, d; 3) a, b; 4) a-1; b-4; c-2; d-3; e-5; 5) specificul secției, prezența cateterelor și a tubului de ventilație, patologia preexistentă; 6) a, b, d; 7) a, b, c, d; 8) a, e; 9) c, e; 10) c, d, e; 11) a, b, c, e; 12) v. pg. 17.9-17.10

Cap. 18. Boli infecțioase asociate cu turismul internațional

1) a, b, c, d; 2) a, d, e; 3) a, b, c, d; 4) b, c, d; 5) a, b, c, d; 6) a, b, c, e; 7) b, d, e; 8) b, e; 9) a, c, d, e; 10) a, b, c, e; 11) c; 12) b, e; 13) b, c, d, e; 14) a, b, d; 15) b, c, d; 16) a, b, e; 17) b, d, e; 18) a, b, c, d



Craiova, Str. Electroputere nr.21, tel. 0251/580431;
office@printex.ro; www.printex.ro

Comanda 399/2007
Tiraj 250 + 20 ex