

TABEL 1.1 Boli infecțioase emergente			
Anul	Agentul	Tipul	Boala produsă la om
1973	Rotavirus	Virus	Diaree infantilă
1975	Parvovirus B 19	Virus	Aplazia acută în anemia hemolitică cronică
1976	Cryptosporidium parvum	Parazit	Diaree acută și cronică
1977	Virusul Ebola	Virus	Febră hemoragică Ebola
1977	Legionella Pneumophila	Bacterie	Legioneloza
1977	Virus Hantaan	Virus	Febră hemoragică cu sindrom renal (FHRS)
1977	Campylobacter Jejuni	Bacterie	Patogen enteric prezent în lumea întreagă
1980	Virus limphotrop pentru celulele umane T tip 1 (HTLV)	Virus	Leucemie/limfom cu celule T
1981	Sușe toxigene de stafilococ auriu	Bacterie	Sindrom de șoc toxic
1982	Escherichia coli 0157: H7	Bacterie	Colite hemoragice; Sindrom uremic hemolitic
1982	HTLV-2	Virus	Leucemia cu celule păroase
1982	Borrelia Burgdorferi	Bacterie	Boala Lyme
1983	Virusul imunodeficienței umane (HIV)	Virus	Sindromul de imunodeficiență umană (SIDA)
1983	Helicobacter pilory	Bacterie	Ulcer peptic
1985	Enterocytozoon bienensi	Parazit	Diaree persistentă
1986	Cyclospora Cayotensis	Parazit	Diaree persistentă
1986	Agentul Encefalitei spongiforme bovine	Agent neclasic	Encefalita spongiformă bovină
1988	Virusul Herpes uman tip 6 (HHV-6)	Virus	Exantem subit
1988	Virusul hepatitei E	Virus	Hepatită cu transmitere digestivă
1989	Ehrlichia Chaffeensis	Bacterie	Ehrlichioza umană
1989	Virusul hepatitei C	Virus	Hepatită cu transmitere parenterală
1991	Virusul Guanarite	Virus	Febră hemoragică de Venezuela
1991	Encephalitozoon hellmen	Parazit	Conjunctivită, parazitoză generalizată
1991	Specie nouă de babesia	Parazit	Babesioza atipică
1992	Bartonella henslae	Bacterie	Boala zgârieturilor de pisică, angiomatoză bacilară
1993	Virusul Sin Nombre	Virus	Sindromul pulmonar hantaviral
1993	Encephalitozoon cuniculi	Parazit	Parazitoză generalizată
1994	Virusul Sabia	Virus	Febră hemoragică Braziliană
1995	Virusul herpes uman tip B	Virus	Asociat cu Sarcomul Kaposi la bolnavii cu SIDA

"**Lupta împotriva bolilor infecțioase se apropie de sfârșit**" a fost un slogan care costă în prezent milioane de vieți, așa după cum reiese din raportul OMS (1996) prezentat de Dr. Hiroshi Nakajima (subiect reluat cu ocazia Zilei mondiale a sănătății în anul 1997, având ca slogan, "**Bolile infecțioase: alertă mondială, ripostă mondială**").

- **În ultimele decenii s-au descris boli infecțioase noi denumite boli emergente;** (Tabel 1.1)

- **Boli infecțioase cu evoluție locală s-au extins în ultimii ani la teritorii considerate la adăpost** (holera, febra galbenă): **boli reemergente;** (Tabel 1.2).

- **S-a extins rezistența germenilor la antibiotice și chimioterapice;** "dinamica apariției rezistenței depășește pe aceea a descoperirii de noi preparate active";

- **Infecțiile nosocomiale s-au amplificat,** îndeosebi în departamentele de terapie intensivă;

- **Bolile infecțioase persistă, evoluează și prin potențialul lor de diseminare în lume, amenință** (hepatitele virale, bolile transmise sexual - îndeosebi infecția cu HIV/SIDA, malaria, tuberculoza, denga hemoragică) **și se răspândesc atât în țările sărace cât și în cele bogate;**

TABEL 1.2 Boli infecțioase reemergente	
1. Boala diareică acută infecțioasă (virală, bacteriană, parazitară)	4 miliarde episoade clinice anual
2. Tuberculoza	8,9 milioane cazuri noi și un rezervor (infecțați) de cca 1,9 miliarde
3. Viermi intestinali	1,4 miliarde de infecțați
4. Malaria	500 cazuri noi anual
5. Hepatite virale	350 milioane purtători cronici de VHB și 100 milioane de VHC
6. Infecțiile tractului respirator inferior	350 milioane de episoade anual
7. Boli cu transmitere sexuală	330 milioane cazuri noi (1995)
8. Rujeola	42 milioane cazuri anual
9. Tusea convulsivă	40 milioane cazuri anual
10. Meningita cerebrospinală epidemică (meningococică)	350.000 cazuri noi anual

- **Bolile infecțioase reprezintă principala cauză de deces în anul 1995,** (Tabel 1.3).

TABEL 1.3 Decese prin 10 boli infecțioase cel mai frecvent întâlnite pe glob (1995)	
Boli infecțioase	Decese
1. Infecțiile tractului respirator inferior	4,4 milioane
2. Boala diareică acută infecțioasă (inclusiv holera, febra tifoidă, dizenteria)	3,1 milioane
3. Tuberculoza	3,1 milioane
4. Malaria	2,1 milioane

5. Hepatita virală cu VHB	peste 1,1 milioane
6. Infecția cu HIV/SIDA	peste 1 milion
7. Rujeola	peste 1 milion
8. Tetanosul neonatorum	
9. Tusea convulsivă	355.000
10 Viermi intestinali	155.000
.	

- **Evoluțiile socio-economice, demografice constituie factori determinanți ai dinamicii morbidității și mortalității prin boli infecțioase.**

- **Creșterea demografică** mondială asociată cu urbanizarea excesivă, creează aglomerări de populație și **deteriorarea condițiilor de igienă** în unele țări; **migrațiile și conflictele regionale** se adaugă la crearea condițiilor propice pentru dezvoltarea epidemiilor.

- **Asocierea factorilor specifici bolilor infecțioase cu evoluțiile socio-economice și demografice actuale influențează negativ realizarea programelor de sănătate menite să conducă la limitarea sau eradicarea unora dintre bolile infecțioase;**

- Raportul OMS prezintă obiectivele prioritare menite să **amelioreze indicii de morbiditate și mortalitate în bolile infecțioase, (Tabel 4).**

Supravegherea epidemiologică pe plan național și internațional, cu raportare periodică și instituirea măsurilor eficiente de combatere și prevenire a bolilor infecțioase sunt încă deficitare (holeră, gripă, i. cu HIV/SIDA). Probleme epidemiologice ridică în continuare: epidemiile hidrice (holera, hepatita cu VHE), toxiinfecțiile alimentare, infecțiile nosocomiale cu germeni rezistenți la antibiotice.

Boli fără frontiere administrative, ridică probleme internaționale de rezolvare, limitare și control, cu costuri ce nu pot fi ignorate.

TABEL 1.4 Boli programate pentru eradicarea și eliminare		
	Prevalență estimativă - 1995	Obiectivul pentru anul 2000
Dracunculoza	122	Eradicare
Poliomielita	82	Eradicare
Lepra	1.833	Eliminare
Tetanos neonatal	10.000 (1995)	Eliminare
Boala Chagas	18.000	Eliminare
Tulburări de carență de iod	655.000 (1993)	Eliminare

PATOLOGIA - se află sub semnul **reemergenței bolilor infecțioase** pe plan mondial, constituind o preocupare permanentă pentru OMS, în evaluarea strategiei pentru combaterea lor **în pragul mileniului trei.**

Rujeola, în pofida existenței unui vaccin eficient, continuă să producă 1 milion de decese anual, așa cum reiese din datele celor 2 epidemii recente din Burkina Faso.

Bolile diareice acute constituie o problemă majoră de pediatrie, fiind răspunzătoare de 3 milioane decese la copii mici, iar holera cunoaște o difuziune mondială, cu apariția unei tulpini noi (0 139) în anul 1992, în India. Virusul imunodeficienței umane (VIH) va infecta 24 milioane de adulți, din care vor deceda 4 milioane.

Transmiterea **materno-fetală** a unor infecții ca: i. herpetice, : rubeola, citomegalia, listerioza, infecția cu VIH (HIV), infecția cu virusuri hepatitice B, C, D, G, ca și transmiterea infecțiilor virale prin **transplantul de organe** (VHB, virusuri herpetice, VIH (HIV) constituie un obiectiv prioritar al OMS.

Dacă vaccinarea și terapia antiinfecțioasă de utilizare largă a permis reculul și stabilizarea anumitor boli infecțioase, accesibilitatea la îngrijirile medicale este foarte diferită de la o țară la alta și chiar în cuprinsul aceleiași țări.

În același context se pune problema **calității medicamentelor** și **vaccinurilor** puse la dispoziția populației, ca distribuirea vaccinurilor false antimeningococice în epidemia de meningite cu meningococ din Niger, în 1996, ca și calitatea medicamentelor vândute în Cambodgia. Implicarea pneumococului multirezistent la antibiotice în patologia meningitelor purulente, deși aduce după sine multiple dificultăți terapeutice, nu este sinonimă cu creșterea mortalității.

Armele biologice, deși interzise prin convenția din 1972 de la "Londra-Moscova-Washington", continuă să preocupe cercetătorii, iar lista agenților infecțioși cu circulație limitată (Bacillus anthracis, Yersinia pestis, virusurile febrei hemoragice...) a fost stabilită de grupul australian regrupând 30 de țări din întreaga lume.

Relaxarea crescândă în lupta antivectorială, prin neglijarea folosirii sistematice a insecticidelor, este responsabilă de **reemergența** și extensia infecțiilor transmise prin **vectori**.

La sfârșitul mileniului al doilea ne confruntăm cu numeroase **boli infecțioase**, cu o mortalitate crescută, în pofida extraordinarului arsenal terapeutic, pe care îl avem la dispoziție, iar pentru specialiștii din întreaga lume rămâne problema reducerii morbidității și mortalității prin bolile infecțioase și tropicale.

În pragul mileniului trei bolile infecțioase rămân o disciplină medicală majoră și actuală, cu multe necunoscute și o evoluție imprevizibilă, iar cercetările privind arsenalul terapeutic cu antibiotice, vaccinuri, terapie imună, ca și domeniul vast al etiopatogeniei sunt de o necesitate stringentă și extrem de actuale.

1.2. ETIOLOGIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf.dr. Madelena I. Drăgan

Agenții infecțioși implicați în etiologia bolilor infecțioase fac parte din grupele: virusuri, chlamidii, micoplasme, rickettsii, bacterii, fungi, protozoare și metazoare.

Relațiile care se stabilesc între microorganisme și om sunt complexe, fie **comensale** în care nu aduc prejudicii gazdei, fie de simbioză, în care avantajele sunt reciproce, sau de **parazitism**, conjunctură în care macroorganismul este invadat, eventual cu declanșarea unei boli infecțioase.

În anumite condiții de dezechilibru biologic, microorganisme altfel comensale devin germeni condiționat patogeni sau **oportuniști**.

Contaminarea rezidă în prezența microorganismelor patogene pe epiteliu, fără multiplicare. **Colonizarea** se produce prin multiplicarea germenilor pe suprafețele macroorganismului, fără a induce modificări locale. **Infecția** implică pătrunderea și multiplicarea germenilor patogeni în organismul gazdei.

Aspecte pe care le îmbracă infecția sunt:

- infecție inaparentă cu stare de portaj de germeni și este urmată de apariția răspunsului imun;
- boală clinic manifestă - cu depășirea rezistenței macroorganismului, urmată de tulburări funcționale și lezionale.

Organismul uman este invadat după naștere, la nivelul tegumentelor și mucoaselor de germeni, care constituie **flora microbiană normală**, al cărei rol are o importanță covârșitoare în asigurarea factorilor de creștere, metabolism, competiție cu germenii patogeni, etc.

Astfel macroorganismul este **colonizat diferențiat**, după zone:

- **tegument:** stafilococ coagulazo-negativ, s. aureus, corinebacterii, propionibacterii; fungi - candida, Malassezia; tranzitoriu: streptococi; bacili Gram-negativi;

- **căi respiratorii:**

- **superioare: germeni anaerobi:** Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteroides;

- **germeni aerobi:** stafilococ coagulazo-negativ, stafilococ coagulazo-negativ, streptococ viridans; neisserii saprofite; hemofili;

- **germeni potențial patogeni:** streptococi de grup A, s. pneumoniae, s. aureus N. meningitidis, H. influenzae tip B, enterobacterii;

- **inferioare:** sterile; aspirația unor grupe de germeni: pneumococ, stafilococ, enterobacterii;

- **cavitatea bucală:**

- flora bacteriană bucală este reprezentată de o asociație de bacterii aerobe și anaerobe, formând un ecosistem, care în stare de echilibru nu permite dezvoltarea anarhică a unei specii și împiedică implantarea bacteriilor exogene;

- majoritatea speciilor sunt considerate comensale nepatogene, dar pot deveni oportuniste, producând infecții locale, regionale sau generale (**Tabel 1.5**);

TABEL 1.5 Flora bacteriană predominantă în cavitatea bucală				
Germeni	Coci Gram (+)	Coci Gram (-)	Bacili Gram (+)	Bacili Gram (-)
Aerobi	Streptococcus Staphylococcus	Neisseria	Lactobacillus Corynebacterium	-
Anaerobi	Peptostreptococcus	Veilonella	Actinomyces Propionibacterium	Bacteroides Fusobacterium

- **tub digestiv:**

- **stomac-duoden** - lipsite de floră microbiană

- **ileon paroximal:** stafilococi, streptococi, bacili Gram-negativi;

- **ileon-colon**; enterobacterii, piocianic, Prevotella, clostridii, coci Gram pozitivi anaerobi, fungi;

• aparat genito-urinar:

- **vagin**; - lactobacili - colonizare după naștere și la pubertate, stafilococ, streptococ, enterobacterii, enterococi, clostridii, spirili, micoplasme, fungi;

- **uretră**; lactobacili, corinebacterii, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, enterobacterii, candida.

GERMENI PATOGENI

VIRUSURI

Virusurile sunt definite ca entități nucleoproteice, cu **un singur tip de acid nucleic** - ADN sau ARN, reproduse din materialul lor genetic, cu dimensiuni între 20-300 nm și care sunt obligate la **parazitism strict intracelular**, prin lipsa sistemului enzimatic Lipmann. Particula virală intactă se numește **virion**.

Nucleocapsida centrală este constituită din miezul de acid nucleic (**core**), înconjurat de **capsida** proteică. Unitățile proteice structurale ale capsidei, numite capsomere, îi conferă proprietăți antigenice. Nucleocapsida suferă un aranjament, care îi conferă simetric icosahedrală (cubică), helicoidală sau uneori cu aspect complex (neregulat).

O multitudine de virusuri au **anvelopă** lipoproteică, cu calități antigenice, care este parțial derivată din membrana externă a celulei gazdă. Cultivă pe linii de culturi celulare, sau sunt puse în evidență prin inoculare la animale, sau pe ou embrionat. Efectele citopatice sunt dovada acțiunii directe a virusurilor. Acidul nucleic viral conține informația genetică și determină capacitatea infectantă virală. Virusurile se multiplică preluând echipamentul biochimic al celulei gazdă și redirectionându-l pentru producerea componentelor virale, prin mARN viral (mesager).

Replicarea virală are loc numai în celula-gazdă după: atașarea la celulă (adsorbție), pătrundere, eliminarea anvelopei și eliberarea acidului nucleic. Replicarea propriu-zisă implică sinteza de proteine noi și de acid nucleic viral, maturarea și eliminarea virionilor nou-formați. Transcripția include producerea mARN, este urmată de sinteza componentelor virale prin translarea mARN pe ribozomii celulari, cu formarea celor două tipuri de proteine virale: structurale și non structurale.

VIRUSURI EMERGENTE

Hantavirusuri - Gen al familiei Bunyaviridae, cu prototipul virusul Hantaan (1978), agentul febrei hemoragice coreene. Sunt cunoscute 14 (22) serotipuri, cu rezervor principal animal (șoareci, șobolani). Determină o antropozoonoză emergentă în America de Nord și de Sud.

Manifestările clinice includ: • febra hemoragică cu sindrom renal, prin leziuni tubulare, cu mortalitate 1-15%. Semne clinice: hemoragii, azotemie, proteinurie, oligurie, miozită, conjunctive injectante, dureri ale globilor oculari, miopie acută, hemoragii capilare pulmonare; • sindromul respirator hantaviral.

Nu se transmit prin vectori, ci pe cale aerogenă (aerosoli, inhalarea excretelor rozătoarelor), și contact direct de la persoană la persoană; rezervorul animal: șoarecele (*Apodemus agrarius*); convalescența durează săptămâni, luni.

Febra hemoragică cu sindrom renal evoluează ca **nefropatie epidemică**, este determinată de hantavirusul PUUMALA, (Europa, Rusia, Balcani), fiind rurală și sezonieră, cu cazuri sporadice la personalul forestier și turiști, care apar vara și toamna. Focare hivernale izolate sunt întreținute de rozătorul rezervor, infectat cronic (**Clethrionomys Glareolus**).

Sindromul hantaviral respirator (America de Nord și Sud) evoluează cu: febră, leucocitoză, trombocitopenie, hemoragii capilare pulmonare. Este produs de serotipurile SIN NOMBRE, NEW YORK, și se citează decese > 40% prin insuficiență respiratorie, cardiacă, șoc. În mediul urban rezervorul animal este reprezentat de șobolan (**RATTUS NORVEGICUS**).

Virusul Ebola (1976, 1979, 1996) - cel mai agresiv agent patogen cunoscut - letalitatea atinge 50-90%, genul **Filoviridae** - împreună cu **v. Marburg**; boală cu incubație de 2-21 zile, cu debut brutal: febră, dureri musculare, cefalee violentă, bradicardie, urmate de prostrație, vărsături hematemază, scaune sanguinolente, peteșii, hemoragii conjunctivale, nazale, bucale, hepatosplenomegalie. După 6-9 zile se produce decesul prin sindrom CIVD; supraviețuitori 10-20%, convalescența durează 6-8 luni; nu există tratament specific și nici un vaccin protector. Sursa de infecție este omul bolnav, transmiterea este directă, de la persoană la persoană. În transmiterea bolii au rol sângele, secrețiile, excrețiile, materialele contaminate; prevenirea se bazează pe măsuri severe de izolare a bolnavilor, spitalizare obligatorie în condiții de securitate absolută, iar zonal se interzice părăsirea arealului epidemic, cu spitalizarea tuturor suspectilor febrili; control obligatoriu cu carantină și limitarea circulației persoanelor în zona contaminată.

Prionii - Agenți patogeni ai unor boli infecțioase și ereditare, proteicici (Stanley B. Prusiner). Boli determinate: **Scrapie** - la ovine - cu incubație de 14-22 luni; boala **Kuru**; boala **Creutzfeldt-Jacob** - afecțiune a senilității, apare sporadic cu incidența de 1/1.000.000, iar incidența familială este de 10%. Tabloul clinic este de demență cu evoluție rapidă, mioclonii, semne cerebeloase și tulburări vizuale (cortex, occipital). Transmiterea se produce prin transplante corneene, durale și instrumente contaminate aplicate pe creier, hormon de creștere; preparat din hipofize umane. Incubația este de 18 luni-4 ani (extremă 20 ani).

Boala Gerstmann-Straussler-Scheinker este o boală cronică, heredo-degenerativă, transmisă dominant, cu evoluție de 5-12 ani; tablou clinic predominant, cerebelos, cu demență, epilepsie, parkinsonism, sindrom pseudobulbar.

Insomnia familială fatală are localizare talamică și evoluează cu tulburări psihice.

Baza genetică moleculară este reprezentată de ARN mesager care codează proteina prionică; gena codantă la om aflându-se pe cromosomul 20. Urmează reacția în lanț produsă de proteina prionică inoculată, care acționează ca o matriță asupra unei molecule de proteină prionică normală, imprimându-i conformația unei proteine infectate. Mutații la nivelul genei care codează proteina prionică se produc la codonul 200, 102, 117, 198, având ca efect înlocuirea acidului glutamic cu lizina. Se mai produce contaminarea agentului proteic cu un oligonucleotid de 45 baze.

Se presupune asocierea unui retrovirus, ca și patogenia prionică în: scleroza laterală amiotrofică, și maladia Alzheimer. În prezent se discută despre posibilitatea neutralizării genei prionice cu un ARN antisens.

TABEL 1.6 Clasificarea virusurilor patogene la om (I)				
Acid nucleic	Înveliș	Familia	Genul	Boli produse la om
ADN	fără înveliș	PARVOVIRIDAE	Parvovirus (Parvovirus B 19)	eritem infecțios anemie aplastică
		PAPOVA VIRIDAE	Papilloma Polyoma (BK, JC)	veruci vulgare leucoencefalopatia multifocală progresivă
		ADENOVIRIDAE	Mastadenovirus	boli respiratorii conjunctivite, cistite
ADN	cu înveliș	HEPADNAVIRIDAE	Hepadnavirus (VHB)	hepatita cu VHB
		POXVIRIDAE	Orthopoxvirus (v. vaccinei, v. variolic) Parapoxvirus (v. ORF, v. paravaccinei)	vaccina, variola ectima infecțioasă (v. ORF) paravaccina neclasat: v. molluscum contagiosum
		HERPESVIRIDAE	Alphaherpesvirinae (VHS 1, 2, VVZ)	herpes cutanat, genital varicela, herpes zoster encefalita
			Betaherpesvirinae (CMV)	citomegalia sindrom mononucleozic
			Gammaherpesvirinae (VEB)	mononucleoză infecțioasă

TABEL 1.6 Clasificarea virusurilor patogene la om (II)				
Acid nucleic	Înveliș	Familia	Genul	Boli produse la om
ARN	fără înveliș	PICORNAVIRIDAE	Enterovirus (v. polio 1, 2, 3; v. coxsackie grup A (23) și B (6), v. ECHO (34 și 68-71)	poliomielita, meningite herpangina, boli eruptive conjunctivita hemoragică
			Rhinovirus (112)	guturai
			Aphtovirus	stomatita aftoasă
		REOVIRIDAE	Heparnavirus (VHA) Reovirus (1, 2, 3)	hepatita cu VHA boli respiratorii
			Orbivirus (4)	febra de căpușă de colorado
			Rotavirus	gastroenterite
		CALICIVIRIDAE	Calicivirus	agentul Norwalk - gastroenterite
			Hepevirus (VHE)	hepatita cu VHE

ARN	cu înveliș	TOGAVIRIDAE	Alphavirus [Arbovirus grup A (11)]	v. sindbis, v. Chikunguya v. encefalitei equine de Est, v. Semliki Forest, transmise de țânțari
			Flavivirus [Arbovirus grup B (26)]	febra galbenă, Dengă, encefalita West-Nile, encefalite de căpușă și de țânțari
			Rubivirus [v. rubeolic]	rubeola
			Hepacavirus (VHC)	hepatita cu VHC; (VHG)
		CORONAVIRIDAE	Coronavirus	boli respiratorii
		RHABDOVIRIDAE	Vesiculovirus	v. stomatitei veziculoase
			LYSSA Virus (v. rabic)	rabia

TABEL 2. Clasificarea virusurilor patogene la om (III)

Acid nucleic	Înveliș	Familia	Genul	Boli produse la om
ARN	cu înveliș	PARAMYXOVIRIDAE	Paramyxovirus (6) [v. urlian, v. parainfluenza (4), v. Newcastle]	oreionul boli respiratorii
			Morbillivirus (v. rujeolic)	rujeola
			Pneumovirus (v. sincițial respirator)	bronșiolită
		ORTHOMYXOVIRIDAE	Influenzavirus [v. gripal (A0, A1, A2)] A, B, C	gripa
		BUNYAVIRIDAE	Bunyavirus (145) (arbovirus grup C)	boli febrile nespecifice encefalite
			Phlebovirus (6)	encefalita Rift-Valey febra papataci
			Nairovirus (4)	febre hemoragice
			Unkuvirus (3)	febre africane
		ARENAVIRIDAE	Arenavirus (6) (V. choriomeningitei limfocitare benigne)	v. Lassa, Junin, Machupo meningite
		RETROVIRIDAE	Oncovirinae	v. leucemiei cu celule păroase
			Spumavirinae	v. sincițial bovin
			Lentivirinae	HTLV III, STLV, HIV 1, HIV 2 infecția cu VIH (HIV) - SIDA
		FILOVIRIDAE	v. Marburg, Ebola	febre hemoragice

Virusuri neclasificate: agentul Delta - viroid, virus defectiv - care prodice hepatita D

CHLAMIDII

- genul *Chlamydia* - familia Chlamydiaceae, ordinul II Chlamydiales;
 - parazitism strict intracelular;
 - au ambii acizi nucleici - ARN și ADN;
 - dimensiuni mari - 250-500 nm;
 - sensibilitate la antibiotice: tetraciclină, cloramfenicol;
 - antigene RFC, specifice de grup
 - peptidoglican caracteristic peretelui bacterian;
 - gram-negative, cu caractere între virusuri și bacterii;
 - 2 specii - *chlamydia psittaci*: **Ornitoza; Psitacoza**; pneumonii severe la păsări și animale;
 - *c. trachomatis* mai multe serotipuri: trahom, uretrită cu incluzii, limfogranulomatoză benignă veneriană, pneumonie la sugari.

MICOPLASME

- 4 tipuri umane, 15 specii:
 - ordinul Mycoplasmatales • familia Mycoplasmataceae • gen *Mycoplasma*
Mycoplasma pneumoniae este patogenă la om.
 - gen *Ureaplasma* - specia *urealyticum* produce uretrite și infecții genitale feminine;
 - familia *Acholeplasmataceae*, specia *laidlawii* fac parte din microflora saprofită normală la om, și sunt microorganisme mici de 150 nm, pleomorfe, nu au perete celular, au rezistență la beta-lactamine, sunt sensibile la tetraciline și macrolide; se evidențiază cu colorația GIEMSA.

RICKETTSII

Ocupă o poziție intermediară între virusuri și bacterii, sunt pleomorfe (bacilare, sferoidale, halteră), cu perete bacterian și enzime, cu diametrul de 300-1000 nm, au parazitism intracelular obligatoriu asemănător virusurilor. Se transmit prin artropode.

Familia Rickettsiaceae are 3 genuri:

- gen *Rickettsia* - *R. Prowazekii* (tifosul exantematic), *R. mooseri*, *akari*, *conori*, *orientalis*;
- gen *Coxiella* - burneti - febra Q;
- gen *Rochalimaea* - quintana.

BACTERII

Sunt organisme unicelulare - genul Procaryotae, clasificate în părți, ordine, familii, genuri, specii, după următoarele criterii:

- *configurație*-coci, bacili, forme curbate;
- *proprietăți tinctoriale*: gram pozitiv - (GP), gram negativ - (GN), acidorezistenți;
- *tolerența la oxigen*: aerobi, anaerobi, facultativ aerobi sau anaerobi;
- *morfologic*: coci-sferici, bacili - bastonașe, spirochete - spiralate.

CLASIFICAREA BACTERIILOR (Tabel 1.7 - I, II, III)

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (I)				
Colorația Gram	Parte și ordin	Familie	Gen și specie	Boala produsă la om
pozitiv	Coci	MICROCOCCACEAE (aerobi)	Staphylococcus (s. aureus) (s. coagulazo-negativ) (s. epidermidis)	abcese, septicemii, șoc toxic endocardite infecții nosocomiale
		STREPTOCOCCACEAE	Streptococcus (s. pyogenes) (s. agalactiae) (s. pneumoniae) Enterococcus (s. faecalis)	angine, scarlatină, șoc toxic meningite neonatale pneumonii, meningite endocardite
		PEPTOCOCCACEAE (anaerobi)	Peptococcus Peptostreptococcus	septicemii postabostum
negativ	Coci	NEISSERIACEAE (aerobi)	Neisseria (meningococ) (gonococ)	meningită gonoree
		VEILLONELLACEAE (anaerobi)	Veillonella parvula	plăgi infectate

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (II)				
Colorația Gram	Parte și ordin	Familie	Gen și specie	Boala produsă la om
Pozitiv	Bacili	PROPIONIBACTERIACEAE (aerobi)	Corynebacterium diphtheriae (aerob)	difteria
		BACILLACEAE (spori)	Bacillus anthracis (aerob) Clostridium-Tetani (anaerobi)	antrax tetanos
			Clostridium Perfringens	gangrena gazoasa
			Clostridium Botulinum	botulism
		LACTOBACILLACEAE (aerobi)	Clostridium Difficile Listeria Monocytogenes	colita pseudomembrano asă meningita neonatală
			Erysipelothrix Rhusiopathiae	rujetul porcului
Negativ	Bacili	PSEUDOMONADACEAE	Pseudomonas aeruginosa	i. nosocomiale
			Brucella abortus, melitensis	bruceloza
			Francisella tularensis	tularemia
			Bordetella pertussis	tusea convulsivă

		LEGIONELLACEAE (aerobi)	Legionella pneumophila	legioneloză pneumonii
		ENTEROBACTERIACEAE (aerobi, facultativ anaerobi)	Escherichia coli, Citrobacter, Salmonella, S. typhi, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Haffnia, Serratia, Proteus mirabilis, Yersinia, Aeromonas, Providencia	boli digestive, urinare, septicemii i. nosocomiale pneumonii

TABEL 1.7 Clasificarea bacteriilor patogene la om (III)

Colorația Gram	Parte și ordin	Familie	Gen și specie	Boala produsă la om
Negativ		VIBRIONACEAE (aerobi, facultativi anaerobi)	Vibrio cholerae, parahaemolyticus	holera toxiinfecții alimentare
		PASTERUELLAE	Pasteurella multocida Haemophilus influenzae	boală după mușcătura de pisică meningite pneumonii
	Bacterii spirale	SPIRILLACEAE	Spirillum, Campylobacter jejuni și Fetus Helicobacter pylori	diaree infantilă septicemii neonatale ulcer gastric
		BACTERIODACEAE (anaerobi)	Bacteroides fragilis Fusobacterium Leptotrichia Prevotella melaninogenica	infecții odontogene
Pozitiv	Actinomicete	ACTINOMYCETACEAE	Actinomices israelii (anaerob)	actinomicoza
		MYCOBACTERIACEAE (acido-alcool-rezistenți)	Mycobacterium tuberculosis, avium, intracellulare; M. leprae	tuberculoza infecții în SIDA lepra
		SPIROCHAETACEAE	Treponema pallidum Leptospira interrogans Borrelia burgdorferi	lues leptospiroze boala Lyme

Coci gram-pozitivi (GP) - aerobi și facultativ anaerobi.

Familia Micrococcaceae - gen Staphylococcus: stafilococ auriu, stafilococ coagulazo-negativ, sau stafilococ alb, s. epidermidis, s. saprophyticus;

Familia Streptococcaceae - gen Streptococcus și Leuconostoc: - streptococ beta-hemolitic grup A; streptococi grup B, C, D, G; **streptococi orali:** s. salivarius - grup viridans, s. mutans, s. sanguis; s. pneumoniae - pneumococ; s. Bovis - grup D;

gen Enterococcus: faecalis, faecium, durans, avium.

Coci GP anaerobi

Familia Peptococcaceae - gen Peptococcus: Sarcina, Peptostreptococcus.

Coci gram-negativi (GN) și cocobacili GN aerobi

Familia Neisseriaceae - gen: Neisseria: meningococ și gonococ, Branhamella catarrhalis; - Moraxella, Acinetobacter.

Coci GN - anaerobi

Familia Veillonellaceae - gen - Veillonella - plăgi infectate;

Clasificarea bacililor după E. Pilly, (1997)

Bacili GP aerobi, facultativ anaerobi - B anthracis, B. cereus, C. diphtheriae, E. rhusiopathiae, L.monocytogenes, N. asteroides.

Bacili GP anaerobi - A. israelii, C. perfringens, C. tetani, C. botulinum, C. difficile, Lactobacillus, Propionibacterium acnes, Eubacterium.

Bacili GN aerobi care fermentează lactoza /glucoza (L/G); E. coli, (ECEC, ECET, ECEH), P. mirabilis, S. typhi, para A, para B, para C, STM, S. Enteritidis, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Providencia, Yersinia, Aeromonas, Vibrio;

Bacili GN aerobi care nu fermentează L/G - Pseudomonas, B. cepacia, S. maltophila, Acinetobacter;

alții: Brucella, Pasteurella, B. pertussis, Legionella, Campylobacter;

Bacili GN aerobi care fermentează L/G - exigenți: Haemophilus, Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella.

Bacili GN anaerobi Bacterioides sp. (fragilis), Prevotella sp. Fusobacterium sp. (nucleatum, necrophorum).

Bacterii spiralate și incurbate:

Familia Spirillaceae - gen Spirillum: Campylobacter jejuni, fetus;

Familia Spirochaetaceae - gen Treponema: Borrelia, Leptospir;

Actinomicete:

Familia Actinomycetaceae - gen Actinomyces: israelii;

Familia Mycobacteriaceae - gen Mycobacterium: tuberculosis (BK), avium, intracellulare;

Familia Nocardiaceae - gen Nocardia;

Familia Streptomycetaceae - gen Streptomyces;

Familia Micronosporonaceae

BACTERII EMERGENTE

Genul Bartonella s-a îmbogăți cu 2 specii (emergente), patogene pentru om: B. henselae și B. elizabethae (1994).

Manifestările clinice (Bartoneloza) cuprind sindroame diverse corelate cu statutul imunitar al pacientului de la limfadenopatii, la boli de sistem. La **imunocompetenți** infecția cu B. Henselae (B.H.) este reprezentată de **boala "ghearelor de pisică"**, pe când bolnavii **imunocompromiși** (SIDA, t. imunosupresoare, alcoolism cronic) prezintă: **boli sistemice** (bacteriemii, endocardite, angiomatoză bacilară = neoplazie a țesuturilor microvasculare ale pielii, leziuni extracutanate, pelioză hepatică); boli ale SNC - la bolnavii cu encefalopatie SIDA, în cadrul unei boli sistemice.

Boala "ghearelor de pisică" (**limforeticuloza benignă de inoculare**) apare la copii și adulți tineri (80%) cu o papulă eritematoasă la locul de inoculare, limfadenopatie, febră, astenie, cefalee. Complicațiile includ abcese hepatice, splenice, encefalopatii, nevrite ale nervilor cranieni sau periferici, sindromul oculo-glandular Parinaud, pneumonii, pleurezii, osteomielită. În SUA incidența se ridică la 9,3/100.000 locuitori, sezonalitate de toamnă și iarnă.

Genul Bartonella a apărut prin contopirea genului ROCHALIMAEA cu B. baciliformis, sunt microorganisme Gram negative, cultivă pe medii aerobe, îmbogățite cu sânge, în prezența CO₂ (50%). Se transmit prin vectori (păduchi, purici).

FUNGI PATOGENI

- ciuperci, micete - 50 specii patogene și condiționat patogene la om;
- **genul** Candida, Histoplasma capsulatum Cryptococcus neoformans, Torula hystolitica, Coccidioides immitis, Actinomyces israelii, **genul** Nocardia, **genul** Aspergillus;
- micoze - superficiale - gen Mycosporum, Epidermophyton, Trichophyton;
- profunde - sistemice: Histoplasma capsulatum;

PROTOZOARE

- microorganisme unicelulare
- **rizopode** - Entamoeba histolytica;
- **flagelate** - Leishmania, Trypanosoma, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia
- **ciliate** - Balantidium coli
- **sporozoare** - gen Plasmodium (malaria umană), Babesia, Toxoplasma gondii, Isospora, Cyptosporidium;

Pneumocystis carinii.

METAZOARE

- organisme multicelulare (viermi): Trichinella spiralis
- **trematode** - Schistosma, Ancylostoma duodenalis, Necator americanus (ankilo-stomiaza);
- **nematode** Strongyloides;
- **cestode** - Taenia - cisticercoza.

PARAZIȚII EMERGENȚI

În ultimii ani au fost descriși următorii paraziți emergenți:

Isospora belli produce diareea turiștilor; în SIDA - diaree apoasă, profuză, cu pierdere în greutate, crampe, dureri abdominale, subfebrilitate, cu evoluție luni, ani.

Cyclospora cayetanensis produce diareea turiștilor; în SIDA cu evoluție de la 7-8 săptămâni la 4 luni.

Toxoplasma gondii - în SIDA produce encefalită, cu recăderi; febră, limfadenopatii, limfocitoză persistentă - boală sistemică.

Microsporidiile (1985) sunt responsabile de 70% din diareile din SIDA; diaree cronică cu SIDA 10%, zeci de luni cu mortalitate 56%; la un număr de limfocite CD4 < 100/ml. De asemenea produc keratite, sinuzite, conjunctivite, hepatite, peritonite, miozite, afectare SNC, nefrite.

Cryptosporidium infestază apa potabilă.

ACȚIUNI PATOGENE ALE AGENȚILOR MICROBIENI

Bacterii

- adeziunea
 - acțiune obligatorie de penetrare în organism;
 - flora bacteriană rezidentă se opune ca o "barieră" proliferării bacteriene exogene;
 - participă adezinele bacteriene: prin fimbrii;
 - există receptori corespunzători pe mucoase;
- invazia - prin endocitoză;
- achiziția factorilor nutritivi;
- secreția toxinelor;
- exotoxine - proteice: tetanos, difterie, botulism, scarlatină, gangrenă, holeră;
- endotoxine - lipopolizaharidice, constituenți ale peretelui BGN - antigen O somatic, eliberate prin liza bacteriană, șoc endotoxinic;
 - sinteza de enzime: coagulaza - *S. aureus*, streptokinaza - *S. pyogenes*, betalactamaze - *S. aureus*, *H. influenzae*, (inactivează betalactaminele);
 - multiplicarea bacteriană: mecanism principal, bacterii cu multiplicare extracelulară;
 - acțiune antifagocitară prin: polizaharidul capsulei *S. pneumoniae* - (serotipuri), proteina M a peretelui *S. pyogenes*, - piogene - (septicemii, supurații, abcese);
 - bacterii cu multiplicare intracelulară facultativă: în macrofage; micobacterii, brucele, produc boli lente, cu recăderi, hipersensibilizare de tip întârziat; vaccin cu microorganism viu BCG;
 - bacterii cu multiplicare intracelulară obligatorie: chlamydia;
 - reacții de hipersensibilizare (patogenia poststreptococică: RAA, GNDA);
 - tip I - imediată;
 - tip II - anticorpi, citotoxici;
 - tip III - complexe imune;
 - tip IV - h. întârziată;

VIRUSURI

- efect citopatogen care duce la inactivarea funcțiilor celulei, sau la distrugerea ei:
 - epiteliu bronșic - *M. influenzae*;
 - neuroni - v. rabic;
 - limfocit T - CD4 - V. I. H. (HIV);
- persistența latentă - VHS, VVZ;

- integrare în genomul gazdei - VIH (HIV).

FUNGI

- legate de penetrarea lor intracelulară;
- multiplicare sub formă filamentoasă, cu distrugeri tisulare sau reacție inflamatorie.

PARAZIȚI

- legate de multiplicarea intracelulară și locul ei;
 - macrofage - Leishmania;
 - hematii - Plasmodium;
- metazoare - ciclul de migrație și fixare.

1.3. MIJLOACE DE APĂRARE ALE ORGANISMULUI CONTRA INFECȚIILOR

Dr. Sorin Șefan Arama, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

Organismul uman este permanent supus agresiunilor bacteriene, virale, parazitare și fungice. Pentru protecție el posedă diverși factori de apărare specifici și nespecifici.

Cei mai importanți factori de apărare sunt prezentați în **Tabelul 1.8**

TABEL 1.8 Factorii de apărare antiinfecțioasă
Factorii generali sau nespecifici
- flora microbiană normală
- barierele anatomice și secrețiile
- reacția inflamatorie
- reacția febrilă
- citokinele
- sistemul complementului
- celulele fagocitare
Factorii specifici
- răspunsul imun umoral
- răspunsul imun celular

Factorii nespecifici funcționează identic indiferent de microorganismul infectant și conferă o rezistență naturală la unele infecții. Ei împiedică penetrarea în organism, persistența și înmulțirea agenților infecțioși. Acești factori sunt eficace mai ales asupra agenților nepatogeni. Microorganismele patogene posedă sisteme care permit depășirea factorilor nespecifici de apărare. În majoritatea cazurilor ele sunt îndepărtate din organism cu ajutorul apărării specifice, reprezentată de imunitatea umorală și celulară.

Din ratiuni didactice factorii de aparare nespecifici si specifici se studiaza separat, dar in realitatea biologica, infinit mai complexa, acesti factori functioneaza intricatat si sinergic.

Flora microbiana normala

Pielea, tubul digestiv si cavitatile naturale ale organismului sunt colonizate de un mare numar de bacterii saprofite, nepatogene pentru organismul imunocompetent. Principalele microorganisme care colonizeaza suprafetele corpului sunt prezentate in **Tabelul 1.9 și 1.10**.

Flora normala comensuala a organismului detine un rol important, protejand gazda de invazia microbilor patogeni. Protectia se realizeaza prin mai multe mecanisme, directe si indirecte.

Mecanismele directe sunt reprezentate de :

- competitia pentru aceleasi substante nutritive, denumita interferenta.
- competitia pentru receptorii unor celule ale gazdei, denumita tropism.
- productia de catre flora normala a unor substante numite **bacteriocine** sau “antibiotice naturale”, care sunt toxice pentru alte microorganisme din aceleasi specii.
- productia de catre flora normala a unor metaboliti toxici.
- degradarea de catre flora normala a unor toxine ale bacteriilor patogene.

Mecanismele indirecte sunt reprezentate de :

- stimularea continua a celulelor cu rol de aparare nespecifica, in special a macrofagelor de la nivelul pielii si mucoaselor.

- stimularea mecanismelor de clearance mecanic.

- stimularea continua a sistemului imun, care induce sinteza asa-numitilor **anticorpi naturali**.

Acesti anticorpi sunt indusi de flora nepatogena, dar reactioneaza incrucisat cu determinantii antigenici care apartin bacteriilor patogene. In acest mod organismul posedea anticorpi contra unor bacterii periculoase, cum ar fi *Neisseria meningitidis*, dinainte de contactul cu bacteriile respective, in mod natural.

- cresterea productiei de interferon a organismului gazda.

- deconjugarea acizilor biliari in intestin.

Barierile anatomice si secretiile

Pielea intacta si sanatoasa constituie o bariera impenetrabila pentru aproape toate microorganismele. Efectul de protectie se realizeaza prin functia de bariera mecanica, prin uscaciunea pielii, pH-ul usor acid (5-6) si prin flora normala. In plus, acizii grasi cu lant lung produsii de glandele sebacee au efect bactericid.

Microorganismele pot strabate bariera cutanata cand la nivelul ei exista leziuni dermatologice, traumatice, chirurgicale, arsuri, catetere sau prin intermediul unor vectori cum sunt artropodele.

Mucoasele formate din epiteliuni uni- sau pluristratificate ofera o bariera mecanica mai slaba si pot reprezenta porti de intrare pentru microorganisme. De aceea toate mucoasele sunt permanent spalate de secretii care indeparteaza mecanic microorganismele. Orice oprire a drenajului normal al secretiilor prin litiaza, obstacole tumorale sau stricturi favorizeaza infectiile. Prin substantele continute, secretiile au si proprietati antimicrobiene. Cele mai importante substante sunt de natura proteica :

- **lizozimul** este o enzima care lizeaza acidul muramic din peretele bacteriilor, mai ales gram pozitive.

TABEL 1.9 Flora normala a organismului	
Pielea	Stafilococi : S.epidermidis, S.aureus Corynebacterii Propionibacterium acnes fungi: Candida, Malassezia furfur, dermatofite
Cavitatea nazala si nazofaringele	Stafilococi: S.epidermidis, S.aureus Streptococi: S.pneumoniae Haemophilus Moraxella catarrhalis Neisserii saprofite
Urechea externa	Staphylococcus epidermidis
Conjunctiva oculara	Staphylococcus epidermidis Corynebacterium Haemophilus
Esofagul si stomacul	bacterii in nr. foarte scazut
Intestinul subtire	Streptococi Lactobacili Enterobacteriacee bacili anaerobi gram negativi Candida
Intestinul gros	bacili anaerobi gram negativi: Fusobacterium, Bacteroidaceae, Bacteroides fragilis coci anaerobi gram pozitivi: Peptococcus, Peptostreptococcus Enterobacteriaceae : E.Coli, Klebsiella, Proteus Enterococi Clostridii: C.perfringens, C.welchii Candida protozoare
Vaginul	bacili Doderlein Lactobacili anaerobi gram pozitivi: Peptococcus, Peptostreptococcus
Organe genitale externe	Stafilococi Streptococi inclusiv Enterococi candida albicans

TABEL 1.10 Flora normala a cavitatii bucale si orofaringelui
<p>Bacterii</p> <ul style="list-style-type: none"> - Streptococi: S.viridans (alfa-hemolitic), S.pneumoniae (pneumococul), S.pyogenes. - Stafilococi - Moraxella catarrhalis - Neisserii saprofite - Corynebacterii saprofite - Lactobacillus - Haemophilus - bacterii anaerobe (cu exceptia Bacteroides fragilis) : Fusobacterium, Veillonella <p>Fungi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candida albicans <p>Protozoare – diverse</p>

- **imunoglobuline de tip IgG si IgA secretorii.**

- **proteine** care capteaza fierul, indispensabil pentru proliferarea bacteriana.

La nivelul **tractului respirator** sistemele de aparare sunt completate de sistemul nazal de filtrare, covorul mucociliar, reflexul de tuse si macrofagele alveolare.

La nivel **digestiv** se asociaza actiunea antimicrobiana a pH-ului gastric foarte acid, completat de enzimele din sucul pancreatic si intestinal. Peristaltica, descumarea permanenta a epiteliului intestinal si mai ales flora microbiana normala (la nivelul colonului se gasesc 10^{12} bacterii pe gram de materii fecale) favorizeaza eliminarea microorganismelor patogene.

Si tractul **urinar** are mijloace specifice de protectie. Pe langa efectul mecanic de spalare a tractului urinar, urina are efect bactericid pentru unele bacterii, in special prin pH-ul scazut. **Glicoproteina Tamm-Horsfall** este secretata de tubii renali si excretata in urina. O serie de bacterii adera de aceasta proteina si sunt eliminate.

La nivelul aparatului **genital** feminin estrogenii stimuleaza acumularea de glicogen in epiteliul vaginal. Glicogenul este catabolizat in acid lactic de bacilii Doderlein. PH-ul scazut are efect protector local.

Reactia inflamatorie

Procesele infectioase de la nivel tisular sunt insotite invariabil de reactii inflamatorii. Inflamatiile fac parte dintre reactiile nespecifice de aparare ale organismului. Ea contribuie la delimitarea infectiei, la distrugerea agentilor patogeni prin aflusul local al elementelor umorale si celulare de aparare si la reparatia tisulara.

Amploarea si evolutia reactiilor inflamatorii depind de factorul patogen, de reactivitatea organismului infectat si eventual de unii factori favorizanti.

Din punct de vedere morfopatologic inflamatiile cuprind fenomene alterative si reactionale. Fenomenele reactionale sunt initial de tip vascular-exudativ si apoi de tip proliferativ, de reparatie. Aceste procese morfologice corespund fiziopatologic cu etapele inflamatiei : de declansare, efectoare si de vindecare.

A) Etapa de declansare a inflamatiei este produsa prin actiunea directa a germenilor asupra tesuturilor. La leziunile directe se asociaza leziunile indirecte, care le amplifica. Leziunile indirecte sunt produse de enzimele lizosomale, in special proteaze si hidrolaze, eliberate din celulele lezate de germeni si din celulele inflamatorii migrate local, cum sunt macrofagele si neutrofilele. Enzimele eliberate altereaza alte celule si fibre din vecinatate. Concomitent ele activeaza precursorii plasmatici extravazati pe care ii transforma in substante biologice active, cu rol important in etapa efectorie a procesului inflamator.

Prin actiunea enzimelor proteolitice in focarul inflamator se produc proteine denaturate si resturi peptidice care au numeroase efecte biologice :

- activeaza sistemul complement,

- au efecte chemotactice,

- stimuleaza terminatiile nervoase perivasculare. Se declanseaza reflexe locale de axon care produc o vasoconstrictie initiala arteriolo-capilara, cu durata foarte scurta, urmata de vasodilatatie.

- cresc permeabilitatea capilara. Acest fenomen permite extravazarea din sange spre focarul inflamator a unor precursori plasmatici. Sub actiunea enzimelor din focar, acesti precursori se activeaza si devin mediatori ai inflamatiei.

B) Etapa efectorie a inflamatiei cuprinde subetapele moleculara si celulara.

In subetapa moleculara intervin mediatorii inflamatiei, numiti si factorii moleculari sau reactantii de faza acuta. Ei au structuri diferite: sunt proteine, lipide, catecolamine. Factorii moleculari apar primii in focar, precedand formarea exudatului inflamator. Mediatorii de natura proteica sunt sintetizati in special in ficat, dar si in macrofage, polimorfonucleare, limfocite, celule endoteliale. Acesti mediatori circula sub forma inactiva si sunt activati de enzime dupa ce ajung in focarul inflamator. Mediatorii cu structura lipidica sunt sintetizati local, din fosfolipidele membranare ale mastocitelor si bazofilelor activate. Catecolaminele sunt eliberate din terminatiile nervoase perivasculare si din celulele implicate in procesul inflamator (mastocite, trombocite) **(Tabel 1.11).**

In cursul **subetapei celular-exudative** factorii moleculari induc la nivelul focarului inflamator o serie de fenomene care duc la formarea exudatului inflamator. Cele mai importante dintre aceste fenomene sunt :

- plasmexodia sau exudarea plasmeei din vas in focar. Procesul de plasmexodie are loc datorita vasodilatatiei si cresterii permeabilitatii capilare in zona focarului inflamator. Prin acest proces in focar ajung proteine ca fibrinogenul si alti factori ai coagularii, sistemul complement, imunoglobulinele;

TABEL 1.11 Reactantii de faza acuta

- proteinele de faza acuta: alfa1 antitripsina, alfa2 antiplastimina, alfa3 macroglobulina, proteina C reactiva, fibrinogenul
- sistemul complementului, in special factorii C3a, C3b, C5a, C5b, C6, C7, 67
- sistemul coagularii
- sistemul fibrinolizei
- sistemul kininelor plasmaticice, in special bradikinina
- aminele biogene : histamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina
- factorul globulinic de permeabilitate (PGF)
- lipidele biologice active : prostaglandinele, leucotrienele
- factorul activator plachetar (PAF)
- citokinele, in special interleukina 1 si TNF alfa
- radicalii liberi de oxigen

- extravazarea elementelor figurate, in special a polimorfonuclearelor, si migrarea lor intratisulara prin fenomene de chemotactism;

- modificarea locala a metabolismelor intermediare, cu acumularea unor produsi de catabolism in focarul inflamator. Exudatul este initial alcalin si bogat in neutrofile, iar pe parcurs devine acid si bogat in macrofage si plasmocite.

- fenomenele proliferative celulare locale.

C) Ultima etapa este **vindecarea inflamatiei**. Cand agentul patogen infectios a fost indepartat, leziunile tisulare au fost mici si reactivitatea organismului este buna, inflamatia se vindeca rapid si complet. Fenomenul se numeste rezolutie. Dupa indepartarea agentului patogen inceteaza plasmexodia si chemotactismul, lichidul exudat este indepartat prin limfaticile locale iar celulele inflamatorii migrate in focar se dezintegreaza, sunt indepartate tot pe cale limfatica sau sunt eliminate din organism.

Daca leziunea a interesat zone mai mari de tesut, reparatia se face prin proliferarea celulelor viabile de la periferia zonei afectate. Prolifereaza doua tipuri de celule : din parenchimul lezat si conjunctive (fibroblasti) care sintetizeaza fibre de colagen si formeaza tesutul cicatricial. De exemplu pot ramane cicatrici dupa evacuarea unui abces de dimensiuni mari sau pleurele se fibrozeaza si se lipesc (pahipleurita) dupa o pleurezie cu evolutie lunga.

Evolutia inflamatiei care insoteste un proces infectios depinde si de formarea barierei imuno-fibrino-leucocitare. Aceasta este o retea de fibrina care contine in ochiuri neutrofile, macrofage, monocite si limfocite. Bariera are rol de aparare si de limitare a extinderii infectiei, prin obstacolul mecanic (reseaua de fibrina) si prin celulele continute. Formarea barierei depinde de agentul infectios si de terenul individului.

La persoanele cu reactivitate buna infectia cu microorganisme care stimuleaza formarea barierei imuno-fibrino-leucocitare, cum este de exemplu stafilococul, evolueaza spre delimitarea focarului inflamator si formarea unui abces.

La persoanele cu reactivitate locala sau generala scazuta care fac o infectie cu germeni care impiedica formarea barierei, cum sunt streptococii care secreta streptokinaza (enzima fibrinolitica), focarul inflamator este prost delimitat si evolutia se face spre flegmon, care are tendinta de extindere si evolutie grava.

Reactia febrila

Reactia febrila face parte din reactiile de aparare nespecifice ale organismului. Febra reprezinta o crestere a temperaturii corpului peste valoarea normala care se face sub control hipotalamic, cu pastrarea echilibrului intre termogeneza si termoliza.

Temperatura centrala se masoara oral sau rectal. Valorile normale ale temperaturii centrale sunt :

- temperatura orala masurata dimineata este mai mica sau egala cu 37° C in conditii bazale sau cu $37,3^{\circ}$ C in conditii de activitate usoara.

- temperatura orala masurata seara este mai mare cu $0,3-0,6^{\circ}$ C decat valoarea matinala datorita activitatii musculare de peste zi. Curba termica are un maxim in jurul orei 18.

- temperatura rectala este permanent mai mare cu $0,3-0,6^{\circ}$ C fata de temperatura masurata oral.

Trebuie facuta diferenta intre febra si hipertermie. Ambele situatii se caracterizeaza prin cresterea temperaturii interne a organismului peste 37° C, dar febra este o reactie nespecifica de aparare, pe cand hipertermia apare cand organismul se afla intr-un mediu supraincalzit,

mecanismele termolitice sunt depasite si centrul termoreglarii din hipotalamus nu mai controleaza temperatura organismului..

Febra se produce indiferent de temperatura mediului.

Reactia febrila este, in anumite limite, benefica pentru apararea organismului. Din acest motiv nu trebuie tratata orice reactie febrila moderata, ci tratamentul antipiretic se utilizeaza cand temperatura creste mult, de exemplu peste valori de 38,5-39⁰ C sau cand febra este greu tolerata de bolnav.

Studiile in vitro au demonstrat ca o reactie febrila care duce la cresterea moderata a temperaturii corpului are efecte favorabile in procesele de aparare :

- inhiba dezvoltarea bacteriilor.
- stimuleaza activarea limfocitelor T.
- stimuleaza producerea limfocitelor cu efect citotoxic.
- stimuleaza activarea limfocitelor B si productia de anticorpi.
- stimuleaza celulele fagocitare, granulocitele si macrofagele.

Reactia febrila este declansata cel mai frecvent de agentii infectiosi (bacterii, virusuri, paraziti), dar ea apare si in cazul unor zdrobiri tisulare, necroze, boli neoplazice (leucemii, boala Hodgkin), boli autoimune (lupusul eritematos sistemic), boli endocrine (hipertiroidia), etc.

Mecanismul general de producere a reactiei febrile presupune modificarea nivelului de echilibru al termostatului hipotalamic. Febra apare prin comutarea centrilor termoreglarii la un nivel superior de functionare. In prima faza a reactiei febrile creste termogeneza, in special prin stimularea fosforilarilor oxidative din mitocondriile celulelor musculare striate si este inhibata termoliza, in special prin vasoconstrictie tegumentara. Dezechilibrul intre termogeneza si termoliza in favoarea primeia duce la cresterea temperaturii corpului. Urmeaza faza de platou in care echilibrul dintre termogeneza si termoliza se restabileste la un nivel termic superior. Odata cu vindecarea bolii temperatura revine la valoarea normala, prin predominanta fenomenelor de termoliza.

Stimularea termostatului hipotalamic este produsa de o serie de substante pirogene de origine exogena si endogena.

Grupul pirogenilor exogeni cuprinde elemente structurale si produsi de metabolism ai microorganismelor si unele molecule biologice active. Prezentam in **Tabelul 1.12** cativa pirogeni exogeni.

TABEL 1.12 Exemple de pirogeni exogeni
<ul style="list-style-type: none">- diverse virusuri : v.gripale, v.citomegalic- peptidoglicanii din peretele bacterian- muramilpeptidele rezultate din distrugerea peptidoglicanilor- endotoxinele sunt lipopolizaharide din peretele bacteriilor gram negative- enterotoxinele produse de stafilococul auriu- toxina eritrogenica produsa de streptococii de grup A- tuberculina la indivizii sensibilizati- complexe antigen-anticorp care activeaza complementul- anafilatoxinele : C3a si C5a- unele citokine : interleukina 2 (IL 2), interferonul gama (IFN gama)

Pirogenii exogeni nu actioneaza direct, ci produc eliberarea unor citokine cu rol de pirogeni endogeni. Acestea actioneaza la nivelul hipotalamusului si modifica activitatea centrilor termoreglarii.

Pirogenii endogeni sunt polipeptide produse de leucocite (in special monocite) si macrofage (**Tabel 1.13**).

Exista dovezi ca pirogenii endogeni actioneaza prin **cresterea sintezei de prostaglandine**, in special PG E2, la nivel hipotalamic. Acest proces explica efectul antipiretic al unor medicamente cum este aspirina care inhiba sinteza prostaglandinelor.

TABEL 1.13 Pirogenii endogeni

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- interleukinele 1 : IL1 alfa si IL1 beta- factorul de necroza tumorală (TNF alfa)- limfotoxina (TNF beta)- interleukina 6 (IL6)- interferonul (IFN) alfa si beta |
|---|

Citokinele

Citokinele sunt polipeptide asemanatoare structural cu hormonii proteici. Ele sunt produse imediat ca raspuns la infectii si au efecte multiple in stimularea si modularea reactiilor de aparare specifice si nespecifice.

Citokinele sunt produse de o mare varietate de celule (**Tabel 1.14**), dar sursele principale sunt macrofagele si limfocitele activate. De aceea ele au mai fost numite monokine, respectiv limfokine.

TABEL 1.14 Celulele care produc citokine

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- sistemul monocit-macrofag- limfocitele activate- celulele Langerhans- neutrofilele- keratinocitele- celulele corneei- epiteliul gingival- melanocitele- astroglia si microglia- neuronii hipotalamici- fibroblastii- celulele sinoviale- celulele endoteliale |
|---|

Spre deosebire de anticorpi, care au structuri variabile in functie de diversitatea antigenelor, citokinele au structuri constante.

Citokinele sunt eliberate imediat ce toxinele sau alti produsi microbieni stimuleaza celulele imune. Ele produc o cascada de efecte antigen-nespecifice. Citokinele reprezinta una din primele linii de aparare antimicrobiana, care stimuleaza in continuare sistemele de aparare nespecifica si raspunsul imun specific.

Efectele citokinelor sunt extrem de complexe. Ele se exercita atat asupra diverselor tesuturi ale organismului, cat si asupra celulelor implicate in apararea imuna si apararea nespecifica (**Tabel 1.15, 1.16**).

TABEL 1.15 Efectele citokinelor asupra tesuturilor organismului	
Tesutul sau organul tinta	Efectele citokinelor
Hipofiza	-eliberare de ACTH, prolactina, endorfine
Hipotalamus	-reactie febrila
SNC	-somnolenta -eliberare de endorfine, de neuropeptide si neurotransmitatori
SN vegetativ	-eliberare de neurotransmitatori
Maduva hematogena	-neutrofilie
Ficat	-sinteza si eliberarea proteinelor de faza acuta
Muschi	-proteoliza si eliberare de aminoacizi
Fibroblasti	-sinteza de colagen
Limfocite T	-activare si productia de limfokine
Limfocite B	activare si productie de anticorpi
Neutrofile	-activare

TABEL 1.16 Efectele specifice ale citokinelor(I)	
Citokina	Efectele biologice
Interleukina 1	-activeaza limfocitele T -pirogen endogen -induce somnul -stimuleaza eliberarea ACTH si prolactinei din hipofiza -stimuleaza sinteza altor citokine -stimuleaza fibroblastii -activeaza macrofagele -stimuleaza reactia inflamatorie
TNF alfa (casetina)	-pirogen endogen -induce somnul -efect citotoxic pe unele celule tumorale -stimuleaza sinteza altor citokine -stimuleaza fibroblastii -activeaza macrofagele -stimuleaza reactia inflamatorie -induce casexie
TNF beta	-implicata in socul septic
Interleukina 2	-stimuleaza sinteza citokinelor -activeaza limfocitele T citotoxice -stimuleaza raspunsul imun umoral primar (cu IgM)
Interleukina 3	-stimuleaza celulele stem pluripotente si mastocitele
Interleukina 4	-stimuleaza proliferarea limfocitelor B activate si raspunsul imun umoral secundar (cu IgG) -stimuleaza sinteza de IgE la alergici

Interleukina 5	-stimuleaza diferentierea si inmultirea limfocitelor B si a eozinofilelor -stimuleaza apararea imuna de la nivelul mucoaselor prin sinteza de IgA
Interleukina 6	-stimuleaza productia si maturatia medulara a limfocitelor B, activarea lor si productia de anticorpi -efect antiflogistic prin stimularea sintezei hepatice de proteine de faza acuta
IFN gama	-activeaza macrofagele, celulele NK -actiune antivirala prin inhibarea transcrierii proteinelor virale
IFN alfa si beta	-activeaza macrofagele, celulele NK -induc febra -actiune antivirala prin inhibarea transcrierii proteinelor virale -stimuleaza prezentarea antigenelor endogene pe suprafata celulelor infectate prin intermediul MHC I
GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor de macrofage si granulocite)	-stimuleaza proliferarea medulara a neutrofilelor, eozinofilelor si monocitelor -activeaza PMN si macrofagele
GSF (factorul de stimulare a coloniilor de granulocite)	-stimuleaza proliferarea medulara a coloniilor de neutrofile
MSF (factorul de stimulare a coloniilor de macrofage)	-stimuleaza proliferarea medulara a coloniilor de monocite-macrofage

Complementul

Complementul este un sistem multienzimatic format in principal din cele 11 proteine ale caili clasice la care se adauga factorul B, factorul D si properdina din calea alterna.

Calea clasica functioneaza intermitent. Ea se declanseaza doar daca in mediul intern (lichid interstitial sau sange) apar complexe imune reprezentate de anticorpi atasati de membrana antigenelor corpusculate. Succesiv se activeaza componentele C1q, C1r, C1s, C4, C2 si C3. Componenta C3b activeaza factorii din secventa terminala : C5, C6, C7, C8, C9. Acesti factori formeaza un complex multienzimatic numit MAC (complexul de atac al membranei) care perforeaza membrana antigenului.

Calea alterna este mai veche filogenetic. Ea functioneaza permanent, la un nivel bazal scazut si produce continuu mici cantitati de C3b. Daca in mediul intern apar endotoxine, polizaharide bacteriene sau antigene corpusculate cum sunt bacteriile, calea alterna se poate activa la un nivel comparabil cu calea clasica.

Funcțiile sistemului complement sunt:

- opsonizeaza imunologic nespecific structurile non-self prin fragmentul C3b produs permanent pe calea alterna. Bacteriile opsonizate sunt fagocitate usor de macrofage, care poseda pe suprafata receptori pentru C3b;

- participa la fagocitoza complexelor imune solubile, care se comporta ca plase. In ochiurile plasei se prind elemente solubile, inclusiv C3b, produs continuu pe calea alterna. Atasarea C3b

favorizeaza captarea complexelor imune de macrofagele splenice care au receptori pentru IgG si pentru C3b;

- complexul de atac membranar (MAC) format pe calea clasica din C5b, C6, C7, C8 si C9 are structura tubulara.

El se depune pe membrana antigenelor corpusculate pe care o perforeaza. In acest fel se produce liza osmotica a antigenelor corpusculate: bacterii, hematii, trombocite.

- fragmentele C3a si C5a numite anafilatoxine au un efect proinflamator intens manifestat prin cresterea permeabilitatii capilare, vasodilatatie si chemotactism asupra neutrofilelor si monocitelor.

- complexul C5bC6C7 are un efect chemotactic intens, mai ales asupra PMN.

Celulele fagocitare

Fagocitoza este un proces biologic care duce la ingestia si distrugerea intracelulara a microorganismelor.

Celulele fagocitare sunt polimorfonucleare (PMN) si mononucleare. Dintre PMN cele mai importante sunt neutrofilele si mai putin eozinofilele.

PMN se formeaza si se maturizeaza in maduva hematogena, dupa care trec in sange. Acolo ele se impart intr-un sector marginat la endoteliu si un sector circulant. PMN persista in circulatie 1-2 zile, dupa care patrund intratisular unde mai traiesc 1-4 zile.

In citoplasma neutrofilelor se gasesc 2 tipuri de granule :

- lizozomii, care contin hidrolaze si fosfataze acide, proteine cationice si mari cantitati de mieloperoxidaza.

- granulele secundare, care contin fosfataza alcalina, lactoferina, lizozim.

Neutrofilele sunt foarte mobile datorita microfilamentelor si microtubulilor. Chemotaxia este mobilitatea directionata a PMN spre microorganismele din focarul infectios, indusa de produsii de catabolism bacterian si de alti factori biologici, mai ales C3a si complexul C5bC6C7.

Ingestia microorganismelor este favorizata de opsonizarea lor cu molecule de IgG. Ele sunt internalizate intr-o vacuola numita fagozom. Granulatiile PMN migreaza prin citoplasma, fuzioneaza cu fagozomul si elibereaza enzimele in interiorul lui. In cursul fagocitozei este stimulat si metabolismul oxidativ al PMN.

O mare parte din efectul bactericid se realizeaza prin productia de apa oxigenata si specii active de oxigen, cum este ionul superoxid.

Dupa distrugerea unui numar de germeni neutrofilele mor si intra in componenta puroiului.

Unele bacterii rezista atacului PMN, prin mai multe mecanisme :

- listeriile ies din fagozom inaintea fuziunii cu lizozomii si se inmultesc in citoplasma PMN.

- legionelele si chlamydiile inhiba fuziunea fagozom-lizozom.

- salmonelele si stafilococii aurii rezista enzimelor lizozomale.

Celulele fagocitare mononucleare apartin sistemului monocit-macrofag. Din monoblastii medulari se formeaza monocitele sanguine care au capacitate de fagocitoza. Acestea trec in tesuturi si se transforma local in macrofage.

Macrofagele au o serie de caracteristici :

- au viata lunga, de luni sau ani.

- in anumite conditii pot prolifera.

- au o capacitate foarte mare fagocitara, bactericida, virulicida si fungicida. Nu mor dupa ingestia si distrugerea microorganismelor, care se face in principal prin actiunea speciilor reactive de oxigen.

Macrofagele au functii complexe si in cadrul raspunsului imun, interactionand cu limfocitele T, eliberand citokine, etc.

Raspunsul imun umoral

Limfocitele B stimulate antigenic prolifereaza si se transforma in plasmocite care produc imunoglobuline sau anticorpi. Imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente in plasma, lichidul interstitial si secretii. Ele au proprietatea de a se combina specific cu antigenul declansator.

Anticorpii au urmatoarea structura de principiu :

- 2 lanturi grele H (heavy) identice intre ele, asociate prin puncti disulfurice.

- 2 lanturi usoare L (light) identice intre ele, legate de lanturile H prin puncti disulfurice.

Lanturile usoare L au capetele N-terminale in aceeasi directie cu lanturile H.

Fiecare lant are 2 parti, variabila si constanta.

Partea variabila a lantului H se asociaza cu cea a lantului L si formeaza situsul combinativ pentru antigen. Acest situs confera specificitatea imunoglobulinei. Fiecare monomer de imunoglobulina are 2 situsuri combinative pentru antigen identice. Ele se noteaza cu **Fab** sau fragmentul de legare a antigenului.

Partea constanta cuprinde restul lanturilor si se noteaza cu **Fc**. Secventele de aminoacizi din fragmentele Fc sunt constante pentru fiecare clasa de imunoglobuline. Portiunile constante din lanturile H sunt responsabile de actiunile biologice ale imunoglobulinelor :

- activarea cascadei complementului pe calea clasica.

- fixarea lor de membranele unor celule prin intermediul unor receptori specifici. Prin fixarea de celule (neutrofile, macrofage, limfocite B) anticorpii stimuleaza anumite functii celulare.

- traversarea placentei.

Exista 5 izotipuri de imunoglobuline : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. Dintre ele au rol protectiv IgG, IgM si IgA.

IgM sunt pentameri si caracterizeaza raspunsul imun umoral primar.

IgG sunt monomeri si caracterizeaza raspunsul imun umoral secundar.

IgA se gasesc in ser si in secretii. IgA secretorii sunt dimeri si ofera protectie la nivelul mucoaselor, in special digestiva si bronsica.

Prezentam in **Tabelul 1.17** principalele proprietati ale celor 3 izotipuri de imunoglobuline cu rol de protectie la individul normal.

TABEL 1.17 Proprietatile imunoglobulinelor			
	IgG	IgM	IgA
-greutate moleculara (KD)	150	900	160
-pasaj transplacentar	++	-	-
-nivel seric (g/l)	8-16	0,5-1,5	0,6-3
-semiviata (zile)	21	5	6
-activarea complementului	++	+++	-
-activitate de opsonizare	+++	+	-
-neutralizare virala	+++	++	+++

Anticorprii au mai multe functii :

- anticorprii antitoxici neutralizeaza toxinele bacteriene, mai ales exotoxinele. De aceea ei au un rol determinant in protectia fata de bolile produse de exotoxine, cum sunt tetanosul sau difteria.

- anticorprii bactericizi au efect de liza a unor bacterii gram negative, cum sunt neisseriile. Procesul se desfasoara prin activarea complementului pe calea clasica.

- anticorprii intervin in citotoxicitatea celulara anticorp-dependenta prin fixarea cu capatul Fab de antigenele de pe suprafata celulei tinta. Capatul Fc se fixeaza de celulele citotoxice (NK, limfocite T citotoxice) care produc liza celulei tinta.

- rol de opsonizare a bacteriilor cu dezvoltare extracelulara. Anticorprii se fixeaza de bacterii prin capatul Fab, iar capatul Fc se fixeaza pe suprafata neutrofilelor care fagociteaza bacteriile.

- anticorprii pot inactiva unele virusuri surprinse extracelular. In acest mod se opreste diseminarea infectiei si se dobandeste imunitatea dupa infectii ca varicela, rujeola, rubeola.

- IgA inhiba aderenta bacteriana la mucoase si neutralizeaza virusurile la acest nivel.

Raspunsul imun celular

Imunitatea mediata celular are rolul de distrugere a celulelor non-self. In aceasta categorie intra :

- celulele infectate cu microorganisme cu dezvoltare intracelulara : virusuri, bacterii cum sunt Mycobacteriile, Listeria, Brucella, Legionella, fungi, protozoare.

- celulele canceroase.

- grefele si transplantele.

La raspunsul imun celular participa limfocitele T citotoxice, NK (natural killer) si K (kiler). Acestea recunosc celulele non-self prin mecanisme diferite, dar le distrug printr-un mecanism comun, prin citotoxicitate extracelulara. Ele elibereaza niste mediatori care lezeaza membranele celulelor tinta si acestea sunt distruse prin liza osmotica.

Raspunsul imun celular difera in functie de tipul microorganismului cu dezvoltare intracelulara.

Antigenele virale intra in categoria antigenelor endogene si sunt prezentate pe suprafata celulelor infectate prin intermediul moleculelor de prezentare MHC I. Limfocitele T citotoxice recunosc antigenele prezentate prin receptorii specifici TCR (T-cell receptor). Fiecare antigen este recunoscut doar de o clona specifica de limfocite T, care posedea pe suprafata TCR corespunzator. In cursul vietii organismul vine in contact cu o mare varietate de antigene, de ordinul milioane, iar

recunoasterea lor se face prin milioane de clone diferite de limfocite T citotoxice. In concluzie limfocitele T citotoxice fac recunoastere imunologic sau antigen specifica.

Impotriva celulelor infectate viral exista si o citotoxicitate naturala, exercitata de celulele NK care recunosc nespecific celulele infectate prin receptorii NKR si le distrug.

Protectia contra bacteriilor cu dezvoltare intracelulara este asigurata in special prin cooperarea dintre limfocitele T si macrofage. Unele microorganisme cum sunt Mycobacteriile, Listeria, Salmonella, Brucella, Legionella, Chlamydia, au capacitatea sa supravietuiasca si sa prolifereze in vacuolele fagocitare ale macrofagelor. In acest caz se activeaza limfocitele T helper care produc citokine (in special IFN gama si TNF alfa) care activeaza macrofagele. Macrofagele activate reusesc sa distruga germenii intracelulari.

Imunitatea antibacteriana

In apararea specifica antibacteriana intervin anticorpii si limfocitele T.

1) anticorpii:

Raspunsul imun umoral este responsabil de apararea contra bacteriilor cu dezvoltare extracelulara si a bacteriilor toxigene.

Activitatea anticorpilor se manifesta prin :

- neutralizarea toxinelor bacteriene, ca in cazul tetanosului, difteriei, botulismului.
- favorizarea fagocitozei, prin acoperirea bacteriilor cu IgG care se numesc in acest caz

opsonine. Fragmentul Fc al IgG se ataseaza de receptorii specifici de pe suprafata celulelor fagocitare. Opsonizarea este importanta in infectiile cu germeni gram pozitivi (pneumococ, stafilococ) si gram negativi (Haemophilus, E.Coli).

- liza bacteriilor: IgM si unele subclase de IgG, mai ales IgG3, lizeaza peretele bacterian prin declansarea caili alterne a complementului. Acest mecanism este eficace in cazul unor bacterii ca Salmonella, Shigella, vibriionul holeric, enterobacterii, Neisserii.

- imunitatea locala a tubului digestiv si a mucoasei respiratorii este asigurata de IgA secretorii.

2) imunitatea celulara

Imunitatea mediata celular actioneaza in cazul bacteriilor cu dezvoltare intracelulara capabile sa prolifereze in vacuolele din citoplasma macrofagelor : Mycobacterii, Listeria, Salmonella, Brucella, Legionella, precum si a Chlamydiilor.

Limfocitele T elibereaza citokine care stimuleaza inflamati locala, permitand infiltrarea tesutului infectat cu fagocite mononucleare si activeaza macrofagele. Activarea macrofagelor se manifesta prin cresterea capacitatii de fagocitoza, stimularea productiei de radicali liberi de oxigen si de enzime, cresterea expresiei receptorilor prin care macrofagele se ataseaza de celulele tinta infectate. Macrofagele activate pot distruge aceste microorganisme.

Imunitatea antivirala

Imunitatea antivirala este asigurata prin interventia mecanismelor umorale si celulare.

1) anticorpii

IgA secretorii de la nivelul mucoaselor au efect de protectie in special contra virusurilor respiratorii si a enterovirusurilor.

Daca virusurile ajung in mediul intern, ele sunt accesibile imunoglobulinelor doar in faza de viremie, inainte de a patrunde in celule. Anticorpilor antivirali actioneaza prin :

- blocarea fixarii virale pe receptorii celulari,
- liza anvelopei virale prin activarea complementului pe calea clasica,
- opsonizarea virusurilor si favorizarea fagocitozei de catre PMN.

Pentru unele boli cum sunt rubeola, rujeola, oreionul si varicela anticorpilor confera protectie durabila contra unei noi viremii.

In cazul infectiei HIV anticorpilor neutralizanti apar rapid dupa infectie, dar devin inefficienti din cauza variabilitatii genetice mari a virusului, care-i modifica structura antigenica.

2) imunitatea celulara

Aceasta este reprezentata in special prin actiunea limfocitelor T citotoxice care recunosc prin receptorii TCR antigenele virale expuse pe suprafata celulelor infectate de catre moleculele MHC I. Limfocitele lizeaza celula infectata, iar resturile celulare sunt fagocitate de macrofagele activate.

In apararea antivirala intervin si limfocitele K si NK, care recunosc nespecific celulele infectate.

Imunitatea antiparazitara

In infectiile cu protozoare cum sunt Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii sau Leishmania donovani apararea este asigurata in principal de imunitatea celulara.

Imunitatea celulara intervine si in infectiile cu metazoare, de exemplu in ciclul intern al autoinfestarii cu Strongiloides stercoralis.

Imunitatea antifungica

Apararea contra fungilor este asigurata de barierele anatomice, fagocitoza si imunitatea celulara.

Infectiile cu Candida sunt impiedicate de imunitatea celulara de la nivelul pielii si mucoaselor. Unele din manifestarile curente la bolnavii cu deficit al imunitatii celulare sunt candidozele cronice cutaneomucoase si orofaringiene.

Fagocitoza joaca un rol important in protectia contra infectiilor cu Candida si Aspergillus. Bolile care implica deficite functionale ale neutrofilelor se insotesc de infectii grave si sistemice cu acesti fungi.

1.4. MANIFESTARI CLINICE ALE INFECȚIILOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecția este rezultatul agresiunii organismului de către bacterii, virusuri, paraziți sau levuri, în urma căreia apar alterări anatomice și funcționale, manifestări clinice și biologice rezultate din dezechilibrul între virulența agentului patogen și capacitățile de rezistență ale gazdei, foarte variabile în funcție de factorii de teren.

Infecțiile oportuniste sunt datorate unor microorganisme puțin sau deloc virulente în mod natural, dar apar la indivizii cu anomalii ale rezistenței la infecții.

Rezultatele infecției

Manifestări subclinice (latente)

• **infecția inaparentă - asimptomatică;**

- **diagnostic de laborator:** izolarea agentului patogen, modificări imunologice, urmate de imunitate specifică;

- **fenomenul de iceberg** în bolile infecțioase: proporția formelor inaparente, față de cele clinice poate fi de 100-200/1 (poliomielită);

- **imunizarea ocultă** a populației;

• **boala subclinică**

- tulburări funcționale și leziuni organice fără expresie clinică;

- apar complicații și cronicizare (criză posthepatitică, nefrită postinfecțioasă);

- teste de laborator;

• **infecția latentă - asimptomatică**

- microbi persistenti;

- fără multiplicare microbiană - spori de bacili tetanici în cicatricile după plăgi;

- cu incubare prelungită - luni, ani (paludism, amebiază);

- i. durabile, cu recidive (tuberculoză, bruceloză);

- i. virale cu toleranță imunologică (hepatita cu VHB);

- i. virale de lungă durată (herpes recidivant, herpes zoster, CMV, rubeola congenitală);

- i. virale oncogene (VEB, CMV, v. hepatitice B, C, D, G);

• **infecții virale cu evoluție lentă**

- virusuri lente (Slow-virus);

- b. scrapie la oi, b. Kuru;

- encefalopatia Creutzfeld-Jakob - prioni;

- PESS (panencefalita sclerozantă subacută) - v. rujeolic;

• **purtător de germeni**

- multiplicare locală a germenilor;

- depistare prin examene de laborator;

- indivizi "aparent sănătoși" cu modificări patologice locale discrete (b. dizenteric, b. tifoid, b. difteric);

Manifestări clinice

• infecția locală

- cantonarea și multiplicarea agenților infecțioși la poarta de intrare;
- furuncul stafilococic, pustula malignă;
- evoluție: vindecare, propagare regională sau diseminare la distanță;

• infecția de focar

- evoluție cronică cu tulburări la distanță: otomastoidită, sinuzită, colecistită;

• infecția regională

- în teritoriul aferent porții de intrare;
- i. cu. g. piogeni cu limfangită și adenită satelită;
- tularemie - formă ganglionară;

• boala infecțioasă generală (sistemică)

- diseminarea microbilor în țesuturi și organe;

• boala infecțioasă ciclică;

- cu evoluție regulată în mai multe perioade: de incubație, debut, de stare, declin, și convalescență (imunitate specifică);

- rujeola, rubeola, varicela, scarlatina;

- febra tifoidă, poliomielita;

• septicemia

- evoluție clinică neregulată, imprevizibilă, gravă;

- poarta de intrare, focar septic, bacteriemie, metastaze septice;

• șocul infecțios

- exotoxine, endotoxine;

- însoțește infecțiile grave generale;

• infecția cronică

- germeni persistenți îndelungat în organism ;
- dizenterie cronică, bruceloză cronică;
- hepatite virale cronice B, C, D, G;
- toxoplasmoza, malaria;
- forme clinice ondulante cu multe recăderi: hepatita cronică B, D.

Manifestări locale și generale

• inflamația - reacția de apărare locală;

- vasodilatație importantă;

- substanțe vasoactive: histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine;

- migrare leucocitară, diapedeză;

- tulburări metabolice: acidoză, hipoxie, enzime proteolitice;

- limfokine, factorii complementului, plasmina;

- rubor, tumor, calor, dolor, et functio lesa;

- supurație, false membrane, cazeificare, fibroză;

• efecte toxice

- tulburări funcționale și leziuni organice;
- exotoxine: tetanică, botulinică, difterică, eritrotoxină streptococică;
- endotoxine: BGN, eliberate prin liză bacteriană;
- efecte toxice ale toxinelor bacteriene:
 - botulism: toxina împiedică sinteza sau eliberarea de acetil-colină la nivelul terminațiilor nervoase;
 - tetanos: toxina blochează inhibiția sinapselor în SNC;
 - difterie: toxina împiedică sinteza proteinelor în celulele susceptibile: cardiace;
 - șoc endotoxinic cu BGN;
 - febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, șoc, tulburări nervoase, moarte;
 - holera - activarea sistemului cAMP, cu adenilciclază - secreția intestinală crescută de lichide și electroliți;
- efecte toxice virale (gripă) - prin distrugere celulară;
- efecte toxice fungice (rare);
- **febra**
 - pirogenii exogeni ai agenților infecțioși produc activarea leucocitelor ;
 - din leucocite apar pirogenul endogen (interleukina-1) cu acțiune pe hipotalamusul anterior - centrul termoreglator;
 - sinteza de prostaglandină E și de monoamine în vecinătatea centrului termoreglator duce la apariția febrei;
 - activitatea centrului vasomotor - vasoconstricție, frisoane;
 - **antipireticele**: paracetamol, acid acetilsalicilic, **inhibă prostaglandinele E** în hipotalamus;
 - **corticosteroizii** reduc formarea de pirogen endogen;
- **manifestări cutanate**
 - inoculare directă: erizipel, antrax;
 - diseminare hematogenă, limfogenă;
 - răspândire cutanată;
 - leziuni elementare primare: maculă, papulă, veziculă, flictenă și secundare: escoriații, ulcerații;
- **modificări hematologice**
 - i. bacteriene: leucocitoză, neutrofilie, eozinopenie;
 - febra tifoidă: leucopenie, neutropenie, aneozinofilie;
 - helmintiaze: eozinofilie;
 - tuse convulsivă: limfocitoză;
 - anemie intrainfecțioasă;
 - **sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD)** obstrucția vaselor mici cu trombusuri de fibrină - trombocitopenie și consum cu prăbușirea factorilor de coagulare;
 - tablou clinic grav cu erupții hemoragice, șoc, hemoragii interne, oligo-anurie, detresă respiratorie, comă;

- scăderea dramatică a factorilor coagulării: II, V, VII, X, fibrinogen, trombocitopenie 50.000-100.000/mm³, anemie hemolitică, produși de degradare a fibrinei în ser.

- necroze și hemoragii în organe ;

- apare în rujeolă, arboviroze hemoragice, rickettsioze, septicemii cu BGN, meningocemie, malarie;

• **tulburări metabolice**

- predominența catabolismului (febră);

- tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic (SDA în boli diareice);

- în insuficiența hepatică și renală - acumulări de substanțe toxice: ioni de amoniu, uree (hepatite acute virale, leptospiroze);

- hipoxie - detresă respiratorie (VSR);

• **hipersensibilizarea membranelor**

- exotoxine (stafilococ, streptococ);

- multiplicare endotelială (rickettsii);

- histamina rezultată din distrugerii celulare;

- edem celular;

• **fenomene mecanice**-ruperea capilarelor: hemoragii cutanate: tifos exantematic;

- hemoragii intestinale: dizenteria bacteriană și amibiană;

- hemoragii capilare: coma malarică;

- micoze sistemice;

• **fenomene alergice**

- hipersensibilizare;

- reacții alergice de:

- **tip imediat** - (anticorpi serici) șoc anafilactic;

- **tip întârziat** -(sensibilizare celulară) IDR la tuberculină 24-72h;

• **complexe antigen + anticorp**

- i. virale - febre hemoragice, mononucleoza infecțioasă, hepatita cu VHB;

- i. bacteriene - meningocemie cu artrită și vasculită, GNDA poststreptococică;

- parazitoze - malarie toxoplasmoză;

• **r. mediate celular**-tardive

- limfocite T sensibilizate și macrofage;

- alergii la tuberculină, brucelină, histoplasmină;

- bruceleoză, salmoneloze, tularemie, encefalite, i. fungice, helmintiaze;

• **fenomene autoimune**

- autoanticorpi față de antigene self;

- secluzia de antigene;

- activarea celulelor B non-tolerante;

- dereglarea activității limfocitelor T;

- scăderea activității celulelor T supresive: encefalomielite alergice, LED; sindrom Sjogren, hepatita cronică activă autoimună;

- activitate crescută a celulelor T supresive: lepra lepromatoasă, tuberculoza fulminantă, candidoză, mononucleoza infecțioasă.

Dinamica procesului infecțios

• **poarta de intrare**

- digestivă - b. tifoid, v. holeroid;
- inoculare sanguină- malarie, hepatită B, C, D, G;
- receptori celulari specifici;
- mucoase - boli aerogene;
- tegumente:- insecte hematofage; escoriații (b. tetanic);
- reacții inflamatorii locale (șancru de inoculare);
- proces infecțios local (furuncul);

• **diseminarea** agenților infecțioși

- extindere **locală** în suprafață: erizipel, sau în profunzime - perforație intestinală tifoidă;
- extindere **regională** - limfatică (coci piogeni);
- diseminare **sanguină**: bacteriemie, septicemie, viremie;
- diseminare **nervoasă**: rabie, poliomielită.

• **boala infecțioasă ciclică**

- **perioada de incubație**

- intervalul de timp scurs de la momentul infectant până la debutul bolii;
- mută clinic;
- multiplicare și diseminare a germenilor, elaborare de toxine;
- clasificarea bolilor infecțioase cu:
- incubație **scurtă**: 1-7 zile (antrax, difterie, erizipel, gripă, holeră, scarlatină);
- incubație **medie**: 8-21 zile, (bruceloză, febră tifoidă, oreion, tetanos, tuse convulsivă, varicelă);

- incubație **lungă**: (ambiază, hepatită cu VHB, leishmanioză, lepră, rabie);

- **perioada de invazie- debutul** bolii preeruptivă, preicterică, preparalitică);

- **perioada de stare** - cu manifestări caracteristice: simptome, sindroame, complicații;

- **perioada de declin** - evoluție favorabilă;

- **perioada de convalescență** - instalarea imunității specifice;

- **Evoluția**: vindecare, cronicizare, deces;

- **Vindecare**: completă, cu sechele, cu stare de purtător.

1.4. MANIFESTARI CLINICE ALE INFECȚIILOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecția este rezultatul agresiunii organismului de către bacterii, virusuri, paraziți sau levuri, în urma căreia apar alterări anatomice și funcționale, manifestări clinice și biologice rezultate din dezechilibrul între virulența agentului patogen și capacitățile de rezistență ale gazdei, foarte variabile în funcție de factorii de teren.

Infecțiile oportuniste sunt datorate unor microorganisme puțin sau deloc virulente în mod natural, dar apar la indivizii cu anomalii ale rezistenței la infecții.

Rezultatele infecției

Manifestări subclinice (latente)

• **infecția inaparentă - asimptomatică;**

- **diagnostic de laborator:** izolarea agentului patogen, modificări imunologice, urmate de imunitate specifică;

- **fenomenul de iceberg** în bolile infecțioase: proporția formelor inaparente, față de cele clinice poate fi de 100-200/1 (poliomielită);

- **imunizarea ocultă** a populației;

• **boala subclinică**

- tulburări funcționale și leziuni organice fără expresie clinică;

- apar complicații și cronicizare (criză posthepatitică, nefrită postinfecțioasă);

- teste de laborator;

• **infecția latentă - asimptomatică**

- microbi persistenti;

- fără multiplicare microbiană - spori de bacili tetanici în cicatricile după plăgi;

- cu incubare prelungită - luni, ani (paludism, amebiază);

- i. durabile, cu recidive (tuberculoză, bruceloză);

- i. virale cu toleranță imunologică (hepatita cu VHB);

- i. virale de lungă durată (herpes recidivant, herpes zoster, CMV, rubeola congenitală);

- i. virale oncogene (VEB, CMV, v. hepatitice B, C, D, G);

• **infecții virale cu evoluție lentă**

- virusuri lente (Slow-virus);

- b. scrapie la oi, b. Kuru;

- encefalopatia Creutzfeld-Jakob - prioni;

- PESS (panencefalita sclerozantă subacută) - v. rujeolic;

• **purtător de germeni**

- multiplicare locală a germenilor;

- depistare prin examene de laborator;

- indivizi "aparent sănătoși" cu modificări patologice locale discrete (b. dizenteric, b. tifoid, b. difteric);

Manifestări clinice

• infecția locală

- cantonarea și multiplicarea agenților infecțioși la poarta de intrare;
- furuncul stafilococic, pustula malignă;
- evoluție: vindecare, propagare regională sau diseminare la distanță;

• infecția de focar

- evoluție cronică cu tulburări la distanță: otomastoidită, sinuzită, colecistită;

• infecția regională

- în teritoriul aferent porții de intrare;
- i. cu. g. piogeni cu limfangită și adenită satelită;
- tularemie - formă ganglionară;

• boala infecțioasă generală (sistemică)

- diseminarea microbilor în țesuturi și organe;

• boala infecțioasă ciclică;

- cu evoluție regulată în mai multe perioade: de incubație, debut, de stare, declin, și convalescență (imunitate specifică);

- rujeola, rubeola, varicela, scarlatina;
- febra tifoidă, poliomielita;

• septicemia

- evoluție clinică neregulată, imprevizibilă, gravă;
- poarta de intrare, focar septic, bacteriemie, metastaze septice;

• șocul infecțios

- exotoxine, endotoxine;
- însoțește infecțiile grave generale;

• infecția cronică

- germeni persistenți îndelungat în organism ;
- dizenterie cronică, bruceloză cronică;
- hepatite virale cronice B, C, D, G;
- toxoplasmoza, malaria;
- forme clinice ondulante cu multe recăderi: hepatita cronică B, D.

Manifestări locale și generale

• inflamația - reacția de apărare locală;

- vasodilatație importantă;
- substanțe vasoactive: histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine;
- migrare leucocitară, diapedeză;
- tulburări metabolice: acidoză, hipoxie, enzime proteolitice;
- limfokine, factorii complementului, plasmă;
- rubor, tumor, calor, dolor, et functio lesa;
- supurație, false membrane, cazeificare, fibroză;

• efecte toxice

- tulburări funcționale și leziuni organice;
- exotoxine: tetanică, botulinică, difterică, eritrotoxină streptococică;
- endotoxine: BGN, eliberate prin liză bacteriană;
- efecte toxice ale toxinelor bacteriene:
 - botulism: toxina împiedică sinteza sau eliberarea de acetil-colină la nivelul terminațiilor nervoase;
 - tetanos: toxina blochează inhibiția sinapselor în SNC;
 - difterie: toxina împiedică sinteza proteinelor în celulele susceptibile: cardiace;
 - șoc endotoxinic cu BGN;
 - febră, leucopenie, tulburări circulatorii acute, șoc, tulburări nervoase, moarte;
 - holeră - activarea sistemului cAMP, cu adenilciclază - secreția intestinală crescută de lichide și electroliți;
- efecte toxice virale (gripă) - prin distrugere celulară;
- efecte toxice fungice (rare);
- **febra**
 - pirogenii exogeni ai agenților infecțioși produc activarea leucocitelor ;
 - din leucocite apar pirogenul endogen (interleukina-1) cu acțiune pe hipotalamusul anterior - centrul termoreglator;
 - sinteza de prostaglandină E și de monoamine în vecinătatea centrului termoreglator duce la apariția febrei;
 - activitatea centrului vasomotor - vasoconstricție, frisoane;
 - **antipireticele**: paracetamol, acid acetilsalicilic, **inhibă prostaglandinele E** în hipotalamus;
 - **corticosteroizii** reduc formarea de pirogen endogen;
- **manifestări cutanate**
 - inoculare directă: erizipel, antrax;
 - diseminare hematogenă, limfogenă;
 - răspândire cutanată;
 - leziuni elementare primare: maculă, papulă, veziculă, flictenă și secundare: escoriații, ulcerații;
- **modificări hematologice**
 - i. bacteriene: leucocitoză, neutrofilie, eozinopenie;
 - febra tifoidă: leucopenie, neutropenie, aneozinofilie;
 - helmintiaze: eozinofilie;
 - tuse convulsivă: limfocitoză;
 - anemie intrainfecțioasă;
 - **sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD)** obstrucția vaselor mici cu trombusuri de fibrină - trombocitopenie și consum cu prăbușirea factorilor de coagulare;
 - tablou clinic grav cu erupții hemoragice, șoc, hemoragii interne, oligo-anurie, detresă respiratorie, comă;

- scăderea dramatică a factorilor coagulării: II, V, VII, X, fibrinogen, trombocitopenie 50.000-100.000/mmc, anemie hemolitică, produși de degradare a fibrinei în ser.

- necroze și hemoragii în organe ;

- apare în rujeolă, arboviroze hemoragice, rickettsioze, septicemii cu BGN, meningocemie, malarie;

• **tulburări metabolice**

- predominența catabolismului (febră);

- tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic (SDA în boli diareice);

- în insuficiența hepatică și renală - acumulări de substanțe toxice: ioni de amoniu, uree (hepatite acute virale, leptospiroze);

- hipoxie - detresă respiratorie (VSR);

• **hipersensibilizarea membranelor**

- exotoxine (stafilococ, streptococ);

- multiplicare endotelială (rickettsii);

- histamina rezultată din distrugerii celulare;

- edem celular;

• **fenomene mecanice**-ruperea capilarelor: hemoragii cutanate: tifos exantematic;

- hemoragii intestinale: dizenteria bacteriană și amibiană;

- hemoragii capilare: coma malarică;

- micoze sistemice;

• **fenomene alergice**

- hipersensibilizare;

- reacții alergice de:

- **tip imediat** - (anticorpi serici) șoc anafilactic;

- **tip întârziat** -(sensibilizare celulară) IDR la tuberculină 24-72h;

• **complexe antigen + anticorp**

- i. virale - febre hemoragice, mononucleoza infecțioasă, hepatita cu VHB;

- i. bacteriene - meningocemie cu artrită și vasculită, GNDA poststreptococică;

- parazitoze - malarie toxoplasmoză;

• **r. mediate celular**-tardive

- limfocite T sensibilizate și macrofage;

- alergii la tuberculină, brucelină, histoplasmină;

- bruceleoză, salmoneloze, tularemie, encefalite, i. fungice, helmintiaze;

• **fenomene autoimune**

- autoanticorpi față de antigene self;

- secluzia de antigene;

- activarea celulelor B non-tolerante;

- dereglarea activității limfocitelor T;

- scăderea activității celulelor T supresive: encefalomielite alergice, LED; sindrom Sjogren, hepatita cronică activă autoimună;

- activitate crescută a celulelor T supresive: lepra lepromatoasă, tuberculoza fulminantă, candidoză, mononucleoza infecțioasă.

Dinamica procesului infecțios

• **poarta de intrare**

- digestivă - b. tific, v. holeric;
- inoculare sanguină- malarie, hepatită B, C, D, G;
- receptori celulari specifici;
- mucoase - boli aerogene;
- tegumente:- insecte hematofage; escoriații (b. tetanic);
- reacții inflamatorii locale (șancru de inoculare);
- proces infecțios local (furuncul);

• **diseminarea** agenților infecțioși

- extindere **locală** în suprafață: erizipel, sau în profunzime - perforație intestinală tifică;
- extindere **regională** - limfatică (coci piogeni);
- diseminare **sanguină**: bacteriemie, septicemie, viremie;
- diseminare **nervoasă**: rabie, poliomielită.

• **boala infecțioasă ciclică**

- **perioada de incubație**

- intervalul de timp scurs de la momentul infectant până la debutul bolii;
- mută clinic;
- multiplicare și diseminare a germenilor, elaborare de toxine;
- clasificarea bolilor infecțioase cu:
- incubație **scurtă**: 1-7 zile (antrax, difterie, erizipel, gripă, holeră, scarlatină);
- incubație **medie**: 8-21 zile, (bruceloză, febră tifoidă, oreion, tetanos, tuse convulsivă, varicelă);

- incubație **lungă**: (ambiază, hepatită cu VHB, leishmanioză, lepră, rabie);

- **perioada de invazie- debutul** bolii preeruptivă, preicterică, preparalitică);
- **perioada de stare** - cu manifestări caracteristice: simptome, sindroame, complicații;
- **perioada de declin** - evoluție favorabilă;
- **perioada de convalescență** - instalarea imunității specifice;
- **Evoluția**: vindecare, cronicizare, deces;
- **Vindecare**: completă, cu sechele, cu stare de purtător.

1.5.BACTERIEMIE, SEPTICEMIE SI SOC TOXICOSEPTIC

Dr. Sorin Ștefan Arama, Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Concepția fiziopatologică modernă reunește sub termenul de “stare infecțioasă gravă” stadiile evolutive ale unui proces infecțios care depășește mijloacele de apărare ale gazdei: sepsisul (sindromul septic de mică severitate), sindromul septic sever și socul toxicoseptic în **Tabel 1.18**

Aceste stări infecțioase grave sunt obligatoriu precedate de o bacteriemie.

TABEL 1.18 Definitii	
Starea patologica	Criteriile de diagnostic
bacteriemie	hemoculturi pozitive
RSPA sau SRIS	cel puțin 2 criterii dintre : - temperatura > 38 ⁰ C sau < 36 ⁰ C - frecvența cardiacă > 90/min - frecvența respiratorie > 20/min sau PaCO ₂ < 32 mm Hg - leucocitoză > 12 000/mm ³ sau leucopenie < 4 000/mm ³ - eventual trombocitopenie
sepsis (sindrom septic de mică severitate)	RSPA + infecție confirmată, cu bacteriemie
sindrom septic sever (sepsis sever)	criteriile pt sepsis + semne de disfuncție a cel puțin unui organ: - hipotensiune : TAs < 90 mm Hg sau cu 40 mm Hg sub valoarea normală a bolnavului) fără alte cauze cardio-vasculare - hipoxemie (PaO ₂ < 60 mm Hg) fără explicație - acidoză lactică > 1,6 mmol/l - oligurie < 0,1 ml/kgc timp de cel puțin 1 h sau < 500 ml/zi - alterarea stării de conștiență - coagulopatie
soc toxicoseptic	criteriile sindromului septic sever + hipotensiune persistentă în condițiile echilibrării volumice adecvate, necesitând medicație inotropă sau vasoactivă

1.5.1. BACTERIEMIA

Bacteriemia reprezintă prezența bacteriilor viabile în fluxul circulator. Ea se confirmă prin izolarea în hemoculturi a unui germeni patogen.

Bacteriile ptrund în circulație dintr-un focar infecțios, cel mai frecvent pe cale venoasă. Focarele septice pot fi apicale dentare, amigdaliene, sinusale, otice, tegumentare, din caile respiratorii, din tractul biliar, urinar sau genital.

Diseminarea hematogenă apare în timpul manevrelor stomatologice, ORL, al maltratării furunculelor, la cateterizări venoase, intervenții chirurgicale (în special pe colon și cai urinare), avorturi septice, manevre invazive (intubații, bronhoscopii, sondaj urinar, endoscopii), etc.

S-a demonstrat că pot apărea bacteriemii chiar după masticare, periaj și detartraj dentar.

Bacteriemiile pot evolua :

- tranzitoriu si asimptomatic. Aceasta este eventualitatea cea mai frecventa la individul sanatos.
- cu manifestari clinice benigne si tranzitorii (frison, febra).
- spre sepsis si soc toxicoseptic.
- spre endocardita bacteriana, in special la bolnavii cu cardiopatii cu risc.

Atragem atentia ca bacteriemiile apar frecvent in timpul **manevrelor stomatologice**, chiar a celor putin traumatizante, si reprezinta un factor de risc major la pacientii cu anumite cardiopatii, care pot face endocardite infectioase. La acesti pacienti este obligatorie profilaxia cu antibiotice conform schemelor standard inaintea interventiilor stomatologice (**Tabel 1.19**).

Cardiopatii cu risc inalt	Alte cardiopatii cu risc
<ul style="list-style-type: none">- valvulopatii reumatismale- proteze valvulare- cardiopatii congenitale cianogene- antecedente de endocardita infectioasa	<ul style="list-style-type: none">- prolaps de valva mitrala cu insuficienta mitrala si/sau ingrosare valvulara- bicuspidie aortica- cardiopatii congenitale non-cianogene, cu exceptia defectului septal atrial- cardiomiopatii obstructive- pace-maker- sunturi arterio-venoase- catetere intravasculare

Majoritatea bacteriemiilor cu punct de plecare bucodentar sunt cu streptococi alfa-hemolitici, numiti si *S. viridans* sau *S. negrupabili*. Recent streptococii din aceasta clasa au fost notati cu initialele “or”, existand 6 tipuri (**or 1-6**).

Necesita profilaxie antibiotica urmatoarele manevre : extractiile dentare, detartrajul si orice manevra bucodentara sangeranda.

Schemele de chimioprofilaxie a endocarditelor bacteriene inaintea manevrelor stomatologice in ambulator sunt (dupa POPI, 1997):

Bolnav nealergic la beta-lactamine : Amoxicilina, 3g per os in priza unica cu o ora inaintea manevrei. Bolnav alergic la beta-lactamine: Clindamicina 600 mg sau Eritromicina 2 g per os in priza unica cu o ora inaintea manevrei

Schemele de chimioprofilaxie a endocarditelor bacteriene la bolnavii spitalizati care necesita manevre stomatologice mai agresive sau interventii chirurgicale buco-maxilo-faciale sunt 5 (dupa POPI, 1997):

Bolnav nealergic la beta-lactamine: Amoxicilina, 2g i.v. intr-o microperfuzie in timp de 30 min cu o ora inaintea manevrei urmata de 1 g per os la 6 ore dupa manevra.
Bolnav alergic la beta-lactamine: Vancomicina 1 g i.v. intr-o microperfuzie in timp de 60 min cu o ora inaintea manevrei.

1.5.2. SEPSISUL SI SINDROMUL SEPTIC SEVER

Termenii de sepsis si sindrom septic sever tind sa inlocuiasca termenul clasic de septicemie.

Septicemia este definita ca o infectie bacteriana generalizata, de mare gravitate, care in absenta tratamentului se agraveaza progresiv si duce la moartea bolnavului.

Sindromul septicemic se caracterizeaza prin :

- existenta unei porti de intrare a bacteriei,
- un focar septic primar in vecinatatea portii de intrare, de unde germenii patrund continuu sau intermitent in sange,
- metastaze septice.

Conceptul de septicemie este criticat de specialistii din terapia intensiva deoarece :

- nu totdeauna sunt evidentiate poarta de intrare, pasajul sanguin al germenilor si metastazele septice,
- nu precizeaza stadiile de agravare progresiva si nu diferentiaza situatii cu prognostic mult diferit.

Sepsisul reprezinta o bacteriemie care produce un rasunet la nivelul intregului organism materializat printr-un raspuns inflamator sistemic.

Reactia sistemica postagresiva (RSPA) sau **sindromul de raspuns inflamator sistemic (SRIS – Systemic Inflammatory Response Syndrome)** nu este specific patologiei infectioase. SRIS traduce raspunsul general al organismului : umoral, vegetativ, metabolic si prin mediatorii inflamatiei in diverse agresiuni de mare amploare (politraumatisme, arsuri mari, pancreatita acuta) care produc leziuni tisulare si modifica homeostazia organismului.

Sindromul septic sever se defineste prin elementele sepsisului, la care se adauga modificari metabolice (acidoza latica), tulburari de constienta si leziuni persistente si disfunctie in cel putin un organ vital.

1.5.3.ŞOCUL TOXICOSEPTIC

Socul este un sindrom clinic si biologic complex, de mare gravitate, cu evolutie invariabil letală in absenta tratamentului. Indiferent de tip, socul se caracterizeaza prin tulburari severe hemodinamice si metabolice. Se produce o irigare sanguina insuficienta tisulara, urmata de hipoxie, suferinta si moarte celulara.

Caracteristica fiziopatologica comuna tuturor tipurilor de soc in fazele avansate este scaderea perfuziei tisulare sub nivelul minim necesar unui metabolism normal.

In socul cardiogen si hipovolemic factorul declansator consta in afectarea sistemului circulator. In celelalte tipuri de soc (toxico-septic, traumatic, al arsilor) se produc agresiuni celulare directe care preced anomalile hemodinamice.

Fiziopatologie

Socul toxicoseptic (ST, sinonime : soc septic sau infectios) este o urgenta cu risc vital care poate complica orice infectie bacteriana. El se produce prin patrunderea in sange a unor microorganisme (de obicei bacterii gram negative, mai rar gram pozitive,levuri) sau/si toxine bacteriene (mai ales endotoxine).

Endotoxinele au efect toxic tisular prin eliberarea unor **mediatori** si declansarea unor sisteme enzimatic. Aceste sisteme cuprind in principal complementul, calea intrinseca a coagulării, fibrinoliza si kininele plasmatic. Initial ST se caracterizeaza prin fenomene de hipoxie tisulara acuta datorata incapacitatii de utilizare celulara a oxigenului, fara tulburari de hematoza. Ulterior se adauga insuficienta hemodinamica.

Apar fenomene fiziopatologice complexe care se potenteaza, ducand in final la **o insuficienta pluriorganica** denumita MSOF (Multiple Systemic Organic Failure), definita prin instalarea insuficientei la nivelul a cel putin 3 organe sau sisteme dintre cele prezentate in **Tabelul 1.20** Insuficienta unui viscer este atestata de prezenta unuia sau mai multor semne dintre cele enumerate.

TABEL 1.20 Definirea insuficientelor viscerale (dupa Knaus)	
Cardiovascular	- frecventa cardiaca < 55/min - TAs < 80 mm Hg - tahicardie sau fibrilatie ventriculara - pH arterial < 7,25 cu PaCO ₂ <50 mm Hg
Respirator	- frecventa respiratorie spontana < 5/min sau >50/min - PaCO ₂ > 50 mm Hg - diferenta alveolo-arteriala de oxigen > 350 mm Hg - dependenta de ventilatie asistata din a 2-a zi de spitalizare
Renal	- debit urinar < 480 ml/24 hsau < 160 ml/8 h - uree > 120 mg/dl (20 mmol/l) - creatinina > 3,5 mg/dl (310 mmol/l)
Hematologic	- leucocite < 1000/mmc - plachete < 20 000/mmc - hematocrit < 20%
Hepatic	- timp de protrombina < 15% cufactorul V < 40% - bilirubina totala > 6 mg/dl (100 micromol/l)
SNC	- scor Glasgow sub 6. Acest scorcuantifica numeric urmatoareleteste: deschiderea ochilor,raspunsul motor si raspunsul verbal

Evenimentul declansator pentru sepsis si ST este reprezentat de eliberarea in mediul intern a unor substante de origine bacteriana :

- fragmente de perete bacterian : peptidoglicani, acid teichoic,
- exotoxine,

- endotoxine produse de germenii gram negativi, responsabili de peste 2/3 din cazurile de ST.

Endotoxinele sunt lipopolizaharide care au un nucleu lipidic central (lipidul A) identic pentru aproape toate bacteriile. **Lipidul A** reprezinta partea toxica din molecula de endotoxina. Se presupune ca anticorpii anti-lipid A ar oferi protectie contra unei mari varietati de bacterii gram negative.

Endotoxinele actioneaza asupra :

- sistemului complement,
- factorului XII al coagularii,
- celulelor din sistemul monocit-macrofag.

Consecintele biologice sunt multiple :

A) activarea sistemului complement se realizeaza pe ambele cai, clasica si alterna.

Se elibereaza anafilatoxinele (C3a si C5a), cu efect intens proinflamator.

B) activarea f XII declanseaza cascada coagularii pe calea intrinseca, cu producere de trombusi de fibrina.

Prin activarea necontrolata a coagularii se consuma f II, V, VIII si apare trombocitopenie. Concomitent f XII activeaza si plasminogenul in plasmina. Aceste fenomene contureaza sindromul de coagulare intravasculara diseminata (CIVD) sau coagulopatia de consum, care duce la sangerari, tromboze cu fenomene de ischemie tisulara si necroze, insuficiente de organ (plaman, rinichi, ficat, intestin). **Microhemoragiile pulmonare** apar in ST mai frecvent decat in alte forme de soc si ele contribuie la instalarea **detresei respiratorii acute**. Dupa plamani, intestinul este cel mai frecvent afectat. El prezinta modificari de **enterocolita acuta ischemica**. In cazul rinichilor se intalnesc leziuni de **necroza tubulara, microhemoragii si necroza corticala**.

C) factorul XIIa activeaza prekalicreina in kalicreina, care catalizeaza transformarea bradikininogenului in bradikininina. Aceasta are efecte vasodilatatoare si de crestere a permeabilitatii capilare.

D) sub actiunea directa a endotoxinelor si a factorilor eliberati de macrofage se activeaza neutrofilele, care elibereaza enzime lizozomale si radicali liberi de oxigen. Proteazele si radicalii liberi au actiune citotoxica pe endoteliile capilare, producand vasodilatatie si plasmexodie. Neutrofilele adera intre ele si la endotelii. Se considera ca **activarea neutrofilelor** este responsabila de sindromul de detresa respiratorie acuta a adultului din cursul ST.

E) macrofagele elibereaza derivatii metabolici ai acidului arahidonic : prostaglandine cu efect vasodilatator si de crestere a permeabilitatii capilare, tromboxanul A2 care activeaza trombocitele, favorizand aparitia de microtrombusi in patul capilar si leucotriene, cu efect vasodilatator si bronhoconstrictor.

F) macrofagele si alte mononucleare elibereaza si o serie de citokine, cum ar fi :

- interleukina 1 cu actiune de pirogen endogen,
- interferonul gama, cu efecte imunomodulatoare,

- **factorul de necroza tumorală** sau TNF alfa care ar reprezenta mediatorul cel mai important in patogenia ST. Studii din ultimii ani au aratat ca administrarea la oameni si animale de TNF recombinant purificat a indus majoritatea semnelor clinice, biologice si histologice de ST. De

asemenea, administrarea de anticorpi anti-TNF la animalele de experienta inainte de expunerea la endotoxine a crescut semnificativ supravietuirea acestora.

G) mediatorii eliberati produc leziuni endoteliale care duc la tulburari hemodinamice si la eliberarea in continuare de mediatori. Leziunile endoteliale se pot produce preferential in unele organe, ducand la insuficienta acestora si in final la MSOF.

In cursul ST apar rapid si fenomene de **insuficienta circulatorie**. Acestea se datoreaza :

- unei disfunctii biventriculare produsa de factori circulanti inotropi negativi. Sunt incriminati factorul activator plachetar (PAF) si substanta lent reactiva a anafilaxiei (SRSA), dar cu siguranta exista si alti factori inca neidentificati.

- hipovolemiei. Aceasta este reala, prin cresterea permeabilitatii capilare si eventual prin hemoragiile din cadrul CIVD si relativa, prin vasodilatatie si sechestrarea unei parti din volumul circulant in microcirculatie.

Stadiile socului toxicoseptic

ST evolueaza in faze sau stadii care uneori se succed cu mare rapiditate. Surprinderea bolnavului intr-o faza precoce, chiar inaintea instalarii socului (ex in stadiul de sindrom septic) sau in prima faza a ST conditioneaza succesul terapeutic.

Schematic ST evolueaza in 3 stadii. Caracterile primelor 2 stadii sunt prezentate in **Tabelul 1.21**:

1) precoce sau hiperkinetic denumit de unii autori **soc compensat** sau cald.

2) avansat sau hipokinetic denumit si **soc decompensat** sau rece. In acest stadiu tratamentul are sanse mai scazute de reusita.

3) ireversibil. In acest stadiu la modificarile din socul hipokinetic se adauga fenomene de CIVD si necroze in organele interne. Acest stadiu corespunde cu sindromul de insuficienta organica multipla (MSOF) si asociaza hemoragii tegumentare si mucoase, detresa respiratorie, insuficienta renala acuta, insuficienta hepatica si cardiaca. Bolnavul este depasit terapeutic.

TABEL 1.21. Stadiile precoce si avansat ale ST		
Simptome	Soc cald (hiperkinetic)	Soc rece (hipokinetic)
frecventa cardiaca	crescuta	mult crescuta
TA	normala/crescuta	scazuta
tegument marmorat	nu	da
extremitati	calde	reci
semne de IC	nu	da
diureza	normala	< 20 ml/h
PVC	scazuta	crescuta

Diagnosticul socului toxicoseptic

Este posibil ca tabloul clinic si biologic sa nu evoce initial ST, ci un sindrom septic mai putin grav. Semnele si simptomele sugestive sunt: *de obicei*: febra, frison, stare de rau general; *mai rar*: hipotermie, semne de insuficienta circulatorie acuta fara cauze cardio-vasculare evidente, encefalopatie, icter fara explicatie; *in general* hemoleucograma arata leucocitoza cu neutrofilie, uneori leucopenie.

Trebuie recoltate rapid hemoculturi: pe cat posibil in plin puseu febril sau frison; cel putin 3 recoltari inainte de initierea tratamentului antibiotic.

Se cauta sistematic poarta de intrare care de obicei este: cutanata, urinara, biliara, digestiva, pulmonara sau ORL in **infectiile extraspitalicesti**; venoasa (cateter), urinara (sonda), respiratorie sau cutanata in **infectiile nosocomiale**.

Se cauta eventualele metastaze septice.

Diagnosticul de ST este dificil in faza precoce, de soc hiperkinetic. Medicul trebuie alertat de simptome minore si nespecifice : senzatie de rau general, prostrare, anxietate, tulburari de comportament, greata, tahipnee. Diagnosticul este facil, dar de multe ori tardiv in faza de soc rece sau ireversibil.

Principii de tratament ale sindroamelor septice si socului toxicoseptic

Tratamentul initial cuprinde :

- spitalizarea in tr-o unitate dotata corespunzator pentru monitorizarea continua a functiilor vitale.
- tratamentul patologiei subiacente.
- prevenirea sau corectarea eventualei hipovolemii.
- tratament antibiotic empiric initial (**Tabelele 1.22, 1.23 si 1.24**).
- gesturi la nivelul portii de intrare si al focarelor secundare (de exemplu indepartarea unui cateter infectat, evacuarea colectiilor supurate).

TABEL 1.22 Germenii probabili in functie de teren	
Patologie asociata	Germeni probabili
agranulocitoza	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa, stafilococi, streptococi (enterococi)
alcoolism	pneumococi, klebsiella pneumoniae
alimente infectate	salmonelle
toxicomanie	stafilococi, pseudomonas aeruginosa, candida albicans
HIV/SIDA	pneumococi, salmonelle

TABEL 1.23 Germenii probabili in functie de poarta de intrare (I)	
Infectie spitaliceasca	
Poarta de intrare	Germenii probabili
cateter venos, ventilatie artificiala	stafilococi, enterobacterii, pseudomonas aeruginosa
chirurgie digestiva	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa, anaerobi
manevre urologice	enterobacterii, pseudomonas aeruginosa, enterococi

TABEL 1.23 Germenii probabili in functie de poarta de intrare (II)	
Infectie extraspitaliceasca	
Poarta de intrare	Germenii probabili
piele	streptococi, stafilococi
tub digestiv	enterobacterii
cai biliare	enterococi, anaerobi

plamani	pneumococi
cai urinare	enterobacterii (E Coli)
endocardita	streptococi (enterococi), stafilococi

TABEL 1.24 Tratamentul antibiotic de prima intentie in functie de germenui probabil, in absenta infectiei meningee

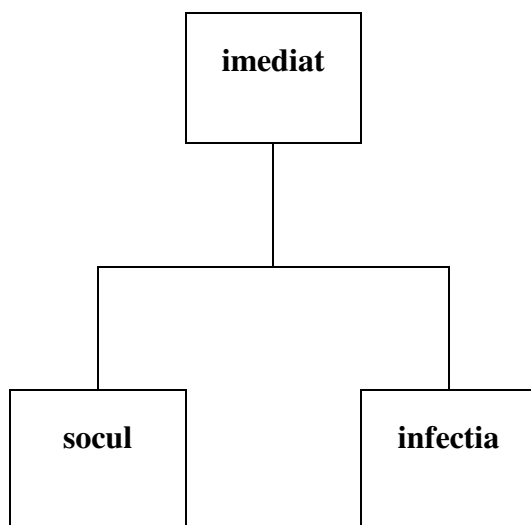
germen probabil	antibiotic propus	alternative
stafiloco• extraspital • din spital	peni M + aminozid vancomicina +/- aminozid	glicopeptid +/-acid fusidic glicopeptid + acid fusidic/rifampicina/ fosfomicina sau fosfomicina+cefotaxima
pneumococ meningococ	peni G sau aminopenicilina	ceftriaxona/cefotaxima in caz de alergie: vancomicina
streptococ non-D	aminopenicilina +/- gentamicina	peni G in caz de alergie :vancomicina
streptococ D enterococ	aminopenicilina + aminozid	glicopeptid+aminopenicilina/rifampicina/ aminozid
bacili gram (-) - extraspital - din spital	cefalosporina de generatia 3 (C3G) cefalosporina de generatia 3 (C3G) + amikacina	fluorochinolona +aminozid/aztreonam cefalosporina cu spectru foarte larg (cefepima, cefpiroma)/aztreonam /fluorochinolone /imipenem / carboxi- ppeniciline + ac clavulanic / piperacilina + tazobactam +amikacina
piocianic	ceftazidima + aminozid	cefalosporina cu spectru foarte larg / ureido- sau carboxipeniciline /imipenem / aztreonam/ciprofloxacina +aminozid/ ciprofloxacina + amikacina
salmonella	fluorochinolone sau ceftriaxona	ceftriaxona/ amoxicilina / cotrimoxazol

In absenta indicatiilor de orientare minima asupra etiologiei, se recomanda ca antibioterapie empirica asocierea.

C3G + aminozid + vancomicina (la suspiciune stafilococ)
+ metronidazol (la suspiciune anaerobi)

Principiile tratamentului complex ale ST sunt prezentate in **Figura 1**.

FIGURA 1. Tratamentul socului toxicoseptic



- acces la cale venoasa
- soluții macromoleculare
- bicarbonati la pH < 7,2
- O₂ pe sonda nazala 6-10 l/min
- antibioterapie empirica
- indepartarea cateterului/
sondei urinare infectate

supraveghere

- la 15 min:-frecventa cardiaca, TA
- semne de ischemie cutanata
 - semne de IVS
 - constienta

la 1 h: -diureza

ameliorare	lipsa ameliorarii
<ul style="list-style-type: none"> •continuarea tot antibiotic si a echilibrării hidroelectrolitice supuratii insuficiente 	<ul style="list-style-type: none"> • reanalizarea diagnosticului • medicatie vasoactiva/expansiune volemica • eradicare agresiva a portii de intrare: laparotomie, nefrostomie, drenajul unei supurații eventualelor de organ • trat. eventualelor insuficiente de organ

In functie de momentul instituirii tratamentului, de agresivitatea germenului implicat si de teren, mortalitatea in cazul ST ramane ridicata. Daca bolnavul este surprins in stadiile precoce sau avansate ale socului mortalitatea este de 30-50%. Daca bolnavul a ajuns in stadiul de soc ireversibil, practic sindromul este letal.

Chiar daca tratamentul antiinfectios si echilibrarea hemodinamica au succes, pot persista alte sindroame care necesita tratament specific :

- sindromul de detresa respiratorie acuta,
- insuficienta renala acuta prin nefropatie acuta tubulointerstitiala,
- insuficienta hepatocelulara acuta,
- necroza digestiva ischemica.

1.6. DIAGNOSTICUL BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Diagnosticul are o importanță primordială în bolile infecțioase, din punctul de vedere al **pacientului** antrenând tratamentul precoce, iar din punctul de vedere al **comunității**: depistarea cazului princeps, evaluarea pericolului epidemic, a evoluției unei infecții nosocomiale, cu consecințe asupra vieților omenești și economice.

Etapetele diagnosticului includ datele epidemiologice, clinice și de laborator, culese într-o etapă informațională, urmată de procesarea datelor și apoi de cea decizională.

I. Date epidemiologice

• Anamneza epidemiologică:

- contacte infectante, noțiunea de epidemie, călătorii în zone endemice;
- tratamente parenterale, transfuzii de sânge;
- boli infecțioase în APP;
- vaccinările efectuate.

II. Date clinice

- **anamneza clinică**: istoricul bolii actuale, debutul, simptomele și tratamentul ambulatoriu; antibiotice și corticoterapie administrate recent;

- **examenul clinic** complet și minuțios pune în evidență:

• faciesul caracteristic:

- "facies plâns" - rujeolă;
- masca Filatov - scarlatină;
- risus sardonicus-tetanos;

• habitus: meningită, tetanos, febră tifoidă;

• febra: - absentă - hepatite acute virale;

- i. grave - septicemii;
- colaps - holeră;

- prezentă - în boli neinfecțioase; neoplasme, colagenoze;

- aspecte caracteristice:

- curba febrilă: - continuă - febră tifoidă;

- difazică - rujeolă; poliomielită;

- cu accese la intervale regulate: - malarie;

- ondulantă - bruceloză;

• **erupții** - (exanteme): leziuni elementare, topografie, evoluție în timp, intensitate, cu aspect patognomonic în rujeolă, rubeolă, varicelă, scarlatină, herpes;

• modificări ale mucoaselor - (enanteme): s. Koplik, angina din scarlatină;

• șocul septic în septicemii, bacteriemii;

• insuficiența respiratorie acută - infecția cu VSR, tusea convulsivă;

- **dezechilibre hidroelectrolitice și acidobazice** SDA, care însoțesc bolile diareice;
- **insuficiența renală acută**: șoc septic, scarlatină, leptospiroză;
- **insuficiența hepatică acută** - coma hepatică (hepatite cu VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, VHG);
- **insuficiența cardiacă** - bronhopneumonii;
- **simptomatologie neurologică și psihică**: sindrom meningian, encefalitic, poliomielită;
- **edemul cerebral acut** - însoțitor al sindroamelor "amenințătoare pentru viață".

III. Date de laborator (Diagnostic de laborator)

A) Examen orientative

1. Hemoleucograma

• Hematii

- Hb < 120 g/l - anemie (a);
- **a. periferică**;
 - hemoliză - septicemie cu *C. perfringens*, paludism, i. cu *M. pneumoniae*, sindrom hemolitic-uremic;
 - **a. centrală** - inflamatorie, toxică, de cauză hematologică: Parvovirus B 19, VIH (HIV), tuberculoză;

• Leucocite

- **polinucleoză** (PMN) > 7000/mmc;
 - bacteriană - i. localizată sau generalizată;
- **neutropenie** - PMN < 1000/mmc;
 - viroze - rujeolă, rubeolă, varicelă;
 - i. bacteriene grave - pneumococice, febră tifoidă, bruceloză, endocardită, paludism;

• eozinofilie > 500/mmc

- helmintiază;

• limfocitoză - > 4000/mmc (adult);

- > 7000/MMC (copil);
- > 9000/mmc (sugar);

- viroze;

- tuse convulsivă;

• **sindrom mononucleozic** asociat cu hiperleucocitoză, neutropenie relativă și creștere francă și constantă a mononuclearelor cu prezența de celule atipice cu citoplasma hiperbazofilă (VEB, CMV);

• limfopenie < 1000/mmc;

- i. cu VIH (HIV), tuberculoză, legioneloză;

• monocitoză > 1000/mmc;

- endocardită, tuberculoză, listerioză, toxoplasmoză, viroze;

• Trombocite

- **trombopenie** < 150000/mmc;

- hipofuncție medulară, anticorpi antiplachetari în viroze, CIVD (coagulare intravasculară diseminată) în septicemii cu BGN, pneumococice, cu anaerobi, paludism;

- **trombocitoză** > 500000/mmc

- sindroame inflamatorii, abces profund;

2. Markerii ai inflamației

- utili în urmărirea evoluției:

- **VSH** - normală: 3-7 mm/1h

- viroze, febră tifoidă, bruceloză la debut, tuberculoză;

- crescută - i. bacteriene;

- anemii;

- **proteina reactivă C (PRC)**

- certifică eficacitatea tratamentului, de mare sensibilitate și specificitate.

3. Studiul citochimic al lichidelor biologice - permite orientarea etiologică (Tabel 1.25)

TABEL 1.25 Criterii de infecție în medii biologice (în afara examenului microbiologic) (I)				
Mediu/Aspect	Leucocite (/mmc)	Proteine g/l	Alte dozări	Orientare etiologică
LCR normal	0-2 limfocite	0.20-0.40	glucoză = 50% din valoarea glicemiei	normal meningita meningococică la debut
Clar	5-300 limfocite 100-200 limfocite	< 1 > 1	glucoză = 50% din valoarea glicemiei glucoză < 50% din glicemie	meningita virală, Listeria, spirochete meningită tuberculoasă și fungică
turbure purulent	> 200 neutrofile	> 1	glucoză < 50% din glicemie	meningita bacteriană non tuberculoasă
xantocromic hemoragic	-	-	hemoglobină în LCR glucoză < 50% din glicemie	endocardită tuberculoză

TABEL 1.25 Criterii de infecție în medii biologice (în afara examenului microbiologic) (II)

Mediu/Aspect	Leucocite (/mmc)	Proteine g/l	Alte dozări	Orientare etiologică
lichid de ascită clar tulbure hemoragic chilos tulbure purulent	> 1000 limfocite > 500 neutrofile	> 25 -	amilaza N hematii rare fără celule neoplazice -	tuberculoză piogen
lichid pleural clar tulbure purulent	1000-4000 limfocite > 2000 neutrofile	> 25 > 25	fără hematii, fără celule neoplazice -	tuberculoză piogen
lichid articular clar tulbure	200-2000 limfocite 5000-50000 neutrofile	variabil > 25	- -	artrită degenerativă sau traumatică artrită metabolică sau inflamatorie
tulbure purulent	25000 limfocite > 5000 neutrofile	> 25 > 25	- -	tuberculoză piogen

B) Examenе specificе

- diagnostic de **certitudine**;
- asociat cu argumente clinice și biologice;

Diagnostic direct:

- **agenți patogeni** specifici: *S. typhi*, *N. gonorrhoeae*, *P. falciparum*;
- agenți oportuniști - stafilococ coagulazo-negativ (SCN), CMV, *Candida albicans* - locul izolării, semne clinice, status imunitar, examene complementare: serologie și biopsie;

Diagnostic indirect:

- **anticorpi** împotriva agentului infecțios;
- interpretare în funcție de sensibilitate (rezultate fals negative) și de specificitate (r. fals pozitive);
- **anticorpii IgM** - apar în prima săptămână a infecției;
- interpretarea este ajutată de realizarea a 2 examene separate, la 2-4 săptămâni, examinate în același timp la laborator;
- **seroconversia**: al doilea examen pozitiv certifică primo-infecția;
- infecție recentă - IgM: în mononucleoza infecțioasă VCA-IgM; în hepatita acută virală - anti-VHA IgM;
- o singură prelevare este suficientă în bruceloză, și lues (**Tabel 1.26**).

TABEL 1.26 Examenе serologice		
Infecție	Serologie	Interpretare
Hepatita cu VHA	anti-VHA IgM (1 prelevare)	hepatită acută cu VHA
Legioneloză	IFI (<i>L. pneumophila</i> 1)	
	P1: - P2: 1/256	Seroconversie infecție acută
Salpingita	IFI <i>Chlamydia trachomatis</i>	

Angină pseudomenbranoasă	P1: 1/64 P2: 1/256	infecție recentă probabilă
	P1:1/64 P2: 1/128	ascensiune ne semnificativa
	Serologie VEB (1 prelevare)	
	VCA IgG + IgM -	infecție veche
	VCA IgM +	infecție acută recentă
P1 – prima prelevare P2 - a doua prelevare IFI imunofluorescență indirectă		

Tehnici

1. Decelarea agentului infecțios în prelevate:

• examen direct:

- preparat proaspăt:

T. pallidum, T. vaginalis, E. histolytica;

• după colorație:

- Giemsa - Plasmodium în frotiu;

- Ziehl-Nielsen - bacil Koch;

- Gram - meningococ;

• în imunofluorescență directă (IFD):

- c. trachomatis - prelevare genitală;

- L. pneumophila - secreții bronșice;

- epanșament pleural;

- B. pertussis VSR, V. gripal, VHS: secreții rino-faringiene;

• culturi:

- medii reconstituite: bacterii, levuri, paraziți;

- culturi celulare: virusuri, bacterii intracelulare (chlamydia).

2. Punerea în evidență a antigenelor (Ag) microbiene

- Ag microbiene solubile în lichide biologice (sânge, urină, LCR): AgHBc, AgHBe pentru hepatita cu VHB și AgP24/25 pentru infecția cu VIH (HIV);

- tehnici imunohistochimice (CMV) în țesuturi obținute prin biopsie.

3. Punerea în evidență a genomului microbial

- tehnicile de amplificare genică - reacția în lanț a polimerazei (PCR) pot pune în evidență genomul microbial (VIH, micobacterii) în produse biologice.

C) Prelevări principale

1. Sânge:

I. • hemoculturi - cât mai rapid, înaintea tratamentului specific:

- la febră continuă: 3 prelevări la 3-4 ore sau 2 la 1h (șoc);

- la febră discontinuă: în frison și ascensiune termică;

- pozitive în apirexie: imunodeprimare, corticoterapie;

- cu asepsie strictă;

- dezinfectia pielii cu alcool iodat sau Betadină, la plica cotului, cu însămânțarea a 2 flacoane: în aerobioză și în anaerobioză;

- pe mediu Sabouraud pentru levuri;
- pe mediu Isolator - la antibioticoterapie prealabilă;

• **hemoculturi pozitive:**

- **mai multe:**- septicemie, endocardită (aceiași germeni);
 - imunodeprimați, focar digestiv, cutanat (germeni diferiți);
- **una singură:** - *S. typhi*, *yersinia*;
 - g. oportunist;
 - suprainfecție de pe piele: SCN, corinebacterii (fals pozitive);

• **hemoculturi negative:**

- absența septicemiei;
- antibioticoterapie recentă;
- germeni cu creștere lentă, m. speciale;
- g. necultivabili.

II. Alte prelevări sanguine

• **frotiuri** - Plasmodium (Giemsa);

- *Borrelia recurrentis*;
- *Babesia*;

• **picătura groasă** - hematozoare (12-24h).

2) Măduva osoasă

- biopsie osteo-medulară;
- culturi pe m. Lowenstein, (micobacterii) NNN (*Leishmania*);

3) Lichidul cefalorahidian (LCR)

- prelevare de urgență;
- după fund de ochi, tomografie computerizată (complicație de angajare a amigdalelor cerebeloase în caz de hipertensiune intracraniană);
 - cu asepsie strictă;
 - puncție lombară suboccipitală sau ventriculară;
 - 3-4 tuburi cu 10 picături, duse rapid la laborator: examen citologic, chimic, microbiologic (examen direct, cultură, antigene, anticorpi).

Interpretare

- aspect macroscopic (**Tabel 1.25**);
- citochimie;
- orientare etiologică;
- centrifugare;
- colorație Gram, Ziehl-Nielsen, cu tuș de China (*Cryptococcus neoformans*);
- culturi sistematice: pe medii uzuale, Lowenstein (BK), culturi celulare (virusuri);

- în meningitele "decapitate" de antibioticoterapie: antigene solubile bacteriene, virale, criptococice; producția locală de anticorpi sau interferon (VHS), creșterea lactaților, izoenzime ale LDH (bacteriene).

4. Secreții nazale și faringiene

• frotiu din mucoasa nazală;

- lepră - globi caracteristici formați de b. Hansen;

• exudat faringian:

- examen direct - angina Vincent;

- difterie;

- aspirarea mucozităților faringiene pentru tuse convulsivă: imunofluorescență directă (IFD);

- IFD: M. influenzae, VSR, VHS, pe raclaje ale peretelui faringian posterior, cu anticorpi monoclonali.

5. Secreții bronhopulmonare

Prelevări

- colectarea expectorației expune la riscul contaminării prin salivă, ceea ce poate falsifica rezultatele:

- *prin lipsă*: -50% pneumococi;

- L. pneumophila inhibată prin competiție bacteriană in vitro;

- *prin exces*: - colonizare cu H. influenzae și/sau S. pneumoniae (20-40%);

- recoltare după lavaj antiseptic, după tuse provocată, prelevat transportat rapid la laborator;

Examen direct

- **primordial**: PMN 25/câmp, celule alveolare sau bronșice - căi respiratorii inferioare ; > 10 celule epiteliale buco-faringiene/câmp - se elimină;

- c. Gram: coci GP, BGN, trofozoți sau chiști de P. carinii;

- c. Ziehl-Nielsen: prelevări 3 zile + tubaj gastric, lavaj alveolar sub fibroscopie bronșică - BK;

Culturi

- medii neselective: -S. pneumoniae, H. influenzae;

- numărare > 10⁷ UFC/ml (unități formatoare de colonii);

- m. Lowenstein - izolare BK în 3-6 săptămâni;

- m. Hayflick - M. pneumoniae;

- lavajul bronhoalveolar este necesar în i. nosocomiale, la imunodeprimați, în caz de pneumonie interstițială severă, pentru BK, CMV, P. carinii, prin:

- fibroscopie "protejată";

- puncție transtraheală (80% rezultate pozitive).

6. Scaune

- coproculturi cantitative - o specie preponderentă, implantare anormală a unei specii virulente: ECEP, Salmonella, Shigella, Yersinia, v. holerici, rotavirus;

- biopsie - CMV;

Examen direct

- citologie - PMN (cu albastru de metilen) semnifică un proces invaziv;
- parazitologic;
- bacteriologic - v. cholerae;
 - c. difficile - IF;
- virologic - rotavirus - latex, ELISA, microscop, electronic;

Culturi

- Salmonella • Shigella • Yersinia • Campylobacter • ECET, ECEH • adenovirus, rotavirus.

Urina

- prima micțiune matinală înainte de antibioticoterapie;
- după toaletă locală, dezinfecție cu soluție Dakin;
- sondaj și puncție suprapubiană (în come);
- examen citobacterologic (ECBU);
 - nr. leucocite > 10^4 /ml;
 - nr. bacterii 10^3 /ml;
 - identificarea germeului - 70-80% E. coli;
 - antibiograma;

8. Secreții genitale

- uretrale la bărbat;
- uretrale endocolice, laparoscopice la femeie;
- examen direct - cu albastru de metilen: gonococ, Giemsa - T. vaginalis, IFD, - c. trahomatis;
- nr. leucocite > 5/câmp - inflamație;
- incluzii celulare - chlamydia, balonizare nucleară-herpes;
- culturi pe medii speciale: H. ducreyi, M. hominis, U. urealiticum; pe medii celulare - herpes.

9. Puroi și lichide de epanșament

- puroi din focar închis - izolare cu valoare;
- g. anaerobi în abces profund;
- adenopatie - BK, actinomicete;
- lichid de pleurezie, ascită, articular: cu antigene solubile.

10. Biopsii

- examen direct;
- imunocitochimie;
- culturi;
- granulom epitelioid sau gigantocelular cu necroză cazeoasă: tuberculoză, boala zgârieturii de pisică, tularemie, micoză;
- biopsie - gastrică - H. pylori;
 - rectală - Schistosoma masoni;
 - colică - CMV.

11. Imagerie

- tomografii - patologie neurologica;

- rezonanță magnetică - dg. precoce;
- scintigrafia cu gallium - marcând PMN - abcese profunde clinic mute, + scintigrafia cu technetium-marcând structurile osoase, diagnostic precoce în osteite;
- ecografia - focare supurate profunde viscerale, obstacole litiazice + puncție dirijată.

1.7. TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Bolile infecțioase includ noțiunea de **terapeutică de urgență** după un diagnostic precoce și cât mai corect.

Terapia este cuprinzătoare:

- etiologică - antimicrobiană
- patogenică
- simptomatică
- igienico-dietetică

Tratamentul **etiologic**, ținut trebuie instituit **precoce**, ceea ce asigură un prognostic favorabil quo ad vitam și quo ad functionem.

1.7.1. TRATAMENT ANTIMICROBIAN

1.7.1.1. ANTIBIOTICE

DEFINIȚIE

În epoca modernă arsenalul terapeutic posedă o clasă de agenți antiinfecțioși - **antibioticele (A)** care sunt considerate substanțe cu acțiune antimicrobiană, produse pe cale biologică prin **extracție**, sau pe **cale chimică** prin **sinteză**, reunind clasele de antibiotice și chimioterapice anterioare. Spectrul de acțiune al **A** cuprinde bacterii, fungi, chlamydia, rickettsii și micoplasme, cu excluderea agenților terapeutici antivirali și antiparazitari.

Antibioticele (A) în prezent cunosc o diversitate remarcabilă prin explozia produselor noi farmaceutice, a informației medicale asupra **mecanismelor de rezistență** dezvoltate la bacterii, precum și a numeroaselor **efecte adverse**, care grevează utilizarea lor la scară planetară. Ele distrug sau inhibă specii bacteriene sensibile, reprezentând produsul unor levuri sau bacterii, ca și al unor procedee de sinteză sau semisinteză.

MECANISME DE ACȚIUNE

Mecanismele de acțiune ale **A** din punct de vedere al efectului antimicrobian sunt calificate în: **bactericide**, care produc distrugerea bacteriilor și **bacteriostatice**, care opresc multiplicarea lor.

Atacul antibacterian are loc în mod diferit la fiecare clasă de **A** cu situsuri speciale în bacterii și mecanisme de acțiune diverse.

1. Mecanism de acțiune asupra peretelui celular

- legare de PLP = PBP (penicillin binding proteins) - proteine de legare a penicilinelor - enzime din membrana citoplasmatică care blochează sinteza peptidoglicanului, prin inhibiția transpeptidazei;
bactericide: betalactamine, vancomicina, bacitracina;

2. Mecanism de acțiune asupra membranei citoplasmei - prin modificarea barierei osmotice membranare: **bactericide:** vancomicina, colistina;

3. Mecanism de acțiune prin inhibiția sintezei proteinelor ribosomale în urma legării la:

a. interferența dintre cele 2 unități ribosomale **30S** și **50S**: **bactericide:** aminoglicozidele.

b. **unitatea 30S**: **bacteriostatice:** tetraciclinoale.

c. **unitatea 50S**: **bacteriostatice:** cloramfenicolul; macrolidele; lincosamidele.

4. Mecanism de acțiune asupra apartului nuclear prin:

a. inhibiția ARN - polimerazei dependente de ADN, blocând sinteza ARN mesager, secundar producând blocajul proteinelor ribosomale: **bactericide** - rifamicinele;

b. efect toxic direct pe ADN: **bactericide**, imidazolii;

c. inhibiția ADN - gyrazei - enzima de supraspiralare a ADN, cu blocajul diviziunii celulare: **bactericide**, acidul nalidixic; fluoroquinolonele.

d. competiția cu metaboliți omologi:

- **bactericid**, cotrimoxazolul: trimetoprim - acid folic - acid folinic; sulfamide - PABA - acid folic.

În procesul **administrării** antibioticoterapiei sunt luați în considerare următorii parametri:

- caracteristicile antibioticului: spectru, farmacocinetică, precauții de utilizare, contraindicații, efecte adverse, indicații, prezentare și posologie;

- analiza infecției tratate - antibiograma germenului;

- terenul pacientului.

ASPECTE CARACTERISTICE

I. Bacteriologice

- **activitatea antibacteriană** - **CMI** (concentrația minimă inhibitorie a creșterii bacteriene in vitro) și **CMB** (concentrația minimă bactericidă, care lasă un număr de germeni supraviețuitori din inoculul inițial, egal sau inferior la 0.01%) asupra germenului (g);

- g. **sensibil (S)** CMI < decât concentrația antibioticului în organism, la doze uzuale;

- g. **rezistent (R)** CMI < decât aceste concentrații;

- g. **intermediar (I)** CMI apropiată de aceste valori;

- aprecierea prin **antibiograma bacteriostatică** - metoda discurilor;

- **categoriile bacteriene:**

- sensibili (**S**) (< 10% **R**);

- g. rezistenți (**R**);

- g. moderat sensibili (**I**);

- g. inconstant sensibili (10-50% R);
- **A. bactericide:** betalactamine, aminoglicozide, chinolone - în terapia infecțiilor grave, au CMB apropiată de CMI și sunt indicate la imunodeprimați;
- acțiunea lor pe stafilococ este "**dependentă de timp**" - durata expunerii la peniciline, cefalosporine, glicopeptide, fluoroquinolone;
- acțiunea "**dependentă de concentrație**" pe germeni GN - pentru aminoglicozide, imipenem și fluoroquinolone;
- **efectul post antibiotic (EPA)** pentru cuplul specie bacteriană-antibiotic, corespunde intervalului, în care se reia creșterea bacteriană după expunerea la antibiotic.
- **asocierile de antibiotice** sunt:
 - sinergice (betalactamine/aminoglicozide);
 - antagoniste;
 - indiferente.

Rezistența bacteriană la antibiotice

- naturală sau dobândită
- **g. sensibili:** streptococ de grup A, C, G; meningococ, brucella, treponema pallidum, leptospire, Borrelia;
- **g. rezistenți** - antibiograma obligatorie; enterococ, stafilococ, enterobacterii, Acinetobacter, Pseudomonas, pneumococ R la peniciline;
- **Mecanisme ale rezistenței la A**
 - secreția unei **enzime** - beta-lactamază;
 - modificarea țintei de acțiune sau diminuarea permeabilității membranei - **porine**;
 - **informația genetică** care induce rezistența rezultă prin mecanism plasmidic sau mutație:
 - **plasmide** intracitoplasmice - la 80-90% dintre tulpinile R de BGN sau stafilococi, pentru antibiotice multiple;
 - **mutație** cromosomică - pentru un singur A (**Tabel 1.27**);
- **rezistența la betalactamine**
 - betalactamaze - hidroliza nucleului betalactam;
 - codificată prin: plasmide; gene cromosomiale;
 - penicilinaze stafilococice - plasmide - transfer prin transducție;
 - betalactamaze ale enterococilor - constitutive;
 - BGN - în spațiul periplasmic;

TABEL 1.27 Rezistența la antibiotice și chimioterapice		
GERMENI	REZISTENȚA	ALTERANTIVE TERAPEUTICE
Stafilococcus aureus metilicilin rezistent - MRSA	β-lactamine, aminoglicozide	cotrimoxazol, rifampicină, acid fusidic, vancomicină, mupirocină
Stafilococ coagulazo- negativ (S. epidermidis)	β-lactamine, aminoglicozide	cotrimoxazol, rifampicină, acid fusidic, vancomicină, mupirocină
Streptococcus pneumoniae	peniciline, cefalosporine,	cefalosporine (C3G)

	macrolide, tetraciclină cotrimoxazol, cloramfenicol	± vancomicină ± rifampicină carbapeneme: imipenem, meropenem
Haemophilus influenzae	peniciline, cloramfenicol	cefalosporine (C3G) augmentin
Streptococcus pyogenes	eritromicină	azitromicină
Enterococ	penicilină, aminoglicozide glicopeptide (vancomicină)	peniciline ± aminoglicozid ampicilină ± sulbactam, pristinamicyna
Neisseria meningitidis	sulfamide, penicilina	ciprofloxacina, rifampicina
Neisseria gonorrhoeae	penicilină, tetraciline, chinolone	ceftriaxona, spectinomycină
Enterobacteriaceae	β-lactamine, gentamicină	cefalosporine (C3G) chinolone
Mycobacterium tuberculosis multiplu-rezistent	izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomycină	izoniazidă + rifampicină + etambutol (pirazinamidă) ± streptomycină ± antituberculoase de rezervă
Mycobacterium avium- intracellulare	Antituberculoase de prima linie	Comparație de antituberculoase de prima linie ± antituberculoase de rezervă claritromicină, azitromicină, amikacină, fluorochinolone, clofazimină
PROTOZOARE		

Plasmodium falciparum	clorochină clorochină, chinină (multiplu rezistent)	chinină, meflochină, halofantrină, tetraciclină, clindamicină, cotrimoxazol, sulfadoxină-pirimetamină atovaquonă, artemisină
Plasmodium vivax	clorochină, primachină	tratament prelungit
VIRUSURI		
VIH (HIV)	Zidovudina (AZT) Didanozina (ddI) Zalcitabină (ddC)	AZT + ddI (ddC) + inhibitor de protează ± inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază tratament prelungit
Herpesvirusuri	aciclovir	tratament prelungit
FUNGI		
Levuri	5-Fluorocitozina (5FC)	5-FC + Amfotericina B
Dermatofiți	azoli	alilamine-terbinafina

- modificări genetice ale proteinelor, care formează canalele de pătrundere ale A;
- mutații în structura PBP, cu scăderea afinității pentru A;
- rezistență intrinsecă - Ps. aeruginosa - porine închise;
- betalactamaze cromosomiale - penicilinaze, cefalosporinaze;
- betalactamaze plasmidice - penicilinaze cu spectru larg (peniciline și cefalosporine)

oxacilinaze, carbenicilinaze;

- **rezistența la aminoglicozide**

- aminoizidfosfotransferaze - fosforilare;
- aminoizidacetiltransferaze - acetilare;
- aminoizidnucleotidtransferaze;
- COCI GP și BGN, cu determinism plasmidic;
- alterarea țintei de acțiune - modificarea AA în proteina ribosomală (30S);
- mutații în sistemul activ de transport;
- **rezistența la macrolide, lincosamide și streptogramine (M-L-S)**
- enzime de inactivare;
- modificarea structurii țintă de acțiune (50S) - rezistență încrucișată MLS - enzimă de metilare cu determinism plasmatic;

- **rezistența la fluorochinolone**

- mutații cromosomiale - modificarea țintei sau o interferență cu transportul A;
- rezistență rapidă;

- **rezistența la tetraciline**

- plasmide codifică proteine membranare, cu eflux crescut de A;
- modificarea proteinei ribosomale, care nu mai permite atașarea A;

- **rezistența la fenicoli**

- acetiltransferaza - inactivează cloramfenicolul: BGN, stafilococ, streptococ;
- scăderea permeabilității peretelui celular: betalactamine, aminozide, chinolone;

- **rezistența la rifamicine**

- mutații cromosomiale - transcriptază;

- **rezistența la polimixine**

- cromosomală, modificarea permeabilității membranei externe.

II. Farmacocinetice

a. absorbție

- redusă la ingestia de alimente: penicilina V, cefalosporine orale de generația a III-a;
- redusă de asocierea cu antiacide: tetraciline, fluoroquinolone;

b. difuziune

- bună - tetracilină, macrolide;
- moderată - betalactamine, aminoglicozide;
- mediocră - polipetide;

c. semiviață serică

- interval maxim de 4 ori semiviața serică între doze la A cu activitate "dependentă de timp" - betalactamine asupra g.GN;
- interval de 12 ore - aminoglicozide cu activitate "dependentă de doză";

d. eliminare

- urinară;
- biliară;
- în insuficiența hepatică - vor fi evitate A cu metabolism hepatic;
- în insuficiența renală - vor fi modificate dozele în funcție de clearance-ul la creatinină.

III. Utilizare

a. antibioticoterapia "curativă" este administrată în infecții patente; "profilactică" - în prevenirea infecției postoperatorii, a endocarditei bacteriene sau a RAA;

b. prelevarea obligatorie pentru **culturi de germeni** în infecții severe sau cu germeni rezistenți;

c. alegerea antibioticului se face în funcție de: **focarul infecțios** - cu necesitatea obținerii de concentrații eficiente; **germenul** incriminat.

În **infecțiile severe**, sau pe un **teren debilitat**, tratamentul **inițial** este stabilit **empiric**, luând în considerație caracteristicile infecției, focarul, germenii frecvent întâlniți și sensibilitatea lor la antibiotice. Modificările ulterioare se bazează pe izolările de germeni și antibiogramă.

- **macroorganismul:**

- considerente speciale pentru neutropenici, afecțiuni maligne, tratamente cu imunosupresoare, corticoterapie, grupele de vârstă la extreme, diabet - pentru care se aleg antibiotice bactericide, cu spectru larg sau asocieri de antibiotice.

d. Monoterapia sau asocierile de antibiotice

- monoterapie uzual în infecțiile curente;
- **asocierile** - sunt prescrise pentru efecte sinergice, limitarea riscului apariției unor mutante rezistente, infecție polimicrobiană;

- germenii: BK; brucella, pseudomonas, BGN multirezistenți;
- locul infecției: endocardite, infecție intraperitoneală, infecție nosocomială;
- teren: neutropenici, infecții grave;
- antibiotice - prescrise în infecțiile nosocomiale, osteo-articulare cronice: rifampicina, fluorochinolonele.

e. Tratament chirurgical concomitent:

- infecții biliare și urinare (obstructive);
- evacuarea chirurgicală a puroiului.

f. Posologie

- **fixă:** aminoglicozide, macrolide, fluorochinolone; **adaptată** la gravitate, betalactamine;
- **calea de administrare: I.V. - infecții grave** concentrații crescute; **orală** - pentru infecții medii, observație medicală riguroasă, **I.M.** - antibiotice cu semivita lungă; **locală** - otite externe, infecții oculare, intratecal în meningite;

- **durata tratamentului:** în funcție de parametri infecției respective, asocieri cu aminoglicozide 5 zile (excepție fac endocarditele), angine streptococice - 10 zile, pneumonie pneumococică - 10 zile, meningită meningococică - 5-7 zile, bacteriemie cu BGN - 21 zile, bacteriemie cu s. aureus cu localizare secundară - 6 săptămâni, endocardită infecțioasă - 30-40 zile, bruceloză acută - 45 zile.

g. Supravegherea terapiei prin: ameliorarea clinică, sterilizarea bacteriologică, dozarea proteinei C - reactive, dozarea antibioticelor în mediile biologice (concentrații reziduale, vârf seric) - ajustarea dozelor la cei cu insuficiență renală.

h. eșecul antibioticoterapiei prin: persistența infecției clinice și bacteriologice, apariția de noi localizări sau extinderea infecției, germen rezistent, floră mixtă, altă etiologie: virală, parazitară, micotică; cauze microbiologice: inducția de betalactamaze; cauze farmacologice, focare infecțioase persistente.

IV. EFECTE ADVERSE

A. Cauze ale producerii lor:

- erori terapeutice - de posologie, durată, cale de administrare, eludarea contraindicațiilor și a indicațiilor;

- efecte adverse proprii antibioticelor: reacția Jarish - Herxheimer apare în lues, la doze forte de penicilină, șoc endotoxinic în tratamentul febrei tifoide, dismicrobismul intestinal după antibiotice cu spectru larg, selecția mutantelor rezistente, de clostridium difficile și levuri, diaree

după eritromicină (acțiune pe receptorii motilinei), motrice după acid clavulanic, reacții de hipersensibilizare, supradozaj în caz de insuficiență renală sau hepatică.

B. Mecanisme

I. Hipersensibilizarea prin:

- mecanisme dependente de IgE;
- imunomodulare;
- producția de citokine;
- reacții anafilactice prin eliberarea de histamină-sindromul de om roșu, în cazul perfuziei rapide a vancomicinei ("Red man"); în majoritatea cazurilor apar la betalactamine.

Clasificarea reacțiilor

- tip 1 - anafilactice;
- tip 2 - citopenii;
- tip 3 - fenomen Arthus - vascularite;
- tip 4 - hipersensibilitate întârziată - mediate celular.

II. Formarea metaboliților toxici

a) - mielotoxicitatea gravă a cloramfenicolului prin prezența radicalului p-NO₂, la pacienți cu deficit enzimatic genetic;

b) **Modificări enzimatică** - macrolidele interacționează cu citocromii P450 ducând la inhibiția enzimatică, urmată de acumularea unor derivați potențial toxici din carbamazepină sau teofilină; fluorochinolonele scad metabolismul teofilinei; rifampicina produce inducție enzimatică, scade nivelul seric al medicamentelor cu metabolism hepatic, sau accelerează formarea metaboliților potențial toxici: izoniazida.

III. Fototoxicitate - tetraciline; chinolone.

IV. Interferența cu metabolismul fiziologic: hipokaliemie - fuga renală de K: betalactamine, amfotericină B, foscarnet; hiperbilirubinemie liberă prin inhibiția captării de către hepatocit și reducerea glicuronoconjugării: rifampicina, icter nuclear la nou-născut prin competiția cu fixarea la proteinele plasmatice a bilirubinei în prezența sulfamidelor; teaurismoză: acumularea tetraciclinelor în oase și dinți.

C. Aspecte clinice

1. Dermatologice: urticarie, edem Quincke, exantem maculopapulos, eritrodermie scuamoasă;

- rar: eritem nodos, polimorf, bulos;
- dermită buloasă, sindrom LYELL, sindrom Stevens-Johnson sau ectodermoză erozivă pluriorificală - la betalactamine sau sulfamide;

- purpură vasculară în 7-21 zile: infiltrate polimorfe, uneori necrotice - la betalactamine sau sulfamide; eritem pigmentat fix - ciclone, sulfamide; pustuloză acută generalizată - la betalactamine sau macrolide; exanteme în cadrul bolii serului: artralgi, adenopatii, febră, leucopenie; eczemă de contact - la multiple antibiotice; **alte:** alopecie reversibilă la tiamfenicol; injectită; venită - IV - antibiotice insuficient diluate.

2. Șoc anafilactic - la penicilină-0.015-0.04%.

3. Neurologice - (SNC) betalactaminele în doze forte produc: halucinații, vertij, convulsii, comă; minociclina: - vertij; chinolone - insomnie, tulburări de acomodare; tetraciline sau chinolone - hipertensiune intracraniană; semne cohleo-vestibulare: aminoglicozide - acumulare în endolimfă, cu distrugerea celulelor senzoriale; efecte curarizante prin blocaj neuro-muscular: neomicina și streptomycină intraperitoneal.

4. Renale - nefropatie imunoalergică: betalactamine: febră, hematurie, hipereozinofilie ± exantem; nefrotoxicitate: nefropatie tubulo-interstițială acută - cefaloridina (CG₁); tubulopatie prin acumulare lisosomală de aminoglicozide în celule tubulare: enzimurie, insuficiență renală acută, necroză tubulară; cristalurie: sulfamide și fluoroquinolone.

5. Pulmonare - pneumopatie interstițială imuno-alergică acută sau subacută - minociclină, nitrofurantoină, pentamidină.

6. Hematologice - citopenie tranzitorie prin hipersensibilizare: betalactamine sau sulfamide; eritroblastopenie, sau pe alte linii: inhibiția sintezei proteice mitocondriale de fenicoli; aplazie medulară tardivă, ades mortală - cloramfenicol; agranulocitoză acută - gravă - la sulfadiazina; anemie hemolitică prin hipersensibilizare sau deficit de G6PD: sulfamide; trombopatie: betalactamine în doză mare; hipoprotrombinemie: < sintezei vitaminei K₂ de către bacteriile digestive: betalactamine, tetraciline; < sintezei procoagulantelor dependente de vitamina K - **cefalosporine (C2G, C3G) cu radicalul tiometiltetrazol = latamoxef.**

7. Gastro-intestinale - gastrite și esofagite - doxiciclina; grețuri și vărsături: macrolide, betalactamine; diaree motrice: macrolide, acid clavulanic; dismicrobism intestinal; epigastralgie - ulceratii esofagiene: tetraciline; colonizarea - suprainfecția cu germeni rezistenți și levuri; diaree și colită pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*.

8. Hepatice - creșterea moderată a transaminazelor - majoritatea antibioticelor; hepatita colestatică de hipersensibilizare: eritromicina; hiperbilirubinemie: rifampicina.

9. Reumatologice - fluoroquinolonele produc: artralgie, mialgie sau artrite ca și tendinopatie sau ruptură tendinoasă.

ANTIBIOTICOTERAPIE RAȚIONALĂ

Antibioticoterapia rațională - utilizează următoarele principii: limitarea administrării la cazurile justificate; alegerea produselor cu toxicitate redusă, dar cu eficacitate sigură; respectarea contraindicațiilor; urmărirea strictă a posologiei, ca și a duratei terapiei recomandate; urmărirea atentă a bolnavului pentru eventuale efecte adverse și schimbarea terapiei cu alternative eficiente; raportarea efectelor adverse - (farmacovigilența).

Posibilitățile și limitele antibioticelor (după M. G. Balș)

- Active numai dacă germenii sunt sensibili (unele bacterii, rickettsii, micoplasme și chlamidii)
- "Nu învie ceea ce este mort" (puroi, necroze, țesuturi devitalizate)
- Nu scad febra postoperatorie (de resorbție), nervoasă centrală, din colagenoze, din neoplasme și din viroze
- Nu au acțiune asupra virusurilor, nu previn suprainfecțiile bacteriene
- Nu sunt lipsite de pericole

- Nu se poate obține o sterilitate totală, numai prin antibiotice, în infecțiile locale (cu puroi, sfacele, necroze) și nici în cavitățile naturale
- În infecțiile locale, se face tratament local (chirurgical, de asanare, spălarea focarului septic); antibioticele pot fi uneori adjuvante
- Infecțiile plurimicrobiene sunt de obicei locale; infecțiile sistemice și metastazele septice sunt des unimicrobiene (excepție cele cu anaerobi)
- În profilaxia și tratamentul infecțiilor locale plurimicrobiene (afecțiuni pluriconatminante), se va folosi de urgență un tratament local chirurgical, de curățire mecanică, drenare spălare. Pe cât posibil se va amâna antibioticoterapia, pentru a o folosi eventual ulterior, "țintit" față de germenul sau germenii patogeni preponderenți.
- Abuzul de antibiotice și utilizarea în infecții locale de "baterii de antibiotice", favorizează selecția de germeni cu un înalt grad de plurirezistență
- Se va scurta la maximum expunerea bolnavilor (preoperator, handicapați) la posibilitatea unor contagiuni intraspitalicești cu germeni "de spital" (evitarea infecțiilor iatrogene)
- Febra și fenomenele, care apar sub antibioticoterapie, sau care persistă nemodificate peste 48 de ore în infecții acute și peste 5-10 zile, în infecții cronice, indică de obicei ineficacitatea tratamentului; el va fi suprimat, reconsiderat și eventual modificat.

BETALACTAMINE

Bactericide care acționează asupra peretelui bacterian blocând sinteza peptidoglicanului, prin inhibiția transpeptidazei. La membrana citoplasmică se leagă de enzime PBP (penicillin binding proteins) - (PLP) - proteine de legare a penicilinelor.

Clasificarea betalactaminelor (Tabel 1.28)

Tabel 1.28 Clasificarea betalactaminelor după structura chimică (I)			
A. DIBACTAMII	1. PENAMII (penicilinele)	a. penicilinele de biosinteză (generația I)	Penicilina G Penicilina V Penicilinele depot
		b. penicilinele antistafilococice (generația a-II-a)	Meticilina Nafcilina <u>Izoxazolilpenicilinele</u> Oxacilina Cloxacilina Dicloxacilina Flucloxacilina
		c. aminopenicilinele (generația a III-a)	Ampicilină Amoxicilină
		d. amidinopenicilinele (generația a-IV-a)	Mecilinam Pivmecilinam
		e. carboxipenicilinele (generația a V-a)	Carbenicilina Ticarcilina Temocilina

	f. ureidopenicilinele (generația a-VI-a)	Azlocilina Mezlocilina Piperacilină
	g. combinații de peniciline cu inhibitori de beta- lactamaze (generația aVII- a)	
	2. PENEMII Ritipenem Ritipenem-acoxil	
	3. INHIBITORI AI BETALACTAMAZELOR	
	A. <u>acidul</u>	*ac. clavulanic+ampicilină = AUGMENTIN *ac. clavulanic+ticarcilină = TIMENTIN
	B. <u>sulbactamul</u>	*ca atare = COMBACTAM *asociat cu: ampicilina = UNASYN mezlocilina ceftazidima cefoperazona
	C. <u>tazobactamul</u>	*asociat cu: piperacilină = TAZOBAC
	4. CARBAPENEMELE	
	*tienamicina *imipenemul *biapenemul *meropenemul	

Penicilina G și V

Spectru:

Penicilina G (PG) - benzilpenicilina

- **g. uzual sensibili (S)** (CMI) < sau = 0.25 mg/l): streptococ, S. pneumoniae penicilino S, C. diphteriae, L. monocytogenes, B. anthracis, E. rhusiopathiae, N. meningitidis, Moraxella, Peptostreptococcus, Clostridium, A. israeli, Fusobacterium, Treponema, Borrelia, Leptospira;
- **g. moderat S:** E. faecalis;
- **g. inconstant S:** H. influenzae, S. pneumoniae (penicilino I sau R) E. faecium, N. gonorrhoeae, Prevotella;
- **g. rezistenți (R)** - (CMI > 16mg/l): stafilococ, BGN, g. intracelulari, C. difficile, Bacteroides.

Penicilina V (PV) - fenoximetil penicilina

- **g. uzual S:** streptococ grup A, Fusobacterium, A. israeli, Peptostreptococcus, C. diphteriae.

Farmacocinetica

Penicilina G este distrusă de aciditatea gastrică, necesită calea IV sau IM de administrare, are eliminare rapidă renală sub formă activă;

- penicilina V, absorbabilă pe cale orală, necesită 3-4 prize/zi;
- peniciline retard: procain penicilina G - nivel eficace 24 ore; benzatin penicilina G nivel eficace: moldamin - 6 zile; extencilline - 14-20 zile.

Efecte adverse

Reacții alergice - 0.3-5%

- reacția brutală mediată de IgE: edem QUINCKE, urticarie, șoc anafilactic;

- alergie cu **mediere celulară** sau cu **complexe imune**: exantem maculo-papulos, vascularită, citopenie, febră, simptome analoge bolii serului;
- tulburări de agregare plachetară la doze forte de penicilină G-I.V. ;
- injecția intratecală de penicilină G este contraindicată producând encefalopatie severă și convulsii, ca și injecția I.V. rapidă.

Indicații actuale

Angina acută streptococică și scarlatina

- penicilina G-1-3 zile (vărsături); adult (A) 1-2 MUI/zi; copil (C) 50.000 UI/kg/zi;
- penicilina V - 10 zile: A-2-4 MUI/zi; C-100.000 UI/kg/zi;
- benzatinpenicilina G = penicilina G depozit;
- moldamin A = 1.2MUI - If. IM la 7 zile, 3 săptămâni; C - 3-10 ani 0.6 MUI If I.M. la fel ca la adult; C peste 10 ani 1.2 MUI - I.f. I.M.

- extencilline - la 30 zile;

Angina Vincent necomplicată: A = penicilina V 2-3 MUI/zi , 10 zile; C = 200.000 UI/kg/zi;

Erizipel A = penicilina G 2-4 MUI/zi; C = 100.000UI/kg/zi;

Gangrenă gazoasă: P.G. = 250.000 - 300.000UI/kg;

Sifilis primar, secundar, latent extencilline 2, 4 MUI/IM.;

Rujetul porcului: penicilina V, 7-10 zile;

Actinomicoza - penicilina G - (PG) 10-20 MUI I.V. 6 săptămâni, urmată de calea orală 2-3 luni;

Leptospiroza - P.G. 10MUI/zi - 7-10 zile;

Profilaxia RAA - extencilline A = 2.4 MUI/lunar - If I.M.; C = 1.2 MUI/lunar - If I.M.

PENICILINE DE GRUP A (AMINOPENICILINE)

- ampicilina;• metampicilina;• pivampicilina;• bacampicilina;• amoxicilina.

Spectru:

• g. **uzual (S)** (CMI < sau = 4 mg/l) streptococ grup A, B, C, F, G, nongrupabili, S. pneumoniae penicilino S, E. faecalis, L. monocytogenes, C. diphteriae, N, meningitidis, B. pertussis, Clostridium, Listeria, C. perfringens, Peptostreptococcus, Actinomyces, Leptospira, Borrelia, Treponema, S. typhi, H. actinomycetemcomitans, S. bovis;

• g. **inconstant S** - E. faecium, S. pneumoniae peni I sau R, E coli, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, V. cholerae, H. influenzae, N. gonorrhoeae, Fusobacterium, Prevotella;

• g. **R** (CMI > 16mg/l) stafilococ, alți BGN• g. **intracelulari**, B. fragilis.

Farmacocinetica

• absorbția digestivă: mediocră - ampicilina; mai bună - bacampicilina; pivampicilina și amoxicilina;

• difuziune bună în bilă, în LCR la doze mari, eliminare biliara și urinară sub formă activă.

Efecte adverse

• reacții alergice ca și PG; erupție morbiliformă sau scarlatiniformă foarte frecventă în **mononucleoză infecțioasă**, în infecția cu CMV, în leucoza limfoidă cronică; riscul de colită pseudomembranoasă cu *C. difficile*.

Indicații actuale

Pneumonia cu pneumococ penicilino S (peni-S); amoxicilină A = 3g/zi 10 zile oral, I.M. sau (3-4 ori/zi); doza crescută pentru germei mai puțin sensibili.

Meningita cu *L. monocytogenes*: amoxicilina asociată cu un aminoglicozid sau cu cotrimoxazol, în doză: C = 200 mg/kg/zi, A = 12 g/zi, cu durată de 21 zile;

Meningita meningococică: ampicilina -7-10 zile; A = 6 g/zi; C = 200 mg/kg/zi, în 4-6 prize I.V./I.M./zi;

Meningita cu pneumococ penicilino S (peni-S); amoxicilina - 10 zile A = 12 g/zi, C = 200 mg/kg/zi;

Endocardita cu streptococ: amoxicilina - 4-6 săptămâni 150 mg-200 mg/kg/zi;

Endocardita cu enterococ - asociere 1 lună cu aminoglicozid;

Pielonefrita cu g. S. - E. coli, conform antibiogramei.

PENICILINE DE GRUP M

• oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina (izoxazolilpeniciline), nafcilina.

Spectru:

• **g. uzual S** - stafilococ meticilino S (meti S), streptococ grup A, B, C, G, F, nongrupabil, *S. pneumoniae* penicilino S (peni-S);

• **g. inconstant S**: *S. pneumoniae* peni-I sau R;

Farmacocinetica

Absorbție orală mai redusă a oxacilinei, mai bună a cloxacilinei și dicloxacilinei; difuziune slabă în LCR, țesutul cerebral, ochi; eliminare unică renală sub formă activă.

Efecte adverse

Identice cu PG; **nefropatie imuno-alergică** - mai ales la meticilină - (retrasă din comerț).

Indicații actuale

Infecții sistemice: septicemii, stafilococia malignă a feței, endocardită, osteo-artrită, cu stafilococ meti-S, în asociație cu un aminoglicozid la debut: oxacilină - cloxacilina și dicloxacilina, A și C = 100-200 mg/kg/zi; administrare I.V. /I.M. - apoi orală - (3-4 ori/zi);

Infecții cutanate și de părți moi: - impetigo - oxacilina 50 mg/kg/zi, 10 zile; furuncul.

CARBOXIPENICILINE

Nu se mai folosesc cele orale: Carindacilina, Carfenicilina. Carbenicilina a fost retrasă din uz. **Ticarcilina** este singura în uz, lărgiște spectrul aminipenicilinelor pentru **b. piocianic și BGN producători de cefalosporinază**.

Spectru:

Asemănător penicilinei de grup A cu lărgirea spectrului menționată.

Farmacocinetica

Concentrația serică înaltă; difuziunea în LCR redusă, eliminare renală.

Efecte adverse

Aport sodat mare 12 mgNa+/g, risc la bolnavi cardiaci și renali; hipokaliemie cu alcaloză metabolică; trombopatie ± hemoragii.

Indicații actuale

Infecții severe cu BGN - după antibiogramă, asociată cu aminoglicozid; carbenicilina - doze foarte mari - 10-30 g/zi - r. adverse severe - nu se mai folosește. Posologie la ticarcilină: A = 250 mg/kg/zi, C = 75-100mg/kg/zi, I.V.-în 3 injecții (x3/zi).

UREIDOPENICILINE

Mezlocilina și piperacilina; peniciline de semisinteză, de uz parenteral; de **elecție** pentru: *Pseudomonas aeruginosa*; BGN producători de cefalosporinaze; *Bacteroides fragilis*, enterococ. Antibiotice **cu spectru larg** utilizate în infecții severe cu BGN și în infecții polimicrobiene. Asocieri: sinergie cu aminoglicozide; sinergie cu fluorochinolone, în bactericidie.

Farmacocinetica

De **uz parenteral exclusiv**; difuziune bună în LCR, în bilă eliminare urinară sub formă activă, necesită adaptarea dozei la bolnavii renali; legare de proteine slabă.

Efecte adverse

Reacții alergice; neutropenie reversibilă; prelungirea TS; creșteri de transaminaze.

Indicații actuale

Infecții polimicrobiene, abdominopelviene, biliare; pneumonie de aspirație, pleurezii purulente; *Infecții chirurgicale ORL*;

Meningite purulente; *Infecții la neutropenici*, în asociere cu un aminoglicozid (piperacilina); *Infecții cu P. aeruginosa* în asociere cu un aminoglicozid sau ciprofloxacina (piperacilina); *Profilaxie cu antibiotice* în chirurgia colo-rectală sau ginecologică.

Posologie: A = 150-250 mg/kg/zi - 3 injecții - I.V./zi (x3/zi), C = 200 mg/kg/zi.

CARBAPENEME

tienamicina sau imipenem - cilastatina; meropenem

Spectrul de activitate **excepțional de larg** cuprinde toate bacteriile, inclusiv tulpinile secretoare de betalactamaze:

- **g. uzual S.** (CMI < sau = 4 mg/l); coci GP în afară de stafilococ meti-R și *E. faecium*, *L. monocytogenes*, BGN, bacterii anaerobe;
- **g. moderat S:** *E. faecalis*, *C. difficile*;
- **g. inconstant S:** *E. faecium*, *P. aeruginosa*;
- **g. R** (CMI > 8 mg/l) - *S. maltophilia*, *cepacia*, stafilococ meti-R, g. intracelulari, micobacterii;

Mod de acțiune

Modifică **sinteza peretelui bacterian**, fixându-se pe PLP - 1 și 2 (proteine care leagă penicilinele), (PBP); are efect postantibiotic EPA pe BGN.

Farmacocinetica

Absorbție intestinală aproape nulă; administrare **parenterală**; concentrație tisulară peste CMI a majorității germenilor S; metabolism rapid la nivelul bordurii în perie a tubului proximal renal, de aceea este asociat cu **cilastatina** (inhibitor de dehidropeptidază), care permite scăderea excreției renale cu 70%.

Efecte adverse

R. alergice: erupție, prurit, purpură, febră; tulburări digestive: grețuri, vărsături, diaree; colita cu *C. difficile*; alergie **încrucișată** cu alte betalactamine; convulsii la doze mari, în caz de insuficiență renală și la cei cu patologie cerebrală subiacentă.

Interacțiuni medicamentoase

Pozitivarea t. Coombs direct; incompatibilitate chimică cu lactați; risc de convulsii cu ganciclovir.

Mecanisme de rezistență

Sensibilitate la **carbapenemaza**, foarte stabilă la betalactamaze plasmidice, poate fi sensibilă la betalactamaze cromosomice; inductor puternic de betalactamaze; alterarea permeabilității prin alterarea porinei de 45K Da, locul de pasaj specific al carbapenemelor.

Indicații actuale

Infecții severe - conform antibiogramei; de **electie** în **infecții nosocomiale**; infecții urinare cu g. multirezistenți.

Posologie: A = 1-1.5-2-4 g/zi; C = 60 mg/kg/zi, I.V. - (x3-4/zi), I.M. - adulți cu infecții urinare.

MONOBACTAME

Aztreonam; betalactamine monociclice; spectru comparabil cu aminoglicozidele; **legare specifică** de **PLP3** cu afectarea sintezei peretelui bacterian, generând forme filamentoase la BGN; fără activitate pe anaerobi și g. GP.

Spectru: - îngust - bacterii GN.

• **g. uzual S** (CMI < sau = 4mg/l): *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia*, *M. morgani*, *C. diversus*, *K. oxytoca*, *H. influenzae*, *Neisseria*.

• **g. moderat S:** *Pseudomonas*;

• **g. R.** (CMI > 32 mg/l); coci GP, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, anaerobi.

Farmacocinetica

Parenteral: la bolnavii renali se scade doza cu 25% și se mărește intervalul de administrare de 4 ori; legare de proteine plasmatică 56%; foarte bună difuziune tisulară; eliminare renală 87%.

Efecte adverse

R. alergice la < 1%; digestive: grețuri, vărsături; creșteri ale transaminazelor.

Asocieri - cu aminoglicozide - sinergica în infecții cu *P. aeruginosa*.

Indicații actuale

Infecții severe cu BGN (nu în meningite) - conform antibiogramei; *I. urinare cu g. multirezistenți*; *I. de căi respiratorii inferioare nosocomiale*; *Septicemii*; *I. intraabdominale și pelviene*; *I. osoase și ale țesuturilor moi*.

Posologie: A = 3-8 g/zi, C = 30-50 mg/kg/zi, I.V., I.M. (x3/zi).

CEFALOSPORINE

Celalosporine: 4 generații: C1G, C2G, C3G și C4G.

Cefalosporine de generația 1 (C1G)

Spectru:

- **g. uzual S:** stafilococ meti-S, streptococ, S. pneumoniae peni-S, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Pasteurella, C. diphtheriae, H. influenzae betalactamazo-negativ (cefactor);
- **g. moderat S:** H. influenzae, Salmonella, Shigella, C. diversus, P. mirabilis, C. perfringens, Peptostreptococcus;
- **g. inconstant S:** Klebsiella, E. coli, Fusobacterium, Prevotella.
- **g. R:** - stafilococ meti-R, S. pneumoniae, peni-I sau R, enterococ, Listeria monocytogenes, Enterobacter, Serratia, C. freundii, Providencia, M. morgani, P. vulgaris, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides, C. difficile, micobacterii, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Legionella.

Farmacocinetica

Difuziune bună tisulară; **nu în LCR**; eliminare urinară.

Efecte adverse

Alergie cutanată: mai redusă ca penicilinele, încrucișată 5% dintre cazuri cu penicilinele; maladie serică, febră; r. hematologice minore; toxice renale foarte slabe.

Indicații

Infecții ORL: angine, otite medii acute, sinuzite; *I. bronșice acute și cronice;* *I. urinare joase;* *profilaxie în chirurgie.*

Posologie la C1G:

C1G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefalotina	2-8 g/zi	50-150 mg/kg/zi	I.V./I.M(X 3-4)
Cefalexina	1-4g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefapirina	2-6 g/zi	50-100mg/kg/zi	I.V./I.M(X 3-4)
Cefazolina	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V./I.M(X 2-3)
Cefradina	2 g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefadroxil	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	oral (x 3-4)
Cefaclor	750 mg/zi	20-40 mg/kg/zi	oral (x 3)
Cefatrizina	1 g/zi	15-25 mg/kg/zi	oral (x 2)

Cefalosporine de generația 2 (C2G)

Spectru:

- **g. uzual S:** stafilococ meti-s, streptococ, S. pneumoniae peni-S, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Pasteurella, H. influenzae, betalactamazo (+) și (-), H. parainfluenzae;
- **g. moderat S:** Salmonella, Shigella, P. mirabilis, C. diversus, C. perfringens, Peptostreptococcus;
- **g. inconstant S:** Klebsiella, E. coli, Fusobacterium, Prevotella, S. pneumoniae peni-I sau R;

- **g. R:** stafilococ meti-R, enterococ, *L. monocytogenes*, *Enterobacter*, *Serratia*, *C. freundii*, *Providencia*, *M. morgani*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *C. difficile*.

Indicații

Angine recidivante, otite acute, sinuzite acute, suprainfecții bronșice la B.P.C.O., profilaxie în chirurgie.

Posologie la C2G

C2G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefamandola	3-6 g/zi	-	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefuroxima	2-6 g/zi	50 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefuroxima Axetil	500 mg-1 g/zi		oral (x2)

Posologie la cefamicine

C2G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefoxitina	3-6 g/zi		I.V. /I.M. (x3-4)
Cefotetan	2-4 g/zi		I.V. /I.M. (x2-3)

Cefalosporine de generația 3 (C3G) orale

Spectru:

Cefpodoxima proxetil

- **g. uzual S:** streptococ A, C, G, F, B, nongrupabil, *S. pneumoniae* peni-S, *N. meningitidis*, *C. diphteriae*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, betalactamazo (+) și (-), *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. mirabilis*, *C. diversus*; stafilococ meti-S la cefotiamhexetil;

- **g. moderat S:** stafilococ meti-S;

- **g. inconstant S:** *S. pneumoniae* peni-I sau R, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *Fusobacterium*;

- **g. R:** enterococ, *L. monocytogenes*, stafilococ meti-R, *Enterobacter*, *C. freundii*, *Serratia*, *B. fragilis*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*.

Farmacocinetica

Biodisponibilitate < C1G; eliminare urinară sub formă activă.

Indicații actuale

Infecții medii; I. ORL; I. de căi respiratorii inferioare; I. urinare - pielonefrită.

Posologie:

C3G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefixima	400-600 mg/zi	-	oral (x2-3)
Cefpodoxima	200-400 mg/zi	-	oral (x2)
Cefotiamhexetil	400 mg/zi	-	oral (x2)

Cefalosporine de generația 3 (C3G) injectabile

Spectru:

Cefotaxima - Ceftriaxona

- **g. uzual S:** streptococ, S. pneumonae peni-S, stafilococ meti-S, H. influenzae, Neisserii, E. coli, Salmonella, Shigella, P. mirabilis, P. vulgaris, Providencia, C. diversus, Peptostreptococcus, C. perfringens, B. burgdorferi, P. multocida, C. diphteriae;

- **g. inconstant S:** Enterobacter, C. freundii, Serratia, Yersinia, K. pneumoniae, S. pneumoniae peni I sau R;

- **g. R:** enterococ, Listeria, Stafilococ, multi-R, P. aeruginosa, B. cepacia, S. maltophilia, C. difficile, BGN anaerobi.

Ceftazidima

- **g. uzual S:** P. aeruginosa;

- **g inconstant S:** M. morganii;

- **g. R:** S. pneumoniae peni-I sau R.

Farmacocinetica

Difuziune tisulară bună și meningiană la doze mari; eliminare biliară ceftriaxonă și cefoperazonă, urinară sub formă activă la celelalte; ceftriaxona are o semiviață lungă și permite o singură administrare în 24 ore.

Indicații

I. severe cu BGN; I. cu pneumococ R; I. la neutropenici; I. nosocomiale (+ amikacina sau isepamicina); maladia Lyme - forma neurologică; febra tifoidă; i. stafilococice meti-R: meningite, osteite; profilaxie în chirurgie.

Efecte adverse

Alergie încrucișată de 5-10% cu alte peniciline; tulburări de coagulare la **molecule cu radical MTT** (metil-tetrazol-tiol): latamoxef, cefoperazona; pseudo litiază veziculară: ceftriaxona.

Posologie la C3G Parenterale

C3G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefotaxima	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	
Cefmenoxina	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	
Ceftizoxima	2-4 g/zi	-	I.V. /I.M. (x3-4)

Latamoxef	2-6 g/zi	30-50 mg/kg/zi	
Cefoperazona	2-4 g/zi	50-100 mg/kg/zi	
Ceftriaxona	1-2 g/zi	30-50 mg/kg/zi	I.V./I.M. x1
Ceftazidima	2-6 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3)
Cefsulodina	2-6 g/zi	30-60 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)
Cefotiam	1-2 g/zi	50-100 mg/kg/zi	I.V. /I.M. (x3-4)

Alte C3G injectabile (C4G)

Cefepima și cefpiroma - spectru asemănător cu C3G injectabile, dar cu **P. aeruginosa moderat sensibil**; bună difuziune tisulară, în meninge la doze mari, eliminare urinară; efecte adverse comparabile cu C3G.

Indicații

De uz spitalicesc; I. nosocomiale severe: bronhopneumonii, septicemii, i. urinare, i. hepatobiliare, i. la neutropenici.

Posologie la C3G (C4G)

C3G	Adult	Copil	Cale și ritm de administrare zilnic
Cefepima	2-6 g/zi		I.V.(x2-3)
Cefpiroma	2-4 g/zi		I.V. (x2)

INHIBITORI DE BETALACTAMAZE

Acid clavulanic, sulbactam și tazobactam; betalactamine cu activitate slabă, dar asociate cu anumite betalactamine **restaurează activitatea** lor antibacteriană, pierdută prin hidroliza produsă de betalactamaze.

Mod de acțiune

Legarea inițial reversibilă, apoi puternică de tip covalent, între betalactamază și inhibitorul ei, duce la inactivarea ireversibilă a enzimei, ceea ce restaurează activitatea antibacteriană a betalactaminei asociate: penicilinaze ale g. GP; penicilinaze cromosomice și plasmidice ale BGN; betalactamaze cu spectru larg și ale anaerobilor stricți; cefalosporinazele sunt în general rezistente.

Spectru:

1. amoxicilina + acid clavulamic (AUGMENTIN); lărgirea spectrului amoxicilinei la germeni producători de betalactamaze, stafilococ meti-S, N. gonorrhoeae, H. influenzae, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, BGN anaerobi;

• **g. R.** stafilococ meti-R, pneumococ puțin peni-S;

2. ampicilina + sulbactam: spectru apropiat;

3. ticarcilina + acid clavulanic: lărgirea spectrului ticarcilinei;

4. piperacilina tazobactam: recuperarea activității pe anumiți BGN și *B. fragilis*;

5. sulbactam:

Spectru - *N. gonorrhoeae*, *Acinetobacter* și *P. cepacia*.

Efecte adverse

Tulburări digestive: grețuri, vărsături, mai ales diaree; stomatite și vaginite cu candida; r. alergice; citoliză și coleastă hepatică rare.

Indicații clinice

Augmentin (ampicilină + sulbactam); i. comunitare; i. respiratorii; i. ginecologice; i. gonococice (g. secretor de betalactamază), i. stomatologice severe: abces, flegmon, cefulită, parodontite; i. pielii și ț. moi - plăgi traumatice, prin mușcături de animale; i. severe digestive - parenteral.

2. ticarcilină + acid clavulanic: *i. severe cu BGN (nu meningite) de spital, asociat cu aminoglicozid, fluorochinolone, sau cotrimoxazol; i. la neutropenici.*

3. piperacilină + tazobactam: *i. severe, de spital, polimicrobiene, cu g. GP și GN producători de betalactamaze (nu meningite); i. la neutropenici.*

4. sulfabactam în asociere cu betalactamine + ticarcilină sau + piperacilină sau + mezlocilină sau + cefoperazonă sau + ceftazidima sau + cefotaxima.

Posologie - augmentin (amoxicilină + acid clavulanic); oral: A = 1,5 g amoxicilină/zi-4 g/zi (3 prize), C = 40-50 mg/amoxicilină/kg/zi (3 prize), Sugar = 80 mg/kg/zi (3 prize); **IV** A = 4-6-8-12 g/zi - (4 prize), C = 100 mg/kg/zi (4 prize);

- **tazocilină -tazobactam** (piperacilină + tazobactam) exclusiv parenterală A = 4 g/zi (3 prize), până la 12 g/zi, C > 12 ani;

- doze maxime - 16 g (piperacilină), perfuzie de 30 minute;

- **Timentin** (ticarcilină + acid clavulanic) A = 10-20 g/zi (4 prize), C = 250 mg/kg/zi.

- **Unasyn-sultamicin** (sulbactam + ampicilină) A = 1.5-4 g/zi (3 prize), C = 50 mg/kg/zi.

A M I N O G L I C O Z I D E

(A M I N O Z I D E) (A G Z)

Bactericide, prin inhibiția sintezei proteinelor, legându-se la interferența dintre cele 2 unități ribosomale 30S și 50S. Acțiune dependentă de **rapiditatea concentrației înalte serice.**

Clasificare:

AGZ de generație I (AGZ - G1) (biosintetice, naturale): streptomicina, kanamicina, neomicina, paromomicina, spectinomomicina;

AGZ de generația II (AGZ - G2) (biosintetice, naturale): gentamicina, tobramicina, sisomicina;

AGZ de generația III (AGZ - G3) (semisintetice prin acilare): amikacina, dibekacina, hebekacina, netilmicina.

Spectru:

• **g. uzual S:** BGN: Enterobacteriaceae, *H. influenzae*; stafilococ meti-S, *N. meningitidis*;

• **g. inconstant S:** *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, BGN secretori de betalactamaze cu spectru larg;

• **g. R:** *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Treponema*, *L. pneumophila*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, g. anaerobi, stafilococ meti-R, pneumococ, enterococ;

• **spectru particular:** streptomycină - *M. tuberculosis*; amikacina și isepamicina;

M. atipice spectinomycină - *N. gonorrhoeae*.

Mecanism de acțiune

Puternic și rapid bactericide; activitate dependentă de concentrație; efect postantibiotic (EPA).

Farmacocinetică

Nu se absorb în intestin; semiviață de eliminare 2 ore; **difuziune mediocră în LCR**; eliminare renală sub formă activă; în **insuficiența renală** - dozele vor fi **ajustate obligatoriu**: concentrații serice crescute, scade concentrația urinară; la nou-născut, eliminare mult mai lentă la prematur.

Indicații

În **asociație** frecventă cu **betalactamine** sau **fluorochinolone** la: *i. severe cu BGN aerobi* - localizate sau bacteriemice; *i. severe cu P. aeruginosa*; *i. sistemice cu stafilococ meti-S* în asociere cu penicilină M, o C1G sau un glicopeptid; *endocardite streptococice* în asociere cu o betalactamină sau un glicopeptid; *i. la neutropenici și imunodeprimați*; *listerioză*. Particulare: *i. urinare cu g. multirezistenți*; *tuberculoză* - streptomycină; *micobacterioze atipice și nocardioză* - amikacina; *i. gonococică* - spectinomycină.

Contraindicații - alergie la aminoglicozide; miastenii.

Precauții

Nefrotoxicitate și ototoxicitate: bolnavi cu anomalii vestibulare și cohleare; în insuficiența renală - dozaj seric de control, adaptarea dozei, spațializarea dozelor, în funcție de clearance-ul la creatinină; evitarea tratamentelor repetate și prelungite; la anestezie; nu la gravide, nici în perioada de alăptare.

Interacțiuni medicamentoase

Evitarea asocierii cu diuretice active pe ansa lui Henle, ca și cu amfotericină B, cisplatină, daunorubicină; potențează acțiunea curarimimeticelelor, miorelaxantelor și anesteziacelor generale, risc de blocaj neuro-muscular până la paralizie respiratorie; nu se amestecă în seringă cu alte medicamente: incompatibilități fizico-chimice.

Efecte adverse

Nefrotoxicitate (10%) - doze /zi >, tratament prelungit peste 10 zile, insuficiență renală preexistentă, dezordni hidroelectrolitice și acido-bazice, medicamente nefrotoxice.

Toxicitate cohleo-vestibulară (3-14%) atingerea cohleei (1-4%) cea vestibulară, - cu aceiași factori de risc de mai sus, în plus o afectare auditivă anterioară. Leziunea cohleară este ireversibilă.

R. alergice:- minore.

Administrare: o doză unică/zi - perfuzie lentă de 30 minute, durata 7 zile; uzual (2-3/zi); dozaje serice: valoare la vârf și la 24 ore, plasmatică.

Posologie:

Aminoglicozide de uz local: framicitina - injecții în cavități infectate la adult; paromomicină - oral (x3-4/zi) C= 50 mg/kg/zi; neomicina A = 1-2 g/zi - oral (x4/zi); C = 50 mg/kg/zi;

Aminoglicozide de uz parenteral: amikacina A = 15 mg/kg/zi - IV /IM (x1-2/zi), C = 10-15 mg/kg/zi; dibekacina A și C = 2-3 mg/kg/zi IV/IM/(x1-2/zi); gentamicina A și C - 3 mg/kg/zi - IV/IM (x1-2/zi); isepamicina A și C = 15 mg/kg/zi - IV/IM (x1-2/zi); kanamicina A = 1-2 g/zi - IV/IM (x2/zi), C = 10-20 mg/kg/zi; netilmicina A = 4-6 mg/kg/zi IV/IM, C = 6-7.5 mg/kg/zi (x1-2/zi); sisomicina A = 3 mg/kg/zi - IV/IM, C = 3-4.5 mg/kg/zi (x1-2/zi); spectinomycină A = 4 g o doză unică IM; streptomycină A = 1-1.5 g/zi - IM (x 1/zi), C = 25-50 mg/kg/zi; tobramicina A = 3 mg/kg/zi IV/IM, C = 3-5 mg/kg/zi (x1-2/zi).

CICLINE

Cicline de generația 1 tetracilină, oxitetracilină.

Cicline de generația 2 limecilină.

Cicline de generația 3 doxicilină, minociclină.

Spectru:

• **g. uzual S** (CMI < 4 mg/l): Brucella, Pasteurella, H. influenzae, Chlamydia, M. pneumoniae, U. urealyticum, Rickettsia, C. Burneti, Leptospira, T. pallidum, B. burgdorferi, Propionibacterium acnes, F. tularensis;

• **g. inconstant S:** N. gonorrhoeae, v. cholerae.

Farmacocinetică

Absorbție intestinală excelentă, dar redusă de antiacide și calciu; semiviața de eliminare 18 ore; difuziune tisulară bună, mediocră în LCR; concentrații mari intracelulare; excreție biliară sub formă activă.

Efecte adverse

Tulburări digestive - grețuri, vărsături, ulceratii esofagiene, dismicrobism intestinal; r. de fotosensibilizare; **anomalii osoase și dentare:** colorație galbenă sau brună, hipoplazia smalțului dentar, până la vârsta de 8 ani; tulburări vestibulare acute cu minociclină: vertij și ataxie; rar neutropenie, trombopenie, a. hemolitică.

Contraindicații

La gravidă, alăptarea; copil < 8 ani; expunere la soare.

Precauții

Cu antiacide, calciu, care scad absorbția; se iau în timpul mesei; cresc efectul anticoagulant al antivitaminei K prin modificarea florei intestinale.

Indicații

De primă intenție: bruceloză (+rifampicină sau streptomycină); i. genitale cu chlamydia și Mycoplasma, Rickettsioze; *de a doua intenție:* pneumonii atipice chlamydiale și mycoplasmice; pasteurelloza; leptospiroza; lues; tularemie, boala Lyme, acnee.

Posologie

Cicline de generația 1: tetracilină 1.5-2 g/zi - oral (x2-4/zi), oxitetracilină 250-500 mg/zi - IM (x1/zi); *cicline de generația 2:* limecilină 600 mg/zi - oral (x2/zi); *cicline de generația 3:*

doxiciclină 3 mg/kg/zi - oral (x1/zi); 200mg/zi-IV (x 1/zi) în perfuzie de 1 oră; minociclină 3 mg/kg/zi - oral (x1/zi).

MACROLIDE

Substanțe cu nucleu macrociclic lactonic, care inhibă sinteza proteinelor bacteriene, fixându-se pe subunitatea 50S a ribozomului;

- **bacteriostatice**, cu concentrații tisulare și intracelulare crescute;
- **clasificare în funcție de numărul de atomi de carbon:**
 - C14-claritromicina; diritromicina; eritromicina; oleandomicina; troleandomicina;
 - C15 - azitromicina;
 - C16 - josamicina; midecamicina; spiramicina.

Farmacocinetica

Concentrații serice mari la roxitromicină; difuziune bună tisulară (nu în LCR și ț. nervos); concentrații mari în macrofage și polinucleare; metabolizare hepatică și eliminare biliară; semiviața de eliminare prelungită: priză unică, terapie scurtă.

Efecte adverse

Tulburări digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale; r. alergice, rar hepatită citolitică; acufene și surditate la vârstnici, cu insuficiența renală sau hepatică.

Interacțiuni medicamentoase

Cu ergotamina - risc de ergotism cu necroza extremităților; dischinezii cu bromocriptină; tulburări de comportament cu triazolam; cresc nivelul seric al ciclosporinei; nu se asociază teofilina; sunt contraindicate antihistaminice: tulburări de ritm cardiac.

Spectru: îngust, inactiv pe enterobacterii.

• **g. uzual S:** stafilococ meti-S, streptococ A, B, C, G, F, nongrupabil, R. equi, B. pertussis, C. jejuni, H. pylori, C. diphteriae, M. pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Coxiella, Treponema pallidum, B. Burgdorferi, Leptospira, Actinomyces, Porphyromonas;

• **g. moderat S:** N. gonorrhoeae, U. urealyticum, Vibrio, H. influenzae;

• **g. inconstant S:** pneumococ peni-S, I sau R, E. faecalis, faecium, C. perfringens, Peptostreptococcus;

• **g. R.** stafilococ meti-R, B. fragilis, Fusobacterium, enterobacterii, Pseudomonas, Acinetobacter, M. hominis, Nocardia.

Alte activități anti-infecțioase - Spiramicina - activă pe formele vegetative de T. gondii; claritromicina și azitromicina active pe M. atipice, M. leprae și T. gondii.

Indicații

Angine acute cu streptococ la bolnavi intoleranți la peniciline; i. de căi respiratorii inferioare; pneumonii cu M. pneumoniae, C. psittaci, C. pneumoniae, L. pneumophila; i. cu M. avium și T. gondii (și în SIDA); i. cu H. pylori: claritromicina.

Posologie:

eritromicină:	A și C = 25-50 mg/kg/zi	oral (x3/zi);
---------------	-------------------------	---------------

e lactobionat	A = 2-3 g/zi	IV (x3/zi)
	C = 20-40 mg/kg/zi	
spiramicina	A = 6 MU/zi	oral - IV (x2/zi)
	C = 1.5 MU/10/kg/zi	
midecamicina	A și C = 50 mg/kg/zi	oral (x3/zi)
josamicina	A și C - 30 mg/kg/zi	(oral)
roxitromicina	A = 300 mg/zi	oral (x2/zi)
	C = 5-8 mg/kg/zi	
claritromicina	A = 500 mg-1.5 g/zi	oral (x2/zi)
diritromicina	A = 500 mg/zi	oral (x1/zi)
azitromicina	A - 250-1000 mg/zi	oral (x1/zi)

LINCOSAMIDE

Lincomicina și clindamicina.

Spectru:

• **g. uzual S:** (CMI < sau = 2 mg/l); stafilococ meti-R, streptococ, Erisipelothrix, C. diphteriae, Capnocytophaga, Campylobacter, Gardnerella vaginalis, M. hominis, M. pneumoniae, C. trachomatis, C. perfringens, Actynomices, Propionibacterium, Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium, Veilonella;

• **g. inconstant S:** S. pneumoniae, B. fragilis.

• **g. R.** (CMI > 2 mg/l); stafilococ meti-R, enterococ, Neisseria, C. jeikeium, Listeria, enterobacterii, P. aeruginosa, Acinetobacter, Haemophilus, Pasteurella, Legionella, Nocardia, Ureaplasma, C. difficile, M. catarrhalis; clindamicina - activitate pe T. gondii.

Farmacocinetica

Absorbție digestivă slabă pentru lincomicină și bună pentru clindamicină; bună difuziune tisulară, (os, abces cerebral); concentrație intracelulară ridicată, mai ales în macrofage; metabolizare hepatică; eliminare mixtă biliară și urinară.

Efecte adverse

Tulburări digestive - diaree (20%); colită pseudo-membranoasă - presiune de selecție pe clostridium difficile; r. hepatice rare; tulburări hematologice rare: leucopenie, neutropenie, trombopenie; r. cutanate alergice (mai frecvent în SIDA).

Indicații

I. cu anaerobi (inconstant pe *B. fragilis*); *i. stafilococice* - osteomieliță; *i. cu Actinomyces*; *profilaxia endocarditei bacteriene* la pacienții intoleranți la betalactamine; *toxoplasmoza cerebrală* în SIDA - în asociere cu pirimetamina, la pacienții intoleranți la sulfadiazină; *paludism* cu *Plasmodium falciparum* - uneori în asociație cu chinina.

Posologia:

lincomicina	A - 20-40 mg/kg/zi	oral
	C = 25-50 mg/kg/zi	oral
	A = 10-20 mg/kg/zi	IV/IM (x3/zi)
	C = 10-30 mg/kg/zi	
clindamicina	A = 10-30 mg/kg/zi	oral IM-IV
	C = 10-30 mg/kg/zi	

SINERGISTINE

Preistinamicina și virginamicina - un amestec a 2 compuși: streptogramele A și B, sinergice, cu acțiune **bactericidă**.

Absorbție orală bună, difuziune tisulară bună (nu trec în LCR); excreție biliară.

Efecte adverse

Tulburări digestive - epigastralgii, grețuri, vărsături (reduse de ingestia cu masa); alergii cutanate rare.

Interacțiuni medicamentoase

Cresc nivelul circulant al ciclosporinei - ajustarea posologiei.

Indicații

I. stafilococice - conform antibiogramei; *impetigo* - la pacienți intoleranți la betalactamine; *pneumonii comunitare*; *otite și sinuzite*.

Posologie:

pristinamicina	A și C= 50-75 mg/kg/zi	oral (x3/zi)
virginamicina	aceleași doze	

FENICOLI

Cloramfenicol și tiamfenicol.

Spectru:

- **g. S:** g. aerobi GP - stafilococ meti-S, streptococ, pneumococ;
- g. aerobi GN - meningococ, gonococ, Salmonella, H. influenzae, Shigella, Yersinia;
- g. intracelulari: Chlamydia, Rickettsia, Mycoplasma;
- g. anaerobi GP: Clostridium, Peptococcus;

- g. anaerobi GN: Fusobacterium, Bacteroides.

Farmacocinetica

Absorbție digestivă bună și rapidă (90%); distribuție bună în țesuturi și umori, **în LCR** (30-50%) și **parenchimul cerebral**; inactivare hepatică prin glicuronoconjugare, eliminare renală sub formă inactivă pentru cloramfenicol; tiamfenicolul nu este inactivat hepatic, se elimină renal sub formă activă.

Efecte adverse

Toxicitate hematologică: -cloramfenicol-

- **aplazie medulară tardivă**, imprevizibilă, fără relație cu doza, excepțional mortală, cu mecanism imuno-alergic (1/30.000);

- sindrom cenușiu la nou-născut și prematur

- tiamfenicol și cloramfenicol:

- **aplazie medulară precoce**, pe cele 3 linii, reversibil la oprirea terapiei.

Accidente neurologice: nevrita optică rară.

Contraindicații

La gravide, **copil < 6 ani**; insuficiență renală, medulară.

Precauții

Control al hemoleucogramei cu **reticulocite**: înainte de tratament și apoi de **1-2 ori/săptămână**; durata maximă 3 săptămâni; supravegherea funcției hepatice; interferența medicamentoasă - prin inhibiția anumitor metabolisme - creșterea nivelului seric pentru sulfamide hipoglicemiante, anti-vitamine K, hidantoine.

Indicații

Abcese cerebrale, empieme subdurale (100 mg/kg/zi) în asociere cu C3G; *meningite cu H. influenzae*, la **copii alergici la betalactamine**; *febră butonoasă mediteraneană, febra Q și tifosul exantematic* la copil, de a doua intenție (50 mg/kg/zi); *febra tifoidă* - **de a doua intenție**.

Posologie

Cloramfenicol	A = 2-3 g/zi	
	C = 25-50 mg/kg/zi	oral (x4/zi)
Tiamfenicol	A = 1.5-3 g/zi	IM, IV oral (x3/zi)
	C = 30-100 mg /kg/zi	

RIFAMICINE

Rifamicina SV, rifampicina, rifabutin; bactericide, care blochează inițierea transcripției ADN bacterian, fixându-ae pe subunitatea B a ARN polimerazei.

Rifampicina

Spectru:- foarte activă asupra:

- g. GP: stafilococ auriu, S. epidermidis, S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae.

- BGN: N. meningitidis, H. influenzae;

- **g. cu multiplicare intracelulară:** micobacterii: complex tuberculos, M. leprae; Legionella, Brucella.

Farmacocinetica - absorbție digestivă bună; distribuție tisulară bună: os, LCR, pulmoni, ficat, rinichi, țesuturi moi; penetrație bună intracelulară; metabolizare hepatică, excretată în bilă (80%) ca produs activ; excreție urinară (6-30%).

Efecte adverse

- **accidente hepatice:**

- 3 factori de risc: hepatopatie preexistentă; etilism; **asocierea cu medicamente hepatotoxice: izoniazida.**

Rifampicina favorizează degradarea izoniazidei într-un metabolit acetilat, care este hepatotoxic;

- accidente de **hipersensibilizare:** febră mialgii, insuficiența renală acută (nefropatie interstițială) anemie hemolitică, eozinofilie, trombopenie (mecanism auto-imun); tulburări digestive: gastralgii, grețuri; r. cutanate: prurit, erupție.

Contraindicații

Hipersensibilitate la rifampicină; gravide, nou-născut, porfirie insuficiență hepatică, obstrucție biliară totală.

Interferențe medicamentoase

Inductor puternic de enzime microsomiale hepatice; rezultă scăderea semivieții medicamentelor cu metabolism hepatic: estroprogestative, antivitamină K, betablocante, digitalice, corticoizi, antidiabetice orale, hidrochinidina, ciclosporină, ketoconazol, dapsonă, tiroxină; utilizarea concomitentă de ritonavir - interzisă; posologie redusă la jumătate, cu indinavir.

Indicații

Monoterapia conduce la emergența tulpinilor rezistente - **asociere; i. cu micobacterii: tuberculoză** - în asociere HIN + PZA + EMB, *lepră* - în asociere cu dapsona și clofazimina; *i. stafilococice: endocardita cu S. epidermidis meti-R*, pe proteză valvulară, cu un glicopeptid și un aminoglicozid; *septicopioemie cu S. aureus* - în asociere; osteită, osteo-artrită, spondilodiscită - cu fluorochinolone sau pristinamicină; *bruceloză* - cu doxiciclină; *legioneloză* - cu un macrolid sau o fluorochinolonă; *profilaxia meningitei meningococice* - monoterapie.

Rifabutin

Ațiune bună asupra M. avium intracelulare, M. xenopi și M. Kansasii.

Indicații

I. cu micobacterii atipice - 300 mg/zi cu claritromicină și etambutol; *profilaxia i. cu M. avium* la infectați cu VIH (HIV), care au TCD4 < 50 limfocite/mm³; interacțiune cu antiproteaze.

Posologie:

Rifamicina SV	A (x2-3/zi) -local	
Rifampicină - Rifadin	A și C = 10-30 mg/kg/zi	oral/IV

- Rimactan	la fel	oral (x1/zi)
Rifabutin	A = 300 mg/zi	oral

CHINOLONE (Q)

Spectru: chimolone de generația I (urinare) (Q1G).

- **g. uzual S:** E. coli, P. vulgaris, K.oxytoca;
- **g. inconstant S:** P. mirabilis, K. pneumoniae, P. rettgeri;
- **g. R:** Enterococcus, Pseudomonas, Acinetobacter.

Fluorochinolone - de generația a - II-a (Q2G)

- **g. uzual S:** E. coli, K. oxytoca, P. vulgaris, M. Morgani, Salmonella, Shigella, Yersinia, H. influenzae, M. catarrhalis, Neisseria, B. pertussis, Campylobacter, Vibrio, Pasteurella, Staphylococcus meti-S, M. hominis, Legionella;
- **g. moderat S:** M. pneumoniae;
- **g. inconstant S:** E. cloacae, C. freundii, K. pneumoniae, P. mirabilis, Providencia, Serratia, P. aeruginosa;
- **g. R:** Stafilococ meti-R, S. pneumoniae, enterococi, L. monocytogenes, Nocardia, U. urealiticum, anaerobi, micobacterii.

Mecanism de acțiune, rezistență

Inhibiția rapidă a ADN bacterian, a ADN - topoizomerazelor (**gyraze**) cu rol în spiralarea cromosomului ADN bacterian. Împiedicarea suprspirării duce la moartea bacteriei.

• bactericide

• rezistență dobândită prin mutație cromosomică, prin afectarea ADN gyrazei și/sau prin scăderea permeabilității legate de o modificare a porinelor.

Farmacocinetica

Biodisponibilitate redusă pentru chinolonele urinare; fluorochinolonele au o biodisponibilitate excelentă pe cale orală; foarte bună difuziune serică, tisulară și penetrație intracelulară; majoritatea se elimină în urină neschimbate.

Indicații

- chinolone urinare; *i. urinare joase - cistita acută*;
- **fluorochinolone sistemice:** *i. urinare* neparenchimotoase, parenchimotoase: *i. genitale:* prostatita (elecție); salpingita, pelvipertonita; B.T.S. (+ augmentin), uretrita gonococică; șancru moale; **i. gastro-intestinale:** febră tifoidă 5-10 zile - ofloxacină sau ciprofloxacina; diaree acută bacteriană cu g. invaziv; *i. ORL:* sinuzită cronică (+augmentin), otită externă malignă cu Pseudomonas, otită cronică (ciprofloxacina); sinuzita cu pneumococ peni-R; sparfloxacina; *i. respiratorii joase:* pneumonie gravă (+ betalactamină); p. nosocomială; suprainfecție la B.P.C.O.; mucoviscidoză; legioneloză; *i. osteo-articulare:* stafilococ sensibil, enterobacterii; pseudomonas - ciprofloxacina; *i. oculare superficiale;* **în asociere:** bacteriemii, *i. la granulopenici, meningite purulente secundare (+C3G).*

Efecte adverse

Tulburări digestive, convulsii, mioclonii, t. neurosenzoriale; artralгии, mialгии; tendinopatie (pefloxacina) cu riscul rupturii tendonului lui Achile, la vârstnici, în caz de corticoterapie și terapie prelungită; fotosensibilizare (sparfloxacină); cristalurie; citoliză hepatică.

Contraindicații

La gravide și alăptare, copil în perioada de creștere, hipersensibilizare, deficit în G6PD, asocierea enoxacină + teofilină.

Precauții - ajustarea dozei:

Insuficiență hepatică și renală, la vârstnici; interacțiuni medicamentoase cu: antiacide - scad absorbția digestivă (2 ore interval); teofilină, ciclosporină, digitalice, acid nalidixic și melfalan - risc de enterocolită hemoragică mortală.

Posologie:

Q. urinare (Q1G)		
acid nalidixic (negram)	A și C = 30 mg/kg/zi	oral (x2/zi)
acid oxolinic	A = 25 mg/kg/zi	oral (x2/zi)
acid pipemidic	A = 800 mg/zi	oral
flumechina	A = 1200 mg/zi	oral (x3/zi)
norfloxacina	A = 800 mg/zi	oral (x2/zi)
enoxacina	A = 400-800 mg/zi	oral (x2/zi)
Q sistemice (Q2G)		
pefloxacina	A = 800 mg/zi	oral și IV (x2/zi)
ofloxacina	A = 400 mg/zi	oral și IV (x2/zi)
ciprofloxacina	A = 1-1.5 g/zi 400 1200 mg/zi	oral (x2/zi) IV(x2-3/zi)
sparfloxacina	A = 200 mg/zi	oral (x1/zi)
colir în oftalmologie:		
ofloxacină, norfloxacină:		2-4 picături (x4/zi)

POLIPEPTIDE

Aționează pe membrana externă a BGN.

Spectru: enterobacterii, **foarte toxice.**

Farmacocinetica

Polimixina B - **topic:** colir, picături auriculare, ovule, a. cutanate; **polimixina E** (colistina), nerezorbabilă digestiv și local, parenteral - difuziune slabă, eliminată renal sub formă activă.

Efecte adverse

Tipic - alergie; **parenteral - nefrotoxicitate**, potențată de aminoglicozide și cefalosporine; colistina în picături auriculare: toxicitate cohleo-vestibulară - containdicată pe timpan deschis.

Indicații - *topic* - polimixina B în conjunctivite bacteriene, otite externe; *oral* colistina (colimicina): decontaminarea tubului digestiv (eficacitate discutabilă), A = 100.000-250.000u/kg/zi - oral la 6-8 h; *parenteral* - polimixina E - colistina (colimicina) indicație excepțională pe antibiogramă - în i. severe cu BGN multirezistenți: Acinetobacter; *aerosoli* -i. respiratorii cu piocianic (mucoviscidoză).

MUPIROCINA

Antibiotic nou - reprezentant unic al clasei de antibiotice; Bactroban - pomadă 2%.

Mod de acțiune: inhibă **izoleucil-ARN sintetaza**, care permite sinteza ARN de transfer.

Spectru:

Coci GP-S. aureus, S. epidermidis și S. Haemolyticus meti-R sau multirezistenți; expune la urgență t. de s. aureus; absorbție transcutanată slabă, cu efect maximal local; toleranța excelentă (senzație de arsură).

Indicații - exclusiv: eradicarea portajului nazal de S. aureus.

Utilizare: nazală, perineală, axilară, pe mâini și plăgi operatorii.

GLICOPEPTIDE

Spectru: gGP, nu dau rezistență încrucișată cu alte antibiotice.

Mod de acțiune:

Inhibiția sintezei peretelui bacterian, blocând formarea de peptidoglican. **Bactericide lente**, dependente de timp; nerezorbabile oral, **parenterale; antistafilococice majore** (g. multirezistenți); **vancomicina și teicoplanina**; foarte costisitoare.

Spectru:

- **g. uzual S** (CMI < sau = 4 mg/l) - stafilococ auriu, s. coagulazo-negativ (SCN) pentru vancomicină și s. meti-R, enterococ, pneumococ și peni-R, corinebacterii, C. difficile, Listeria, R. equi, Peptostreptococcus;

- **g. inconstant S:** SCN pentru teicoplanină;

- **g. R** (CMI > 16 mg/l) - N. asteroides, Leuconostoc, Erysipelothrix, lactobacili, micobacterii, BGN, Rickettsii, Bartonella, Mycoplasma, Chlamydia, Treponema, Leptospira.

Rezistența dobândită - rară:

SCN și enterococ (de viitor); stafilococ - SCN meti-R a dobândit rezistență la teicoplanină, dar este sensibil la vancomicină; enterococ -R la vancomicină: t. de E. faecium, E. faecalis, E. gallinarum și E. avium ± sensibilitate la teicoplanină.

Farmacocinetica

Nerezorabile oral; difuziune tisulară bună, variabilă prin meningele inflamate; eliminare renală nemetabolizate; semiviată de eliminare este prelungită în insuficiența renală (adaptarea dozei).

Efecte adverse

Intoleranța locală - IM - necroză la vancomicină; flebite; r. de **hipersensibilizare: "Red man Syndrom"** sindrom anafilactic, la vancomicină după perfuzie rapidă: erupție la față, gât și torace superior, prurit și dureri musculare. Eliberarea de histamină din mastocite și bazofile; febră, urticarie, erupție maculoasă, grețuri și vărsături; eozinofilie, și neutropenie reversibile; creșteri de transaminaze și fosfataze alcaline; **toxicitate renală și auditivă** - prevenire cu hidratare suficientă; dozaje serice repetate: concentrații serice la vârf - vancomicina între 30-45 μg/ml și teicoplanina între 40-50 μg/ml, ambele cu nivel rezidual de 10-15 μg/l.

Indicații

Tratament curativ parenteral • *i. severe cu stafilococ meti-R*: bacteriemii (elecție) - teicoplanina 6 mg/kg (CMI în mediu lichid); • endocardite: (elecție): vancomicina 30 mg/kg/zi, teicoplanina 12 mg/kg/zi nivel seric rezidual 20-30 μg/l, antibiograma și asocierea altor antistafilococice în caz de **endocardită pe proteză**; peritonite, mediastinite: i. osteo-articular, E. meningite, ventriculite **pe valvă de derivație**; infecții pe cateter sau implanturi; *i. cu stafilococ meti-S*; pacienți intoleranți la betalactamine; *i. cu streptococ, enterococ și pneumococ*; meningite cu *pneumococ peni-R*, asociere de C3G (cefotaxima sau ceftriaxona) cu vancomicina în doză de 40-60 mg/kg/zi; *tratament empiric în i. la neutropenici*, vancomicina.

Tratament curativ oral • colita pseudomembranoasă cu *c. difficile*; • *enterocolite stafilococic*: A = 500 mg (x4/zi) - 10 zile, C = 40 mg/kg/zi (25-30 mg/kg/zi) (x3-4 prize), fără a depăși 2 g/zi.

Tratament preventiv • profilaxia **endocarditei bacteriene** la bolnavi intoleranți la betalactamine • profilaxia cu antibiotice **chirurgicală**: cardiacă, vasculară, sau ortopedică, prevalența înaltă a.i. cu stafilococ meti-R) • decontaminarea digestivă (cu prudență-presiune selectivă).

Posologie

1. Vancomicina: A - 1 g la 12 ore (25-50 mg/kg/zi) • meningite severe - 40-60 mg/kg/zi în 4 perfuzii de **minimum o oră** sau PEVC • copil peste 1 lună vârstă: 40 mg/kg/zi în 4 perfuzii/zi (25-30 mg/kg/zi) • insuficiență renală - dozaje serice cu ajustarea dozei;

2. Teicoplanina: • A = IM și IV • injecție lentă 1 minut • perfuzie de 30 minute • i. de gravitate medie: 400 mg (în prima zi), apoi 200 mg/zi - I.M./I.V o injecție /zi • i. severe - doza de atac 6 mg/kg IV la fiecare 12 ore (1-4 zile), urmată de doza de întreținere: 400 mg/zi IM sau IV (6 mg/kg/zi) • **sugar și copil (exclus nou-născut)**; doza de atac 10 mg/kg, la fiecare 12 ore (primele 3 injecții) urmate de 10 mg/kg/zi într-o injecție IV sau IM • în insuficiența renală - monitorizare cu dozaje serice.

SULFAMIDE

CLOTRIMOXAZOL (CTX)

Sulfamidele clasice sunt bacteriostatice prin inhibiția sintezei microbiene a acidului folic; utilizare redusă din cauza efectelor adverse și a rezistenței bacteriene: sulfasalazina în b. CROHN și colita ulceroasă.

- CTX: **trimetoprim** asociat cu **sulfametoxazol** (TMP-SMX);

- alte asocieri: • TMP + sulfadiazina (cotrimazim) • TMP + sulfamoxol (cotrimafol); TMP este un **inhibitor al dehidrofolat-reductazei**, ceea ce permite potențializarea activității sulfamidelor prin **inhibiția secvențială a sintezei acidului folic**.

Spectru

• **g. uzual S:** s. aureus, și meti-R, streptococ A, C, G, Listeria, P. mirabilis, Salmonella, Shigella, S. maltophilia, Alcalinogenes sp, Haemophilus sp, Nocardia;

• **g. inconstant S:** streptococi non grupabili, SCN, S. pneumoniae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, E. coli, Klebsiella, Enterobacter sp, P. vulgaris, M. morgani, Providencia sp, Serratia sp, Citrobacter sp, V. cholerae;

• **g. R:** enterococi, Pseudomonas sp, Acinetobacter sp, Campylobacter, Brucella, anaerobi, Mycobacterii, Legionella, Chlamydiae, Mycoplasma, spirochete;

• **antiparazitar:** T. gondii; P. carinii.

Farmacocinetica

Asocierea în raport 1/20 are sinergie maximală; distribuție tisulară bună, biotransformare hepatică: 30% trimetoprim - glucorono-conjugare, 60% sulfamide - acetilare.

Efecte adverse

Ale sulfamidelor: gastro-intestinale, r. alergice cutanate, anemie macrocitară.

Indicații

De primă intenție: i. urinare cu g. S: cistită acută (monodoză 2 cp); i. urinare recidivante (7-10 zile); șancru moale; de a doua intenție prostatite acute - 6 săptămâni; suprainfecția BPCO - 10 zile; gastroenterite cu G. invazivi: salmonella, shigella; meningita cu Listeria asociat cu amoxicilina; indicații specifice : terapia de atac a i. cu P. carinii, TMP 15mg/kg/zi + SMX 75 mg/kg/zi - IV; alternativă: TMP 20 mg/kg/zi + dapsonă 100 mg/zi - oral; durata 3 săptămâni; prevenirea primară a pneumocistozei (PCP) și toxoplasmozei și secundară a PCP în cursul i. cu VIH (HIV) - 1 cp. TMP-SMX/zi; nocardioza.

Posologie

A = 16-320 mg TMP/zi - 2-4 cp/zi	oral (x2/zi)
cp-80 mg TMP/400 mg SMX	IM-IV-2-4fiole/zi (x2/zi)
C = 6 mg TMP/kg/zi	
(cp 20 mg TMP/100 mgSMX) doză maximă 20 mg /TMP/kg/zi	

NITROFURANI

Antibiotice minore; **bacteriostatice** cu acțiune pe enterobacterii comunitare: salmonella, shigella; utilizare intestinală, puțin absorbit.

B.D.A; Furazolidon A = 400 mg/zi; C = 7-10 mg/kg/zi; durata 6 zile; utilizare urinară, bine absorbiți și eliminați rapid în urină: nitrofurantoin: A = 1600 mg/zi oral (x3/zi), C = 200-800 mg/zi, durata maximă - 2 săptămâni ; i. urinare joase.

IMIDAZOLI

Sunt 5 nitroimidazoli/antibiotice care produc inhibiția sintezei acizilor nucleici, au o difuziune tisulară bună și sunt active pe majoritatea bacteriilor anaerobe și pe anumite protozoare.

Spectru:

• **g. uzual S:** Peptostreptococcus, C. perfringens, C. difficile, Clostridium sp, B. fragilis, Bacteroides sp, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella;

• **g inconstant S:** Bifidobacterium, M. Eubacterium;

• **g R.:** Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus,;

• **antiparazitar:** E. histolytica, T. vaginalis, G. intestinalis.

Farmacocinetica

Activi **oral**; calea **IV**: i. grave (metronidazol, ornidazol), profilaxie chirurgicală; difuziune tisulară bună și în abcese; metabolism hepatic, eliminare urinară.

Efecte adverse

Tulburări digestive minore; efect antabuz (10%); hipersensibilizare; potențializarea antivitaminelor K; tulburări neurologice la supradozare; spațializarea dozelor în insuficiența renală sau hepatică.

Contraindicații

Primul trimestru al sarcinii; alăptare; hipersensibilizare.

Indicații

T. curativ • i. cu anaerobi - metronidazol sau ornidazol oral sau în PEV • colită pseudomembranoasă - metronidazol oral 10 zile.

T. preventiv • i. cu anaerobi - intervenții chirurgicale digestive joase, proctologice și biopsii de prostată transrectale • amibiază intestinală - metronidazol 5 zile, secnidazol sau ornidazol, sau t. "minut" cu o priză unică orală de tinidazol • giardiază: t. "minut" o doză de trinidazol oral • amibiază hepatică: t. clasic cu metronidazol 10 zile sau cu tinidazol oral - 3 zile • vaginită bacteriană: metronidazol oral 7 zile • trichomonază - o priză unică de tinidazol sau nimorazol oral asociată cu 10 zile, - ovule ginecologice de metronidazol.

Posologie:

metronidazol	A = 1.5-2 g/zi	oral la 8 ore
vaginal	500 mg/24 ore	
	C = 30 mg/kg/zi	

tinidazol	A = 1.5-2 g/zi	oral la 24 ore
	C = 50-70 mg/kg/zi	
ornidazol	A = 1-1.5/zi	oral la 24 ore
		IV la 12-24 ore
	C = 30 mg/kg/zi	
secnidazol	A = 1.5-2 g/zi	oral la 24 ore
	C = 30 mg/kg/zi	
nimorazol	A = 2 g/24 ore oral	

ANTITUBERCULOASE

Scheme terapeutice:

1. de primă linie

4 molecule: • rifampicina (RIF) • izoniazida (HIN) • pirazinamida (PZA) • etambutol (EMB).

Rifampicina (RIF): 10 mg/kg/zi - priză unică à jeun;

Isoniazida (HIN): 4-5 mg/kg/zi;

Pirazinamida (PZA) A = 30 mg/kg/zi (max. 2 g/zi), C = 20 mg/kg/zi;

Etambutol (EMB): 15-20 mg/kg/zi;

Tratament activ pe bacili extra și intracelulari; permite sterilizarea completă a leziunilor tuberculoase; împiedică selecționarea mutantelor naturale rezistente; o priză unică/zi - 20 ore pentru multiplicarea BK.

2. de a doua linie

Aminoglicozide: streptomina, amikacina;

- faza de atac a tuberculozei grave t. parenteral sau tuberculoză multirezistentă.

Streptomina A = 0.5-1 g/zi IM sau perfuzie IV; sugar - 50 mg/kg/zi C = 25-50 mg/kg/zi - câteva săptămâni;

Amikacina A = 10 mg/kg/zi - IM sau IV în perfuzie .

Etionamida, cicloserina, capreomicina - foarte rău tolerate; utilizare unică în tuberculoza multirezistentă;

Fluorochinolonele - ofloxacină A = 800 mg/zi (atac); 400-600 mg/zi (întreținere);

Sparfloxacină - rezervată pentru tuberculoza multirezistentă;

Rifabutin, clofazimină, tiocetazonă - cu utilizare redusă.

Conduita tratamentului

Terapia specifică va lua în considerație **rezistența primară** (anumite tulpini de BK la HIN sau STR), ca și **rezistența secundară** care apare prin selecția unei mutante rezistente, cu un tratament condus defectuos.

Recomandări internaționale:

- asociere de cel puțin 3 antituberculoase de prima linie - 2 luni, apoi 2 tuberculicide de prima linie 4 luni;

HIN - RIF - PZA - 2 luni

HIN - RIF 4 luni

- la recădere sau rezistență primară - EMB se adauga la terapia de atac;

- terapie **6 luni** la TBC pulmonară și **9 luni** - T. extrapulmonară sau la imunodeprimați, iar la T. osoasă sau meningiană durata se prelungeste la **12 luni**;

- etambutolul nu se utilizează la copil.

PROFILAXIA CU ANTIBIOTICE

- indicații limitate

- riscuri: - selectarea de mutante rezistente prin presiune selectivă;

- sensibilizare la A

- ineficiență

Utilizare

Pentru un singur germen, sensibil; A cu spectru limitat; cu durata scurtă (excepție RAA, tuberculoză, malarie); individualizată, în chirurgia septică.

Contraindicată în viroze respiratorii; protecția în cortico terapia de scurtă durată și de întreținere; chirurgia aseptică; (**Tabel 1.29, 1.30, 1.31, 1.32, 1.33**).

TABEL 1.29 Indicațiile profilaxiei cu antibiotice în infecții specifice transmisibile (chimioprofilaxia specifică (M. Angelescu, 1998)		
Boala care trebuie prevenită	Antibiotice Schema folosită	Observații
Scarlatina și angina cu streptococ beta-hemolitic grup A	Penicilina V: 400000 u la fiecare 8 ore, timp de 5 zile, sau Benzatinpenicilina (Moldamin): la copil, 600000 u, la adolescent 1200000 u	La contacti Protecție foarte bună Profilaxia nu se practică la adulti cu exudat faringian negativ
Difteria	Eritromicină propionil: 0,03g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Macrolide noi	La contacti (copii) nevaccinați, Schick-pozitivi; La adulți, depistați ca purtători recenți Protecție bună (uneori)
Meningococemia și meningita meningococică	Penicilina V: 400000 u la fiecare 8 ore, timp de 5 zile, sau Rifampicină+minociclină (meningococi rezistenți)	La contacti (copii); la adulți, depistați purtători Protecție sigură
Tusea convulsivă	Eritromicină propionil: 0,03g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Macrolode noi	La contacti (copii) nevaccinați, Protecție bună (uneori)
Febra tifoidă	Cloramfenicol: 0,05g/kilocorp/zi, timp de 7 zile, sau Cotrimoxazol IV cp/zi*	Indicații foarte limitate, în infecții de laborator sau contaminare hidrică certă Protecție slabă
Holera	Tetracilină: 0,05g/kilocorp/zi, timp de 4 zile	În caz de contact intim, în mediu epidemic

Pesta (ciuma)	Streptomicină 1g/zi+tetraciclină 2g/zi, timp de 5 zile	La contacti, în infecții de laborator
Morva	Sulfadiazină 4g/zi, sau Cotrimoxazol IV cp/zi timp de 5 zile	Idem
Tetanosul	Penicilina G sau V, timp de 7 zile (1600000 u/zi)+ATPA (0,5ml; i.m.). În stări de șoc posttraumatice: penicilina G+ATPA+ser antitetanic (10000 u.)	Rezervată plăgilor tetanigene, nerezolvate chirurgical, la nevaccinați; Protecție bună; La vaccinați, când asanarea chirurgicală este bună, rapel ATPA fără antibiotice
Blenoragia	Eritromicină; 2g/zi, timp de 3 zile, sau Tetraciclină sau Ampicilină sau Cefuroximă sau Ceftriaxonă	La contacti, în primele 24-48 de ore Protecție bună
Sifilisul	În primele 7 zile de la contact: Procainpenicilină (Efitard), 1200000 u/zi, 3 fiole odată, timp de 4 zile; a 5-a zi dibenzatinpenicilină (Moldamin) 1200000 u., i.m.; După 7 zile de la contact: Dibenzatinpenicilină (Moldamin) 1200000 u., 8 injecții i.m. din 3 în 3 zile (timp de 22 zile), sau Penicilina G, 400000 u. la fiecare 6 ore, timp de 12 zile, sau Procainpenicilină (Efitard) 1200000u/zi, într-o singura injecție, timp de 12 zile	Observare prelungită (clinic și serologic), pentru confirmarea acțiunii profilactice; Protecție bună În caz de sensibilizare, Eritromicină sau Macrolide noi
Ornitoza	Tetraciclină; 0,05g/kilocorp/zi, timp de 5 zile	La contactii familiale și în infecții de laborator Protecție bună
Tifosul exantematic	Tetraciclină; 0,05g/kilocorp/zi, timp de 5 zile	În infecții de laborator Protecție bună
Tuberculoza	Izoniazidă: 10mg/kilocorp/zi, 3 luni (variante)	Copii cu risc crescut de îmbolnăvire sau reactivare (în focar, anergie)
Malaria	Clorochină+pirimetamină (scheme variate)	La plecarea și staționarea în zone endemice Rezultate bune

TABEL 1.30 Indicațiile antibioticelor în profilaxia suprainfecțiilor în medicina internă și pediatrie (M. Angelescu, 1998)

Situația în care se previne suprainfecția	Antibiotice Scheme folosite	Observații
Reinfecții streptococice La bolnavii cu R.A.A., cardită sau nefrită poststreptococice	Benzatinpenicilină (Moldamin) săptămânal (săptămâni, luni, ani)	Se practică numai la copii și adolescenți; la adulți, în mod selectiv. Protecție bună

Prevenirea endocarditei bacteriene: a) Str. viridans: amigdalectomii, extractii dentare, intubatie, bronhioscopie etc. b) Enterococ: operații intraabdominale și genitourinare c) Stafilococ: operații pe cord; circulație extracorporală	a) Penicilină G: 1mega u., bolus i.v., 1 oră înainte de intervenție și 8 doze de 1 megau., după, la fiecare 8 ore b) Ampicilină 1g+ gentamicină 160mg, bolus i.v., înainte de operație și apoi încă 5-7 zile după, doze adaptate c) Cefalosporine generația III sau oxiticlină+gentamicină, înainte și după, ca mai sus Alternativă la sensibilizați la penicilină: vancomicină ± gentamicină	Indicație la bolnavii cu risc mare: - valvulopatii reumatismale; - cardiopatii congenitale; - stenoză aortică sau mitrală calcificată; - proteze valvulare; - endocardită în antecedente; - prolaps de valvă mitrală; - șunturi arteriovenoase; - catetere intravasculare Dacă profilaxia este corectă (mai ales "țintită"), rezultatele sunt bune
In viroze respiratorii acute, la bolnavi cu bronhopneumopatie cronică obstructivă sau la sugari și copii mici cu imunodeficiență	Cotrimoxazol timp de 10-14 zile (II compr./zi) sau Doxicilină (Vybramycin), 0,1 g/zi, 10-14 zile, sau Tetracilină, 1,5g/zi, 7 zile sau Ampicilină (oral), 1g/zi, 7 zile	Se previn puseurile acute bronșitice, care duc la decompensare (cord pulmonar cronic) Rezultate deseori bune La copii: doze adaptate, tetraciclinele interzise
În cursul corticoterapiei intensive sau în tratamente cu imunosupresive (situații de excepție)	Penicilină G sau Doxicilină sau Cefalosporină, fiecare în doze uzuale, timp de 1-2-3 săptămâni	Indicații strict selective, la imunodeprimați Pericol de candidoză a mucoaselor Pericol de selectare de germeni rezistenți de spital Tetraciclina, cotrimoxazolul și cloramfenicolul sunt contraindicate
În boli de sânge (leucemii, agranulocitoză, pancitopenie etc.), de obicei, supuse corticoterapiei și/sau citostaticele	Penicilină G sau Doxicilină sau Cefalosporină (doze uzuale), timp de 1-2-3 săptămâni	Obligatori, în caz de angină ulceronecrotică de însoțire În rest, indicații selective, existând aceleași pericole ca mai sus Sunt interzise antibioticele medulotoxice (cloramfenicolul, cotrimoxazolul)
Reducerea hiperamoniaminei în precoma și coma hepatică	Neomicină, 4-6g/zi (oral)+ampicilină 3 g/zi i.m., pe toată durata precomei sau comei hepatice	Indicație utilă, dar cu rezultate greu de apreciat
Prevenirea suprainfecțiilor de spital la bolnavii comatoși supuși manoperelor de terapie intensivă	Oxacilină (3g/zi, i.v.) + gentamicină (160 mg/zi, i.v.) sau Ceftriaxonă	În coma diabetică, uremică, vasculară, prin toxice exogene care necesită hemodializă etc. Rezultate nesigure

Tabel 1.31 Frecvența infecțiilor chirurgicale în funcție de felul septic sau aseptice al procedurii chirurgicale, fără profilaxie cu antibiotice (M. Angelescu, 1998).

	Modalitatea intervenției	Proporția intervențiilor	Proporția infecțiilor postoperatorii	Indicație de profilaxie cu antibiotice
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------------------	--

Aseptică	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar	75%	1-5%	Nu
Aseptică, cu inserție de material protetic sau dispozitive	Fără pătrundere în tractul respirator, gastrointestinal, genitourinar	1-4%	1-5%	Da
Aseptică contaminată	Pătrundere inevitabilă în tractul respirator, gastrointestinal sau genitourinar (apendicectomie, histerectomie)	15%	8-15%	Da
Contaminată	Traumatism recent, ruptură majoră de organe sterile, pierderi mari ale conținutului gastrointestinal, pătrunderea în tractul urinar sau biliar infectat	5%	15-20%	Da
Septică	Plăgi traumatice vechi cu țesut devitalizat, corpi străini, contaminare fecală	5%	30-40%	Tratament antibiotic anticipat

TABEL 1.32 Indicațiile antibioticelor în profilaxia suprainfecțiilor în specialități chirurgicale (M. Angelescu, 1998)		
Situația în care se previne suprainfecția	Antibiotice / Scheme folosite	Observații
Traumatisme craniene cu fractură sau fisură de bază	Penicilină G (doze relativ mari), timp de 5-7 zile sau mai mult, în funcție de menținerea soluției de continuitate juxtameningiene	Se previne meningita pneumococică posttraumatică. Protecția dispare odată cu încetarea antibioticului
Prevenirea endocarditei bacteriene, în chirurgia cardiacă	Penicilină G (doze medii) + gentamicină (160 mg/zi), 1 zi înainte și 3-4 zile după intervenție	Indicații selective Protecție bună
Politraumatisme, plăgi penetrante toracoabdominal, fracturi deschise arsuri întinse	Penicilină G (4000000u/zi) sau ceftriaxonă (3g/zi) + gentamicină (160mg/zi), timp de 3-5-7 zile	Indicații selective, în funcție de caracterul traumatismului Protecție mediocră, esențial fiind o buna rezolvare chirurgicală. Se face profilaxia specifică antitetanică

Intervenții pe focare septice osoase sau otomastoidiene	Oxacilină (4g/zi) + gentamicină (240mg/zi), timp de 5-7 zile	Indicații selective, de la caz la caz
Prevenirea infecțiilor bronhopneumonare, la bolnavi cu intubație traheala sau traheotomizați	Oxacilină (4g/zi) sau ceftriaxonă (3g/zi) + gentamicină (240 mg/zi) ± metronidazol (1,5g/zi) Durata variabilă (cât mai scurtă)	Indicații selective Rezultate mediocre, dacă nu se respectă asepsia (la aspirații) și se neglijează "micile îngrijiri"
Sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv (intervenții pe colon)	Neomicină (4-6g/zi) sau colistină (3 mega u/zi + cloramfenicol (3g/zi) sau metronidazol (2g/zi), 3 zile înainte și 3 zile după operație	Indicație utilă
Prevenirea infecțiilor după cateterizări ale tractului urinar	Cotrimoxazol (oral)+sol.1% de kanamicină (sau sol. Nebacetin, 2 ml), instalații pe sondă, de câteva ori pe zi	Rezultate bune Atenție la scoaterea cateterului (bacteriemii cu șoc endotoxinic, cu bacili gram negativi "de spital")
Intervenții operatorii pe căi urinare infectate (adenom de prostată, malformații, tumori etc.)	Gentamicină (240mg/zi+cotrimoxazol (4 cp/zi), timp de 7 zile Fluorochinolone (norfloxacină, ciprofloxacina de preferat	Rezultate bune În cazul cateterizării uretrale, instalații locale, ca mai sus
Prevenirea infecțiilor, în chiuretaje pentru avort incomplet, precum și a infecțiilor postpartum	Penicilină G sau eritromicina, doze medii, 1-2 zile, înainte și după intervenție. Dacă se constată endometrită septică: Oxacilină+gentamicină+metronidazol sau ceftriaxonă sau cloramfenicol+gentamicina Doze uzuale timp de 3-5-7 zile	Indicații limitate, selective În endometrita aseptică, antibioticele previn septicemia post partum și post abortum

TABEL 1.33 Profilaxia cu antibiotice în chirurgia stomatologică cervico-facială și ORL (E. PILLY, 1997)

Act chirurgical	Antibiotic	Posologie	Durata
Chirurgie rinologică cu grefon sau cu intervenție repetată	cefazolină	2 g (preoperator	doză unică
Chirurgie cervico-facială sau intervenție buco-faringiană	cefazolina	2 g (preoperator)	24-48 h
	peniciline grup A + inhibitori de betalactamaze	apoi 1 g/8h 2 g (preoperator) apoi 1 g/8h	24-48 h
	clindamicina *	600 mg/12 h	24-48 h
	+ gentamicina	1.5 mg/kg/8 h	24-48 h
Alte intervenții chirurgicale	fără profilaxie cu antibiotice		

ORL - urechea medie			
chirurgie alveolară			
chirurgia glandelor salivare			
cervicotomie			
curetaj ganglionar			
chirurgia velopalatină			
amigdalectomia			
*alergici la betalactamine sau suspiciune de colonizare cu stafilococ meti-R			

1.7.1.2. ANTIVIRALE

Antiviralele disponibile sunt limitate, în pofida cercetărilor intensive din ultimii 10 ani. Agenții inhibitori ai atașării celulare virale, decapsidării și asamblajului s-ar constitui în antivirale ideale. Prezintă riscul interferenței cu metabolismele celulare și al toxicității celulare; active pe virusuri în faza replicativă; **virostatice** nu virulidice; riscul interferenței cu răspunsul imun al gazdei și al emergenței t. rezistente; asocieri de antivirale pentru limitarea rezistenței.

ANTIHERPESVIRIDAE

1. Aciclovir (zovirax) (ACV) - acicloguanozina.

Spectru:

VHS1 și 2, VVZ, VEB, CMV; disponibilitate slabă, eliminare renală.

Mecanism de acțiune

După penetrația intracelulară ACV se transformă în monofosfat (ACV-MP) prin timidin - Kinaza virală, apoi prin enzime celulare în ACV-DP și ACV-TP - forma activă; **este activ numai în celule infectate**; ACV-TP inhibă selectiv ADN-polimeraza virală, se incorporează în ADN-ul viral și îi blochează replicarea.

Indicații și posologie - eficace în i. VHS; în **forme severe** - **calea IV**- encefalita herpetică, primoinfecția severă; profilaxia la imunodeprimați și cei cu 6 recurențe /an; varicela și zona zoster la imunodeprimați - **calea IV**, varicela cu complicații viscerale la adult;

- encefalita herpetică:

A = 10-15 mg/kg/8h - IV -15-21 zile

C = 500 mg/m²/8h

- herpes neonatal

10 mg/kg/8 h - IV 10-14 zile

- herpes genital

A = 200 mg x 5 oral - 10 zile

- herpes cutaneo-mucos

A = 200-400 mg x 5 oral - 10 zile, 5 mg/kg/8h - IV

- varicela

A = imunodeprimat 10-15 mg/kg/8h - IV - 7-10 zile

C = imunodeprimat 250- mg/m²/8h - IV - 7-10 zile

Zona:

Imunocompetent 800 mg x 5 - oral - 7 zile;

Imunodeprimat 10-15 mg/kg/8h - IV - 7-10 zile

Efecte adverse

Flebită, creșteri ale ureei și creatininei, grețuri, vărsături, rash; adaptarea dozei la insuficiența renală.

2. Valaciclovir zona - indicații speciale și herpes genital A = 1000 MG x 3/zi oral - 7 zile

3. Famciclovir zona și herpes genital A = 250 mg x3/zi - oral - 5 zile imunodeprimat - 500 mg x2/zi x 3/zi - oral 7 zile

ANTI-CMV GANCICLOVIR - FOSCARNET

Ganciclovir

- analog aciclic de nucleozid, forma activă este trifosfat;
- indicat la imunodeprimați - în special cei cu infecție cu VIH (HIV);
- **retinită cu CMV** 5 mg/kg la 12 h - 14-21 zile IV - exclusiv;
- i. intravitroase - 400 μg x 2/săptămână

Foscarnet

- fosfonoformat analog de pirofosfat;
- i. cu CMV în SIDA;
- retinita cu CMV - 100 mg/kg/12 h - exclusiv; în perfuzie - 1h - 2-3 săptămâni;
- i. cu VHS rezistent la aciclovir la imunodeprimați: 80 mg/kg/zi 2 perfuzii de 1h -2-3 săptămâni;
- contraindicat în insuficiența renală;
- cidofovir în studiu.

ANTIRETROVIRALE

Virostatice utilizate în infecția cu VIH (HIV) și SIDA (vezi și infecția cu VIH).

A. Analogi nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei

1. AZT - azidotimidina, zidovudina; activ contra VIH1, acționează pe limfocitele infectate activate; trifosfatat de enzimele celulare; incorporat în ADN celular, îi blochează elongarea prin competiție cu timidina 5' - trifosfat;

- oral 100 mg-250mg(x2-3/zi) - 6 luni; IV - 200mg/20 ml

- asociat cu ddI sau ddC la pacienți seropozitivi asimptomatici cu CD₄: 200-500/mm³;

prevenirea transmiterii materno-fetale din luna a VI-a de sarcină; IV la naștere și oral 1 lună, la nou-născut; doze forte de 1000 mg/zi în infecția cu VIH cu trombopenie, demență.

- 2. ddI:** didanozina, acționează asupra limfocitelor în repaus; asociată cu AZT;
- oral: A = 125 mg (x2/zi) - 250 mg (x2/zi), C = 150 mg/m²
- 3. ddC:** zalcitabina, activă pe VIH1, VIH1, VIH2, tulpini rezistente la AZT
A = 0.375 mg-0.750 mg (x3/zi) oral C = 0.12-0.16 mg/zi asociată cu AZT
- 4. d4T:** stavudina, asociere cu ddI
- 5. 3TC (Epivir), lamivudina, în asociere, A = 150 mg (x2/zi), C - 8 mg/kg/zi (x2/zi)**

B. Inhibitori non nucleozidici ai reverstranscriptazei

Nevirapina sinergică în asociere cu analogi nucleozidici A = 200 mg (x2/zi)

Delavirdina

c. Inhibitori de proteaze -în monoterapie duc la apariția de mutante rezistente.

Saquinavir (Invirase) oral 1800 mg/zi (x3/zi)

Ritonavir (Norvir) oral 1200 mg/zi (x2/zi)

Indinavir (Crixivan) oral 2400 mg/zi (x3/zi)

Nelfinavir (Viracept) oral 2250 mg/zi (x3/zi)

INTERFERON

Interferonii recombinanți sunt proteine sintetizate de bacterii sau de levuri, cu activitate antivirală, anti-celulară și imuno-modulatoare asemănătoare cu a interfeonilor naturali, care au natură glicoproteică și sunt produși de celule, ca răspuns la acțiunea unor inductori, precum virusurile.

Interferon alpha (IFN - α) sau leucocitar - inhibă in vitro replicarea virusurilor ARN și ADN; după fixarea pe receptorii specifici de membrană, IFN- α induce un semnal trans-membranar și duce la sinteza proteinelor antivirale; posedă proprietăți antivirale, o acțiune imunomodulatorie și o activitate antitumorală puternică.

Indicații - • hepatita cronică activă cu VHB - cu markeri de replicare - 2.5-5 MU/m² -s.c. x3/săptămână, 4-6 luni • hepatita cronică activă cu VHC - 3 MU s.c. x3/săptămână, 12 luni • infecția cu Papillomavirus • sarcomul Kaposi în SIDA.

RIBAVIRINA

Analog nucleozidic al guanozinei; infecții severe cu VSR -aerosoli - febre virale hemoragice (febra de Lassa) 4-6 g/zi; aerosoli 0.8-1.8 mg/kg/oră 12-18 ore, 3-7 zile.

VIDARABINA

Vira A activă pe VHS-1, VHS-2 și VVZ, ca și pe VHB; hepatita cronică activă cu VHB - 10 mg/kg/zi - 5 zile; 5 mg/kg/zi - 23 zile, IM la 12 h 4 săptămâni.

1.7.1.3. ANTIPARAZITARE

1. antihelmintice: trichineloză

- mitezol (tiabendazol) A = 3 cp de 500 mg/zi - 7 zile; C = 25 mg/kg/zi - 7 zile;
- albendazol A - 2 cp de 400 mg x 21 zile. C= 15 mg/kg/zi x 21 zile;

2. antiprotozoare: amibiaza, lambliaza, trichomonaza

- imidazoli - (vezi și imidazoli)

toxoplasmoza - pirimetamina și sulfadiazina în asociere cu acid folinic; spiramicina - t. congenitală 150.000 UI/kg, pirimetamina A = 1-2 cp de 50 mg/zi - 21 zile; C = 1 mg/kg/zi - 21 zile; sulfadiazina A = 4 x 3 cp de 500 mg/zi - 21 zile; C = 100 mg/kg/zi - 21 zile;

pneumocistoza - CTX - parenteral; pentamidina - aerosoli, parenteral; CTX A = 2 x 4 f de 80 mg t. IV perfuzie 21 zile; oral - 2 x 2cp de 800 mg S/zi curativ și Icp 800 mg S/zi profilactic, C = 20 mg T/kg/zi;

pentamidina - curativ A = perfuzie IV sau aerosoli, 4 mg/kg/zi - 14 zile, preventiv aerosoli 300 mg x 1/lună.

1.7.1.4. ANTIFUNGICE

Clase de fungi:

- **levuri** - candida albicans;
 - cryptococcus neoformas;
 - histoplasma capsulatum;
- **dermatofite**:- microsporon;
 - Trichophyton;
 - Epidermophyton;
- **micete**: - Aspergillus;
 - Penicillium;
 - Mucor.

Antifungicele acționează:

1. pe membrana fungică prin inhibiția sterolilor membranei;
2. antimetabolic prin enzime;
3. ca inhibitori ai mitozei

I. antifungice topice: nistatina, amfotericina.

II. A. sistemice: amfotericina B - IV - 1 mg/kg/zi - PEV 4 h; se utilizează în asociere flucitozina 100-200 mg/kg/zi (x 4) IV, fluconazol C = 7-10 mg/kg/zi, A = 50-400 mg/zi IV și oral; itraconazol (oral) 200-400 mg/zi; ketoconazol C = 4-7 mg/kg/zi, A = 200 mg/zi; miconazol - 30 mg/kg/zi - IV.

Toleranța: sensibilizare locală, febră, frison; șoc la amfotericina B; toxice medular, hepatic și renal; tulburări digestive; toxidermie, sindrom Lyell; supravegherea apariției rezistenței secundare **cu antifungigrama.**

1.7.2. TRATAMENT PATOGENIC

Reunește mijloacele terapeutice necesare combaterii efectelor patogene ale agenților infecțioși în organism, ca și corectării dezechilibrelor și insuficiențelor consecutive infecției.

În acest arsenal terapeutic sunt cuprinse: antiinflamatoare, anticonvulsivante, depletive, cardiotonice, ca și soluțiile de reechilibrare hidro-electrolitică, acido-bazică, cuplate cu măsurile terapeutice pentru insuficiența respiratorie, renală, hepatică etc.

Tratamentul patogenic al sindroamelor "amenințătoare pentru viață"

1. Șocul infecțios:

- septic, bacteriemic;
- endotoxinic;
- hemoragic (hemolitic);

a. refacerea masei circulante și umplerea patului vascular: aport masiv de lichide IV rapid (PVC - risc de edem pulmonar acut); sânge total 500-1000 ml; plasma expanders- Dextran 40, Rheomacrodex; glucoză 5%-10%, soluție fiziologică;

b. corticosteroizi IV: hemisuccinat de hidrocortizon 300 mg; doze repetate la 3h până la deșocare; metilprednisolon Urbason în PEV 0.25-1 g/zi; prednisolon (Solu-Decortin) 1-3 g/zi;

c. medicație neurovasoplegică: combaterea vasoconstricției periferice:

• betastimulante - isoprenalina • alfablocante - clorpromazina • contraindicate - alfastimulante, vasoconstrictoare majore - noradrenalina, efedrina;

d. reechilibrarea hidro-electrolitică și acidobazică în SDA (vezi și B.D.I) - (ionograma EAB);

e. oxigenoterapia;

f. sindrom CIVD heparinizarea masivă de scurtă durată - 100 mg la 3 h IV (24-48 h), plasmă proaspătă congelată, fibrinogen.

2. Insuficiența renală acută - anurie cu azotemie (400-800 mg%), hiperkaliemie, acidoză metabolică 3 zile, obligă la hemodializă.

3. Insuficiența respiratorie acută- monitorizare respiratorie.

4. Insuficiența cardiacă - tonicardiace majore și diuretice.

5. Insuficiența hepatică acută: coma hepatică (vezi hepatite acute virale).

6. Edemul cerebral acut - terapie depletivă - PEV cu manitol 20%, glucoză 20%, diuretice de ansă, dexametazona (vezi și encefalite acute).

1.7.3. TRATAMENTE NONINFECȚIOASE ALE INFECȚIILOR

Scopul tratamentelor noninfecțioase este acela de a **facilita acțiunea antibioticelor** la locul infecției, de a **crește capacitățile de apărare** specifice sau nespecifice ale individului, de a scădea sau de a se opune **efectelor nocive** imediate sau secundare ale infecției.

1. T. chirurgical - drenajul chirurgical sau puncția abcesului, a epanșamentului (pleurezie, pericardită, artrită);

- drenajul infecției pe obstacol: angiocolită, retenție de urină;

- extragerea materialului străin infectant: cateter central, proteză valvulară cardiacă, sau vasculară, osteo-articulară.

2. Creșterea capacității de apărare

a. Imunoglobuline (Ig)

Gammaglobulinele reprezintă partea purtătoare de anticorpi a proteinelor serice. Imunoglobulinele extrase din amestecuri diferite de plasmă, de la sute de donatori sunt denumite normale (OMS). Cele obținute din seruri de convalescent sau după imunizare activă (vaccin,

anatoxină) sunt denumite imunoglobuline umane specifice (antitetanice, **antirabice**). **Toleranța locală și generală după injectarea IM este bună.**

Ig de uz IV (IG IV): Gamma-VEININE, Octagam au conținut mare de IgG, spectru larg de acțiune (antiviral, antibacterian, antitoxic), activează sistemul complement, păstrează funcția de opsonizare, nu prezintă riscul transmiterii virusurilor (hepatitice, CMV, VIH), fiind dublu inactivate viral. Octagam are efect mediat al receptorului Fc; efect antiinflamator; neutralizează anticorpii patogeni prin anti-idiotipi; neutralizează superantigenele, asigură controlul celulelor B emergente din măduva spinării și a celulelor T precum și al producției citokinelor monocitice.

• **Ig umane polivalenre IV** sunt propuse ca tratament de substituție în:

- hipogammaglobulinemie sau atingere funcțională a imunității humorale;

- i. bacteriene recidivante la copilul infectat cu VIH (HIV);

- deficite imunitare secundare ale imunității humorale: leucemie limfoidă cronică și mielom cu hipogammaglobulinemie, asociate cu i. recidivante;

- allogrefa de celule sușe hematopietice, în prevenirea complicațiilor infecțioase și a bolii grefonului contra gazdei; în tratamentul pneumopatiilor interstițiale cu CMV în asociere cu gangliovir sau cu foscarnet;

• tratament imunomodulator în:

- purpura trombopenică idiopatică cu sindrom hemoragic, manevre medicale cu risc hemoragic și/sau cu nivel de trombocite < 20.000/mmc;

- boala Kawasaki (1.6-2 g/kg în 2-5 zile) asociate cu aspirină;

• **IM**

- profilaxia rujeolei în 1-5 zile după expunere 0.3 ml/kg o dată;

- sub 3 zile de contagiune - vaccin antirujeolic;

• **Ig specifice**

- profilaxie - tetanos, hepatită cu VHB, rabie, asociate cu vaccinarea;

- rubeolă, oreion, varicelă, herpes zoster;

- Ig anti-VVZ, CMV nu sunt încă disponibile.

b. Seruri imune

Serurile heterologe se obțin prin vaccinuri și anatoxine administrate la animale (cal, iepure, oaie) Administrate la om au dezavantajul de a produce sensibilizarea, urmată de apariția reacțiilor serice, uneori foarte grave. Reducerea acestui dezavantaj se realizează prin purificare și concentrare.

I. Seruri antitoxice: antidifteric, antitetanic, antibotulinic, iar pentru tratamentul mușcăturilor de viperă se utilizează ser antiviperin.

II. Seruri antimicrobiene: antimeningococic polivalent, anticărbunos.

III. Seruri antivirale: antirabic obținut prin imunizarea activă a cailor cu virus rabic fix (tulpina Babeș), cultivat pe creier de iepure.

Nivelul anticorpilor în sânge se menține 6-7 zile, apoi titrul scade treptat și dispăre în a 15-a zi. Apar anticorpi antiser, care generează reacții serice.

Reguli fundamentale ale seroterapiei

1. Urgența administrării - în câteva minute.

2. Administrare IV 1/3, restul de 2/3 IM **în scop curativ.**
3. Fixarea dozei în funcție de vârstă, greutate și forma clinică de boală.
4. Administrare unică.
5. Aplicare în cazul suspiciunii clinice de difterie.
6. Urmată de vaccinare cu anatoxină difterică sau tetanică.
7. Tehnica de administrare va fi respectată pentru prevenirea apariției șocului anafilactic.

Tehnica administrării

Serul heterolog trebuie să aibă o indicație sigură cu evaluarea riscului și înlocuirea sa de câte ori va fi posibil cu IG umane specifice. Administrarea se face după anamneza atentă privind starea de hipersensibilizare, antecedentele alergice și alete administrări anterioare de ser heterolog. Va fi făcută cu trusa de urgență antișoc completă, după un test obligatoriu pentru decelarea sensibilizării la ser: conjunctival sau intradermic. Pentru testul intradermic se administrează 0,1 ml ser diluat 1/100 sau 1/1000 și se citește la 30 de minute. În caz de pozitivare apare un eritem cu diametrul de 5-10 mm ± edem.

Schemele de desensibilizare Besredka introduc treptat serul în organism și se ajustează în raport cu reacția pacientului. Administrarea începe dacă testul intradermic a fost negativ. Desensibilizarea se începe de la diluția utilizată la testul intradermic conform unei scheme din 30 în 30 de minute, crescând treptat concentrația. În caz de accident anafilactic se întrerupe administrarea serului și se instituie tratament de urgență antișoc. După administrarea de ser heterolog bolnavul rămâne în observație 24 ore.

Desensibilizarea prin injecții subcutanate:

Diluții	Cantitate	Interval între injecții
1/100	0.2	30 min.
1/100	0.4	30 min.
1/100	0.6	30 min.
1/10	0.2	30 min.
1/10	0.4	30 min.
1/10	0.6	30 min.
Ser nediluat	0.2	30 min.
Ser nediluat	0.4	30 min.
Ser nediluat	0.6 ml	30 min.
Ser nediluat	1.0 ml	30 min.

Ser nediluat restul cantității IM Total 5 ore

Reacții serice:

- r. generală nespecifică febrilă legată de proteinele străine injectate;
- șocul anafilactic prin idiosincrazie sau sensibilizare anterioară cu tablou extrem de grav și incidența de 11/2 milioane de injecții. Necesită tratament de extremă urgență antișoc și terapie intensivă;
- r. de sensibilizare local-fenomen Arthus;
- r. serică de tip accelerat;
- boala serului- apare la 6-12 zile de la injectarea serului heterolog prin formarea anticorpilor antiser asociat cu erupții variate, adenopatie generalizată, eventual edem glotic, febră 38-40°C, uneori cu evoluție gravă. Necesită tratament antitermic, analgezic, antihistaminic sau corticoterapie 2-3 zile.

c. Interferoni

Interferon α - utilizat în: hepatite cronice B și C, sarcomul Kaposi în infecția cu VIH (HIV); condiloame anogenitale datorate v. papilloma - numeroase și recidivante; are efecte secundare dependente de doză: sindrom pseudogripal, neutropenie, trombopenie, citoliză hepatică și distiroidie.

Interferon gamma - 1 b recombinant - se utilizează asociat cu antibioticoterapie pentru reducerea frecvenței i. grave la pacienții cu granulomatoză cronică familială; în asociere cu un tratament antiparazitar în leishmanioza viscerală refractară, în i. cu *M. avium complex*.

d. Factori de creștere

- stimulanți ai hematopoiezei:
 - **granulocyte colony stimulating "factor"** (G-CSF), care stimulează producția polinuclearelor;
 - permite reducerea riscului și/sau durata unei neutropenii după chimioterapie, scăzând riscul infecției legate de aplazie;
 - **"granulocyte-macrophage colony stimulating factor"** (GM-CSF), care stimulează producția de macrofage și de polinucleare;
 - crește capacitatea fagocitară și bactericidă a macrofagelor;
 - reduce durata unei neutropenii severe, mai ales după chimioterapie și după ganciclovir;
 - în anumite i. fungice severe la imunodeprimați și i. cu g. intracelulari (*M. avium complex*, leishmanioză).

e. Imunostimulente

- multiple, dar nu și-au demonstrat eficacitatea clinică.

f. Antigenoterapia

- nu se mai utilizează : în bruceloza cronică și în pasteurelloza.

TRATAMENT SIMPTOMATIC

3. Tratament antitermic - (antalgic-antipiretic)

- febra poate fi la originea de deshidratării convulsiilor, anorexiei, la extremele de vârstă și cu durată prelungită;

- rehidratarea pentru compensarea transpirației și perspirației (pierdere de 200 ml de apă/m²/24 h pentru 1°C peste 38°C;

- ca antipiretice se dau: **paracetamol - de referință**; acid acetilsalicilic (aspirina), A = 500 mg la fiecare 4-6 h, C = 10 mg/kg/la 8 h- paracetamol, 15 mg/kg la 6h - aspirina.

4. Tratament antiinflamator

- Corticosteroizii

Contraindicații neinfecțioase: ulcer gastroduodenal, psihoze;

Evaluarea **beneficiilor**: reducerea efectelor locale și/sau generale ale infecțiilor, ca și a efectelor lor **nedorite**:

- facilitarea multiplicării microbiene, cu difuzarea infecției, mai ales sub antibioticoterapie necorespunzătoare;

- limitarea difuziunii tisulare pentru anumite antibiotice;

- intoleranța digestivă.

Corticoizii produc:

- un **efect imunodepresor marcat** (i. mediată humoral și celular);

- **facilitarea apariției suprainfecțiilor**, în doze mari sau cu durată lungă;

- în cure scurte, de 5 zile sunt indicați, cu excepția i. cutanate și subcutanate, în care sunt interziși.

Indicațiile corticoterapiei:

• **sinuzita acută la adult** - prednisolon 1 mg/kg/zi, 4-6 zile (nu AINS);

• **laringita acută virală**

- betametazonă sau dexametazonă 4 mg IV/IM, apoi oral 0.3 mg/kg/zi, 4-5 zile;

• **bronșiolită virală cu VSR** - 2 mg/kg/zi;

• **tuse convulsivă - forme severe** - 7 zile, oral;

• **mononucleoză infecțioasă - în insuficiența respiratorie obstructivă** - 1 mg/kg/zi prednison, 2-3 zile, maximum 15 zile, cu doze descrescând;

• **pericardita acută virală** - (aspirină);

• **oreion - orhită** - AINS;

• **meningita cu H. influenzae la copil** - dexametazona 0.6 mg/kg/zi, IV x4/zi în primele 4 zile;

- **febra tifoidă** - forme severe;

- **tuberculoză - pericardita TBC** - 40-80 mg/zi prednison;

- scădere progresivă a dozelor;

- mai multe săptămâni;

• **meningita TBC**

- 60 mg/zi prednison;

- scădere progresivă a dozelor;

- 1-2 săptămâni;

- durata totală; 4-6 săptămâni.

- **sifilis**

- r. Herxheimer;

- neurolues, s. cardiovascular, s. congenital; A = prednison sau prednisolon 10-30 mg/zi - 3 zile înainte și în primele 3 zile de penicilinoterapie.

- **infecția cu VIH (HIV)**

• **pneumocistoza** - 60-80 mg/zi prednisolon p.o., IV, 5 zile, descreștere de doză și durata totală de 3 săptămâni ;

- limfom cerebral 2 mg/kg/zi;

- antipiretic - extrem de parcimonios.

1.7.4. TRATAMENT IGIENO-DIETETIC

Principiile de îngrijire a bolilor infecțioase au în vedere:

- vindecarea fără sechele a pacienților;

- izolarea la domiciliu sau în spital, pentru prevenirea epidemiei;

- profilaxia infecțiilor nosocomiale.

Spitalizarea este rezervată:

- bolilor infecțioase cu izolare strictă;

- cazurilor grave, cu complicații, la extreme de vârstă.

Sunt **obligatorii** tehnicile de asepsie, antisepsie, precum și dezinfecția continuă și terminală.

Izolarea în spital este diferențiată după gradul de contagiozitate al bolii:

a. boli aerogene cu contagiozitate maximă: difterie, gripă, i. meningococice, i. stafilococice, i. streptococice, tuse convulsivă, oreion, rujeolă, varicelă, tuberculoză;

b. boli digestive: dizenterie bacteriană, amebiană, poliomielită, i. cu enterovirusuri, febre tifoide, salmoneloze, hepatita acută virală cu VHA;

c. boli cu transmisibilitate redusă: antrax, bruceloză, encefalită, erizipel, febră Q, febra butonoasă, leptospiroze, malarie, meningite, tetanos, trichinoză, toxoplasmoza;

Izolarea la domiciliu pentru boli, care nu ridică probleme majore de îngrijire și nu obligă la izolare strictă în spital;

- **camerele** pentru îngrijirea bolnavilor trebuie să îndeplinească condiții de sanitație și confort, adaptate specificului bolii infecțioase ($T = 22^{\circ}\text{C}$), aerisire, umidificatoare;

- **repausul la pat** creează condiții favorabile pacientului pentru a face față agresiunii microbiene:

- reduce consumul energetic;

- ameliorează circulația și respirația;

- relaxează musculatura;

- anulează factorii de stress;

- reduce riscul suprainfecțiilor.

Izolarea în spital (IZ) - se realizează prin:

• **iz. absolută** - febre hemoragice virale africane (Ebola) în cameră de securitate absolută, cu presiune negativă și un sas. Personalul este protejat cu costum de unică folosință, dezinfecția se face pe loc;

• **iz. strictă** - i. cu g. multirezistenți; în unități de pediatrie - i. herpetică neo-natală, i. respiratorii, la sugari;

• **iz. enterică** - i. cu cale fecal-orală; spălarea mâinilor este indispensabilă la intrarea și la ieșirea din cameră (WC individual);

• **iz. cutanată** - pediculoză, scabie, herpes, i. cu VVZ; i. pe sondă vezicală, i. pe cateter vascular sau pe canulă de traheotomie; personalul va purta mască, bluză și mănuși ;

• **iz. respiratorie** - aerosoli contaminați (picături PFLUGGE); gripă, i. cu VSR, tuse convulsivă, difterie, i. cu streptococ A sau meningococ, varicelă, b. intubați, tuberculoză baciliferă; personal protejat de mască.

Dispensarizarea este obligatorie pentru profilaxia "secundară" a complicațiilor tardive, cronicizărilor și sechelelor (scarlatină, hepatite acute virale).

Regimul alimentar (Dieta)

Bolile infecțioase sunt **boli catabolizante**, iar necesitățile de proteine sunt crescute pentru formarea de imunoglobuline, imunitatea mediată celular și fagocitoză. Dieta trebuie să aibă un conținut caloric ridicat, febra producând un consum energetic crescut, de unde necesitatea unui aport mărit de glucide (oral sau parenteral), **2500-3000 cal/zi**. Formulele de aport prevăd 1.5 g de aminoacizi, 35-40 calorii/kg/zi proteine 10-20 g/zi (A) din: lapte, produse lactate, ouă, carne. Aportul de apă și electroliți trebuie să compenseze pierderile din cursul bolii: **2-3 l lichide /zi**, cu specificarea înlocuirii țintite (ionograma, EAB), în SDA apărut în bolile digestive infecțioase. Va fi respectată **toleranța digestivă** a pacientului, dieta va fi adaptată specificului bolii, eventual se va adopta hrănirea pe sondă nazogastrică sau nutriția parenterală: glucoză (20g), electroliți, vitamine, proteine (7% AA) emulsii lipidice (50g).

Regimuri alimentare diverse sunt adaptate la bolnavii cu diaree: regim hidric 24 ore, febrili: r. hidro-zaharat, hidro-lacto-zaharat, hidro-lacto-făinos, iar odată cu restabilirea toleranței digestive, regim complet, carnat. Restricțiile de proteine privesc insuficiența hepatică acută, iar cele de sare, formele de boală cu ascită.

Vitaminele sunt necesare în:

- deficitul de vitamine secundar evoluției bolii;
- efectele secundare ale antibioticelor: vitamine grup B și K: vit. B6 asociată cu HIN (prevenirea polinevritei);
- subnutriția cronică;
- graviditate, lactație.

1.8. EPIDEMIOLOGIA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Procesul epidemiologic include factorii și mecanismele, care concurează la apariția, extinderea și evoluția bolilor infecțioase în populație.

Factorii determinanți sunt:

I. Sursa de infecție - este constituită din organismele (uman sau animal), în care agentul infecțios se multiplică, din care este eliminat și contaminează organismele receptive.

Eliminarea agenților infecțioși se produce prin: secreții nazofaringiene, spută (boli aerogene: gripa, rujeola, tuberculoza), salivă (rabie), secreții purulente cutanate (furuncule, impetigo) materii fecale (dizenterie, holeră, poliomielită), lapte matern (hepatită cu VHB), sânge infectat [VIH (HIV); V.H. parenterale B, C, D, G; malarie].

Contagiozitatea sursei de infecție este dependentă de durata eliminării agentului patogen.

Omul reprezintă **rezervorul de germeni** pentru **boli specifici umane** fiind bolnav cu o infecție acută sau purtător sănătos cronic. De menționat că toate formele de boală sunt contagioase, inclusiv cele subclinice sau asimptomatice (febră tifoidă, rujeolă, hepatite acute virale, poliomielită, varicelă, holeră, sifilis, malarie).

Sursa de infecție cu **rezervor animal** (mamifere, păsări, artropode) este la originea **antropozoonozelor**, în circuitul cărora omul ajunge accidental: leptospiroze, antrax, bruceleză, toxoplasmoză, coriomeningită limfocitară, trichineloză, rabie, salmoneloză non-tifoidice).

Căile de transmitere:

- **contact direct** - de la persoană la persoană;
- boli aerogene (rujeolă, gripă);
- boli transmise sexual (venerice, i. cu VIH (HIV), hepatita cu VHB);
- prin mâini murdare (cale fecal-orală) majoră în boli diareice infecțioase, poliomielită, hepatite acute virale enterale: VHA, VHE;
- prin mușcăături de animale (rabie);
- transplacentar - transmitere verticală - rubeola, hepatita cu VHB, VHC, VHG, i. cu CMV, VIH (HIV);
- transfuzie de sânge (hepatite acute virale, i. cu CMV);
- transplant de organe (CMV, VHB);

Transmitere indirectă: prin intermediul apei, alimentelor, aerului, solului, obiectelor contaminate, vectori.

Transmiterea se realizează:

- **aerogen:**

- picături de secreții nazofaringiene, bronșice;
- particule de praf (stafilococi);

- prin **solul contaminat:**

- salmoneloze, shigeloze sau prin **spori**: b. tetanic, botulinic, antrax;

• **hidric:** epidemii mari, prin contaminarea surselor de apă: holera, hepatita acută virală cu VHE, febra tifoidă;

- prin **alimente contaminate:** toxiinfecții alimentare cu salmonele, stafilococi;

- prin **obiecte contaminate** ale bolnavilor, cu secreții, sânge, fecale;

- **prin insecte hematofage** - transportori activi: tântari, căpușe (encefalite);

- **transportori pasivi** de germeni: muște, gândaci, furnici (salmonele, shigele);

III. Masa receptivă cuprinde macroorganisme susceptibile la infecție, care nu au imunitate față de agentul infecțios.

Analiza populațională include metode de screening - dozări de anticorpi, morbiditatea și mortalitatea, ca și anchetele epidemiologice, statistica epidemiologică și prognoza.

Procesul epidemiologic este influențat de factori naturali multipli: de climă, zonă geografică, dar și de nivelul socio-economic, cu mare implicație în răspândirea bolilor infecțioase.

Manifestări ale procesului epidemiologic

Bolile infecțioase generate în populație, cu caracter de masă se manifestă prin epidemii care apar în număr mare de cazuri, afectând colectivități umane și teritorii, pe o durată de timp determinată, de săptămâni sau luni. Epidemia se definește ca un număr anormal de mare de cazuri, grupate într-un loc și un timp dat.

Epidemia are o extindere în care sunt implicați mai mulți factori: puterea patogenică a agentului infecțios, indicele și durata contagiozității, căile de transmitere: hidrică cu izbucniri legate de sursa de apă contaminată: holera, hepatite virale cu VHA și VHE; prin alimente contaminate: toxiinfecții alimentare; prin contact direct, în care modul de viață își spune cuvântul: aglomerație, promiscuitate, determinante pentru numărul contactelor receptivi. **Pandemia** se definește prin cuprinderea unor zone geografice vaste: țări și continente, circulație planetară: variola, gripa, holera, infecția cu VIH (HIV).

Endemia este exprimată prin apariția unui număr limitat de cazuri, într-un teritoriu, cu caracter sporadic sau în focare epidemice mici, în mod constant. Controlul infecției este deficitar, sursele de infecție rămân neidentificate, condițiile de sanitație lasă de dorit, iar masa receptivă furnizează cazuri de îmbolnăviri noi (dizenterie bacteriană, tuse convulsivă, scarlatină).

Apariția constantă a unui număr limitat de cazuri, dispersate pe un teritoriu, aparent fără o legătură între ele, caracterizează **sporadicitatea**. Evoluția sporadică este pendinte de un baraj imunitar bun în populație, cu masă receptivă redusă, control al răspândirii prin vaccinări, educație sanitară și măsuri igienico-sanitare eficiente (difterie, poliomielită).

Bolile infecțioase prezintă un caracter de **sezonalitate**, prin incidența crescută în anumite anotimpuri: bolile aerogene sunt dominante în sezonul rece, cele digestive în sezonul cald, ca și bolile transmise prin vectori.

Epidemiile au o **periodicitate** multianuală, în funcție de acumularea persoanelor receptive, de persistența surselor de infecție de nivelul socio-economic, așa cum se întâmplă în rujeolă, tuse convulsivă, scarlatină.

Infecțiile nosocomiale sunt infecții contractate în spital (minimum după 48 ore de spitalizare) - (5%).

Infecțiile comunitare sunt achiziționate în mediul extraspitalicesc.

Principii generale de profilaxie a bolilor infecțioase:

1. Măsuri preventive permanente

a. Măsuri față de sursele de infecție

- depistare și înregistrare: bolnavi, purtători sănătoși cronici;
- izolare din colectivități, sau a persoanelor care produc o contaminare profesională, în spitale sau domiciliu;

- anihilarea surselor de infecție: sterilizarea purtătorilor (bacil difteric), supravegherea contactilor;

- declararea cazurilor depistate;

b. Măsuri față de căile de transmitere

- prin metode mecanice: filtrare, fizice: căldură, iradiere, chimice: formol, fenol, clor, iod; biologice;

- antiseptice: alcool, tinctură de iod, clorhexidină, cloramină, bromocet;

- dezinfectante: hipoclorit de sodiu, fenoli, sublimat;

- igiena personală, a alimentației, generală, sanitație;

- insecticide, deratizare;

- educație sanitară;

c. Măsuri pentru protecția masei receptive

- profilaxia specifică;

- chimioprofilaxia;

- creșterea rezistenței nespecifice.

Profilaxia specifică

Vaccinările au devenit o problemă importantă în practică, în special după publicitatea făcută în anul 1970 în Anglia, cu ocazia apariției tulburărilor nervoase, rare dar serioase, aparent legate de vaccinarea pertussis.

Medicii pediatri au optat pentru organizarea unor **programe naționale și europene de vaccinare**, care să promoveze imunizările și legăturile cu specialiștii, ale medicilor și asistentelor" din prima linie" a practicii imunizărilor.

Terminologia utilizată în practică necesită o serie de precizări .

Imunizarea - termen care implică procesul de a induce activ sau a conferi artificial imunitate - se realizează prin produse imunobiologice.

Imunizarea poate fi activă sau pasivă.

Imunizarea activă se definește prin inducerea producției de anticorpi sau a altor răspunsuri imune, prin administrarea unui vaccin sau a unei anatoxine.

Imunizarea pasivă definește transferarea temporară de imunitate prin administrarea de anticorpi preformați. Acest tip de imunizare se realizează prin administrarea a trei tipuri de produse imunobiologice: imunoglobulinele totale, imunoglobulinele specifice și antitoxinele.

Produsele imunologice includ preparate antigenice cum sunt: vaccinurile și anatoxinele, sau preparate care conțin anticorpi cum sunt imunoglobulinele și antitoxinele, de proveniență umană sau animală.

Vaccinul este o suspensie de microorganisme (bacterii, virusuri sau rickettsii) vii, (uzual atenuate), sau inactivate, sau fracțiuni de microorganisme, administrate în intenția de a induce imunitatea și de a preveni boala sau sechelele acesteia.

Unele vaccinuri conțin antigene bine definite (antigenul de suprafață al virusului hepatitei B), altele conțin antigene complexe sau incomplet definite (exemplu-virusuri vii atenuate).

Anatoxina (toxoid) este o toxină bacteriană modificată, care prin prelucrare a devenit netoxică, dar a păstrat abilitatea de a stimula formarea de anticorpi (antitoxine).

Imunoglobulinele reprezintă soluții sterile ce conțin anticorpi provenind din plasma umană. Se obțin prin diverse procedee și conțin 15-18% proteine. Preparat pentru a fi administrat intramuscular, imunoglobulinele sunt, în principal, indicate pentru menținerea imunității unor persoane imunodeficiente sau pentru imunizarea pasivă împotriva rujeolei sau a hepatitei cu VHA. Aceste produse imunologice nu transmit virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane (HIV) sau germenii altor boli infecțioase.

Utilizarea produselor imunobiologice este asociată cu beneficii și riscuri; nici un vaccin nu este complet sigur sau complet eficient.

Spectrul beneficiilor include protecția parțială, până la protecția completă față de consecințele infecției, care la rândul ei evoluează de la infecție asimptomatică, la forme cu deznodământ grav, precum paralizia sau decesul.

Spectrul riscurilor este și el variat, de la **reacții adverse** minore și frecvente, până la efecte adverse rare dar severe, chiar amenințătoare pentru viață.

În acest context recomandările pentru practica imunizărilor reprezintă un compromis între dovezile științifice privind beneficiile, costurile și riscurile, compromis făcut cu scopul de a obține niveluri optime de protecție față de boala infecțioasă.

Pentru prevenirea transmiterii perinatale a virusului **hepatitic B (VHB)** se recurge atât la imunizare activă cât și cea pasivă. Recomandările se fac în funcție de prezența AgHBs la mamă.

Prezeța AgHBs indică faptul că mama este potențial infecțioasă pentru copil (risc crescut mai ales când aceasta este AgHBe pozitivă și antiHBe negativă).

Nou-născuții din mame AgHBs pozitive vor primi 0.5 ml IGHB (imunoglobuline specifice antihepatită B) în decurs de 12 ore de la naștere și fie 5 μg de RECOMBIVAX HB, fie 10 μg de ENGERIX, în teritorii anatomice diferite.

A 2-a doză este recomandată la vârsta de 1-2 luni, iar a 3-a doză la vârsta de 6 luni.

Nou-născuții din mame al căror "status" AgHBs este necunoscut, vor primi fie 5μg de RECOMBIVAX HB, fie 10 μg de ENGERIX B, în decurs de 12 ore de la naștere. A 2-a doză este recomandată la vârsta de 1 lună, iar a 3-a la vârsta de 6 luni.

Adolescenții ce nu au primit 3 doze de vaccin hepatitic B vor fi vaccinați (vor începe sau completa vaccinarea) la 11-12ani. A 2-a doză va fi administrată la cel puțin 1 lună de la 1-a doză, iar a 3-a la cel puțin 4 luni după 1-a doză și la cel puțin 2 luni după cea de-a 2-a.

Protecția indivizilor **expuși** infectării pe cale sanguină se realizează atât prin imunizare pasivă, cât și activă.

Protecția indivizilor receptivi se face prin imunizare activă. Grupurile cu risc crescut includ: copiii și adulții care intră în instituții pentru handicapați, unde este cunoscută sau probabil va exista o prevalență crescută de infecție cu VHB; copii și adulți cu suferință renală cronică supuși dializei sau transplantului; personal **de îngrijire: medici, stomatologi, nurse, asistente** - implicați pentru mai mult de 6 luni în activitatea de îngrijire a indivizilor, suspecți de a fi infectați cu VHB, mai ales personalul care are contact direct cu sângele sau fluidele organismului, sau contact cu ace și instrumentar invaziv.

Imunizarea este, în mod particular, recomandată pentru cei care lucrează peste 6 luni în unități de îngrijire pentru purtători de VHB și de asemenea, pentru cei din **laboratoare**.

Alte grupuri de risc sunt reprezentate de homosexualii activi și cei dependenți de droguri i.v.

Contraindicațiile vaccinării antihepatită B includ bolile acute febrile în cazul cărora se indică întârzierea imunizării active, dar nu și pasive.

Nu există nici un motiv de a administra vaccin celor care sunt deja purtători de AgHBs.

Cu excepția unei ușoare reacții locale (durere și roșeață la locul injectării) nu au fost notate reacții adverse grave.

În ceea ce privește indivizii **imunodeficienți**, vaccinarea este sigură, dar răspunsul în anticorpi - sărac. Poate fi necesară o doză mai mare de vaccin pentru a îmbunătăți protecția, iar răspunsul serologic trebuie cercetat.

Nu există riscul de transmitere a infecției cu VIH (HIV) sau cu virusuri hepatitice, legat de vaccinul plasmatic și nici risc de infecție folosind vaccinul preparat prin inginerie genetică.

Protecție triplă împotriva **difteriei, tetanosului și tusei convulsive** se realizează prin vaccinarea **DTP**.

DTaP (cuprinde componente toxoidice de difterie și tetanos și vaccin pertussis acelular) este folosit pentru a 4-a sau a 5-a doză la copii mai mari de 15 luni.

Bianatoxina diftero-tetanică adsorbită pentru adult - **dT** - este recomandată la vârsta de 11-12 ani, dacă au trecut cel puțin 5 ani de la ultima doză de DTP, DTaP sau anatoxina diftero-tetanică adsorbită pentru uz pediatric (DT). În ceea ce privește reacțiile ce pot apărea, cele mai importante sunt cele legate de **imunizarea pertussis**. Astfel, se notează reacții de intensitate medie (iritabilitate, durere locală, febră), care sunt comune în 5-30% din cazuri.

Acestea sunt mult mai frecvente cu a 2-a sau a 3-a doză. Nu este obligatoriu ca un copil care prezintă o astfel de reacție la una din doze să reacționeze similar și la următoarele injecții. Reacțiile severe nu sunt frecvente, dar este cel mai probabil ca ele să reapară la o injecție ulterioară .

A fost notată o conexiune între imunizarea pertussis și afectarea cerebrală, deși cu o frecvență foarte redusă.

Sunt discutate următoarele situații:

1. copiii cu antecedente de afectare cerebrală în perioada neo-natală;
2. copiii cu antecedente convulsivante;
3. copiii cu antecedente familiale de epilepsie idiopatică.

Deși șansele de reacții adverse pot fi crescute, în cazul imunizării acestor copii, ei vor fi totuși protejați, deoarece beneficiul depășește riscurile.

În ceea ce privește vaccinarea **anti Haemophilus influenzae tip b** sunt menționate trei tipuri de vaccinuri **Hib**.

Dacă este folosit Pedvax HIB administrat la vârsta de 2 și 4 luni, nu mai este necesară o nouă doză la 6 luni. După completarea primei serii, orice vaccin **Hib** conjugat poate fi folosit ca rapel.

Controlul poliomielitei se face cu vaccin oral (**VPO**) recomandat de rutină.

Vaccinul antipolio inactivat (**VPI**) rămâne o alternativă acceptabilă pentru persoane cu deficit imun (congenital sau dobândit) și contactii familiali ai acestora.

Prima serie de 3 doze de VPI va fi realizată cu un interval minim de 4 săptămâni între dozele 1 și 2, și 6 luni între a 2-a și a 3-a doză.

Între contraindicațiile vaccinării cu virus viu se numără cei cu boli acute febrile și copiii cu diaree acută (cazuri în care vaccinarea se amână).

O altă contraindicație o reprezintă sensibilizarea la antibiotice (vaccinul cuprinzând urme de neomicină, streptomicină, penicilină).

Deși nu există cazuri de malformații fetale cauzate de VPO, se contraindică totuși vaccinarea în primele 4 luni de graviditate (cu excepția unor situații bine motivate - de exemplu călătorie în zonă endemică).

Ocazional (cu o frecvență 1/1 milion de doze VPO) vaccinul poate cauza boala, la copii sau contacti.

Alăptarea nu interferează cu vaccinarea. Vaccinul oral se poate combina cu cel parenteral (de exemplu un adult care a primit VPI în copilărie și necesită rapel poate primi o doză de VPO).

Vaccinarea MMR (measles-mumps-rubella) oferă triplă protecție împotriva **rujeolei, oreionului și rubeolei**.

A 2-a doză de MMR este recomandată la vârsta de **4-6 ani** sau **11-12 ani**, dar poate fi administrată în **orice moment**, dacă a trecut cel puțin 1 lună de la prima doză.

Contraindicațiile includ: boli acute febrile (contraindicație temporară); copiii imunodeficienți nu vor primi MMR; anafilaxia la ou sau produsele de pui - ca și graviditatea (deși nu s-au notat malformații fetale).

Reacțiile ce pot apărea sunt similare celor care survin după vaccinarea antirujeolică: febră, rash, (cu apariție în 1/4 - 1/3 din cazuri și cu durată de aproximativ 48 de ore). Rashul apare după o zi de febră și are aspect rubeoliform.

Copiii cu istoric personal sau familial de convulsii trebuie imunizați. Există un risc minim (1/8-1/10) ca în cazul unei reacții febrile datorată vaccinării să apară convulsii.

De aceea tendința febrilă trebuie îndepărtată folosind antipiretice.

Practica administrării imunoglobulinelor simultan cu vaccinarea trebuie înlăturată, ea putând limita eficacitatea vaccinului.

Vaccinul **antivaricelă-zoster** poate fi administrat persoanelor receptive în orice moment, după vârsta de 12 luni, și va fi administrat la 11-12 ani persoanelor nevaccinate, fără varicelă în antecedente.

Alte vaccinuri:

- de interes regional: antiholeric, antiamaril, antipestos;

- de interes profesional: anticărbunos, anti-rabic, preexpunere);
- în situații speciale: anti-tific, anti-meningococic, anti-rabic, anti-pneumococic, anti-gripal.

Programul vaccinărilor se adaptează specificului morbidității din fiecare țară, fiind necesară publicarea sa pentru etapa următoare, la fiecare 6 luni (**Tabel 1.34**).

Programul național de vaccinare stabilește vaccinurile **obligatorii** (1995): BCG, Engerix B, în maternitate, la vârsta de 2 luni: DTP, VPOT, HepB; la 4 luni: DTP, VPOT; la 6 luni: DTP, VPOT, HepB; la 9-11 luni - antirujeolic la 12 luni: DTP, VPOT; la 30-35 luni: DTP; la 7 ani: DTP, antirujeolic; la 14 ani DT, la 24 ani: dT (apoi la fiecare 10 ani).

Contraindicațiile temporare și de durată sunt prevăzute pentru fiecare vaccin în parte.

TABEL 1.34 PROGRAMUL VACCINĂRILOR RECOMANDAT ÎN SUA (1996)

Vaccin	VÂRSTA										
	Nastere	1 Luna	2 Luni	4 Luni	6 Luni	12 Luni	15 Luni	18 Luni	4-6 ani	11-12 ani	14-16 ani
HEPATITA B	HEP B										
				HEP B		HEP B				HEP B	
DTP		DTP	DTP	DTP		DTP (DTaP > 15luni)			DTP sau DTaP	Td	
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIP b		Hib	Hib	Hib		Hib					
POLIO		OPV	OPV	OPV				OPV			
MMR						MMR			MMR sau	MMR	
VARICELA-ZOSTER						Var				Var	

LEGENDA:

DTP - vaccin diftero-tetano-pertussis

- DTaP - vaccin ce cuprinde componente toxoidice de difterie și tetanos și vaccin pertussis acelular
Td - bianatoxina diftero-tetanica adsorbită pentru adult
Hib - vaccin anti Haemophilus influenzae tip b
OPV - vaccin antipolio oral
MMR - measles-mumps-rubella (rujeola-oreion-rubeola)
Var - vaccin antivariicela-zoster

Reacțiile postvaccinale

- locale: eritem, edem, indurație;
- generale: febră, indispoziție, artralgi, cefalee;
- r. alergice, anafilactice - sensibilizați la proteinele de ou;
- rujeola atipică după vaccin inactivat antirujeolic.

Imunoprofilaxia pasivă

- Ig standard și specifice;
- tetanos, difterie, botulism, tuse convulsivă.

Chimioprofilaxie

- parcimonioasă, cu precauție, de durată scurtă;
- profilaxia în chirurgia colorectală;
- profilaxia RAA cu penicilină depozit.

2. Măsuri la apariția unui caz de boală privesc:

- bolnavii, contactii și mediul înconjurător;
- diagnosticul, raportarea, izolarea și tratamentul bolnavilor și suspecților;
- identificarea și supravegherea contactilor, carantina;
- purtătorii de germeni;
- dezinsecție curentă și terminală;
- dezinsecție;
- protejarea receptivilor;
- ancheta epidemiologică în focar.

3. Măsuri antiepidemice

- împiedicarea și limitarea răspândirii epidemiei în populație ;
- de urgență maximă, până la lichidare.

4. Măsuri internaționale privesc:

- boli carantine: holera, pesta, febra galbenă;
- călători, emigranți, animale, produse animale;
- control sanitar la graniță;
- imunizări, deratizări, controlul artropodelor;
- serviciul special OMS.

1.9. LEGISLAȚIA BOLILOR INFECȚIOASE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Bolile transmisibile, datorită **contagiozității** lor sunt supuse unor **măsuri legislative**, cu **caracter obligatoriu**.

Declararea este obligatorie după identificare, la inspectoratul de medicină preventivă (IMP):

- **boli carantinare**: holera, variola, pesta, febra galbenă - **declarare telefonică** la **Ministerul Sănătății**, apoi la **OMS**;

- în **supravegherea OMS**: tifosul exantematic, poliomielita, gripa, malaria, SIDA, febrele hemoragice africane;

- luarea promptă a celor mai eficiente măsuri de combatere și prevenire a **răspândirii bolilor** în colectivitate;

- **declarare obligatorie nominală**: amibiaza, antrax, botulism, bruceloza, difteria, febra galbenă, febra tifoidă, hepatita acută virală, holera, legioneloza, leptospiroza, malaria, meningita meningococică, toxiinfecțiile alimentare colective, pesta, poliomielita, psitacoza-ornitoza, rabia, RAA, scarlatina, sifilisul, SIDA, tetanosul, tifosul exantematic, tuberculoza, tularemia, rabia;

- fișa de declarare și cea de scoatere din evidență;

- **declarare numerică lunară**:

- angina streptococică, boli diareice, dizenteria bacteriană, encefalite primitive și secundare, erizipel, gripa, listerioza, meningite bacteriene și virale, mononucleoza infecțioasă, oreionul, pediculoza, pneumonii bacteriene, rubeola, rujeola, scabia, septicemia, toxiinfecții alimentare individuale, toxoplasmoza, trichineloza, tusea convulsivă, varicela, virozele respiratorii;

- focarele de boli transmisibile apărute **în colectivități** se anunță **telefonic**;

- **izolarea în spitalul de boli infecțioase**: antrax, botulism, bruceloza, dizenteria bacteriană, difteria, encefalite, febra tifoidă, hepatita acută virală, holera, leptospiroza, listerioza, malaria, meningita meningococică, mononucleoza infecțioasă, oreionul, pesta, poliomielita, rabia, scarlatina, septicemia, sifilisul, tetanosul, tuberculoza;

- **izolarea la domiciliu** - boli de raportare numerică lunară;

- **carantina** pentru bolile carantinare;

- identificarea **contactilor** și **izolarea** lor pentru perioada incubăției maxime, sau a stării de purtător de germeni;

- dezinsecție, dezinfecție, deparazitare cu normative obligatorii.

2. BOLI INFECȚIOASE ERUPTIVE

2.1. RUJEOLA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rujeola este o infecție acută cauzată de virusul rujeolic, extrem de contagioasă, obișnuită la copii și este caracterizată prin tuse, coriză, febră și erupție maculo-papuloasă, care apare la câteva zile după simptomele inițiale, precedată de semnul KOPLIK, specific.

Rujeola boală quasi-obligatorie a copilului neimunizat este grevată de o mare mortalitate, în special la malnutriți și poate determina mai ales în țările subdezvoltate, 1-2 milioane de decese anual, dar beneficiază din 1963 de un vaccin cu o mare eficacitate și inocuitate.

Rujeola care survine pe un fond de imunodepresie produsă de malnutriție evoluează grav, prin intensitatea infecției virale, din cauza deficitului imunitar preexistent, asociat cu deficitul imunitar indus de infecția morbilosă, care se acompaniază de suprainfecții bacteriene, virale și parazitare.

ETIOLOGIE

Virusul rujeolic aparține genului **MORBILLIVIRUS** al familiei **PARAMYXOVIRIDAE**. La microscopul electronic virusul îmbracă aspectul de sfere pleomorfe, cu diametrul de 100-250 nm și este constituit din nucleocapsidă internă (proteină și ARN) ca și din anvelopa cu 2 proiecții de suprafață (peplomeri): hemaglutinina (H) și peplomerul de fuziune (F).

Glicoproteina H este responsabilă pentru adsorbția virusului la receptorii celulei gazdă, primul pas al infecției și constituie antigenul care mediază hemaglutinarea. **Glicoproteina F** este responsabilă pentru fuziunea membranei virusului și a celulei gazdă, penetrarea virusului în celulă și hemoliză. Spre deosebire de alte paramixovirusuri, virusul rujeolic **nu conține neuraminidază** în anvelopă.

Virusul rujeolic este cultivabil în culturi de celule renale de origine simiană.

Efectul citopatic constă în apariția celulelor stelate și în special a celulelor gigante sincițiale multinucleate, care conțin incluzii intranucleare.

EPIDEMIOLOGIE

În absența vaccinării antirujeolice epidemiile durează 3-4 luni și apar la fiecare 2-5 ani. Morbiditatea a scăzut dramatic în SUA, cu peste 95%, în urma vaccinării sistematice, de la 200.000-500.000 cazuri raportate anual până în 1963, la 1497 cazuri raportate în 1983, la C.D.C (Centers for Disease Control Atlanta, Georgia).

O treime din cazurile de rujeolă apar la persoanele vaccinate anterior datorită eșecului primar al vaccinării și nu din cauza pierderii imunității.

Incidența maximă este la grupa de vârstă 5-19 ani și se estimează că în SUA sunt receptivi la rujeolă 7 milioane adulți tineri.

Cauzele majore care împiedică eliminarea rujeolei sunt:

- imposibilitatea vaccinării tuturor persoanelor receptive

- eșecul primar al vaccinării
- importul rujeolei din alte țări

De la începutul anului 1997 în România evoluează focare de rujeolă, în special, în colectivitățile organizate de copii. Ultima epidemie de rujeolă a evoluat în România între anii 1992 și 1995, perioadă în care s-au înregistrat aproape 43.000 cazuri. Majoritatea cazurilor de rujeolă se caracterizează prin: afectarea copiilor mari, adolescenților sau tinerilor adulți; evoluție cu forme clinice ușoare sau medii; apariția la persoane anterior vaccinate împotriva rujeolei. Explicația fenomenului este diminuarea în timp a imunității induse de vaccinul rujeolic la persoanele vaccinate în anii 1980 (vaccinarea rujeolei a fost introdusă, în România, în anul 1979). Pentru controlul focarelor de rujeolă Ministerul Sănătății a dispus vaccinarea persoanelor susceptibile în vârstă de până la 23 de ani, în colectivitățile organizate de copii, adolescenți și tineri adulți.

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav, iar **calea de transmitere** este aerogenă, prin contactul direct cu picăturile din secrețiile respiratorii ale persoanelor infectate. Este una dintre cele mai contagioase boli infecțioase.

Virusul rujeolic a fost izolat din secrețiile respiratorii ale bolnavilor, din perioada de invazie, până 48 ore după debutul erupției.

PATOGENIE

Pătrunderea virusului rujeolic în organism este urmată de multiplicarea sa în mucoasa respiratorie, urmată de **viremia primară**, în timpul căreia se produce invazia leucocitelor și a sistemului reticulo-endotelial (SRE).

Celulele SRE necrozate eliberează virusul morbilos, care reinvadează leucocitele și rezultă **viremia secundară**. Virusul rujeolic a fost propagat in vitro în limfocitele umane B, T și monocite. Invazia directă a limfocitelor T la bolnavii cu rujeolă duce la depresia temporară a imunității mediate celular. Leziunile tractului respirator, exprimate prin edem și pierderea cililor predispun la suprainfecții bacteriene, ca otite medii și pneumonii.

Mecanismele producerii semnului KOPLIK și al erupției (rash) par similare, iar examenul microscopic al pielii și membranelor mucoase evidențiază celule gigante multinucleate.

Clasic, se consideră apariția rash-ului, concomitent cu apariția anticorpilor circulanți și terminarea contagiozității bolii. Există ipoteza că exantemul și enantemul reprezintă **hipersensibilizarea gazdei la virus**, iar antigenul viral rujeolic a fost depistat prin imunofluorescență în celulele epiteliale și endoteliale afectate.

Hipersensibilizarea este considerată a fi mediată prin imunitate celulară ducând la apariția erupției rujeolice, deoarece s-a observat că bolnavii cu agammaglobulinemie prezintă rash rujeolic, iar bolnavii cu imunitate celulară deficitară dezvoltă pneumonie rujeolică cu celule gigante HECHT fără rash, fie după expunerea la virus rujeolic sălbatic, fie după vaccinare antirujeolică.

IMUNITATE

Imunitatea după infecția rujeolică sau vaccinarea cu virus viu atenuat este durabilă toată viața, iar explicația posibilă rezidă în **reexpunerea** la virus sălbatic care are efect antigenic de **rapel** (boost), cu continuarea sintezei de anticorpi. Reinfecția rujeolică este posibilă și se exteriorizează numai prin creșterea titrului anticorpilor, fiind totdeauna asimptomatică.

I. Imunitatea celulară rezultă din activarea limfocitelor T, care se traduce prin prezența fracțiunii solubile a receptorului IL-2 (interleukina 2) în ser, chiar înaintea erupției și apoi timp de mai multe săptămâni, ca și printr-o activitate citotoxică tradusă prin creșterea fracțiunii solubile a antigenului CD8. Acest fenomen asigură clearance-ul viral tisular.

Imunitatea celulară are un rol major în prevenirea rujeolei recurente, deoarece pacienții cu agammaglobulinemie nu prezintă atacuri repetate de rujeolă, iar pacienții cu nivel scăzut de anticorpi sau răspuns humoral absent sunt protejați contra bolii de imunitate mediată celular. Din a 15-a zi, în prima zi a erupției cutanate, debutează clearance-ul viral și în ziua a 19-a virusul este eradicat.

II. Imunitatea humorală este secundară stimulării limfocitelor B. Anticorpul apar la debutul erupției și permit clearance-ul viral al sectorului circular.

Imunodepresia prealabilă infecției determină insuficiența imunității specifice, care este incapabilă să împiedice o difuziune importantă și prelungită a virusului morbilos, ceea ce determină apariția formelor clinice extrem de severe ale infecției. În leucemii tratate cu imunodepresoare se observă **pneumonia cu celule gigante Hecht**, în care multiplicarea virală intensă în parenchiul pulmonar determină apariția de sinciții, asemeni culturilor de celule inoculate cu virus rujeolic.

Encefalita cu incluzii (measles encephalopathy during immunodepression - M.E.I.) apare pe acest teren, în 6 luni de la atacul rujeolic. Uneori survine o diseminare multiviscerală intensă a virusului rujeolic, acompaniată de celule gigante sincițiale.

Toate formele clinice se acompaniază de mortalitate mare, pe fond de întârziere a clearance-ului viral și de un titru redus de anticorpi serici.

Rujeola induce imunodepresie, care debutează cu 1-2 zile înaintea erupției și persistă 1-6 săptămâni. Această **imunodepresie** favorizează suprainfecțiile oportuniste bacteriene, inclusiv tuberculoase, parazitare, micotice și virale adesea grave, mai ales la copiii malnutriți din țările subdezvoltate.

Mecanismele fiziopatologice

Deși sunt studiate, nu sunt încă elucidate:

I. Imunitatea celulară:

- negativarea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, de exemplu, IDR, la tuberculină sau DNCB (dinitroclorbenzen) - ca expresie a deficitului imunocelular.

- scăderea răspunsului blastogen al limfocitelor la antigenul tuberculos constatată și in vitro;

- limfopenia globală și circulantă cu repartiția conservată a limfocitelor CD4+, CD8+ și B.

Anomalia este funcțională, evidențiată in vitro prin scăderea proliferării limfocitare produse de mitogeni, în particular de fitohemaglutinină (FHA);

- efectul de retrocontrol al fracțiunii solubile a receptorului interleukinei 2, care s-ar fixa pe IL 2 liberă, sau ar smulge receptorii suprafeței celulare;

- anomalia funcțională a anumitor monocite este probabilă și s-a constatat producerea de prostaglandină E2 monocitară factor inhibitor al limfoproliferării;

- scăderea producției de interleukină 1- factor de stimulare al limfocitelor T;

- secreția de către monocite a interferonului alpha, mediator al inhibării limfocitelor T;

- identificarea unui factor solubil, inhibitor al limfoproliferării stimulate de FHA;
- se citează drept cauză a depresiunii celulare depleția cortexului timic și alterarea corpusculilor Hassel.

II. Imunitatea humorală este redusă în rujeolă:

- in vivo: scăderea răspunsului anticorpilor la vaccinul tifo-paratific;
- in vitro: scăderea producerii de imunoglobuline de către celulele mononucleare sanguine infectate cu virus rujeolic și stimulate de pokeweed mitogen (mitogen stimulant al limfocitelor T și B);
- de la maimuțe infectate accidental: deficit de imunoglobuline și o mare receptivitate la infecții bacteriene;
- un nivel crescut de IgE.

III. Imunitatea non-specifică:

- alterarea fagocitozei, prin deficitul funcțional al polinuclearelor, ca expresie a deprimării imunității non-specifice.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 10-14 zile frecvent mai lungă la adulți decât la copii. Incubația poate fi prelungită la 28 zile, dacă se administrează gammaglobulină în primele 3 zile de la contactul infectant.

Perioada prodromală durează 3-4 zile și coincide probabil cu viremia secundară, manifestându-se prin stare generală alterată, febră anorexie, conjunctivită și simptome respiratorii ca: tuse și coriză, mimând o infecție respiratorie severă (catar oculo-nazal-bronșic). La sfârșitul perioadei prodromale, exact înaintea apariției erupției apare **semnul KOPLIK** care este patognomic pentru rujeolă (enanțem). Leziunile constau din puncte alb-gri, pe o bază congestionată roșie, asemănătoare grăunțelor de nisip și apar cel mai frecvent pe mucoasa opusă molarului al doilea. În cazurile severe poate cuprinde mucoasa bucală în totalitate. Acest enanțem caracteristic dispare pe măsură ce erupția progresează.

Perioada eruptivă este marcată de apariția unui exanțem eritematos sau maculopapulos, inițial retroauricular, pe față, care progresează în sens cranio-caudal până la extremități, ultimele fiind incluse palmele și plantele. Pe măsură ce se extinde erupția devine confluentă, mai ales pe față și ceafă. Erupția durează frecvent 5 zile și dispare de pe regiunile inițial afectate fiind urmată de o pigmentație brună, eventual și de o descuamație fină. Curba termică revine la normal, iar bolnavul este net ameliorat.

Boala necomplicată are durata de 7-10 zile, tusea fiind ultimul simptom care dispare.

COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații cuprind tractul respirator și sistemul nervos central (SNC). Atacul tractului respirator este rezultatul acțiunii virusului rujeolic, iar suprainfecțiile bacteriene pot cuprinde orice arie respiratorie, fiind secundare leziunilor locale produse de virus și depresiunii imunități celulare.

Evidențierea radiologică a pneumoniei este frecventă chiar în rujeola necomplicată. Bronhopnemoniile sunt responsabile de 60% din decesele la sugarii cu rujeolă, în timp ce decesele prin encefalită sunt frecvente la copii în vârstă de 10-14 ani.

CLASIFICAREA COMPLICAȚIILOR RUJEOLEI

a) Legate de malnutriția protein-calorică (MPC):

- pneumonia cu celule gigante Hecht cu evoluție frecvent letală;
- emfizemul cervico-mediastinal cu origine în emfizemul pulmonar, legat de multiplicarea virală și migrarea sa de-a lungul pediculilor vasculo-bronșici în mediastin și teritoriul subcutanat cervico-toracic;
- keratita rujeolică punctată, apoi ulceroasă, cauză importantă de cecitate;
- encefalita cu incluzii;

b) Complicații secundare imunodepresiei rujeolice:

- suprainfecție oportunistă posteruptivă (5 zile de la debutul erupției, 9 zile de boală și 19 zile de la contagiune);
 - **bacteriene:** majoritatea pulmonare: bronhopneumonii, stafilococii buloase; pleuropulmonare: piopneumotorax; otite purulente; suprainfecția keratitei - cu drenaj purulent al ochiului; septicemii; tuberculoză pulmonară;
 - **virale:** infecția herpetică - frecventă și severă; stomatite veziculoase febrile; keratite dendritice extensive bilaterale, urmate de cicatrici corneene și cecitate; herpes diseminat, esofagian sau multivisceral; suprainfecții cu adenovirus;
 - **Amoebiază:** colite multiulceroase amoebiene; abcese hepatice;
 - **Candidoza** digestivă floridă - micoză oportunistă curentă.

c) Complicații neurologice (TABELUL 2.1)

În encefalomielita acută, antigenul CD8 (limfocite T - CD8₊) este crescut în LCR, traducând activitatea celulelor efectoare citotoxice, asemenea celulelor autologe formatoare de mielină. S-au demonstrat similitudini între secvențele polipeptidice ale virusului rujeolic și proteina bazică a mielinei.

Anomalii EEG se observă la 50% din bolnavii cu rujeolă, fără simptomatologie sugestivă de afectare cerebrală, ceea ce pledează pentru invazia virală a SNC în cursul bolii, deși numai 1/1000 până la 1/2000 bolnavi dezvoltă semne clinice de encefalită. Virusul rujeolic a fost izolat prin cocultivare din creierul bolnavilor decedați cu encefalită rujeolică.

Incidența encefalitei rujeolice la copiii vaccinați cu virus viu atenuat este de 1/1 milion. **Clasic** se consideră că encefalita rujeolică are ca mecanism patogenic hipersensibilizarea țesutului cerebral la virusul rujeolic, iar aceasta poate fi îndreptată atât împotriva antigenului viral, cât și a antigenului cerebral al gazdei. Leziunile anatomo-patologice cuprind demielinizarea, glioză și infiltrarea macrofagelor în apropierea pereților vasculari. Ele sunt similare encefalomielitei alergice experimentale, cu răspuns imun la proteina mielinică bazică și distrugerea mielinei, care se demonstrează la 50% din bolnavi.

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)

PESS este o boală progresivă inflamatorie dementială la copii, descrisă de Dawson în 1934, care a avansat suspiciunea de boală virală. În 1965 microscopia electronică a revelat nucleocapside paramyxoviruslike în corpii de incluzie din celulele cerebrale. Au fost demonstrate niveluri înalte de

anticorpi antirujeolici în ser și LCR și antigen rujeolic în țesutul cerebral, iar în 1969 un virus latent infecțios measles-like a fost izolat din celulele cerebrale în culturi derivate de la bolnavi cu PESS.

Este o boală rară. În SUA sunt raportate 40 cazuri noi anual, iar incidența pe glob variază de la 0,12 la 1,4/ milion, care țin de diferențe în diagnostic și raportate. Majoritatea cazurilor provin din mediul rural, fiind frecvente în contextul nivelului economico-social scăzut, iar rata sexului este M/F= 3/1 sau mai mult.

Vaccinarea antirujeolică a scăzut dramatic incidența PESS, prin prevenirea rujeolei naturale. Intervalul între rujeolă și debutul PESS este de la 6 luni la 18 ani, cu o medie de 7 ani.

Incidența PESS după vaccinul antirujeolic atenuat a fost estimată la 0,5-1,1/10⁶ comparativ cu incidența de 5, 2-9, 7/10⁶ după rujeola naturală.

Diferențierea virusului lent din PESS de virusul rujeolic

Virusul rujeolic este prezent în PESS într-o formă latentă sau defectivă:

1. dificultatea cultivării din țesutul infectat;
2. evidența la microscopul electronic a maturației virale incomplete în celulele infectate, care duce la formarea defectivă și sinteza redusă de proteină M (matrix);
3. la bolnavii cu PESS se constată absența relativă a anticorpilor la proteina M în ser și LCR, în pofida titrurilor mari de anticorpi la alte proteine ale virusului rujeolic. Serul bolnavilor conține benzi dense de IgG oligoclonate;
4. LCR și extractele de țesut cerebral conțin anticorpi la nucleocapsidă și antigene de ribonucleoproteine ale virusului rujeolic; această observație sugerează imunizarea gazdei **cu virus defectiv, asamblat incomplet și fără anvelopă**;
5. peste 50% IgG din LCR sunt specifice anti-rujeolice. Anticorpilor IgM și IgG sunt prezenți în ser și LCR, IgM fiind martorul unei infecții persistente active, iar sinteza anticorpilor în LCR a fost dovedită cu radioizotopi legați de IgG;
6. ARN viral al PESS și polipeptidele structurale diferă de cele ale virusului rujeolic;
7. virusul PESS este o variantă de virus rujeolic, mutația virusului survenind în timpul unei infecții prelungite latente, existentă între episodul rujeolic clinic și debutul PESS. Materialul genetic crescut din virusul PESS, demonstrat în experimentele de hibridizare ARN, sugerează posibilitatea ca acest virus să rezulte din **recombinarea** virusului rujeolic cu un al doilea virus încă necunoscut;
8. A fost postulată legarea posibilă de un papova virus și o **infecție zoonotică**.

Mecanismele răspunsului imun implicate în producerea PESS sunt exprimate prin niveluri înalte de anticorpi antirujeolici non-protectori, care pot fi dăunători gazdei, iar limfocitele bolnavilor cu PESS sunt citotoxice față de celulele țintă infectate cu virus rujeolic.

Manifestările clinice evoluează în trei stadii:

1. Debutul insidios cu declin intelectual și comportament anormal;
2. După săptămâni - luni: convulsii, mioclonii, apraxie, tulburări vizuale cu deteriorare intelectuală severă, paralizii de nervi cranieni, corioretinită;
3. Rigiditate, reflexe exagerate, răspuns extensor plantar, tulburări profunde de conștiență până la decorticare, frecvent cu myoclonus multifocal. Decesul, obișnuit după o infecție intercurentă apare în luni la copii, sau ani la adolescenți.

EEG este caracteristică, cu vârfuri periodice, sincrone, cu unde difazice de voltaj înalt 1-4/secundă și unde ascuțite la fiecare 3-10 secunde. Leziuni profunde cerebrale sunt revelate de tomografia computerizată și cercetările cu izotopi radioactivi.

Toate tratamentele utilizate nu au dat rezultate încurajatoare, deși s-a utilizat o varietate de agenți antivirali și imunomodulatori, incluzând bromodeoxiuridina, iododeoxiuridina, amantadina, corticosteroizii, factorul de transfer și interferonul. Numai tratamentul suportiv, inclusiv tratamentul convulsiilor, ca și îngrijirea corespunzătoare a bolnavului comatos pot aduce o ameliorare a condiției pacientului.

TABEL 2.1. Caracteristicile celor trei forme de encefalită în rujeolă

Tablou clinic	Interval	Incidență (*)	Mortalitate	Virus în SNC	Ac în ser	Ac în LCR	CD8 în LCR
Encefalita acută (autoimună)	Sfârșitul erupției	1/10 ³	20% (+sechele)	Nu	Norma I	0	++
Encefalita cu incluzii (MEI)	În 6 luni de la erupție	3-9% (copii leucemici)	15%	Da	Slab sau nul	+	?
Panencefalita sclerozantă subacută (PESS)	Mai mulți ani	7/10 ⁶	Aproape 100%	Da (defectiv)	++	++	?

* în raport cu numărul de cazuri de rujeolă; Ac = anticorpi

Retinopatia rujeolică (Maculopatia)

Retinopatia rujeolică apare la 6-12 zile după rash-ul cutanat și se manifestă clinic prin cecitate acută. Poate sau nu să acompanieze encefalita rujeolică. În stadiul acut, edemul retinei, cu vase atenuate și o figură stelară se văd la fundul de ochi. Ulterior, apare o retinopatie pigmentară secundară, cu aspect de "sare și piper". Corioretinita este complicația acută obișnuită în 30% din cazurile PESS, în care apar atrofie optică, edem papilar și orbire corticală.

Rujeola "Modificată" (Mitigată)

Bolnavii cu un oarecare grad de imunitate pasivă la virusul rujeolic dezvoltă o formă extrem de ușoară de rujeolă, ca sugarii sub un an vârstă, cu imunitate transplacentară pasivă remanentă și persoanele cu profilaxie cu gammaglobuline, după expunere la rujeolă.

Simptomele sunt variabile, iar semnele "clasice": perioada prodromală, conjunctivita, semnul KOPLIK și erupția (rash) pot lipsi. Incubația se poate prelungi la 28 zile.

Rujeola atipică

Acest sindrom a fost descris la persoanele vaccinate cu virus inactiv, urmată rapid de vaccinare cu virus viu atenuat și care au fost expuse la virusul sălbatic după mai mulți ani. Acești bolnavi prezintă titrul anticorpilor foarte redus sau nedetectabil, iar după contactul cu rujeola nivelul anticorpilor crește rapid la 1/100.000.

După o perioadă prodromală de una-două zile cu febră și dureri, apare erupția, dar spre deosebire de rujeola clasică, apare **periferic** și poate fi urticariană, maculopapuloasă, hemoragică și/sau veziculoasă. Diagnosticul diferențial include: varicela, febrele hemoragice, purpura Hensch-Schonlein, erupția medicamentoasă, sindromul șocului toxic (T.S.S). Bolnavul prezintă febră înaltă, edeme ale extremităților, infiltrate pulmonare interstițiale, hepatită și, ocazional, pleurezie. Bolnavul are evoluție severă și prelungită, cu cazuri mortale. Nu s-a izolat virusul rujeolic la acești bolnavi și nu sunt contagioși. Mecanismul patogenetic al sindromului este considerat a fi unul de **hipersensibilizare** la virusul rujeolic, la o gazdă parțial imunizată. Vaccinului inactivat rujeolic îi lipsește antigenul care stimulează anticorpii responsabili de prevenirea intrării virusului rujeolic în celule, ceea ce permite apariția infecției rujeolice. Nu induce anticorpi la proteina F, un antigen care facilitează răspândirea virusului de la o celulă la alta. Aceasta explică paradoxul apariției rujeolei severe în pofida imunității parțiale.

Rujeola la imunocompromiși

Rujeola severă apare la bolnavii cu imunitate celulară deficitară sau compromisă, la cei tratați pentru afecțiuni maligne, SIDA, sau imunodeficiențe congenitale cu aspect clinic de pneumonie ce celule gigante și fără **erupție evidentă**. Diagnosticul de certitudine, bolnavul prezentând un răspuns în anticorpi de nivel redus, se poate pune prin **izolarea virusului** din țesuturile infectate sau evidențierea antigenului rujeolic prin **imunofluorescență**. Acești bolnavi dezvoltă o formă cronică de encefalită asemănătoare PESS, asociată frecvent cu pneumonie. Rujeola severă este apanajul copiilor malnutriți din țările subdezvoltate, ca urmare a răspunsului imun mediat celular redus, secundar malnutriției.

Rujeola asociată cu sarcina

Este urmată de avort spontan sau naștere prematură, dar nu produce anomalii congenitale la făt.

Tuberculoza este agravată de rujeolă, secundar depresiei imunitare mediate celular produse de virus. Testul la tuberculină este negativ timp de o lună după rujeolă sau vaccinarea antirujeolică.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al rujeolei include **date epidemiologice** clinice și de laborator. Datele epidemiologice se bazează pe contactul infectant cu un bolnav, contextul unei epidemii și receptivitatea la rujeolă a pacientului.

Diagnosticul clinic al rujeolei clasice este ușor pe semnele principale - tuse, coriză, conjunctivită semnul KOPLIK, erupție maculopapuloasă, care debutează la față.

Leucopenia marcată este frecventă, probabil legată de infectarea și distrugerea leucocitelor.

Diagnosticul de laborator este util în rujeola atipică, cu pneumonie inexplicabilă și/sau encefalită la bolnavii imunocompromiși.

Diagnosticul de laborator actual cuprinde izolarea virusului, identificarea antigenului rujeolic în țesuturile infectate și demonstrarea răspunsului serologic semnificativ la virusul rujeolic.

Examinarea prin imunofluorescență a celulelor din exudatul nazal sau sedimentul urinar pentru prezența antigenului rujeolic, poate fi utilă pentru diagnosticul rapid.

Metoda cea mai utilă este diagnosticul serologic, fiind considerată peremptorie pentru diagnosticul de rujeolă și rezidă în creșterea titrului anticorpilor în dinamică, de 4 ori sau mai mult, în specimene de seruri din faza acută și convalescentă.

Metodele serodiagnostice includ neutralizarea, fixarea complementului, dar **hemaglutinoihibarea (HI)** este cea mai utilă pentru dozarea anticorpilor. A fost descrisă o metodă ELISA care este cea mai simplă și mai utilă ca reacția HI pentru anticorpii IgM.

Diagnosticul diferențial. În **stadiul preeruptiv**, rujeola poate fi confundată cu variate infecții respiratorii acute, care prezintă febră, catar al căilor respiratorii și tuse: gripă, guturai, adenoviroze, laringite, rinofaringite, traheobronșite, adenoidite, tuse convulsivă. Datele epidemiologice și semnul KOPLIK, de obicei duc la stabilirea corectă a diagnosticului.

În **perioada eruptivă**, diagnosticul diferențial se poate face cu următoarele boli:

- boli infecțioase, în care erupția este manifestarea principală: rubeolă, scarlatină, megaleritem infecțios;

- boli infecțioase virale cu erupție rujeoliformă secundară: infecții cu virus ECHO sau Cocksackie, mononucleoză infecțioasă, gripa, boala zgârieturii de pisică, hepatita virală acută, encefalite cu arbovirusuri;

- boli infecțioase bacteriene, cu erupție rujeoliformă secundară: septicemii, febră tifoidă și paratifoidă, tifosul exantematic, leptospiroză, lues secundar, febra recurentă;

- boli infecțioase determinate de protozoare, cu erupție, malarie, toxoplasmoză;

- boli infecțioase determinate de metazoare, cu erupție; trichineloză;

- boli de etiologie variată cu erupție rujeoliformă: eritem polimorf, lupus eritematos deseminat, poliarterită nodoasă, dermatomiozita, poliartrita reumatoidă, sarcoidoză, leucemii, limfoame;

- erupții alergice rujeoliforme: alimentare, medicamentoase (barbiturice, aminofenazonă, diazepam, beladonă, chinină, sulfamide, penicilină, ampicilină, rifampicină, cotrimaxazol etc.) boala serului.

Datele epidemiologice, clinice și de laborator, caracteristice fiecărei entități enumerate, ajută la diagnostic.

PROGNOSTIC

În general, prognosticul rujeolei este bun, mai ales la copiii cu stare de nutriție bună și în condițiile actuale de îngrijire. Letalitatea este mică, în medie 0.03 la 100 de bolnavi.

Prognosticul este influențat de vârstă (mai grav la copii sub 2 ani), de starea de nutriție (distrofie, rahitism) și de unele asocieri morbide (scarlatină, tuberculoză), de sarcină și în general de complicațiile bronhopulmonare și encefalitice care agravează prognosticul.

TRATAMENT

Rujeola necomplicată se izolează și se tratează la domiciliu, prin asigurarea condițiilor de igienă, alimentație, medicație simptomatică și de susținere generală.

Spitalizarea este indicată pentru formele severe, complicate sau în situații de necesitate.

Tratament igienodietetic. Repausul la pat este indicat în perioada febrilă și câteva zile după această perioadă.

Igiena tegumentelor și mucoaselor se impune, cu spălături oculare ca și gargară cu ceai de mușețel.

Dieta constă, în perioada febrilă, din lichide, ceaiuri, limonadă, sucuri de fructe, apă minerală, lapte, supe etc. administrate în funcție de toleranța gastrică apoi dieta se îmbogățește treptat. În convalescență, regimul alimentar este complet, fără restricții.

Tratament medicamentos. Febra se combate cu antipiretice (aminofenazonă). Tusea se calmează cu siropuri expectorante și ceaiuri calde.

Împotriva vărsăturilor se pot da poțiuni calmante sau antiemetice. În caz de agitație, se dau sedative (fenobarbital, Romergan, Diazepam) Vitaminele C și grupul B sunt recomandate la cei cu carențe anterioare.

Antibioticele nu sunt indicate în tratamentul rujeolei necomplicate. Folosirea acestora în scop profilactic, pentru prevenirea complicațiilor bacteriene, are mai degrabă un rol nefavorabil, prin selectarea unei flore rezistente și apariția de complicații grave.

Tratamentul complicațiilor

Laringita acută obstruantă se tratează cu comprese calde cervicale, sedative, iar în formele severe se adaugă: hemisuccinat de hidrocortizon (intravenos), oxigenoterapie, aspirația secrețiilor, antibiotice. La nevoie, se practică traheostomia.

Bronhopneumopatiile acute se tratează cu antibiotice, în doze corespunzătoare, alese în funcție de bacteria cauzală și de antibiogramă.

Encefalita se tratează cu doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (intravenos) sau dexametazonă, soluții hipertone de manitol 20%, glucoză 5% și 10%, furosemid, sedative, corectarea dezechilibrelor acidobazice și hidroelectrolitice, alimentația pe sondă nazo-gastrică, terapie intensivă.

PROFILAXIE

Prevenirea actuală a bolii se face prin administrarea **vaccinului cu virus viu atenuat** în prima parte a celui de-al doilea an de viață. Există câteva ocazii în care se utilizează **imunizarea pasivă cu gammaglobuline:**

- Persoane cu risc înalt de dezvoltare a rujeolei severe sau fatale, receptive și care au fost expuse la infecție.

- Copii cu boli maligne, mai ales sub chimioterapie și/sau radioterapie.

- Copii cu imunitate mediată celular deficitară.

- Sugari sub un an vârstă, expuși la rujeolă, inclusiv nou-născuți din mame cu rujeolă.

Eficacitatea imunizării pasive rezidă în administrarea sa în **primele 6 zile** de la expunere. Doza la sugari este de 0,25 ml/kg imunoglobuline (IG) administrate intramuscular. La acești sugari se va administra vaccin rujeolic viu atenuat la vârsta de 15 luni (American Academy of Pediatrics, 1988).

La copii imunocompromiși, receptivi și expuși la infecția rujeolică, doza este dublă 0.5 ml IG/kg intramuscular, până la doza maximă de 15 ml.

Dozele mari de IG intravenos, administrate la intervale regulate, protejează copii cu infecție cu VIH (HIV) și SIDA în cazul expunerii la rujeolă (CDC, 1988).

Imunizarea activă împotriva rujeolei s-a dezvoltat din 1960, iar licența vaccinului în SUA s-a dat din 1963. Vaccinul inactivat a fost retras din 1968 după recunoașterea rujeolei atipice, la primitorii acestui vaccin. Primul vaccin cu virus viu atenuat a fost cu tulpina Edmonston B. Ulterior a fost înlocuit cu vaccin mult mai atenuat ca SCHWARZ și ATTENUVAX, iar din 1976 au fost vaccinați sistematic toți copiii sănătoși de la vârsta de 15 luni.

Administrarea corectă a vaccinului este asociată cu persistența imunității cel puțin 16 ani, 95% din copiii cercetați științific experimental răspund serologic la vaccinul administrat în **aerosoli**, care induce răspuns imun la peste 6 luni vârstă. Reacțiile postvaccinale includ febră tranzitorie și erupție la 5-15% din copii.

Deoarece rujeola evoluează sever la adulți, este recomandată vaccinarea antirujeolică.

Cauzele aparente ale "**eșecului vaccinării**" pot fi:

- Stocarea improprie a vaccinului la temperaturi peste 4 °C;
- Utilizarea diluantului necorespunzător pentru vaccinuri liofilizate;
- Expunerea vaccinului la lumină sau căldură;
- Vaccinarea în prezența unor niveluri reduse de anticorpi pasivi - în special sugari imunizați la vârsta de 12 luni sau mai mică, care nu au pierdut anticorpii materni antirujeolici IgG, transmiși transplacentar, sau la copii care au primit IG cu 1-2 luni înaintea vaccinării, sau dacă au primit vaccin + IG sau vaccin inactivat. Se recomandă revaccinarea copiilor, care au primit vaccin viu atenuat înaintea vârstei de 12 luni.

Contraindicații

- Persoane cu imunitate mediată celular deficitară și gravide.

A fost raportată rujeola fatală la copiii cu SIDA, deși s-a raportat imunizarea fără riscuri la 63 copii infectați cu VIH (HIV), ceea ce susține recomandarea administrării vaccinului viu atenuat la copiii infectați cu HIV **asimptomatici**, la vârsta de 15 luni (CDC 1986,1988).

Persoanele receptive la rujeolă și care sunt expuse infecției vor fi vaccinate pentru prevenirea bolii, cu excepția sugarilor mici, gravidelor și bolnavilor imunocompromiși. Vaccinurile administrate rapid după expunere pot preveni apariția bolii clinice deoarece perioada de incubație a vaccinului rujeolic este de **7 zile**, comparativ cu perioada de 10 zile a rujeolei clinice.

Rujeola poate apărea la 2-5% din persoanele vaccinate, la care seroconversia a eșuat după doza inițială de vaccin. Din anul 1989, în SUA se recomandă o schemă de vaccinare antirujeolică cu două doze.

În anul 1990, au fost raportate în SUA la CDC mai mult de 25.000 de cazuri de rujeolă cu 89 decese, iar în 1991 incidența a scăzut semnificativ la 9.643 cazuri.

Aproximativ jumătate din cazuri au fost vaccinate și sunt considerate ca eșecuri ale primovaccinării, ceea ce a dus la instituirea de rutină a utilizării **schemei de vaccinare cu două doze de vaccin antirujeolic** la toți copiii.

Prima doză trebuie administrată la vârsta de 12-15 luni. Grupa de vârstă de 12 luni este special indicată pentru ariile cu un risc înalt de rujeolă la preșcolari, incluzând orașele cu număr mare de copii nevaccinați și ariile cu epidemii recente la preșcolari sau cu transmisie persistentă a bolii la această grupă de vârstă. Nivelurile joase de anticorpi materni de la mamele vaccinate în epoca

actuală pot duce la rate mai înalte de seroconversie după vaccinarea la vârsta de 12 luni, decât în trecut, când majoritatea anticorpilor materni proveneau după boala naturală. A doua doză trebuie administrată fie la intrarea în grădiniță, la vârsta de 4-6 ani, fie aproximativ la vârsta de 12 ani.

Epidemiile de rujeolă care apar în licee și facultăți sunt rezultatul aglomerării, cu creșterea riscului pentru cei receptivi de a veni în contact.

Toți cei care au primit două doze de vaccin vor fi revaccinați cu o a doua doză, iar cei nevaccinați vor primi două doze la minimum o lună de zile interval. Aceleași recomandări se aplică și personalului medical, mai ales în spitale cu risc înalt, din orașele mari. Vor fi considerați susceptibili de a contacta rujeola toți indivizii care nu au primit două doze de vaccin antirujeolic viu atenuat, care nu au avut rujeolă sau nu prezintă în ser anticorpi specifici detectabili.

Nu s-au semnalat efecte adverse după revaccinarea antirujeolică. În prezent se semnalează cazuri în care imunitatea indusă de vaccinul antirujeolic dispare cu timpul. Rujeola nu are un tratament specific, iar bolnavii beneficiază de terapie suportivă cu antipiretice și fluide. Suprainfecțiile bacteriene trebuie tratate prompt cu antibioticele adecvate, dar profilaxia suprainfecțiilor cu antibiotice nu are valoare și este total contraindicată. Terapia experimentală cu interferon nu este utilă în tratamentul rujeolei și complicațiilor sale.

Rujeola este bine controlată, în țările care practică vaccinarea antirujeolică sistematică cu vaccin viu atenuat, dar rămâne o problemă serioasă de sănătate publică în țările subdezvoltate.

Rujeola evoluează de regulă benign, iar vindecarea este regula, dar pot apărea complicații severe respiratorii și din partea SNC, care sunt "**amenințătoare pentru viață**".

2.2. RUBEOLA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rubeola este o boală infecțioasă acută produsă de virusul rubeolic, caracterizată prin erupție, febră, și limfadenopatie, fiind asemănătoare unei rujeole ușoare.

Deși majoritatea infecțiilor sunt subclinice, virusul are potențial de a provoca o infecție fetală care produce defecte congenitale și rareori la adulți, variate forme de artrită.

ETIOLOGIE

Virusul rubeolic este clasificat în familia **TOGAVIRIDAE** pe baza genomului ARN, a capsidului icosaedric și a anvelopei lipoproteice, fiind plasat separat în genul **RUBIVIRUS**.

La microscopul electronic apare sferic, cu nucleocapsida de aproximativ 30nm, înconjurată de anvelopa de aproximativ 60 nm, care prezintă proiecții scurte pe suprafață.

Hemaglutinina și antigenele fixatoare de complement sunt compuse din porțiuni variate ale polipeptidelor structurale: E1, E2 și C. Virusul cultivă în culturi de celule umane, simiene, și de iepure. În culturi celulare virusul nu **produce efecte citopatice**, iar pentru demonstrarea

multiplicării sale sunt necesare tehnici de **interferență**, cu eșecul altor virusuri de a se multiplica în celule deja infectate de virusul rubeolic (enterovirusuri).

EPIDEMIOLOGIE

Rubeola denumită și **boala a treia**, după rujeolă (prima) și scarlatină (a doua) a fost considerată o boală de importanță minoră, din cauza rubeolei postnatale, cu evoluție extrem de benignă. În 1941, GREGG a recunoscut legătura dintre rubeola maternă și anumite defecte congenitale, ceea ce a modificat dramatic concepția asupra bolii.

Incidența maximă a rubeolei este primăvara și la copii de 5-9 ani. Se înregistrează deplasarea la grupele de vârstă mai mari, în urma vaccinării sistematice, din anul 1969.

În contrast cu rujeola, rubeola are contagiozitate moderată. În era prevaccinală epidemiile au apărut la 6-9 ani, de proporții minore, în timp ce epidemiile majore s-au înregistrat la 30 ani, ca în SUA unde au apărut 12.500.000 cazuri, în anul 1964.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnav, prin secrețiile respiratorii infectante cu contagiozitate maximă în erupție, dar răspândirea virusului debutează cu 10 zile preeruptiv și durează până la 15 zile posteruptiv.

Sugarii cu rubeolă congenitală elimină multe luni de zile, prin secreții, virusul rubeolic în cantități mari, fiind extrem de contagioși pentru personalul de îngrijire. Un fenomen încă inexplicabil îl constituie excreția virală în cantități mari, în pofida prezenței anticorpilor neutralizanți la titruri înalte.

Calea de transmitere este aerogenă prin picăturile rezultante din secrețiile respiratorii ale bolnavilor.

Rubeola congenitală este transmisă transplacentar.

Receptivitatea este universală.

IMUNITATE

Majoritatea persoanelor prezintă imunitate pe viață după un atac de rubeolă și a fost demonstrată persistența anticorpilor specifică la 14 ani după vaccinare. Totuși, în pofida prezenței imunității specifice, poate apărea **reinfectia** cu virusul rubeolic.

Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, producându-se creșterii semnificative ale titrurilor de anticorpi protectori. Ocazional, la mulți ani după atacul de rubeolă, pacienții reinfectați prezintă simptome indicatoare de viremie, ca erupția și artrita.

Reinjecțiile se produc în proporție de 10 ori mai mare la cei vaccinați, față de cei imunizați natural. Barajul imunologic realizat prin vaccinarea sistematică nu reduce răspândirea rubeolei în populație.

PATOGENIE

Rubeola apare în urma pătrunderii virusului pe cale nazofaringiană, cu atașarea la/și invadarea epiteliului respirator, diseminarea în ganglionii limfatici regionali, urmată de **viremia primară**, la fel ca în rujeolă. Multiplicarea virală locală și în sistemul reticulo-histiocitar este urmată de **viremia secundară**. Virusul rubeolic este detectat în leucocitele bolnavului cu o săptămână înaintea debutului bolii. Erupția (rash) similar rujeolei apare pe măsura dezvoltării imunității, concomitent cu dispariția virusului din sânge, ceea ce sugerează medierea imunologică a rash-ului.

TABLOU CLINIC

Vârsta este determinanta majoră a **severității** rubeolei.

Rubeola postnatală este o boală inofensivă în general, copiii prezentând forme mai ușoare decât adulții.

În contrast fetus-ul prezintă un risc înalt de dezvoltare a rubeolei severe, cu sechele definitive, dacă a fost infectat transplacentar, în timpul rubeolei materne, contractate în perioada inițială a gravidității.

2.2.1. RUBEOLA POSTNATALĂ

Incubația variază de la 12 la 23 zile, cu o medie de 18 zile. Majoritatea infecțiilor sunt subclinice.

Perioada prodromală

Dintre bolnavii simptomatici, copiii nu prezintă perioada prodromală. Adulții pot prezenta stare generală modificată, febră și anorexie, mai multe zile.

Perioada eruptivă este marcată de semnele clinice majore: adenopatiile și erupția.

Adenopatiile persistă mai multe săptămâni și includ ganglionii retroauriculari, retrocervicali și lanțurile suboccipitale, asociate ocazional cu splenomegalie. Deoarece nu sunt specifice rubeolei, vor fi diferențiate de cele care apar în rujeolă și toxoplasmă.

Erupția (exantemul) începe pe față și progresează în sens cranio-caudal.

Exantemul este maculo- papulos, dar nu confluent, poate prezenta descuamație în convalescență și în multe cazuri poate lipsi. Febra dacă există dispare după prima zi a erupției.

Enantemul constă din apariția leziunilor peteșiale FORSCHEIMER, pe palatul moale, dar nu sunt patognomonice ca semnul KOPLIK pentru rujeolă.

Uneori rash-ul este însoțit de coriză ușoară și conjunctivită, iar durata sa totală este în medie de 3-5 zile.

Complicații

Complicațiile, în contrast cu rujeola sunt neobișnuite, iar suprainfecția bacteriană este rară.

Artrita sau artralgia apar la 30% din femeile cu rujeolă, mult mai rare la copii și la bărbați. Artrita apare la degete, pumni, genunchi concomitent cu erupția sau imediat posteruptiv, cu durata retrocedării lente până la o lună de zile. Rar, se citează dezvoltarea unei artrite cronice.

Patogenia artritei nu este complet elucidată. A fost raportată frecvent o cantitate crescută de complexe imune circulante, izolarea virusului rubeolic din lichidul articular la bolnavii cu artrită rubeolică acută și recurentă, ca și din celulele mononucleare ale sângelui periferic de la pacienții cu artrită cronică.

Manifestările hemoragice apar la aproximativ 1/3000 cazuri de rujeolă, mai frecvent la copii. Ele sunt secundare trombocitopeniei și leziunilor vasculare, fiind probabil mediate imunologic.

Trombocitopenia ușoară rămâne nedetectată în rubeola aparent "necomplicată".

Purpura trombocitopenică poate fi singura manifestare clinică a rubeolei la copil.

Trombocitopenia poate dura săptămâni sau luni, cu prognostic grav, dacă sângerarea se produce în arii vitale: creier, rinichi sau ochi.

Encefalita este extrem de rară, iar în context epidemic apare cu o frecvență de 1/5000 cazuri, majoritatea la adulți, fiind asociată cu o mortalitate de 20-50%.

Hepatita ușoară a fost descrisă ca o complicație neobișnuită a rubeolei.

2.2.2. RUBEOLA CONGENITALĂ

Rubeola care survine la începutul sarcinii este o boală extrem de gravă, ducând la moartea fătului, naștere prematură și multiple defecte congenitale. (Tabel 2.2)

Incidența este variabilă, în funcție de receptivitate, circulația virusului și vaccinarea antirubeolică sistematică. Epidemia din 1964 în SUA s-a soldat cu 30.000 sugari malformați, ulterior raportându-se între 39 și 10 cazuri anual.

Extinderea efectelor infecției rubeolice asupra fătului este cu atât mai mare cu cât atacul este mai precoce în evoluția sarcinii, riscul de malformații fiind de 40-60% în primele 2 luni ale gestației, soldate cu defecte congenitale multiple sau/și avort, spontan. În luna a treia de viața fetală, în 30-35% dintre cazuri apare un defect singular, ca surditatea sau maladia congenitală de cord.

Luna a patra aduce un risc de 10% al unui singur defect congenital, dar surditatea poate apărea până la a 20-a săptămână de gestație.

Encefalopatia progresivă asemănătoare PESS, apare în rubeola congenitală. Sugarii cu rubeolă congenitală prezintă titruri înalte de anticorpi neutralizanți persistenți pentru ani de zile, dar imunitatea mediată celulară este deficitară, iar reinfecția rubeolică poate apărea.

Mecanismele patologice propuse pentru explicarea manifestărilor rubeolei congenitale includ infecția persistentă, care duce la oprirea mitozelor celulare, ceea ce duce la inhibarea creșterii celulare și la întârzierea creșterii organice.

TABEL 2.2 Rubeola congenitală - manifestări tranzitorii (T), permanente (P) și în dezvoltare (D) [COOPER, 1975] (I)			
Comune		Rare sau Neobișnuite	
Greutate mica la naștere	(T)	Icter	(T)
Purpura trombocitopenică	(T)	"Anomalii" dermatoglice	(P)
Hepatosplenomegalia	(T)	Glaucom	(P)
Leziuni osoase	(T)	Cornee opacifiată	(T)
Fontanela anterioară largă	(T)	Miopie severă	(P,D)
Meningoencefalita	(T)	Anomalii miocardice	(P)
Surditate	(P,D)	Hepatită	(T)
TABEL 2.2 Rubeola congenitală - manifestări tranzitorii (T), permanente (P) și în dezvoltare (D) [COOPER, 1975] (II)			
Comune		Rare sau Neobișnuite	
Cataractă (și microftalmie)	(P)	Limfadenopatie generalizată	(T)

Retinopatie	(P)	Anemie hemolitică	(T)
Ductus arterial patent	(P)	Pneumonie rubeolică	(T)
Stenoza pulmonară	(P,D)	Diabet zaharat	(P,D)
Retardare mentală	(P,D)	Dezordini tiroidiene	(D,P)
Tulburări comportamentale	(P,D)	Status convulsivant	(D)
Dezordini centrale de limbaj	(P,D)	Pubertate precoce	(D)
Criptorhidism	(P)	Maladie degenerativă cerebrală	(D)
Hernie inghinală	(P)		
Diplegie spastică	(P)		
Microcefalie	(P)		

Cele mai frecvente manifestări sunt:

- surditatea
- cataracta sau glaucomul
- maladia congenitală de cord
- retardarea mentală

Sindromul rubeolic congenital nu este o boală statică, multe defecte apărând pe parcursul dezvoltării copilului.

Deasemenea, infecția duce la angiopatie cu vasculită placentară și fetală, care compromite creșterea, iar necroza tisulară, fără inflamație sau leziuni fibroase, duce la leziuni celulare.

Fibroplăștii infectați secretă un factor inhibitor al creșterii, iar în celule se constată o frecvență crescută a rupturilor cromosomiale.

Anomaliile limfocitare predispun la autoimunitate specifică de organ.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

Datele epidemiologice se bazează pe noțiunea de epidemie, contact infectant și receptivitate la boală.

Diagnosticul clinic este dificil, boala fiind ușoară și cu semne nespecifice. Adenopatiile pretează la diagnostic diferențial larg, dacă nu sunt asociate cu erupția.

Diagnosticul de laborator

- leucograma revelează leucopenia și limfocitele atipice, uneori plasmocite (1-2%);
- izolarea virusului rubeolic din exudatul faringian, urină și alte secreții - este o metodă tehnică cu durată lungă, costisitoare, fiind rezervată mai ales diagnosticului rubeolei congenitale, prin izolarea virusului din lichidul amniotic

- diagnosticul serologic se utilizează frecvent

Reacția HAI (hematoglutinoînhierea) cu titrul minim 1/8 - 1/16 a fost înlocuită de metode mai simple, fidele și de sensibilitate similară: reacția imunoenzimatică (ELISA), latex - aglutinarea pasivă și hemoliza radială pentru demonstrarea anticorpilor IgM sau IgG.

- IgG specifice într-o probă de ser evidențiază imunitatea la rubeolă
- IgM specifice într-o probă de ser sau creșterea de 4 ori în dinamică, a titrului în două specimene de ser atestă infecția rubeolică acută, ca și reinfecția
- diagnosticul serologic al rubeolei congenitale în perioada neonatală trebuie pus pe specimene de ser, atât de la sugar, cât și de la mamă. Pentru sugar sunt necesare mai multe determinări:

- titrul anticorpilor în scădere semnifică anticorpi transmiși pasiv transplacentar
- pe când titrul în creștere este demonstrativ pentru infecția rubeolică

Diagnosticul precoce al rubeolei congenitale se face prin biopsie placentară la 12 săptămâni, prin demonstrarea antigenului rubeolic cu anticorpi monoclonali, cordocenteză și detecția ARN prin hibridizarea in situ.

Din a 22-a săptămână a gestației se pot depista IgM specifice în sângele fetal.

Diagnosticul diferențial. Boala poate fi confundată cu alte boli infecțioase ca: scarlatina, rujeola ușoară, mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza, roseola, erythema infectiosum și infecții enterovirale (ECHO9).

TRATAMENT

Deoarece rubeola postnatală este o boală ușoară, în majoritatea cazurilor nu este indicat nici un tratament.

Nu există tratament specific dar la bolnavii febrili și cu artrită (sau artralgie) este indicat tratamentul simptomatic.

PROFILAXIE

Vaccinul antirubeolic. Rațiunea utilizării vaccinului antirubeolic este prevenirea rubeolei congenitale prin controlul rubeolei postnatale. Declinul cazurilor de rubeolă în raport cu era prevaccinală este de 98%. Vaccinul antirubeolic aprobat în SUA este tulpina PLOTKIN - RA 27/3, mai imunogenică și cu mai puține reacții adverse decât cele precedente; HPV 77 DE 5 și CENDEHILL. Vaccinul viu atenuat este cultivat în celule diploide umane.

Strategii de vaccinare:

- vaccinarea selectivă a fetelor la pubertate (10-14 ani) asigură protecția viitoarelor mame;
- vaccinarea gravidelor după naștere, după testare antenatală;
- vaccinarea femeilor în perioada fertilă - 100%;
- vaccinarea de rutină la grupa de vârstă 9-15 luni.

Riscul sindromului rubeolic congenital de la virusul vaccinal este practic neglijabil.

Efectele adverse cunoscute includ: la 5-10% dintre recipienți febră redusă și rash, ca și artralгии ± artrită (40% dintre femeile adulte). Extrem de rar se citează apariția purperei trombocitopenice.

Contraindicații

Sarcina și statusul imunocompromis.

Profilaxia cu imunoglobuline (I.G.) este restrânsă la femeile gravide, susceptibile, expuse la rubeolă, care refuză avortul. Imunoglobulinele suprimă simptomele, dar nu previn în mod necesar viremia.

2.3. VARICELA ȘI HERPESUL ZOSTER

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Virusul varicelozosterian (V.V.Z.), virus ADN din familia Herpetoviridae produce două boli clinic distincte: varicela și herpesul zoster (zona). **Varicela** ("vărsatul de vânt") este în mod obișnuit cea mai benignă din bolile infecțioase eruptive ale copilului, reprezentând infecția primară cu VVZ, care rezultă din expunerea indivizilor susceptibili la virus. Boala ubicuitară, extrem de contagioasă, care se caracterizează printr-o erupție veziculoasă generalizată, cu alură centripetă, nerespectând nici pielea păroasă a capului, nici palmele și nici mucoasele. Veziculele apar în mai multe pesee, evoluează spre uscare, la cruste, care lasă după desprindere o ușoară pigmentație, fără cicatrici, dacă nu s-au suprainfectat. Ansamblul acestor fenomene cuplate cu modestia sau absența semnelor generale determină diagnosticul clinic.

Recurența infecției apare ca o afecțiune localizată cunoscută sub denumirea de **herpes zoster (zona)**, predominant la vârstnici

ETIOLOGIE

V.V.Z. face parte din familia **HERPESVIRIDAE** cu ADN central și anvelopă, având dimensiunile aproximative de 150-200 nm.

Virusul poate fi cultivat pe o varietate de sisteme de culturi celulare umane și de origine simiană. La aproximativ 8-10 ore după infecție, imunofluorescența specifică virală poate fi detectată în celule.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA sunt anunțate anual 300.000-500.000 cazuri de varicelă, dar se estimează 3 milioane cazuri, iar pentru herpes zoster sunt raportate 1.5 milioane vizite medicale.

Evoluția varicelei este diferită în funcție de starea imunității organismului și de vârstă, mortalitatea anuală în SUA se ridică la 100 decese, la copii normali este sub 2 la 100.000 cazuri, iar la adulți riscul crește de 15 ori mai mult. La imunocompromiși, în special cu leucemie apar complicații viscerale în proporție de 30-50% din cazuri, care pot fi fatale la 15% din ei.

Varicela este o boală a copilăriei, deoarece 90% din cazuri apar la copii sub 3 ani vârstă și numai 10% din indivizii peste vârsta de 15 ani rămân susceptibili la infecția cu VVZ. În SUA seroprevalența este de 50-75% la copii și 85-95% la adulți.

Distribuția este sezonieră și incidența maximă este toamna și iarna.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu varicelă sau herpes zoster.

Bolnavii sunt infecțioși cu aproximativ 48 ore înainte de formarea veziculelor și 4-5 zile după apariția ultimelor cruste. Indicele de contagiozitate este de 80-95% din contactii receptivi.

Virusul devine latent după infecția primară și se localizează în ganglionii spinali dorsali unde determină apariția satelitozei, a infiltrației limfocitare în rădăcinile nervoase și degenerescența celulelor ganglionare, în care apar incluzii intranucleare. Nu se cunoaște mecanismul latenței VVZ.

Calea de transmitere a infecției se realizează prin contact direct cu leziunile cutanate, aerosoli infectați și obiecte proaspăt contaminate cu lichid vezicular, cu mențiunea că atât infecția primară cât și reactivarea sunt infectante.

Herpesul zoster afectează 10% din populația de toate vârstele, dar în principal vârstnicii. Reactivarea este dependentă de balanța între virus și organismul-gazdă. Incidența maximă variază între 5 și 10 cazuri la 1.000 indivizi, în a VI-a decadă a vieții. Se constată că 4% din bolnavi vor prezenta un al doilea episod de herpes zoster.

PATOGENIE

Pătrunderea VVZ în organism se produce în tractul respirator, urmată de localizarea replicării virale într-un loc nedefinit, care duce la însămânțarea S.R.E. și în final la **viremie primară, secundară și localizare cutanată**. La o parte din bolnavi virusul migrează retrograd la terminațiile distale ale nervilor senzitivi, pentru a ajunge la rădăcinile ganglionilor dorsali, unde rămâne latent. Reactivarea virusului duce la transportul prin nervii senzitivi, producând zosterul. **Leziunile histopatologice** sunt identice în ambele boli. Veziculele cuprind corium-ul și dermis-ul, iar celulele epiteliale prezintă leziuni degenerative caracterizate prin balonizare, cu formare de celule gigante, multinucleate și incluzii eozinofilice intranucleare. Uneori apar necroze și hemoragii în partea superioară a dermului. Fluidul veziculelor se tulbură prin apariția polinuclearelor neutrofile, a celulelor degenerative și a fibrinei.

2.3.1. VARICELA

TABLOU CLINIC

Incubația varicelei este de 13-17 zile (medie 10-22 zile).

Perioada de invazie (preeruptivă) dureroasă 1-2 zile cu semne generale ușoare ca: indispoziție, inapetență, astenie, cefalee, febră 38°C. De obicei această perioadă trece neobservată. Rareori înaintea apariției erupției apare un rash de tip scarlatiniform morbiliform sau hemoragic.

Perioada de erupție durează 7-10 zile. Erupția de varicelă interesează întreg tegumentul, inclusiv pielea capului, precum și mucoasele. Răspândirea ei este localizată mai mult pe cap și trunchi, dând aspectul centripet al erupției.

Elementele eruptive sunt separate între ele de piele sănătoasă; ele apar la început sub formă de **maculă**, care dispare la presiune, evoluând în câteva ore către stadiul de **papulă** sau direct către stadiul de **veziculă**. Forma lor este rotundă sau ovală, având dimensiuni, care variază de la o gămălie de ac, la cea a unui bob de mazăre.

Vezicula, elementul caracteristic al erupției conține la început un lichid clar, incolor, cu aspect de "**picătură de rouă**". Veziculele sunt superficiale și înconjurate de o zonă îngustă eritematoasă. În câteva ore până la o zi, lichidul clar din interiorul veziculei se tulbură prin aflux de leucocite, iar centrul se deprimă, cu ombilicare. În a 3-a sau a 4-a zi, o parte din lichid se resoarbe, iar vezicula se transformă în crustă. Uneori, elementele eruptive trec direct în stadiul de **crustă**.

După o săptămână de la apariția erupției, crustele încep să se elimine lăsând în urma lor o cicatrice fină, **pigmentată**.

Stadiul de cruste poate dura 10-20 de zile.

Dacă elementele eruptive s-au suprainfectat cu germeni piogeni, iar procesul a trecut de stratul epidermic în derm, cicatricea devine **indelebilă**.

Eruptia de varicelă este caracteristică prin **polimorfismul** ei, adică pe același segment de piele și în același timp se găsesc elemente eruptive de vârstă diferită și aspect diferit (macule, papule, vezicule, cruste), deoarece apar în 3-5 puseuri eruptive, la 1-2 zile interval, iar evoluția elementelor din fiecare puseu în parte este diferită. Eruptia de varicelă interesează și mucoasele (enantem): bucală, conjunctivală, genitală, veziculele trec rapid în stadiul de ulceratie, producând eroziuni superficiale cu simptome, care depind de localizare: fotofobie, lăcrimare, dureri la deglutiție, jenă la micțiune etc.

Febra însoțește fiecare puseu eruptiv, de obicei 38°C. În general erupția se însoțește de puține alte simptome și starea generală este numai moderat afectată, îndeosebi la copii. Eruptia este însoțită de prurit.

Evoluția varicelei este de obicei ușoară, spre vindecare. Probleme dificile pun numai unele forme clinice și complicațiile. Vindecarea este urmată de imunitate durabilă.

Varicela clasică evoluează cu un rash vezicular caracteristic, vezicule care apar în valuri succesive, astfel încât leziuni de vârste diferite sunt prezente laolaltă. Eruptia este centripetă, domină pe trunchi și cap, iar enantemul este reprezentat de ulcere superficiale, gălbui, circulare, cu areolă inflamatorie.

Varicela la imunocompromiși, în special cu leucemie, evoluează cu erupție extrem de bogată, frecvent cu o bază hemoragică, iar durata bolii de 3 ori mai prelungită în raport cu copiii normali.

Complicații

Complicațiile cele mai frecvente sunt **infecțiile bacteriene secundare**, cu microorganisme Gram pozitive, care la neutropenici evoluează sistemic.

Peumonia variceloasă este citată ca o complicație "amenințătoare pentru viață" la adulți și imunocompromiși, cu o frecvență de 1 la 400 cazuri, la 3-5 zile de la debutul bolii, fiind asociată cu tahipnee, tuse, dispnee și febră. Examenul radiologic evidențiază pneumonie interstițială și nodulară. Această complicație severă poate fi urmată de calcificări pulmonare permanente.

Radiografii seriate au demonstrat anomalii la 16% din adulți, deși numai 1/4 dintre ei prezentau tuse, restul fiind asimptomatici.

La organismele imuno-incompetente se produce implicarea progresivă a organelor viscerale: pulmon, ficat și SNC.

Bolnavii cu boli maligne limfoproliferative, tumori și recipienți de transplante medulare, dezvoltă în proporție de 20% pneumonie în prima săptămână de la debutul infecției, cu o mortalitate de 15-18% din cazuri. Riscul maxim al implicatiei viscerale este la pacienții cu limfoproliferare malignă, care primesc chimioterapie continuă. La recipienții de transplant medular incidența varicelei în primul an post-transplantare este de 30%.

În literatura medicală este menționată apariția rară a varicelei hemoragice fulminante, laringitei acute, esofagitei, hepatitei, miocarditei, pericarditei și artritei prin citopatogenitate virală directă.

Complicațiile mediate imun, cu incidență rară sunt: anemia hemolitică, leucopenia, trombocitopenia și eritemul multiform.

Conjunctivita este urmarea apariției veziculelor pe pleoape, conjunctive și limbus, care se pustulizează și se ulcerează, iar la 4% din bolnavi apar manifestări corneene și conjunctivale.

Se citează apariția **keratitei superficiale** punctate, interstițiale și disciforme, ca și a uveitei la mai multe luni. după erupție, alături de aspectele dendritice.

Canaliculita este consecința inflamației cu obstruarea lumenului, din care rezultă epiphora, conjunctivita cronică și îngroșarea marginii nazale a pleoapei. Glandele lacrimale sunt afectate de infecții clinic inaparente.

Complicații nervoase. Patogenia encefalitei, mielitei transverse și paraliziiilor de nervi cranieni, care apar tipic la rezolvarea leziunilor cutanate, implică medierea imună. Dar izolarea VVZ sau a constituentelor virale din țesuturile SNC lezate, sugerează mecanismul acțiunii directe.

Meningita cu VVZ evoluează cu semnele clasice: cefalee, febră medie, redoarea cefei și fotofobie, afectând copiii și adulții tineri. Examenul LCR evidențiază 50-100 leucocite/mm³, predominant limfocite uneori foarte precoce apar neutrofile, rar peste 90%. Puncția lombară repetată la 12-24 ore demonstrează virajul cu predominanța limfocitelor. Glicorahia este peste 40mg/dL, proteinorahia peste 200 mg/dL, iar serologia dublă efectuată în boala acută și în convalescență tranșează diagnosticul, odată cu creșterea titrului anticorpilor de 4 ori, în dinamică.

Ataxia cerebrală se estimează la 1/4000 cazuri la copii sub vârsta de 15 ani, cu debut la maximum 21 de zile de la apariția erupției, mai frecvent la 7 zile. Semnele clinice obiective sunt: ataxia, vărsăturile, alterările limbajului, febra, vertijul și tremorul. Evoluează benign la copii, cu rezoluție în 2-4 săptămâni.

Encefalita poate evolua ca o formă de boală "amenințătoare pentru viață" la adulți, cu o frecvență de 0.1-0.2% din cazuri. Se caracterizează prin depresiunea conștienței, cefalee progresivă, vărsături, febră și frecvent convulsii.

Durata minimă a afecțiunii este de 2 săptămâni, iar o parte a bolnavilor suferă o deteriorare progresivă neurologică, cu mers fatal. Mortalitatea poate atinge 5-20% dintre cazuri, iar sechelele apar la 15% dintre supraviețuitori.

Sindromul REYE debutează în declinul varicelei cu vărsături, iritabilitate și scăderea progresivă a nivelului conștienței, cu asocierea edemului cerebral progresiv. Encefalopatia este asociată cu niveluri înalte ale amoniemiei, diateză hemoragică, hiperglicemie și niveluri ridicate ale transaminazelor.

Asocierea recentă a sindromului cu **aspirina**, administrată ca antipiretic, contraindică utilizarea ei în varicelă.

Varicela congenitală extrem de rară, apare în urma infecției materne în primele luni de sarcină și este urmată ocazional de apariția la sugari a hipoplaziei membrelor, atrofiei musculare, retardului cerebral și psihomotor, ca și anomaliilor oculare.

Varicela perinatală este asociată cu o rată înaltă a mortalității, când boala maternă se dezvoltă cu 5 zile antepartum sau la 48 ore postpartum, în mare parte este consecința lipsei anticorpilor transmiși transplacentar la nou născut și imaturității sistemului imun. În aceste circumstanțe mortalitatea atinge 30%, iar nou născutul prezintă o boală progresivă, care cuprinde viscerele, în special pulmonii. Dacă mama contactează boala cu mai mult de 5 zile înaintea nașterii, varicela la nou născut evoluează obișnuit ușor, deoarece afecțiunea este modificată de anticorpii materni transmiși transplacentar.

2.3.2. HERPES ZOSTER (ZONA)

Izolarea VVZ în 1953 ca și existența alterărilor similare în culturile de țesuturi din prelevările de la bolnavii cu varicelă și herpes zoster au determinat acceptarea universală a unității agentului etiologic. Efectele citopatice specifice determină apariția incluziilor intranucleare eozinofilice și a celulelor gigante multinucleate.

Prezentare clinică tipică constă din durere radiculară, urmată la 48-72 ore de rash eritematos, care evoluează la vezicule cu lichid, acoperind 1-3 dermatoame adiacente. Erupecția veziculoasă este frecvent unilaterală, cu distribuție dermatomală toracică sau lombară. Veziculele confluează adesea sub formă de bule. La subiecții normali erupecția durează 3-5 zile, cu durata totală a bolii de 10-15 zile, dar revenirea la normal a pielii va dura 1 lună.

Ocazional apar diseminări largi, cutanate sau viscerale, pulmonare și hepatice.

Localizările rare sunt pe ramura oftalmică a nervului trigemen (perechea V), la 10% din bolnavi, care duce la apariția unui **herpes zoster oftalmicus**, a ramurii maxilare sau mandibulare a trigemenului, tradusă prin leziuni intraorale pe palat, fosa tonsilară, planșeul bucal și limba.

Rar apare o **conjunctivită foliculară** cu o adenopatie regională. Manifestări oculare variate inclus apariția veziculelor pe pleoape, conjunctive, iridociclita, glaucomul secundar, oftalmoplegia, neuroretinita, nevrita optică și ocluzia vasculară retinală.

Cercetarea corneei revelează hiposensibilitatea corneeană, **keratită** subepitelială punctată, aspecte dendritice, keratită disciformă și segmentară, ca și vascularizația corneeană. Afectarea corneei poate surveni după vindecarea erupecției și poate fi prelungită.

Piederea vederii poate rezulta din afectarea stromală periferic și central.

Caracteristica histopatologică a infecției oculare în herpes zoster este o infiltrație cronică nongranulomatoasă în jurul nervilor ciliari posteriori și a vaselor. Vasculita ocluzivă poate duce la necroza irisului și corpului ciliar, ca și la hemoragia camerei anterioare. Perivasculita și vasculita vaselor retinei pot duce la retinopatie hemoragică.

S-au descris incluzii virale în retinopatia necrozantă din zona oftalmică. Nevrita optică poate apărea secundar periarteritei. VVZ este cel puțin una dintre cauzele sindromului necrozei retiniene acute.

Sindromul RAMSAY HUNT apare rar în urma afectării ganglionului geniculat al nervului senzitiv intermediarului lui WRISBERG (perechea VII bis), cu dureri și vezicule în meatul auditiv extern și pe membrana timpanului, pierderea gustului în 2/3 anterioare ale limbii și paralizie facială ipsilaterală. Manifestările asociate sunt nevrita acută și nevralgia postherpetică tardivă, cu o

frecvență de 25-50% dintre bolnavii peste 50 ani vârstă, cu o durată de peste 1 lună. Uneori apar și tulburări vestibulare.

Nevrita se manifestă cu durere radiculară și paralizie segmentară motorie, urmate de sindrom dureros postherpetic.

Encefalita cu VVZ este rară, dar trebuie considerată la bolnavii prezentând cefalee și status mental alterat, cu posibile semne cerebeloase, în timpul a 1-12 săptămâni după debutul zosterului localizat. Afectarea meningiană asimptomatică este frecventă și se manifestă prin modificări ale LCR cu pleiocitoză și niveluri ridicate ale proteinorahiei.

Paralizii motorii apar prin afectarea celulelor coarnelor anterioare, asemănător poliomielitei. De asemenea se citează mielita transversă și miozita.

O manifestare rară este **angeta granulomatoasă**, care cuprinde artera carotidă internă, fiind o complicație tardivă, cu evoluție progresivă și mortalitate înaltă.

Zosterul diseminat sau zona variceliformă (herpes zoster varicellosus) se manifestă cu leziuni asemănătoare varicelei, în afara ariei de zona.

Zoster sine herpete este o afecțiune rară, fără rash veziculos, dar cu dureri nevralgice, al cărei diagnostic este susținut de probele serologice efectuate în dinamică.

Herpesul zoster la imunocompromiși. Asistăm frecvent la ora actuală, la dezvoltarea zonei la pacienții care au pierdut apărarea imunitară normală.

- hemopatii tratate cu chimioterapie și corticoterapie generală;
- nefropatii;
- transplante de organe;
- SIDA.

Riscul major al acestor cazuri este extensia virozei la ansamblul tegumentelor, ducând la apariția zonei generalizate, uneori cu aspect necrotic-hemoragic, dacă există în plus tulburări ale crazei sanguine.

Afecțiunea evoluează cu formarea de leziuni 2 săptămâni și vindecarea durează 3-4 săptămâni. Bolnavii cu boli maligne limfoproliferative prezintă risc de diseminare viscerală: pulmonară, hepatică și meningoencefalitică, dar afecțiunea este rar fatală.

Herpesul zoster în SIDA este mult mai frecvent comparativ cu grupele de control de aceeași vârstă. Reactivarea infecției cu VVZ este atât de frecventă, încât acest virus a fost propus ca **marker de prognostic al progresiunii bolii** și este inclus în infecțiile oportuniste din definiția OMS a cazului de SIDA, alături de candidoza orofaringiană, herpesul simplex diseminat progresiv și meningita criptococică.

O entitate nouă este **herpesul zoster cronic**, care apare în special la bolnavii cu SIDA, prezentând leziuni noi, fără vindecarea leziunilor preexistente, aspect care coincide cu apariția de **VVZ rezistent la acyclovir**.

DIAGNOSTIC

Datele epidemiologice se bazează pe noțiunea de epidemie de varicelă, contact infectant cu un bolnav cu varicelă sau herpes zoster și receptivitatea la boală.

Diagnosticul pozitiv în infecția cu VVZ se impune prin aspectul **clinic** al erupției veziculoase.

În cazurile dificil de diagnosticat se apelează și la **diagnosticul de laborator**, utilizând diagnosticul citologic cu colorația TZANCK, imunofluorescența (IF) directă și indirectă, pentru determinarea antigenului viral din lichidul veziculelor cutanate, coroborate cu diagnosticul serologic: RFG, hemaglutinarea-imunaderența, anticorpii fluorescenți la antigenul de membrană (FAMA) sau ELISA. Culturile din lichidul vezicular pentru VVZ sunt dificil de efectuat, dar imunofluorescența este o metodă rapidă, cu rezultate în câteva ore.

Diagnosticul etiologic al leziunilor oftalmologice se stabilește prin cercetarea secrețiilor conjunctivale, ca și prin prelevări corneene, cuplate cu probe serologice.

Cultivarea VVZ în scop de cercetare științifică se face pe culturi de pulmon embrionar uman, iar ca metodă rapidă de confirmare a diagnosticului se utilizează demonstrarea directă a particulelor virale în fluidul vezicular, la microscopul electronic. O metodă de diagnostic preconizată în viitor este aplicarea tehnicii hibridizării in situ, care detectează sau amplifică acizii nucleici virali, în materialul biopsic sau necroptic.

Diagnosticul diferențial al varicelei se face prin excluderea unor afecțiuni ca: impetigo cu streptococ betahemolitic de grup A, sindrom Stevens-Johnson, înțepături produse de insecte, eczema herpeticum, infecția diseminată cu virus herpes simplex, infecția enterovirală cu virus coxsackie, ultimele 3 afecțiuni pretând și la diferențierea de herpes zoster.

TRATAMENT

În varicela obișnuită nu există nici un tratament specific. Trebuie evitate leziunile de grataj, susceptibile să lase cicatrici indelebile. Pentru aceasta trebuie tăiate zilnic unghiile, se efectuează pudrajul cu talc al tegumentelor, se administrează antihistaminice și se poate efectua baie călduță cu tamponament de uscare, cu condiția să nu producă ruperea veziculelor.

Sunt inutile administrările de gammaglobuline, antibiotice local și general, ca și corticoterapia locală, care favorizează ulceratia leziunilor.

Subiecții sub corticoterapie, sau în perioada până la 2 luni după corticoterapie pe termen lung vor fi tratați cu hidrocortizon pe perioada varicelei.

Chimioterapia antivirală de elecție este constituită de acyclovir (zovirax, virolex) - un analog guanozin - nucleozid. Acyclovir-ul acționează prin inhibiția sintezei virusurilor ADN, este fosforilat de timidin - kinaza specifică pentru herpes, în monofosfat și în această formă inhibă polimeraza ADN virală. Nu este activ în celulele neinfectate, ceea ce îi conferă o toxicitate minimă.

Varicela la "grupele de risc" (subiecți imunoincompetenți) poate justifica tratamentul de la debut cu acyclovir i.v., care este eficace în doze de 500 mg/m² sau 10-12 mg/kg i.v. la fiecare 8 ore, în perfuzie cu durata de o oră, pentru 5-7-10-14 zile.

Tratamentul etiotrop al herpesului zoster se bazează pe administrarea de acyclovir oral în doze de 200-400-800 mg x 5/zi, după diverși autori, cu durata de 5-7-10-14 zile.

În cazurile de rezistență la acyclovir se utilizează foscarnet 40 mg/kg i.v., prin pompă de infuzie, la fiecare 8 ore cu durata de 2-4 săptămâni.

La toți pacienții trebuie luate în considerație efectele adverse la acyclovir, care includ tulburările gastro-intestinale și cefaleea, rareori tulburări nervoase: confuzie, tremor, delir, convulsii și comă. Utilizarea i.v., poate produce afectare renală, iar bolnavii trebuie bine hidratați și monitorizați cu clearance-ul la creatinină. Deoarece drogul este eliminat renal se recomandă ajustarea dozelor la bolnavii cu insuficiență renală.

În cazul leziunilor care nu răspund la tratament trebuie executate culturi pentru rezistența la acyclovir.

În herpesul zoster diseminat sau în zona oftalmică se utilizează doze mari de acyclovir oral; 800 mg p.o. la 4 ore sau 15 mg/kg i.v. la 8 ore.

Un tratament alternativ la imunocompromiși este **vidarabina** (vira-A), un analog purinnucleozid (adenozinarabinozid), în doze de 10-15 mg/kg/zi i.v. în perfuzie continuă de 12-24 ore, în soluții cu maximum de concentrație 450 mg/L, pentru 5-7-10 zile. Efectul favorabil se înregistrează în scăderea duratei formării leziunilor de la 5.6 la 3.8 zile, iar frecvența complicațiilor viscerale scade de la 8 din 13, la 1 din 8 bolnavi.

La bolnavii cu SIDA se impune terapia pe viață cu acyclovir în cazul recăderilor cu mare frecvență și extrem de apropiate.

Chimioprofilaxia se poate face cu doze de 200 mg x 4/zi, iar la copii sub 3 ani cu doze de 100 mg x 5/zi.

Corticoterapia. Keratita stromală se tratează frecvent cu corticosteroizi, care reduc răspândirea inflamației și distrugerea corneană rezultantă, deși unii autori au sugerat că utilizarea steroizilor singuri are efect deteriorant asupra keratitei.

În SIDA, corticoterapia nu este recomandată din cauza posibilelor efecte adverse pe funcția imună și activării sarcomului KAPOSI.

Pneumonia cu VVZ necesită terapie intensivă, oxigenoterapie la apariția cianozei, iar cazurile severe cu dispnee intensă, hipoxie și pCO₂ cu valori joase se tratează cu ventilație mecanică, corticosteroizii fiind contraindicați.

Administrarea hormonilor corticosteroizi în herpesul zoster pentru reducerea nevritei acute și a frecvenței nevralgiei post herpetice este controversată.

Tratamentul antialgic al herpesului zoster include antialgicele majore, iar radioterapia antiinflamatorie la nivelul rădăcinilor rahidiene posterioare, ca și corticoterapia generală în doză de 0,5 mg/kg/zi sunt discutabile.

Tratamentul local are un rol minim și utilizează tamponamentul cu soluție apoasă de nitrat de argint 1% sau cu soluție alcoolizată de eozină 2%, urmat de acoperirea cu comprese sterile. Sunt contraindicate pomezile, care antrenează riscul macerației.

Vitaminoterapia din grupul B (B1, B6), are un rol de susținere generală.

Durerile postzosteriene beneficiază de antialgice curente, neuroleptice (largactil, nozinan), infiltrații cu novocaină, ganglioplegice (penthonium, uneori tegretol).

În cazuri excepționale, cu eșecul tratamentului medical și implicarea psihică gravă, cu tendință la suicid se discută intervenția neurochirurgicală. Rezultatele sunt aleatorii și recidivele sunt posibile.

Interferonul alfa (IFN α) este eficient în reducerea riscului diseminării viscerale a varicelei la imunocompromiși, dar se preferă tratamentul alternativ cu vidarabină și acyclovir, eventual asociat cu imunoglobuline antizoster.

PROFILAXIE

Imunoglobulinele antivarițela/zoster (VZIG) și plasma imună din seruri umane hiperimune (ZIP) sunt utile în prevenirea și/sau ameliorarea varicelei simptomatice la indivizii cu risc crescut.

Se utilizează la:

- gravide cu infecții precoce în cursul sarcinii sau mame seronegative expuse la infecția cu VVZ;

- nou născuți;

a) dacă infecția maternă apare cu 5 zile înainte sau la 2-7 zile postpartum;

b) dacă infecția mamei apare exact înaintea nașterii se administrează profilactic acyclovir;

c) infecția neonatală beneficiază de monoterapie cu acyclovir i.v. sau oral (Oxford - British Paediatric Association, 1989);

- recipienții de transplante, deoarece 7-16% din recipienții renali și cardiaci prezintă infecții cu VVZ patogene pentru SNC. VZIG se administrează la 72 ore de la contact, iar la apariția simptomelor se administrează acyclovir.

Imunizarea pasivă cu imunoglobuline varicelozosteriene scade incidența pneumoniei și encefalitei, iar mortalitatea scade de la 5-7% la 0.5% la imunocompromiși, la care se administrează 1 fiolă/15 kg în primele 72 ore de la contactul cu infecția cu VVZ. Doza uzuală este de 0.06 ml/kg i.m.

Vaccinul licențiat în Japonia este experimentat în SUA sub controlul efectuat de Bureau of Biologics. Tulpina OKA obținută de TAKAHASHI a determinat apariția anticorpilor la imunocompromiși, în proporție de 89-100% dintre vaccinați, pe 1000 bolnavi, iar la imunocompetenți la 94-100%. Este de remarcat că herpesul zoster nu apare frecvent la recipienții de vaccin.

2.4. INFECȚII STREPTOCOCICE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile streptococice reprezintă un capitol important al patogeniei umane, fiind foarte frecvente, cuprind o mare parte a populației.

Streptococii sunt coci grampozitivi dispuși în lanțuri, immobili, nesporulați, aerobi și facultativ anaerobi.

Ei determină o multitudine de tablouri clinice: angine, scarlatină, infecții cutanate, suprurații cu diverse localizări, toxiinfecții alimentare, septicemii, endocardite, infecții urinare.

Există numeroase specii și tipuri de streptococi patogeni pentru om. O specie de streptococ poate produce mai multe boli.

ETIOLOGIE

Streptococii patogeni pentru om fac parte din genul **Streptococcus**, familia **Streptococcaceae**. Specia tip reprezentativă este **Streptococcus pyogenes**.

Clasificarea streptococilor se poate face în funcție de caracterele microbiologice sau în funcție de tabloul clinic pe care îl determină.

Clasificarea în funcție de **capacitatea de liză asupra hematiilor** din mediile de cultură cu agar-sânge:

- β hemoliză – caracterizată de liză completă în jurul coloniei;
- α hemoliză – caracterizată prin liză parțială, de aspect verzui, în jurul coloniei;
- γ hemoliză – caracterizată prin lipsa totală a hemolizei în jurul coloniei.

Lancefield a clasificat streptococii β hemolitici în grupe pe baza antigenelor polizaharidice specifice. Grupele au fost notate A – H și K – T. Majoritatea streptococilor patogeni pentru om aparțin grupei A.

Clasificarea clinică a streptococilor:

1. **Streptococi din grupa A**. Ei colonizează de obicei faringele și determină faringită, angină, scarlatină, piodermită, infecții ale plăgilor, septicemii, reumatism articular acut, glomerulonefrită acută. Cel mai frecvent este implicat *S. pyogenes*.

2. **Streptococi din grupa B**. Ei colonizează tractul urogenital, gastrointestinal și faringele. Determină septicemie perinatală, meningita nou-născutului, endocardita bacteriană subacută, infecții ale tractului urinar, septicemii la adult. Specia reprezentativă este *S. agalactiae*.

3. **Streptococii din grupele C și G** colonizează de obicei faringele și determină faringite, iar la imunodeprimați, produc meningită, endocardită, abcese, glomerulonefrită acută.

4. **Streptococii din grupa D** se împart în două categorii:

a) enterococi (specia reprezentativă este *S. faecalis*) sunt prezenți în flora normală a intestinului. Pot determina septicemii nosocomiale, infecții urinare la cei cu afecțiuni renovezicale cronice, endocardite.

b) nonenterococi (specia reprezentativă este *S. bovis*) determină endocardite la bolnavii cu cancer de colon.

5. **Streptococii α hemolitici**, denumiți și streptococi viridans (*S. salivarius*, *S. sanguis* și *S. mutans*) determină endocardite și carii dentare (produc substanța mucoasă din placa dentară). Ei colonizează faringele și sunt prezenți în salivă.

6. **Streptococii microaerofili** sunt Peptostreptococii, ei produc γ hemoliză și colonizează mucoasa bucală, intestinală și vaginul. Ei pot produce abcese cerebrale, pulmonare și hepatice, gangrena sinergică (împreună cu stafilococul auriu), fazeite necrotice, abcese peritonsilare.

Structura streptococilor β hemolitici grupa A

Celula bacteriană este formată din capsulă, perete celular, membrana citoplasmatică, citoplasmă și nucleu.

Capsula conține acid hialuronic cu rol în virulență și neantigenic.

Peretele celular este format din proteina M, polizaharide și peptidoglican.

Proteina M este cel mai important factor de virulență și determină rezistența streptococului la fagocitoză. În funcție de proteina M streptococii din grupul A sunt împărțiți în 80 de tipuri. Față de proteina M apare imunitate specifică de tip. Proteina M mai posedă un determinant nespecific, comun, denumit MAP, care determină reacțiile imunologice încrucișate cu țesuturile gazdei.

Polizaharidul peretelui celular (substanța C) este un antigen puternic și determină apariția de anticorpi mai târziu, mai ales în cazul bolilor poststreptococice. Acești anticorpi pot fi evidențiați prin reacții de precipitare, aglutinare și RIA.

Peptidoglicanul determină leziuni cardiotoxice, este antigenic și pirogen.

Membrana citoplasmatică este formată din structuri proteice și glicoproteice care împreună cu componentele peretelui celular, determină reacții încrucișate cu structurile celulelor umane (sarcolema celulelor miocardice, valvele cardiace, membrana bazală glomerulară). Aceste reacții încrucișate stau la baza patogeniei bolilor poststreptococice.

Citoplasma conține proteine, enzime și o endostreptolizină.

Nucleul conține materialul genetic al bacteriei (ADN, ARN, nucleoproteine).

Componentele extracelulare sunt reprezentate de enzimele și toxinele secretate de streptococi.

Enzimele streptococice sunt:

- **Streptolizina O (SLO)** determină hemoliza β , este identică tuturor grupurilor, este toxică (cardiotoxică și leucotoxică), anticorpii specifici (ASLO) sunt utili pentru diagnostic.

- **Streptolizina S (SLS)** este hemolitică și toxică (efect letal în 24 – 48 de ore) și nu este antigenică.

- **Hialuronidaza** – antigenică, determină anticorpi neprotectori, dar utili pentru diagnostic. Are rol în răspândirea și virulența streptococilor.

- **Streptochinaza** – este antigenică, activează sistemul fibrinolitic. Este utilizată în tratamentul trombozelor acute.

- **Streptodornaza (DNA – aza)** – este antigenică, anticorpii sunt utilizați pentru diagnostic. Ea scindează dezoxiriboproteinele din exudate și este utilizată ca fibrinolitic.

- **Proteinaza** – este antigenică, fără rol patogen important.

Toxinele streptococice sunt toxinele eritrogene A, B și C secretate de streptococi din grupul A (tulpinile lizogene). Ele determină manifestările toxice din scarlatină. Sunt antigenice și determină anticorpi protectori.

EPIDEMIOLOGIE

Streptococii sunt răspândiți pe tot globul. Piodermitele și infecțiile cutanate sunt mai frecvente în zonele tropicale, iar anginele și amigdalitele în zonele temperate și reci.

Incidența maximă a infecțiilor streptococice este la vârstele 5 – 15 ani.

Infecțiile streptococice sunt endemoepidemice.

Sursele de infecție sunt reprezentate de bolnavi sau purtători asimptomatici (incidența purtătorilor de streptococ β hemolitic în populație poate atinge 30 – 60% în colectivitățile de copii).

Transmiterea se face direct (picăturile Pflügge) sau indirect prin: aer contaminat, obiecte contaminate (rufărie, batiste, prosoape, mâini, seringi, pense, bisturie). Transmiterea digestivă prin

alimente determină epidemii de angină și scarlatină cu caracter exploziv sau toxiinfecții alimentare. Streptococii din grupul B se pot transmite intrapartum de la femeile purtătoare de *S. agalactiae* în canalul vaginal la nou născut.

Receptivitatea este generală.

PATOGENIE

Patogenia infecțiilor cu streptococ β hemolitic grupa A este complexă, fiind determinată de multitudinea și varietatea caracterelor patogenice ale acestora.

Caracterele de patogenitate ale streptococilor sunt reprezentate de toxine și enzime, precum și de capsula bacteriană.

Streptococii care produc toxina eritrogenă pot determina apariția scarlatinei.

Producerea unor cantități mari de hialuronidază favorizează apariția septicemiilor.

Imunitatea și receptivitatea față de toxinele, enzimele și antigenele streptococice modifică și uneori complică tabloul clinic.

Imunitatea antitoxică față de toxina eritrogenă se obține pasiv, transplacentar de la mamă sau după trecerea prin boală (scarlatină) sau prin imunizare pasivă cu anatoxină scarlatinoasă (care este variabilă și insuficientă).

Imunitatea antibacteriană față de fracțiunea M se obține prin infecții repetate, cu vârsta. Anticorpii antiMAP apar și cresc după o infecție acută și pot fi evidențiați prin reacția de aglutinare cu latex.

Anticorpii ASLO încep să crească în a doua săptămână de boală și ating titrul maxim în săptămâna a treia și a patra. Menținerea unui titru peste 200 unități/ml ridică suspiciunea de reumatism poliarticular acut sau glomerulonefrită acută. Titrarea anticorpilor față de celelalte enzime streptococice (streptodornază, hialuronidază) ajută la stabilirea diagnosticului.

Titrul anticorpilor este crescut la bolnavi și este scăzut la purtătorii sănătoși de streptococ β hemolitic grupa A.

În infecțiile streptococice poate să apară o stare de hipersensibilitate, exprimată prin apariția de autoanticorpi, mecanism ce stă la baza sindroamelor poststreptococice.

În concluzie, același streptococ β hemolitic grupa A care dispune de toate caracterele de patogenitate și virulență poate declanșa, în funcție de răspunsul organismului gazdă, următoarele boli:

- a) scarlatină, angină, otită, septicemie la persoanele fără imunitate antitoxică și antibacteriană;
- b) angină, otită, septicemie, la persoanele cu imunitate antitoxică, dar fără imunitate antibacteriană;
- c) purtător de streptococ β hemolitic grupa A la persoanele cu imunitate antitoxică și antibacteriană (niciodată scarlatină);
- d) reumatism articular acut, glomerulonefrită acută, erizipel, eritem nodos la persoanele sensibilizate la unele antigene streptococice.

Poarta de intrare în infecțiile streptococice poate fi tegumentul, nasofaringele sau tractul digestiv. Boala poate avea aspect local sau se poate generaliza (septicemie), sau este de la început generală (scarlatină).

Propagarea streptococilor β hemolitici grupa A se poate face local (din aproape în aproape pe tegument și mucoase), regional (la ganglionii limfatici) sau pe cale sanguină.

TABLOU CLINIC

Angina streptococică reprezintă cea mai frecventă manifestare.

Incubația este de 2 – 4 zile. Debutul este în general brusc și se caracterizează prin odinofagie importantă, răgușeală, cefalee, curbatură, febră, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale. Faringele este intens eritematos (“roșu ca flacăra”), edemețiat, țesutul limfoid este hipertrofiat, amigdalele sunt eritematoase cu exudat galben-gri, punctat sau confluent. Este însoțită de adenopatie laterocervicală. La copiii mici, simptomele sunt rinoree, febră scăzută și tulburări digestive, frecvent, semene de otită medie. Evoluția este autolimitată în 3 – 4 zile.

Se poate complica cu: sinuzită, otită medie, mastoidită, adenită cervicală supurată, abces periamigdalian, bacteriemie, meningită purulentă, șoc toxicoseptic determinat de SLA (asemănător TSS. Stafilococic): șoc, detresă respiratorie, hipocalcemie, trombocitopenie, insuficiență renală, descoamarea pielii, deces în 6 – 10% din cazuri. Poate fi urmată de complicații nesupurative: reumatism articular acut și glomerulonefrită acută.

Scarlatina (vezi și scarlatina).

Pneumonia streptococică este mult mai rară astăzi. Apare ca o complicație a gripei, rujeolei, varicelei, tusei convulsive. Clinic se manifestă prin stare generală alterată, febră, curbatură, dispnee, tuse, dureri toracice, hemoptizii. Se poate complica cu empiem pleural, mediastinită, pericardită purulentă.

Infecțiile streptococice ale pielii

1. Piodermite (impetigo streptococic) sunt infecții secundare ale arsurilor și plăgilor. Incidența lor este mare vara și în zonele calde (tropice). Copiii cu infecții tegumentare devin purtători faringieni de streptococ fără a face faringite. Titrul ASLO este de obicei scăzut (SLO este inactivată de către lipidele din piele). Clinic, la debut, apar papule care ulterior se transformă în vezicule, unice sau multiple, cresc în dimensiuni, ulterior capătă în 5 – 6 zile o crustă. Se vindecă greu lăsând o zonă depigmentată. Se asociază cu limfadenită satelită.

2. Ectima este o formă severă ulcerativă a infecțiilor streptococice tegumentare. Ulcerele sunt localizate la nivelul gleznei și fața anterioară a gambelor, au dimensiuni de 0,5 – 3 cm diametru, sunt purulente, formează cruste gălbui, în jur există o zonă eritematoasă. Formele severe se manifestă prin celulită și limfadenită.

3. Erizipelul este o infecție acută a tegumentului și țesutului cutanat determinată de streptococul β hemolitic grupa A și caracterizată clinic prin-un placrd de dermită cu tendință excesivă și însoțită de fenomene generale. Incidența maximă a bolii este toamna și vara și apare mai ales la bătrâni. Contagiozitatea este mai scăzută decât a infecțiilor respiratorii. Poarta de intrare o reprezintă soluțiile de continuitate ale pielii și mucoaselor: micoze interdigitale, ulcere varicoase, rinite. Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu infecții respiratorii acute sau purtătorii asimptomatici. Boala nu lasă imunitate. Există o predispoziție la recidive.

Incubația bolii este de 1 – 3 zile. **Debutul** este brusc, cu febră, frisoane, adenită satelită. Ulterior apare placardul erizipelatos unic, cu tendință la extindere rapidă, cu caracter inflamator,

tumefiat, cu margin reliefate (burelet) de culoare roșie închisă sau cianotică la cardiaci, senzație de tensiune dureroasă. Uneori, apar flictene cu formare de cruste melicerice. Formele grave evoluează spre necroză și gangrenă. Țesutul subcutanat este intens edemațiat. Evoluția este centrifugă, vindecarea începe de la centru. Semnele locale sunt însoțite de semne generale, febră, tahicardie, anorexie, vărsături, agitație. Netratat evoluează 8 – 12 zile, uneori săptămâni.

Erizipelul poate fi localizat la nivelul feței, al membrilor inferioare (cel mai frecvent), periombilical la nou-născut, perianal postpartum.

Are caracter recidivant, fiind favorizat de deficiențe de apărare antiinfecțioasă (diabet, alcoolism, ciroză) sau de leziuni tegumentare cronice (ulcer varicos, micoze interdigitale și unghiale, edeme cronice).

Complicațiile care pot apare sunt locale: necrozare, gangrenă, abcedare, formare de flegmoane, sau generale: septicemie, glomerulonefrită difuză, reumatism articular acut.

Infecțiile cu streptococi din grupul B sunt:

- **infecțiile perinatale (corioamniotită, avortul septic, febra puerperală),**
- infecțiile neonatale: pneumonii de aspirație la nou născuții sub 10 zile și meningite la cei peste 10 zile.
- infecții urinare,
- gangrenele diabeticilor, care sunt favorizate de tulburările de vascularizație periferică ,
- endocardită, septicemie,
- meningită(vezi și meningite acute),
- peritonită,
- septicemie terminală la neoplazici.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator se bazează pe evidențierea streptococilor în produsele patologice respective : exudat nazal, exudat faringian, pustule, cruste melicerice, spută, LCR, sânge etc. Cultura se face pe medii cu geloză – sânge sau geloză- sânge cu cristal violet pe care se evidențiază tipul de hemoliză. Testul cu bacitracină diferențiază streptococii din grupa A de ceilalți streptococi (care uneori pot produce β hemoliză).

Identificarea se face prin metode serologice: de precipitare (contra- imunelectroforeză), aglutinarea rapidă, latexaglutinare.

Titarea anticorpilor ASLO ajută la diagnosticul infecțiilor recente sau al complicațiilor. Se pot titra anticorpii antiDNA-ază B, antihialuronidază, antiMAP etc.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al anginei streptococice se face cu anginele virale (vezi și angine acute), cu alte angine bacteriene (Paul Vincent, difterică, gonococică etc.).

Erizipelul trebuie diferențiat de: eritemul solar, degerături, herpes zoster infectat, stafilococie malignă a feței, erizipeloidul Rosenbach, eritem nodos.

PROGNOSTIC

Prognosticul infecțiilor streptococice este în general favorabil. În ultimul timp, se observă declinul severității acestor infecții, dar nu și frecvența lor. De aceea rămâne o problemă importantă profilaxia sindroamelor poststreptococice care au prognostic mai sever.

Prognosticul este rezervat pentru septicemiile și endocarditele cu streptococ viridans și enterococ, precum și pentru infecțiile neonatale cu streptococi din grupul B.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic de elecție este **Penicilina**. Până acum, nu s-a semnalat rezistență la penicilină a streptococilor β hemolitici grup A. În cazul alergiei la penicilină se utilizează **Eritromicina**.

Infecțiile ușoare sau medii sunt tratate cu antibiotice timp de 10 zile, în ultima zi se administrează o doză de penicilină depozit (**Moldamin**).

Infecțiile determinate de alți streptococi (enterococ, streptococ viridans) sunt tratate conform antibiogramelor.

Tratamentul antibiotic este obligatoriu pentru prevenirea complicațiilor supurative și nesupurative, profilaxia extinderii în colectivități sau familie, împiedicarea apariției șocului toxic, diminuarea simptomelor.

Tratamentul local: în angină se face cu antiseptice faringiene (**Fenosept**), gargară cu ceai de mușețel. În erizipel și alte infecții tegumentare se spală cu apă și săpun, dezinfectanți.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică se face prin tratarea cu antibiotice a tuturor cazurilor cel puțin 10 zile. Persoanele cu antecedente de boli poststreptococice vor face tratament cu **Moldamin** (odată pe lună) timp de câțiva ani.

Se face profilaxia în masă cu Penicilină numai în colectivități mici, restrânse.

Se încearcă realizarea unor vaccinuri, dar studiile efectuate arată că nu au eficiența scontată.

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală și colectivă, educarea populației.

2.5. SCARLATINA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Scarlatina rezultă din infecția cu o tulpină de streptococ beta-hemolitic grupa A care elaborează exotoxină pirogenică (toxina eritrogenică), fiind caracterizată clinic prin apariția enantemului și exantemului scarlatinos în context febril, asociate uneori cu complicații grave.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al scarlatinei aparține genului **streptococcus pyogenes** (streptococ de grup A LANCEFIELD) coc Gram pozitiv, non-motil, neformator de spori, catalaso-negativ. În culturi pe plăci cu agar-sânge produce zone de hemoliză completă (beta). Microorganismul este acoperit de o capsulă din acid hialuronic, care este un factor accesoriu de virulență, întârziind fagocitoza de către

leucocitele polimorfonucleare și macrofagele gazdei. Peretele celular are o structură complexă conținând multe substanțe antigenice. Carbohidratul specific de grup este un dimer al ramnozei și N-acetilglucozaminei. Antigenul major de virulență este proteina M, care determină diviziunea streptococilor de grup A în 80 serotipuri .

Imunitatea se bazează pe dezvoltarea anticorpilor opsonici îndreptați împotriva activității antifagocitice a proteinei M. Imunitatea este specifică de tip și durabilă probabil indefinit.

Exatoxina pirogenică streptococică (EPS), anterior cunoscută ca toxină eritrogenică (DICK) este responsabilă pentru erupția (rash) din scarlatină. Producția toxinei este indusă prin lisogenie cu un bacteriofag temperat. Există 3 toxine distincte serologic (A-C), ale căror efecte pot fi neutralizate de anticorpi. Hemolizinele (streptolozina O și S) au efect asupra eritrocitelor. Dozarea anticorpilor ASLO este extrem de utilă ca indicator al infecțiilor streptococice recente. Anticorpii elaborați față de cinci din produsele extracelulare sunt utilizați în **serodiagnosticul** infecției streptococice: ASLO, anti-DNaza B, anti-hialuronidaza, anti-NADaza (nicotinamida/adenina/dinucleotidaza) și antistreptokinaza.

La pacienții netratați cu antibiotice eficiente, apar anticorpii specifici de tip, între 4 și 8 săptămâni după infecție.

EPIDEMIOLOGIE

Boala apare primar la copiii de 5-15 ani vârstă, cu un vârf de incidență în primii ani de școală și în anotimpul rece.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnav sau purtătorul sănătos de germen (15-20% dintre școlari).

Calea de transmitere este aerogenă, prin contact direct, mai ales via picături de salivă sau secreții nazale infectante. Aglomerația favorizează răspândirea inter-persoane a germenului.

PATOGENIE

După inhalare sau ingestie, streptococii se atașează la celulele epiteliale respiratorii prin fibriliile de suprafață și acidul lipoteichoic al peretelui celular.

Fibriliile conțin epitopi antifagocitari ai proteinelor M specifice de tip, care împreună cu acidul hialuronic capsular rezistă fagocitozei. Streptolozinele facilitează răspândirea infecției prin interferența cu tromboza locală și formarea puroiului (DNaza), ca și digestia crescută a țesutului conjunctiv (hialuronidaza, proteaza).

Exotoxinele pirogenice serologic distincte (A-C) produc erupția la gazdele neimunizate. Producerea erupției este dependentă în parte de reacția de hipersensibilizare a gazdei și pălește prin sinteza antitoxinelor specifice de către gazdă. Aceste toxine produc și pirogenicitate, ca și citotoxicitate, măresc efectele endotoxinei și au fost asociate cu sindromul șocului toxic.

TABLOU CLINIC

Incubația variază de la 1 la 7 zile, cu o medie de 3 zile.

Debutul este acut și se caracterizează prin: febră 39°-40°C; vărsături; cefalee; stare toxică; frisoane; faringită (enanțem) ± dureri abdominale.

Perioada de erupție (rash) survine la 12-48 ore de la debut, cu rash tipic. Febra urcă abrupt la 39°-40°C, a doua zi, iar la bolnavii netratați revine la normal în 5-7 zile, pe când la cei cu penicilinoterapie, temperatura este normală în 12-24 ore după începerea tratamentului.

Enanțemul este constituit de: **amigdalele** congestionate, edematoase, care pot fi acoperite cu exudat alb-gri; **faringele** inflamate, eventual acoperite cu o membrană în cazurile severe. **Limba** este roșie și edemațiată, inițial acoperită cu un depozit alb, prin care sunt proiectate papilele edemațiate (limba saburală), apoi depozitul se descuamează și persistă limba roșie cu papile proeminente (limba zmeurie). Palatul și uvula sunt edemațiate, roșii și acoperite cu peteșii.

Exanțemul (erupția) este roșu, difuz, punctat sau fin papulos, dispărând la presiune, aspru la palpare. Inițial apare în axile, inghinal și pe gât în 24 ore este generalizat. Fruntea și obraji apar congestionate, cu paloare circumorală (mască de scarlatină).

În general leziunile punctate nu apar pe față, palme și plante. Rash-ul este mai intens în axile și la plicile de flexiune, unde apar linii cu peteșii, prin fragilitate capilară (semnul PASTIA-GROZOVICI). Testul RUMPEL-LEEDS de fragilitate capilară este pozitiv.

În cazuri severe apar leziuni veziculoase mici (miliary sudamina) pe abdomen, mâini și picioare.

Descuamația începe pe față, cu aspect furfuraceu, la sfârșitul primei săptămâni, trece pe trunchi și în final pe mâini și picioare. Durata și extinderea descuamației variază cu intensitatea erupției și se poate prelungi la 6 săptămâni.

Scarlatina poate urma infecției plăgilor (**scarlatina chirurgicală**), arsurilor, infecțiilor streptococice cutanate sau sepsis-ului puerperal (postpartum). În aceste cazuri lipsesc manifestările faringiene și amigdaliene.

Injecția intradermică de antitoxină specifică, neutralizează toxina și păleşte rash-ul (reacția SCHULTZ-CHARLTON) nu se mai utilizează în prezent.

Susceptibilitatea la scarlatină poate fi testată prin administrarea toxinei eritrogene intracutanat, ceea ce duce la eritem local (test DICK pozitiv). Nu apare nici o reacție la persoanele imune la toxină. Nu se mai utilizează în prezent.

Formele clinice severe pot fi asociate cu diseminarea locală sau hematogenă a streptococului (scarlatina septică) sau cu toxemie profundă (scarlatina toxică) și se caracterizează prin febră înaltă, și toxicitate sistemică marcată.

În evoluție apar artrita, icterul și foarte rar hidropsul vezicular. În era antibioticelor aceste forme severe de boală sunt rare.

COMPLICAȚII

a) prin **mecanism toxic** - apar în prima săptămână, consecința acțiunii directe a eritrotoxinei: artrită, nefrită, miocardită, hepatită, suprarenalită "encefalită" (= encefalopatie toxică, cu convulsii și comă);

b) prin **mecanism septic** - apar prin multiplicarea și invazia bacteriană:

1. de vecinătate: otită, oto-mastoidită, adenită, periadenită, adenoflegmon, meningită;

2. la distanță (prin bacteriemie): artrite septice, glomerulonefrită în focar bronhopneumonie, pericardită, peritonită, meningită purulentă, abces cerebral, septicemie;

c) prin **mecanism imuno-alergetic** - apar la 2-3 săptămâni de la debutul bolii: RAA±cardită reumatismală, glomerulo-nefrită difuză acută, eritemul nodos.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv

Date epidemiologice includ noțiunea de epidemie, contact infectant cu un bolnav sau purtător sănătos de streptococ piogen și receptivitatea la boală.

Diagnosticul clinic se bazează pe prezența semnelor clinice majore: febră, enantem și exantem tipice.

Diagnosticul de laborator:

- leucograma evidențiază leucocitoză cu neutrofilie și eozinofilie moderată;
- culturile din exudatul nazofaringian pe agar-sânge pun în evidență streptococul piogen beta hemolitic de grup A, asociate cu teste rapide de detecție antigenică;
- răspunsul imunologic poate fi măsurat prin titrul ASLO, care crește peste 166 unități TODD, în primele 3-6 săptămâni după infecție;
- creșterea VHS și a proteinei C reactive; - examenul de urină evidențiază modificările specifice complicațiilor renale;

Diagnosticul diferențial implică eliminarea exantemelor virale, a erupțiilor medicamentoase, a sindromului șocului toxic stafilococic și a bolii KAWASAKI. Exantemele virale luate în discuție includ rujeola, rubeola, mononucleoza infecțioasă, exantemele enterovirale, roseola.

Scarlatina severă trebuie diferențiată de sindromul șocului toxic - like streptococic, asociat cu toxine pirogenice, care prezintă stare toxică, febră, șoc, fasciită necrotizantă, pneumonie, rash (eritem difuz sau local, maculopapulos, peteșial, descuamație) și disfuncție multiorganică (rinichi, plămân, SNC).

Infecția cu *Arcanobacterium Haemolyticum* produce tonsilită, faringită și rash scarlatiniform la adolescenții și adulții tineri.

Arsurile solare severe pot fi confundate cu scarlatina.

TRATAMENT

- izolare obligatorie în spital 7 zile, cu repaus la pat;
- regim alimentar hidro-lacto-zaharat în perioada febrilă, urmat de regim normal;
- antibioticoterapia cu penicilină (de elecție) 10 zile - prin injecții intramusculare cu penicilina G 0.6-1.6 M.U.I/zi, la 6-8 sau 12 ore, timp de 6 zile, urmate de benzatin penicilină (Moldamin) 0.6 M.U I/ la copii sub 25 kg sau 1.2 MU.i la copii mai mari și adulți.

Se repetă moldaminul la 14 și 21 zile de la debutul terapiei.

Penicilina G poate fi înlocuită, în afebrilitate, cu penicilina V: la copil 100.000 u.i/kg /zi sau 3-4 M.U.I la adult, la 4-6 ore.

La bolnavii alergici la penicilină se utilizează tratamentul alternativ cu eritromicină 40 mg/kg/24h la copii, sau 2g/zi la adulți, clindamicina 30mg/kg/24h sau cefadroxil monohidrat 15 mg/kg/24h la copii.

Formele hipertoxice beneficiază de asocierea corticoterapiei cu penicilinoterapia intravenoasă și terapie intensivă.

Dispensarizarea foștilor bolnavi este obligatorie timp de 3 săptămâni, pentru depistarea complicațiilor tardive, în special prevenirea RAA - cu control clinic, TA, examen de urină, VSH, ASLO, exudat faringian.

PROFILAXIE

Contactii de scarlatină vor fi tratați cu penicilină orală G sau V (400.000/u/doză)x4/zi, timp de 10 zile. Alternativ, se poate administra 600.000 u de benzatinpenicilină, în combinație cu 600.000 u de procainpenicilină apoasă, într-o singură injecție intramusculară, cu utilitate în epidemiile instituționale.

Eradicarea stării de purtător poate fi asigurată de tratamentul cu un antibiotic nonpenicilinic: cefalosporine, eritromicină sau clindamicină, sau cu amoxicilină/clavulanat sau o combinație de penicilină + rifampicină.

2.6. INFECTII STAFILOCOCICE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile stafilococice sunt determinate de coci gram pozitivi, aerobi, immobili, nesporulați. Ele reprezintă o parte importantă din patologia infecțioasă umană, deținând locul I în infecțiile grave cutanate, ale țesuturilor conjunctive și suprainfecții ale leziunilor traumatice și locul II în etiologia infecțiilor nosocomiale (după E. coli).

Stafilococii au o mare capacitate de adaptare la antibiotice, motiv pentru care apar tulpini rezistente, ceea ce necesită utilizarea chimioterapicelor mai noi sau de rezervă.

ETIOLOGIE

Stafilococii fac parte din genul **Staphylococcus**, familia **Micrococcaceae** alături de genul **Micrococcus** și **Planococcus**.

Din punct de vedere microbiologic stafilococii sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi, sferici, immobili, nesporulați, gram pozitivi, cu dimensiuni cuprinse între 0,8 – 1 μ, catalazo pozitivi.

Pe frotiu apar așezați în “ciorchine” (datorită planurilor de diviziune succesivă care sunt perpendiculare), în perechi sau în lanțuri scurte.

Coloniile de stafilococ, pe medii solide, sunt rotunde, opace, albe, citrine sau aurii, iar pe mediul agar-sânge se evidențiază caracterul hemolizant.

Stafilococul auriu produce coagulază (care se evidențiază pe mediu cu plasmă citrată de iepure) spre deosebire de celelalte două specii: **S. epidermidis** și **S. saprophyticus**, care sunt coagulazo-negativi, denumiți de aceea stafilococi coagulazo negativi (SCN).

Între cele trei specii există mai multe diferențe biochimice și de cultură evidențiate în **Tabelul 2.3**.

Test	S.aureus	S. epidermidis	S. saprophyticus
Coagulază	+	-	-
Fermentarea manitei	+	-	+
Rezistența la novobiocină	-	-	+
anaerobioză	+	+	-
hemoliză	+	-	-

Caracterele de patogenitate ale stafilococilor

Peretele celular reprezintă o componentă importantă a bacteriei având rol în rezistența în mediu, în rezistența la acțiunea antibacteriană a macroorganismului și determină apariția anticorpilor specifici antistafilococici.

Structura peretelui bacterian este complexă, în trei straturi și cuprinde : acizi teichoici, peptidoglican și un strat extern proteic.

Capsula bacteriană. O altă componentă importantă a structurii bacteriei este capsula care este de natură polizaharidică și are rol antifagocitar. Este un factor de virulență deoarece conferă capacitate de colonizare a mucoaselor și țesuturilor conjunctive.

Unele tulpini de *S. epidermidis* secretă o substanță polizaharidică denumită “**glicocalix**” cu rol de capsulă care are capacitatea de a adera la biomateriale precum și la materialele plastice (cateter, proteze valvulare).

Elementele importante ale bacteriei cu rol decisiv în patogenie îl reprezintă enzimele stafilococice, prezentate în **Tabelul 2.4**

Enzimă	Rol
1. catalază	Blocarea lizei bacteriene de către PMN prin radicalii liberi de oxigen
2. coagulaza (extracelulară sau legată de celulă)	Determină polimerizarea fibrinei; rol important în apariția microtrombilor septici
3. hialuronidaza	Cu rol de difuziune în țesuturi și determină apariția microtrombilor septici
4. β - lactamaza	Mediată plasmidic – rol în rezistența la β - lactamine
5. ureaza	Caracteristică <i>S. saprophyticus</i> determină formarea de amoniac cu alcalinizarea urinei și favorizarea litiazei renale
6. stafilochinază, lipază, fosfatază	Rol în metabolismul celular

Virusul gripal secretă proteaze tripsine-like care cresc activitatea proteolitică a enzimelor stafilococice și au astfel un rol important în patogenia pneumoniilor bacteriei postgripale.

S. epidermidis sintetizează o hemaglutinină care favorizează aderența bacteriei în asociere cu peptidoglicanul.

S. saprophyticus secretă și el o hemaglutinină cu rol în aderența la uroteliu, precum și o urează cu rol de invazie a mucoasei vezicii urinare.

Toxinele stafilococice. Un rol important în determinarea virulenței bacteriene au și toxinele stafilococice care sunt asemănătoare mai mult toxinelor germenilor gram negativi. Genele corespunzătoare acestor toxine se pot situa fie pe cromozomi fie pe plasmide.

Câteva din toxinele stafilococice sunt amintite în **Tabelul 2.5**

TABEL 2.5. TOXINELE STAFILOCOCICE	
Toxine	Rol
Hemolizinele α , β , γ , δ	Determină liză eritrocitară și liză trombocitară α - dermonecrotică; δ - inhibă absorbția apei la nivelul ileonului; rol în patogenia toxinfecției alimentare stafilococice
Lucocidina	Determină liza granulocitelor prin apariția unor pori la nivelul membranei celulare
Toxinele epidermolitice (exfoliative) A și B	Rol în patogenia S.S.S.S.; determină apariția de anticorpi protectori și neutralizanți
Toxina sindromului șocului toxic (TSST-1)	Sau enterotoxina F, rol central în patogenia TSS
Enterotoxinele A, B, C, D, E	Termostabile, rol în patogenia toxinfecțiilor alimentare stafilococice
Superantigenele	Ansamblu proteic format din TSST-1, enterotoxine, toxina exfoliativă

TSST-1 determină activarea citokinelor, limfokinelor, precum și a altor mediatori serici ai inflamației, jucând un rol primordial în patogenia șocului toxic stafilococic. Enterotoxinele B și C determină apariția unui sindrom TSS-like la animalele de experiență, explicând astfel de ce tulpini de stafilococ TSST-1 negative pot determina TSS.

Ansamblul proteic ce formează superantigenele acționează pe anumite subtipuri de limfocite T și determină eliberarea de citokine cu efecte sistemice majore: febră, hipotensiune, leziuni tegumentare, șoc, MSOF. SCN nu sintetizează proteine specifice sau toxine cu rol în patogenia infecțiilor stafilococice.

Tiparea stafilococilor. Se face cu ajutorul bacteriofagilor și este utilă pentru stabilirea filiației tulpinilor în scop epidemiologic. Lizotipurile sunt notate de la I la V. Cel mai frecvent implicate în infecțiile nosoconiale sunt lizotipurile I și III. Tulpinile enterotoxigene fac parte din grupurile fagice II și IV, iar cele din grupul II determină mai frecvent infecții cutanate la copii.

Rezistența la antibiotice a stafilococilor apare prin trei mecanisme importante:

1. secretarea de penicilinaze
2. rezistență intrinsecă
3. toleranța la penicilină.

Mecanismul principal de rezistență este sinteza unei proteine cu afinitate scăzută pentru inelul β -lactamic: PBP 2a (penicillin binding protein 2a). Studiile au evidențiat prezența rezistenței la penicilină, dar și la meticilină, atât în cazul S. aureus, cât și în cazul SCN.

Rezistența la meticilină este un indicator predictor al rezistenței și la alte grupe de chimioterapice, în afara β -lactaminelor. Unele studii au arătat că SCN meticilino-rezistenți sunt de asemenea rezistenți la gentamicină (60%), la trimetoprim (50%), eritromicină (75%) clindamicină (60%), tetraciclină (35%) și la cloramfenicol (23%).

Vancomicina este antibioticul care și-a menținut activitatea pe stafilococi, fiind indicația de elecție în cazul tulpinilor meticilino-rezistente; CMI este 4 – 8 μg / ml. Ea are însă o acțiune mai

puțin rapid bactericidă decât gentamicina sau rifampicina și nu poate fi administrat decât intravenos lent.

Teicoplanina, o glicopeptidă de generație nouă are unele avantaje față de vancomicină, dar a fost utilizată mai des și a determinat apariția de tulpini rezistente mai ales de *S. epidermidis*.

Rifampicina este foarte activă pe mai mult de 90% din tulpinile de SCN.

Folosirea rifampicinei în scop profilactic la pacienți supuși intervențiilor chirurgicale pe cord a dus la apariția de tulpini rezistente în proporție ridicată (75%) din flora tegumentară după o singură doză odată.

În ceea ce privește **fluorochinolonele** acestea în momentul începerii utilizării lor erau foarte active, dar rezistența a apărut rapid chiar și la noile chinolone (chirafloxacină).

O nouă clasă de antibiotice, **glicilciclilinele**, înrudite biochimic cu tetraciclinele s-au dovedit active in vitro pe tulpinile de stafilococ rezistente la tetraciclină.

În general SCN sunt mai rezistente la antibiotice decât *S. aureus* și reprezintă un rezervor de plasmide de rezistență pentru acesta.

Studiile epidemiologice efectuate au arătat că există purtători asimptomatici de stafilococi metilino-rezistenți.

Orice leziune la nivelul tegumentului, (intervenție chirurgicală, perfuzie endovenoasă) expune la riscul de a face o infecție stafilococică. Riscul este mult crescut în cazul introducerii de materiale străine printr-o intervenție chirurgicală: proteză valvulară, proteză la șold, grefă vasculară etc.

EPIDEMIOLOGIE

Stafilococii sunt răspândiți pe tot globul și sunt ubicuitari.

Sursa de infecție este reprezentată în majoritatea cazurilor de purtătorii asimptomatici de *S. epidermidis* (toată populația) și *S. aureus* (15% din populație). Stafilococii se găsesc la nivelul tegumentelor, mucoasei nazale, faringiene, vaginale. Colonizarea cu specii de stafilococ nepatogen împiedică dezvoltarea altei specii patogene (fenomenul de interferență bacteriană). Alte surse de stafilococi patogeni pot fi animalele de curte: porci, bovine, păsări.

Colonizarea cu stafilococi este mai frecventă la cei cu leziuni cutanate (eczeme atopice, injecții repetate: insulină, droguri, hemodializă), imunodeprimați (SIDA), tratați cu Interleukină 2 (care are toxicitate dermică și determină un deficit de chemotactism al neutrofilelor).

Bolile stafilococice grave au sursa de infecție în purtătorii nazali și tegumentari asimptomatici, inclusiv personalul medical.

Calea de transmitere este indirectă, prin obiecte contaminate, aer, praf, directă, inoculări accidentale (injecții septice) și digestivă prin ingerarea de alimente contaminate. Alteori pot apare enterocolite postantibiotice determinate de stafilococii endogeni, prin selectarea unei tulpini enterotoxigene, rezistentă la antibioticul utilizat.

De asemenea stafilococii pot determina suprainfecții bacteriene în bolile virale imunodeprimante: rujeola, gripa etc.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea este slabă, reinfecțiile sunt frecvente. Titrul anticorpilor antistreptolizină, anticoagulază, nu reflectă rezistența la infecție. Infecțiile stafilococice pot determina fenomene de hipersensibilizare de tip întârziat, complicând tabloul clinic.

PATOGENIE

În patogenia infecțiilor stafilococice intervin doi factori importanți: germele patogen cu caracteristicile sale de virulență și organismul gazdă cu mecanismele sale de apărare.

Componentele celulare și toxinele extracelulare stafilococice declanșează **răspunsul inflamator** în care un rol cheie îl au **citokinele**: interleukina 1 (IL 1) și factorul de necroză tumorală (TNF) care sunt responsabile de simptomele generale caracteristice, precum și de apariția de noi mediatori.

Este declanșat inițial răspunsul inflamator nespecific în care rolul principal îl au macrofagele circulante și fixe din țesuturi precum și polimorfonuclearele sanghine. Prezența stafilococilor la poarta de intrare prin eliberarea de toxine, determină atragerea macrofagelor (**fenomen de chemotactism**) și activarea enzimelor lizozomale cu eliberarea de **radicali liberi de oxigen** care sunt bactericizi, precum și eliberarea de **enzime proteolitice**. La locul acțiunii macrofagelor pH-ul devine acid având deasemenea rol bactericid. Liza stafilococilor determină eliberarea de noi componente celulare care amplifică procesul inflamator. Are loc o **distrucție tisulară** cu necroză.

Se formează astfel abcesul (puroi și necroza tisulară) la poarta de intrare. În cazul în care mecanismele de apărare locale sunt depășite sau în prezența unor germeni virulenți, stafilococii ajung în circulația sanguină. Stafilococul aderă la endoteliul vascular datorită capsulei polizaharidice care interacționează cu **selectinele** - proteine receptor de la nivelul leucocitelor (L-selectine), endoteliilor (E-selectine) și trombocitelor (P-selectine).

Neutrofilele activate de către componentele celulare stafilococice determină eliberarea de factor de activare plachetară (PAF), interleukina 8 (IL 8) și determină creșterea activității selectinelor. Astfel are loc aderența crescută la nivelul endoteliului a limfocitelor și trombocitelor.

Acest mecanism explică tropismul stafilococilor pentru endoteli și apariția flebitelor, tromboflebitelor și a endocarditei.

În procesul inflamator sunt implicate și **limfocitele T**. Prezentarea antigenelor stafilococice (peptidoglicanul, proteina A) de către macrofage și alte celule prezentatoare de antigen asociat complexului major de histocompatibilitate determină activarea limfocitelor T care la rândul lor, determină eliberarea de **limfotoxine**, adică proteine care duc la proliferarea și activarea limfocitelor T helper cu eliberarea de interleukină 2 (IL 2), TNF și interferon γ . Citokinele (IL 2) și limfocitele T helper activate determină activarea limfocitelor B și producerea de anticorpi specifici.

Este astfel evident că deficitul imune la diverse niveluri joacă rol de factori favorizanți ai infecțiilor stafilococice **Tabel 2.6**.

TABEL 2.6 Factorii favorizanți ai infecțiilor stafilococice

Defectele barierei cutaneo- mucoase

- **piele**: dermatoze, arsuri, eczeme, tumori, tulburări vasculare

- **respirator:** intubație, bronhoscopie
- **tulburarea** acțiunii aparatului mucociliar (boli congenitale: sindromul Kartagener, toxine etc.)

- **urogenital:** eroziuni mecanice (sondă),insuficiență renală (oligurie, anurie)

Defecte ale imunității nespecifice

- **neutropenie** (sub 1000 celule/mm³)
- **defecte de chemotactism:** congenitale (sd. Chediak Higashi, sd. Wiskott Aldrich, sd. Down); dobândite (infecții bacteriene severe, artrita reumatoidă, diabetul zaharat decompensat);

- **defecte de opsonizare** : agamaglobulinemie congenitală, deficite de fracțiuni de complement (C 3, C 5);

- **deficit de fagocitoză:** boli granulomatoase cronice, leucemii, diabet zaharat sever

- **introducerea de corpi străini:** proteze, cateterisme vasculare

Alți factori: igiena personală deficitară.

Patogenia șocului septic stafilococic se suprapune peste patogenia șocului septic în general având totuși unele aspecte caracteristice.

Rolul central în patogenia șocului îl au **peptidoglicanul, capsula** polizaharidică, precum și unele **exotoxine** (hemolizine) și unele **enzime**. Ele determină apariția **răspunsului inflamator local și sistemic**.

Astfel sunt activate: sistemul complement, cascada coagulării, sistemul kininelor și fosfolipazelor plasmatică ceea ce duce la eliberarea de citokine, β endorfine, PAF, prostaglandine, leucotriene.

Celulele activate de prezența componentelor bacteriene sunt macrofagele, monocitele, neutrofilele și celulele endoteliale.

În șocul septic are loc scăderea volumului sanguin circulant efectiv datorate vasodilatației profunde induse de mediatorii plasmatici, însoțit de stază venoasă periferică și hepatosplahnică.

Pierderile gastrointestinale prin diaree și vărsături, poliuria accentuează hipovolemia și apare astfel hipoperfuzie și hipoxia celulară.

Marea majoritate a pacienților cu șoc septic decedează prin insuficiență organică multiplă, faza terminală a șocului.

TABLOU CLINIC

A. Boli produse de toxine

Sindromul de “piele opărită” stafilococic a fost descris la copiii sub 5 ani în 1878 de Ritter von Ritterstain și se caracterizează prin apariția de bule mari cu decolarea epidermului. Recuperarea totală fără cicatrici este regula. În 1956 Lyell și Lang descriu un sindrom de necroliză epidermică toxică la adulți asemănător S.S.S.S.

Mecanismul celor două sindroame este asemănător și se datorează **toxinei exfoliative (ET)** produse de anumite tulpini de *S. aureus* grup fagic II. Stafilococul este izolat din infecții localizate la nivelul faringelui, ombilicului sau tractului urinar. În majoritatea cazurilor *S. aureus* poate fi izolat și din leziunile tegumentare.

ET acționează ca o protează ducând la desfacerea legăturilor intermembranare de tip desmozom de la nivelul epidermului, ceea ce duce la apariția bulelor în stratul granular care este leziunea caracteristică. Anticorpii specifici anti ET sunt protectori și neutralizanți, ceea ce susține ipoteza că ET are rolul principal în patogenia S.S.S.S.

Sindromul șocului toxic (TSS) descris în 1978 de Todd și colaboratorii la copiii cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani, este caracterizat de febră, hipotensiune profundă, diaree profuză, eritrodermie, confuzie, insuficiență renală. S. auriu grup fagic I este prezent în nazofaringele acestor bolnavi. Ulterior acest sindrom a fost descris și la adulți fiind asociat cu colonizarea vaginală cu tulpini toxice de stafilococ auriu și poate să determine TSS după infecții vaginale, avort, naștere, introducerea de dispozitive intrauterine anticoncepționale (sterilet), herniorafii, mamoplastii, artroscopii etc.

Rolul patogenic major în TSS este jucat de **toxina sindromului șocului toxic stafilococic-1 (TSST-1)**, uneori sunt implicate și alte toxine stafilococice (enterotoxinele B,C).

TSST-1 stimulează limfocitele T și eliberează IL 1, TNF și interferon H.M., declanșând răspunsul inflamator sistemic. Cantități foarte mici de toxină stafilococică pot determina eliberarea în avalanșă de citokine cu efecte sistemice dramatice.

Toxiinfecția alimentară stafilococică este determinată de ingestia de alimente contaminate cu toxină preformată. Toxina nu este produsă în tractul intestinal. Alimentele susceptibile de a fi contaminate cu stafilococ secretor de toxine sunt cele bogate în zaharuri (lapte, brânză etc.). Incubația este scurtă de câteva ore, de obicei, iar debutul este brusc cu grețuri, vărsături incoercibile, diaree, însoțite sau nu de febră. Evoluția este autolimitată, simptomele cedând în 12 – 48 ore.

B. Boli produse de stafilococ

Infecțiile cutanate sunt asemănătoare cu cele determinate de streptococ. Poarta de intrare este reprezentată de leziuni mici ale pielii și mucoaselor. Se manifestă sub formă de celulită, furuncule, furuncule antracoide, limfangite, limfadenite. Se pot extinde la țesuturile din jur determinând artrite sau osteomielite. Uneori, semnele locale sunt minore, dar infecțiile localizate pot fi sursa unei septicemii care se suspectează când apar febra și frisoanele.

Infecțiile osoase și articulare sunt produse prin contaminare directă, în cazul traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale sau prin metastaze septice. La copii infecțiile stafilococice se localizează în zona de joncțiune (zona de creștere) deoarece este cea mai vascularizată. Clinic, se manifestă prin tumefiere dureroasă localizată, cu aspect de celulită, febră, frisoane. La adult, simptomatologia este mai puțin zgomotoasă, febra se instalează progresiv, apar transpirații nocturne, dureri locale. Uneori, infecțiile stafilococice sunt localizate la nivelul articulațiilor anterior lezate, de exemplu, în poliartrita reumatoidă. De obicei, aceste infecții apar la persoane debilitate: hemodializați, boli neoplazice.

Pneumonia și empiemul pleural sunt favorizate de defecte ale mecanismelor de apărare, de aceea apar la vârstnici, după infecții virale imunodeprimante (gripă, rujeolă), la bolnavii spitalizați și în maternități (infecții nosocomiale). Semnele clinice sunt de infecție severă, cu șoc toxico septic.

Meningita, encefalita, abcesul cerebral (vezi și infecțiile sistemului nervos).

Infecțiile urinare sunt determinate de *S. epidermidis* la bolnavii cu nefropatii obstructive, cateterizați, vârstnici, spitalizați, de *S. saprofiticus* la tineri (prin ascensionare din zona genitală) și determină cistită, de *S. aureus* la bolnavii cu sonde uretrale sau ureterale, sau prin diseminare metastatică. La bolnavii imunodeprimați (diabetici, boli cronice renale) *S. aureus* determină abces perinefretic, cu evoluție nefavorabilă.

Endocardita subacută este produsă de *S. epidermidis* la bolnavii cu leziuni valvulare, protezați. Se manifestă, de obicei, prin febră insidioasă, mialgii, transpirații nocturne, scădere ponderală. Când infecția apare la mai puțin de două săptămâni de la o intervenție pe cord pentru protezare valvulară, inocularea s-a făcut introoperator și necesită reintervenție chirurgicală. Evoluția este în general nefavorabilă, peste 50% din bolnavi decedază.

Endocardita acută este produsă de *S. auriu* și are o instalare rapidă cu febră, sindrom gripal. Bolnavii nu au istoric de leziune cardiacă anterioară. Evoluția bolii este marcată de leziuni întinse ale valvelor cardiace, cu apariția de noi sufluri, embolii, rupturi ale mușchilor papilari (în acest caz prognosticul este sever și este necesară intervenția chirurgicală de urgență). La toxicomanii cu droguri intravenos, apare endocardita acută a cordului drept, valva tricuspidă fiind cea afectată. Evoluția este mai torpidă.

Septicemia este produsă, de obicei, de *S. auriu*. Punctul de plecare este un focar care poate fi sau nu identificat. Risc crescut de septicemie au bolnavii spitalizați care au catetere venoase, shunturi arteriovenoase pentru dializă, răni traumatice sau chirurgicale, escare de decubit. Septicemia cu *S. epidermidis* apare la bolnavii protezați valvular sau cu shunturi arteriovenoase.

Alte afectări: polimiozita (în zonele tropicale la malnutriți), abcesul epidural (este o osteomielită vertebrală care se poate complica cu afectarea măduvei spinării).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator pune în evidență prezența germenilor implicați. Se fac frotiuri colorate gram și culturi pe mediul geloză-sânge, unde se evidențiază colonii rotunde opace, de culoare aurie, citrină sau albă, cu zonă de hemoliză. Mediul salin Chapman este selectiv pentru stafilococi. Frotiurile și culturile se fac din: secreții nasofaringiene, spută, lichid pleural, lichid pericardic, secreții vaginale, secrețiile plăgilor și ale leziunilor tegumentare, LCR, sânge, urină, materii fecale etc.

În endocardite și septicemii este utilă determinarea calitativă și cantitativă a anticorpilor antiacid teichoic care este prezent în peste 90 % din cazuri. Menținerea unor titruri crescute obligă la continuarea tratamentului, iar creșterea titrului acestora sugerează noi metastaze.

Diagnostic diferențial

Sindromul de “piele opărită” stafilococic trebuie diferențiat de eritemul solar, exanteme virale, reacții alergice medicamentoase (sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică).

Toxiinfecția alimentară stafilococică trebuie diferențiată de alte enterocolite și toxiinfecții alimentare bacteriene sau virale.

Infecțiile cutanate stafilococice trebuie diferențiate de erizipel (au o evoluție mai torpidă, nu au burelet, edemul este mai intens).

Și celelalte infecții descrise trebuie diferențiate de infecții similare de alte etiologii datorită necesității instituirii unui tratament corect și adecvat, având în vedere rezistența stafilococilor la β lactamine.

PROGNOSTIC

Prognostic favorabil au toxiinfecțiile alimentare și infecțiile cutanate localizate, cu excepția celor care afectează persoane tarate (nou-născuți, sugari, bătrâni, diabetici etc.). Prognosticul celorlalte infecții stafilococice este sever.

Riscul infecțiilor stafilococice constă în bacteremie, metastaze septice, care au în general o evoluție nefavorabilă, prognosticul fiind sever.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic trebuie adaptat situației clinice și trebuie condus în funcție de antibiogramă și de testele de eficiență ale medicamentelor utilizate (determinarea concentrațiilor minime inhibitorii și bactericide din serul bolnavilor pe parcursul tratamentului). Antibioticele eficiente sunt: **Rifampicina, aminoglicozidele, Oxacilina, Nafcilina, unele cefalosporine, Vancomicina. Tienam-ul.** Dozele administrate trebuie să fie suficiente, iar în formele severe să fie cele maxime admise.

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale este indicat în formele severe.

Tratamentul chirurgical este indicat în: excizarea focarului primar, drenarea abceselor profunde, drenarea empiemului și pericarditei stafilococice, protezare valvulară la cei cu endocardită.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică cuprinde tratamentul purtătorilor și imunizarea activă.

Tratamentul purtătorilor de stafilococ este necesar în cazul infecțiilor repetate, sau în cazul în care ar putea reprezenta o sursă de infecție intraspitalicească. Sterilizarea purtătorilor se face prin măsuri de igienă personală (spălare cu apă și săpun) sau administrarea de antibiotice (de obicei, Rifampicină + Oxacilină).

Vaccinarea cu antigen capsular este încă în studiu.

Profilaxia nespecifică cuprinde măsuri de igienă personală și măsuri de asepsie și antisepsie în spitale și maternități. De asemenea utilizarea rațională a antibioticelor este importantă în prevenirea selecționării de stafilococi rezistenți.

3. INFECȚII CU VIRUSURI HERPETICE

Dr. Victoria Aramă, Conf. dr. Madelena I. Drăgan

3.1. INFECȚII CU VIRUSURILE HERPES SIMPLEX 1 ȘI 2 (HSV 1, HSV 2)

Familia herpesvirusurilor cuprinde virusuri ADN, de dimensiuni mari care au o structură antigenică complexă. Până acum se cunosc 8 herpesvirusuri patogene pentru om, numite Human Herpes Virus (HHV), numerotate de la 1 la 8. Ultimile 3 HHV au fost descrise foarte recent: HHV 6 în 1986, HHV 7 în 1990 și HHV 8 în 1995. Toate cele 8 HHV au asemănări structurale, antigenice și biologice.

HHV afectează exclusiv omul, transmiterea lor fiind strict interumană prin contact direct. Ele se caracterizează prin faptul că după ce au produs în copilărie primoinfecția (aparentă sau inaparentă clinic), rămân în stare "latentă" în unele celule ale organismului, persistând o perioadă indefinită. În anumite condiții ele pot fi reactivate, apărând recurențele herpetice.

Clasificarea actuală a HHV și principalele lor caracteristici sunt prezentate în Tabelul I.

HSV₁ afectează de obicei zone cutaneomucoase situate în jumătatea superioară a corpului în timp ce HSV₂ afectează de regulă zonele genitale.

Tablouri clinice ale infecției cu HSV 1

a) Primoinfecția HSV₁ este reprezentată de leziunile apărute în urma primului contact cu HSV₁.

Sugarul este protejat până la 6-8 luni de anticorpii moșteniți de la mamă. Primoinfecția cu HSV₁ are loc de obicei în copilărie sau adolescență, este asimptomatică în 90% din cazuri, infraclinică în 9% din cazuri, și clinic manifesta în numai 1% din cazuri.

În formele clinic manifeste predomină leziunile cutaneomucoase rareori apărând manifestări sistemice. Simptomele clinice sunt de obicei mai intense și mai persistente față de cele din timpul recurențelor herpetice, fiind însoțite mai des de complicații.

Principalele forme clinice de primoinfecție HSV₁ sunt: gingivostomatita herpetică, angina herpetică, keratoconjunctivita herpetică și encefalita herpetică. Mai rar pot apărea ca primoinfecție HSV₁ și: eczema herpeticum, panarițiu herpetic, herpesul diseminat al nou născutului ($\frac{1}{3}$ din cazuri), herpesul diseminat la imunodeprimați, rinita herpetică, esofagita herpetică sau vulvovaginita HSV₁.

Gingivostomatita herpetică

- afectează de obicei copilul între vârstele de 1 și 4 ani .
- debutează cu febra până la 39 °C , alterarea stării generale , disfagie , greață.
- după 2-3 zile apare un tablou de stomatită veziculoasă (aftoasă) foarte dureroasă. Ea se caracterizează printr-o mucoasă bucofaringiană edematiată, eritematoasă, presarată cu vezicule care se ulcerează rapid, transformându-se în eroziuni policiclice. Aceste leziuni afectează mucoasa jugală, palatină, gingivală, amigdaliană, linguală și se extind deseori la buze, menton și

perioronozal. Ulcerațiile au diametrul cuprins între 2 și 5 mm, sunt acoperite cu un depozit cenușiu (detritusuri celulare), au halou eritematos, sunt foarte dureroase (făcând dificilă alimentația) și emană o halena fetidă.

- se însoțește de adenopatie subangulomandibulară și laterocervicală sensibilă.
- evoluția este spontan favorabilă, către vindecare în 8-15 zile.

Angina herpetică sau faringita herpetică

-incidența ei este subestimată deoarece este frecvent confundată cu herpangina produsă de enterovirusuri (Coxsackie A).

TABEL 3.1 Clasificarea actual a VHH				
		Reprezentanți		
Subfamilia	Efect citopatic celule țintă	Sediul latentei	Denumirea oficială	Denumirea comună
Alfa- Herpesviridae	Citolitic - celule epiteliale cutaneomucoase	ganglioni nervosi senzitivi: spinali sau cranieni	HHV1 HHV2 HHV3	HSV1=herpes simplex virus tip 1 HSV2=herpes simplex virus tip 2 VZV=varicella zoster virus
Beta- Herpesvirinae	Citomegalic - monocite, macro- fage, neutrofile, celule endoteliale, celule epiteliale	limfocite, mono- cite, cel epiteliale, cel endoteliale, glande salivare, rinichi, pulmon, retina, SNC	HHV5	CMV=citomegalo- virus
Gama- Herpesvirinae	Limfoproliferativ -LB și LT CD21+ -cel orofaringiene	limfocite B, circulante și ganglionare	HHV4	EBV=Epstein Barr virus
Herpesvirusuri neclasificate	neclar - LT CD 4 și CD 8, LB, NK, cel epi- teliale, macrofage - LT CD 4 - LB	limfocite glande salivare, rinichi neclar neclar	HHV6= bHHV? HHV7= bHHV? HHV8= gHHV?	HHV6=Human herpes virus 6 HHV7=Human herpes virus 7 HHV8=Human herpes virus 8

- se caracterizează prin odinofagie și disfagie importante. La examenul faringelui se observă vezicule care se erodează rapid, transformându-se în ulcerații. Ele sunt localizate, la nivelul faringelui posterior, amigdale, pilieri, palat.

- se însoțește de febră și adenopatii laterocervicale.

Keratoconjunctivita herpetică

- este mai rară, fiind deseori nedagnosticată sau greșit etichetată;

- afectează mai ales copiii și tinerii de sex masculin;

- sursa de infecție este omul bolnav cu leziuni deschise sau excretorii asimptomatici (oronazali) de HSV₁;

- sediul latentei este ganglionul trigeminal (Gasser);

- afectează pleoapele, conjunctivele ± corneea;

- inițial apare o blefaroconjunctivită foliculară unilaterală cu prurit intens, iritație, secreții vâscoase mucopurulente, edeme palpebrale ± buchete de vezicule pe pleoape (care se pot ulcera), adenopatie preauriculară. Se poate asocia cu gingivostomatita. Evoluția este în general favorabilă, vindecându-se în 1-2 săptămâni.

- după 2-3 zile poate apărea afectarea corneeană, cel mai frecvent sub forma unei keratite epiteliale dendritice, cu eroziuni fine ale epiteliului corneean care formează un desen arborescent tipic (dendritic) evidențiat prin colorarea cu fluoresceina sau Roz Bengal 1. Bolnavul prezintă "ochi roșu", edem palpebral, fotofobie, lacrimare, adenopatie preauriculară. Leziunile pot deveni bilaterale după câteva zile. Există riscul perforării corneei, al cicatrizărilor și fibrozărilor vicioase care pot duce la cecitate parțială sau totală 25% din pacienții cu keratoconjunctivită herpetică de primoinfecție vor face recurențe keratitice care vor crește riscul de cecitate.

Encefalita herpetică

- afectează copilul sau adultul tânăr, existând două vârfuri de incidență în funcție de vârstă: unul între 5 și 30 de ani și altul după 50 de ani;

- poate fi manifestarea clinică unică a primoinfecției HSV₁, sau poate apărea în cadrul unei infecții generalizate (la nou născut sau imunodeprimați);

- are aspect de encefalită acută necrozantă severă, pseudotumorală (lob temporal) cu mortalitate 70-80% și risc de sechele neurologice mai mare de 50%;

- *clinic*: debut brusc cu febră, alterarea stării generale, apoi cefale, semne de afectare a lobului temporal ± lob frontal (anxietate, halucinații olfactive, auditive, gustative, tulburări de comportament, convulsii, hemipareza, obnubilare, comă, amnezie anterogradă);

- *puncția lombară* trebuie efectuată cu prudență după F.O. sau chiar după scanner

cerebral. LCR este clar sau hemoragic, hipertensiv, cu pleiocitoză limfocitară moderată

$\leq 500 /\text{mm}^3$, hematii $> 100 /\text{mm}^3$, glicorahie normală sau scăzută, proteinorahie moderat crescută $< 1\text{g/l}$ cu un procent mare de gamaglobuline ($> 10\%$). Izolarea HSV₁ din LCR, pe culturi celulare este rareori posibilă, fiind laborioasă și oferind rezultate tardive. Decelarea antigenelor HSV₁ prin imunofluorescență directă în LCR este o metodă rapidă de diagnostic (2 ore), dar rareori pozitivă. Evidențierea ADN-HSV₁ în LCR prin PCR (polimerase chain reaction) este considerată azi metoda cea mai rapidă și sensibilă de diagnosticare a encefalitelor HSV, dar din păcate este greu

accesibilă fiind foarte costisitoare. Decelarea în LCR a unui titru crescut de interferoni α este constant întâlnită în encefalitele herpetice;

- *EEG* evidențiază un aspect pseudoritmicit în derivațiile temporofrontale, semn precoce și constant cu mare valoare diagnostică pentru encefalita herpetică;

- *scannerul cerebral* arată zone hipodense (corespuzatoare necrozelor) bitemporale și sau orbitofronale cu edem perilezional intens și uneori deviația structurilor mediane

- *rezonanța magnetică și nucleară* evidențiază leziuni caracteristice bitemporale având valoare diagnostică mare aducând date sugestive atunci EEG și scannerul sunt încă neconcludente;

- *biopsia cerebrală stereotoxică* este foarte greu acceptată de bolnavi, fiind rareori efectuată azi dar este singura care asigură diagnosticul de certitudine;

- *diagnostic serologic*: evidențierea seroconversiei pentru HSV₁ sau a unui titru de anticorpi care crește în dinamică de 4 ori poate sprijini diagnosticul de primoinfecție.

În cazurile cu comă mortalitatea este de 70-80%, în timp ce în absența comei mortalitatea scade la 30%. 50% din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice grave, deseori definitive .

b) Recurențele HSV₁

După primoinfecție, HSV₁ persistă în stare latentă în ganglionii trigeminali, de unde în anumite condiții poate fi reactivat determinând leziuni recurente care au aceeași localizare cu primoinfecția. Recurențele apar la 1-2% din indivizii care au făcut primoinfecția HSV₁.

Leziunile recurențelor sunt mai puțin severe decât ale primoinfecției, persistând aproximativ 7 zile pe piele și 10 zile pe mucoase. Ele sunt însoțite deseori de adenopatie satelită sensibilă.

Recurențele sunt deseori precedate de unii factori declanșatori: stress (surmenaj, anxietate, emoții), factori fizici (expunere la ultraviolete, raporturi sexuale), factori hormonal (menstră), infecțioși (pneumonii, meningoencefalite, malarie), medicamentoși (vaccinuri), alimentări, traumatici (intervenții chirurgicale, puncții lombare) etc.

Formele clinice de recurențe HSV₁ sunt: herpesul labial și keratita herpetică. Mai rar pot apărea encefalita herpetică, panarițiu herpetic, forme diseminate sau cronice HSV₁ (la imunodeprimați)

Tablouri clinice ale infecției ca HSV₂

a) Primoinfecția HSV₂

Primoinfecția HSV₂ este legată de obicei de începutul vieții sexuale, afectând deci cu predilecție adolescenții și tinerii. Rareori sunt afectați copiii, care se autoinoculează prin intermediul degetelor, de la un focar bucofaringian rezultând o vulvovaginită sau balanită HSV₁;

HSV₂ se transmite contact sexual, riscul de infecție fiind de 3-4 ori mai mare la femei decât la bărbați. Incubația este în medie de 6 zile. Formele clinice de primoinfecție HSV₂ sunt:

- la femeie: vulvovaginita, cervicita, endometrita, uretrita, meningita limfocitară benignă;
- la bărbat: balanita, uretrita, meningita limfocitară benignă;
- la nou născut: herpesul diseminat al nou născutului;

Vulvovaginita herpetică

- apare la femeile tinere, după primele contacte sexuale;

- se caracterizează printr-un tablou clinic zgomotos cu: febră (38 °C), afectarea stării generale, leziuni buloase sau ulcerative întinse, foarte dureroase, localizate la nivelul vulvei perineului, santului interfesier, însoțite de adenopatie inghinală bilaterală dureroasă.

Deseori se însoțește de cervicita exprimată prin leucoree sau de uretrita manifestată prin tulburări de micțiune, creând deseori probleme de diagnostic diferențial cu infecțiile urinare. În 40% din cazuri apar mialgii și fotofobie, alcătuind un tablou pseudogripal.

- evoluția este spre vindecare spontană în 10-15 zile cu risc mare de recurență cu aceeași localizare. Se pare că evoluția primoinfecției HSV₂ este mai blândă la cei care au făcut deja primoinfecția HSV₁;

- simptomatologia primoinfecției HSV₂ este mai zgomotoasă la bărbat față de femeie;

- complicațiile sunt rare: edem important al vulvei; retenție acută de urină; scăderea apetitului sexual; meningita limfocitară benignă aseptică (în 4-8% din cazuri) diseminarea viscerală a infecției HSV₂ (în cursul sarcinii);

- leziunile HSV genitale reprezintă principala etiologie a ulcerelor genitale și sunt adevărate porți de intrare pentru HIV.

Rareori, pot apărea ca primoinfecții HSV₂: panarițiu herpetic, faringita herpetică, leziuni la nivelul feselor și coapselor, proctite (la homosexuali), herpes perianal.

Deseori primoinfecția HSV₂ este asimptomatică sau subclinică trecând neobservată. Acest fapt este dovedit de procentul mare (60%) de indivizi seropozitivi pentru HSV₂ care nu au avut niciodată semne de boală. 20% din cei seropozitivi HSV₂ excreta intermitent prin secrețiile genitale HSV₂ fiind deci excretori asimptomatici și reprezentând principala sursă de infecție.

Meningita limfocitară benignă însoțește uneori recurențele genitale HSV₂ și mai rar primoinfecția HSV₂.

Meningita HSV₂ nu se complică cu encefalita dar are mare tendință spre recurențe. Ea are o evoluție benignă, având toate caracterele unei meningite virale.

În fața unei meningite limfocitare recurențiale benigne, la un bolnav cunoscut cu recurențe de herpes genital, trebuie obligatoriu suspectată etiologia HSV₂ și instituit tratament cu Acyclovir.

b) Recurențele HSV₂

Riscul de recurență HSV₂ în primul an după primoinfecție este apreciat la 60-90%, dar cea mai mare parte a puseelor sunt subclinice sau cu simptomatologie nespecifică trecând neobservate.

Frecvența recurențelor este variabilă de la un individ la altul, putând fi uneori lunară.

Recidivele de herpes genital atunci când sunt clinic evidente, sunt declanșate de factori favorizanti, asemănători recurențelor HSV₁. Ele se manifestă prin vulvovaginite, cervicite, balanite, însoțite de adenopatie satelită. În 50% din cazuri există o simptomatologie prodromală exprimată prin disconfort local.

Uneori recurențele genitale se însoțesc de o meningită limfocitară benignă recurentă.

S-au citat cazuri de eritem polimorf care apare după fiecare episod de herpes genital.

Leziunile cervicale herpetice recidivante par să inducă în timp atipii sau chiar neoplazii de col uterin.

Uneori, recurențele de herpes genital apar după fiecare menstră (herpes catamenial).

Tratamentul infecțiilor HSV 1 și HSV2

Herpesvirusurile, spre deosebire de alte familii de virusuri se bucură de existența unui număr mare de chimioterapice active asupra lor.

ACYCLOVIRUL (analog aciclic al dezoxiguanozinei) este antiherpeticul cel mai utilizat, cel mai bine tolerat și cel mai eficace, fiind considerat actualmente "tratamentul standard al infecțiilor herpetice". El are o mare selectivitate pentru celulele infectate, deoarece necesită prezența unei enzime virale (timidinkinaza), care îl monofosforilează, în vederea obținerii formei sale active: acyclovir-trifosfat. Aceasta selectivitate explică absența toxicității sistemice.

Acyclovirul pătrunde ca falsă piatră de construcție în ADN-viral și inhibă ADN-polimeraza virală, ducând astfel la sistarea replicării virale. El este activ în ordinea importanței pe: HSV 1 și 2, VZV, CMV, HHV 7 și HHV 8. Concentrația minimă inhibitorie pentru VZV este mult mai mare decât a HSV, motiv pentru care dozele recomandate în infecțiile VZV trebuie să fie 2-3 ori mai mari.

Forme de prezentare: tablete de 200, 400 și 800 mg; soluții perfuzabile în flacoane de 5 ml care conțin 250 mg ; pomada oftalmică 3%; unguent 5%.

Acyclovirul are absorbție digestivă redusă, biodisponibilitate slabă (15-30%) și timp de înjumătățire scurt (2-3 ore), fapt care impune utilizarea unor doze mari, la intervale scurte (5 ore).

Indicațiile actuale, conform recomandărilor IHMF (International Herpes Management Forum) din 1995 sunt prezentate în **Tabelul II**.

Atunci când este administrat precoce și în doze corespunzătoare, acyclovirul are următoarele efecte benefice: scade durata și gravitatea leziunilor cutanate; grăbește dispariția algiei zosteriene; previne durerea cronică zosteriană; previne complicațiile severe la imunodeprimați; scade semnificativ mortalitatea în encefalita herpetică și în herpesul neonatal.

Fenomenul de rezistență la acyclovir este rar întâlnit la imunocompetenți (0,3%), fiind însă în creștere la imunodeprimați (5-7%) și se datorează selectării unor tulpini virale deficiente în timidinkinaza.

FAMCICLOVIRUL este un ester de Penciclovir (analog guanozinic), cu mecanism de acțiune și spectru antiviral asemănătoare acyclovirului. Se pare că el ar fi activ într-o oarecare măsură și pe virusul hepatitic B.

Indicații și scheme terapeutice:

1. În herpesul zoster:

- în USA : 500 mg x 3 / zi , timp de 7 zile;
- în Anglia : 250 mg x 3 / zi , timp de 7 zile.

2. În herpesul genital:

- în primoinfecția HSV 2 : 250 mg x 3 / zi, timp de 5 zile;
- în recurențele HSV 2 : 125 mg x 3 / zi , timp de 5 zile.

Famciclovirul are eficacitate clinică egală cu a acyclovirului, având însă avantajul unei biodisponibilități mai bune (77%). Nu s-au înregistrat până acum efecte toxice. Rezistența la famciclovir este încrucișată cu cea la acyclovir.

VALACICLOVIRUL este un L- valyl ester de acyclovir. După absorbția digestivă, el este rapid și total metabolizat hepatic în Acyclovir.

Mecanismul de acțiune și spectrul antiviral sunt identice cu ale acyclovirului Valaciclovirul are absorbție digestivă, biodisponibilitate (65%) și timp de înjumătățire (10 ore) superioare acyclovirului, fapt care permite utilizarea unor doze mai mici, la intervale mai mari.

Indicații, scheme terapeutice și eficacitate clinică.

1. În herpesul zoster:

- posologie: po - 1000 mg x 3 / zi, timp de 7 zile.
- Valaciclovirul este mult mai eficace decât Acyclovirul asupra durerii zosteriene.

2. În herpesul genital:

- posologie:
- în tratamentul episodic : po - 500-1000mg x 2 / zi, timp de 7 zile.
- în tratamentul supresiv : po- 250-1000mg x 1 / zi , timp de 1-3 ani.
- Valaciclovirul este mai eficace decât Acyclovirul .

3. Profilaxia infecțiilor CMV la imunodeprimați: este în curs de evaluare, posologia nefiind standardizată.

Toxicitatea, reacțiile adverse, rezistența : identice cu ale Acyclovirului.

3.2. INFECȚII CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR (EBV)

Virusul Epstein Barr (EBV), membru al familiei Herpesviridae, produce în copilărie primoinfecția (mononucleoza infecțioasă), adesea inaparentă clinic, după care persistă indefinit sub forma latentă în unele limfocite B, putând fi reactivat în condiții de imunodepresie.

Poarta de intrare este reprezentată de mucoasa orofaringiană, unde EBV se multiplică ajungând ulterior în sânge unde infectează limfocitele B. Acestea capătă proprietatea de a prolifera “la infinit”, fenomen numit “imortalizare”.

Datorită acestei proprietati, “imortalizante”, EBV este considerat oncogen, fiind implicat in etiologia unor afectiuni maligne ca: limfomul Burkitt, carcinomul nazofaringian, unele limfoame cu celule T etc.

TABEL 3.2 ACYCLOVIR: Indicații și schemele terapeutice	
<u>1. Herpesul Genital:</u> primoinfecția HSV2	- formele comune : po-200 mg x5/zi -10 zile - formele severe : iv-5 mg/kg/8 ore - 5 zile + po-200 mg x5/zi - 5 zile. ± local – unguent 5% - 5 aplicații /zi - 5 zile
tratamentul episodic al fiecărei recurențe	- po-200 mg x 5/zi - 5 zile
tratament supresiv, pe termen lung	- po-400 mg x 2/zi timp de 1-5 ani

2.Herpes perioronazal: tratament episodic al recurențelor profilaxie sau tratament supresiv	- local 5 aplicatii /zi -5 zile ± po-200 mg x 5/zi - 5 zile - po-400 mg x 2/zi
3.Infecții HSV ₁ si HSV ₂ la imunodeprimați: curativ profilactic	- po-200-400 mg x 5/zi- 10 zile - iv - 5 mg /kg/8 ore -7-10 zile ± local unguent 5% - 5 aplicatii /zi - 7 zile - po- 400-800 mg x 2/ zi- 3-6 luni.
<u>4.Encefalita HSV</u>	- iv - 10 mg /kg/8 ore - 10-14 zile
<u>5.Herpesul neonatal</u>	- iv - 10mg/kg/8 ore - 10-14 zile
<u>6.Varicela</u> ·imunocompenți : - toți adolescenții și adultii - toate cazurile secundare și terțiare dintr-un focar. - pacienți cu diabet zaharat, astm bronsic, ciroza hepatica, dermatite atopice sau care provin din medii defavorizate. imunocompromiși	- po - adult : 800 mg x 5/zi - 7 zile - copil > 6 ani : 800 mg x 4 /zi - 5 zile - copil 2-6 ani : 400 mg x 4 /zi - 5 zile - copil < 2 ani : 200 mg x 4 /zi - 5 zile - iv - 10 mg/kg/8ore - 7-10 zile
<u>7.Herpesul Zoster</u> ·imunocompetenți imunocompromiși	- po - 800 mg x 5 /zi - 7 zile - iv - 10 mg /kg /8 ore - 7-10 zile

Limfocitele B infectate cu EBV exprimă la suprafața lor antigene virale. Aceste noi antigene de suprafața vor induce “activarea” și proliferarea unor limfocite T, care se vor transforma în limfocite T sensibilizate, cunoscute și sub numele de “limfocite atipice”(LA). LA exercită următoarele acțiuni:

- citotoxica (litica) asupra limfocitelor B infectate cu EBV;
- reduc proliferarea limfocitelor B infectate cu EBV, favorizând vindecarea bolii;
- realizeaza infiltrate in tesuturile limfoide (adenohepatosplenomegalie).

LA sunt responsabile de majoritatea manifestarilor clinice și hematologice din mononucleoza infecțioasă, creând uneori probleme de diagnostic diferențial cu unele leucemii sau limfoane.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul de EBV este exclusiv uman fiind reprezentat de secrețiile orofaringiene ale bolnavului sau convalescentului de mononucleoza infecțioasă. 80-90% din populația adultă posedă anticorpi specifici anti- EBV, ceea ce arată trecerea prin infecția EBV.

Primoinfecția cu EBV se face mai precoce în țările cu nivel socio-economic scăzut, unde 99% din copiii sub 10 ani sunt deja imuni.

Ținând cont ca mai mult de 50% din cazurile de mononucleoza infecțioasă sunt atipice sau inaparente clinic și ca 20-50% din bolnavi rămân timp îndelungat (luni sau ani) excretori salivari de EBV, se poate deduce că infecția EBV este foarte răspândită.

Transmiterea EBV se face de obicei prin saliva (“boala sărutului”) sau mai rar prin transfuzii de sânge sau grefe de organe.

FORME CLINICE ALE INFECȚIEI CU EBV

3.2.1. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ (MNI)

Mononucleoza infecțioasă (MI) este primoinfecția cu EBV. Ea afectează de obicei adolescenții și tinerii, incidența maximă fiind între 15-25 de ani. În țările subdezvoltate MI afectează de obicei copii mici la care infecția este de cele mai multe ori asimptomatică.

Incubația variază între 30-50 zile.

Perioada prodromală durează 3-5 zile și se caracterizează prin febră, cefalee, astenie fizică marcată.

Perioada de stare durează 2-3 săptămâni și este polimorfă clinic:

- febră persistentă (10-15 zile);
- angina care poate avea diverse aspecte clinice: eritematoasă, “albă” (foliculară) sau pseudomembranoasă. Ea are evoluție trenantă, nefiind influențată de antibiotice;
- poliadenopatii superficiale, mai evidente retrooccipital și laterocervical, care persistă mai multe săptămâni;
- hepatosplenomegalie moderată, sensibilă la palpate, cu sau fără icter. Afectarea hepatică este constantă în MI (hepatitis mononucleosa), fapt dovedit de creșterea titrului ALAT în toate cazurile de MI;
- erupții cutanate diverse, mai ales după administrarea de ampicilină;
- hematologic: leucocitoză ($15-20.000/\text{mm}^3$) cu limfomonocitoză (până la 60-70% din totalul leucocitelor), prezența de limfocite atipice (15-20% din limfocite), neutropenie relativă și trombocitopenie. Acest tablou hematologic persistă multe săptămâni. Limfocitele atipice sau virocitele sunt limfocite mari ($15-25 \mu$), cu citoplasma intens bazofilă (“celule albastre”), cu nucleu mare, polilobat, având aspect limfoblastoid, fapt care uneori crează probleme de diagnostic diferențial cu leucemiile limfatice.

Convalescența este de obicei prelungită (câteva săptămâni) cu astenie fizică importantă și persistentă, fatigabilitate, subfebrilitate, mialgii, etc.

Complicații posibile:

neurologice: encefalite cu afectare cerebeloasă, meningite limfocitare, poliradiculonevrite, sindrom Guillan Barre, mielita transversă, paralizie facială, etc.;

cardiace: pericardite, miocardite;

respiratorii: pneumonii interstițiale, sindrom asfixic prin obstrucția căilor aeriene superioare;

hematologice: anemii hemolitice, agranulocitoză, purpura trombocitopenică, crioglobulinemie;

ruptura splenică spontană sau provocată de un traumatism sau efort fizic minim;

genitale: ulceratii genitale, orhita;

sindromul hematofagocitar: proliferare histiocitara cu hemofagocitoza medulară și ganglionară (mecanism obscur);

Evoluția este favorabilă în majoritatea cazurilor cu vindecare spontană în câteva săptămâni. Rareori, MI evoluează ca o infecție cronică persistentă caracterizată prin: febră, poliadenopatii, hepatosplenomegalie, pneumopatie interstițial, uveită, polineuropatie, atigabilitate, hipergamaglobulinemie, pancitopenie. Patogenia acestei infecții cronice este neclară (probabil deficite imunologice), iar prognosticul este nefavorabil, cu letalitate de 50%.

La băieții cu deficit imunologic legat de cromozomul X s-a descris o formă gravă de primoinfecție cu EBV, cunoscută sub numele de "sindrom limfoproliferativ legat de cromozomul X" sau sindrom Purtilo sau boala Duncan. Acesta se caracterizează printr-o proliferare limfocitară importantă, care infiltrează ficatul și organele limfoide. Evoluția este întotdeauna gravă, deseori letală prin apariția unor complicații ca aplazie medulară, hipogamaglobulinemie, infecții oportuniste, limfoame non-Hodgkiniene sindrom hematofagocitar.

Diagnosticul MI este serologic. In MI apar mai multe tipuri de anticorpi:

anticorpi heterofili, de tip IgM, care aglutinează hematiile unor animale (aglutinine). Ei nu sunt specifici EBV putând apărea atât la persoane sănătoase cât și în alte situații patologice (boala serului). Acești anticorpi sunt prezenți în 80% din cazurile de MI, apărând precoce (în prima săptămână), având titru maxim în săptămâna 2-3 de boala și persistând 2-3 luni.

anticorpi specifici EBV:

- anticorpi anti VCA (viral capsid antigen) de tip IgM, care apar precoce și persistă 3 luni , fiind markerul cel mai fidel al unei infecții EBV recente;

- anticorpi anti VCA de tip IgG, care apar precoce și persistă toată viața;

- anticorpi anti EA (early antigen) care apar precoce, persistand câteva luni;

- anticorpi anti EBNA (Epstein Barr nuclear antigen) care apar tardiv după 2-3 luni persistand toată viața.

- **anticorpi nespecifici:** aglutinine la rece, autoanticorpi (antifibra musculară netedă, antinucleari, antitrombocitari) care explică unele fenomene autoimune din evoluția bolii .

Reacțiile serologice utilizate pentru evidențierea anticorpilor heterofili :

- o reacție rapidă de aglutinare pe lama (MNI - test), foarte simplă și foarte rapidă.

- reacția Paul - Bunnell - Hanaganutiu - Davidson (reacție de aglutinare a hematiilor de oaie) pe care o consideram pozitivă la un titru mai mare de 1/60. În 20% din cazuri de MI această reacție rămâne negativă. Uneori ea se pozitivează tardiv după 2-3 săptămâni.

Reacțiile serologice folosite pentru evidențierea anticorpilor specifici anti EBV sunt reacții de imunofluorescență și ELISA. Metoda cea mai sensibilă și mai specifică pentru diagnosticul precoce al MI este evidențierea unui titru crescut (1/10-1/640) de anticorpi anti VCA de tip IgM. Ea nu este însă de uz curent, fiind recomandată numai în MI cu reacția Paul - Bunnell - Hanaganutiu - Davidson negativă. Celelalte două tipuri de anticorpi specifici (anti EBNA și anti EA) cu rol de markeri ai replicării EBV, sunt cercetate numai în următoarele cazuri: supravegherea serologică a

infecțiilor EBV prelungite a reactivării lor EBV în cursul imunodepresiilor celulare, precum și pentru diagnosticul și supravegherea afecțiunilor maligne asociate EBV.

TRATAMENT

Nu există chimioterapice antivirale active “in vivo” asupra EBV. Corticoterapia este recomandată atunci când apar complicațiile, doza fiind de 1 mg/kg/zi timp de 5 zile apoi scăzând progresiv timp de 10 zile.

3.2.2. MANIFESTĂRI MALIGNNE ASOCIATE (EBV)

a. Limfomul Burkitt (LB)

LB este o proliferare clonală malignă de limfocite B, întâlnită în special la copiii (între 3 și 10 ani) din Africa de Est și Noua Guinee, zone caracterizate și printr-o mare endemicitate malarică. În aceste zone geografice LB are caracter endemic fiind cel mai frecvent cancer al copilului. Când apare în alte arii geografice afectează de obicei, adulții. Patogenia LB este încă neclară

Clinic: LB africane se manifestă prin tumori maxilare la copiii mici și tumori abdominale (ganglionare sau intestinale) la copiii mari. LB nonafricane se manifestă de obicei prin poliadenopatii și hepatosplenomegalie.

Diagnosticul LB se bazează pe: biopsie ganglionară sau hepatică unde se evidențiază modificări celulare specifice; evidențierea EBV prin culturi de limfocite sau identificarea ADN - EBV prin hibridizare moleculară sau PCR (polimerase chain reaction); evidențierea markerilor serologici ai replicării EBV, respectiv a unui titru crescut de anticorpi IgG anti VCA și anti EA .

Stadializare și tratament :

stadiile A și B se caracterizează prin prezența uneia sau mai multor localizări extraabdominale;

stadiul C este definit prin apariția unei localizări intraabdominale (rinichi sau gonade);

stadiul D se caracterizează prin afectarea măduvei osoase sau a SNC.

Tratamentul constă într-o chimioterapie intensivă și intermitentă cu ciclofosfamidă în monoterapie sau asociată cu metotrexat și vincristina.

În stadiile A și B se obțin remisiuni complete și prelungite în 70-80% din cazuri, în timp ce în stadiile C și D numai în 30-40% din cazuri. Atunci când este posibilă rezecția chirurgicală a unor tumori abdominale voluminoase prognosticul este mult ameliorat.

b. Carcinomul nazofaringian (CNF)

CNF asociat EBV este un carcinom nediferențiat, care poate fi localizat în orice nivel al mucoasei nazofaringiene, fiind însă mai frecvent observat în spațiul postnazal la nivelul fosetei Rosenmuller.

Distribuția geografică a CNF este următoarea: incidența maximă se înregistrează în China de Sud (30-80 de cazuri/100.000 locuitori/an); incidența medie (8-12 cazuri/100.000 locuitori/an se întâlnește în Africa de Nord, Filipine, Malaezia, bazinul mediteranean; în restul lumii incidența este redusă (1 caz/100.000 locuitori/an).

CNF afectează de obicei adulții între 40-50 ani, fiind de 2-3 ori mai frecvent la bărbați.

Clinic, CNF se caracterizează prin următoarele semne: adenopatie laterocervicală metastatică (în 90% din cazuri), semne otologice (otita seroasă, hipoacuzie), semne rinologice (obstrucție nazală, rinoree purulentă, epistaxis), semne neurologice prin invadarea bazei craniului (paralizii de nervi cranieni).

CNF evoluează rapid către metastaze locale regionale ganglionare (datorită drenajului limfatic bogat al nazofaringelui) și apoi generale: osoase, medulare, hepatice, pulmonare.

Diagnosticul precoce al CNF în zonele cu incidența maximă (China de Sud) se bazează pe decelarea unui titru crescut de anticorpi anti VCA de tip IgA, existând însă un număr mare de pacienți fals pozitivi. Riscul de CNF la cei cu titru mare de anticorpi antiVCA de tip IgA este de 100 de ori mai mare față de populația generală. Trecerea EBV din faza de latentă în cea critică este determinată de exprimarea unei proteine virale transactivatoare denumită ZEBRA, care va declanșa replicarea EBV. Tratamentul CNF constă în radioterapie asociată sau nu cu chimioterapie. În ciuda unei bune radio și chimiosensibilități a CNF, supraviețuirea la 5 ani nu depășește 50% datorită numeroaselor recidive locale sau la distanță.

c. Alte tumori asociate EBV:

- unele limfoame cu celule T cum ar fi: limfoame nazale cu celule T, granuloame maligne centrofaciale, etc;
- leucemia cu tricholeucocite;
- genomul EBV a fost detectat și în celulele Sternberg Reed din limfoamele Hodgkiniene, mai ales în cele cu localizări orofaringiene, precum și în cele cu celularitate mixtă;
- cancere de amigdale, laringe, glande salivare, timus, etc;

3.3. INFECȚII CU VIRUS CITOMEGALIC (CMV)

CMV sau HHV5 se caracterizează printr-un efect citopatic caracteristic: incluziuni intranucleare gigante asemănate cu "ochii de bufniță".

EPIDEMIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

- primoinfecția cu CMV este aproape întotdeauna inaparentă clinic, apărând de obicei în copilărie;
- infecția cu CMV are caracter endemic, 50-80% din adulții de 40 de ani având anticorpi anti CMV, fără a ști când au avut primoinfecția;
- după primoinfecție, CMV rămâne în stare latentă în limfocite și în glandele salivare;
- omul este singurul rezervor de CMV, transmiterea acesteia fiind exclusiv interumană;
- căile de transmitere sunt multiple, toate necesitând însă un contact strâns interuman: calea respiratorie este cea mai frecvent implicată; calea sexuală prin spermă sau secreții cervicale; prin salivă, urină, lapte matern. Transfuzia masivă de sânge proaspăt și grefele de organe (în special cele renale) sunt alte căi importante de transmitere a CMV.
- 20% din adulți excretă CMV continuu sau intermitent prin urină, salivă, secreții sexuale.

- 5% din gravide fac infecții CMV în timpul sarcinii, eliminând CMV prin secrețiile cervicale. Riscul de infectare a fătului este de 20%, cel mai frecvent pe cale hematogenă transplacentară și mai rar prin contactul cu secrețiile mamei în timpul nașterii.

- imunodepresia de tip celular permite reactivarea CMV, ceea ce explică incidența crescută a manifestărilor clinice CMV la bolnavii infectați HIV și la cei care au suferit transplante de organe. La imunodeprimați sunt posibile și reinfecții CMV.

- CMV este "oportunistul" cel mai de temut la bolnavii transplantați la care tratamentul cu Cyclosporina A reduce dramatic imunitatea mediată de limfocitele T, favorizând infecția cu CMV.

Manifestări clinice la imunocompetenți

- primoinfecția apare la sugar, copil sau adolescent, fiind în marea majoritate a cazurilor inaparentă clinic, evidențiabilă doar serologic;

- primoinfecția CMV se poate manifesta prin :

- febra "în platou", 38-40 °C, cu sau fără frisoane care persistă mai mult de 15 zile (rareori mai mult de 3 luni). Ea poate fi însoțită de astenie, artralгии, cefalee, faringită, scădere ponderală. Examenul clinic este sărac. Numai în 25% din cazuri se poate decela adeno-hepato-splenomegalie.

- sindrom mononucleozic. CMV produce 20-50% din sindroamele monocleozice non EBV. Sindromul mononucleozic CMV este blând (febra discretă, adenohepatosplenomegalie), complicațiile fiind rare. Hematologic: leucocitoza discretă sau moderată cu limfomonocitoză și cu prezența de limfocite atipice (celule "albastre") în proporție de 10% care persistă 15 zile după debutul febrei;

- hepatita cu citoliză hepatică moderată (creșterea ALAT), de obicei fără icter;

- alte manifestări rareori întâlnite la imunocompetenți: miocardite , pericardite, anemii hemolitice, colite pseudomembranoase, colite ulceroase gastrite hipertrofice, poliradiculonevrite (Guillan Barre);

- posttransfuzional după 4-6 săptămâni poate apărea fie o hepatită CMV, fie un sindrom mononucleozic. Infecția CMV posttransfuzională poate fi primoinfecție CMV sau reactivare CMV.

b) Manifestari clinice la imunodeprimați

- bolnavii cu imunodepresii celulare fac frecvent infecții infectii CMV severe (fie primoinfecții, fie reactivări CMV);

- manifestările clinice CMV cele mai frecvent întâlnite la imunodeprimați sunt corioretinite CMV, hepatite, colite sau enterocolite ulcerative, esofagite ulcerative;

- bolnavii cu SIDA, în stadii terminale, fac frecvent infectii CMV diseminate cu: retinite colite, esofagite, pneumonii interstițiale, encefalite, hepatite, glomerulonefrite, afectarea suprarenalei.

Cele mai frecvente manifestări clinice CMV în SIDA sunt însă corioretinita și colita ulcerativă. Pneumonia interstițială este mai rară, ea fiind surestimată azi, deoarece prezența CMV în lichidul de lavaj bronhiolo-alveolar (deseori întâlnite în SIDA) este etichetată întotdeauna ca pneumonie CMV.

- bolnavii cu transplante medulare, fac mai ales penumonii interstițiale CMV, deseori fatale.

c) se poate manifesta prin :

- moartea in utero a fătului, ca urmare a unei infecții masive, care este rareori întâlnită;
- boala cu incluziuni citomegalice a nou născutului;
- reprezintă 5% din infecțiile congenitale CMV;
- afectează 1-5/10.000 nou născuți;

- se manifestă prin: prematuritate, dismaturitate, hipotrofie, retard psihomotor, icter, purpura trombocitopenica, convulsii, paralizii, encefalită, microcefalie, calcificări intracerebrale, corioretinita, pneumonie interstițială, hepatosplenomegalie. Prognosticul este foarte sever, datorită mortalității ridicate și sechelelor eurolgice severe;

- infecții congenitale CMV clinic inaparente la naștere;
- sunt cele mai frecvente, reprezentând 95% din totalul infecțiilor congenitale CMV;
- o parte din aceste copii asimptomatici la naștere vor prezenta pe termen lung sechele neuropsihice uneori importante: tulburări de auz și de viziune, retard intelectual important;
- se pare că din copiii cu infecții congenitale CMV asimptomatici la naștere.

Infecție CMV congenitală sau perinatală se recrutează o parte din encefalopatiile infantile cu retard psihomotor .

- acești copii vor elimina prin urină mult timp CMV, fiind importante surse de infecție.

Diagnosticul de laborator se bazează pe :

- examenul histopatologic al fragmentelor de țesuturi extrase prin puncții biopsii.

Cu ajutorul colorației hematoxilin-eozina, se decelează modificările citopatice caracteristice CMV: incluziuni gigante intranucleare în formă de “ochi de bufniță”.

Se mai poate evidenția CMV în țesuturi, utilizând anticorpi monoclonali marcați cu fluoresceina sau peroxidaza.

Prezența incluziunilor tipice CMV în țesutul biopsiat este criteriul pe baza căruia se consideră CMV ca responsabil de sindromul clinic de organ.

Prezența CMV într-un țesut în absența modificărilor citopatice caracteristice CMV nu este suficientă pentru a afirma că boala organului respectiv este produsă de CMV.

- izolarea CMV din sânge, urina, biopsii tisulare se poate face prin: culturi pe fibroblaste umane; evidențierea antigenelor CMV prin imunofluorescența cu ajutorul anticorpilor monoclonali, care este o metodă rapidă de diagnostic pentru evidențierea CMV în urină, lichid de lavaj bronhioloalveolar, biopsii tisulare; decelarea ADN-CMV în celulele infectate, prin PCR, care este o metodă rapidă de diagnostic, sensibilă, dar costisitoare;

- diagnosticul serologic. Anticorpii anti CMV pot fi evidențiați prin: RFC; imunofluorescența indirectă care poate evidenția IgM anti CMV fiind cel mai util test pentru atestarea unei primoinfecții CMV recente; ELISA; hemaglutinare pasivă.

Diagnosticul serologic este util exclusiv pentru confirmarea primoinfecției CMV, fiind total lipsit de importanță în cazul reactivărilor CMV. Primoinfecția CMV este obiectivată fie prin sesizarea unei seroconversii, fie prin evidențierea IgM anti CMV.

TRATAMENT

Antiviralele active pe CMV sunt: Ganciclovirul sau DHPG (Cymevan) și Foscarnetul (Foscavir). Aceste 2 medicamente sunt indicate numai la imunodeprimați (grefe, SIDA). În SIDA, datorită acțiunii virustactice a acestor preparate se înregistrează un mare număr de recidive la oprirea tratamentului motiv pentru care se impune prelungirea tratamentului atâta timp cât ne permite toxicitatea acestora.

PROFILAXIE

- nu există vaccin anti CMV
- există imunoglobuline specifice anti CMV, utilizate în scop preventiv sau curativ în transplantele de organe.

3.4. INFECȚII CU HHV₆, HHV₇ și HHV₈

HHV₆, HHV₇, HHV₈ sunt 3 herpesvirusuri umane, recent descoperite, a căror implicare în patologia umană este încă în studiu.

Infecții cu HHV₆

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE

HHV₆ a fost izolat în 1986 de către Salahuddin în limfocitele unor bolnavi de SIDA care aveau sindroame limfoproliferative. În 1988, Yamanishi a izolat HHV₆ din limfocitele a 4 copii care sufereau de roseolă infantum (sau exantemul subit al sugarului).

HHV₆ conține un ADN bicatenar (160 kb) a cărui structură este foarte asemănătoare cu CMV și HHV₇. El are o anvelopă și prezintă o mare variabilitate genetică.

Au fost descrise 2 variante de HHV₆: varianta A - izolată numai de la adulți cu SIDA; varianta B - izolată de la copii cu exantem subit.

HHV₆ produce o infecție ubicuitară, majoritatea adulților posedând anticorpi anti HHV₆.

Celulele țintă HHV₆ sunt: limfocitele TCD₄ (având alți receptori decât HIV), limfocitele TCD₈, limfocitele B, monocite-macrofage, celule NK, megacariocite, celulele glandelor salivare.

HHV₆, ca toate herpesvirusurile, produce o infecție cronică latentă caracterizată prin: primoinfecție HHV₆ care apare la sugari (exantemul subit sau roseola infantum), afectează limfocitele circulante și este urmată de seroconversie. După primoinfecție, HHV₆ persistă în organism în stare latentă în celulele epiteliale ale glandelor salivare, în rinichi și în celulele mononucleate sanghine.

Reactivarea HHV₆ se produce mai ales în caz de imunodepresie celulară, producând diferite tablouri clinice.

Calea de transmitere este mai ales salivară (HHV₆ persistând în glandele salivare). Transmiterea prin transfuzii de sânge nu a fost dovedită, în timp ce transmiterea prin grefe de organe este certă ca și pentru CMV. Este posibilă transmiterea transplacentară fără a se cunoaște încă rolul HHV₆ în patologia congenitală.

Primoinfecția are loc după vârsta de 6 luni, vârsta până la care copilul are anticorpi de la mama. Majoritatea primoinfecțiilor apar în primul an de viață, iar restul până la vârsta de 3 ani, astfel încât 90% din copiii de 4 ani au deja anticorpi HHV₆.

Primoinfecțiile HHV₆ apar de obicei ca mici forme epidemice în colectivitățile de copii mici.

Clinic

a) Primoinfecția HHV₆ este în mod cert reprezentată de exantemul subit al sugarului (ES) boala cunoscută și sub numele de roseola infantum sau a 6-a boală a copilăriei.

ES este o boala benignă care apare la sugar, de obicei în primul an de viață.

Incubația variază între 5 și 15 zile. Debutul este brusc cu febră cu valori mari (40 °C), care durează 4-5 zile. În momentul normalizării febrei apare o erupție micromaculopapuloasă, rubeoliformă sau scarlatiniformă, cu elemente de 2-3 mm, localizată mai ales pe gât, trunchi, care se poate extinde și către membre. Erupția durează maxim 24-48 de ore, după care dispare. Uneori erupția este însoțită de: adenopatii cervicale, discretă faringită, otită, catar digestiv discret (greață, vărsături, diaree).

Deseori febra mare de la debutul bolii, se însoțește de convulsii. Se consideră că $\frac{1}{3}$ din convulsiile febrile ale copilului sub 2 ani sunt cauzate de HHV₆.

Recent s-a demonstrat că aceste convulsii nu sunt “pur febrile” și ca ele s-ar datora unei suferințe SNC (encefalita) cauzate de HHV₆, fapt susținut de prezența ADN-HHV₆ în LCR-ul copiilor cu convulsii în cursul ES.

Evoluția este benignă, autolimitantă, cu vindecare în 6-7 zile (maximum 21 de zile)

La adult, primoinfecția HHV₆ este foarte rară ea fiind exprimată printr-un sindrom mononucleozic sau prin stări febrile cu evoluție rapid favorabilă.

Au fost descrise primoinfecții HHV₆ manifestate prin hepatite (uneori fulminante) sau meningoencefalite, apărute la adulți imunocompetenti.

b) Infecție persistentă a HHV₆ este asociată de către unii autori cu: sindromul de astenie cronică postinfecțioasă, boli autoimune (colagenoze, sindromul Sjögren), limfoproliferări policlonale atipice (APL), limfoame maligne;

c) La imunodeprimați (SIDA, transplante, limfoame), HHV₆ este agent oportunist important determinând: pneumonii interstițiale severe, hepatite, encefalite, retinite, episoade febrile neexplicate, limfoproliferări maligne. HHV₆ este implicat în fenomenul de rejet al grefei.

Se pare că implicarea HHV₆ în diferitele manifestări clinice la imunodeprimați este subestimată și se recomandă căutarea acestuia ori de câte ori este posibilă.

Diagnosticul de laborator se bazează pe: izolarea virusului pe culturi celulare, care este dificilă datorită asemănărilor acestuia cu CMV și HHV7; decelarea ADN-HHV₆ prin PCR este o metodă sensibilă de diagnostic, care însă nu a intrat în practica curentă; diagnostic serologic (imunofluorescența, ELISA, reacții de neutralizare, Western blot). Din păcate, pentru moment există cantități mici de antigene virale, motiv pentru care serologia HHV₆ nu este încă foarte accesibilă.

TRATAMENT

In “vitro” Gancyclovirul și Foscarnetul sunt active pe HHV₆, fiind indicate la bolnavii imunodeprimați.

Infecții cu HHV₇

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE

HHV₇ a fost izolat în 1991 de către Frenkel în limfocitele CD₄ ale unui adult sănătos. Ulterior HHV₇ a fost izolat de la adulți cu sindrom de astenie cronică.

Structura și caracteristicile HHV₇ nu sunt suficient cunoscute, motiv pentru care majoritatea studiilor asupra HHV₇ sunt seroepidemiologice.

Recent, HHV₇ a fost izolat din limfocitele unui copil care avea tablou clinic tipic de exantem subit (ES).

Acest copil avusese 2 episoade tipice de ES în interval de 2 luni. În timpul primului episod ES s-a izolat HHV₆, iar în al doilea HHV₇. Astfel s-a demonstrat că primoinfecția HHV₇ are același tablou clinic cu cea HHV₆, fiind reprezentată de ES.

Studiile seroepidemiologice au aratat că seroconversia HHV₇ are loc mai târziu decât cea HHV₆. Totuși, 75% din copii sub 3 ani posedă anticorpi anti HHV₇, deci primoinfecția HHV₇ are loc tot în primii 3 ani de viață.

Calea de transmitere a HHV₇ pare să fie tot salivară, virusul fiind frecvent izolat în saliva adulților sănătoși. Sunt posibile și alte căi de transmitere.

Există actualmente insuficiente date referitoare la celulele țintă, sediul latentei, cauzele reactivării, manifestărilor clinice de reactivare, dar se presupune că există mari similitudini între HHV₆ și HHV₇.

Recent s-a demonstrat că HHV₇ ar putea inhiba multiplicarea HIV. Cele două virusuri par să aibe aceeași receptori celulari, reprezentați de moleculele CD₄. În acest fel poate apare un fenomen de competiție asupra receptorilor, între HIV și HHV₇, fapt soldat cu scăderea penetrării HIV în celule și implicit blocarea replicării acestuia.

Clinic

Dacă primoinfecția HHV₇ este în mod cert reprezentată de un episod de exantem subit (identic cu cel indus de HHV₆) restul manifestărilor clinice HHV₇ sunt mai puțin clare, fiind probabil similare celor HHV₆.

Se pare că HHV₇ are și el rol de oportunist la imunodeprimați (SIDA, transplante) fiind implicat probabil într-o serie de manifestări clinice ale acestora, implicit în sindroame limfoproliferative.

Multi autori considera ca HHV₇ este responsabil de sindromul de astenie cronică postinfecțioasă.

Diagnosticul de laborator se bazează pe teste serologice similare celor pentru HHV₆.

TRATAMENT

HHV₇ este și el sensibil in “vitro” la Acyclovir , Gancyclovir și Foscarnet.

Infecții cu HHV₈

HHV8 a fost foarte recent descris (1995), fiind numit inițial herpes virus asociat sarcomului Kaposi (KSHV). Sarcomul Kaposi (SK) este cel mai frecvent cancer al bolnavilor cu SIDA afectând 15-20% din aceștia.

Recent, în 1995, Institutul de cercetare a cancerului din Londra, a sugerat etiologia herpetică a SK decelând un nou herpesvirus numit inițial KSHV și etichetat ulterior ca HHV8.

S-a ratat că peste 55% din bolnavii infectați HIV, la care s-a izolat HHV8, au sau vor face SK în următoarele luni. La indivizii sănătoși nu s-a decelat HHV8, însă el a fost izolat la 52% din bolnavii SIDA cu SK și la 8 % din cei fără SK. Sunt necesare studii suplimentare pentru confirmarea acestei ipoteze.

3.5. SINDROMUL MONONUCLEOZIC

Dr. Sorin Ștefan Aramă, dr. Victoria Aramă , Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

Definiție

Sindromul mononucleozic (SMN) este un sindrom citohematologic, plurietiologic, caracterizat prin apariția unor anomalii hematologice (**Tabel 3.3**).

TABEL 3.3 Anomalii hematologice din sindromul mononucleozic	
Leucocitoză	Variabilă în funcție de etiologia SMN
Limfomonocitoză	50 – 80% din totalul leucocitelor (4 000 limfocite/mm ³ ; 1 000 monocite/mm ³)
Neutropenie relativă	Inversarea formulei leucocitare în favoarea limfomonocitelor
Limfocite atipice	Limfocite mari (15 – 25 μm), cu citoplasma intens bazofilă, cu aspect limfoblastoid. Prezente întotdeauna în SMN, în proporții variabile
Mielograma	Măduvă hipercelulară. Celule mononucleare atipice (10%), asemănătoare celor din periferie
Eritrocite/Trombocite	Valori și aspect normale

ETIOLOGIE

Etiologia este foarte variată. Principalele cauze ale SMN sunt prezentate în tabelele 3.4 și 3.5

TABEL 3.4 Principalele cauze de sindrom mononucleozic (I)	
1. Infecții virale	Virus Epstein-Barr (VEB) Virus citomegalic (CMV) Virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV/ VIH) Virus rubeolic Virus urlian Adenovirusuri Virus varicelozosterian (VVZ) Virusuri hepatitice
2. Infecții cu protozoare	Toxoplasma gondii

3. Infecții cu bacterii intracelulare	Bruceloza Listerioza Febra tifoidă și alte salmoneloze sistemice Rickettsioze (R. sennetsui) Sifilis secundar
4. Recăderi imunoalergice la unele medicamente	Fenilbutazonă Hidantoină Benzodiazepină Sulfamide PAS
5. Regenerări medulare după:	Agranulocitoză toxică Aplazie medulară toxică
6. Criptogenetic (rar)	Virusuri necunoscute?

TABEL 3.5 Diagnosticul etiologic al sindromului mononucleozic

1. SMN la imunocompetenți fără transfuzii de sânge sau grefe de organ recente	1. Mononucleoza infecțioasă (MNI) 2. Primoinfecția cu virus citomegalic (CMV) 3. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii 4. Primoinfecția cu VIH (HIV) 5. Unele infecții bacteriene cu parazitism intracelular (tabel 1.) 6. Infecții virale (altele decât VEB, CMV, VIH) 7. Unele medicamente (tabel 1) 8. După agranulocitoză sau aplazie medulară, în faza de regenerare
2. SMN la pacienți cu imunodepresie celulară	Primoinfecția sau reactivarea infecției cu CMV
3. SMN după transfuzii de sânge sau grefe de organe	Agente etiologice: - Virus citomegalic (CMV) - Virus Epstein-Barr (VEB) - VIH (HIV) - Virusuri hepatitice

PATOGENIE

Prototipul SMN este **mononucleoza infecțioasă (MNI)**, care reprezintă primoinfecția cu virus Epstein-Barr (VEB), o boală benignă, care afectează de obicei tinerii, caracterizată printr-un mare poliformism clinic (febră, angină, adeno-hepato-splenomegalie, erupții) și însoțită întotdeauna de un SMN.

VEB **infectează unele clone de limfocite B circulante**, care vor fi “imortalizate” (proliferare continuă) și care vor exprima la suprafața lor antigene virale.

Prezența acestor antigene virale antrenează “**activarea**” și **proliferarea unor limfocite T**, care se vor transforma în **limfoblaste**, acestea fiind tocmai **limfocitele atipice (LA)** din SMN.

LA exercită următoarele acțiuni:

- reduc proliferarea limfocitelor B infectate cu VEB, favorizând vindecarea bolii;
- au acțiune citotoxică (litică) asupra limfocitelor B infectate cu VEB;
- realizează infiltrate în țesuturile limfoide (adeno-hepato-splenomegalie).

După vindecare, VEB persistă în stare latentă într-un număr redus de limfocite B, de unde poate fi reactivat în condiții de imunodepresie celulară.

I. SINDROM MONONUCLEOZIC LA IMUNOCOMPETENȚI FĂRĂ TRANSFUZII SAU GREFE DE ORGANE RECENTE

1. Mononucleoza infecțioasă

Mononucleoza infecțioasă (MNI) reprezintă **primoinfecția cu VEB**. Afectează de obicei tinerii, fiind transmisă prin salivă (“boala sărutului”).

Tabloul clinic cuprinde febră prelungită (10 – 15 zile), angină pseudomembranoasă trenantă, poliadenopatii, hepatosplenomegalie, erupții cutanate după ampicilină.

SMN tipic este întotdeauna prezent: **leucocitoză** importantă (15.000–20.000/mm³), **limfomonocitoză** (60 – 70%), prezența de **limfocite atipice**, care pot reprezenta până la 30% din totalul limfocitelor circulante, **neutropenie** relativă.

Diagnosticul etiologic se bazează pe:

- evidențierea anticorpilor heterofili, nespecifici, de tip IgM (aglutinine – R. P. B., H.D.);
- evidențierea anticorpilor specifici anti-EBV.

Anticorpilor heterofili, nespecifici, se evidențiază prin:

- MNI-test (reacție rapidă de aglutinare pe lamă a hematiilor de cal).
- Reacția Paul Bunnell-Hăngănușiu-Davidsohn (PBHD), reacție de aglutinare a hematiilor de oaie, semnificativă pentru diagnostic la un titru de peste 1/80. Se pozitivază după a 7-a zi de boală, uneori mult mai târziu (după 2 – 3 săptămâni), negativându-se după 2 – 3 luni. În 10 – 20% din cazurile de MNI, reacția PBHD rămâne negativă.

Anticorpilor heterofili pot să apară și în alte situații patologice (boala serului etc.) sau chiar la normali, dar acești anticorpi (spre deosebire de cei din MNI) sunt adsorbiți pe extractul de rinichi de cobai (componenta Davidsohn a reacției PBHD).

Anticorpilor specific anti-EBV (metodă rezervată mai ales cazurilor de MNI cu reacția PBHD negativă) se evidențiază prin **imunofluorescență**, aceasta fiind metoda cea mai sensibilă și mai specifică pentru diagnosticul precoce al MNI. Se determină titrul anticorpilor specifici **IgManti-VCA** (Viral Capsid Antigen), care apar precoce și persistă câteva luni.

Prin **imunofluorescență** sau prin **ELISA** se mai pot evidenția în MNI alte 3 tipuri de anticorpi specifici, și anume:

- anticorpilor specifici **IgGanti-VCA**, care apar precoce și persistă toată viața;
- anticorpilor specifici **anti-EA** (Early Antigen), care apar precoce, dar dispar în 2 – 3 luni;
- anticorpilor specifici **anti-EBNA** (Epstein-Barr Nuclear Antigen), care apar tardiv, după 2 – 3 luni și persistă toată viața.

Aceste 3 tipuri de anticorpi sunt considerați **markeri de replicare virală**. Determinarea acestor 3 tipuri de anticorpi nu reprezintă o metodă de rutină; se folosește pentru diagnosticul infecțiilor prelungite sau cronice cu EBV la imunodeprimați, ca și pentru supravegherea afecțiunilor maligne asociate (limfom Burkitt, carcinom nazofaringian etc.).

2. Primoinfecția cu virus citomegalic

Virusul citomegalic (CMV) face parte din familia herpetoviridae. Se transmite pe cale digestivă, aeriană sau veneriană, precum și prin transfuzii sau grefe de organ.

După primoinfecție, CMV persistă în organism sub formă latentă, în leucocite și glandele salivare, putând fi reactivat în condiții de imunodepresie celulară. Dintre adulții sănătoși, 15 – 20% excretă intermitent sau continuu CMV prin urină, salivă sau secreții genitale.

Tablou clinic. Primoinfecția cu CMV este de obicei asimptomatică, dar uneori se poate manifesta prin: febră prelungită (2 – 4 săptămâni), cefalee, mialgii, splenomegalie, mai rar adenopatii superficiale, hepatomegalie sau erupții după ampicilină.

Infecția congenitală (in utero) cu CMV este forma cea mai gravă de boală, adesea mortală, cu afectări multiviscerale: hepatită, encefalită, pneumonie interstițială, purpură, corioretinită, retard psihomotor.

Forma congenitală a infecției cu CMV mai este cunoscută sub numele de **boala cu incluziuni citomegalice**.

SMN tipic, număr normal sau doar ușor crescut de leucocite, limfomonocitoză și limfocite atipice în proporții variabile.

Infecția congenitală cu CMV nu se însoțește cu SMN.

Diagnosticul etiologic se face prin examene serologice, pentru evidențierea anticorpilor specifici anti-CMV, și anume:

- determinarea anticorpilor IgM anti-CMV, se face prin imunofluorescență sau fixare de complement.

- Izolarea CMV se poate obține din: leucocite, urină, salivă sau secreții bronhopulmonare. Diagnosticul etiologic poate fi asigurat și prin evidențierea în sedimentul urinar a unor celule cu incluziuni caracteristice CMV: celule gigante, cu incluziuni eozinofilice intracelulare și intracitoplasmice.

3. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii este un protozoar ubicuitar, parazit intracelular, cu tropism pentru sistemul nervos central, retină și mușchi, a cărui gazdă definitivă specifică este pisica. Se transmite la om fie prin ingestia de oocisturi (fructe, legume, mâini murdare, contaminate cu fecalele pisicii infectate), fie prin ingestia de forme chistice (carne crudă sau insuficient preparată termic, provenită de la diverse animale). La om, formele chistice pot persiste sub formă latentă în mușchii striati, de unde pot fi reactivate în condiții de **imunodepresie celulară**, rezultând forme severe de boală (encefalită, retinită, miocardită, pneumonie).

Tablou clinic. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii are loc în copilărie, fiind de obicei asimptomatică. Uneori, îmbracă aspectul unei boli ganglionare cronice benigne cu: febră moderată,

poliadenopatii superficiale indolore persistente, mai evidente laterocervical, splenomegalie, exantem, astenie fizică persistentă, mialgii, artralгии, fără angină.

Infecția congenitală (in utero) cu *Toxoplasma gondii* îmbracă întotdeauna forme severe: encefalomielită congenitală fatală (microcefalie, hidrocefalie, calcificări cerebrale), malformații oculare, hepatită, pneumonii, anasarcă fetoplacentară, purpură trombocitopenică, retard psihomotor etc.

SMN este de obicei **discret**, cu număr normal sau doar ușor crescut de leucocite, limfomonocitoză moderată și limfocite atipice în proporții variabile. Eozinofilia, deseori prezentă, poate ajuta diagnosticul.

Diagnosticul etiologic se face prin reacții serologice specifice, uneori dificil de interpretat. Sunt indispensabile diagnosticului de toxoplasmoză. Anticorpul specific **IgM anti-Toxoplasma gondii** apar precoce, ating un titru maxim în săptămâna a 3-a, dispărând după 4 luni din momentul infectant. Evidențierea acestor anticorpi se face prin reacții de aglutinare directă, imunofluorescență indirectă (test Remington) sau ELISA. Prezența lor atestă o infecție recentă, dar absența lor nu exclude acest diagnostic. Anticorpul specific **IgG anti-Toxoplasma gondii** apar în săptămâna a 2-a, ating un titru maxim după 2 luni (300 – 3.000 U.I./ml), apoi descresc lent, persistând toată viața într-un titru redus (10 –200 U.I./ml). Studiarea în paralel a celor 2 tipuri de anticorpi IgM și IgG permite stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză, precum și precizarea evolutivității și a date aproximative a momentului infectant.

În **Tabelul 3.6** se prezintă o schemă de interpretare a examenelor serologice în toxoplasmoză.

Izolarea parazitului *Toxoplasma gondii* prin inocularea la șoareci a unor fragmente tisulare (placentă) sau la examenul histopatologic al biopsiilor este dificilă și fără interes diagnostic.

TABEL 3.6 Interpretarea examenelor serologice în toxoplasmoză

IgG	IgM	Interpretare	Repetarea reacțiilor serologice
10 UI	Negativ	Subiect neinfecat, neprotejat	Supraveghere serologică lunară, în caz de sarcină
10 – 300 UI	Negativ	Infecție veche, subiect protejat	Inutilă
300–3.000 UI	Negativ	Infecție evolutivă, subiect infectat în urmă cu 2 – 4 luni	Indispensabilă pentru urmărirea titrului de anticorpi
0 – 300 UI	Pozitiv	Infecție evolutivă, foarte recentă	Indispensabilă pentru urmărirea titrului de anticorpi
300– 3.000 UI	Pozitiv	Infecție evolutivă recentă	Indispensabilă pentru urmărirea titrului de anticorpi

4. Primoinfecția cu VIH (HIV)

După 2 – 8 săptămâni de la momentul infectant cu VIH (HIV), în 20% din cazuri, apare un **tablou clinic**, care sugerează primoinfecția: febră (30 – 40°C), astenie fizică, cefalee, mialgii, artralгии, angină, micropoliadenopatie, splenomegalie, RASH cutanat, mai rar meningită limfocitară.

SMN este discret sau franc, deseori cu creșterea transaminazelor.

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea seroconversiei VIH (HIV), care are loc la 8 – 12 săptămâni după momentul infectant.

5. Alte condiții etiologice care pot genera apariția unui SMN

Unele infecții bacteriene cu parazitism intracelular facultativ, unele infecții virale (altele decât cu VEB, CMV sau VIH [HIV]), unele medicamente, ca și faza de regenerare după o agranulocitoză sau aplazie medulară pot determina apariția unui SMN.

II. SINDROM MONONUCLEOZIC LA PACIENȚI CU IMUNODEPRESIE CELULARĂ

La imunodreșimați prin infecție cu VIH (HIV), limfoame hodgkiniene sau nehodgkiniene, corticoterapie, chimioterapie, transplant etc., principala cauză de SMN este reprezentată de **primoinfecția severă sau reactivarea infecției cu virus citomegalic**.

Tablou clinic: febră prelungită (uneori cu caracter septicemic) și multiple afectări viscerale (pneumonie interstițială, hepatită, colită sau esofagită ulcerativă, encefalită, retinită etc.). evoluția este întotdeauna gravă cu letalitate foarte mare.

SMN apare inconstant, este discret, deseori fiind însoțit de anemie, neutropenie, trombocitopenie.

Diagnosticul etiologic este dificil (Primoinfecția cu CMV).

III. SINDROM MONONUCLEOZIC DUPĂ TRANSFUZII DE SÂNGE SAU GREFE DE ORGAN

După 15 – 30 zile de la o transfuzie abundentă cu sânge proaspăt, o intervenție chirurgicală pe cord deschis cu circulație extracorporeală, precum și după grefe de organ (rinichi, măduvă), poate să apară un SMN.

Agenții etiologici ai SMN posttransfuzionale sunt: CMV (cel mai frecvent întâlnit), VEB, VIH (HIV), virusurile hepatice B, C și D.

Tablou clinic: febră prelungită, și/sau adeno-hepato-splenomegalie. SMN tipic.

Mecanismul, prin care apare SMN posttransfuzional cu CMV, este neclar; există următoarele ipoteze:

- Primoinfecția cu CMV la transfuzat, produsă de leucocitele infectate cu CMV din sângele donatorului;

- Reactivarea CMV latent la receptor, ca urmare a reacțiilor imune secundare transfuziei.

Evoluția SMN posttransfuzional este spontan favorabilă în câteva săptămâni.

Diagnosticul etiologic (Primoinfecția cu CMV).

4. INFECȚII RESPIRATORII

4.1. VIROZE RESPIRATORII

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

GENERALITĂȚI

Virozele respiratorii determină o morbiditate foarte mare în zonele temperate și reprezintă peste 50% din bolile acute dintr-un an. Ele afectează în special copiii care fac 6 –7 episoade pe an; ele reprezintă 60 – 70% din morbiditatea anuală la copii. La adulți determină aproximativ 75% din acutizările BPOC.

Infecțiile respiratorii virale repetate pot duce la bronșectazii, scleroemfizem pulmonar, astm bronșic. De asemeni unele virusuri (adenovirusuri) au potențial oncogen.

ETIOLOGIE

Există peste 200 de virusuri cu tropism respirator din care mai importante sunt:

a) virusuri cu afinitate primar respiratorie: v. gripale, v. paragripale, adenovirusuri (42 de tipuri), v. sincițial respirator, reovirusurile, rinovirusurile, coronavirusurile. Aceste virusuri se multiplică în celulele tractului respirator și determină o boală cu simptomatologie predominant respiratorie.

b) virusuri cu afinitate secundar respiratorie – enterovirusuri : v. poliomieltic, v. coxsackie A, B, v. echo.

c) virusuri cu poarta de intrare respiratorie, dar care determină **boli generale:** v. rubeolic, v. rujeolic, v. urlian, v. varicelo-zosterian, v. citomegalic, v. mononucleozei infecțioase.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aceste virusuri pătrund în celulele tractului respirator preferențial pe segmente – căi aeriene superioare și inferioare, determinând anumite particularități ale afecțiunilor respiratorii. De exemplu rinovirusurile se localizează la nivelul mucoasei nazale, iar virusul sincițial respirator la nivelul bronhiolilor.

Virusurile se multiplică în celulele mucoasei respiratorii, unde distrug epiteliul și scad rezistența locală. Leziunile epiteliului respirator constituie poartă de intrare pentru bacterii.

Cea mai importantă linie de apărare a organismului față de aceste virusuri este dată de imunoglobulinele A secretorii și producția locală de interferon.

SPECTRU CLINIC

Spectrul clinic ale virozelor respiratorii este foarte larg.

De asemenea trebuie avut în vedere că același virus poate determina mai multe sindroame clinice, iar același sindrom clinic poate fi determinat de mai multe virusuri.

Se utilizează de obicei **clasificarea în funcție de segmentul tractului respirator predominant afectat:**

- Infecții ale căilor aeriene superioare: rinita acută, faringita, amigdalita, febra faringo-conjunctivală, laringita, epiglottita, laringo-traheo-bronșita.

- Infecții ale căilor aeriene inferioare: bronșita acută, bronșiolita acută, pneumonia.

- Infecții ale întregului tract respirator: gripa.

1. Conjunctivite virale – adenovirusurile tip 3, herpesvirusurile, v. rujeolic.

2. Cheratite și cherato-conjunctivite – adenovirusuri tip 3, 6, 7, 8, herpesvirusuri.
3. Rinită (coriză) acută – rinovirusuri; coronavirusuri; adenovirusuri; virusuri paragripale; virusuri ECHO. Este caracterizată clinic de faringită ușoară, tuse seacă, indispoziție.
4. Faringita acută – reovirusuri, coronavirusuri, adenovirusuri tip 3, 4, 7, 14, v. gripale, v. paragripale, enterovirusuri. Se caracterizează prin faringe congestiv, granulos, amigdale tumefiate, uneori cu depozite opaline.
5. Febra faringo-conjunctivală este produsă de adenovirusurile tip 3 și 7. Clinic se manifestă prin febră 3-4 zile, adenită cervicală, rinofaringită, hiperemie conjunctivală.
6. Herpangina este determinată de v. coxsackie A9 și se caracterizează prin eritem faringian cu microvezicule.
7. Laringita acută obstructivă (crup viral) poate fi produsă de v. paragripale, gripale, coxsackie A9, adenovirusuri tip 2, 3, 4, 7, 14., v. sincițial respirator, v. rujeolic, v. varicelos.
8. Laringo-traheita obstructivă cu aceeași etiologie.
9. Bronșita acută poate fi determinată de orice virus cu tropism respirator.
10. Bronșiolita acută (catar sufocant) este produsă de v. sincițial respirator în 60% din cazuri, adenovirusuri, v. gripale, v. paragripale.
11. Pneumonie interstițială este determinată de adenovirusuri tip 1, 2, 3, 4, 5, v. sincițial respirator la sugari, v. gripale și paragripale.
12. Pleurodinia și mialgia epidemică este produsă de v. coxsackie B și se caracterizează prin dureri musculare și toracice marcate.
13. Boală febrilă de tip gripal poate fi produsă de v. gripale, adenovirusuri, enterovirusuri. Este caracterizată de cefalee, dureri musculare, astenie, indispoziție, prostrație uneori, iar sindromul cataral respirator este foarte discret.
14. Boală febrilă cu exantem rubeoliform sau rujeoliform poate fi determinată de adenovirusurile 4, 7, coxsackie și v. ECHO.
15. Infecții latente persistente la imunodeprimați (HIV) pot fi produse de v. herpes simplex, v. varicelo-zosterian, v. citomegalic, adenovirusuri.
16. Limfadenita mezenterică este determinată de adenovirusuri tip 2, 3, 5. Se caracterizează prin dureri abdominale intense, simulând abdomenul acut.
17. Gastroenterite virale pot apărea în infecții cu adenovirusuri.

COMPLICATII

Complicațiile care pot apărea în virozele respiratorii sunt: insuficiență respiratorie acută în crupul viral, bronșiolita acută, pneumonia severă, edematoasă sau prin suprainfecții bacteriene: otite, sinuzite, bronhopneumonii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnosticul de laborator este limitat de faptul că izolarea și cultivarea virusurilor este foarte costisitoare, iar rezultatele se obțin târziu. Identificarea cu precizie a virusului implicat nu este de ajutor în tratamentul acestor afecțiuni, decât în foarte rare cazuri. Se utilizează, de obicei, testele serologice, care sunt mai ieftine și mai rapide decât cele virusologice: ELISA, RFC, HAI,

teste cu anticorpi fluorescenți. Examenle paraclinice complementare, care sunt orientative, sunt: hemoleucograma, examene radiologice, examene citologice, examene histopatologice.

Totuși numai la 60% din virozele respiratorii poate fi stabilită cu certitudine etiologia, chiar folosind toate mijloacele de diagnostic.

PROGNOSTIC

Prognosticul este, în marea majoritate a cazurilor, favorabil. Prognostic sever au crupul viral și bronșiolita acută .

TRATAMENT

Tratamentul etiologic poate fi aplicat în foarte puține cazuri: gripa, infecția cu v. sincițial respirator, v. herpetice.

Tratamentul este în general simptomatic: antitermic, antiinflamator, antitusiv sau mucolitic și expectorant etc.

De asemenea tratamentul trebuie adaptat formei clinice a bolii. În formele severe se face tratament patogenetic cu glucocorticoizi pe cale parenterală, de susținere a funcțiilor vitale, de reechilibrare hidroelectrolitică.

PROFILAXIE

Având în vedere multitudinea virusurilor implicate, o profilaxie specifică este greu de realizat. Vaccinarea este utilizată în cazul anumitor boli, cu etiologie bine precizată: gripa, rujeola, rubeola, varicela, oreionul și este în curs de cercetare pentru alte afecțiuni: guturaiul, infecțiile paragripale, infecția cu v. sincițial respirato. În cazul virozelor respiratorii profilaxia se bazează pe măsuri nespecifice :

- Evitarea surselor de infecție, și evitarea în cursul epidemiilor a aglomerației.
- Limitarea căilor de transmitere prin măsuri de igienă personală (folosirea batistelor individuale, de unică folosință, purtarea măștilor de către personalul medical).

4.1.1. RĂCEALA COMUNĂ (GUTURAIUL)

DEFINIȚIE

Guturaiul sau “răceala comună” este un sindrom cataral ușor, autolimitat, determinat de o multitudine de virusuri. Este cea mai frecventă boală acută. Foarte rar se poate complica cu infecții bacteriene ale sinusurilor și urechii medii.

ETIOLOGIE

Virusurile care determină guturaiul fac parte din **5 familii**: myxovirusuri, paramyxovirusuri, adenovirusuri, picornavirusuri și coronavirusuri.

Rinovirusurile, care fac parte din familia picornavirusuri, produc aproximativ 40% din guturaiul adulților și 5% din cel al copiilor. Ele au 100 de serotipuri. Rinovirusurile sunt virusuri ARN, de dimensiuni foarte mici, rezistente la eter și care sunt inactivate la pH scăzut.

Coronavirusurile reprezintă peste 10% din cauzele “ răcelilor” și au cel puțin 3 serotipuri. Aceste virusuri au la exterior o proiecție aciculară cu aspect de coroană și au dimensiuni mari.

Din cadrul **paramyxovirusurilor**, sunt implicate în etiologia corizei v. paragripale(4 serotipuri) și v. sincițial respirator (2 serotipuri).

V. gripale(3 tipuri) și adenovirusurile(47 serotipuri) pot și ele produce sindroame catarale nazale.

Enterovirusurile, care sunt picornavirusuri, și alte virusuri care produc exanteme caracteristice (v. rubeolic, v. rujeolic, v. varicelos) pot determina de asemenea coriză acută. Aproximativ 25- 30% din cazurile de guturai rămân de etiologie neprecizată.

EPIDEMIOLOGIE

Virusurile respiratorii care produc guturaiul sunt răspândite pe tot globul.

Infecțiile căilor aeriene superioare au incidența maximă în sezonul rece, în zonele temperate. Rinovirusurile predomină toamna și primăvara, iar coronavirusurile toamna târziu și iarna. Copiii fac 5-7 episoade pe an, iar adulții 4-5 episoade pe an.

Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav. Rezervorul de virusuri este reprezentat de copii mici.

Transmiterea bolii se face prin aerosoli, obiecte contaminate. Copii vin în contact cu virusurile la școală sau la grădiniță și le transmit apoi membrilor familiei.

Contagiozitatea este ridicată și durează o săptămână. Eliminarea virusurilor este maximă în perioada semnelor clinice maxime.

Receptivitatea este generală și nu este influențată de expunerea la frig. Oboseala și privarea de somn par să fie factorii favorizanți, iar la femei perioada menstruală.

Rezistența la reinfecție este dată de anticorpii locali Ig A, de la nivelul mucoasei nazale.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Virusurile respiratorii invadează mucoasa nazală și determină stimularea secreției de mucus din celulele epiteliale columnare. Aceste celule conțin antigenul viral. Examinarea la microscopul optic și electronic arată lipsa distrucției tisulare spre deosebire de leziunile care apar în gripă.

De asemenea o serie de mediatori biologici (bradikina, prostaglandina, histamina, interleukina 1) și unele reflexe neurologice mediate parasimpatomimetic au rol în patogenia guturaiului.

Leziunile produse de virusuri la nivelul mucoasei respiratorii pot favoriza suprainfecția bacteriană.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 1-5 zile.

Perioada de stare se caracterizează prin rinree, strănut, dureri faringiene, răgușeală, tuse seacă,cefalee, fără febră. Simptomele durează 4 zile în medie.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt reprezentate de suprainfecțiile bacteriene : otite, sinuzite, angine bacteriene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnosticul de laborator cuprinde examenele paraclinice uzuale: hemoleucogramă, exudat faringian care sunt utile în diagnosticul diferențial cu boli bacteriene sau boli virale cu modificări

hematologice caracteristice (mononucleoza infecțioasă), radiografii pulmonare sau ale sinusurilor pentru identificarea complicațiilor, teste virologice de cultivare și izolare a virusurilor, care sunt costisitoare și nu sunt utilizate de rutină. Rinovirusurile se cultivă pe celule pulmonare de embrion uman, coronavirusurile nu pot fi cultivate, myxo- și paramyxovirusurile se cultivă pe celule renale de maimuță rhesus, iar v. sincițial respirator pe celule Hep 2, teste serologice pe seruri perechi (în faza acută a bolii și la 3 săptămâni) sau teste rapide cu anticorpi fluorescenți.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu infecții bacteriene ale căilor aeriene superioare : angină cu streptococ β hemolitic grup A, angina Vincent, difteria sau cu alte afecțiuni virale : gripa, mononucleoza infecțioasă, rujeola etc sau cu alte afecțiuni: rinita alergică, rinita vasomotorie.

PROGNOSTIC

Prognosticul este favorabil fiind o boală autolimitată .

TRATAMENT

Tratamentul este simptomatic: local vasoconstrictoare (ser efedrinat 1%) timp de 3-4 zile. Folosirea prelungită produce rebound. De asemenea se administrează antitusive, dezinfectante faringiene, antialgice.

Tratamentul antibiotic este indicat numai în cazurile complicate cu suprainfecții bacteriene.

Tratamentul local cu interferon $\alpha 2$ recombinant a dus la scăderea eliminării virusurilor în secrețiile nazale, dar nu a oprit evoluția bolii.

Identificarea receptorilor celulari pentru rinovirusuri a adus noi speranțe, dar tratamentul antiviral cu blocați ai receptorilor capsidici nu a dat rezultate.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică este în impas datorită numărului mare de virusuri implicate.

Se află în studiu administrarea de interferon local care s-a dovedit a fi eficace prin administrarea la membrii familiei contacti ai bolnavului, ceea ce a dus la scăderea incidenței cazurilor în rândul contactilor.

Profilaxia nespecifică de respectare a normelor de igienă personală este de asemenea utilă.

4.1.2. GRIPA (INFLUENZA)

DEFINIȚIE

Gripa este o boală acută, autolimitată de obicei, determinată de virusurile gripale, caracterizată clinic prin manifestări respiratorii și generale severe, iar epidemiologic prin mare contagiozitate cu apariția de epidemii sau pandemii în sezonul rece.

Gripa are două aspecte importante: caracterul epidemic și mortalitatea generală crescută prin complicații pulmonare (“excesul de mortalitate”).

Gripa este cea mai importantă viroză respiratorie prin prevalență și severitate.

V. gripale pot produce sindroame clinice asemănătoare altor virusuri respiratorii: guturai, faringită, crup, traheobronșită, bronșiolită, pneumonie. De asemenea alte virusuri, cum ar fi rinovirusurile, adenovirusurile, v. sincițial respirator pot produce un sindrom pseudogripal.

ETIOLOGIE

Virusul gripal sau **myxovirus influenzae** face parte din **genul Influenza virus, familia Orthomyxoviridae**. Există 3 tipuri de v. gripale A, B, C clasificate în funcție de tipul antigenic de ribonucleoproteină din structura virionului.

Virionul este sferic și are un diametru de 80 – 100 nanometri.

Structura virusului gripal este reprezentată de învelișul viral și nucleocapsida virală:

a) învelișul este format dintr-un bistrat lipidic, care prezintă la exterior două tipuri de glicoproteine cu aspect de proeminențe aciculare: hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N).

Hemaglutinina este o glicoproteină aflată la suprafața virusului care determină aglutinarea eritrocitelor umane. Ea are rol în atașarea virusului de membrana celulei gazdă.

Hemaglutinina este un antigen major al virusului gripal. Ea are doi determinanți antigenici: unul comun de subtip și unul specific de tulpină. Hemaglutinina poate prezenta variații antigenice. Ea determină apariția anticorpilor specifici antihemaglutinina cu rol protector, de inhibare a inițierii infecției și a fenomenului de hemaglutinare (HAI).

Neuraminidaza este cea de-a doua glicoproteină importantă de la suprafața virusului gripal. Ea determină liza legăturilor acidului neuraminic din mucusul tractului respirator, favorizând astfel atașarea virusului. De asemenea are rol în eliberarea virionului din celula infectată. Ea conferă infecțiozitate și capacitatea de a se răspândi rapid de la o celulă la alta a virusului.

Este și ea un antigen major al virusului gripal și prezintă doi determinanți: unul comun de subtip și unul specific de tulpină. Anticorpii care apar față de neuraminidază nu sunt neutralizanți, dar limitează severitatea infecției.

Cele două glicoproteine au mai multe subtipuri în funcție de care fiecare tip de virus gripal se împarte în subtipuri. De exemplu pentru tipul A există 3 subtipuri de hemaglutinină notate H₁, H₂, H₃. și 2 subtipuri de neuraminidază notate N₁ și N₂.

Proteina M (matrix) este situată pe fața internă a bistratului lipidic și are rol în asamblarea virionului în interiorul celulei gazdă.

b) nucleocapsida conține materialul genetic viral (ARN) și polimerazele virale. Ea reprezintă antigenul specific de tip după care se clasifică virusurile gripale în cele 3 tipuri (A, B, C). La nivelul genomului viral în cursul asamblării virionului pot apare rearanjări ale segmentelor de ARN viral cu apariția variațiilor antigenice.

Denumirea tulpinilor de virus gripal după:

- tipul antigenic al ribonucleoproteinei (A, B, C);
- originea geografică (țară, localitate);
- numărul de ordine;
- anul primei izolări;
- subtipul de hemaglutinină și neuraminidază.

De exemplu: A/England/42/72 (H₃N₂).

Virusul gripal are **activitate toxică** evidențiată prin inoculări la animale, la care apar manifestări caracteristice: leucopenie, neutropenie, miocardită.

Cultivarea virusului se poate face pe ou embrionat sau pe celule renale de maimuță Rhesus.

Virusul gripal poate fi distrus de: lumină, razele UV, uscăciune, agenți chimici (fenol, formol), agenți oxidanți, căldură.

EPIDEMIOLOGIE

Virusul gripal este caracterizat printr-o mare frecvență a variațiilor antigenice: anuale în cazul tipului A, mai rar în cazul tipului B și niciodată în cazul tipului C.

Modificările antigenice duc la apariția de variante ale virusului gripal față de care populația prezintă un grad scăzut sau nu prezintă imunitate, determinând apariția epidemiilor și pandemiilor. Variațiile antigenice pot apare la nivelul oricărei proteine virale, dar sunt mai frecvente la nivelul H și N.

Variațiile antigenice apar prin două mecanisme:

1. antigenic “drift” (alunecare)-sunt modificări relativ minore ale antigenelor virale în cadrul unui subtip. Ele apar prin mutații la nivelul genelor care codifică H sau N determinând modificări ale structurii acestor proteine (de obicei unul sau doi aminoacizi). Față de acest nou virus există o imunitate parțială astfel că este favorizată transmiterea lui față de virusul vechi și apar **epidemiile**.

2. antigenic “shift” (salt) sunt modificări majore ale antigenelor virale cu apariția unui nou virus pentru care nu există imunitate. Apar prin introducerea unui nou segment de ARN, ceea ce duce la apariția unei noi glicoproteine de suprafață; noul segment apare prin rearanjare genetică. Aceasta se poate obține în laborator pe culturi celulare și este necesar pentru realizarea vaccinului. În natură rearanjarea genetică are loc la o gazdă intermediară, de obicei porcul, prin rearanjare genetică între virusul gripal uman și virusul gripal aviar. Acest nou virus poate determina apariția **pandemiilor**.

Epidemia de gripă are un aspect caracteristic: incidența crește rapid într-o regiune (localitate, oraș, țară), atinge un vârf epidemic în 2– 3 săptămâni și descrește treptat în 5 – 6 săptămâni. Ea se oprește înaintea infectării tuturor celor receptivi.

Primul indiciu al apariției unei epidemii de gripă este creșterea numărului de boli febrile respiratorii la copii, apoi crește incidența la adulți, apoi crește numărul de internări pentru pneumonii, acutizarea bolilor pulmonare cronice, crup, insuficiență cardiacă congestivă. Cel mai specific indicator al epidemiei de gripă este creșterea numărului de decese prin pneumonie (excesul de mortalitate), dar este un indicator tardiv. În zonele tropicale cazurile de gripă apar pe tot parcursul anului. În zonele temperate epidemiile apar în sezonul rece (decembrie – aprilie). De obicei cuprind 10-30% din populație.

Epidemiile pot fi determinate de tipul A, la 2-3 ani sau de tipul B, la 4-6 ani.

Pandemiile de gripă sunt determinate de un virus nou, pentru care nu există imunitate. Toate pandemiile din acest secol au început în China de unde s-au răspândit spre Est și spre Vest. În China, virusul gripal este izolat de la bolnavi pe tot parcursul anului și locuind împreună omul, porcii și păsările favorizează reasamblarea genetică a virusurilor gripale umane și aviare la porc.

Pandemiile apar la 20-40 de ani și cuprind 50-75% din populație. Din 1510 au fost 31 de pandemii. În secolul nostru au fost 5 pandemii în 1900, 1918 (când au fost 21 milioane de morți), 1957 (determinate de subtipul A₁ H₂N₂), 1968 (determinată de varianta Hong Kong H₃N₂), 1977.

Sursa de infecție este omul bolnav (infecții aparente sau inaparente) sau purtătorul sănătos.

Calea de transmitere este reprezentată de secreții nazale (picăturile Pflügge)-transmitere directă și de obiecte proaspăt contaminate- transmitere indirectă.

Contagiozitatea este foarte mare și durează 3-5 zile.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea este reprezentată de:

- Imunitate specifică de tip prin anticorpi fixatori de complement,
- Imunitate prin anticorpi hemaglutinoinhibanți (HAI) care sunt evidențiați prin reacția Hirst,
- Imunitatea prin imunoglobuline A secretorii asociată cu producția locală de interferon (acțiune virulicidă).

Imunitatea la sugar este asigurată de anticorpii materni transplacentari.

Mortalitatea prin gripă este mare la persoanele cu risc: extremele de vârstă (copii și vârstnici), bolnavii cronici pulmonari, cardiaci, hepatici, diabetici și gravide.

PATOGENIE SI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Poarta de intrare este reprezentată de mucoasa căilor respiratorii.

Virusul se multiplică în epiteliul respirator și rezultă inflamația căilor respiratorii cu: edem submucos, infiltrat cu celule mononucleare, distrugerea celulelor epiteliale ciliate, necroza epiteliului bronșolar și alveolar.

Starea toxică generală este consecința revărsării în sânge a produșilor de dezintegrare celulară determinând: febră înaltă (40°C), cefalee frontală, dureri musculare marcate, curbatură, astenie, adinamie.

Pot apare leziuni multiple de organe: miocardită, sindrom Reye (degenerescență hepatică și encefalopatie), insuficiență suprarenală.

TABLOU CLINIC

Incubația în gripă durează 1 – 3 zile (24 h – 4 zile).

Debutul este brutal cu: frison, febră, cefalee, mialgii, astenie, adinamie. Poate exista un debut apoplectiform prin miocardită, mai frecvent la tineri, cu lipotimie, colaps, deces în 24 – 48 ore.

Perioada de stare este caracterizată de manifestări generale toxice (febră, facies congestionat, conjunctive injectate, cefalee frontală intensă, caracteristică, cu dureri ale globilor oculari, curbatură, astenie, adinamie), manifestări respiratorii (care pot lipsi):catar nazal, congestie faringiană “în bandă”,laringotraheită (arsuri retrosternale, răgușeală, tuse chinuitoare, seacă), bronșită (raluri bronșice difuze, dureri toracice difuze), manifestări cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune, zgomote cardiace asurzite, modificarea undei T pe ECG), tulburări digestive (inapetență, greață, vărsături, limbă saburală, uscată “de porțelan”, creșterea transaminazelor), tulburări renale (albuminurie ușoară, tranzitorie, hematurie discretă), manifestări hematologice (în formele severe: epistaxis, hemoptizii, menstră prelungită).

Perioada de convalescență se caracterizează prin scăderea febrei în 3 – 5 zile, transpirații abundente, profuze, astenie cu anergie, receptivitate crescută la infecții bacteriene.

COMPLICATII

Complicațiile respiratorii care apar în gripă sunt: laringita acută obstruantă (crup), bronșiolita capilară (gravă, letală la copii mici și bătrâni), pneumonie edematoasă cu aspect de edem

pulmonar acut infecțios (insuficiență respiratorie, facies heliotropic – cianoză lilas, colaps, tuse cu expectorație mucosanguinolentă, raluri subcrepitante, apare la 24 h de la debut), pneumonie de suprainfecție bacteriană cu Haemophilus influenzae, pneumococ, streptococ, stafilococ, Klebsiella, acutizarea BPOC.

Complicațiile cardio-vasculare prezente în gripă sunt: colaps, miocardită de gravitate variabilă, până la moarte subită, insuficiență circulatorie periferică.

Complicațiile neurologice: encefalită prin congestie masivă cerebrală, mielită, paralizii de nervi periferici, sindrom Reye.

Sindromul Reye este o complicație a gripei ,dar și a altor infecții virale tratate cu aspirină (dar și fără) ,care apare la copiii între 2 și 16 ani,cu mortalitate mare (10-40 %).Clinic inițial apar simptome de IACRS, grețuri, vărsături. După 1-2 zile apar tulburări de conștiință: letargie, delir, obnubilare, convulsii, stop respirator, hepatomegalie. Examenle de laborator arată :amoniemie (peste 300 μg/dl risc mare de deces și sechele neurologice), hipoglicemie, creșterea transaminazelor, CPK,LDH, hipoprotrombinemie; puncția lombară este de obicei normală.

Alte complicații care pot greva evoluția gripei sunt: otită, angină, sinuzită, orhită, tiroidită, nevrită optică, nevrită auditivă, parotidită, rabdomioliză acută (mialgii, mioglobinurie, creșterea enzimelor musculare).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice, clinice și de laborator** (de obicei teste serologice).

Diagnosticul de laborator cuprinde :

Hemoleucograma arată: leucopenie cu limfocitoză, hipo sau aneozinofilie.

Izolarea virusului se poate face din exudatul nazal, faringian sau spută pe culturi celulare (ou embrionat) unde se evidențiază efectul citopatic sau se face identificarea virusului gripal prin hemadsorbție.

Diagnosticul serologic pe seruri perechi se face cu: reacția de hemaglutinoinhibare (reacția Hirst), reacția de fixare a complementului, imunofluorescență cu anticorpi marcați (rapid), ELISA, Polymerase chain reaction.

Rinocitodiagnosticul gripei constă în evidențierea celulelor epiteliale cilindrice degenerate, descumate, provenind din epiteliul mucoasei nazale. Evidențierea acestor celule se face pe amprente din secrețiile meatului inferior nazal care se colorează cu colorația Pavlovski și se examinează la microscopul optic. Astfel se pun în evidență incluziile gripale, care sunt structuri ribonucleice. Testul este pozitiv la 80% din cazurile de gripă.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu alte viroze respiratorii, precum și cu alte boli febrile.

PROGNOSTIC

Prognosticul formei simple de boală este favorabil.

Formele hipertoxice evoluează spre exitus.

Prognosticul este rezervat la anumite categorii de bolnavi (“cu risc crescut”): gravide, sugari, țarați (boli cronice pulmonare, cardiovasculare, hepatice).

Gripa complicată cu suprainfecții bacteriene are, de asemenea, prognostic sever.

TRATAMENT

Gripa se izolează la domiciliu, fiind o boală din grupa B, spitalizarea este obligatorie la grupele de risc și în cazul formelor complicate.

Tratamentul etiologic constă în administrarea de amantadină(200mg inițial, apoi 100mg x 2 pe zi 3-5 zile) și rimantadină, care sunt virostatice și sunt eficiente mai ales în profilaxia infecției cu v. gripal A2 (previne intrarea virusului în celulă). Ele au o serie de reacții adverse care le fac greu de acceptat de către bolnavi: amețeli, hipotensiune, excitație neuropsihică, tulburări digestive.

Tratamentul imunomodulator cu interferon sau isoprinosină (stimulant al producerii de interferon la nivelul mucoasei nazale) nu a dat rezultate multumitoare.

Tratamentul simptomatic cu antipiretice, antialgice (nu aspirină) este util pentru ameliorarea stării generale.

Tratamentul antibiotic este indicat numai la extremele de vârstă, persoane tarate și în formele complicate de boală.

În formele grave este necesară reanimarea și terapia intensivă, corticoterapia, tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică.

PROFILAXIE

Profilaxia **specifică** constă în vaccinare antigripală sau chimioprofilaxie. Vaccinurile aflate în uz pot fi cu virus viu inactivat, cu virus viu atenuat sau cu antigene virale obținute prin recombinare genetică.

Vaccinul antigripal cu virus inactivat este cel utilizat în prezent pe scară largă. El conține cel puțin două tipuri de virusuri A și B și tipurile care au circulat în sezonul anterior.

Indicațiile vaccinării: persoanele cu risc crescut de infecție sau risc crescut de a face forme severe, sau persoane care pot transmite boala grupelor de risc (vârsta peste 65 ani, copii, boli cronice pulmonare și cardiopulmonare,, diabet zaharat, astm bronșic, disfuncții renale, hemoglobinopatii, imunodeprimați, persoane care primesc tratament cu aspirină prelungit), medici, asistente, infirmiere etc.

Contraindicațiile vaccinării: persoane cu hipersensibilitate la proteina de ou (la cei cu risc crescut se poate face desensibilizarea).

Eficacitate: 67 – 92%, scade frecvența formelor severe, scade numărul internărilor. La bolnavii aflați în tratament citotoxic pentru neoplasme, cu insuficiență renală titrul anticorpilor după vaccinare este scăzut.

Administrare: la adulți o doză intramuscular; eventual rapel peste o lună la cei aflați în tratament citotoxic sau hemodializați. La copii, jumătate din doza adultului la o administrare; se fac două administrări la interval de o lună.

Reacții adverse: 5% din cei vaccinați au reacții locale, 1–2 % febră (mai frecvent la copil), 1/100 000 pot prezenta sindrom Guillain Barré (dintre aceștia 5% decedează, 5 – 10% rămân cu sechele neurologice severe).

Vaccinul cu virus viu atenuat este încă în studiu. Acest vaccin are avantajul administrării intranazale. El poate da forme ușoare de boală, dar nu și la contactii celor vaccinați. Determină apariția anticorpilor nazali și serici. Nu poate fi administrat la copii, gravide, tarați.

Chimioprofilaxia se poate face cu amantadină sau rimantadină. Amantadina se administrează în doze de 100mg x2 zilnic.

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală și colectivă, educația populației. Pentru a împiedica extinderea epidemiilor bolnavii trebuie izolați la domiciliu în cazul formelor ușoare și medii, sau la spital în cazul gripei severe sau complicate sau în cazul persoanelor cu risc crescut (extreme de vârstă, tarați).

Administrarea de interferon recombinant α 2 intranasal în scop profilactic în gripă, dar și în alte viroze, este foarte costisitoare. Reacțiile adverse sunt : iritații ale mucoasei nazale, epistaxis.

4.1.3. INFECȚIILE PARAGRIPALE

DEFINIȚIE

Infecțiile paragripale sunt infecții comune, cu spectru clinic variat, de la manifestări ușoare până la crup viral la copil sau pneumonie.

Virusurile paragripale determină, în perioade nonepidemice, 20% din infecțiile respiratorii acute la copil și 10% la adult.

ETIOLOGIE

Virusurile paragripale fac parte din **genul Paramyxovirus**. Sunt cunoscute **4 tipuri** de virusuri care determină îmbolnăviri la om. Există și tipuri animale neinfectante pentru om.

Genomul acestor virusuri este un lanț monocatenar de **ARN** care împreună cu nucleoproteinele formează nucleocapsida.

La exterior au un înveliș lipidic în care sunt inserate glicoproteinele HN și F și proteina M. **Glicoproteina hemaglutinin-neuraminidazică (HN)** are rol în legarea de celula gazdă (prin intermediul acidului sialic din membrana celulelor epiteliale) și are și activitate neuraminidazică. **Proteina F** este implicată în fuziunea virion-celulă gazdă, etapă obligatorie pentru pătrunderea în celula epitelială. De asemenea este implicată în procesul de fuziune dintre celulele epiteliale infectate din culturi, respectiv, formarea sincițiilor care este efectul citopatic caracteristic virusurilor paragripale, precum și de hemoliza eritrocitelor.

Virusurile paragripale au antigene specifice de tip, ceea ce permite clasificarea în 4 tipuri, notate cu 1,2,3,4, cu ajutorul anticorpilor monoclonali și policlonali. În cadrul fiecărui tip există variații antigenice asemănătoare celor ale virusurilor gripale, astfel încât tulpinile izolate cu mai mulți ani în urmă diferă de cele recente, ceea ce pune probleme de eficiență a vaccinurilor utilizate.

Cultivarea acestor virusuri se face pe culturi de celule renale umane sau de maimuță. Efectul citopatic caracteristic este de formarea de sinciții.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile paragripale sunt răspândite pe tot globul, producând 1/3 din totalul infecțiilor căilor aeriene inferioare dintr-un an la copii sub 5 ani. De asemenea pot determina infecții ale căilor

aerene superioare atât la copii cât și la adulți, precum și afecțiuni bronhopulmonare la imunodeprimați.

Infecțiile cu virusurile paragripale tipurile 1 și 2 apar în epidemii bienale, mai ales toamna. Ele determină peste 50% din cazurile de crup viral la copii. Tipul 3 de virus determină epidemii de bronșiolită și pneumonii la sugarii sub 6 luni (pe locul 2 după v. sincițial respirator). Epidemiile au un caracter exploziv (asemănător gripei) și apar predominant primăvara.

Virusurile paragripale pot determina epidemii intraspitalicești care afectează sugarii și bătrânii (infecții nosocomiale). În aceste cazuri sursa de infecție este reprezentată de personalul medical.

Sursa de infecție este omul bolnav.

Transmitarea se face pe cale aerogenă sau prin intermediul mâinilor contaminate cu secreții.

Contagiozitatea este ridicată în primele zile de boală și apoi scade rapid.

Imunitatea după boală este relativă, reinfecțiile fiind posibile și este determinată de anticorpii neutralizanți de la nivelul mucoasei nazale (Ig A secretorii).

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Mucoasa tractului respirator este locul unde are loc multiplicarea virusurilor paragripale. Afectarea segmentelor superioare respiratorii determină forme ușoare de boală, iar afectarea segmentelor inferioare determină forme severe de boală: crup, bronșiolită, pneumonie, bronhopneumonie.

TABLOU CLINIC

Spectrul clinic al infecțiilor paragripale este foarte larg:

- **infecții ale căilor aeriene superioare:** otită medie, faringită, conjunctivită, guturai;
- **infecții ale căilor aeriene inferioare:** laringotraheită obstructivă (crup), bronșiolită, pneumonie, bronhopneumonie (vezi și la epidemiologie). Boala poate începe ca o infecție a căilor aeriene superioare care este urmată, la același copil, de crup și apoi de bronșiolită.

Incubația este de 2-3 zile.

Infecția primară apare la copii după vârsta de 6 luni (când dispar anticorpii materni). 1/3 din copii vor avea anticorpi neutralizanți pentru virusul paragripal tip 3 la sfârșitul primului an de viață. După primii trei ani de viață aproape toți copiii au făcut, cel puțin odată, infecții paragripale. În 30% din cazuri infecția primară este simptomatică, mai ales când este implicat v. paragripal tip 3. Infecția primară la copii de peste 1 an este, de obicei, mai severă (crup, bronhopneumonie).

Reinfecțiile sunt frecvente în primii 5 ani de viață. Toate v. paragripale determină infecții de căi aeriene superioare la copiii mari și la adulți (aproximativ 10% din infecțiile acute respiratorii ale adultului sunt de etiologie paragripală).

Au fost notate manifestări respiratorii rare determinate de v. paragripale ca: apnee, sindrom de detresă respiratorie la adulți.

Alte manifestări clinice (nonrespiratorii): parotidită, miocardită, hepatită, artrită, agravarea sindromului nefrotic, sindrom Guillain-Barré, meningite.

La imunodeprimați v. paragripale pot determina infecții respiratorii fatale atât la copii cât și la adulți. Acestea se manifestă ca pneumonii interstițiale sau pneumonii cu celule gigant. Pacienții cu depresie imună marcată (limfocite T în număr foarte mic) fac infecții persistente cu v. paragripale

COMPLICATII

Infecțiile paragripale se pot complica, cel mai frecvent, cu suprainfecții bacteriene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date epidemiologice, clinice și de laborator**.

Diagnosticul de laborator cuprinde: izolarea virusului din secrețiile nazale și orofaringiene (este scumpă și greu de realizat), evidențierea prin imunofluorescență (rapid), evidențierea antigenelor virale prin electroimunelectroforeză, teste imunoenzimatiche, teste serologice (reacția de fixare a complementului, de hemaglutinoinhibare, de seroneutralizare).

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte viroze respiratorii și alte boli febrile.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general favorabil, excepție fac formele severe de infecții paragripale (crup, bronșiolită) și infecțiile la imunodeprimați.

TRATAMENT

Nu există tratament etiologic. S-a încercat tratament cu Ribavirină care s-a dovedit activă pe v. paragripale in vitro și in vivo. Administrarea se face în aerosoli. Rezultatele sunt în curs de evaluare.

Tratamentul de imunostimulare nespecifică cu citokine: Interferon, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite, interleukina 1 este, de asemenea, în curs de evaluare și este indicat la persoanele imunodeprimate.

Este util tratamentul simptomatic cu antitermice, antiinflamatoare, mucolitice, expectorante.

Tratamentul antibiotic este indicat numai în cazul suprainfecțiilor bacteriene.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică cu vaccin inactivat nu s-a dovedit eficientă. Sunt în curs de evaluare vaccinuri ce conțin glicoproteinele virale de suprafață obținute prin recombinare genetică.

Profilaxia nespecifică este cea care poate fi folosită pe scară largă.

4.1.4. ADENOVIROZE

DEFINITIE

Adenovirozele sunt infecții acute ale tractului respirator, ale conjunctivelor determinate de adenovirusuri.

ETIOLOGIE

Se cunosc **47 tipuri** de adenovirusuri. Ele au un genom format din ADN care este înconjurat de o capsidă formată din 252 de capsomere dispuse în formă de icosaedru.

Adenovirusurile prezintă un **antigen de grup** (comun tuturor tipurilor) evidențiat prin reacția de fixare a complementului și un **antigen de tip** evidențiat prin seroneutralizare și hemaglutinoinhibare. De asemenea au proprietăți hemaglutinante.

Se cultivă numai pe culturi de țesuturi (celule epiteliale umane, celule He-La, celule de rinichi de maimuță) și determină modificări citopatice caracteristice: mase bazofile și granule Feulgen-pozitive, cu aspect de fagure de miere.

Aceste virusuri sunt rezistente în mediul extern: apa bazinelor, instrumente medicale.

Infecția cu adenovirusuri determină tumori la animalele de laborator (tipuri oncogene: 3, 5, 7, 12, 18, 31) și pot determina infecții latente în țesuturile limfoide.

EPIDEMIOLOGIE

Adenovirusurile sunt răspândite pe întregul glob.

Infecția primară cu adenovirusuri are loc în primii ani de viață. Studiile serologice arată prezența anticorpilor la majoritatea copiilor peste 10 ani.

Tipurile 1, 2, 5, 6 determină infecții sporadice, mai des latente, ale amigdalelor și vegetațiilor. Tipurile 3, 4, 5, 7, 18, 21 determină epidemii de boli respiratorii la tineri (militari). Tipurile 8 și 19 determină conjunctivite la adulți, iar tipurile 11 și 21 determină infecții urinare joase la copii. Tipurile 40 și 41 determină gastroenterite și pneumonii la copii.

Imunitatea este dată de anticorpii serici neutralizanți care pot persista zeci de ani. Anticorpii fixatori de complement dispar la un an după infecția acută.

PATOGENIE

Adenovirusurile pătrund în organism, cel mai frecvent, pe cale respiratorie, dar și pe cale conjunctivală.

Ele au tropism pentru țesutul limfatic determinând uneori infecții latente, care se pot reactiva determinând infecții grave endogene în cazurile de imunodepresie marcată.

Experimental a fost dovedit că adenovirusurile sunt oncogene pentru animalele de laborator (sarcom la hamsteri nou născuți), dar nu a fost dovedit și la om.

TABLOU CLINIC

Adenovirozele au un mare polimorfism clinic.

Infecții ale căilor aeriene superioare: rinită, laringită, laringo-traheo-bronșită. Incubația este de 5 – 7 zile. Principalele semne clinice sunt: febră, frisoane, obstrucție nazală, coriză, tuse, rinoree, adenopatie regională, dureri toracice, raluri bronșice, dispnee. În laringite apare răgușeală, voce stinsă, iar la copilul mic, dispnee. Evoluția este favorabilă în 3 – 5 zile.

Pneumonia adenovirală reprezintă 10 – 20% din adenoviroze și are caracter de pneumonie interstițială. La copii mici și sugari pot apare forme severe, chiar deces. Poate fi urmată de bronșectazie.

Sindromul de tuse convulsivă este determinat de tipurile 1, 2, 3, 4, 5 și clinic nu poate fi diferențiat de infecția cu Bordetella. Diagnosticul diferențial se face pe baza testelor serologice.

Faringoamigdalita acută este produsă de tipurile 1 – 7 de adenovirusuri. Debutul este brusc cu febră (39⁰C) care durează 4 – 6 zile și este însoțită de, disfagie, cefalee, tuse, rinoree, obstrucție nazală, adenopatie cervicală.

Infecții latente pot apare la copilul mic și sunt determinate de tipurile 2, 3, 5. Se manifestă ca faringită cronică, adenită și amigdalită cronică.

Febra faringoconjunctivală apare, în deosebi, vara și se manifestă ca faringită asociată cu conjunctivită unilaterală sau bilaterală. Conjunctivita apare la 2 – 3 zile de la debut, este de tip folicular, nepurulentă. Pleoapele sunt tumefiate și sclera este injectată. Evoluția este favorabilă, fără sechele.

Conjunctivita și chertoconjunctivita pot însoți sau nu alte sindroame clinice. Afectează copii mari și adulții. Clinic, se manifestă prin iritație conjunctivală (senzația de nisip în ochi), congestie intensă, edem al mucoaselor conjunctivală, palpebrală și bulbară cu secreție redusă. Uneori are aspect de conjunctivită pseudomembranoasă. În cherită apare fotofobie. Există risc de suprainfecție bacteriană.

Sindromul pseudogripal determinat de adenovirusuri se caracterizează prin febră, cefalee, dureri musculare și oculare, faringită, astenie. Evoluția este de 4 – 7 zile.

Adenovirusurile tip 4 și 7 pot determina **boli febrile cu exantem rubeoliform sau rujeoliform**.

Enterocolita acută este determinată de tipurile 40 și 41, afectează mai ales sugarii și este caracterizată de febră și diaree apoasă care durează 1 – 2 săptămâni.

Invaginațiile intestinale pot fi determinate de adenovirusurile tip 1, 2, 3 și 5. Sindromul abdominal acut este precedat sau concomitent cu o infecție respiratorie acută.

Limfadenita mezenterică se manifestă ca apendicită acută, dar cu leucopenie care dispare în 2 – 3 zile.

Cistita acută hemoragică este determinată de tipurile 11 și 21. Se manifestă ca hematurie macroscopică care durează 3 zile, hematuria microscopică, disuria, polachiuria durează încă 3 – 4 zile.

Infecțiile sistemului nervos central: encefalita și meningoencefalita sunt determinate de tipurile 1, 6, 7, 12. Epidemiile de infecții ale SNC sunt precedate de epidemii respiratorii. Pneumonia adenovirală este frecvent asociată infecției SNC. La bolnavii cu hipogamaglobulinemie pot apare meningoencefalite cronice.

Alte infecții determinate de adenovirusuri sunt: hepatita, miocardita, pericardita.

Infecții la imunodeprimați (SIDA) se realizează cu adenovirusurile tip 35, 42, 47 și se manifestă ca pneumonie, hepatită, nefrită, cu evoluție severă, deseori letală (**Tabel 4.1**).

TABEL 4.1 Spectrul clinic al adenovirozelor		
Grupe de vârstă	Sindroame	Serotipuri
Nou născuți	Infecție diseminată fatală	3, 7, 21, 30
Sugari	Coriză, faringită (asimptomatice)	1, 2, 5
Copii	Infecții acute de căi aeriene superioare	1, 2, 4, 5, 6
	Febră faringoconjunctivală	3, 7
	Cistită hemoragică	11, 21
	Diaree	2, 3, 5, 40, 41
	Ocluzie intestinală	1, 2, 4, 5
Adulți tineri	Meningoencefalită	2, 6, 7, 12
	Infecții respiratorii acute	3, 4, 7
	Pneumonie	3, 4, 7
Adulți	Chertoconjunctivită epidemică	8, 19, 31
	Pneumonie cu diseminare	5, 31, 34, 35
	Infecții urinare	39, 42 – 47
	Infecții SNC, inclusiv encefalită	7, 12, 32

COMPLICATII

Cele mai frecvente complicații sunt suprainfecțiile bacteriene: otită, amigdalită, bronșită, pneumonie mixtă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date clinice, epidemiologice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator cuprinde: izolarea adenovirusurilor din secrețiile nasofaringiene, spută, secreții conjunctivale, fecale, vegetații adenoide, amigdale, ganglioni mezenterici, pe culturi de celule și identificare prin reacția de fixare a complementului și seroneutralizare. Testele serologice pe seruri perechi care pot fi utilizate sunt: reacția de fixare a complementului, de seroneutralizare, de hemaglutinoinhibare, ELISA, teste radioimunoenzimatice.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial de face cu alte viroze respiratorii, cu alte pneumonii atipice (ornitoza, febra Q), tusea convulsivă.

Conjunctivita trebuie diferențiată de: difteria conjunctivală, boala Reiter, alte conjunctivite bacteriene, cheratita herpetică.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general favorabil, cu excepția pneumoniilor copilului mic, care pot fi letale și a infecțiilor la imunodeprimați.

TRATAMENT

Nu există tratament antiviral, de aceea se face doar tratament simptomatic.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică se face prin vaccinare cu **vaccin inactivat prin formol**, care este indicat numai copiilor și adulților tineri aflați în colectivități (creșe, internate, școli, cămine, unități militare). Vaccinul poate fi administrat oral sau parenteral. Vaccinarea este limitată datorită oncogenității adenovirusurilor. Sunt în studiu vaccinuri obținute prin recombinare genetică care să conțină numai antigenele capsidei, nu și ADN-ul viral.

Profilaxia nespecifică constă în izolarea bolnavilor, dezinfecția apei din bazinele de înot, tehnici de asepsie în spitale ca dezinfecția instrumentelor medicale (termometre etc.) mai ales în serviciile de oftalmologie.

4.1.5. INFECTII CU VIRUSUL SINCITIAL RESPIRATOR

DEFINITIE

Infecțiile cu virusul sincițial respirator sunt infecții acute ale aparatului respirator, cu caracter endemo-epidemic, manifestate clinic prin bronșiolită și pneumonii la sugari și copii mici și prin afecțiuni usoare ale căilor aeriene superioare la adulți.

V. sincițial respirator este cea mai frecventă etiologia a infecțiilor căilor aeriene inferioare la copii.

ETIOLOGIE

Virusul sincițial respirator (VSR) face parte din **familia Paramyxoviridae, genul pneumovirus.**

VSR are la suprafață un un înveliș lipidic cu proeminențe aciculare formate din **glicoproteinele F, G, M**. Glicoproteinele F și G au rol în atașare a virusului de celula gazdă și în fuziunea acestora, similar v. paragripale. VSR are și proprietăți hemaglutinante.

Genomul viral este reprezentat de lanț monocatenar de ARN care împreună cu proteinele N, P, L (polimeraza virală) formează nucleocapsida.

Rezistența în mediu a VSR este scăzută, la temperatura camerei supraviețuiește pe suprafețe poroase ca haine, hârtie 1 oră, iar pe suprafețele lucioase 3- 30 ore, în funcție de umiditate. Este rapid inactivat cu eter, cloroform, detergenți, în mediu acid.

VSR se cultivă pe linii celulare umane (Hep-2, He La) unde determină modificări citopatice caracteristice (formare de sinciții cu incluzii acidofile intracitoplasmice) în 3-5 zile. Prin tehnici de imunofluorescență antigenul viral poate fi identificat în citoplasma celulelor infectate în 7-10 ore.

Variațiile antigenice ale VSR par să fie mai importante decât s-a crezut anterior. Serotiparea cu anticorpi monoclonali a împărțit VSR în **două grupe mari A și B** care diferă între ele prin structura proteinei G. De asemenea există tulpini diferite din punct de vedere genetic care circulă în zone geografice diferite.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu VSR sunt răspândite pe întreg globul și au caractere similare. Infecția primară se produce în primii ani de viață, dar imunitatea este relativă, astfel încât copiii mari și adulții se reinfectează, dar formele clinice sunt mai ușoare.

Anual, apar epidemii de infecție cu VSR, mai ales iarna și primăvara. În epidemiile cu virusuri respiratorii apare “fenomenul de interferență”: inițial apar epidemii cu virusurile paragripale 1 și 2 (toamna târziu și la începutul iernii), apoi apar epidemiile cu VSR (ianuarie – martie), apoi crește incidența gripei.

Epidemia infecției cu VSR are un aspect caracteristic: crește numărul de cazuri de bronșiolită, pneumonie și de infecții ale căilor aeriene superioare la copiii mici.

Pot apare infecții nosocomiale cu VSR care sunt grave la sugarii cu boli congenitale cardiace, pulmonare sau deficiențe imune (mortalitatea poate atinge 44%).

Practic, toți copiii sunt infectați cu VSR în primii ani de viață.

Există protecție prin anticorpi transplacentari de la mamă în primele 6 –7 luni de viață.

De obicei, reinfecțiile sunt asimptomatice, adulții expuși la inocul mare de virusuri fac o boală de tip gripal.

VSR este responsabil pentru 50 – 75% din bronșiolite și 20 – 25% din pneumoniile copilului mic.

Sursa de infecție este reprezentată de copiii bolnavi. Contagiozitatea este foarte mare. Virusul se elimină mai mult de 7 zile în cantități mari.

Transmiterea se face pe cale aeriană sau prin obiecte contaminate.

Receptivitatea este foarte mare la sugari și este scăzută la copilul mare și adult.

Imunitatea este incompletă și de scurtă durată, explicând reinfecțiile. Imunitatea este reprezentată de anticorpii prezenți la nivelul mucoasei nazale (IgA).

PATOGENIE

VSR este singurul agent patogen respirator care produce o boală gravă deși există anticorpi specifici materni. Infecțiile cu VSR sunt mai grave la copiii imunizați cu vaccin inactivat sugerând un mecanism alergic. Un rol important în patogenia bolii joacă prezența anticorpilor de tip **IgG** și **IgE**, în timp ce imunitatea celulară prin limfocite T este deprimată.

Manifestările severe pot fi explicate prin infectarea cu cantități mari de virus asociat cu specificul anatomic al căilor aeriene ale sugarului.

TABLOU CLINIC

Infecția primară se manifestă ca infecție a căilor aeriene inferioare: pneumonie, bronșiolită, traheobronșită, și mult mai rar ca infecție a căilor aeriene superioare.

Incubația este de 3 – 7 zile. Debutul se manifestă prin rinoree, subfebră, apetit diminuat.

Perioada de stare în forma medie a bolii se caracterizează prin afectare laringiană, tuse, wheezing, tahipnee, otită medie, radiografie pulmonară normală. În forma severă de boală, apar dispnee, tiraj intercostal, prelungirea expirului, tahipnee severă (80 respirații/minut), obnubilare, apnee, hipoxemie. Radiografia pulmonară poate fi normală sau poate evidenția hiperinflație pulmonară, infiltrat peribronhovascular, pneumonie interstițială.

La nou născut infecțiile cu VSR sunt, de obicei, ușoare, dar în cazuri rare pot apare forme severe cu letargie, iritabilitate, febră, instabilitate termică, uneori moarte subită.

Reinfecțiile apar la copiii mai mari și adulți și se manifestă ca infecții de căi aeriene superioare, traheobronșite sau chiar asimptomatic. Foarte rar apar afecțiuni ale tractului respirator inferior.

Alte infecții determinate de VSR sunt: infecții ale SNC (meningită, mielită, ataxie, hemiplegie), miocardită (cu bloc de gradul III), boli febrile cu exantem.

Infecțiile nosocomiale cu VSR sunt severe, mai ales la imunodeprimați, tarați (boli congenitale de cord, plămâni). Sursa de infecție este reprezentată de personalul medical sau vizitatori.

COMPLICAȚII

Complicațiile apar mai ales la copiii cu boli cardiopulmonare congenitale. Riscul cel mai mare de deces îl au prematurii, sugarii cu displazie bronhopulmonară, fibroză chistică, boli congenitale de cord, boli neurologice, sindrom nefrotic.

Dintre imunodeprimați, riscul cel mai mare de deces îl au cei cu depresie imună celulară congenitală sau dobândită (transplant, citostatice, infecția cu HIV).

În cazul adulților, forme severe de boală apar la imunodeprimați: transplant de măduvă osoasă, boli pulmonare cronice.

Complicațiile acute ale infecției cu VSR la sugar sunt: apnee, insuficiență respiratorie, infecții bacteriene secundare.

Complicațiile pe termen lung sunt: tulburări ale dezvoltării pulmonare datorită hipoxemiei prelungite, episoade recurente de obstrucție bronșică cu wheezing (astm bronșic).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe **date clinice, epidemiologice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator constă din: izolarea virusului din secrețiile respiratorii pe culturi de țesuturi, imunofluorescență directă a exfoliatului nasofaringian (diagnostic în 1–2 ore), teste serologice pe seruri pereche (reacția de seroneutralizare și de fixare a complementului, ELISA).

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial se face cu alte viroze respiratorii.

PROGNOSTIC

Prognosticul formei medii de boală este favorabil. Formele grave au un prognostic sever, mai ales la pacienții aflați în grupe de risc.

TRATAMENT

Tratamentul formelor severe se face în secțiile de terapie intensivă: oxigen, aspirarea secrețiilor, traheostomie.

Tratamentul simptomatic constă din administrarea de bronhodilatatoare, expectorante, mucolitice. Tratamentul cu glucocorticoizi nu s-a dovedit eficient.

Tratamentul antiviral se face cu Ribavirină administrată în aerosoli, 12–20 ore pe zi, 2–5 zile, 0,8mg/Kg/oră. Ribavirina scade semenele clinice și mărește saturația de oxigen. Administrarea în aerosoli face să fie bine tolerată deoarece nu există cantități mari în sânge. Reacțiile adverse sunt anemie hemolitică reversibilă.

PROFILAXIE

Profilaxia **specifică** nu a dat rezultatele scontate, copiii vaccinați cu virus inactivat au făcut forme severe de boală. Un vaccin eficient este greu de realizat. În studiu se află **vaccinul viu atenuat** cu tulpini mutante adaptate la rece și vaccin **recombinant** care să conțină glicoproteinele de suprafață F și G. studii recente au evidențiat o nouă generație de vaccinuri care să conțină **epitopi selectați** care stimulează răspunsul protector al limfocitelor B și T.

Profilaxia **nespecifică**: evitarea expunerii sugarilor, administrarea de imunoglobuline standard, respectarea măsurilor de igienă personală și în spital.

4.2. TUSEA CONVULSIVĂ

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Tusea convulsivă este o boală infecțioasă acută și contagioasă, determinată de *Bordetella pertussis*, caracterizată clinic prin accese paroxistice de tuse spasmodică, cu o evoluție de câteva săptămâni.

Tusea convulsivă constituie pentru unele țări o problemă de sănătate publică, ocupând un loc de prim ordin printre bolile infecțioase infantile și rămânând o boală extrem de periculoasă, în special prin procentul de letalitate destul de ridicat la sugari.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al tusei convulsive este ***Bordetella pertussis***, anterior denumit *Haemophilus pertussis*, un cocobacil gramnegativ, lung de 0,5 - 1μ, care crește bine pe mediul Bordet – Gengou (geloză, sânge, cartof, glicerină). Prin treceri repetate pe acest mediu, *Bordetella*

pertussis trece prin mai multe faze (**faza I**, cu tulpini virulente și imunogene; **faza a II-a** și **a III-a**, cu tulpini intermediare; **faza a IV-a**, cu tulpini nevirulente, netoxice). Vaccinul se prepară numai din tulpini în faza I.

B. pertussis posedă o serie de **toxine** cu rol important în mecanismul patogen al bolii:

a. componente de suprafață:

- hemaglutinina filamentoasă (FHA) cu rol în atașarea bacteriei de epiteliul ciliat respirator;
- aglutinogene cu rol în atașarea la epiteliu; aglutinogenul K este utilizat pentru serotipare.

b. toxine:

- adenilatciclază – determină hemoliză pe mediu cu agar – sânge;
- toxina dermonecrotică – termolabilă, determină contracția fibrelor musculare netede din vasele de sânge și determină necroză ischemică;
- toxina pertussis (PT) – determină limfocitoză și sensibilizare la histamină;
- citotoxina traheală determină ciliostază, inhibarea sintezei ADN și în final distrugerea celulelor epiteliale traheale.

Bordetella parapertussis, din același gen, poate realiza un tablou tipic de tuse convulsivă, necesitând același tratament cu boala determinată de *B. pertussis*.

Sindroame asemănătoare cu tusea convulsivă pot fi realizate și de unele virusuri (adenovirusuri, virusuri paragripale, virusul sincițial respirator)–sindrom coquelucheoid (pertussis)

EPIDEMIOLOGIE

Tusea convulsivă este răspândită pe întregul glob, mai ales în zonele temperate unde este **endemoepidemică**. Frecvența bolii este mai mare iarna și primăvara.

Sursa de infecție este constituită de omul bolnav și de purtători.

Transmiterea se face direct, aerogen, cu ocazia tusei.

Contagiozitatea bolii este mare, mai ales în perioada catarală, dar persistă și în perioada de stare, scăzând apoi treptat. Practic, perioada de contagiune începe la 7 zile de la contactul infectant, meținându-se timp de 3 – 4 săptămâni de la debutul bolii, în cazurile netratate cu antibiotice, și 8 – 10 zile, în cazurile în care se aplică precoce terapia cu antibiotice.

Receptivitatea este generală. Sugarii fac boala la primul contact infectant, chiar în primele săptămâni de viață, deoarece nu primesc anticorpi (Ig M) transplacentar de la mame imune. În general, tusea convulsivă este o boală a copilăriei. Majoritatea copiilor fac boala până la intrarea la școală, dar sunt persoane adulte sau mai în vârstă, care pot face boala.

Tusea convulsivă lasă o imunitate durabilă. Reîmbolnăvirile sunt posibile, uneori fiind determinate de *B. parapertussis*.

Înainte de introducerea vaccinării tusea convulsivă era o boală a copilului în vârstă de 1 – 5 ani și numai 19,4% din copii aveau sub un an vârstă. După introducerea vaccinării, a avut loc o scădere dramatică a incidenței bolii și o modificare a vârstei incidenței maxime; 53,1% din copii cu tuse convulsivă aveau sub un an. Majoritatea cazurilor apar totuși la adult, care prezintă forme atipice de boală și este nedagnosticat, deoarece imunitatea după vaccinare durează 12 ani.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Componentele de suprafață ale bacteriei precum și toxina pertussis (PT) participă la atașarea germenului de epiteliul respirator. Citotoxina traheală și PT inhibă fagocitoza și favorizează multiplicarea la poarta de intrare.

Poarta de intrare a agentului etiologic este mucoasa tractului respirator, unde se multiplică, producând necroze ale epiteliului bronșic și infiltrație leucocitară; germele nu pătrunde în sânge, manifestările sistemice caracteristice bolii sunt determinate de PT. Această **fază de bronșită** corespunde cu perioada inițială a bolii. Infecția se poate extinde în straturile mai profunde, determinând peribronșită și un proces inflamator interstițial pulmonar, necroze ale epiteliului bronșic. Pot să apară zone de atelectazie și emfizem, prin astuparea unor bronhiole cu mucus. Prin invazia bacteriană secundară, se pot constitui leziuni intraalveolare.

Accesele paroxistice de tuse sunt determinate de acțiunea excitantă a B. pertussis asupra terminațiilor nervoase din căile respiratorii, care declanșează tusea; spasmul musculaturii bronșice dă caracterul spastic al tusei.

În faza de **tuse bronhogenă**, când mucoasa respiratorie este infectată de B. pertussis, centrul tusei este într-o stare de hiperexcitație și declanșează accesul de tuse la excitanții proveniți din bronhii.

În faza de **tuse neuropsihogenă**, centru tusei rămâne hiperexcitabil, devine un centru dominant, care reacționează prin tuse și la incitații nespecifice (auditive, vizuale, emoționale). Existența acestei dominante se poate menține multă vreme, copilul reacționând prin tuse “caracteristică convulsivă”, cu ocazia unei rinofaringite sau bronșite banale.

În **patogenia encefalitei** din tusea convulsivă, intervin: hipoxia provocată de accesele de tuse cu apnee, rupturi mici vasculare cu microfocare hemoragice, produse de toxina B. pertussis și un fenomen alergic.

Anatomopatologic, se constată leziuni bronșice, cu congestie și infiltrație cu celule mononucleare, prezența de mucus vâscos, care obliterează unele bronhiole producând atelectazie. Infiltrația peribronșică cu mononucleare poate cuprinde și parenchimul pulmonar (pneumonii interstițiale).

În encefalite, se constată congestie intensă, edem, hemoragii punctiforme în substanța cerebrală și pe meninge și modificări degenerative neuronale și chiar distrugerea de celule nervoase.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 7–21 de zile (în medie 10 zile). Durata bolii, în forma comună, este de aproximativ 6 săptămâni.

Perioada prodromală sau stadiul cataral durează 7 – 14 zile. Debutul este insidios, cu semne de catar moderat al căilor respiratorii: tuse necaracteristică, moderată, guturai, indispoziție, scăderea apetitului. Pulmonar, nu se constată nimic deosebit sau cel mult câteva raluri bronșice. În continuare, caracterul tusei, care rămâne uscată, se modifică și devine din ce în ce mai spastică, mai frecventă în timpul nopții și spre dimineață; tusea nu cedează la tratamentul obișnuit. În acest stadiu, bolnavii prezintă o stare generală bună.

La copii mici, debutul poate fi și sub formă de pseudocrup, cu dispnee accentuată și stridor laringian, care se amendează după câteva zile, rămânând o ușoară răgușeală și tuse de tip spastic.

Stadiul convulsiv sau perioada cvintelor, care durează 2 – 4 săptămâni, urmează pe nesimțite stadiului cataral. După un interval de 10 – 14 zile, în care timp accesele de tuse devin din ce în ce mai frecvente, mai spastice, mai obositoare, apar cvintele caracteristice ale tusei convulsive.

Accesul de tuse este prevestit, de mai multe ori, de o senzație particulară în gât, care îi solicită să tușească (senzație de gâdilitură); alteori, accesul se anunță printr-un fel de “aură” cu senzație dureroasă retrosternală, sufocare, stare de anxietate, căscat ori strănut repetat. Copii întrerup jocul, unii aleargă câțiva pași, ca și cum ar vrea să evite un pericol, cei care dorm se scoală brusc și se sprijină de barele patului. În sfârșit, unii par resemnați, așteptând desfășurarea crizei, pe care nu o pot înlătura.

Accesul de tuse începe printr-o inspirație mai profundă, după care urmează sacade de tuse, foarte apropiate una de alta (întocmai ca tusea provocată de un corp străin în laringe). Tusea este spastică, zdruncinătoare, sacadele se prelungesc fără pauze între ele, ochii proemină și lăcrimează, limba este propulsată cu vârful în sus. Desfășurarea accesului, care poate cuprinde 10 – 20 sacade de tuse, neîntrerupte, are uneori un caracter dramatic; poziția imobilă a toracelui, cianoza feței, anxietatea, arată o iminentă asfixie. În acest moment, se produce o inspirație șuerătoare, stridoroasă, eliberatoare, numită *repriză*, care pune capăt accesului de tuse sau poate să fie punctul de plecare al unor noi sacade de tuse, urmate de o nouă repriză. La sfârșitul accesului bolnavul elimină o spută filantă, vâscoasă, sticloasă, asemănătoare albușului de ou, însoțită uneori de multă salivă sau de conținut stomacal. Vărsăturile se pot repeta după fiecare acces de tuse. Totalitatea sacadelor de tuse plus repriza formează o cvintă de tuse. Mai multe cvinte și reprize formează un acces de tuse.

În forma comună de boală, apar până la 20 – 30 de accese de tuse în 24 de ore. Fiecare acces poate fi scurt sau mai lung, de la câteva secunde până la 2 – 4 minute, cuprinzând uneori 10–15 și chiar mai multe reprize. Cvintele de tuse sunt mai frecvente și mai grele în cursul nopții și spre dimineață (**orar nocturn**).

La copil, mai ales la sugari, un acces de tuse violentă se poate însoți de convulsii parțiale sau generalizate, cu pierderea urinei și a materiilor fecale. Comportarea copilului, în intervalul acceselor de tuse este diferită. Unii dintre ei sunt epuizați, cad într-o somnolență sau într-o stare de apatie excesivă, sunt palizi, alții dimpotrivă, sunt bine dispuși între accese, cu pofta de mâncare păstrată, afebrili, aproape niște copii sănătoși. Aspectul exterior al copiilor trădează uneori boala: fața edemațiată, ochii lucioși, umezi cu fanta palpebrală mai îngustă, uneori cu hemoragii în conjunctiva bulbară (**chemozis**) sau periorbitală, buzele ușor edemațiate, **ulcerația frâului limbii** (la copii care au cel puțin incisivii inferiori), tegumentele feței palide.

În timpul stadiului convulsiv, atâta vreme cât nu apar complicații, temperatura este normală. Examenul pulmonar nu arată nimic deosebit și tocmai negativitatea semnelor stetacustice poate fi considerată ca un semn în favoarea diagnosticului de tuse convulsivă. **Radiologic**, se descrie o imagine caracteristică, cu infiltrație perihilară, dând imaginea de “cord în flacăra” (Triunghiul lui Göttsche).

Stadiul de convalescență durează 2–4 săptămâni. Treptat cvintele de tuse se răresc, intensitatea lor descrește, vărsăturile diminuează, tusea devine grasă, expectorația ia caracterul

cunoscut în bronșite (mucopurulentă, verzuie), starea generală se îmbunătățește, edemul palpebral scade, tegumentele feții se recolorează.

În timpul acesta, este posibil ca, sub influența unei infecții gripale, expunerii prelungite la frig etc., boala să se reaprindă și această recădere cu cvinte tipice de tuse convulsivă să nu difere cu nimic de stadiul convulsiv, prelungind boala cu săptămâni sau chiar cu luni de zile.

Această recrudescență a bolii trebuie deosebită de tendința, pe care o au unii copii, de a păstra caracterul spastic al tusei, timp foarte îndelungat, în convalescență tusea devenind o obișnuință.

Vindecarea bolii survine încet în câteva săptămâni.

Forme clinice după gravitate:

- **Forme ușoare.** La adulți și la bătrâni, pot să apară forme fruste și atipice, care prezintă o scurtare a fazei prodromale, tuse spastică, absența reprimii.

- **Forma benignă** prezintă un număr redus de accese de tuse (până la 20) în cursul unei zile, accesele nu sunt prelungite, cu reprimii puține, însoțite uneori de vărsături, cu stare generală bună.

- **Forma gravă** prezintă peste 50 – 60 de accese de tuse în 24 de ore; acestea sunt puternice, prelungite, întrerupte de mai multe reprimii (10 – 15 în cursul unui acces), însoțite de cianoză, vărsături. De multe ori, accesele de tuse sunt urmate de perioade de apnee, convulsii. Starea generală este alterată, chiar și în intervalul dintre **accesele de tuse**.

- **Forma larvată:** criza de sughit, coriza convulsivă.

Forme clinice după vârstă:

- **Forma sugarului.** Tusea convulsivă este gravă la sugar, accesele de tuse fiind intense și prelungite, însoțite sau urmate de convulsii; vărsăturile sunt obișnuite, constituind o cauză de subalimentare, care duce la distrofie. Chiar accesele scurte se însoțesc de **cianoză** și de **apnee**, care durează timp îndelungat, încât asfixia pare iminentă. Se pare că aceste semne se datoresc unui spasm glotic concomitent. În timpul unui astfel de acces, se poate produce moartea copilului.

La sugar, se pot întâlni și forme atipice: uneori lipsește reprimii, fiind înlocuită de o inspirație profundă dar nezmotoasă, alteori cvintele sunt precedate sau chiar înlocuite de accesele de strănuturi, urmate sau nu de vărsături.

- **Forma adultului** este descrisă la formele ușoare și atipice. Uneori, diagnosticul se stabilește numai pe baza apariției cazurilor de tuse convulsivă la copiii din jur și pe date de laborator.

COMPLICAȚII

Complicații mecanice. Creșterea bruscă și accentuată a presiunii intracraniene, intratoracice și intraabdominale, în timpul acceselor de tuse, poate determina: hemoragii (intracerebrale, conjunctivale, pulmonare, nazale), prolaps rectal, hernie ombilicală, pneumotorax, emfizem subcutanat sau mediastinal.

Complicații respiratorii. Sunt cele mai frecvente complicații în tusea convulsivă:

- **bronhopneumopatii acut** prin suprainfecție (stafilococ, pneumococ, bacili gramnegativi), care apar mai ales la rahitici, distrofici;

- **tulburări de ventilație**, mai ales atelectazie pulmonară, la care diagnosticul este pur radiologic;

- **tulburări funcționale respiratorii**, relativ frecvente și cele mai grave la sugar, care se caracterizează prin crize de **apnee spasmodică** (apare la sfârșitul unui acces sau în afara acceselor; toracele rămâne fixat, apare cianoză importantă, dar de obicei copilul iese spontan din apnee) sau prin crize de **apnee paralică** (la sfârșitul unei crize de apnee, copilul devine palid, hipoton, pierde conștiența și poate deceda);

Complicații ale sistemului nervos

Encefalita pertussis, cea mai importantă complicație nervoasă, apare în a 3 – a sau a 4 – a săptămână de boală, manifestându-se prin hipertermie, agitație, convulsii sau somnolență și comă. Uneori, apar paralizii de membre, strabism, ptoză palpebrală. Evoluția este gravă, cu o mortalitate mare și în proporție importantă de sechele.

Complicații O.R.L. sunt frecvente, datorită scăderii rezistenței la infecții, determinată de tusea convulsivă: otite medii, sinuzite.

Sechele. Tusea convulsivă netratată poate fi urmată de bronșectazii și, uneori, de emfizem pulmonar. Formele severe cu accese repetate și crize prelungite de apnee sau cele cu encefalită pot fi urmate de defecte psihice sau motorii.

Tusea convulsivă este o boală anergizantă și lasă o predispoziție pentru instalarea sau reactivarea unei tuberculoze.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Date epidemiologice sunt de folos, când se poate stabili sursa de infecție, în familie la copii sub 1 an și în colectivități închise la cei peste 1 an. Uneori, este greu de stabilit contactul infectant (la policlinică sau surse necunoscute, forme atipice sau purtători).

Date clinice: tuse în chinte, emetizantă, predominant nocturnă, instalată de mai multe săptămâni.

Date de laborator. De obicei, există o **leucocitoză importantă** (40 000 – 60 000 de leucocite/mm³) cu **limfocitoză** marcată (până la 80%). Interpretarea acestor modificări este dificilă, deoarece leucocitoza cu limfocitoza este fiziologică la vârsta sugarului.

Izolarea agentului etiologic (**B. pertussis**), care se obține din ce în ce mai rar, în toate țările lumii, se face prin cultura exudatului faringian pe mediul Bordet-Gengou. Un examen bacteriologic negativ nu exclude diagnosticul de tuse convulsivă.

Examenle serologice (anticorpi aglutinați, fixatori de complement, hemoglutinoinhibanți) nu aduc întotdeauna satisfacția așteptată, deoarece anticorpii apar tardiv și dispar rapid, necesitând tehnici laborioase. Anticorpii umorali pot fi evidențiați și prin tehnica indirectă a imunofluorescenței. Diagnosticul serologic rămâne util numai în cazurile atipice la adulți, ca și pentru cercetarea științifică. Titrul anticorpilor aglutinați crește de la 1/320 la 1/1256.

Evidențierea genomului bacterian în serul bolnavilor prin hibridizare ADN și PCR se face numai în scopuri de cercetare.

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL

În **stadiul cataral**, diagnosticul diferențial se face cu: virozele respiratorii acute (rinofaringită, adenoidită, laringită, bronșită, bronhopneumopatii), gripa, adenovirozele, rujeola în perioada de invazie.

În **stadiul convulsiv**, diagnosticul diferențial se face cu: rujeola în invazie, adenovirozele, adenoidita, bronșite, bronhopneumonii, tuberculoza ganglionară, laringita obstruantă virală, corp străin intralaringian sau intrabronșic, spasmul laringian și stridorul congenital, formații mediastinale compresive (tumori, hipertrofie de timus).

PROGNOSTIC

La copii sub 2 ani, prognosticul este sever; în primele luni de viață, este foarte sever (mortalitate 5 – 10%). Formele grave, cu encefalită sau bronhopneumonie au un prognostic rezervat, atât imediat, cât și tardiv. Cu cât vârsta este mai mare, cu atât riscul de mortalitate și de complicații este mai mic.

TRATAMENT

Cazurile ușoare și medii se tratează la domiciliu, în condiții de izolare. Formele grave, cele complicate, ca și cazurile la sugari se tratează în spital. Bolnavii trebuie să fie ținuți în camere cu mult aer, eventual aer rece sau chiar aer liber, când este posibil.

Regimul alimentar trebuie să fie bogat, repartizat în mai multe prânzuri mici, care se repetă, în general după accese.

Tratament antimicrobian

Se folosește de obicei Eritromicina (Eritromicină propionil) în doze de 30 mg/Kgcorp/zi, per os. Când nu se poate folosi calea orală (vărsături) se folosește Ampicilină injectabilă 100 mg/Kgcorp/zi. Durata tratamentului cu antibiotice este de 6–12 zile. La copilul mare și la adult, se pot administra, cu aceleași bune rezultate, Tetraciclină sau Spiramicină (Rovamicyn).

Tratamentul cu antibiotice este cu atât mai eficace, cu cât este aplicat mai precoce. El reușește să sterilizeze organismul de *B. pertussis*.

Imunoglobulinele umane specifice antipertussis pot fi administrate cu efecte bune, în doze de 0,2 ml/Kgcorp, în formele severe, mai ales la sugari.

Corticoterapia se aplică, cu bune rezultate, în formele severe ca și în cele complicate cu encefalită sau bronhopneumonie.

Sedarea tusei este necesară, atunci când este foarte frecventă și obositoare; ea se poate obține cu barbiturice (Fenobarbital), prometazină (Romergan); când tuse se însoțește de vărsături, se administrează clorpromazină (Clordelazin), 2 mg/Kgcorp/zi. Sedativele sunt contraindicate în formele asfixiante de boală, însoțite de apnee, în care este necesară o supraveghere atentă și permanentă a bolnavului, curățirea de secreții și, la nevoie, măsuri de reanimare respiratorie.

Ca tratament de ridicare generală a rezistenței se pot administra vitamina C, grupul B, A+D.

Tratamentul complicațiilor bronhopulmonare, prin suprainfecție bacteriană se tratează cu asocieri de antibiotice, care să acopere germenii mai frecvent incriminați (stafilococ și bacili gramnegativi) de obicei se utilizează asocierea Eritromicină + Gentamicină (sau Kanamicină) sau Oxacilină + Gentamicină; în afara tratamentului antimicrobian al tusei convulsive se adaugă, la nevoie, corticoizi, oxigen.

Encefalita pertussis se tratează cu corticoizi, soluții hipertonică de glucoză și de manitol, sedative.

PROFILAXIE

Tusea convulsivă face parte din grupa bolilor infecțioase la care internarea nu este obligatorie. Izolarea bolnavilor se face 4 săptămâni, de la începutul perioadei convulsive. Contactii sub 3 ani pot fi protejați cu imunoglobuline umane specifice antipertussis sau cu antibiotice.

Profilaxia generală se realizează prin vaccinarea cu vaccin antipertussis. Există 2 tipuri de vaccin:

- **vaccin corpuscular** care se utilizează în România. Eficacitatea este peste 80%; imunitatea postvaccinală durează 12 ani și are reactogenitate mare (reacții locale: durere, tumefiere și generale: febră, anorexie, vărsături, encefalopatie cu sechele neurologice);

- **vaccin acelular**—conține PT și FHA și aglutinogene. Este obținut prin recombinare genetică. Are reactogenitate mai mică și eficacitatea este în curs de evaluare.

Prima vaccinare se face la vârsta de 3–9 luni; primul rapel se face după 6–9 luni, iar al doilea rapel se face după 18–24 luni.

9. INFECȚII CU GERMENI ANAEROBI

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

9.1. GENERALITĂȚI

Bacteriile anaerobe au o serie de proprietăți care le oferă un loc aparte în cadrul bolilor infecțioase și anume:

- domină din punct de vedere numeric flora normală umană și animală;
- produc uneori infecții grave, cu mortalitate ridicată;
- necesită măsuri speciale de recoltare și transport ale probelor biologice;
- izolarea și identificarea bacteriilor anaerobe se realizează greu și necesită mult timp;
- sunt greu de diagnosticat;
- tratamentul lor este complex, de obicei fiind implicați germeni aerobi și anaerobi;
- numărul bacteriilor anaerobe rezistente la antibiotice este în creștere;
- unele din noile chimioterapice au eficacitate scăzută sau absentă pe germenii anaerobi;
- de obicei este necesar și tratament chirurgical (drenare și debridare).

Bacteriile anaerobe sunt bacteriile care nu cresc pe medii solide cu 10% CO₂ în aer (18% O₂). Ele cresc în mediu cu presiune scăzută de oxigen.

Bacteriile microaerofile cresc puțin sau deloc pe medii aerobe, dar cresc în aer cu 10% CO₂.

TAXONOMIE

Studiile genetice recente au permis realizarea unei noi clasificări și denumiri a bacteriilor anaerobe. Diferențele genetice între germeni asemănători din punct de vedere microbiologic explică diferențele care apar între tipul și gravitatea infecțiilor produse de aceștia, precum și a sensibilității diferite la antibiotice.

CLASIFICARE

Bacili gram negativi

1. imobili :

- fusobacterium: nucleatum, necrophorum, mortiferum, varium ;
- bacteroides :fragilis ,distasonis, ovalus ,vulgatus, gracilis, ureolyticus;
- porphyromonas : asaccharolytica, saccharolytica;
- prevotella (pigmentați): corporis, denticola, intermedia, melaninogenica, nigrescens;
- (nepigmentați): oris, oralis, bivida;
- bilophila wadsworthia;

2. mobili-wolinella;

-campylobacter.

Coci gram negativi – veillonella

Coci gram pozitivi – peptostreptococcus : anaerobiens, intermedius, prevotii;

- streptococi microaerofili.

Bacili gram pozitivi

1. sporulați – clostridium : perfringens, ramosus, septicum, novyi, histolyticum, sporogenes, bifermentas, difficile, botulinum, tetani.

2. nesporulați – actinomyces : israelii, meyerii, odontolyticus, viscosum;

- -propionibacterium: propionicum, acnes;
- -bifidobacterium dentium.

Germeii anaerobi cu importanță clinică (determină 2/3 din infecții) sunt : bacteroides fragilis, prevotella (speciile pigmentate), porphyromonas, fusobacterium nucleatum, peptostreptococcus, clostridium perfringens, clostridium ramosus.

Flora normală

Germeii anaerobi predomină în zone ale corpului expuse aerului: piele, cavitatea orală, cavitatea nazală, faringe. Aceasta se explică prin existența florei aerobe care consumă oxigenul, precum și prin existența microhabitatelor fără oxigen: crevase gingivale, cripte amigdalene, foliculi piloși și glande sebacee.

Microflora indigenă poate fi profund modificată de statusul fiziopatologic sau de tratamente antibiotice și citostatice. De exemplu, în mod normal stomacul conține foarte puțini germeni datorită pH-ului acid. Boala ulceroasă, neoplaziile gastrice, tratamentul cu blocați H_2 sau antiacide determină creșterea numărului de germeni, uneori până la valori asemănătoare celor din colon. De asemenea, vârsta și sarcina pot influența calitativ sau cantitativ flora normală a organismului.

Pe piele predomină propionibacterium (mai ales acnes), la nivelul foliculului pilos și a glandelor sebacee propionibacterium (acnes, granulosum), la nivelul zonelor cu umiditate crescută (axilă, fose nazale) – propionibacterium avidum.

În cavitatea nazală există o floră asemănătoare celei de la nivelul pielii (P. acnes).

În orofaringe predomină: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium necrophorum.

În cavitatea orală, flora anaerobă se găsește la nivelul criptelor amigdalene, a celor linguale, a plăcii dentare și a crevaselor gingivale unde există potențiale scăzute de oxidoreducere.

Placa dentară reprezintă un depozit de bacterii aflate într-o matrice adezivă, formată din glicoproteine și polimeri proteici bacterieni extracelulari.

În salivă sunt 10^7 - 10^8 germeni/ml, cuprinzând specii de: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Campylobacter, Fusobacterium, Wolinella, Actinomyces, Lactobacillus, Veillonella, Peptostreptococcus, Treponema.

La nivelul stomacului și a intestinului subțire sunt 10-1000 germeni/ml care provin din orofaringe prin înghițire. În ileonul terminal sunt 10^4 - 10^6 germeni/ml.

Cea mai mare concentrație de germeni este la nivelul colonului, 10^{11} pe gram de substanță uscată. Bacteriile anaerobe sunt predominante (1000/1) față de aerobe. Speciile cel mai frecvent întâlnite sunt : B. fragilis, Peptostreptococ, Clostridium.

Germeii anaerobi prezenți la nivelul uretrei, atât la bărbați cât și la femei, sunt : Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium, Clostridium.

Flora bacteriană normală are un rol important în fiziologia organismului uman, și anume:

- previne colonizarea cu floră patogenă;
- reprezintă un stimul imun nespecific încă de la naștere;
- produce bacteriocidine și produși de degradare toxici care inhibă dezvoltarea germeniilor patogeni;
- favorizează menținerea pH acid în anumite regiuni ;
- producerea vitaminei K(E. coli, B. fragilis);
- deconjugarea acizilor biliari în intestin (B. fragilis, fusobacterium)
- degradarea resturilor hidrocarbonate nedigerate (fibre celulozice);
- metabolizarea unor medicamente: digoxina (antibioticele care distrug flora anaerobă ca: eritromicin tetraciclina cresc nivelul seric al digoxinei).

Flora anaerobă normală poate avea efecte negative asupra organismului în anumite condiții favorizante ceea ce duce la îmbolnăviri grave.

- Contaminarea intestinului subțire cu germeni anaerobi din colon poate fi determinată de următoarele condiții patologice: malabsorbție, diaree, steatoree, deficit de vitamina B 12, malnutriție proteică, fistulă gastrocolică sau enterocolică postoperatorie, ansă oarbă chirurgicală, diverticul, scăderea acidității gastrice, infecții ale căilor biliare drenate în intestin, deficit de IgA, lipsa aportului alimentar, alcoolismul, neuropatia diabetică, sclerodermie intestinală, by pass ileal pentru obezitate (acidoză d lactică care apare prin creșterea numărului de bacili gram pozitivi nesporulați care au ca produs de metabolism acidul d lactic; bolnavul are confuzie, scăderea coordonării, ataxie, amețeli, astenie, comportament ostil).

Bacteriile anaerobe pot fi implicate în favorizarea cancerului de colon și de sân prin degradarea unor glicozizi flavonoizi alimentari cu rol anticarcinogenetic (Cl. orbiscindens).

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu germeni anaerobi au ca origine în majoritatea cazurilor flora indigenă. Origine exogenă au :

- gangrena gazoasă posttraumatică (excepție face gangrena gazoasă prin răni de război când infecția clostridială se datorează igienei deficitare- originea germeniilor fiind colonică și nu telurică, așa cum au demonstrat o serie de studii epidemiologie din timpul celui de-al doilea război mondial);
- infecțiile cu Clostridium perfringens: toxiinfecții alimentare, diaree postantibiotice, entrită necrozantă, botulismul copiilor (și probabil și unele cazuri la adult), botulismul posttraumatic;
- tetanosul;
- infecțiile plăgilor produse prin mușcătură de om sau animal;
- infecții cu transmitere sexuală: granuloma inghinalae, ulcere genitale cu anaerobi;
- infecții ale tractului genital la femei după introducerea steriletului: actinomicoză cervicală, vaginită bacteriană.

PATOGENIE

Factorii patogenici determinanți în infecțiile cu germeni anaerobi sunt:

- sursa – flora normală;
- distrugerea barierelor anatomice: chirurgical, traumatic, boli preexistente;
- mecanisme imune antibacteriene: anticorpi, sistemul complement, neutrofilele, răspunsul imun celular;
- scăderea potențialului de oxido – reducere;
- mărirea inoculului bacterian;
- sinergia cu alți germeni;
- virulența bacteriilor:
- aderența: porphyromonas gingivalis, bacillus fragilis, B. melaninogenicus, F. nucleatum
- invazie: hialuronidaza, fosfolipaza, colagenaza,
- toxine: Cl. Perfringens, α toxină (fosfolipaza C – hidroliza lecitinei și sfingomielinei din membrana celulară a eritrocitelor, trombocitelor, celulelor endoteliale și musculare, determinând afectarea capilarelor)

- enzime: superoxid dismutaza – ajută bacteriile să trăiască în mediul cu oxigen
- constituenți de suprafață: endotoxine și lipopolizaharide care inhibă migrarea macrofagelor

Coondițiile predispozante ale infecțiilor cu anaerobi sunt:

- generale: diabet zaharat, corticoterapie, neutropenie, hipogamaglobulinemie, neoplazii, imunosupresie, tratament citotoxic, splenectomie, boli de colagen;
- scăderea potențialului redox: obstrucție cu stază, anoxie tisulară, distrugerea țesuturilor, infecții aerobe, corpi străini, insuficiență vasculară.

Germenii anaerobi leagă opsoninele, împiedicându-le să acționeze asupra germenilor aerobi. Astfel infecțiile mixte aerobi – anaerobi sunt infecții sinergice.

De asemeni, prin toxinele și enzimele lor, anaerobii deprimă funcția neutrofilelor, macrofagelor și limfocitelor. Acizii grași cu lanț scurt produși de speciile de Bacteroides inhibă acțiunea neutrofilelor.

Interacțiunea între macrofagele peritoneale și B. fragilis determină formarea depozitelor de fibrină, ceea ce scade clearance – ul bacterial.

SPECTRUL CLINIC AL INFECȚIILOR CU ANAEROBI

Infecțiile SNC: abces cerebral, empiem subdural.

Germenii anaerobi infectează SNC prin contiguitate de la infecții de vecinătate: sinuzite, otite medii, mastoidite, de obicei cronice, sau infecții dentare și ale cavității orale, sau pe cale hematogenă de la infecții pulmonare, pleurale sau endocardită.

Infecțiile hematogene determină abcese multiple.

Etiologie: Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Clostridium, Actinomyces, B. fragilis.

Infecțiile la nivelul capului și gâtului: otită medie cronică, mastoidită cronică, sinuzită cronică, abces periamigdalian, infecții ale părților moi, infecții odontogene, suprainfecții ale plăgilor postoperatorii.

Pot fi infecții severe cu prognostic letal.

Etiologie: În otita medie cronică în 30 – 50% cazuri sunt implicați anaerobi, în cholesteatom, mastoidită în 90% cazuri sunt anaerobi, de obicei flora normală a căilor aeriene superioare și *B. fragilis*. Se asociază frecvent cu aerobi: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, coliformi. Abcesul periamigdalian este produs de flora orofaringiană, *F. necrophorum* (de obicei precedate de infecții dentare și faringiene). Infecțiile odontogene: abces periapical, extindere la osul alveolar, la țesuturile moi, periorbital, intraorbital, mediastinită, intracranian sunt de asemeni determinate de germeni anaerobi.

Infecțiile pleuropulmonare se produc prin aspirare și se datorează gingivitelor și infecțiilor periodontale. Formele clinice pot fi: pneumonită necomplicată, până la pneumonie necrozantă cu multiple abcese și empiem.

Etiologia acestor infecții este reprezentată de flora orofaringiană (bacili gram negativi, gram pozitivi, coci gram pozitivi, aerobi și anaerobi).

Bacteriemia cu anaerobi este mai rară în prezent.

Etiologie: În 2/3 din cazuri bacili anaerobi gram negativi (*B. fragilis*), peptostreptococi, clostridii. De obicei este polimicrobiană, asociați fiind *Leptotrichia*, *Selenomonas*, *Anaerobiospirillum*.

De obicei bacteremia este secundară unui focar primar de infecție. Când etiologia este dominată de *B. fragilis*, punctul de plecare este intestinul sau tractul genital. Mai rar, infecții pleuropulmonare ale pielii și țesuturilor moi pot fi focarul primar.

Infecții intraabdominale

Etiologia este în 99% din cazuri flora colonică normală. Cel mai frecvent aerob este *E. coli*, mai rar, streptococi viridans și enterococi. Dintre anaerobi mai frecvent sunt implicați: *B. fragilis* (73%), *B. thetaiotaomicron* (70%), *Peptostreptococcus micros* (57%), *Bilophila wadsworthia* (47%).

Infecțiile asociate carcinomului colonic sunt determinate de: *C. perfringens*, *C.septicum*, *C. tertium* (uneori infecția este primul semn al neoplaziei).

Infecțiile căilor biliare sunt determinate de *E. coli*, *Klebsiella*, *C. perfringens*, *B. fragilis* (anaerobii apar la persoane în vârstă, litiază biliară, carcinom biliar și postoperator).

Infecțiile genitale la femeie

Etiologie: *Peptostreptococcus*, *Prevotella(bividia, distens)*, *Porphyromonas*, clostridii(inclusiv *C. perfringens*), *Actinomyces*, *Eubacterium nodatum*. Rar este implicat *B. fragilis*, dar arată un prognostic sever. Frecvent se asociază aerobi(streptococi grup A, B, viridans, *E. coli*, gonococi, chlamidii, micoplasme).

Formele clinice variază: abces perineal, endometrită , salpingită, abces tuboovarian, peritonită pelvină, piometrită, avort septic. Evoluția poate fi severă, letală.

Infecțiile țesuturilor moi:

- infecții superficiale: celulită, ulcere cutanate infectate, chist sebaceu infectat, piodermită, hidrosadenită,

- infecții profunde: abces subcutanat, ulcer diabetic infectat, escare infectate, plăgi mușcate infectate, noma, arsuri infectate;

- infecții ale fasciilor: fasceită necrozantă, fasceită clostridială,

- infecții ale mușchilor: gangrena gazoasă, celulita necrozantă nonclostridială, abces muscular, gangrenă vasculară.

Aceste infecții au evoluție gravă, cu semne clinice generale de toxemie și necesită tratament chirurgical (revascularizare, debridare, drenaj) asociat celui antimicrobian.

Etiologia este dominată de: *B. fragilis*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, coci gram pozitivi anaerobi, clostridii. Se asociază frecvent cu aerobi: streptococi grup A, B, viridans, enterococi, stafilococi. *Eikenella corrodens* este prezentă în infecțiile plăgilor prin mușcătură de om, iar *Pasteurella multocida* în cele produse de animale.

Osteomielite

În 2/3 din cazuri infecția este situată la membrele inferioare și pelvis.

Infecția se realizează pe cale hematogenă, intraoperator prin introducerea de corpuri străine sau prin suprainfecția unei osteomielite cu aerobi.

Condițiile favorizante ale osteomielitei cu anaerobi sunt: diabetul zaharat, traumatisme severe, afecțiuni vasculare. Osteomielitele oaselor feței și a craniului se produc prin extinderea unei infecții cronice ca otita medie, sinuzita, mastoidita, infecții odontogene.

Etiologie: 50% din cazuri: peptostreptococi, 20-30% din cazuri: bacili anaerobi gram negativi.

Colita pseudomembranoasă

Este determinată de **C. difficile**, dar în unele cazuri poate fi implicat *S. aureus* sau alte specii de *Clostridium*.

Colita post antibiotică poate fi determinată de *C. difficile*, dar mai rar.

C. difficile produce o serie de toxine, mai importante sunt enterotoxina și citotoxina. Tratamentul antibiotic distruge flora normală, aceasta fiind cauza determinantă a bolii.

Semnele clinice pot apărea în cursul terapiei cu antibiotice, dar și la 6 săptămâni după oprirea acestuia.

Diagnosticul de certitudine se pune pe prezența pseudomembranelor gălbui evidențiate la endoscopie.

Tratamentul se face cu Vancomicină sau Metronidazol pe cale orală. Parenteral este preferat Metronidazolul deoarece atinge concentrații mari în lumenul intestinal în cazul acestei administrări. Recăderile sunt frecvente (25 – 30% din cazuri) și uneori multiple. În acest caz se poate administra o drojdie *Saccharomyces boulardii*. Un rol important îl are tratamentul de susținere și de reechilibrare electrolică.

TABLOU CLINIC

Semnele clinice caracteristice infecțiilor cu germeni anaerobi sunt:

- leziuni sau secreții urât mirositoare
- localizare în apropierea suprafețelor mucoase
- tablou clinic clasic în: gangrena gazoasă, actinomicoză, abces pulmonar etc.
- infecții secundare mușcăturilor de om sau animal
- necroză tisulară, gangrenă, formare de abces
- tromboflebită septică

- neoplazii asociate (colon, uter, plămân)
 - tratament antibiotic anterior (aminoglicozide, cotrimoxazol, chinolone, monobactami)
 - exudate cu conținut sanghinolent; fluorescență roșie în ultraviolet (Prevotella, Porphyromonas)
 - secreții cu aspect granulos (actinomicoză)
 - colorație Gram
 - culturi uzuale sterile
 - culturi în aerobioză
 - colonii caracteristice pe agar în anaerobioză (F. nucleatum și C. perfringens)
 - colonii pigmentate cu fluorescență roșie în ultraviolet.
- Asocierea infecțiilor cu anaerobi cu alte boli
- abces pulmonar – neoplasm bronhogenic
 - septicemie cu Capnocytophaga – leucemie
 - artrită cu Eubacterium lentum – afecțiuni colonice
 - septicemie cu Cl. Septicum sau alte Clostridii sau mionecroză spontană a peretelui abdominal – neoplazie de cec sau de colon
 - abces cerebral – infecții dentare, abces periapical
 - actinomicoză cervicală – sterilet
 - proteze osteoarticulare – Propionibacterium, Peptostreptococcus.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează, de obicei, pe **semnele clinice și bolile asociate**.

Examenul de laborator sunt limitate și uneori induc în eroare.

Cultivarea pe **medii anaerobe** a probelor biologice este indicată în cazuri de infecții severe, sau la bolnavi cu boli cronice grave, la extremele de vârstă, în infecțiile care necesită terapie prelungită, infecțiile care nu au răspuns la tratament.

Cele mai rezistente bacterii la tratamentul antibiotic sunt germenii din grupul B. fragilis.

Tratamentul se începe empiric pe baza semnelor clinice, a tratamentului antibiotic anterior și pe baza informațiilor obținute din frotiurile colorate gram. Cultivarea necesită cel puțin 2 zile, izolarea și identificare germenilor anaerobi realizându-se foarte greu.

Recoltarea și transportul probelor biologice trebuie efectuate respectând următoarele reguli:

- evitarea contaminării (puncție, cateterizare, biopsie)
- **recoltarea** se face de la baza sau marginea procesului inflamator (nu de la suprafață deoarece există risc de contaminare)
- **transportul** se face în containere în care există mediu anaerob și indicatori ai oxidoreducerii
- transportul se face rapid
- transportul se face la temperatura camerei (temperaturile joase favorizează difuzia oxigenului).

Examinarea directă a probelor biologice:

- aspect macroscopic: puroi, țesut necrotic.
- mirosul.

- frotiu gram
- microscopie în contrast de fază (spori, spirochete).
- imunofluorescență (pentru *Actinomyces* și *Propionibacterium propionicus*)
- analiză cromatografică a hemoculturilor.

Cultivarea se face cât mai rapid după recoltare. Alegerea mediilor se face în funcție de examenul macroscopic, microscopic, informațiile clinice.

Se folosesc medii neselective: agar îmbogățit cu sânge, vit. K și hemină sau agar cu tripticază de soia, agar pentru anaerobi cu creștere lentă. În paralel se cultivă și medii selective:

- agar cu sânge, kanamicină și vancomicină (KVLB) facilitează creșterea speciilor pigmentate de *Prevotella* și *Porphyromonas*,

- agar –bilă – esculină – pentru anaerobi (BBE) facilitează creșterea *B. fragilis* și *Bilophila wadsworthia*.

- agar pentru anaerobi cu creștere lentă la care se adaugă Neomicină și Vancomicină facilitează creșterea speciilor de fusobacterium;

- agar cu gălbenuș de ou și Neomicină pentru *Clostridium*.

Identificarea germenilor se face prin evidențierea caracterelor biochimice (fermentația carbohidraților), evidențierea lanțurilor scurte de acizi grași prin cromatografie gaz – lichid.

Pentru anaerobii cu creștere rapidă (*B. fragilis* și *C. perfringens*) se pot folosi metode alternative de identificare și anume, evidențierea glicozidazelor și aminopeptidazelor.

Alte metode alternative de identificare sunt determinarea acizilor grași celulari prin cromatografie în gaz în coloană capilară și PCR care se face numai pentru fluide sau țesuturi normal sterile și realizează evidențierea acizilor nucleici pentru bacteriile care determină boala periodontală.

Interpretarea rezultatelor culturilor mixte este greu de realizat. Aprecierea cantitativă orientativă, examenul în frotiurile gram pot fi de ajutor. De asemenea, se are în vedere virulența și rezistența la antibiotice a germenilor izolați.

Testarea sensibilității la antibiotice se face pentru medicamentele nou introduse, pentru monitorizarea rezistenței diverșilor germeni într-o instituție sau regiune sau pentru orientarea tratamentului în infecții grave. Aceasta se face pe culturi pure sau culturi din lichide normal sterile, în infecții care necesită tratament îndelungat sau care nu răspund la tratamentul antibiotic empiric.

Metodele recomandate sunt: diluția în agar, diluția în microtuburi. Metoda cu discuri, deși larg folosită, este mai puțin utilă.

Mecanisme de rezistență la antibiotice

1. Antibiotice β -lactamice:

- producerea de β -lactamaze (*B. fragilis*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *C. ramosum*, *Bilophila wadsworthia*);

- modificarea proteinelor care leagă penicilina (PBP);

- modificarea permeabilității membranei pentru β -lactami

2. Cloramfenicolul – inactivare prin reducere sub acțiunea nitroreductazei sau acetiltransferazei.

3. Metronidazolul – scăderea nitroreducției (mediată plasmidic)

TRATAMENT

Tratamentul este de obicei **complex** și constă în :

- Tratament **chirurgical**: debridarea țesutului necrotic și drenajul abceselor; drenajul abceselor intraabdominale percutan (sub ghidaj ecografic sau computer- tomograf).

- Tratament **antibiotic** care se face în funcție de: sensibilitatea in vitro a germenilor izolați, activitatea bactericidă a antibioticului, capacitatea de penetrare în anumite zone (SNC, os etc), spectrul germenilor aerobi posibili prezenți, toxicitate, influențarea florei normale, cost. Dozele recomandate sunt cele maxim acceptate datorită capacității scăzute de penetrare în țesuturile necrotice și abces.

- Tratament **anticoagulant** în tromboflebită septică.

- **Transfuzii de sânge**: septicemia cu *C.perfringens*, septicemia post abortum, CID.

- Tratament de susținere: reechilibrare hidro–electrolitică, imobilizarea regiunilor infectate.

- Antialgice

- Hemodializă

- **Antitoxine**: utilizate în tetanos și botulism.

PROFILAXIE

Principii:

1. Evitarea situațiilor care reduc potențialul redox în țesuturi:

- Debridarea și toaleta plăgii;

- Îndepărtarea corpurilor străine;

- Eliminarea spațiilor moarte;

- Revascularizarea;

- Tratament chirurgical corect (evitarea devitalizării țesuturilor, asigurarea vascularizării țesuturilor, hemostază corectă);

2. Prevenirea introducerii anaerobilor:

- Toaleta plăgilor;

- Antiseptice (iod, apă oxigenată, bromocet);

- Tratament antibiotic (topic, pregătirea intestinului pentru intervenții chirurgicale, sistemic);

- Prevenirea aspirației conținutului gastric sau orofaringian;

- Izolarea câmpurilor chirurgicale;

- Evitarea tehnicilor prea laborioase;

- Evitarea cateterizării în zona inghinală.

3. Vaccinarea cu anatoxină (tetanos).

4. Profilaxia metastazelor septice.

9.2. GANGRENA GAZOASĂ

DEFINIȚIE

Gangrena gazoasă este o infecție acută determinată de bacterii din **genul Clostridia**, caracterizată clinic prin mionecroză extensivă, rapid progresivă, însoțită de semne toxice generale, cu evoluție gravă.

ETIOLOGIE

Speciile care pot determina gangrenă gazoasă sunt: *C.perfringens* prezent în 80% din culturile pozitive, *C.septicum*, *C.novyi*, *C. sordellii*, *C.histolyticum*, *C.fallax*, *C.bifermentas*.

În unele cazuri au fost izolate mai multe specii de clostridii din aceeași leziune.

Aceste specii produc **12 exotoxine**.

1.majore (letale pentru șoarece când sunt injectate intraperitoneal)

- α toxina – acțiune necrotizantă, hemolitică;
- β toxina- acțiune necrotizantă;
- ϵ toxina – crește permeabilitatea membranelor celulare;
- τ toxina – dermonecrotică;

2.minore

- δ toxina – hemolizină;
- θ toxina – hemolizină, citolitică
- κ toxina- colagenază, gelatinază, necrotizantă;
- λ toxina – protează
- μ toxina – hialuronidază;
- ν toxina – dezoxiribonuclează, leucocidină, hemolitică, necrotizantă,
- enterotoxină – citotoxică
- neuraminidază; determină hemoliză, trombocitopenie, lezarea endoteliului capilar

În patogenia gangrenei gazoase, cel mai important rol îl are fosfolipaza C (α toxina), care lizează lecitina din membrana eritocitară și trombocitară.

Cele 4 toxine majore ale *C. perfringens* sunt utilizate pentru serotiparea tulpinilor (A-E).

EPIDEMIOLOGIE

Gangrena gazoasă este de obicei o complicație a plăgilor traumatice sau chirurgicale.

Studii epidemiologice au arătat că 20-80% din plăgile traumatice sunt contaminate cu clostridii, dar gangrena gazoasă este mult mai rară. Acest fapt sugerează că există o serie de factori favorizanți implicați în producerea bolii, și anume: hipoxie tisulară, prezența unui corp străin, tulburări circulatorii, asocierea unei alte infecții bacteriene.

Afecțiunile vasculare care se pot complica cu gangrenă gazoasă sunt: ulcere diabetice la nivelul membrelor inferioare, escare, arsuri.

Traumatismele cu risc crescut sunt: traumatismele rutiere (autovehicule, mașini agricole), fracturi deschise, traumatisme prin cădere, accidente de muncă, plăgi prin împușcare.

Intervențiile chirurgicale cu risc sunt: rezecții de colon, intervenții pe căile biliare, amputații de membre.

Alte situații care pot favoriza infecția cu clostridii sunt: injecții intamusculare sau subcutanate cu epinefrină, avort septic, naștere, cancer colorectal sau pelvic, neutropenie (leucemie, tratament citotoxic).

Gangrena gazoasă spontană, netraumatică este determinată de *C. septicum* și nu are o poartă de intrare evidentă.

Sursa de infecție în gangrena gazoasă este controversată. Clostridiile sunt bacterii ubicuitare, se găsesc în sol, praf, alimente, haine, aer, inclusiv în sălile de operație. Cea mai mare concentrație există în intestin. Tulpinile intestinale par să fie mai virulente decât cele telurice, astfel că sursa endogenă pare să fie mai importantă.

TABLOU CLINIC

Gangrena gazoasă este o infecție fulminantă cu semne clinice importante la locul de inoculare și semne toxice sistemice.

Perioada de **incubație** (de la momentul injuriei) este de 1-4 zile, cu limite maxime cuprinse între 6 ore și 3 săptămâni.

Debutul se caracterizează prin apariția unei dureri intense, permanente la nivelul plăgii. În acest moment examenul obiectiv poate fi normal.

Ulterior evoluția este rapidă, cu agravarea simptomelor în câteva minute sau ore: tumefiere marcată, paloare, durere la palpare. Formarea de gaz poate fi evidențiată prin palpare, radiografii, tomografie computerizată. Tegumentele sunt inițial palide, apoi capătă un aspect bronzat. Uneori se formează bule hemoragice, emfizem subcutanat. Grupele musculare afectate sunt palide (aspect de mușchi "fiert") și se evidențiază la intervenția chirurgicală.

La incizie mușchiul nu se contractă și nu sângerează. Necroza musculară poate fi mai extinsă decât leziunile tegumentare.

Pe parcursul evoluției leziunilor apare o secreție serosanguinolentă, murdară, cu miros intens caracteristic, dulceag. Frotiul efectuat din această secreție evidențiază bacili gram pozitivi și foarte puține leucocite (datorită lizării lor de către toxinele bacteriene).

Semnele clinice generale sunt: tahicardie necorelată cu febra, anxietate cu conștiența păstrată, febra este mică sau absentă. Ulterior apar: hemoliză intravasculară, hemoglobinurie, hipotensiune, insuficiență renală, acidoză metabolică.

În stadiile terminale bolnavul este comatos, cu tumefiere și crepitații la nivelul tuturor segmentelor corpului.

Gangrena gazoasă spontană este produsă de *C. septicum* de origine endogenă. Semnele clinice tipice sunt: febră instalată brusc, dureri abdominale, vărsături, diaree, cu evoluție rapidă spre șoc toxico-septic. Aproximativ 25% din bolnavi au zone metastatice de mionecroză. La acești bolnavi mucoasa intestinală este afectată :infiltrate leucemice, tumori.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date **epidemiologice, clinice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator se face prin: evidențierea clostridiilor pe frotiul gram este, în context clinic tipic, suficientă.

Izolarea germenilor se poate obține din: secrețiile plăgii, sânge (hemoculturi pozitive în 15-20% cazuri). Cultivarea se face pe medii anaerobe. Unele clostridii sunt relativ aerotolerante, se pot replica aerob, dar nu sporulează. Formarea sporilor este stimulată prin încălzirea la 70-80⁰ C, 10 minute (șoc termic) și se realizează numai în anaerobioză. Identificarea se bazează pe aspectul morfologic, localizarea sporilor, caracterele bichimice, cromatografie în lichid-gaz pentru precizarea produșilor de fermentație.

Capacitatea de a produce lecitinază se evidențiază pe mediu agar- gălbenuș de ou, pe care se observă o zonă opacă de precipitare în jurul coloniilor datorată lizei lecitinei din mediu (reacția Nagler).

C. perfringens determină pe mediile agar-sânge colonii cu "dublă zonă de hemoliză", un inel intern de hemoliză completă produs de θ -toxină și unul extern de hemoliză incompletă produs de α -toxină.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Se face cu alte infecții severe ale țesuturilor moi:

- celulita crepitantă
- fasceita streptococică
- fasceita necrozantă
- celulita necrozantă.

TRATAMENT

În gangrena gazoasă ca și în alte infecții cu germeni anaerobi tratamentul este complex:

1.Chirurgical care se face imediat și constă în debridare largă, excizia țesuturilor necrozate, până la amputare sau histerectomie.

De cele mai multe ori sunt necesare intervenții repetate zilnice.

Unii autori consideră util folosirea oxigenului hiperbar pentru delimitarea netă a țesuturilor viabile de cele necrozate.

2.Antibiotic –Penicilina G 10-24 milioane /zi este antibioticul de elecție. Alte antibiotice care pot fi utilizate ca alternative în cazul unor germeni rezistenți la penicilină sunt: cloramfenicolul, metronidazolul, imipenemul

3. Serul antigangrenos utilizat anterior este scos din uz în prezent.

PROGNOSTIC

Mortalitatea ridicată din era preantibiotică a sczut astăzi la 20-25%, dar o mare parte din bolnavi rămân infirmi.

Indicatorii prognosticului sever sunt : leucopenia marcată, hemoliza intravasculară, insuficiența renală , vârsta înaintată, afectarea peretelui abdominal, gangrena gazoasă spontană, leucemia, cancerul colorectal.

În lipsa tratamentului decesul se produce în 48 ore. Întârzierea începerii tratamentului crește riscul de deces.

9.3. ALTE INFECȚII CU CLOSTRIDII

ETIOLOGIE

Genul clostridia cuprinde bacili gram pozitivi, anaerobi, sporulați. Ei se găsesc în sol și în intestinul omului și al animalelor.

Se cunosc aproximativ 90 de specii de clostridii, din care 20 sunt patogene pentru om. Identificarea diverselor specii se face pe baza aspectului pe frotiu localizarea endosporului, forma capetelor bacilului), a caracterelor biochimice (**Tabel 9.1**), motilitatea, necesitățile nutriționale, temperaturile optime de creștere.

TABEL 9.1. Caracteristicile diferitelor specii de clostridia

C. perfringens	C.septicum	C. novyi	C. difficile	C. tetani	C.botulinum	
Lecitinază	+	0	+	0	0	0
Spori	subterminal	central	subterminal	subterminal	subterminal	terminal
Motilitate	0	+	+	+	+	+
β hemoliză	+	+	+	0	+	+
Fermentarea glucozei	+	+	+	+	0	+
Reducerea nitratului	+	+	+	0	0	0

Clostridiile sunt germeni ubicuitari, se găsesc în: sol, detritusuri vegetale, sedimente marine, intestinul omului și animalelor. caracteristic ele produc o serie de boli grupate sub denumirea de sindroame histotoxice clostridiale (**Tabel 9.2**).

Clostridiile se izolează în multe procese infecțioase , de obicei ca germene saprofit al pielii și mucoaselor. Rolul lor în patogenia unei infecții este greu de dovedit. Formarea de gaz la locul infecției este semnul clinic indicator al multiplicării clostridiilor.

TABEL 9.2 Sindroame histotoxice clostridiale

Sindroame clinice	Germenul	Toxina
Infecții ale țesuturilor moi		
Gangrena gazoasă	C.perfringens	α-toxina
Boli digestive		
Toxiinfecții alimentare	C.perfringens (tip A)	enterotoxină
Enterita necrozantă	C.perfringens (tip C)	β-toxina
Colita postantibiotice	C. difficile	toxina A
Enterocolita neutropenicilor	C.septicum	?
Sindroame neurologice		
Tetanosul	C. tetani	tetanospasmina
Botulismul	C. botulinum	toxinele botulinice

SPECTRUL CLINIC AL INFECȚIILOR CU CLOSTRIDI

Bacterimia

Incidența bacteremiilor cu anaerobi este în scădere în ultimii ani și sunt apreciate la aproximativ 3% din totalul hemoculturilor pozitive. Procentul este mai ridicat în clinicile de oncologie, sugerând rolul favorizant al carcinoamelor și leucemiilor în infecțiile cu anaerobi. Cel mai frecvent se izolează din hemoculturi clostridiile, urmate de speciile de Bacteroides. Dintre clostridii cel mai frecvent se izolează *C. perfringens*, pe locul 2 situându-se *C. septicum*.

Se apreciază că în 50% din cazurile în care se izolează clostridii, acestea sunt doar contaminanți ai hemoculturilor.

C. perfringens este prezent în hemoculturi de obicei în cadrul gangrenei gazoase.

C. septicum se izolează din hemoculturi în cadrul unor infecții severe, cu evoluție clinică nefavorabilă la bolnavii cu carcinom de colon sau leucemie. Toxinele implicate în patogenia bolii sunt: lecitinaza, dezoxiribonucleaza, hialuronidaza, hemolizina. Uneori septicemia cu germeni anaerobi este prima manifestare clinică a neoplaziei. Aproximativ 25% din bolnavii cu septicemie cu *C. septicum* au zone de mionecroză la nivelul metastazelor septice. Rar, acești bolnavi pot prezenta: meningită, osteomieliță, artrită septică, panoftalmită, celulită facială, abces splenic, pericardită, anevrism micotic.

C. tertium determină bacteriemii în cazurile de enterocolită neutropenică, de obicei asociată cu SIDA.

Infecții intraabdominale

Aceste infecții au origine endogenă, respectiv flora normală a colonului. De obicei clostridiile determină: peritonite secundare, abcese intraabdominale, infectarea plăgilor, inclusiv a celor chirurgicale.

C. septicum este implicat de obicei în etiologia colecistitei emfizematoase și a enterocolitei neutropenicilor.

Infecțiile căilor biliare

Clostridiile se izolează în 10-20% din cazurile de intervenții chirurgicale pe colecist.

Căile biliare sunt sursa de infecție în cazul gangrenei gazoase a abdomenului, care este o boală rară dar extrem de gravă. În colecistita emfizematoasă radiografia abdominală evidențiază prezența gazului în vezica biliară. Aceste infecții severe ale căilor biliare sunt mai frecvente la bărbați și la diabetici.

Infecțiile genitale la femei

Infecțiile tractului genital la femei poate fi determinat în proporție de 4-10% din cazuri de clostridii. Cel mai frecvent întâlnite sunt în abcesele tubo-ovarine sau pelvice, gangrena gazoasă uterină după avort septic, naștere, cezariană, tumori uterine.

Infecțiile pleuropulmonare

Aproximativ 10% din infecțiile pulmonare produse de anaerobi sunt date de clostridii, din care în 50% din cazuri este *C. perfringens*.

De obicei clostridiile sunt izolate alături de alți germeni patogeni.

Clostridiile produc infecții pulmonare în anumite condiții favorizante: aspirarea secrețiilor orofaringiene, traumatisme penetrante toracice, toracotomie, toracentză sau biopsie pleurală.

Semnele clinice sugestive pentru infecția cu clostridii este formarea de gaz în spațiul pleural sau necroza extensivă a țesuturilor cu evoluție rapid progresivă. Bolnavul poate fi afebril, fără tuse și de obicei prezintă lichid pleural.

Infecțiile SNC

Infecțiile cu clostridii ale SNC sunt rare și sunt de obicei meningite sau abcese cerebrale. În marea majoritate a cazurilor sunt urmarea unor traumatisme penetrante sau unor infecții cronice ale urechii medii. Caracteristic este evoluția rapidă a simptomelor, care apar la 24- 48 de ore de la traumatism. Radiografia și examenul computer tomograf evidențiază colecții localizate de gaz.

Infecțiile țesuturilor moi

Infecțiile țesuturilor moi produse de clostridii sunt :

1. Infecții banale, de obicei în asocieri alți germeni (infecții polimicrobiene)
2. Celulita crepitantă
3. Miozita supurată
4. Gangrena gazoasă.

1. Infecțiile polimicrobine ale țesuturilor moi în care sunt implicate și clostridiile sunt infecții ale plăgilor postoperatorii, celulita perirectală, abcese perirectale, ulcerul diabetic, escare, infecțiile apărute pe fondul tulburărilor vasculare. Cel mai frecvent în aceste cazuri sunt izolate *C.perfringens*, și *C. ramosum*. Sursa acestora este flora colonică.

2. Celulita crepitantă se caracterizează prin producerea de gaz după un traumatism. Incubația este de 3 zile. Nu sunt prezente semne toxice generale. Local la palpare se evidențiază crepitații, edem, durerea este mică, uneori există o secreție negricioasă, urât mirositoare, în care se observă pe frotiul colorat gram bacterii tipice și neutofile. Cel mai frecvent se izolează *C perfringens*. Rar evoluția este severă cu toxemie.

3. Miozita supurată apare după injecții intramusculare, afectează coapsa și antebrațul, nu neapărat la locul injecției. Bolnavul prezintă o colecție purulentă, fără mionecroză și fără semne toxice generale.uneori poate produce fasciită necrozantă. Tratamentul constă în drenarea colecției și administrarea de antibiotice.

Infecțiile digestive

Există 4 sindroame histotoxice clostridiale cu determinări gastrointestinale:

1. Toxiinfecția alimentară produsă de *C. perfringens*;
2. Enterita necrozantă ;
3. Enterocolita cu *C difficile*
4. Enterocolita neutopenicilor.

1.Enterita necrozantă este o necroză infecțioasă a intestinului subțire cauzată de β -toxina produsă de *C. perfringens* tip C.

Boala este asociată cu malnutriția proteică, ingestia de carne de porc, cartofi dulci și infestare cu nematode. Această boală este endemică în Papua Noua Guinee datorită obiceiurilor alimentare și nivelului scăzut de trai, care fac să fi întrunite toate condițiile favorizante.

Se caracterizează prin necroza pereților intestinali în diverse grade, de la zone mici la zone întinse cu necroză transmurală care poate produce perforație intestinală.

Tratamentul de elecție este Penicilina G, metronidazolul sau cloramfenicolul, asociate măsurilor de reechilibrare hidroelectrolitică, decompresie intestinală cu sondă nasogastrică. Tratamentul chirurgical este indicat când se mențin semne clinice generale toxice, obstrucția intestinală, se suspectează perforația sau apar sângerări masive.

2. Enterocolita neutropenicilor apare în neutropeniile congenitale, leucemie, după citostatice. Caracteristic necroza afectează cecul, dar poate cuprinde tot intestinul.

Este produsă de *C. septicum*.

Clinic se manifestă prin: febră, dureri abdominale, diaree apoasă, uneori sanguinolentă.

Tratamentul este limitat la antibiotice, eficacitatea intervenției chirurgicale este controversată.

3. Toxiinfecțiile alimentare cu clostridii

Toxiinfecțiile alimentare sunt produse de tulpini de *C. perfringens* tip A care secretă enterotoxină. Este de obicei o formă simplă de toxiinfecție alimentară.

Enterotoxina cu rol principal în patogenia bolii este un polipeptid care se găsește în structura sporilor. Nu este degradată de tripsină sau chemotripsină, dar este termolabilă. Ea se leagă la nivelul marginii în perie și crește permeabilitatea membranei celulare calciu-dependență și determină pierderea metaboliților cu greutate moleculară mică și a ionilor. Aceasta determină tulburarea metabolismului intracelular, scade sinteza substanțelor macromoleculare, ceea ce duce la liză celulară. Enterotoxina acționează ca superantigen și determină eliberare masivă de mediatori ai inflamației.

Boala se produce prin ingerarea alimentelor contaminate cu toxină.

Alimentele care sunt contaminate sunt carnea de pui, semipreparatele din carne. Carnea se contaminează cu spori prin manipulare incorectă. Sporii supraviețuiesc răcirii în frigider, dar nu și congelării. Apoi în timpul preparării prin încălzire sporii germinează și secretă toxina.

Clinic se caracterizează prin incubatie scurtă 7-15 ore, apoi bolnavul prezintă diaree apoasă, dureri abdominale, grețuri, vărsături, febră. Simptomele dispar spontan în 6-24 de ore.

9.4. INFECTIILE CU BACILI GRAM NEGATIVI ANAEROBI

Flora bacteriană normală din cavitatea orală, gastrointestinală și vaginală este, în mare parte, formată din bacili gram negativi anaerobi din genul *Bacteroides*, care reprezintă sursa endogenă de germeni pentru multe infecții.

Infecțiile cu acești germeni sunt de obicei polimicrobiene, cu mai multe specii de bacterii anaerobe și facultativ patogene și au tendința de a forma abcese.

Bacilii gram negativi anaerobi pot determina următoarele tipuri de infecții: boala periodontală, bronhopneumonia de aspirație, infecții ale tractului genital la femei, abcese intaabdominale.

Cel mai frecvent în aceste infecții au fost izolate specii din **grupul Bacteroides fragilis**. Recent o serie de bacterii incluse în genul Bacteroides au fost reclasificate într-un nou gen **Prevotella**.

Există peste 20 de genuri de bacili gram negativi. Dintre acestea numai 4 au importanță clinică, și anume: **Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas și Fusobacterium**.

Clasificarea bacililor gram negativi anaerobi cu importanță clinică:

Grupul Bacteroides fragilis: B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, B. distosonis, B. ovatus, B. uniformis.

Alte specii de Bacteroides: B. ureolyticus, B. gracilis, B. forsythus.

Prevotella : P. bivia, P. buccae, P. denticola, P. disiens, P. intermedia, P. melaninogenica, P. oralis, P. oris.

Porphyromonas: P. asaccharolytica, P. endodontalis, P. gingivalis.

Fusobacterium: F. necrophorum, F. nucleatum.

Identificarea prezumtivă a bacteriilor se face pe baza morfologiei coloniilor, a colorației gram, producerea de pigment, fluorescența în ultraviolet, sensibilitatea la antibiotice și teste biochimice. Identificarea definitivă se face prin teste biochimice multiple.

În practică, este important să se identifice B. fragilis, deoarece este implicat în marea majoritate a cazurilor.

Grupul B. fragilis se deosebește de ceilalți bacili gram negativi anaerobi prin capacitatea de a crește pe mediu cu 20% bilă. Grupul este catalazo și indol pozitiv și este rezistent la kanamicină, vancomocină, colistin.

Bacili gram negativi anaerobi pigmentați formează genurile Prevotella și Porphyromonas. Coloniile lor au fluorescență roșie în ultraviolet, sunt inhibați de bilă, sunt catalazo negativi și sunt sensibili la vancomocină și colistin. Cele două genuri se deosebesc prin faptul că Prevotella fermentează zaharurile, iar Porphyromonas nu fermentează zaharurile.

Fusobacterium crește pe medii cu bilă 20%, sunt catalazo negativi, sunt sensibili la kanamicină și colistină și sunt rezistenți la vancomocină.

Germenii din genurile Bacteroides și Prevotella se găsesc pe mucoase și ating concentrații crescute în criptele amigdaline, linguale, placa dentară, crevase gingivale, colon și vagin.

P. melaninogenica este prezentă în crevasele gingivale la toți adolescenții. Alți anaerobi din flora orala sunt: F. nucleatum, F. necrophorum, P. oralis, P. oris, Porphyromonas gingivalis. În placa dentară și șanțurile gingivale bacteriile pot atinge concentrația de 10^{12} germeni/ml.

La nivelul mucoasei orale există un microsistem ecologic în care o serie de bacterii sunt dependente de alte bacterii. De exemplu, P. melaninogenica necesită vitamina K care este produsă de alte specii, spirochetele sunt dependente de producții metabolice ai speciilor de fusobacterium.

În colon coexistă 400 de genuri bacteriene. Anaerobii predomină în raport cu aerobii (1/1000). În intestinul subțire există puțini anaerobi și un număr egal de aerobi, dar tulburările de tranzit

intestinal, obstrucția, diverticulul, ansă oarbă chirurgical, flora se modifică, devenind asemănătoare cu cea din colon.

Flora vaginală este dominată de anaerobi, majoritatea fiind lactobacili. Această floră este influențată de ciclul menstrual, sarcină, menopauză, intervenții chirurgicale ginecologice, tratament antibiotic.

PATOGENIE

Germeii condiționat patogeni din flora normală pot scădea potențialul de oxidoreducere, ceea ce stimulează dezvoltarea bacteriilor anaerobe, iar anaerobii inhibă fagocitoza, favorizând astfel creșterea germeilor condiționat patogeni.

Speciile de *Bacteroides fragilis* produc, toxine care pot fi evidențiate în abces și protejează alte specii sensibile la β lactamine de acțiunea acestor antibiotice.

Factorii de virulență implicați în patogenia acestor infecții sunt:

capsula polizaharidică –prezentă la *B. fragilis* și *P. melaninogenica*. Ea are rol în formarea abcesului prin inhibarea opsonizării și fagocitozei;

pilii – prezenți la *B. fragilis*, *B. ovatus* și *Porphyromonas gingivalis* au rol în aderența la epiteli;

- endotoxine lipopolizaharidice – prezente la speciile de *Fusobacterium* și *Bacteroides*. Au rol în formarea abcesului (*Bacteroides* nu au lipidul A și deaceia nu sunt active biologic).

- Enzime cu rol în distrucția tisulară: hialuronidaza, colagenaza, neuraminidaza, heparinaza, fibrinolizina (produse de speciile de *Bacteroides*), fosfolipaza A (produsă de *Prevotella melaninogenica* și *intermedia*), hemaglutinine (produse de *Porphyromonas gingivalis*) sau cu rol în protecția față de mecanismele de apărare : superoxid dismutaza, care apără germeii anaerobi de acțiunea bactericidă a radicalilor de oxigen (produsă de majoritatea).

- Acidul succinic și alți acizi cu lanțuri scurte inhibă fagocitoza (produși de majoritatea bacililor gram negativi anaerobi).

Toxinele produse de nu sunt factori importanți de virulență.

Bacilii gram negativi anaerobi determină activarea complementului pe ambele căi și induce stimularea limfocitelor B cu formarea de anticorpi. Totuși, studii experimentale au arătat că anticorpii anticapsulă polizaharidică nu par să aibă rol protector. Un rol mai important pare să aibă imunitatea mediată celular.

Acești germeni stimulează chemotactismul neutrofilelor și fagocitoza.

Bolnavii cu deficit de complement, de imunoglobuline sau neutropenicii nu fac mai frecvent infecții cu bacterii anaerobe, decât când se asociază perforația unui carcinom de colon.

SPECTRUL CLINIC

1. Infecțiile SNC

- Meningita –este rară, de obicei apare în anumite condiții favorizante : prematuri sau nou-nascuți, enterocolită necrozantă, perforații intestinale, otită medie cronică, infectarea shuntului cerebrospinal. Cel mai frecvent a fost izolat *B. fragilis*.

- Abcesul cerebral este mai des produs de germeni anaerobi decât de cei aerobi mai ales când este secundar otitei sau sinuzitei cronice. Etiologia abcesului este mixtă : specii de Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium.

- Empiem subdural
- Abces epidural cranian sau spinal
- Tromboflebită de sinus cavernos.

2. Infecții ale cavității orale și ale căilor aeriene superioare sunt produse de specii de Prevotella :melaninogenica, oralis, oris, disiens, de Fusobacterium :nucleatum necrophorum, de Porphyromonas asaccharolytica.

- **Infecții odontogene** . toate infecțiile odontogene includ germeni anaerobi. Aceste infecții se pot extinde la țesuturile moi : mușchi, fascii cu evoluție severă. Complicațiile importante care pot apărea sunt :angina Ludwig(celulita spațiului sublingual și submandibular), sindromul Lemierre sau septicemia postanginoasă, reprezintă o infecție supurată a spațiului laterofaringian, cu bacteremie cu F. necrophorum, tromboflebita venelor jugulare, embolizări septice pulmonare și formarea de abcese metastatice.

- **Infecțiile periodontale** : pioreea, gingivita și care determină edentație sunt produse de specii de Prevotella : melaninogenica și intermedia, Porphyromonas : gingivalis, forsythus.

- **Angina Vincent** este o gingivită ulcero-necrotică produsă de asocierea : fusospirochete și anaerobi.

- **Abcesul amigdalian** este afecțiunea faringiană cel mai frecvent produsă de anaerobi.

- **Sinuzita și otita** – formele acute mai puțin și mai frecvent formele cronice este produsă de anaerobi. Au fost izolate specii de Bacteroides, Prevotella și Fusobacterium.

- **Parotidita** produsă de anaerobi este rară. De obicei sunt implicați Prevotella melaninogenica și specii de Peptostreptococcus.

3 .Infecțiile pleuropulmonare în care sunt implicați germeni anaerobi sunt: pneumonia de aspirație, pneumonia necrotică, abcesul pulmonar, empiemul. Sursa de infecție este flora orofaringiană. De obicei etiologia este polimicrobiană și cuprinde specii de Prevotella și Fusobacterium. B. fragilis nu este prezent în flora orofaringiană și deaceia nu determină acest tip de infecții. Identificarea lui în culturi este o greșeală, fiind probabil confundat cu specii de Prevotella.

4. Infecțiile intaabdominale sunt produse de obicei de specii de Bacteroides.

- Peritonită (post operator, ruptură apendiculară, perforația cancerului de colon);
- Abces (intraperitoneal sau visceral).

Etiologia este mixtă și polimicrobiană, uneori existând 5 tipuri de germeni: 3 anaerobi și 2 coliformi. Dintre anaerobi predominând speciile de Bacteroides, uneori și specii de Prevotella.

În peritonitele prin abces pancreatic sau pseudochist pancreatic infectat, colecistită acută etiologia este dominată de coliformi.

5. Infecțiile tractului genital la femei:

- Abcesul glandelor Bartholin;
- Abces tuboovarian;
- Edometrită;

- Infecții amniotice;
- Complicațiile intervențiilor ginecologice.

Etiologia este, de obicei, polimicrobiană și este dominată de bacilii gram negativi anaerobi asociați cu peptostreptococi, *E. coli*, streptococi din grupul B, *Gardnerella vaginalis*, gonococi, Chlamidii. Dintre anaerobi au fost izolați *Prevotella bivia* și *disiens*.

6. Bacteriemia

B. fragilis reprezintă 70% din germeni izolați în septicemiile cu anaerobi. Aceștia provin din infecții intraabdominale: abcese, ocluzii intestinale, perforații, neoplazii, infecții ale tractului genital la femei, mai rar infecții ale țesuturilor moi și orofaringiene.

Sursa septicemiei este sugerată de germele izolat din hemocultură:

- *Fusobacterium*-origine orofaringiană sau pulmonară
- *Prevotella disiens* sau *bivida* – infecție ginecologică
- *B. fragilis* – infecție intraabdominală.

Septicemiile cu *B. fragilis* par să fie mai rar însoțite de șoc toxico septic și coagulare intravasculară diseminată.

7. Endocardita este rar determinată de anaerobi, de obicei peptostreptococi și *B. fragilis*. Când este produsă de anaerobi, endocardita are etiologie polimicrobiană, asociindu-se de obicei speciei de *Prevotella* și *Fusobacterium*. Evoluția este subacută asemănătoare endocarditei cu streptococ viridans.

Endocardita cu *B. fragilis* se caracterizează prin formarea de vegetații mari cu embolizări frecvente (60 – 70%), determinate de heparinaza produsă de acest germeni. Mortalitatea este ridicată, atingând 45% .

Endocardita cu *F. necrophorum* se caracterizează de distrucție valvulară rapidă, cu mortalitate de 75%.

8. Infecții ale pielii și țesuturilor moi

Sursa acestor infecții nu este flora tegumentară normală, care nu conține bacili gram negativi anaerobi, ci este intestinală sau orofaringiană.

Forme clinice:

- ,Infecțiile plăgilor operatorii (abdomen, ginecologice)
- Infecțiile plăgilor produse prin mușcătură de om sau animal
- Chist pilonidal infectat
- Fasceită necrozantă
- Ulcere tegumentare la diabetici
- Escare

În ulcerale tegumentare la diabetici aceste infecții sunt frecvent determinate de *B. fragilis*. Celelalte infecții sunt produse de specii de *Bacteroides* și *Prevotella*.

9. Osteomielite

Osteomielite cu germeni anaerobi apare după fracturi și traumatisme, prin complicații ale infecțiilor tegumentare apărute pe fond de tulburări vasculare, complicații ale infecțiilor

odontogene, sinuzitelor și otitelor cronice, prin mușcătură de om sau animal, intervenții chirurgicale pelvice la femei. Osteomielite hematogenă este foarte rar determinată de anaerobi.

Etiologia cuprinde *B. fragilis*, mai rar *P. melaninogenica*, *F. nucleatum* sau *Porphyromonas*.

O formă rară de osteomielite hematogenă determinată de anaerobi apare în boala Gaucher.

10. Artrita septică

Ca și la osteomielite etiologia anaerobă este determinată de factori favorizanți: proteze articulare (genunchi, coxofemorale), traumatisme. Infecția hematogenă apare în cazul artritei reumatoide.

Germeii implicați sunt mai frecvent coci gram pozitivi anaerobi și mai rar *B. fragilis* și specii de *Fusobacterium*.

TRATAMENT

1. Chirurgical: drenarea abceselor, debridare. Drenarea se face prin deschiderea abcesului sau prin cateter percutanat. Mai rar, se folosește tratamentul chirurgical în abcesele cerebrale, hepatice, tuboovariene, pulmonare.

2. Oxigen hiperbar. Este utilizat ca tratament adjuvant. Unii autori au observat creșterea supraviețuirii în infecțiile mixte aerobe și anaerobe.

3. Antibiotic. Antibioticele se aleg în funcție de: activitatea pe germeni anaerobi, studiile de sensibilitate a germeilor și studiile de eficacitate clinică.

Penicilina – deși larg utilizată înainte, azi nu mai este eficientă datorită apariției tulpinilor rezistente, iar în infecțiile polimicrobiene, de obicei, există germeni penicilinazosecretori. Nu se va utiliza în: angina Ludwig, abcesul periamigdalian, pneumonia necrotică, empiem, plăgi prin mușcătură de om, deoarece germeni implicați de obicei sunt rezistenți la penicilină.

De primă alegere sunt: Metronidazolul, Cloramfenicolul, Clindamicina, Imipenem, Cefoxitina și combinații ale β lactaminelor cu inhibitori de β lactamaze (Amoxicilină – clavulanat, Ampicilină – sulbactam, Ticarcilină – clavulanat). Nu sunt eficiente: aminoglicozidele, cotrimoxazolul, cefalosporinele de generația III – a, chinolonele și monobactamii.

În cazul asocierii anaerobilor cu alți germeni se vor asocia antibioticele eficiente pentru cele două categorii de bacterii:

- Abces cerebral – anaerobi (bacili gram negativi + coci gram pozitivi): Metronidazol + Penicilină (Ampicilină, cefalosporină generația a III-a);

- Plăgi mușcate: anaerobi + stafilococi – Clindamicină + Penicilină (chinolone fluorurate) sau Augumentin;

- Infecții pulmonare : Clindamicină sau metronidazol + penicilină

- Infecții intaabdominale (inclusiv tractul genital la femei) anaerobi + coliformi – se asociază antibioticele de primă alegere pentru anaerobi cu aminoglicozide sau cefalosporine de generația III sau chinolone.

- Infecții ale pielii și țesuturilor moi –cala infecții intraabdominale.

Mecanismele de rezistență la antibiotice sunt multiple, dar de importanță clinică este producerea de β lactamaze.

Antibiograma este necesară la fiecare caz în parte pentru un tratament țintit, dar și pentru stabilirea modificărilor care apar în sensibilitatea germenilor anaerobi la un moment dat, în vederea alegerii corecte a antibioticelor.

Bilophila wadsworthia este un bacil gram negativ descris recent. Această bacterie a fost izolată în jumătate din cazurile de apendicită gangrenoasă perforată, de asemenea în pericardită, empiem, artrită, abcese hepatice. De obicei este izolată în infecții mixte. Ea secretă β lactamaze dar este sensibilă la Imipenem, Cefoxitină, Ticarcilină, Metronidazol, Cloramfenicol.

9.5 INFECȚIILE CU COCI ANAEROBI

Cocii anaerobi cuprind specii de *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Streptococi* microaerofili.

Aceștia fac parte din flora normală muco-cutanată: orală, intestinală, vaginală, uretrală, tegumență.

De obicei determină infecții în asociere fie cu alți anaerobi, fie cu aerobi. Asocierea pare să fie sinergică.

Virulența acestor cocii este determinată de capsulă, dar și de alți factori încă nedeterminați.

Identificarea diverselor specii se face pe baza colorației gram: gram pozitivi sunt streptococii microaerofili și peptostreptococii, iar gram negativi sunt speciile de *Veillonella*.

Testele biochimice și cromatografia în gaz – lichid permite separarea cocilor gram pozitivi.

Sensibilitatea la antibiotice: Penicilina, Cefalosporina, Clindamicina, Vancomicina, Macrolidele și Imipenemul sunt active pe cocii gram pozitivi. Metronidazolul nu este eficient pe cocii gram pozitivi.

Cocii anaerobi determină infecții mixte (aerobi – anaerobi) cutanate, orale, respiratorii și genitale la femei.

Cocii gram pozitivi anaerobi pot fi izolați în cultură pură în infecțiile țesuturilor moi, osteomielită, artrită, septicemie.

Streptococi microaerofili pot reprezenta unica etiologie în abcese dentare, intracraniene, pulmonare, septicemii, meningite sau conjunctivite.

Speciile de *Veillonella* pot produce bacteremie, infecții ginecologice, abcese și infecții ale plăgilor fără a se asocia cu alți germeni.

PATOGENIE

Cocii gram pozitivi anaerobi și streptococii microaerofili produc infecții în anumite condiții favorizante: post operator, imunodeficiență, neoplazie, traumatism, diabet zaharat, corticoterapie, corpi străini și siclemia.

SPECTRU CLINIC

Infecții SNC: empiem subdural, abces cerebral (complicație a otitei, sinuzitei cronice sau infecțiilor dentare cronice).

Etiologia cuprinde cocii gram pozitivi anaerobi și streptococii microaerofili.

Infecții dentare și ale căilor aeriene. Pot fi determinate de cocii gram pozitivi anaerobi și streptococii microaerofili.

De obicei infecții sunt cronice: sinuzite, mastoidite, abcese periamigdalene și retrofaringiene, parotidite.

În peste 90% din cazuri cocilor anaerobi li se asociază Stafilococul auriu și bacili gram negativi anaerobi.

Infecții pleuropulmonare: pneumonia de aspirație, abces pulmonar, empiem. Speciile de Veillonella determină sub 2% din cazuri.

Infecții intraabdominale: peritonită, abces hepatic, abces splenic. De obicei se asociază cocilor gram pozitivi anaerobi și specii de bacili anaerobi gram pozitivi și gram negativi.

Infecțiile tractului genital la femei: endometrită, abces pelvic, abcesul glandelor Bartholin, infecții post operatorii, anexită cronică. Avortul septic produce bacteremie cu coci gram pozitivi anaerobi și streptococi microaerofili. În toate cazurile se asociază și bacili gram negativi anaerobi.

Osteomielite și artrita cu coci gram pozitivi anaerobii apar după operații ortopedice și introducerea de proteze.

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi sunt infecții polimicrobiene cu germeni aerobi și anaerobi, inclusiv coci gram pozitivi. Spectrul clinic cuprinde: gangrena necrozantă, fasciita necrozantă, escarele, infecțiile picioarelor la diabetici, arsuri, plăgi prin mușcătură de om sau animal, abcese ale sânului, rectului, anusului.

Bacteriemia este determinată de coci gram pozitivi anaerobi și streptococi microaerofili în proporție de 4 – 15% și apare în următoarele situații: infecții orofaringiene, infecții ale tractului genital feminin, abdominale, pielii și țesuturilor moi.

Streptococii microaerofili produc 5 – 10% din endocardite.

TRATAMENT

Antibioticul de elecție este Penicilina. Se pot utiliza: cefalosporinele, Cloramfenicolul, Clindamicina, Vancomicina, Imipenem și Sparfloxacină. Nu se folosesc Ciprofloxacina și Metronidazolul. În infecțiile mixte, de obicei există germeni secretori de β lactamaze.

Antibiograma este obligatorie în: septicemii, endocardită, osteomielite, artrită și infecții intracraniene.

9.6. INFECȚIILE CU BACILI GRAM POZITIVI ANAEROBI NESPORULAȚI

Bacilii gram pozitivi anaerobi nesporulați sunt: Actinomyces, Bifidobacterium, Eubacterium, Mobiluncus, Rothia, Lactobacillus, Propionibacterium.

Speciile de Propionibacterium fac parte din flora normală a pielii, conjunctivei, cavității orale, căilor aeriene superioare, rar a intestinului, uretrei și vaginului.

Bifidobacterium se găsește în cavitatea bucală, tractul gastrointestinal (concentrații mari la sugarii alimentați la sân) și tractul genital feminin.

Eubacterium colonizează cavitatea orală și intestinul.

Lactobacillus se găsește în cavitatea orală, vagin și intestin.

SPECTRU CLINIC

Speciile de Propionibacterium (mai frecvent P. acnes) determină: infecții ale SNC, ganglionilor limfatici, articulațiilor, dinților, parotidelor, conjunctivita asociată lentilelor de contact, și septicemii.

Eubacterium, Lactobacillus și Bifidobacterium determină infecții obstetricale.

Speciile de Eubacterium care se găsesc în flora colonică pot inactiva Digoxina. Aceste bacterii pot determina septicemii la bolnavii cu cancere sau la femeile cu infecții genitale.

TRATAMENT

1. Antibiotic: Penicilină, cefalosporine, Eritromicină, Lincomicină, Clindamicină, Vancomicină, Rifampicină, Sparfloxacină. (Nu Metroniodazol la care majoritatea bacililor sunt rezistenți).

2. Chirurgical: debridare și îndepărtarea corpiilor străini.

5. INFECȚII ALE CAVITĂȚII ORALE

5.1. ANGINE ACUTE

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Anginele acute sunt inflamații ce cuprind inelul limfatic Waldeyer, faringele posterior, orofaringele, lueta, stâlpii amigdalieni, vălul palatin, determinate de agenți bacterieni sau virali. Ele pot fi localizate sau pot avea caracter invaziv cu extindere loco- regională în sfera ORL și pot avea efecte toxice la distanță, prin exotoxinele produse de unele bacterii (în difterie, scarlatină etc.).

Uneori determină infecții cronice de focar, ce afectează în timp și la distanță organe importante (cord, rinichi etc.).

ETIOLOGIE

Anginele acute au etiologie **virală** (55% din cazuri): rinovirusuri, corona-virusuri, adenovirusuri de tip 3; 4; 7; 14; 21, herpes simplex tip 1; 2, virusuri paragripale tip 1; 4, virusuri gripale tip A; B, virusul Epstein-Barr (v. EB), HIV, coxackie A tip 2; 4; 6; 8; 10, virusul citomegalic și **bacteriană** (45% din cazuri): streptococul β -hemolitic de grup A (90% din cazuri), streptococi din grupul B, C, stafilococ patogen, pneumococ, meningococ, asociație fuzo-spirilară, bacili gram-negativ–Yersinia enterocolitica, gonococi–(Neisseria gonorrhoeae), mycoplasma pneumoniae, treponema pallidum, corinebacterium diphteriae.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiile de angină acută apar predominant în lunile reci. Rinovirusurile produc epidemii anuale mai ales toamna și primăvara. Coronavirusurile determină epidemii iarna, v. gripale în lunile decembrie – aprilie. La militari, apar epidemii de infecții acute respiratorii în lunile reci produse de adenovirusuri, iar în populația generală acestea determină și epidemii de febră faringoconjunctivală vara.

Infecțiile streptococice apar în sezonul rece, cu incidență maximă la sfârșitul iernii și începutul primăverii.

Caracteristic pentru virusurile respiratorii este **transmiterea** în cadrul membrilor familiei, copiii fiind, de obicei, **rezervorul major** de infecție.

PATOGENIE SI ANATOMIE PATOLOGICA

Mecanismul patogenic variază în funcție de agentul etiologic.

În cazul rinovirusurilor efectul direct de lezare al mucoasei nasofaringiene nu este atât de evident ca în cazul adenovirusurilor sau v. coxackie și predomină mecanismele fiziopatologice mediate de bradikinină.

Existența purtătorilor asimptomatici de streptococ β -hemolitic de grup A arată importanța statusului imun al gazdei. **S. pyogenes** elaborează o serie de exotoxine: toxina eritrogenă,

hemolizine, streptokinază, dezoxiribonuclează, hialuronidază, care au un rol important în patogenia bolii.

Din punct de vedere anatomopatologic, anginele virale sunt caracterizate de hiperemie și edem ale amigdalelor și mucoasei faringiene. În cazul infecției cu v. EB și cu adenovirusuri apare un exudat inflamator marcat la nivelul faringelui însoțit de adenopatii.

În infecțiile herpetice și cu v. coxsackie A apar vezicule și ulcerări ale mucoasei faringiene.

Infecția streptococică se caracterizează prin inflamație intensă a mucoaselor cu exudat și uneori hemoragii mucoase. În difterie, există o pseudomembrană fibroasă ce conține epitelii necrozate, leucocite și colonii bacteriene.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic variază în funcție de etiologie. Anginele se pot clasifica în funcție de etiologie sau în funcție de aspectul clinic.

CLASIFICAREA CLINICĂ A ANGINELOR ACUTE

1. ANGINELE ERITEMATOASE pot fi de etiologie virală sau bacteriană.

Virusurile implicate sunt: rinovirusurile, coronavirusurile, v. gripale, v. paragripale. Angina determinată de ele are următoarele caracteristici: eritem discret și difuz, faringe cu aspect granulos.

Bacteriile implicate sunt: streptococul β -hemolitic de grup A, streptococi din grupele B, C, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Angina streptococică se caracterizează prin: congestie intensă, roșie-violacee, cu aspect net delimitat “tras cu compasul” și aspect patognomonic al limbii (de la saburală la zmeurie) – ciclul lingual. Angina produsă de *Arcanobacterium hemolyticum* este asemănătoare clinic cu cea streptococică. Apare mai frecvent la copii, adolescenți, adulți tineri și se asociază cu rash tegumentar difuz, maculopapulos eritematos, uneori pruriginos.

Anginele produse de *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae* se asociază de obicei cu afectare bronșică și pulmonară.

2. ANGINELE ERITEMATO-PULTACEE sunt caracterizate de depozite insulare albicioase sau gălbui la nivel amigdalian.

Etiologia poate fi virală, de obicei v. EB (vezi capitolul respectiv) sau bacteriană când angina este cripticolacunară, caracterizată prin prezența de dopuri albe de puroi în criptele amigdaliene și este determinată de streptococul β -hemolitic de grup A, pneumococ, stafilococ.

Rareori, angina mai poate fi produsă de *Candida albicans*.

3. ANGINELE PSEUDO-MEMBRANOASE sunt caracterizate clinic de amigdale acoperite complet de un depozit alb-gălbui net purulent sau alb – gălbui cenușiu (când rețeaua de fibrină este bine reprezentată).

Agentul etiologic cel mai frecvent este streptococul β -hemolitic de grup A, foarte rar, bacilul difteric.

Același aspect clinic apare în cazul suprainfecției bacteriene din mononucleoza infecțioasă și hemopatii maligne.

4. ANGINELE VEZICULOASE pot fi determinate de virusuri din familia Herpetoviridae sau enterovirusuri.

Angina herpetică este dată de virusul herpes simplex tip 1 și 2 și are debut brutal cu: febră, frisoane, curbatură, adenopatie cervicală. Erupția veziculoasă caracteristică este dispusă “în buchet”, mucoasa este eritematoasă. Aceste leziuni apar la nivelul faringelui, buzelor și, caracteristic, la nivelul palatului.

Leziunile au o evoluție de 7 – 15 zile, lasă eroziuni mici, superficiale, foarte dureroase, cu lizereu eritematos, acoperit cu exudat cenușiu – gălbui. Histo – patologic se caracterizează prin degenerescență hipertrofică a celulelor epiteliale.

Herpangina este dată de virusul Coxackie A₁₀ și apare în epidemii la copiii mici (sub 2 ani). Debutul este brusc, cu: cefalee, mialgii, coriză, vărsături urmat în 24 – 48 ore de apariția unor vezicule mici (diametru de 1 – 2 mm), cu un halou congestiv, pe pilierii anteriori, uvulă, amigdalele palatine, vâlul palatin și peretele posterior al faringelui care lasă exulcerații mici, cu contur policiclic, cu lizereu eritematos.

Herpesul Zoster faringian este o neuro – ganglio – radiculită produsă de virusul varicelo – zosterian pe traiectul nervilor V și IX. Se caracterizează prin dureri intense, nevralgii, cu paroxisme insuportabile, paretezii buco – faringiene penibile. Erupția este asemănătoare cu cea din herpes; este unilaterală, nedepășind linia mediană. Histopatologic se caracterizează prin prezența de celule multinucleate.

5. ANGINELE ULCEROASE

a. Angina din infecția VIH se caracterizează prin: incubatie de 3 – 5 săptămâni, iar clinic se manifestă cu febră, mialgie, artralgie, rash maculo – papulos nepruriginos. După încă o săptămână apare limfadenopatia. Examenul obiectiv evidențiază angină ulceroasă (hiperemie faringiană cu ulcerarea mucoasei).

b. Angina Duguet din febra tifoidă se caracterizează prin prezența unei ulcerării superficiale unilaterale pe marginea liberă a vâlului palatin, ovalară, simetrică, fugace (durata 3 – 7 zile), diametrul 10 mm, margini netede, fund grizonat.

c. Angina din febra aftoasă se caracterizează prin ulceratie cu fund alb-murdar la nivelul faringelui, foarte dureroasă și febră. Febra aftoasă este o zoonoză profesională

6. ANGINELE ULCERO – MEMBRANOASE

a. Angina Plaut – Vincent este produsă de o asociație fuzo – spirilară (bacili gram negativi fuziformi și spirili). Se caracterizează prin ulceratie unilaterală, acoperită cu false membrane purulente cu miros fetid. Apare mai frecvent la adulți și tineri și uneori evoluează spre formare de abces periamigdalian și mediastinită.

b. Angina din Antrax (Cărbune) este o zoonoză și o boală profesională. Apare după contactul cu animale bolnave sau produse contaminate. Evoluția este frecvent letală.

Clinic se manifestă prin ulceratii întinse și leziuni necrotice acoperite de membrane – pe o singură amigdală, edem foarte mare, ce cuprinde și peretele faringian (până la insuficiență respiratorie obstructivă), hipersalivație, halenă fetidă, stare generală foarte alterată, cu: febră peste

40⁰C în platou, adenopatie satelită foarte mare, unilaterală, edem supraiacent păstos, moale, indolor, tegumente supraiacente palide.

Examenul bacteriologic din pseudomembrane evidențiază bacili gram – pozitivi, cu capete tăiate drept. În culturi apar colonii mari, albe, vâtoase.

Tratamentul constă în administrarea de Penicilină G: 1,6 – 3,2 mil. UI/24 ore i.v. timp de 6 – 12 zile sau Eritromicină sau Tetraciclină (alternativ cu Eritromicină).

7. ANGINELE ULCERO-NECROTICE ȘI ULCERO-GANGRENOASE sunt forme severe de angină și se caracterizează clinic prin: semne generale de stare toxico – septică, iar local prin ulceratii adânci, neregulate, cu depozite cenușii sau false membrane cu perforații amigdaliene, sialoree, halenă fetidă, adenopatii loco – regionale foarte mari (“gât proconsular”).

a. Angina Henoch poate fi primară sau secundară (scarlatina gravă).

Agentul etiologic este streptococul β-hemolitic de grup A asociat cu anaerobi. Debutul este brusc, cu febră 40⁰C, stare toxico – septică, iar local: ulceratii profunde și neregulate pe amigdale și în jur, ce progresează rapid și se acoperă de depozite cenușii și false membrane sângerânde.

b. Angina gangrenoasă este determinată de floră anaerobă complexă: Clostridium, Bacteroides funduliformis, Bacilul Ramosus. În patogenia bolii intervin doi factori: agentul etiologic și mecanismele de apărare. Bacteriile implicate sunt germeni aerobi (streptococul β-hemolitic de grup A) asociați cu o multitudine de bacterii anaerobe (stafilococi anaerobi, fuzo-spirili, Bacteroides fragilis etc.). Acest tip de angină apare la bolnavii cu imunodepresie marcată prin nefropatii grave, la cașectici, agranulocitoză (boala Schultze), hemopatii maligne (leucemie acută), neoplasm amigdalial suprainfectat. Leziunile au caracter necrozant, cu pierderi importante de substanță ale structurilor faringiene.

Clinic se observă un placard necrotic ce acoperă amigdala și vâlul palatin, hiperemie intensă, cu periarterită și endoarterită obliterantă–necroză–hemoragii în zona ulcerată, cu menținerea desenului lumenului vascular (care este ridigizat de inflamația periarterială). La locul leziunii există resturi de țesut conjunctiv și fibre musculare elastice.

Angina gangrenoasă se manifestă prin febră 40⁰C, vărsături, diaree, colaps, puls filiform, stare de prostrație, semne funcționale faringiene (disfagie atroce, pareză de vâl cu voce nazonată, jetaj lichidian pe nas), halenă fetidă, salivatie murdară și fetidă, secreții muco – purulente și fragmente de țesuturi necrozate, adenopatii satelite, cu periadenită – “gât proconsular”

Examenul clinic local evidențiază evoluția leziunilor în două faze:

faza I – placarde cenușii – maronii pe amigdale, pilieri și vâl palatin, care se elimină

faza II – ulceratie neregulată cu fund cenușiu – murdar, sângerând. Mucoasa din jur este congestionată, punctată cu zone hemoragice și flictene (cu conținut roșietic); ele au tendința la confluare și extensie.

Evoluția este fatală (frecvent), decesul survine în caz de septicemie prin colaps terminal și prin erodarea vaselor mari cu hemoragie fudroaiantă.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg, în doze masive și reanimare și terapie intensivă.

c. **Angina morvoasă** se caracterizează prin debut brusc, febră mare, dureri musculare și articulare intense, obstrucție nazală, scurgeri pio – sanguinolente murdare din nas, adenopatii satelite cervicale. Examenul clinic al faringelui evidențiază pustule necrozante și ulcerații perforante ale vălului palatin. Diagnosticul este susținut și de IDR cu maleină pozitiv.

8. ANGINELE FLEGMONOASE

a. **Flegmonul amigdalian și periamigdalian** apare mai frecvent la vârsta de 9-11 ani, este frecvent unilateral. Amigdala inflamată bombează în cavitatea bucală, este împinsă pe linia mediană, antrenând și lueta, examenul local arată asimetria istmului faringian. Se manifestă prin sindrom infecțios foarte marcat, instalat brutal, cu: febră 40°C, dureri vii la deglutiție, masticăție imposibilă, adenopatie satelită, voce nazonată și stinsă, dificultăți respiratorii, prin propagarea edemului la laringe (edem glotic) –insuficiență respiratorie obstructivă- asfixie – trismus, hipersalivație.

b. **Angina Ludwig** (flegmonul difuz al planșeului bucal) este produsă de streptococul β-hemolitic de grup A, apare mai frecvent la imunodeprimați. Anatomopatologic se caracterizează prin supurație difuză a tuturor structurilor faringelui. Boala este foarte gravă. Frecvent se asociază cu anaerobi: bacteroides fragilis, bacil ramosus, léptothrix.

Clinic se caracterizează prin debut brusc, cu stare generală alterată, febră, înaltă în platou, paloare, stare toxică, tahicardie, puls filiform, polipnee, delir.

Se manifestă prin flegmon dur, difuz, nefluctuent, cu aspect de celulită flegmonoasă, care invadează spațiile: perilaringian, supraclavicular, carotidian, ceea ce determină asfixie. La incizia flegmonului se drenează o secreție putridă și fetidă. Se poate complica cu: condrita cartilajului laringian, disecarea planurilor musculare, tromboze mari ale vaselor cervicale, difuziune în mediastin și plămân, septico-pioemie letală.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg, parenteral în doze mari.

9. **ADENOIDITA (ANGINA RETRONAZALĂ)** reprezintă afectarea țesutului limfoid nasofaringian, care poate fi sau nu asociat faringoamigdalitei. Se caracterizează prin hipertrofierea acestui țesut limfoid ceea ce perturbă pasajul aerului prin nas, obstruează trompele lui Eustachio și blochează clearance-ul mucoasei nazale.

Clinic se manifestă prin respirație orală și rinoree persistentă. Respirația orală poate fi prezentă numai în timpul somnului, când copilul doarme pe spate și poate fi însoțită de sforăit. Când hipertrofia este importantă, respirația orală se menține și ziua și mucoasa orală și buzele sunt uscate. Alte semne clinice care pot apare sunt: vocea nazonată, tuse nocturnă, modificări anatomice (facies adenoid): palat îngust și adânc, mandibulă elongată, otită medie cronică, scăderea auzului prin blocarea trompelor lui Eustachio.

Deoarece copiii mici nu pot respira pe gură în timpul somnului apar tulburări de respirație: tiraj intercostal, bătaile aripilor nasului, uneori chiar insuficiență respiratorie cu hipoxie, hipercapnie și acidoză în timpul somnului. Dacă tulburările respiratorii sunt cronice pot determina hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.

Rareori se poate complica cu abces adenoidian care determină un sindrom febril prelungit.

Diagnosticul se pune prin examen ORL care evidențiază hipertrofierea vegetațiilor și gradul de obstrucție a căilor aeriene.

Tratamentul constă în adenoidectomie care este indicată în cazul apariției simptomelor: voce nazonată, respirație orală, episoade repetate de otită medie sau rinofaringită, scăderea auzului, facies adenoidian.

COMPLICAȚII

a) Complicații precoce:

- complicațiile septice, prin invazie în sfera ORL: limfadenita supurată, angina Ludwig (flegmonul planșeului bucal);
- tromboflebitele regionale;
- nefrite supurate de focar;
- septicemii: Boala Lemiérre (septicemia post anginoasă) este determinată de **Fusobacterium necrophorum** (anaerob), apare la adolescenți și adulții tineri, caracterizată prin tromboflebita septică a venei jugulare, metastaze septice diseminate (plămân etc.).

b) Complicații tardive:

sindroame post-anginoase cu streptococ β -hemolitic de grupa A (reumatism articular acut, coree minor, glomerulonefrită difuză acută, eritem nodos).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator cuprinde:

- **hemograma**, care este caracteristică în mononucleoza infecțioasă hemopatii maligne. Poate fi utilă pentru diferentierea etiologiei virale de cea bacteriană (în infecțiile virale, numărul de leucocite este scăzut cu limfocitoză, în infecțiile bacteriene numărul de leucocite este crescut și predomină neutrofilele);

- **examenul bacteriologic** constă în evidențierea agentului etiologic în exudatul faringian: cultivare și izolare pe medii de cultură, respectiv culturi celulare; evidențierea antigenului prin teste rapide cu anticorpi marcați (pentru evidențierea streptococului β hemolitic grup A are specificitate de 90% și sensibilitate de 95%, spre deosebire de cultură, care are specificitate și sensibilitate de 50%- 60%).

- **teste serologice:** ASLO (mai mare decât 250 UI/ml) pentru streptococul β hemolitic grup A, teste serologice pe seruri perechi, pentru virusuri (RFC, HAI, RIA, ELISA etc.).

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde de forma bolii, este în general favorabil, cu excepția anginelor ulceronecrotice, gangrenoase și flegmonoase.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic trebuie adaptat etiologiei și formei clinice de boală. Angina streptococică se tratează cu **Penicilină G** sau **V** (50.000U/Kgcorp/zi) apoi, **Moldamin** (1,2 mil.U i.m. la adult și 0,6 mil. U i.m. la copil) sau **Eritromicină** sau cefalosporine de generația I (**Cefalexina**). Sunt contraindicate: Tetraciclina, Ampicilina, Sulfamidele, Streptomicina.

Angina stafilococică se tratează cu **Eritromicină**.

În anginele fusospirilare este indicată **Penicilina G** asociată, eventual, cu **Metronidazolul**, timp de 6 zile.

Anginele din hemopatiile maligne vor fi tratate cu **Eritromicină** sau **cefalosporine** sau **Rifampicină**. Nu se vor utiliza: Cloramfenicolul, sulfamidele, Cotrimoxazolul.

În infecțiile cu *Bacteroides melaninogenicus* sunt indicate: **Ticarcilina**, **Clindamicina**, **Cloramfenicolul**, **Augumentinul** sau **Tienamul**.

Faringita determinată de *Arcanobacter* nu răspunde la tratamentul cu Penicilina V, dar răspunde la tratament cu **Moldamin** sau **Eritromicină**.

Infecția cu virusul gripal A poate fi tratată, la debut, cu **Amantadină**.

Faringita herpetică la imunodeprimați trebuie tratată cu **Acyclovir** pe cale generală.

Candidoza faringiană poate fi tratată cu **Stamicină**, **Diflucan**.

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

Tratament local: aplicații cu soluții dezinfectante, cicatrizante (glicerină, violet de gețiană, gargară cu ceai de mușețel, apă bicarbonată etc.). Nu se face tratament local cu: substanțe antiseptice iritante, Penicilina G sau sulfamide (sunt alergizante), badijonări cu petrol sau albastru de metilen.

Tratamentul simptomatic se face cu antitermice, antialgice.

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale este indicat în formele severe de angină.

PROFILAXIE

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală și colectivă, educarea populației.

Amigdalectomia este indicată la copiii cu episoade repetate de angină.

În cazul sindroamelor post streptococice se face profilaxie secundară cu Penicilina V sau Moldamin.

Profilaxia specifică se face prin imunizare activă antidifterică, antigripală, sau prin administrare de Amantadină în epidemiile de gripă A.

La imunodeprimați se face profilaxia anginelor herpetice cu Acyclovir.

5.2. DIFTERIA

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Difteria este o boală acută infecțioasă și contagioasă produsă de **Corynebacterium diphtheriae**, bacterie care se multiplică la poarta de intrare și provoacă fenomene locale, regionale și generale caracteristice, datorate unei exotoxine foarte puternice pe care bacilul difteric o secretă.

Difteria, cunoscută din cele mai vechi timpuri ca o boală mult temută, producea epidemii de angine și crup, cu o mortalitate foarte mare, mergând până la 50%. Apariția serului antidifteric, ca tratament specific, a redus mortalitatea la 1 – 10%.

Introducerea imunizării active antidifterice cu anatoxină difterică a determinat un declin considerabil al morbidității prin difterie. În țările care au aplicat vaccinarea antidifterică, difteria

este foarte rară. Ea apare numai la persoanele nevaccinate, sau în cazuri deosebite, în care, organismul produce anticorpi în titruri protectoare.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al difteriei este **Corynebacterium diphtheriae**, un **bacil gram pozitiv**, de 2–4 micrometri lungime, cu capete îngroșate ca o măciucă sau ca un pișcot. La capete se află **granulații metacromatice Babeș – Ernst**. Bacilii difterici se dispun în formă de litere chinezești, sunt imobili, nu au capsule și nu fac spori.

Pentru cultivarea bacilului difteric se pot utiliza următoarele **medii de cultură**: mediul Löffler (ser coagulat de bou), mediul Tietz (sânge, telurit de potasiu, cisteină), O.C.S.T. (ou, cisteină, ser, telurit).

După caracterele de cultură și biochimice s-au descris 3 tipuri de bacili difterici: **gravis, intermedius și mitis**. Toate aceste 3 tipuri pot provoca epidemii, cele mai grave fiind atribuite tipului **gravis**.

Bacilii difterici sunt sensibili la Eritromicină, Clindamicină, Penicilină, Tetraciclină, Cloramfenicol.

Ei produc o exotoxină solubilă, filtrabilă, care produce leziunile de **degenerescență** din miocard, ficat, rinichi și sistem nervos determinând simptomele caracteristice difteriei. Toxina produsă de cele 3 tipuri pare a fi identică. Majoritatea tulpinilor de bacil difteric **gravis** și **intermedius**, sunt toxigene. Exotoxina difterică este foarte toxică pentru om. Atât tulpinile toxigene cât și cele netoxigene pot produce boala, dar numai cele toxigene produc miocardită și nevrită.

Toxina este distrusă de căldură (la 40⁰C), timp de 1 lună. Sub acțiunea formolului, toxina difterică pierde puterea toxică, păstrează calitățile antigenice, rezultând anatoxina difterică.

EPIDEMIOLOGIE

Difteria este răspândită în întreaga lume. În regiunile temperate domină angina și crupul difteric, incidența fiind maximă în perioada toamnă- iarnă. În zonele tropicale și subtropicale infecția cu bacili difterici este mai frecventă la nivelul tegumentului, caz în care contagiozitatea este mai mare. Difteria apare sporadic, **endemic** și **epidemic** și este mai ales o boală a copilăriei.

În ultimul timp au apărut cazuri de difterie mai mult în grupele de vârstă mari, mai ales la cei care nu au fost vaccinați.

Sursa de infecție este numai omul: bolnavii și purtătorii de bacili difterici (nazofaringieni și tegumentari). Proporția de purtători în populație este în medie de peste 1%; rolul epidemiologic al purtătorilor este mai mare decât al bolnavilor.

Transmiterea se face în general prin contact direct, aerogen, dar este posibilă și transmiterea prin obiecte proaspăt contaminate cu secreții infectante.

Perioada de contagiozitate depinde de durata stării de purtător. Există purtători convalescenți și purtători cronici.

Copiii născuți din mame imune posedă o imunitate pasivă timp de 4 – 6 luni. **Imunitatea** după boală nu se obține în mod constant și de aceea, pentru obținerea imunității durabile, la aceștia se aplică imunizarea activă.

Starea de imunitate depinde de prezența și de titrul anticorpilor difterici antitoxici din sânge – titrul minim protector fiind de 0,03 UAI/ml de ser.

Aprecierea **receptivității** sau imunității față de difterie se face prin **testul Schick**, prin injectare intradermică a 0,1 ml toxină difterică purificată. Când bolnavul posedă 0,03 UAI de antitoxină difterică în sânge, testul Schick este negativ, ceea ce denotă o lipsă de receptivitate față de difterie. Când testul este pozitiv, bolnavul este receptiv la difterie. Testul Schick este un test valoros de apreciere în masă, a receptivității față de difterie.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Bacili difterici se multiplică la poarta de intrare – mucoase (nas, faringe, conjunctive), plăgi tegumentare etc. Ei **nu au putere invazivă**. Prin dezvoltare la poarta de intrare, bacili difterici elaborează exotoxina difterică, care difuzează în organism pe cale sanghină, determinând întreaga simptomatologie clinică a difteriei. Ea conține o componentă letală și o componentă de răspândire în care se cuprinde o **hialuronidază**, un **factor necrotic** și un **factor hemolitic**. Există tulpini de bacil difteric putred toxigene, slab toxigene sau netoxigene. Tulpinile netoxigene pot deveni toxigene prin acțiunea fagilor specifici – fenomen de inducere a toxigenezei în prezența fierului în mediu.

Toxina difterică produce local, un proces de inflamație a mucoasei, cu necroza epiteliului și o alterare a pereților vasculari, rezultând un edem intens și apariția unui exudat fibrinos, care se constituie sub forma unor false membrane, consistente și aderente. Procesul local are o mare tendință extensivă, putând cuprinde amigdalele, pilierii anteriori și posteriori, lueta, vâlul palatului, faringele și chiar întreg arborele traheobronșic care se tapetează cu o falsă membrană ca un mulaj al căilor respiratorii. Falsele membrane, de culoare alb-cenușie sau brune-hemoragice, sunt constituite dintr-un **strat superficial** de celule necrozate, un **strat mijlociu** cu o rețea bogată și compactă de fibrină, care dă consistența falsei membrane și un **strat profund**, prin care falsa membrană aderă de mucoasă.

Exotoxina, elaborată de bacili difterici, pătrunde în circulația generală. Resorbția de toxină se produce mai intens în zone foarte vascularizate, cum sunt amigdalele, rezultând în aceste situații toxemie mai puternică, manifestată prin febră, paloare, oboseală și prostrație. Toxina difterică are o mare afinitate pentru miocard, rinichi și țesutul nervos producând în aceste țesuturi fenomene de degenerescență; toxina se fixează pe aceste țesuturi extrem de rapid, producând complexe ireversibile, care nu mai pot fi neutralizate de antitoxina difterică.

La nivel celular toxina **interferă sinteza proteinelor** prin blocarea factorului de elongație (enzimă ce se leagă specific de ribozomi și are un rol în sinteza proteică). Celula nu mai poate sintetiza proteine și moare. O moleculă de toxină poate omorî o celulă.

Difteria malignă se caracterizează prin edem cu permeabilizare externă a peretelui vascular cu hemoragii multiple și stare toxică gravă. Evoluția este de obicei letală chiar cu tratament corect.

În patogenia difteriei maligne, se pare că intervin mai mulți factori: tulpini foarte toxigene, care secretă exotoxină în ritm rapid, lipsa de apărare locală, asociații bacteriene (streptococi, stafilococi, anaerobi), localizare în funcție de vârstă, alte boli coexistente.

Difteria se caracterizează prin leziuni degenerative și toxice în mai multe organe. În miocard se constată edem, infiltrație celulară, leziuni de degenerescență hialină și grăsoasă a fibrelor miocardice și a sistemului de conducere. În sistemul nervos sunt modificări degenrerative, în neuroni și în fibrele nervoase, rezultând nevrite toxice periferice, cu dezintegrarea tecii de mielină și transformări grăsoase. În rinichi apar leziuni predominant tubulare, de nefroză și în glomeruli. În ficat și glandele suprarenale apar leziuni de degenerescență.

TABLOUL CLINIC

Incubația 2 până la 6 zile.

Difteria poate avea variate localizări: amigdalo-faringiană (**angina difterică**), laringiană (**crupul difteric**), nazală (rinita difterică), conjunctivală, anogenitală, cutanată.

Angina difterică reprezintă localizarea cea mai frecventă a infecției difterice.

Debutul este insidios, cu febră moderată, însoțită de oboseală marcată, vărsături, greață, anorexie, dureri la deglutiție. La examenul cavității bucale se remarcă o roșeață a amigdalelor cu formarea unui exudat opalin care se transformă rapid în false membrane.

Perioada de stare începe odată cu apariția falselor membrane. Amigdalele sunt hipertrofiate și hiperemiate. **Falsele membrane** acoperă amigdalele; se întind rapid, cuprinzând pilierii anteriori și posteriori, lueta, peretele posterior al faringelui și urcă și pe vâlul palatului spre palatul dur. Falsele membrane sunt de culoare sâfâie, alb-gălbuie, de consistență importantă ca de "șorici", aderente de structurile din profunzime. Ele nu se pot detașa, iar detașate cu forța, lasă zone ulcerate sângerânde, unde se reface rapid altă falsă membrană. Datorită consistenței ei, falsa membrană nu se dezagregă în apă. Falsele membrane se însoțesc de un edem intens faringian, care se poate extinde și exterioriza în regiunea submaxilară și cervicală și ajunge la torace.

Ganglionii limfatici regionali se măresc considerabil, sunt sensibili la presiune. În formele hipertoxice de difterie adenita se însoțește de periadenită, realizând aspectul de "gât proconsular".

Semne generale de **toxemie** sunt prezente în angina difterică. Febra este foarte mică, în general, în jur de 38⁰C. Ceea ce predomină este astenia marcată, imposibilitatea de a se ridica din pat; faciesul este palid, ochii sunt încercânați, buzele livide. Pot apare și vărsături alături de o greață persistentă. Pulsul este slab bătut, tahicardic, însoțit de hipotensiune arterială, deseori apare și oligurie, albuminurie, cilindrurie. Evoluția ulterioară a difteriei este variabilă. Netratată corespunzător sau tratată foarte târziu, difteria poate duce frecvent (40 – 60%) la un sfârșit letal. Tratată în a 2-a săptămână de boală, difteria produce complicații redutabile.

În cazurile tratate în timp util, febra scade în 24 de ore, falsele membrane nu se mai extind, se resorb treptat și dispar după 3 – 4 zile.

Forme clinice

Forme rudimentare și atipice, care apar mai ales la vaccinați, au aspectul de angină eritematoasă sau pultacee. Evoluția este mai ușoară, dar posibilitatea de apariție a complicațiilor este aceeași ca în difteria comună. Diagnosticul este posibil numai prin examen bacteriologic.

Angina difterică malignă se recunoaște prin prezența unor semne locale și generale intense. În această formă clinică, debutul este mai brusc, iar starea generală se alterează rapid. Falsele membrane se extind rapid și sunt de aspect brun, datorită hemoragiilor locale. Bolnavul exaltă un

miros fetid. Edemul periganglionar este imens. Pot apare hemoragii multiple, cutanate și mucoase, ficatul este mărit în volum; este prezentă o oligurie pronunțată cu albuminurie. Decesul se produce în câteva zile în insuficiență cardiocirculatorie gravă.

Difteria laringiană (crupul difteric) reprezintă localizarea la nivelul laringelui a bacilului difteric, cu producerea consecutivă a falselor membrane,

Localizarea laringiană a difteriei poate fi primitivă, atunci când infecția difterică se localizează de la început și independent la nivelul laringelui sau secundară, când infecția laringiană urmează anginei difterice sau rinitei difterice.

Crupul difteric apare mai ales la copiii mici între 1 – 4 ani.

Clinic, tabloul este de laringită obstructivă acută, la care se adaugă semnele toxemiei difterice.

Boala debutează necaracteristic cu febră moderată, paloare, neliniște, răgușeală și tuse. În perioada de stare, evoluția se produce în trei etape:

Etapa disfonică este caracterizată prin tuse, la început o tuse banală, apoi supărătoare cu o tonalitate deosebită, cu aspect lătrător, apoi o tuse surdă. Vocea la început răgușită devine rapid voalată, apoi ștearsă și în curând se ajunge la afonie.

Etapa dispneică este caracterizată prin dificultăți în respirație, se manifestă prin dispnee care obligă bolnavul la eforturi respiratorii de cornaj (respirație zgomotoasă prelungită), tiraj suprasternal, supra și subclavicular, intercostal, epigastric, în inspirație, datorită diferenței de presiune între pulmon și presiunea atmosferică și caracterizat prin deprimarea foselor respective în timpul inspirului.

Etapa asfxică este caracterizată prin accese de sufocație, cu agitație marcată, groază, paloare marcată, buze și extremități cianotice. Bolnavul păstrează poziția ortostatică. În final se ajunge la asfixie însoțită de somnolență, față lividă, extremități reci, cianotice, puls neregulat. Netratat, bolnavul poate face convulsii sau intra în comă și sfârșește letal.

Forma comună netratată, duce la exitus. Tratată la timp cu întreg arsenalul terapeutic, crupul difteric se poate vindeca, dar pericolul complicațiilor tardive rămâne o problemă.

În formele grave, se produce extensia falselor membrane în jos, în arborele bronșic, ceea ce agravează situația și evoluția este mai gravă.

Uneori este necesară extragerea falselor membrane prin bronhoscopie.

Difteria nazală este localizarea la nivelul mucoasei nazale a infecției difterice. Ea poate fi primară sau secundară unei angine difterice. Clinic se remarcă o rinită, adesea unilaterală, cu un exudat seros sau serosanghinolent, care duce la formarea de cruste hemoragice și apoi de false membrane. Scurgerea serosanghinolentă duce la erodarea narinei și a tegumentului învecinat.

Resorbția de toxină nu este atât de mare în această formă de difterie și de aceea semnele generale de toxemie nu sunt marcate.

Netratată, difteria nazală evoluează îndelungat și poate duce la complicații și mai ales poate constitui o sursă de infecție pentru cei din jur.

Difteria conjunctivală este caracterizată de un edem intens conjunctival și palpabral cu roșeață și formarea de false membrane.

Difteria otică este rară, ea afectează canalul auditiv extern și este însoțită de exudat purulent.

Difteria anală și vulvovaginală prezintă leziuni ulcerative și cu formare de false membrane la nivelul regiunii perineale.

Difteria cutanată poate apare pe locul unor leziuni cutanate minime: escoriații, plăgi, eczeme, etc.

Merită a fi remarcat că difteria este una din bolile infecțioase în care aplicarea susținută și corectă a măsurilor profilactice duce la scăderea progresivă până la dispariția acestei boli. Cu toată eficacitatea ei, vaccinarea antidifterică nu duce la dispariția agentului patogen și nu suprimă total posibilitățile de îmbolnăvire. La vaccinați însă, atât morbiditatea cât și mortalitatea sunt mult mai reduse, aproximativ de 10 ori față de nevaccinați.

Tabloul clinic la vaccinați, este, de asemenea, foarte polimorf, de la forma comună a difteriei până la forma atipică, frustă care creiază dificultăți de diagnostic și uneori trec neobservate, ceea ce duce la o recunoaștere tardivă a bolii. Cea mai mare parte a acestor bolnavi ajung să se interneze în spital după a cincea zi de boală. Majoritatea difteriilor actuale sunt forme ușoare, cu false membrane limitate sau depozite pultacee ce se elimină repede. Mai pot exista însă și acum în epoca eradicării difteriei, cazuri grave, mai ales din mediul rural cu semne toxice accentuate și evoluție severă.

COMPLICAȚII

Complicațiile difteriei sunt produse de toxina difterică și rareori prin suprainfecții bacteriene.

Complicațiile toxice survin mai frecvent după angina difterică și crupul difteric, dar ele nu sunt excluse nici după celelalte localizări..

Complicațiile toxice cele mai importante și mai frecvente sunt: cardiovasculare, nervoase și renale.

Complicația cardiovasculară este cea mai gravă și se manifestă sub formă de miocardită precoce sau tardivă. **Miocardita precoce** apare în primele 10 zile de boală și se manifestă prin tahicardie, tulburări de ritm și insuficiența circulatorie gravă cu moarte fulgerătoare.

Miocardita tardivă apare în a 2 – 3-a săptămână de boală, când leziunile locale sunt vindecate și se manifestă prin paliditate accentuată, hipotensiune arterială, puls slab și filiform la care se adaugă semne de suferință cardiacă cu zgomote asurzite, neregulate. Bolnavul este dispneic, are dureri epigastrice, vărsături, hepatomegalie și decesul poate surveni brusc. Dacă bolnavul este tratat corect și supraviețuiește recuperarea este, de regulă, completă.

Complicațiile sistemului nervos sunt mai frecvente și afectează de obicei nervii cranieni sau nervii periferici. Ele sunt consecința lezării toxice a fibrelor motorii sau sensitive ale nervilor, care suferă un proces de demielinizare. Aceste complicații pot fi precoce (în primele 7 zile ale bolii) sau tardive, care apar după vindecarea falselor membrane deci în a 2 – 5-a săptămână de boală.

Complicațiile nervoase ale difteriei au, de obicei, o evoluție capricioasă cu localizări care pot apare succesiv, la întâmplare. Ca întindere, leziunile neurologice pot fi localizate, de obicei paralizii de nervi cranieni, sau **generalizate (polinevrite)**, când interesează o serie întreagă de grupe musculare. De obicei aceste complicații nervoase au prognostic favorabil, regresează lent, fără sechele.

Paralizia vălului palatului este cea mai frecventă complicație neurologică. Ea apare în a 14-a – 21-a zi și se manifestă prin tulburări funcționale (voce nazonată, refluarea lichidelor pe nas, hipoacuzie, sforăit în somn, imposibilitatea de fluierat sau suflat) și modificări locale ale vălului palatului – cu inerția vălului care atârână ca o perdea. Această complicație este datorită lezării nervilor glosofaringian și pneumogastric. Paralizia vălului palatin regresează și se vindecă, de obicei în 2 – 4 săptămâni.

În ordinea descrescândă a frecvenței și importanței complicațiilor neurologice urmează **paraliziile oculare**, adică de oculomotor comun și extern și a mușchiului ciliar. Paralizia mușchiului ciliar realizează paralizia acomodatiei, cu imposibilitatea vederii de aproape, ambliopie, micropsie (vede lucrurile mai mici), cu păstrarea reflexului fotomotor. Paralizia oculomotorului este mai rară și se manifestă prin ptoză palpebrală și strabism.

Paraliziile membrelor, constituie de fapt, polinevrita și se manifestă prin paralizii ale mușchilor inervați de nervii afectați (paralizie de sciatic popliteu extern, cubital etc.), ROT abolite, parestezii, dureri. Atât instalarea cât și regresarea se face lent. Viteza de conducere a impulsului nervos scade la nivelul nervilor periferici (înaintea apariției semnelor propriu-zise de paralizii ale nervilor periferici).

Alte paralizii post difterice mai rar întâlnite sunt: paralizia musculaturii faringiene, laringiene, a diafragmului, paralizie facială etc.

Alte complicații toxice **sunt: afectarea renală care este frecventă, mai ales în difteria malignă; predomină leziunile toxice la nivelul tubilor renali. Glanda suprarenală poate prezenta leziuni degenerative de tip hemoragic.**

Alte complicații prin suprainfecție care pot apare în difterie sunt: stomatite, otite medii, bronhopneumonii, pneumonii etc.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Datele epidemiologice utile sunt: contactul cu un bolnav sau purtător, antecedentele vaccinale, rezultatul IDR Schick.

Datele clinice sunt cele descrise la capitolul tablou clinic.

Datele de laborator sunt indispensabile, deoarece datele clinice singure nu pot stabili cu certitudine diagnosticul de difterie.

Leucograma arată leucocitoza, cu intensă deviere spre stânga;

Examenul bacteriologic este cel care stabilește diagnosticul etiologic și el trebuie făcut în mod obligatoriu în orice angină suspectă de difterie. Diagnosticul bacteriologic al difteriei implică un maximum de urgență în folosirea metodelor de laborator celor mai adecvate. Recoltările de produse patologice se fac din faringe, nas și din orice altă secreție patologică suspectă, de pe mucoase, plăgi, etc.

Din exudatele patologice se vor recolta obligatoriu mai multe tampoane din care se va face:

- cu tamponul 1 se fac froiuri care se vor colora cu colorația Gram sau cu albastru de metilen pentru evidențierea corpusculilor metacromatici;

- cu tamponul 2 se va face cultura pe mediul OCST care va fi incubat 12 – 24 ore la 37⁰C;

- cu tamponul 3 se vor face însămânțări direct pe mediile solide de elecție, selective și diferențiale: Löffler, Clauberg, Gundel-Tietz. Aceste însămânțări au scopul de a scurta durata diagnosticului, în cazul când infecția este abundentă și nu mai necesită o îmbogățire pe OCST.

Deoarece diagnosticul bacteriologic uneori durează câteva zile, în practică, medicul trebuie să decidă conduita terapeutică după criteriile clinice și frotiu. În cazuri puțin dubioase, mai ales la adulți, cu stare generală bună se așteaptă rezultatul culturii a 2-a zi. În orice caz, imediat ce primește un bolnav suspect de difterie, medicul este obligat în afara examenului clinic, să facă frotiu, culturi și IDR Schick.

Testarea toxigenității tulpinii se face prin inoculare la animale de laborator.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face separat pentru angina difterică și crupul difteric.

În angina difterică se face diagnosticul diferențial cu orice angină albă, pseudomembranoasă sau ulceronecrotică: angine pultacee (foliculară sau criptică bacteriană sau micotică), angine pseudomembranoase determinate de alți germeni decât difteric (streptococ, stafilococ, pneumococ), la care falsă membrană se detașează ușor, angina pseudomembranoasă din mononucleoza infecțioasă (formula leucocitară, splenomegalia, reacția Hăngănuțiu-Davidsohn – RPBD, anticorpi EBNA tip Ig M), angina Plaut-Vincent (unilaterală, în frotiu asociația fuso-spirilară), aspectul după amigdalectomie, angina ulceroasă Duguet din febra tifoidă, angina ulceroasă din luesul amigdalian, primar sau secundar (plăci mucoase, febră, rozeola sifilitică, RBW), angina ulceronecrotică Henoch din scarlatina severă, angina ulceronecrotică din boli de sânge: leucemii acute, agranulocitoză (leucograma, mielograma), aspectul din neoplasmul amigdalian, angina gangrenoasă (depozite murdare, necroze întinse, sfacele).

În laringita difterică diagnosticul diferențial se face cu: laringita obstructivă virală (date epidemiologice, aspectul cavității bucale – crupul viral), stridorul congenital din hipertrofia de timus și din tumori mediastinale (Rx. toracic), edemul glotei de etiologie alergică (boala serului, edem inflamator de vecinătate), corp străin intralaringian (anamneză, afebrilitate, debut brusc), abces retro-faringian (examen ORL), adenopatie traheobronșică (Rx. pulmonar).

PROGNOSTIC

Înainte de seroterapie, difteria determina o mortalitate de 30 – 50%. Prognosticul actual depinde de forma clinică, de tipul de bacili difterici, de localizare și mai ales de precocitatea aplicării tratamentului (mortalitate 5 – 10%).

Orice formă de difterie are prognostic rezervat până la vindecare.

Prognostic sever au formele cu membrane difterice extensive, crupul difteric (risc crescut de moarte subită), miocardita, paralizia nervului frenic.

Trombocitopenia și miocardita cu bloc atrioventricular complet au prognostic foarte

Tratamentul medicamentos specific grav.

TRATAMENT

Tratamentul difteriei se face numai în spital fiind boală din grupa A, de internare și declarare obligatorie. Observația medicală se prelungește 30 zile, iar în cazurile severe până la 50 zile.

Repausul absolut la pat va fi de circa 30 zile.

Dieta trebuie să fie hrănitore, lichidă sau semilichidă, care să poată fi ingerată fără tulburări și care să asigure hidratare și necesitățile energetice.

Tratamentul specific cuprinde administrarea **serului antidifteric** 1000 – 4000 U/Kg în funcție de gravitatea clinică și precocitatea aplicării terapiei, după principiile cunoscute. Serul antidifteric se administrează cu scopul de a neutraliza toxina circulantă. Acesta nu are acțiune pe toxina fixată deja pe celulele sensibile.

Asocierea concomitentă de **anatoxină difterică** este utilă. Administrarea acesteia începe după 7 zile de la aplicarea serului cu doze crescând urmărind o imunizare activă puternică.

Tratamentul antimicrobian se aplică pentru sterilizarea organismului de bacilul difteric. Antibioticul cel mai adecvat este **Eritromicina propionil** 40 mg/ kg/ zi, sau **Penicilina G** 300.000 u la copii sub 10 kg și 600.000 u la cei peste 10 kg, timp de 7 – 10 zile.

Tratamentul patogenic cuprinde administrarea de corticoizi, dar numai în formele grave cu stare de șoc. Corticoterapia este indispensabilă în crupul difteric.

Tratamentul de susținere se face prin administrarea de soluții glucozate i.v., aspirarea de secreții, etc.

Pentru crup se dau și sedative și la nevoie, oxigen.

În caz de insuficiență cardiacă se administrează tonice cardiace.

Pentru susținerea stării generale se vor administra vitamina C, vitamine din grupul B

PROFILAXIE

Imunizarea organizată a întregii populații infantile cu anatoxină difterică cuprinsă în trivaccinul DITEPER asigură **profilaxia specifică** populației. Vaccinarea se face la 3 – 9 luni, apoi după 6 luni și mai multe revaccinări la intervale de 3 – 4 ani conform calendarului de vaccinare aprobat de Ministerul Sănătății.

Bolnavii și suspecții de difterie se internează obligatoriu în spitalul de boli infecțioase.

Contactii sunt supravegheați 7 zile și cercetați bacteriologic și prin reacția Schick. Dacă se izolează bacilul difteric de la contacti se instituie tratament. Contactii asimptomatici imunizați vor primi o doză de anatoxina difterică (DT). La contactii asimptomatici cu antecedente vaccinale necunoscute se administrează Eritromicină 40 mg/Kg/zi, 7 zile sau o doză de Moldamin (600.000, respectiv 1.200.000 unități i.m.). Contactii care nu pot fi urmăriți vor primi o doză de Moldamin și vor fi vaccinați. Dacă unul din contacti prezintă simptome sugestive pentru difterie, se începe tratamentul.

5.3. STOMATITE

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Stomatitele sunt inflamații ale cavității bucale, ce cuprind mucoasa jugală, gingivală și vâlul palatin.

ETIOLOGIE

Infecțiile cavității bucale sunt determinate de germenii care fac parte din flora bacteriană normală orală, care este de polimicrobiană.

Studii cantitative indică faptul că **anaerobii** constituie cea mai importantă parte a florei orale rezidențiale.

Suprafața dinților, crevasa gingivală și saliva (pH-ul acesteia) tind să favorizeze colonizarea cu germeni specifici.

În crevasa gingivală a adulților sănătoși, de exemplu, numărul total al microorganismelor este de circa 27×10^{11} microorganisme/gram.

Flora predominantă este alcătuită din: streptococcus, peptostreptococcus, veilonella, lactobacillus, corynebacterium, actinomyces. Acestea reprezintă peste 80% din total.

Bacteriile izolate frecvent din cavitatea bucală sunt:

a. Aerobi: coci gram pozitivi (streptococcus mutans, salivarius, sangvis, stafilococcus), bacili gram pozitivi (lactobacillus, corynebacterium), coci gram negativi (bramhamella), bacili gram negativi (enterobacteriacee: E.coli, Klebsiella, proteus).

b. Anaerobi: coci gram pozitivi (peptostreptococcus), bacili gram pozitivi (actynomices, eubacterium, leptotrichia), coci gram negativi (veilonella), bacili gram negativi (fusobacterium, bacteroides, campylobacter).

c. Spirochete – treponeme.

Există o anumită predilecție a localizării germenilor la un anumit nivel. De exemplu:

a. Suprafața dentară: streptococcus mutans, sangvis și mitis, actynomices viscosus.

b. Limba și mucoasa bucală: streptococcus salivarius, specii de veilonella.

c. Crevasa gingivală: fusobacterium, bacteroides.

Factorii care par să guverneze aceste localizări includ:

- aderența selectivă caracteristică anumitor bacterii pentru diferite tipuri de celule;
- condițiile locale de mediu: pH, pO₂, potențial electric;
- coagregarea interbacteriană și inhibiția microbiană.

Pe de altă parte, compoziția florei orale poate fi influențată de factori ca: vârsta, dieta, erupția dentară definitivă, tratamente antibacteriene, graviditatea, factori genetici și igiena bucală.

În parodonțiul sănătos microflora este rară și constă în special din germeni G+, ca streptococul sangvis și specii de actynomices.

Placa dentară supragingivală este compusă din microorganisme cu abilitate crescută de a adera la suprafața dinților și cu activitate zaharolitică – în special coci G+ și bacili G+.

Placa subgingivală este compusă în special din bacili G- anaerobi și forme mobile (incluzând spirochetele).

Aceste aspecte explică de ce în gingivite flora predominantă este subgingivală și constă din bacili G- anaerobi (cel mai frecvent, bacteroides intermedius).

TABLOU CLINIC

Gingivita reprezintă inflamația acută sau cronică a gingiei, inițiată de iritația locală și invazia microbiană.

1. în **gingivitele simple** examenul obiectiv evidențiază tumefacție eritematoasă, îngroșarea marginii libere a gingiei. Precoce, apare tendința de sângerare a gingiei în timpul mesei sau al periajului dentar. De obicei nu există durere, dar poate fi notat un ușor fetor oris;

2. gingivita ulcero – necrozantă acută (boala Vincent) este produsă de asociația fuso-spirilară. Ea afectează mai ales adolescenții, copiii malnutriți. La debut se manifestă prin durere bruscă în gingie, care împiedică masticția, ulterior apare necroza gingiei, în special în papila interdentară cu eroziunea marginii gingiei. Se asociază cu febră, astenie și limfadenopatie regională. Boala este de obicei localizată, dar se poate extinde la țesuturile moi din jur, producând gingivostomatita gangrenoasă. Tratamentul se face în două etape. În prima etapă se administrează antibiotice: penicilină, metronidazol, debridare locală și spălare cu agenți oxidanți (H₂O₂), care de obicei îndepărtează durerea în 24 de ore, analgezice. Simptomele retrocedază în 48 de ore. A doua etapă a terapiei este necesară dacă s-au produs leziuni distructive ireversibile și constă în tratament stomatologic.

Stomatitele reprezintă afecțiuni inflamatorii ale mucoasei bucale

1. Noma (stomatita gangrenoasă)

Este o infecție acută, fulminantă a cavității bucale și a țesuturilor faciale. Apare la persoane debilitate și malnutrite.

Leziunea inițială este o veziculă sau o papulă roșie, dureroasă, localizată pe gingia de la nivelul regiunii permolarilor sau a molarilor mandibulari. Se dezvoltă rapid o ulceratie necrozantă și extensivă în țesuturile profunde. Apare astfel o celulită dureroasă a buzelor și obrazilor, deoarece leziunea se extinde în exterior.

În scurt timp țesuturile necrozate se elimină și expun osul subiacent, dinții, țesuturile profunde.

Germenii izolați din culturile din leziunile de noma sunt: fuzospirochete (*Borellia vincenti*), *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Tratamentul constă din administrarea de antibiotice: penicilină și metronidazol, precum și din tratament chirurgical (chirurgie plastică).

2. Stomatita aftoasă (ulcero – aftoasă) este cea mai frecventă cauză a leziunilor bucale recurente. Ea trebuie diferențiată de ulceratiile orale determinate de herpes simplex, virusurile coxackie și cele care apar în agranulocitoză.

Există trei forme clinice: ulceratiile aftoase minore; ulceratiile aftoase majore; ulceratiile aftoase herpetiforme.

Cauza este incomplet elucidată. Cea mai recentă ipoteză sugerează că mecanismul care determină apariția ulceratiilor este autoimun (există anticorpi circulanți și limfocite T sensibilizate care acționează împotriva mucoasei bucale). Originea anticorpilor nu este clară. Însoțește, de obicei, infecțiile dentare cronice.

a. Ulceratiile aftoase minore – apar ca mici ulcere pe mucoasa bucală și labială, planșeul bucal, limbă. Leziunile sunt galben – cenușii, cu zone de hiperemie marginală și sunt extrem de dureroase. Adenopatia apare numai atunci când se suprainfectează bacterian. Evoluția este variabilă, de la câteva zile la 2 săptămâni și este urmată de vindecare spontană.

b. Ulceratiile aftoase majore sunt extinse și pot dura câteva luni. Leziunile interesează toate zonele cavității bucale, inclusiv palatul moale și zonele amigdaliene. Perioadele de remisiune pot fi mai lungi sau mai scurte.

c. Ulcerațiile aftoase herpetiforme sunt mici și multiple. Afectează în mod caracteristic marginile laterale și vârful limbii. Sunt foarte dureroase, de aceea masticția și vorbirea devin dificile. Sunt însoțite de hipersalivație. Nu sunt determinate de virusul herpetic.

Tratamentul este simptomatic: igiena strictă a cavității bucale, soluții antiseptice (clorhexidina), anestezice locale (Lidocaina), glucocorticoizi topic sau pe cale generală, în funcție de gravitate.

3. Stomatita cu Candida albicans (Muguet) apare după administrarea de antibiotice și se caracterizează prin prezența de depozite albicioase aderente, pe un fond de congestie al mucoasei. Se tratează local sau pe cale generală cu Stamicină sau Diflucan.

4. Stomatita herpetică este produsă de virusul Herpes simplex tip 1. Este cea mai frecventă cauză de stomatită la copiii de 1 – 3 ani. Debutul este brusc. Se manifestă prin febră, dureri locale, salivație, refuzul alimentației, fetor oris, iar la examenul local se observă vezicule grupate în buchete, pe un fond de congestie, care se exulcerează rapid. Leziunile rămase se acoperă de o membrană galben-gri. Este însoțită de limfadenită submaxilară. Leziunile persistă 4 –9 zile. Evoluția este autolimitată. Afectarea amigdalelor sugerează herpangina sau o infecție bacteriană.

5. Stomatita ce însoțește herpangina – (vezi infecțiile cu EV).

6. Boala gurii, mâinilor și picioarelor este produsă de virusul Coxsackie A. Bolnavul este febril, iar la examenul local se observă vezicule, ce apar în cavitatea bucală, pe mâini și pe picioare.

7. Stomatita din febra aftoasă este o zoonoză severă. are același aspect ca la angina din febra aftoasă.

8. Aftoza bipolară Tourraine se caracterizează prin afte bucale, genitale, perigenitale. Are mecanism autoimun, ca și aftoza recurentă.

9. Sindromul Higashi - Behçet se caracterizează prin afte diseminate în cavitatea bucală și la nivelul mucoasei genitale, însoțite de conjunctivită, iridociclită, noduli cutanați, tromboflebite, artrite, semne neurologice, colită, febră. Etiologia este necunoscută. Din punct de vedere histologic este o vasculită a arterelor mici și mijlocii însoțită de infiltrat celular, necroză fibrinoidă cu îngustarea și obliterarea vaselor. Evoluția este variabilă, cu exacerbări repetate și intervale libere de durată incertă. Tratamentul nu a dat rezultate certe. Se utilizează glucocorticoizii, Chlorambucilul, Azathioprina, Ciclosporina.

10. Stomatitele ulcero - necrotice și gangrenoase afectează în general bolnavii imunodeprimați: extremele de vârstă (copii, bătrâni), boli grave (leucemii). Sunt determinate de asociații bacteriene aerobe și anaerobe: asociație fuso – spirilară, stafilococi, streptococi, clostridium. Se manifestă prin semne de stare toxico – septică : febră, stare generală alterată, sindrom toxico – septic, sialoree fetidă. Local se observă necroze și ulcerații profunde și rapid extensive în părțile moi. Pot produce perforația obrazului – noma (gangrena obrazului; cancrum oris). Scheme de tratament: pentru gazda imunocompetentă se folosec: penicilină G 1 – 4 milioane i.v., la 4 – 6 ore sau clindamicină 600mg i.v., la 4 – 6 ore sau cefoxitin 1 –2 g i.v., la 4 – 6 ore; pentru gazda imunocompromisă se folosesc unul din următoarele antibiotice asociat cu Gentamicină: piperacilină 3g i.v. la 4 ore sau cefoxitin 1 –2 g i.v. la 6 ore sau cefotetan 2g i.v. la 12

ore sau imipenem + cilastatin 500 mg i.v. la 6 ore sau ticarcilină 3g i.v. la 4 – 6 ore sau clavulanat 0,1g i.v. la 4 – 6 ore.

11. Stomatita angulară (comisurală, zăbăluța, perleche) apare după antibioticoterapie masivă. Poate fi produsă de streptococul β - hemolitic de grup A.

12. Sarcomul Kaposi apare în infecția cu V.I.H.și SIDA. Se manifestă prin prezența de tumorete roșii violacee diseminate pe mucoasa bucală și pe tegumente. Este o neoplazie de origine endotelială, caracterizată prin proliferare vasculară și fibroblastică. Este un indicator al imunodepresiei severe și are prognostic nefavorabil.

13. Mucozita reprezintă un aspect al modificărilor mucoase la imunocompromiși: SIDA, recipientii de transplant de măduvă osoasă, boli autoimune, hemopatii maligne, radioterapie sau chimioterapie pentru neoplasme.

Leziunile se caracterizează prin distrugerea epiteliului mucoasei, ceea ce favorizează suprainfecție bacteriană și fungică, reactivarea infecțiilor virale latente, candidoză orală, stomatite cu herpes virus, v. varicelozosterian, v. citomegalic și prin distrugerea epiteliului bazal determinând ulceratii și formarea de pseudomembrane.

Tratamentul este simptomatic cu antiseptice : Clorhexidină, anestezice locale : Benzidamină și Lidocaină vâscoasă, agenți protectori locali :emulsie de Mg și gel de Al (OH)₃.

5.4. PAROTIDITA EPIDEMICĂ

(O R E I O N)

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Oreionul este o infecție virală generalizată, produsă de virusul urlian, care afectează predominant școlarii și adolescenții, fiind caracterizat prin tumefacția non-supurativă a glandelor salivare, mai ales parotide, uni sau bilaterală.

Boala este benignă, autolimitată, 30% dintre cazuri evoluând ca infecții subclinice.

ETIOLOGIE

Virusul urlian face parte din familia **Paramyoviridae**, genul Paramyxovirusuri, alături de virusurile paragripale și virusurile bolii Newcastle. **Virionul** complet are o formă rotundă neregulată, cu un diametru de 90-300 nm, în medie de 200 nm. **Nucleocapsida** este închisă de o **anvelopă** cu 3 straturi de 10 nm. Suprafața **externă** este dotată cu **glicoproteine** care au **activitate** de hemaglutinină, neurominidază și fuziune celulară.

Antigenul V, la care apar anticorpi detectabili tardiv prin RFC este asociat cu acest strat. Stratul **mediu** lipidic este câștigat de la celula gazdă, în momentul înmuguririi virusului din membrana citoplasmei.

Stratul **intern** al anvelopei este o membrană proteinică non-glicozilată, care menține structura virusului.

Genomul este conținut în nucleocapsida cu structură helicoidală, compusă din **ARN**, înconjurată de subunități proteice repetate simetric.

Proteinele capsidului au **activitate** de ARN polimerază. Nucleocapsida reprezintă **antigenul solubil S**, anticorpii față de acest antigen fiind detectabili precoce prin **RFC**.

Există un **singur serotip**.

Virusul este cultivat într-o varietate de **culturi celulare**: ou embrionat, rinichi de maimuță, rinichi embrionar uman, He La.

Efectele citopatice apar sub formă de incluzii intracitoplasmice eozinofilice sau de fuziune celulară: în sinciții gigante multinucleate.

Prezența virusului urlian este confirmată prin reacția **HAI** (de hemadsorbție-inhibiție) care utilizează ser de convalescent pentru inhibiția adsorbției eritrocitelor de pui de găina, adăugate celulelor epiteliale infectate cu virus urlian.

EPIDEMIOLOGIE

Pe tot globul oreionul este **endemic**, **epidemiile** apar la 2-5 ani, cu un vârf de incidență între ianuarie și mai. Epidemiile apar în special în **colectivități închise**.

După vaccinarea antiurliană introdusă în 1967, în SUA incidența a scăzut cu 95%. Oreionul este neobișnuit la sugari, din cauza **transferului transplacentar** de anticorpi materni. Apare în peste 50% dintre cazuri la copiii în vârstă de **5-9 ani**, iar 90% din toate cazurile apar la copiii **sub 14 ani** vârstă. După vaccinarea antiurliană, peste 50% dintre cazuri apar la **adolescenți**.

Omul este singura gazdă în natură și nu există purtători de virus.

PATOGENIE

Transmiterea naturală se produce prin contact **direct aerogen**, prin picături de secreții, care pătrund prin nas și gură. Pentru transmiterea oreionului este necesar un **contact mai intim**, decât în rujeolă sau varicelă. **Contagiozitatea** maximă este înaintea apariției sau la debutul parotiditei. În timpul incubăției virusul proliferază în epiteliul tractului respirator superior urmată de **viremie** cu diseminare secundară și **localizare** în țesutul glandular și nervos.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Glandele parotide prezintă **edem** interstițial difuz, cu exudat serofibrinos, inițial format din leucocite **mononucleare**. În lumenul canalului se acumulează **neutrofile** și detritusuri necrotice, iar epiteliul prezintă schimbări degenerative. Celulele glandulare pot prezenta edem și reacție inflamatorie propagată din țesuturile interstițiale. Același aspect apare în orbită sau pancreatită, dar în **orbită** mai apar hemoragie interstițială și leucocite PMN. Se produc arii de infarct din cauza presiunii crescute a edemului, în interiorul tunicii albuginee neelastice, care compromite vascularizația. În cazul leziunilor severe rezultă atrofia epiteliului germinativ, acompaniată de hialinizare și fibroză.

Encefalita postinfecțioasă este caracterizată prin demielinizare perivenoasă, infiltrat perivascular mononuclear, o creștere a celulelor microgliale, cu neuroni relativ intacti.

Encefalita **primitivă** prezintă neuronoliză diseminată, dar fără demielinizare.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 16-18 zile (cu extreme de 2-4 săptămâni).

Perioada prodromală are durata de o zi sau poate lipsi;

- cu simptome nespecifice:
- febră redusă
- anorexie
- stare generală modificată
- cefalee

Perioada de stare:

- febra urcă la 37°-40° C timp de 3 zile
- apare tumefacția rapidă a unei glande parotide, acompaniată de senzația de tensiune dureroasă în loja parotidiană și durere otică;
 - progresiunea tumefacției parotidiene în 2-3 zile (unica manifestare la 25% dintre bolnavii cu afectarea glandelor salivare);
 - examenul clinic al bolnavului din spate revelează unghiul mandibulei acoperit de tumefacție;
 - la 1-2 zile apare tumefacția glandei parotide opuse, rezultând aspectul de "pară" al faciesului (10%);
 - orificiul canalului Stenon este frecvent eritematos și edemațiat;
 - apare trismus cu dificultăți de masticatie și pronunție;
 - ingestia de citrice exacerbează durerea locală;
 - pielea supraiacentă tumefacției este lucioasă și de culoare normală;
 - consistența parotidei afectate este păstoasă;

Perioada de declin

- în 7 zile glanda parotidă revine la normal, iar febra, durerea și tensiunea locală dispar;
- complicații rare: sialectazia rezultată din sialadenită acută și cronică;
- alte glande salivare afectate:
 - glandele **submandibulare** (submaxilare) a căror tumefacție trebuie deosebită de limfadenopatia cervicală;
 - glandele **sublinguale** - rar afectate, sunt tumefiate de ambele părți ale fremului lingual și asociate cu edemul lingual;
 - edemul presternal - 6% ca și edemul limbii apare prin obstrucția drenajului limfatic de către glandele salivare tumefiate.

Manifestări clinice extrasalivare:

• **cea mai frecventă este afectarea SNC**, apare la 51% dintre infecțiile urliene, cu sau fără evidență a **sindromului meningian**, dar cu pleiocitoza LCR, ca dovadă a **neurotropismului remarcabil al virusului urlian**;

- **semnele meningeale** apar înainte, în timpul și după apariția parotiditei, sau în absența ei. De obicei la 4 zile după, cu o săptămână înainte sau la două săptămâni după afectarea parotidiană;
- sexul masculin este afectat de 3 ori mai frecvent în raport cu cel feminin;
- **meningita virală** se manifestă tipic cu cefalee, vărsături, febră, redoarea cefei;

- puncția bombară evidențiază LCR clar, ușor hipertensiv cu 10-2000 leucocite/mmc, în majoritatea limfocite, dar 20-25% dintre bolnavi prezintă predominant polimorfonucleare.

Proteinorahia este normală sau ușor mai ridicată, la 90-95% dintre pacienți depistându-se cifre < 70 mg/dl, hipoglicorahia < 40 mg/dl este raportată la 6-30% dintre bolnavi.

- aceste modificări ale LCR obligă la diagnosticul diferențial cu meningita bacteriană, tuberculoasă sau fungică;

- modificările LCR persistă 5 săptămâni sau mai mult;

- rezoluția febrei și a simptomelor se produce în 3-10 zile de la debutul meningitei, care este benignă și fără sechele.

Encefalita urliană variază în diverse statistici de la 1/400 la 1/6000 cazuri de parotidită epidemică. Există 2 forme clinice de encefalită:

I. cu debut **precoce**, în care leziunile neuronilor se produc ca rezultat al **invaziei virale** și coincide cu parotidita;

II. cu debut tardiv, la 7-10 zile de la afectarea parotidiană, ca un proces de **demielinizare postinfecțioasă** legat de răspunsul gazdei la infecție.

Bolnavii evoluează eventual letal după invazia virală primară a SNC, iar cei care supraviețuiesc dezvoltă o reacție "autoimună" prin producția anticorpilor antivirali și/sau contra produselor de dezintegrare nervoasă.

Tablou clinic

- alterarea conștienței;
- convulsii, pareze, afazie și mișcări involuntare;
- modificările LCR sunt asemănătoare meningitei aseptice;
- febră foarte înaltă 40-41°C;
- ameliorare în 1-2 săptămâni;
- sechele cu retardare psihomotorie și convulsii; hidrocefalie tardivă;
- mortalitate 1.4%;

Se citează în cadrul infecției urliene **surditatea** tranzitorie, la frecvențe înalte, la 4.4% și surditatea permanentă unilaterală, cu frecvența de 1/20.000 cazuri. Debutul otologic poate fi brutal, cu vertij, care este pasager.

Sindroame neurologice **rare** sunt:

- ataxie cerebeloasă;
- paralizie facială;
- mielită transversă;
- poliradiculită ascendentă (sindrom Guillain-Barre);
- sindrom asemănător poliomielitei.

Orhiepididimita este cea mai frecventă manifestare extrasalivară la bărbat, apărând la 20-30% dintre pacienții infectați cu virus urlian, după pubertate și este bilaterală la 1 din 6 bolnavi cu orhită.

Orhita apare în prima săptămână a parotiditei (2/3 dintre cazuri) sau în a doua săptămână la 1/4 dintre bolnavi. Poate fi manifestarea unică sau poate să precedă afectarea parotidiană.

Debutul brutal, cu febră 39-41°C, frisoane, vărsături, cefalee și dureri vii testiculare. La examenul clinic testiculul apare net mărit de volum, în tensiune, cu scrotul intens congestionat, iar tegumentele sunt calde. La 85% dintre bolnavi apare epididimita, eventual precedând orhita.

Tumefacția testiculară poate depăși volumul normal de 3-4 ori. Febra și simptomatologia sunt paralele cu severitatea bolii. În 4-5 zile febra scade la 84% dintre bolnavi și odată cu defervescenta se produce reducerea tumefacției, asociată cu dispariția durerii, dar la peste 20% dintre bolnavi persistă jena locală. La 50% dintre cazuri la luni sau ani de zile după orhită, apare un anumit grad de atrofie.

Sterilitatea este rară, chiar dacă afecțiunea este bilaterală, dar au fost raportate tumori maligne testiculare la 28 cazuri de atrofie postorhită urliană.

Ooforita apărută la 50% dintre infecțiile urliene postpubertare la femei se manifestă cu febră, grețuri, vărsături și dureri în partea inferioară a abdomenului. Rar este urmată de infertilitate sau menopauză precoce.

Poliartrita migratorie este forma cea mai frecventă a afecțiunii articulare, care în ansamblu este rar citată. Uneori apar monoartrita sau artralgiile, atât la articulațiile mari, cât și la cele mici, iar semnele clinice apar la 10-14 zile după parotidită, cu durata de 5 săptămâni.

Pancreatita în general este benignă, manifestându-se cu durere marcată în epigastru, febră, grețuri și vărsături.

Modificările ECG apar la 15% dintre bolnavi: denivelarea ST, unde T plate sau inversate și interval PR prelungit. Rar se citează **miocardita**, dar poate evolua letal.

Ca afectare renală, apare uneori nefrita cu evoluție letală, dar este extrem de rară. Extrem de rar mai apar: tiroidită, mastită, prostatită, hepatită și trombocitopenie.

COMPLICAȚII

- sarcina în trimestrul I poate duce la moartea fătului, sau la nașterea unui nou-născut < 2500 g;
- este controversată etiologia urliană a fibroelastozei endocardice, în cazul infecției intrauterine, ca și a: diabetului zaharat juvenil.

IMUNITATE

- **anticorpii fixatori de complement** la antigenul S apar rapid, la debut și scad în câteva luni ;
- anticorpii anti-V ating titrul maxim la 2-4 săptămâni și persistă ani de zile;
- infecția recentă pune în evidență:
- anti-S crescuți și anti-V în cantitate redusă sau
- anti-S și anti-V cu titru înalt;
- anticorpii **neutralizați** apar în convalescență și persistă ani de zile;
- **HAI** a fost înlocuit cu testul ELISA mai fidel;
- testul de hipersensibilitate întârziată la antigen urlian intradermic este pozitiv 3 săptămâni-3 luni;
- anticorpii FC, și HAI și neutralizanți trec transplacentar și asigură imunitatea sugarilor mai multe luni;
- imunitatea după boală durează toată viața și se testează cu ELISA.

DIAGNOSTIC

- **date epidemiologice** - contact infectant, epidemie;
 - **date clinice** - tumefacția parotidiană cu semne clinice medii;
 - **date de laborator:**
 - leucopenie ușoară cu limfocitoză relativă;
 - leucocitoză și neutrofilie apar în: orhită; pancreatită; meningită;
- amilazemie crescută apare în: meningită; parotidită; pancreatită; în absența afectării glandelor salivare: cu durată de 2-3 săptămâni;
- modificări caracteristice ale **LCR** în meningită, dar și la 50% dintre bolnavii cu parotidită, și fără meningită evidentă clinic;
 - diagnosticul de certitudine;
 - izolarea virală din secreția glandelor salivare, LCR;
 - reacții serologice - creșterea de 4 ori în dinamică a titrului anticorpilor FC, HAI, ELISA, sau neutralizanți, în seruri pereche din faza acută și convalescență.

Diagnostic diferențial

- infecții ale glandelor salivare;
- parotidită virală: v. parainfluenza tip 3, v. coxsackie, v. influenza A (izolare virală, serologie);
 - parotidita supurată cu stafilococ auriu sau germeni Gram-negativi: postoperatoriu, nou-născuți prematur; debilitați și deshidratați; glanda este caldă la palpate, de consistență dură, lemnoasă și cu tegumentele roșii; masajul parotidei exprimă puroi din canalul Stenon;
- tumefacția parotidiană prin medicamente și dezordini metabolice, este bilaterală și asimptomatică și apare la: fenilbutazonă, tiouracil, iod, fenotiazine; ca și în: diabet zaharat, malnutriție, ciroză, uremie, tumori, chiste, obstrucții prin calculi sau stricturi-unilaterale;
- rare: sindrom MIKULICZ, sindrom Parinaud, febră uveoparotidiană a sarcoidozei, sindrom Sjogren.

TRATAMENT

- nu există tratament antiviral specific;
- **simptomatic și suportiv:**
 - aspirină și acetaminofenă;
 - aplicații reci externe;
 - PEV - hidratare I.V. pentru:
 - meningita;
 - pancreatită cu vărsături persistente;
 - puncția lombară ameliorează cefaleea din meningită;
 - orhita beneficiază de :
 - repaus la pat;
 - analgetice;
 - suport cu pod al testiculelor;
 - pungă de gheață;

- blocaj anestezic al cordonului spermatic cu procaină hidroclorică 1%;
- controversate în terapia orhitei sunt:
- steroizii;
- dietilstilbestrolul;
- incizia tunicii albuginee;
- interferon - α 2B în evaluare clinică.

PROFILAXIE

- declarare numerică și izolare la domiciliu;
- izolare până la retrocedarea tumefacției parotidiene pentru a evita transmiterea infecției la receptivi - de valoare limitată;

• din 1967 - imunizarea activă cu vaccin cu virus viu atenuat (tulpina Jeryl Lynn) preparat în culturi celulare de embrion de găină. Injectat **s.c.** produce imunitate la 95% dintre recipienți, pentru cel puțin 10.5 ani.

Reacții adverse ușoare sunt rare: supresiunea reacției la tuberculina tranzitorie. Foarte rar (0.05-0.3%) la recipienți apare la 2-4 săptămâni după imunizare, meningită aseptică.

• vaccinarea copiilor peste 12 luni vârstă, la **15 luni** și cu rapel la **5-12 ani** vârstă (MMR = measles-mumps-rubella);

- adolescenții și adulții tineri fără imunitate vor fi vaccinați ca și
- personalul medical masculin, fără anticorpi neutralizați;
- nu se vaccinează:
- gravidele;
- pacienții cu terapie imunosupresoare;
- cu boli febrile severe;
- cu boli maligne avansate;
- imunocompromiși - congenital sau infectați cu VIH (HIV).

5.5. PAROTIDITE ACUTE ȘI CRONICE

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PAROTIDITELOR

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Parotiditele constituie un domeniu al patologiei umane în care sunt implicate o gamă largă de agenți etiologici, multiple mecanisme patogenice și aspecte clinice polimorfe. Diagnosticul pozitiv și diferențial al acestor afecțiuni, frecvente atât la adult, cât și la copil, este adeseori dificil, uneori incluzând cele mai moderne metode de investigație și colaborarea în echipă medicală multidisciplinară.

I. PAROTIDITE ACUTE

A. PAROTIDITE VIRALE

Dintre virusurile implicate în patologia parotidiană, virusul urlian domină net, fiind responsabil de 99% dintre parotiditele virale. O proporție infinit mai mică de cazuri recunosc drept agenți etiologici: virusul gripal tip A, virusul paragripal tip 3, virusul herpes simplex-1, virusul citomegalic, virusul coxsackie A, virusul choriomeningitic.

1. Parotidita urliană (oreionul)

Este produsă de virusul urlian (Paramyxovirus parotidis), fiind o afecțiune întâlnită îndeosebi în copilărie și la adultul tânăr, cu vârsta predilectă de apariție între 5 și 25 ani, excepțională sub 2 ani și peste 60 ani. Afectează cu precădere sexul masculin. Parotidita urliană este o afecțiune frecvent febrilă, uni - sau bilaterală, cu aspect clinic de tumefacție păstoasă la palpare și relativ dureroasă, cu tegumentele supraiacente destinse, lucitoare și de culoare normală. Uneori se asociază cu masticatie dureroasă și trismus. Secreția salivară parotidiană este redusă, mucoasa bucală este uscată. Orificiul canalului Stenon este inflammat, apărând proeminent, roșu și cu puncte echimotice. Infecția urliană se localizează adesea și la glandele submaxilare, putând cuprinde și glandele sublinguale. Localizările extrasalivare ale infecției pot determina: orbita urliană (cu o frecvență de 12-25% din cazuri, fiind o determinare caracteristică a adultului tânăr), ooforita (5%), mastita, dacrioadenita, pancreatita, tiroidita urliană. În cadrul afectării sistemului nervos central, meningita urliană apare în 10-15% dintre cazuri, iar encefalita urliană în 0.2-0.5% din cazuri. Parotidita urliană este urmată de imunitate durabilă și nu recidivează. În peste 90% dintre cazuri, amilazemia și amilazuria sunt crescute, putând persista 3 săptămâni după parotidită.

Anatomia patologică pune în evidență inflamația catarală localizată la nivelul canalelor excretorii, cu alterări distrofice ale epiteliului glandular și edemul interstițial cu intens infiltrat limfo-plasmocitar. Teste specifice includ izolarea virusului urlian și punerea în evidență cu ajutorul microscopului electronoptic a particulelor de virion urlian. Testele serologice utilizate sunt: reacția de fixare a complementului (RFC) (efectuată pe seruri pereche: titrul poate crește de la 1/96 la 1/600 în convalescență) reacția de hemaglutinoinhibare (HAI), ELISA, și testul de neutralizare.

2. Parotidita determinată de virusul gripal tip A

Virusul se poate izola din lichidul de spălătură nazofaringiană și din secrețiile nazale, prin inoculări pe oul embrionat sau pe culturi de țesuturi. Virusul gripal poate fi evidențiat prin imunofluorescență în 3 ore de la primirea probei. Examenle serologice efectuate pe seruri pereche utilizate în mod curent sunt: titrarea anticorpilor fixatori de complement, testul de hemaglutinoinhibare, testul Hirst. O creștere de 4 ori a titrului în dinamică este semnificativă pentru diagnosticul gripei.

3. Parotidita determinată de virusul paragripal tip 3

Tabloul clinic se completează cu: faringită, rinofaringită, laringită, bronșită, stări febrile ușoare de tip gripal. Aspectul clinic nu poate face diferențierea de alte parotidite virale, iar pentru diagnosticul etiologic este obligatorie efectuarea reacțiilor serologice (de neutralizare, HAI, RFC) cu seruri-pereche, care evidențiază anticorpi neutralizanți, fixatori de complement și hemaglutinoinhibanți. Pentru diagnostic este necesară creșterea titrului de 4 ori în dinamică.

4. Parotidita herpetică

Parotidita herpetică este produsă de virusul herpes simplex-1, care determină și alte manifestări clinice asociate parotiditei: hepatită, pancreatită, nefropatie glomerulară cu sindrom nefrotic, eritem polimorf. Testele serologice sunt cele care tranșează diagnosticul: RFC, reacția de neutralizare, imunofluorescența indirectă.

5. Parotidita cu virus citomegalic

Afecțiunea se observă la sugarii în vârstă de 2-4 luni, la copiii imunocompromiși și foarte rar la adult. Există și o formă sistemică a infecției virale, cu afectare pulmonară, renală, hepatică, tiroidiană, pancreatită și a suprarenalelor. Histologic apar leziuni ale celulelor epiteliale cu nuclei măriți de volum, excentrici, având corpusculi cu o arie optică clară, dând aspectul de "ochi de bufniță". Testele serologice servesc pentru diagnosticul uzual: RFC și testul de neutralizare confirmă diagnosticul, cu condiția creșterii titrului de 4 ori la repetarea reacției. Se mai folosesc testele ELISA pentru punerea în evidență a unor cantități minime de anticorpi și detectarea diferitelor clase de imunoglobuline.

6. Parotidita determinată de enterovirusuri

Enterovirusurile pot produce în mod excepțional afectare glandulară: parotidită acută asociată sau nu cu herpangină, hepatită acută, fiind rezultatul diseminării enterovirusurilor uneori cu necroză masivă letală, mai ales în perioada neonatală. Virusul coxsackie A a fost incriminat recent printre agentii virali asociați cu infecție parotidiană. Testele serologice sunt semnificative pentru diagnostic, când arată creșteri ale titrului anticorpilor specifici (de tip IgM). Anticorpii neutralizanți apar precoce și persistă ani, fiind specifici pentru tipul de virus. Anticorpii fixatori de complement sunt comuni pentru multe tipuri de virus și dispar în câteva luni.

7. Parotidita cu virusul choriomeningitic (virusul Armstrong)

Este o afecțiune rară care însoțește meningita virală. Tabloul clinic se completează cu manifestări de tip gripal (stare febrilă 37-41°C, însoțită de cefalee, mialgii severe, artralгии), encefalită, mielită, iar alteori îmbracă forma unor infecții inaparente. Rezervorul principal de virus choriomeningitic este șoarecele de casă. Metodele de diagnostic includ: izolarea virusului din sânge, LCR sau urină și testele serologice: imunofluorescență indirectă, RFC sau reacția de neutralizare.

B. PAROTIDITE BACTERIENE

Deși pot apărea la orice vârstă, survin mai ales la persoane vârstnice, debilitate prin boli sistemice sau intervenții chirurgicale anterioare. Factorii predispozanți includ: deshidratarea, malnutriția, focarele septice și neoplasmele cavității bucale, traheostomia, imunodepresia, sialectazia, medicamentele care reduc fluxul salivar cum sunt tranchilizantele, antihistaminicele și diureticele. Diminuarea fluxului salivar poate permite ascensiunea florei bacteriene endogene, cu acțiune favorizantă pentru parotidita acută supurată.

Afecțiunea se caracterizează prin **debutul brusc** al unei tumefacții eritematoase, calde, dure la palpare, care se extinde de la nivelul obrazului spre unghiul mandibulei. Parotidita bacteriană este de obicei unilaterală; glanda devine hipertrofiată și extrem de dureroasă, iar pacienții prezintă frecvent toxemie cu febră marcată și leucocitoză cu neutrofilie. Prin apăsarea pe parotidă se scurge puroi prin orificiul canalului Stenon, care este roșu și tumefiat. Datorită capsulei dense, fibroase a glandei, rareori puroiul apare în afara cavității bucale, în stadiul precoce al supurației. Între semnele sistemice de infecție bacteriană se întâlnesc frecvent febra înaltă și delirul. Parotidita supurată poate produce atât complicații locale cât și sistemice. Infecția se poate extinde local prin ruperea abcesului la nivelul țesuturilor periglandulare, producând **artrita** articulației temporo - mandibulare sau **osteomielite** mandibulei. Difuziunea infecției se poate produce la nivelul feței, urechii sau în mediastin. **Mediastinita necrotică** secundară unei parotidite acute supurate produse de germeni

asociați aerobi și anaerobi are evoluție fatală. **Pneumonia de aspirație** se produce prin difuzarea puroiului traheal. Diseminarea sistemică a infecției survine prin **tromboflebita venei jugulare**.

Agentul etiologic cel mai frecvent implicat în parotidita supurată este **stafilococul auriu hemolitic coagulazo-pozitiv**. Alți germeni piogeni incriminați în această afecțiune sunt **streptococul și pneumococul** (*Streptococcus pneumoniae*), precum și baciliile gram-negativi ca *Escherichia coli*, germe citat la pacienții polisospitalizați. Germeni rar întâlniți sunt: *Arachnia*, *Haemophilus influenzae*, *Treponema pallidum*, *Eikenella corrodens*, *Mycobacterium tuberculosis* și micobacteriile atipice. Recent au fost recunoscuți ca implicați în etiologia parotiditei supurate germenii **anaerobi**: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium* și *Actinomyces*. Germenii producători de beta - lactamază pot fi izolați la aproximativ 75% din cazuri (Tabel 5.1).

	Germeni		
Bacterii aerobe și facultativ aerobe	Bacterii anaerobe	Mycobacterii	Fungi
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Prevotella</i> și <i>Porphyromonas</i> (denumit inițial grupul <i>Bacteroides melaninogenicus</i>)	Mycobacterii atipice	
Streptococi α - hemolitici	<i>Fusobacterium</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Actinomyces</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Escherichia coli</i>			
<i>Actinobacillus</i>			
<i>Eikenella corrodens</i>			
<i>Arachnia</i>			

Tuberculoza parotidiană este o afecțiune rară, care nu trebuie confundată cu adenita tuberculoasă, care afectează ganglionii limfatici învecinați, fără atingerea parenchimului glandular, deși uneori se poate constata și o difuziune prin contiguitate. Evoluția este insidioasă și progresivă cu abcedare și fistulizare. Microscopic se constată leziuni giganto-foliculare, cu sau fără necroză de cazeificare și alterări distrofice ale parenchiului.

Parotidita bruceloasă este o afecțiune rară, în care hipertrofia parotidiană se exprimă în context clinic cu febră neregulată, frisoane, transpirații profuze, astenie, dureri, musculare și articulare. Diagnosticul etiologic se pune pe baza testelor serologice: reacția Wright, testul de aglutinare rapidă (Huddleson), testul Coombs (aglutinare indirectă), RFC, testele de precipitare, testul radioimun și testul imunoenzimatic (ELISA).

În cadrul **limforeticulozei benigne de inoculare (boala zgârieturii de pisică)**, în care s-a izolat ca agent etiologic un bacil mic, pleomorf, gram-negativ, în afară de forma comună (cu adenopatie), s-au descris forma oculară, forma pneumoganglionară, forma cu angină, forma

mezenterică (dureri abdominale), forme fruste, forma cu parotidită. Tumefacția parotidiană este datorată adenitei intraparotidiene (limfosialadenită), care poate persista de la câteva zile la câteva săptămâni. Diagnosticul se tranșează prin intradermoreacția Reilly sau Hanger-Rose cu puroi ganglionar inactiv, care este pozitivă după 48 ore, în prezența unui afect primar și mai ales a unei adenopatii, la care se asociază argumentul epidemiologic al contactului cu animale.

S-au mai comunicat cazuri de parotidită în cursul unor boli care scad rezistența organismului la infecții: **ornitoză, rickettsioză, febră tifoidă, tifos exantematic, holeră și febră recurentă.**

II. PAROTIDITE CRONICE

Parotiditele cronice constituie o problemă de diagnostic pentru clinician prin spectrul etiopatogenic larg, acoperind un câmp vast care include boli virale, autoimune, metabolice, litiază salivară și tumori parotidiene.

A. PAROTIDITE CRONICE VIRALE

Parotidita cronică hipertrofică (PCH) din infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

Parotidita este mai frecvent întâlnită la copiii cu infecție cu (HIV) decât la adulți. Hipertrofia glandelor salivare apare la 20-30% dintre cazurile de infecție cu VIH la copil. Această manifestare clinică apare **precoce**, fiind uneori **primul semn care permite diagnosticul infecției cu VIH**, având aspectul de **hipertrofie parotidiană** uni- sau bilateral, indoloră și cu tegumente supraiacente indemne. Se poate pune practic diagnosticul de SIDA sau ARC, dacă hipertrofia parotidiană se întâlnește la un copil sub vârsta de 5 ani prezentând infecții bacteriene recurente.

Ipotetic, în etiologia PCH au fost incriminate virusul Epstein-Barr (VEB) și VIH. Este caracteristică **infiltrația cu limfocite B** a glandei parotide, care poate fi evidențiată prin biopsie; nu au fost identificate însă nici VEB, nici VIH. S-a demonstrat prezența virusului citomegalic prin puncție aspiratoare din glanda parotidă la pacienții cu SIDA.

Parotidita poate fi asociată cu **sindrom Sjogren-like**, dar mai frecvent se asociază cu pneumonie interstițială limfoidă (PIL). Hipertrofia glandelor parotide ca și PIL ar trebui să fie incluse în **sindromul de proliferare limfocitară CD8** fiind un răspuns imun exagerat față de antigenele unor infecții repetate. Sindromul atestă o capacitate de apărare relativ satisfăcătoare a copilului. În producerea răspunsului de limfoproliferare este implicată o **bază imunogenetică**. Se decelează un exces de HLA-DR5 la adulții infectați cu VIH având sindrom de limfocitoză CD8, care include hipertrofia glandei parotide, sicca-sindrom și PIL. Expansiunea limfocitelor CD8 în această afecțiune traduce apărarea crescută a gazdei împotriva HIV la pacienții cu fenotip DR5.

Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul PCH în infecția cu HIV. Depistarea unei hipertrofii parotidiene uni - sau bilaterală, indoloră, fără semne de inflamație a tegumentelor supraiacente la un copil seropozitiv pentru VIH orientează diagnosticul spre PCH. Aspectul de PIL pe radiografiile toracice întărește de asemenea suspiciunea de PCH, cu care aceasta se asociază frecvent. Amilazele serice și urinare nu sunt crescute, spre deosebire de parotidita urliană, în care acestea sunt frecvent crescute. Determinarea limfocitelor CD4 și CD8 arată că PCH apare înaintea deteriorării marcate a limfocitelor CD4, concomitent cu proliferarea limfocitelor CD8. **Electroforeza** proteinelor serice evidențiază creșterea marcată a gamma-globulinelor, iar

imunograma arată creșterea policlonală aberantă a imunoglobulinelor, reprezentând anticorpi nefuncționali. Creșterea accentuată în special a IgM, care poate atinge niveluri de peste 13 ori mai mari decât valoarea normală, este caracteristică în SIDA pediatrică. Concomitent se înregistrează valori crescute, dar nu de același nivel, și pentru IgG și IgA. Pentru susținerea diagnosticului pozitiv sunt utile de asemeni ecografia și biopsia glandei parotide. Ecografia parotidiană relevă o creștere de volum, aspect heterogen cu o aglomerare de mase ovale hipoecogene separate prin septuri relativ îngroșate.

Sialografia arată dilatarea acinară generalizată

B. PAROTIDITE DIN BOLI AUTOIMUNE

1. Bola Mikulicz

Se caracterizează prin hipertrofie simetrică neinflamatorie a glandelor salivare și lacrimale. Sunt descrise o formă familială și una esențială (boala autoimună). În boala Mikulicz se constată, microscopic, un infiltrat difuz cu celule rotunde și alterări distrofice parenchimotoase, atrofie a acinilor, pe alocuri cu proliferări mioepiteliale, iar funcțional: oligosialoree.

Sindromul Mikulicz cuprinde manifestările ce apar în cursul unor boli cu etiologie variată: tuberculoză, lues, limfogranulomatoză malignă, leucemie, limfosarcom. În leucemia limfatică cronică interesarea glandelor salivare, lacrimale și mamare este consecința infiltrației limfocitare.

2. Sindromul Gougerot-Sjogren (sicca-sindrom)

Este o afecțiune de etiologie necunoscută, încadrată în bolile autoimune, caracterizată printr-un complex simptomatic: parotidită, keratoconjunctivită uscată, xerostomie, rinofaringo-laringită uscată și manifestări de poliartrită.

Dintre **examenle paraclinice** sunt utile scintigrafia glandelor parotide, depistarea anticorpilor antiglandulari (antiglandă salivară, lacrimală).

La scintigrafie se constată o reducere semnificativă a fixării glandulare până la absența imaginii scintigrafice.

Histologic se observă glande salivare cu infiltrat limfoid și o marcată scleroză (ciroză glandulară), cu atrofie parenchimotoasă. Concomitent se constată o inflamație a glandelor lacrimale cu scleroză, xeroftalmie cu leziuni corneene. În pancreas se constată un infiltrat inflamator limfoid și scleroză, iar funcțional: insuficiență pancreatică cu diaree.

Diagnosticul trebuie suspectat în cazurile de **parotidită recurentă** apărută la copii. Sindromul Sjogren primar este citat rar în pediatrie, dar prezența lui este concordantă cu frecvența ridicată a sistemului HLA-B8 și HLA-DR3, ca și cu prezența anticorpilor SSA (Ro) și SSB (La).

Vârsta medie de debut a hipertrofiei parotidiene în sindromul Sjogren a fost semnificativ mai mare, decât cea a parotiditelor recurente de etiologie neprecizată. Pacienții la care tumefacția parotidiană apare la vârsta de 5 ani sau mai mult, merită să fie supuși unui screening pentru depistarea unor tulburări imune ca substrat.

3. Sarcoidoza (boala Besnier - Boeck - Schaumann)

Sarcoidoza este o afecțiune a sistemului reticulo-histocitar, cu localizare la nivelul mucoasei bucale, amigdalelor, faringelui, cu tumefierea nesupurată, progresivă a parotidelor. Paralel există

leziuni osoase, limfoganglionare și viscerale. Caracteristică și prezentă la marea majoritate a bolnavilor este adenopatia hilară, uni- sau bilaterală, adenopatia paratraheală, infiltrațiile parenchimotoase pulmonare. **Paraclinic**, pe lângă examenul radiologic, caracteristice sunt creșterea enzimei de conversie a angiotensinei în ser, hipercalcemia, testul Kweim intradermic (cu antigen sarcoidozic), anergia tuberculinică. Diagnosticul se precizează prin biopsie din organul afectat, cu evidențierea granuloamelor epitelioides fără cazeificare.

4. Sindromul Heerfordt

Se caracterizează prin triada: hipertrofie parotidiană, tulburări oculare și paralizia nervului facial, reprezentând o localizare particulară în cadrul bolii reumatismale. Paralizia nervului facial este o consecință a difuziunii infiltratului inflamator din parotidă.

5. Lupusul eritematos difuz

6. Sclerodermia

7. Boala mixtă de colagen a copilului (Sindromul Sharp)

C. PAROTIDITE DIN BOLILE METABOLICE

Unele boli metabolice evoluează cu hipertrofie parotidiană (**Tabel 5.2**).

Hipertrofiile parotidiene din alcoolism și subnutriție sunt totdeauna bilaterale și au o evoluție foarte lentă.

TABEL 5.2. Boli metabolice cu posibilă hipertrofie parotidiană

Diabet zaharat
Alcoolism
Ciroză
Bulimie obezitate
Subnutriție
Deficit vitaminic (scorbut)
Sarcină și lactație
Uremie
Gută
Fibroză chistică
Tireotoxicoză
Disfuncții ale axului hipofizo-suprarenalian
Acromegalie

D. PAROTIDITA RECURENTĂ

Parotidita recurentă a fost descrisă atât la adult, cât și la copil, dar este mai des întâlnită la adult. La copil simptomele debutează frecvent înaintea vârstei de 6 ani și sunt diagnosticate ca oreion. Copilul poate avea episoade multiple de tumefacție a glandei parotide timp de câțiva ani.

Tumefacția parotidiană este de obicei **unilaterală**, dar pot fi afectate ambele glande simultan sau alternativ; pot fi 10 sau **mai multe episoade** care de regulă durează 2-3 săptămâni. Incidența pare a fi mai crescută primăvara. **Saliva mucopurulentă** poate fi exprimată din ductul parotidian. Pacienții pot prezenta febră și necesită antibioticoterapie. Sialografia evidențiază frecvent sialectazie, dar aceste date nu sunt unice pentru parotidita recurentă, diagnosticul diferențial fiind complex (**Tabel 5.3**).

I. Infecții	II. Tumori	III. Altele
Virale	Benigne	Amiloidoză
Coxsackie	Adenom	Fibroză chistică
Epstein-Barr	Tumora mixtă de parotidă	Sarcoidoză
HIV	Maligne	Sindrom Sjogren
Bacteriene	Adenocarcinom	Calculi
Neisseria gonorrhoeae	Limfom	
Treponema pallidum		
Staphylococcus		
Chlamydia trachomatis		
Granulomatoase		
Actinomyces		
Hystoplasma		
Mycobacterium leprae		
Mycobatererium tuberculosis		

Studii recente arată că parotidita cronică recurentă beneficiază de terapia intraductală cu tetraciclină, care produce atrofie acinară.

Parotidita recurentă juvenilă este o afecțiune relativ rară, ce survine între 2 și 15 ani; raportul băieți-fete este 1.5:1. Boala are tendința de a se remite la pubertate. În afară de **malformații congenitale** ale ductului parotidian ca stenoza și ectazia, sunt suspecți a fi responsabili de această afecțiune și factori funcționali, ca de exemplu caracterul secreției salivare. Mai sunt incriminate geneza virală, factorii alergici, imaturitatea fiziologică a răspunsului imun sau a istoricului familiei. Sialografia se caracterizează printr-un aspect al glandei parotide de "ciorchine de strugure". Testele biochimice nu contribuie la punerea diagnosticului, care este stabilit prin tabloul clinic și datele sialografice tipice. Posibilitățile terapeutice includ antibioticoterapia în stadiul acut al bolii, ca și parotidectomia în cazurile severe. Nu se recomandă radioterapia datorită efectelor secundare (inducție neoplazică, displazie facială).

E. LITIAZA PAROTIDIANĂ

Litiaza parotidiană se instalează ca urmare a abuzului de alimente conservate, alcoolismului, intoxicațiilor endo- și exogene, infiltrațiilor catarale, cu descuamări de celule ("catar litogen"), sau este consecința schimbării chimismului salivei și coloizilor protectori, ceea ce determină

precipitarea sărurilor (perturbare a echilibrului coloidomineral). Litiiza salivară este frecvent asociată **hiperparatiroidismului**, ca urmare a modificărilor metabolismului calciului și mai rar hipotiroidismului, prin diminuarea secreției și vâscozitate salivară crescută.

Prezența calculilor produce leziuni ale canalului excretor și ale structurilor acinoase. Modificările **ultrastructurale** includ degenerescența celulelor epiteliale ductale, proliferarea marcată a țesutului fibros periductal și prezența depozitelor electronodense, în lumenul ductelor periferice dilatate.

F. TUMORI PAROTIDIENE

Formele histopatologice ale tumorilor parotidiene (**Tabel 5.4**).

TABEL 5.4 .Clasificarea tumorilor glandelor salivare (I)	
Tumori epiteliale	Alte tumori primare
Adenom	Fibrom
Adenom pleiomorf	Fibrosarcom
Adenom monomorf	Lipom
Adenolimfom	Hemangiom
Adenom oxifil	Neurinom

TABEL 5.4 Clasificarea tumorilor glandelor salivare (II)	
Tumori epiteliale	Alte tumori primare
Alte tipuri de adenoame	Limfom
Tumora mucoepidermică	Melanom
Tumora ce celule acinoase	
Carcinom	
Carcinom în adenom pleiomorf	
Carcinom adeno-chistic	
Adenocarcinom	
Carcinom epidermoid	
Carcinom nediferențiat	

Aproximativ **două treimi** din tumorile glandelor salivare sunt **benigne**, iar la examenul obiectiv se constată tumefacția dură a glandei parotide care este nedureroasă, imobilă pe planurile profunde.

TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al tumorilor maligne include mărirea rapidă a volumului glandei la aderența glandei la piele și la planurile profunde, nevralgii loco-regionale, paralizie facială, ramolirea centrului tumorii, invadarea ganglionară precoce, ulcerarea pielii, cașecxie. Trebuie subliniat însă faptul că în faza de debut, majoritatea tumorilor maligne nu sunt însoțite de dureri și nu prezintă paralizie de facial, tulburări de sensibilitate sau trismus, acestea apărând în stadiile avansate ale tumorii.

Sialografia evidențiază în tumorile benigne canalicule salivare care înconjoară formațiunea tumorală, iar în tumorile maligne canaliculele apar amputate.

Echografia bidimensională poate oferi unele elemente de diagnostic mai ales în tumorile vasculare.

Tomografia computerizată poate stabili dimensiunea tumorii, localizarea acesteia și eventual caracterul multifocal.

Rezonanța magnetică nucleară combină avantajele echografiei și tomografiei computerizate, fiind indicată dacă o tumoră nu poate fi net definită prin utilizarea echografiei sau tomografiei computerizate.

Scintigrafia cu Tc ⁹⁹. Absența secreției salivare caracterizează atât focarele tumorale, cât și procesele sialozice sau chiar litiazice.

Tumorile maligne, mixte, formațiunile chistice benigne apar ca zone de hipofixare sau lacunare (zone reci), în timp ce tumora Warthin (adenolimfomul chistico-papilar) se evidențiază prin zone de hiperfixare. Hiperfixarea parotidiană este considerată ca un semn caracteristic de diagnostic al tumorii Warthin. Creșterea captării pertechnetului este notată în unele cazuri cu sindrom Mikulicz și în procesele inflamatorii acute ale glandelor salivare: parotidite acute, obstrucția acută a canalului Stenon. În procesele inflamatorii cronice fixarea este neomogenă cu zone de hipofixare. În sindromul Gougerot-Sjogren se constată o reducere semnificativă a fixării glandulare până la absența imaginii scintigrafice.

5.6. INFECȚII ODONTOGENE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

Infecțiile odontogene ale cavității bucale constituie **o problemă importantă de morbiditate**, atât prin frecvența lor, cât și prin complicațiile amenințătoare pentru viață, ca extensia mediastinală sau intracraniană, diseminarea retrofaringiană și obstrucția căilor aeriene, supurația pleuropulmonară și diseminarea hematogenă valvulară cardiacă și la nivelul aparatelor protetice.

Cele mai frecvente infecții ale cavității bucale sunt de origine odontogenă și includ cariile dentare, pulpita, abcesul periapical, gingivita, infecțiile periodontale și ale spațiului fascial profund.

ETIOLOGIE

Flora orală endogenă

Flora bacteriană asociată cu infecțiile odontogene este complexă și în general reflectă flora orală endogenă, dar cercetările recente pun accentul pe **microorganismele specifice** implicate ca agenți cauzali, ceea ce modifică concentrația tradițională a diagnosticului și tratamentului acestor infecții. Microflora asociată este tipic **polimicrobiană**, dar potențialul patogen al fiecărui germe nu este egal, nici chiar când predomină numeric în microflora cultivabilă.

Colonizarea cu germeni specifici se produce în special pe suprafața limbii, a dinților, în crevasa gingivală și saliva (**Tabel 5.5**).

Flora orală rezidențială este constituită de gemeni anaerobi în proporție de 88.9% (1.8×10^{11} microorganisme/gram), în timp ce bacteriile facultative dețin 11.1% din pondere (2.2×10^{10} microorganisme/gram).

Factorii care determină localizarea preferențială includ: proprietatea de aderență selectivă a anumitor bacterii la diferite tipuri de celule, condițiile locale de mediu (pH, pO₂, potențial oxidoreducător), coagregarea interbacteriană și inhibiția microbiană. Pe de altă parte, compoziția florei orale poate fi influențată de factori ca: vârsta, dieta, erupția dentară deciduală, igiena bucală, fumatul, prezența cariilor dentare sau a afecțiunilor periodontale, terapia antimicrobiană, polispitalizarea, sarcina, precum și factorii genetici și rasiali.

Suprafața dinților este colonizată de *Streptococcus sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *Actinomyces viscosus*, în timp ce **mucoasa bucală și limba** sunt colonizate cu predilecție de *S. salivarius* și specii de *Veillonella*. În crevasa gingivală se concretizează *Fusobacterium*, *Bacteroides* (*Porphyromonas* și *Prevotella*) și spirochetele anaerobe.

Flora bacteriană specifică

Etiologia cariilor dentare a fost bine stabilită, agentul etiologic fiind ***Streptococcus mutans***, care este singurul germeni izolat constant din cariile dentare. Potențialul infecțios și caracterul transmisibil al acestui germeni au fost demonstrate atât pe animale de experiență, cât și prin studii longitudinale populaționale.

În prezența **gingivitei, flora subgingivală** este reprezentată preponderent de **bacili gram-negativi anaerobi. *Prevotella intermedia*** (anterior *Bacteroides intermedius*) fiind germeni cel mai frecvent izolat, în timp ce în periodonțiul sănătos se izolează rar microorganisme gram-pozitive ca: *S. sanguis* și specii de *Actinomyces*.

În **periodontite** flora microbiană este complexă, cu predominanța germenilor anaerobi gram-negativi și a microorganismelor mobile, cel mai frecvent izolat fiind *Porphyromonas gingivalis* (anterior *Bacteroides gingivalis*).

TABEL 5.5 Bacteriile cultivabile predominant din anumite zone ale cavității bucale (CHOW, HARDIE, HAMADA, 1995) (I)

Tip	Gen sau familie predominantă	Crevasa gingivală	Placa dentară	Limbă	Salivă
		Număr	colonii	(medie%)	
Facultativi					
Coci gram-pozitivi	<i>Streptococcus</i>	28.8	28.2	44.8	46.2
	<i>S. mutans</i>	(0-30)	(0-50)	(0-1)	(0-1)
	<i>S. sanguis</i>	(10-20)	(40-60)	(10-20)	(10-30)
	<i>S. mitior</i>	(10-30)	(20-40)	(10-30)	(30-50)
	<i>S. salivarius</i>	(0-1)	(0-1)	(40-60)	(40-60)
Bacili gram-pozitivi	<i>Lactobacillus</i>	15.3	23.8	13	11.8
	<i>Corynebacterium</i>				
Coci gram-negativi	<i>Moraxella</i>	0.4	0.4	3.4	1.2
Bacili gram-negativi	Enterobacteriaceae	1.2	ND1	3.2	2.3
Anaerobi					
Coci gram-pozitivi	<i>Peptostreptococcus</i>	7.4	12.6	4.2	13

Bacili gram-pozitivi	Actinomyces				
	Eubacterium	20.2	18.4	8.2	4.8
	Lactobacillus				
	Leptotrichia				
Coci gram-negativi	Veillonella	10.7	6.4	16	15.9
Bacili gram-negativi		16.1	10.4	8.2	4.8
	Fusobacterium	1.9	4.1	0.7	0.3
Bacili gram-negativi	Prevotella sau	4.7	ND	0.2	ND
	Porphyromonas				
	Porphyromonas				
	Bacteroides	5.6	4.8	5.1	2.4
	Campylobacter	3.8	1.3	2.2	2.1
Spirochete	Treponema	1	ND	ND	ND

* 1 ND = non -detectabil

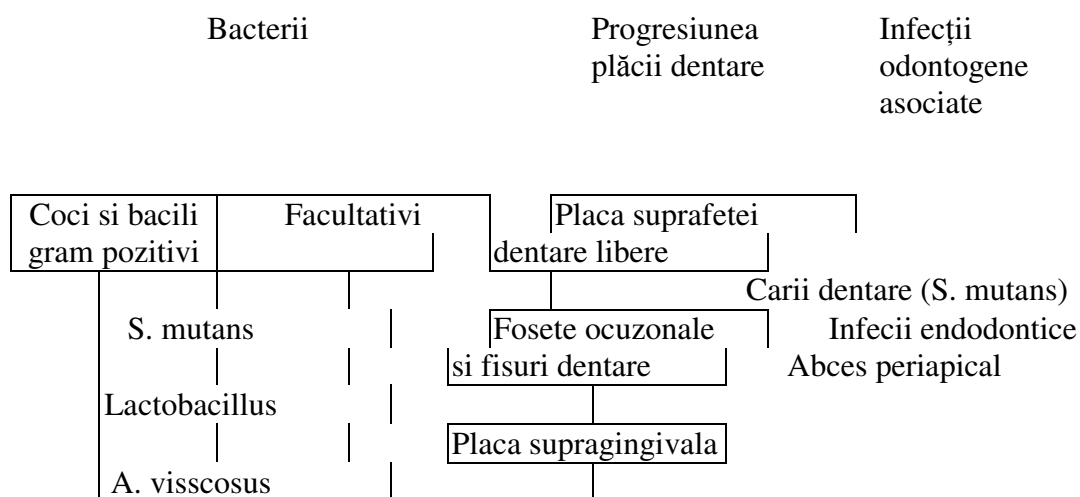
În **periodontita juvenilă**, placa subgingivală constă în special din germeni cu activitate zaharolitică precum **Actinobacillus actinomycetemcomitans** și specii de Capnocytophaga.

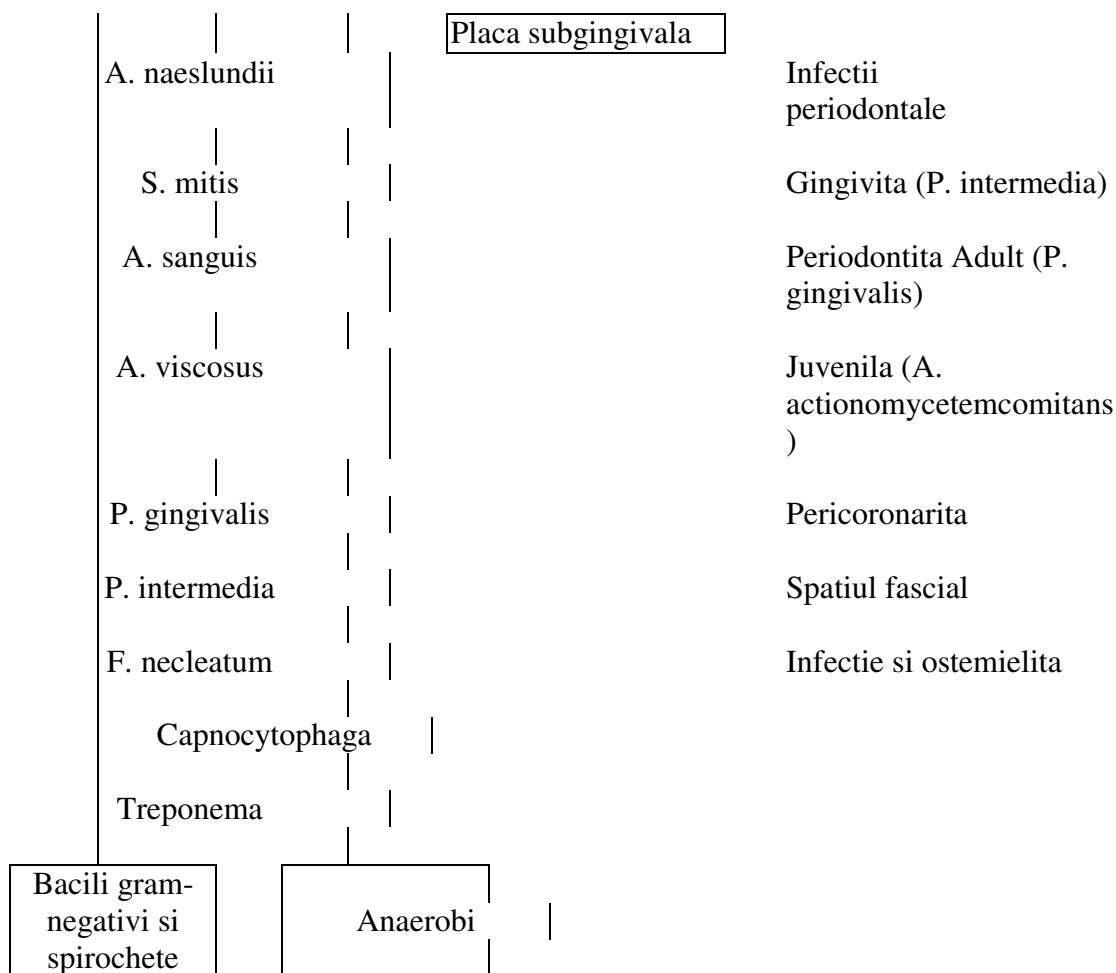
În **infecțiile supurente** odontogene ca abcesul periapical, infecțiile spațiului fascial profund se izolează o **floră polimicrobiană**, care include Fusobacterium nucleatum, tulpini pigmentogene de Bacteroides, Peptostreptococcus, Actinomyces și Streptococcus.

Specificitatea microbiană demonstrată în diferite infecții odontogene reflectă probabil dobândirea unei microflore unice în timpul dezvoltării unei plăci dentare supragingivale și progresia ei spre placa dentară subgingivală. Plăcile acumulate deasupra marginii gingivale conțin în special germeni facultativi gram-pozitivi și coci și bacili microaerofili; plăcile subgingivale conțin în special bacili anaerobi gram-negativi, forme mobile incluzând spirochetele (**Fig. 5.1**). Microorganismele din placa supragingivală se caracterizează prin capacitatea lor de a adera la suprafața dentară și prin activitatea lor zaharolitică, pe când microorganismele din placa subgingivală sunt frecvent azaharolitice și nu necesită aderență.

În **tromboflebita jugulară supurată**, complicație a infecției odontogene întâlnită astăzi, din hemocultură s-a izolat frecvent Fusobacterium necrophorum, mortalitatea rămânând crescută.

Fig. 5.1. Specificitatea microbiană în infecțiile odontogene
(CHOW, 1995)





PATOGENIE

Mecanismele patogenice ale cariogenezei sunt incomplet elucidate, iar teoria lui Miller din 1882 este universal acceptată cu privire la acțiunea bacteriană asupra carbohidraților soldată cu apariția de substanțe acide responsabile de demineralizarea și disoluția țesutului osos dentar .

Factorii implicați în cariogeneză sunt:

1. suprafața dentară susceptibilă;
2. bacteriile din placa dentară care produc acizi sau se dezvoltă la pH scăzut;
3. carbohidrații și zaharurile simple din dietă.

"**Película dobândită**" ("acquired pellicle") de origine salivară, acelulară și abacteriană acționează ca o barieră antiacidă și antiproteolitică. În cazul unei igiene dentare deficitare ea va fi rapid colonizată și înlocuită cu placa dentară. Microflora periodontală asociată plăcii subgingivale are capacitatea de a penetra epiteliul gingival și determină un răspuns inflamator din partea gazdei care în cele din urmă duce la distrugerea periodonțiului. **Factorii predispozanți majori** sunt igiena dentară deficitară și vârsta înaintată, corobați cu factori hormonal ca pubertatea, menstruația, sarcina. Incidența bolii periodontale este crescută în diabetul zaharat, defecte în funcția neutrofilelor: sindromul Chediak-Higashi, agranulocitoza, neutropenia ciclică și sindromul Down.

Compoziția normală a salivei asigură un efect protector prin: lizozim, lactoferină, betalizină, lactoperoxidază și alte sisteme antimicrobiene. Glicoproteinele salivare și polipeptidele bogate în histidină inhibă atașarea microbiană la epiteliul oral, prin competiție la nivelul receptorilor celulari.

Factorii imunitari cuprind anticorpii specifici (dominant IgA secretor) care produc agregarea germenilor și împiedică atașarea lor la epiteliul mucoasei. La aceștia se adaugă factori de imunitate mediată celular care acționează împotriva agenților patogeni intracelulari, fiind binecunoscută reactivarea infecției virale la pacienții imunocompromiși sever soldată cu complicații amenințătoare pentru viață. Celulele fagocitare ca limfocitele, granulocitele și macrofagele sunt abundente în lamina propria și îndepărtează substanțele străine care au străbătut bariera epitelială. În periodontita juvenilă s-a identificat alterarea chemotactismului neutrofilelor. Germeii implicați în periodontită incluzând **Prevotella gingivalis**, **P. intermedia**, **P. melaninogenica**, tulpini de **Capnocytophaga**, **S. sanguis** și **S. mitis** secretă proteaze IgA. Clivajul IgA de către proteazele IgA microbiene afectează imunitatea locală a mucoasei.

ASPECTE CLINICE

Infecțiile odontogene își au originea fie în pulpa dentară, fie în periodonțiu.

Infecțiile pulpare sunt cel mai frecvent consecința cariilor dentare, ducând la pulpita localizată sau generalizată. Dacă drenajul de la nivelul pulpei este obstruat, se produce o progresie rapidă cu necroză pulpară și proliferarea microorganismelor endodontice, ceea ce conduce la invazia zonelor periapicate (abces periapical) și a osului alveolar (abces alveolar acut). Dacă se efectuează drenajul dintelui înainte de extinderea procesului în regiunea periapicală, iritația cronică de la nivelul pulpei necrozate poate determina formarea unui chist sau a unui granulom periapical, care pot fi relativ asimptomatice.

Gingivita reprezintă inflamația acută sau cronică a gingiei și este inițiată de iritația locală și invazia microbiană, iar placa subgingivală este totdeauna prezentă. În **gingivita ulcero-necrotică acută** (boala Vincent), necroza gingiei apare în special la nivelul papilei interdentare, ducând la eroziunea marginii gingiei, cu formarea unei pseudomembrane superficiale de culoare gri, halenă fetidă și alterarea gustului.

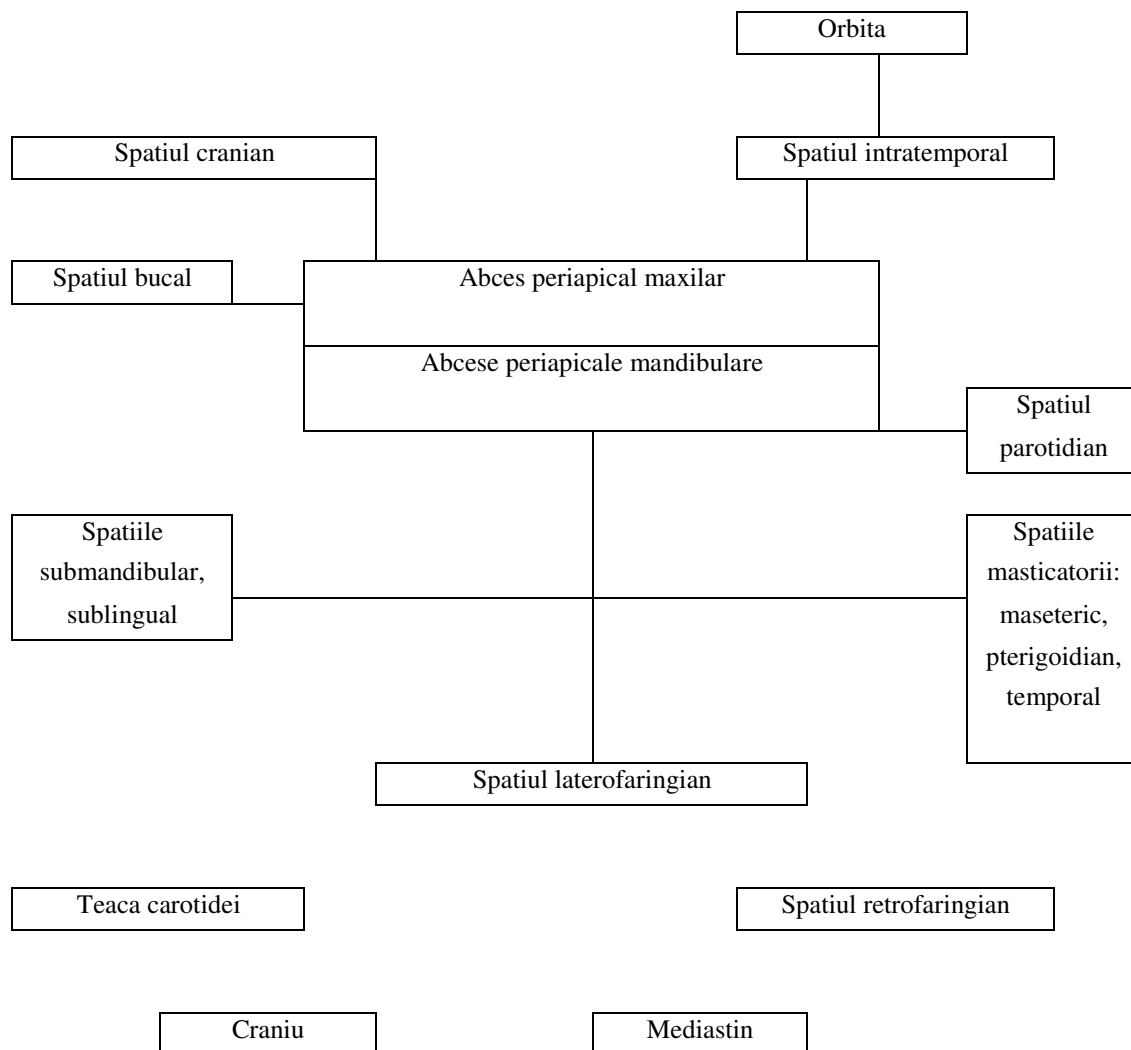
În **periodontită** se produce inflamația cronică a periodonțiului, care este și cauza majoră a pierderii dinților la adulți. Placa subgingivală este totdeauna prezentă, cu abundență de calculi subgingivali și supragingivali. Odată cu avansarea periodontitei, țesuturile de susținere sunt distruse și dintele se pierde. **Periodontita juvenilă localizată** este o formă distructivă particulară de periodontită, întâlnită la adolescenți și se caracterizează printr-o pierdere osoasă verticală rapidă ce afectează primul molar și incisivii. Placa dentară de obicei este minimă și nu există calculi.

Abcesele periodontale pot fi localizate sau difuze și se prezintă ca tumefacții roșii, fluctuente ale gingiei, având o mare sensibilitate la palpare.

Pericoronarita este infecția acută localizată asociată cu un opercul gingival care acoperă un dinte parțial erupt sau molar de minte. Detritusurile alimentare și microorganismele pătrund sub țesutul gingival afectat. Dacă drenajul este întrerupt datorită tumefacției bruște sau unui traumatism, infecția se extinde de-a lungul planurilor fasciale de minimă rezistență, la nivelul țesuturilor moi adiacente.

Infecțiile spațiului fascial profund rezultă din extinderea infecțiilor cu origine odontogenă sau a celor cu origine orofacială către spațiile fasciale din regiunea craniană și cervicală. Aceste spații de propagare a infecției pot fi împărțite convențional în cele care înconjoară fața (spațiile masticator, bucal, canin și parotidian), cele ale regiunii suprahioidiene (spațiile submandibular, sublingual și laterofaringian) și cele care interesează regiunea infrahioidiană sau gâtul în totalitate (spațiile retrofaringian și pretraheal) (**Fig. 5.2**).

Fig. 5.2. Posibile căi de extindere a infecției în spațiile fasciale profunde:



Angina Ludwig este un termen larg folosit pentru o arie heterogenă de infecții ce interesează spațiile sublingual, submaxilar și submandibular. Totuși, în scop terapeutic și prognostic, este de dorit a limita acest diagnostic la cazurile care îndeplinesc următoarele criterii:

- infecția este totdeauna bilaterală;
- este afectat atât spațiul submandibular cât și cel sublingual ;
- infecția este o **celulită indurată** cu diseminare rapidă fără formare de abcese sau interesare limfatică;
- infecția începe în planșeul cavității bucale;

În 50-90% din cazuri s-a identificat o sursă dentară a infecției, cel mai frecvent implicați fiind al doilea și al treilea molar mandibular.

COMPLICAȚII

Complicațiile infecțiilor odontogene se produc fie prin **diseminare hematogenă**, fie prin **extensie directă**. **Bacteriemia tranzitorie** este obișnuită în timpul sau după diferite intervenții stomatologice, în special **extracția dinților infectați**. Relația temporală între aceste proceduri **endocardita bacteriană** și **infecțiile protetice cardiovasculare** este bine stabilită. **Antibioticoterapia profilactică** în timpul intervențiilor stomatologice, deși frecvent utilizată, rămâne un domeniu controversat, în special în absența unei boli valvulare cardiace preexistente.

Complicațiile infecțiilor odontogene secundare **extensiei directe** includ **diseminarea mediastinală, supurația intracraniană** (în special tromboza de sinus cavernos), **angina Ludwig, tromboflebita jugulară supurată, eroziunea de arteră carotidă, sinuzita maxilară** și osteomielite. Mediastinita acută și supurația intracraniană secundare infecțiilor odontogene sunt relativ neobișnuite în era post-antibiotică.

DIAGNOSTIC

Este imperios necesar ca flora rezidentă orală normală să fie exclusă în timpul recoltării probelor, astfel încât rezultatele culturilor să poată fi corect interpretate. În infecțiile spațiilor închise este de dorit să se efectueze **aspirația cu ac** a puroiului localizat pe cale extraorală, iar probele trebuie transportate la laborator imediat, în condiții de **anaerobioză**.

Pentru leziunile intraorale, examenul direct microscopic al **amprentelor** furnizează adeseori informații mai utile decât rezultatul culturilor din prelevarea cu tampon. Vor fi efectuate de rutină **colorația Gram**, cea pentru bacili acid-alcoolorezistenți și cea cu hidroxid de potasiu pentru fungi. La acestea se adaugă examenul antigenelor microbiene prin **imunofluorescență**.

Biopsia osoasă pentru examen histopatologic și culturi este deseori necesară pentru diagnosticul definitiv al osteomielitei.

Ultrasonografia, rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată sunt utile în special în localizarea **infecțiilor spațiului fascial profund**. În infecțiile retrofaringiene, radiografia de profil a coloanei cervicale sau tomografia computerizată pot preciza dacă infecția se află la nivelul spațiului retrofaringian sau a celui prevertebral.

Scintigrafia osoasă cu tehnețiu și cea cu leucocite marcate cu galiu sau indiu sunt utile în diagnosticul osteomielitei acute sau cronice și pentru a diferenția o infecție sau un traumatism de un proces neoplazic.

TRATAMENT

Cariile dentare și periodontita

Preventiv, trebuie făcut controlul permanent al plăcilor supragingivale și subgingivale. Plecând de la ideea specificității microbiene în aceste infecții, este bine să se facă tratament antimicrobian specific.

În **periodontita juvenilă localizată**, terapia sistemică cu **tetraciclină** utilizată împotriva germenului *Actinobacillus actinomycetemcomitans* în asociere cu tratamentul local periodontic, a dat rezultate excelente. Din nefericire, administrarea de tetraciclină la copiii sub 9 ani poate produce

colorarea permanentă a dentiției și nu este în general recomandată. Mai mult, rezistența la tetraciclină în rândul agenților patogeni periodontali, a fost întâlnită tot mai frecvent. În **periodontita avansată**, mai multe studii dublu-orb au arătat ca **metronidazolul** pe cale sistemică, plus debridarea mecanică a rădăcinilor este mai eficace decât tratamentul placebo plus debridarea mecanică.

Tratamentul de succes al **gingivitei ulcero-necrotice acute** cu metronidazol este bine documentat, iar cercetările lui Shinn au statuat definitiv metronidazolul ca unic agent anaerobicid.

Efectul cariostatic al fluorurilor se datorează formării unui complex cu cristale de apatită în dentină, prin înlocuirea grupării hidroxil. Mai mult, fluorurile sunt promotori ai remineralizării leziunilor carioase și exercită un efect bacteriostatic. Clorhexidina aplicată local are de asemeni proprietăți anticariogene, acționând ca un detergent cationic, bactericid, care împiedică avansarea plăcii dentare. Dintre antibiotice, deși atât penicilina cât și tetraciclina au efecte cariostatice pe modele animale, doar aplicarea **topică** de **vancomicina** s-a dovedit a reduce cariile dentare într-o oarecare măsură și la om. Alte măsuri de prevenire a cariilor și periodontitei se referă la ameliorarea igienei orale prin programe educaționale mai eficiente, reducerea florei orale cariogene prin modificarea dietei, folosirea substituenților de sucroză, imunizarea activă împotriva cariilor utilizând **vaccinuri** preparate din **S. mutans**.

Infecții odontogene supurate

Cea mai importantă modalitate terapeutică de abordare este drenajul chirurgical și îndepărtarea țesutului necrozat. Antibioticoterapia este importantă în stoparea răspândirii locale a infecției și prevenirea diseminării hematogene, dar nu poate înlocui evacuarea puroiului. Agenții antimicrobieni sunt indicați în prezența febrei și adenopatiei regionale sau când infecția a perforat corticala osoasă și a diseminat în țesuturile moi înconjurătoare. Pacienții **imunocompromiși** sever prezintă un risc înalt de diseminare a infecției orofaciale și terapia antimicrobiană empirică cu spectru larg este obligatorie.

De departe, cei mai mulți germeni atât aerobi cât și anaerobi sunt sensibili la penicilină. Astfel, penicilina în monoterapie în doze corespunzătoare în funcție de severitatea infecției rămâne tratamentul de elecție. Producerea de beta-lactamază și rezistența la penicilină în rândul speciilor de *Bacteroides* și *Prevotella melaninogenica* se întâlnesc tot mai frecvent, fiind comunicat de asemeni insuccesul tratamentului cu penicilină în infecțiile odontogene datorate unor tulpini de beta-lactamază. Astfel, la pacienții cu infecții ale spațiului fascial profund amenințătoare de viață și la pacienții care au avut un răspuns nefavorabil sau întârziat la penicilină, va fi luată în considerare alternativa terapeutică cu spectru mai larg împotriva anaerobilor și a bacililor gram-negativi facultativi. Pacienții **alergici la penicilină** pot fi tratați cu clindamicină, cefoxitină sau imipem. Pacienții din ambulator cu infecții odontogene mai puțin grave pot fi tratați cu amoxicilină, cu sau fără un inhibitor de beta-lactamază, sau fie cu penicilină, fie cu ciprofloxacina în asocieră cu metronidazol. Eritromicina și tetraciclina nu sunt de ales în infecțiile odontogene, deoarece survine rezistența în rândul anaerobilor orofaringieni și a unora din tulpinile de streptococi.

Metronidazolul, deși cu activitate crescută împotriva bacililor gram-negativi anaerobi și a spirochetelor, este doar moderat activ împotriva cocilor anaerobi și nu este activ împotriva

aerobilor, inclusiv a streptococilor. Cu excepția gingivitei necrozante acute și a periodontitei avansate, el nu poate fi folosit ca agent unic în infecțiile odontogene.

La gazde imunocompromise (leucemie, neutropenie severă după chimioterapie), este prudent a acoperi și spectrul bacililor gram-negativi facultativi, fiind de dorit administrarea agenților cu spectru larg împotriva germenilor aerobi și anaerobi. **(Tabel 5.6)**

TABEL 5.6 Antibioticoterapia empirică a infecțiilor odontogene de țesuturi moi (CHOW, 1995)

Gazdă normală

Penicilina G, 1-4 milioane U i-v la fiecare 4-6 ore

Clindamicină, 600 mg i-v la fiecare 6-8 ore

Cefoxitină, 1-2 g i-v la fiecare 6 ore

Ceftizoximă, 1-2 g i-v la fiecare 8-12 ore

Gazdă imunocompromisă (fiecare din următoarele antibiotice ± un aminoglicozid)

Piperacilină, 3 g i-v la fiecare 4 ore

Cefoxitină, 1-2 g i-v la fiecare 6 ore

Ceftizoximă, 1-2 g i-v la fiecare 8-12 ore

Imipenem/cilastatin, 500 mg i-v la fiecare 6 ore

Ticarcilină/clavulanat, 3 g/0.1 g i-v la fiecare 4-6 ore.

6. INFECȚII DIGESTIVE

6.1. BOLI DIAREICE INFECȚIOASE

(B . D . I)

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Diareea este definită ca "emisiunea prea rapidă de scaune prea lichide" sau ca "un fenomen patologic, care se manifestă prin eliminarea unei cantități anormale de scaune și mai ales de apă peste 300g/zi)".

Diareile infecțioase pot fi de origine bacteriană, virală, parazitară sau secundară prescripției de antibiotice.

FIZIOPATOLOGIE

Tabloul clinic este rezultatul **interacțiunii** mijloacelor de **apărare** ale gazdei cu **mecanismele de virulență ale germenilor**, care pot fi:

- **eliberarea unei toxine**, care este la originea unei afectări a **funcției secretorii**;
- **intensitatea caracterului invaziv**, cu distrugerea structurilor vilozitare, la originea tulburării **funcției de absorbție**;
- **ambele mecanisme** pot fi asociate.

I. Infecție cu un germene toxigen

Germenul se fixează pe suprafața epiteliului digestiv fără a-l distruge. **Toxina** antrenează o **secreție activă de electroliți și de apă** de către celulele intestinale, fără o leziune anatomică:

- enterotoxina vibriocholerae, toxina termolabilă (**TL**) a colibacililor enterotoxigeni și toxina anumitor stafilococi enteropatogeni cresc concentrația intracelulară a **AMP ciclic** (adenozin monofosfat ciclic) prin intermediul unei stimulări a **adenilciclazei**;

- toxina termostabilă (**TS**) a colibacilului creează **GMP ciclic** (guanozin monofosfat ciclic) în enterocit. Acțiunea toxinei se exercită mai ales la nivelul intestinului subțire proximal. Tabloul clinic are aspect de **sindrom holeric**.

II. Infecție cu un germene enteroinvaziv

Germenul tip **Shigella** invadează celulele epiteliale unde se multiplică până la distrugerea lor.

Leziunile mucoasei se propagă din aproape în aproape și sunt la originea unei reacții inflamatorii intense, care explică prezența **sângelui** și a **glerelor mucoase** în scaun. Leziunile apar inițial în intestinul subțire și apoi în colon. Tabloul clinic îmbracă aspectul de **sindrom dizenteric**.

III. Infecție cu un germene toxigen și entero-invaziv

Germenul tip **Salmonella** invadează enterocitul, apoi traversează mucoasa, fără a o distruge și penetrează în țesutul submucos unde se multiplică, dând o reacție inflamatorie. Afectarea se

produce esențial la nivelul intestinului subțire. Există riscul difuziunii sistemice a germenilor. Tabloul clinic îmbracă aspectul unei diarei banale, de tipul **gastro-enteritei acute**.

DIAGNOSTICUL ÎN B.D.I.

Diagnosticul și orientarea etiologică în cursul unei diarei acute însumează tabloul clinic, circumstanțele apariției și factorii de teren.

Elemente orientative:

- aspectul clinic;
- caracterul **izolat** sau existența unei toxi-infecții alimentare **colective**;
- un voiaj în **zone endemice** sau tropicale;
- **antibioticoterapie recentă**;
- tipul de **aliment** potential contaminant (scoici, cârnați, carne incomplet coaptă, zarzavaturi nespălate, produse din lapte nepasteurizate, ouă, produse de patiserie, înghețată) și **intervalul** de timp scurs de la ingestia alimentului, până la debutul tulburărilor digestive;
- factori de risc ai **terenului**: vârstă, stare imunitară și patologie subiacentă;

Aspecte clinice:

A) sindrom holeriform: diaree apoasă; scaune lichide profuze cu aspect de "**apă de orez**" foarte frecvente și abundente; vărsături (uneori); dureri abdominale; semne de deshidratare instalate rapid - grave în cazul holerei; afebrilitate;

B) sindrom dizenteric: scaune numeroase, afecaloide, cu glere mucoase, muco-purulente, uneori cu striuri sanguinolente ("**spută rectală**"); dureri abdominale, colicative, difuze; tenesme (senzații imperioase de defecare, false); vărsături; febră (shigeloză), absentă în amibiază;

C) sindrom de gastro-enterită (diaree banală) scaune lichide frecvente; dureri abdominale difuze; vărsături; febră.

Examenе complementare

• examenul scaunului:

- cercetarea **leucocitelor** - prin **testul cu albastru de metilen** - examinat între lamă și lamelă, permite diferențierea diareelor invazive (**> 5 leucocite/câmp**), de diareele toxice (coprocitograma);

• coproculturile:

- efectuate din scaun sau după recoltarea cu sondă rectală (Nelaton);
- germenii izolați **sistematic** sunt: salmonella, shigella, campylobacter, yersimia; v. cholerae - după un sejur în zonă endemică; clostridium difficile în fața unei diarei apărute sub antibiotice. Coproculturile se efectuează prin însămânțare cât mai rapidă după recoltare, eventual pe mediul Cary-Blair;
- mediile de cultură conțin agar solid, fiind diferite după scopul utilizării lor:
- **medii de îmbogățire** - la care se adaugă sânge sau extracte de drojdie, carne, pentru bacterii greu cultivabile (B. fragilis);
- apa peptonată cu adaus de telurit de K1/200000, la pH 9.2 - (v. cholerae);
- **medii selective** pentru izolarea germenului patogen dintr-un amestec de agenți microbieni, încorporează cristal violet, selenit, săruri biliare, antibiotice: salmonelle, shigelle;

- vibriunii cultivă pe mediul TCSB (tiosulfat, citrat, sucroză, săruri biliare);
- Yersinia - medii cu sânge de oaie;
- **medii indicatoare**
- **fermentarea lactozei** - pe mediul **Mac Conkey** cu agar, săruri biliare, lactoză, roșu neutru (indicator de culoare) - colonii roșii lactozopozitive;
- **izolările** de germeni au importanță:
- **epidemiologică** - stabilirea sursei de infecție și a filiațiunii cazurilor;
- **antibiograma** necesară reevaluării terapeutice a unor cazuri trenante.
- **virusuri** prin microscopie electronică (epidemiologic) sau cu o metodă rapidă: aglutinarea cu particule de latex (rotavirusuri la copil);
- examen **coproparazitologic** pentru Giardia intestinalis (Lamblia) și Entamoeba histolytica; la un pacient infectat cu VIH (HIV): cryptosporidium, microsporidii, Isospora belli, Lamblia și Candida.

Examene sanguine

- în caz de deshidratare (SDA) importantă sau la pacienți cu risc (sugari, vârstnici, renali, etc)
- pentru reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică:
 - uree și creatinină sanguină, ionograma, EAB;
 - hemoculturi (sindrom infecțios sever).

Examene endoscopice

- rectoscopie și colonoscopie - proctite și colite: amibiază, colită pseudomembranoasă sau infecții transmise genito-anal.

Semne de gravitate

- evaluare **SDA**: pierderea în greutate, pliu cutanat, cearcăne periorbitare, uscăciunea mucoaselor, TA;
- semne generale de **sepsis**;
- **bilanț biologic** pentru dezechilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic: hemoconcentrație, hipokaliemie, acidoză - pentru rehidratare.

Diagnostic diferencial

- diarei iatrogene-laxative;
- tulburări funcționale intestinale și diareea falsă a constipatului;
- diarei alergice, diarei cu malabsorbție;
- intoxicație alimentară: ciuperci, vegetale veninoase, pești;
- diarei legate de boli intestinale inflamatorii: rectocolită hemoragică, maladia Crohn, diverticuloză;
- diarei tumorale: cancer de colon, tumoră viloză, intestinală, polipoză;
- diarei endocrine: tiroidiene, suprarenaliene, Zollinger-Ellison, Werner-Morrison, tumori carcinoide, s. dumping;
- diarei neurologice: diabet, afecțiuni encefalo-medulare, neuropatii amiloide.

TABLOURI CLINICE SPECIFICE

6.1.1. SINDROM HOLERIFORM

6.1.1.1. HOLERA

Holera este endemică în India, și endemo-epidemică în regiunile subtropicale.

ETIOLOGIE - Vibrio cholerae biotip clasic și El Tor.

Vibrio cholerae face parte din familia **Vibrionaceae** este un bacil Gram-negativ scurt, mobil, care crește în apă peptonată alcalină cu pH 9-9.2, la 37°C. Posedă enzime (proteaze, peptidaze), un antigen flagelar H (comun) și un antigen somatic O lipopolizaharidic (specific de tip). Componentele A, B, C ale antigenului caracterizează serotipurile majore 01:

- Ogawa (A,B);
- Inaba (A, C);
- Hikojima (A, B, C);

În 1992 a fost depistat în Bangladesh Vibrio cholerae **0139 Bengal**, o variantă genetică, cu risc epidemic, confirmat cu anticorpi monoclonali.

EPIDEMIOLOGIE - omul este rezervorul principal de germeni.

Vibrionul se află în intestinul bolnavului 6-10 zile, care elimină până la 10^{10} vibrioni/ml de scaun (forme grave). Există purtători cronici de vibrioni:

Transmiterea se face mai ales prin contact direct interuman, prin intermediul mâinilor, sau prin contaminare alimentară sau hidrică (**cale fecal-orală**). Boala este extrem de contagioasă.

- v. cholerae poate supraviețui 15 zile în ape sărate (zooplancton);
- **imunitatea** este parțială, de scurtă durată, pentru câteva luni - aglutinine anti - O, anticorpi vibriocizi.

TABLOU CLINIC

Incubație - câteva ore - 5-6 zile (în funcție de inocul);

- în **formele clinice majore** - **debut brutal** cu: vărsături, diaree profuză și dureri abdominale; scaune apoase, afecaloide, incolore, cu grunji albicioși, fade: aspect de "**apă de orez**";

- scaune emise fără tenesme, aproape **în jet continuu**, antrenând pierderi hidrice care ajung la **10-15 l/zi**;

- **deshidratare globală** cu **colaps** și **anurie** (COLAPS ALGID);

- T° normală sau scăzută;

- deshidratare cu hemoconcentrație, hipocloronatremie și acidoză metabolică; crampe musculare chinuitoare;

- **evoluția** depinde de **rapiditatea** și calitatea **rehidratării** - bine tratată, mortalitatea este de **1-2%**, pe când evoluția spontană duce la o mortalitate de **50%** (20-80%), chiar în 24 ore, prin șoc hipovolemic;

- **formele clinice, benigne** ai atenuate apar ca un tablou de **gastro-enterită** banală, fără deshidratare, formele asimptomatice (fenomen de **iceberg**) - apar la 75% dintre cazuri cu biotipul El Tor.

DIAGNOSTIC POZITIV

- **date epidemiologice:** contact infectant, zonă endemică, epidemie;

- **date clinice** - tablou caracteristic;

- **date de laborator:**

- **examenul scaunului** proaspăt între lamă și lamelă pune în evidență bacili mici, incurbați, cu mobilitate polară;

- confirmarea prin **coproculturi** pe mediu de îmbogățire și de izolare: cu pH 8, 6 și cu săruri biliare;

- apă peptonată (pH 9) - incubare 8 ore;

- treceri pe medii selective - evidențiere și identificare: mediul Monsur (TTB), BSA (bilă-săruri-agar), TGA (taurocolat de sodiu, gelatină, agar), TCBS (agar, tiosulfat, citrat de sodiu, bilă, sucroză);

- **diagnosticul serologic:** anticorpi aglutinanți (scad în 3 luni); anticorpi vibriocizi; hemaglutinare indirectă; ELISA pentru anticorpii de membrană (IgM, IgG, total); anticorpi antitoxinici (la cobai).

TRATAMENT

Tratament curativ

I. Rehidratare parenterală imediată și completă; (vezi și tratamentul patigenic al bolilor diareice infecțioase).

II. Antibioticoterapia - după scoaterea din șoc și rehidratarea inițială 2-3/zile cu: tetraciline (ELECȚIE) A 500mg x 4/zi, C = 50mg/kg/zi; doxicilină injectabilă 100 mg x 2/zi; cotrimoxazol 10 mg T/KG/ZI; fluorochinolone 500 mg (x2/zi) macrolide; cu scopul reducerii volumului și duratei diareei, ca și a duratei eliminării germenului;

- **profilaxia** rezidă în:

- izolarea bolnavilor - **carantina**;

- depistarea purtătorilor;

- decontaminarea scaunelor și vărsăturilor;

- măsuri de **igienă** generală în anturaj: **spălarea mâinilor și igiena alimentară**;

- **vaccinarea** clasică cu v. corpuscular inactivat; aduce protecție incompletă (60%):s.c. 2 doze la 1-4 săptămâni;

- **chimioprofilaxia**;

- sulfamide retard - Fanasil:A - 2 g (o doză);

- ciclone 5 zile.

6.1.1.2 .B.D.I. CU E. COLI ENTEROTOXIGENI (ECET)

- diareea clasică a turiștilor (**TURISTA**) la 1-2 săptămâni după venirea în mediul tropical - 50% dintre BDI (epidemice);

- evoluție sporadică în țări occidentale (0-5%);

- germenii acționează prin **enterotoxina termolabilă** (TL) sau **termostabilă** (TS) și produc o diaree holeriformă;

- diaree puțin severă, cu scaune apoase, dureri abdominale, grețuri, uneori vărsături ± febră;

- regresivitatea simptomelor în 2-4 zile;

- antibioticoterapie frecvent inutilă; pefloxacină 400 mg x 2/zi, ciprofloxacina 500mg x 2/zi - 3-5 zile.

6.1.1.3. B.D.I. CU S. AUREUS

- tablou clinic frecvent de **toxiinfecție alimentară** (TIA) consecutivă ingestiei enterotoxinei preformate în alimentul contaminat de stafilococ;

- **contaminarea** se produce de la un purtător simptomatic de germeni: cu furuncul, panarițiu, sau asimptomatic;

- **alimente incriminate** - cu risc mare la prelucrare: produse de patiserie, creme și alimente conservate;

- **toxina termostabilă** eliberată de s. aureus este responsabilă de tabloul clinic.

Tablou clinic

Incubație - 1-6 ore de la ingestia **alimentului** contaminat.

Perioada de stare: diaree rapid apoasă, grețuri, vărsături, în afebrilitate: risc de SDA; antibioticoterapia este inutilă; evoluția este spontan și rapid favorabilă în 24 ore; analiza alimentului contaminat permite ancheta epidemiologică.

6.1.1.4. B.D.I. CU BACILLUS CEREUS

- produse din carne insuficient coapte, sosuri, sau rău conservate (orez);

- toxina b. cereus preformată în alimentul contaminat produce după o **incubație** de 1-18 ore tabloul clinic caracteristic (TIA); diaree apoasă, dureri abdominale, vărsături.

6.1.15. B.D.I. CU CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

- alimente infectate: carne insuficient coaptă, alimente reîncălzite;

- **incubație** 8-12 ore de la ingestie;

- tablou clinic nespecific, rapid favorabil ca evoluție (TIA).

6.1.16. B.D.I. POSTANTIBIOTICE CU C. DIFFICILE

- orice antibiotic pe cale enterală poate duce la **dismicrobism** intestinal, cu scaune moi, diareice, rapid reversibil după oprirea terapiei;

- dezvoltarea c. difficile secretor de toxine **A și B** duce la colită pseudomembranoasă (tablou clinic grav);

- C. difficile este un BGP anaerob strict;

Tablou clinic

Diaree banală - în majoritatea cazurilor; **colita pseudomembranoasă:** stare generală alterată; febră 39-40°C; dureri abdominale violente; diaree uneori sanguinolentă, cu emisiune de resturi mucoase sau "**false membrane**"; examene complementare: - leucocitoză cu neutrofilie; **diagnostic morfologic:** colonoscopie sau rectosigmoidoscopie, care pun în evidență mucoasa congestionată și edemațiată, prezența falselor membrane sub forma unor plăci mici, alb-gălbui, de la câțiva mm, la câțiva cm; d. bacteriologic: izolarea germenului și toxinei.

Tratament

Oprirea antibioticului în cauză; metronidazol oral 250-500 mg x 4/zi, 10 zile; vancomicină 250-500 mg x 4/zi 10 zile; repaus digestiv, rehidratare.

6.1.2. SINDROM DIZENTERIC

6.1.2.1. DIZENTERIA BACTERIANĂ

ETIOLOGIE - Familia - Enetrobacteriaceae

Clasa *Shigella* care are 4 specii:

- grup A-S. dysenteriae (10 serotipuri);
- grup B-S. flexneri (6 serotipuri, 9 subtipuri);
- grup C-S. boydii (15 serotipuri);
- grup D-S. sonnei (serologic omogenă).

EPIDEMIOLOGIE

- rezervor de germeni **exclusiv uman**: la nivelul tubului digestiv;
- **contaminare** prin ingestie de alimente și apă infectate, sau transmitere interumană directă (**cale fecal-orală**);

- shigella este **patogenă** la om prin caracterul **entero-invaziv** legat de existența unei plasmide și prin secreția unei toxine;

TABLOU CLINIC

Incubație 2-5 zile (1-7 zile);

• **Sindrom dizenteric tipic:**

- scaune muco-sanguinolente, purulente ("**spută rectală**");
- febră 39-40°C (50%);
- dureri abdominale intense;
- tenesme (senzații imperioase de defecare, false);

• **forme clinice: severe** - cu manifestări neurologice: convulsii, tulburări psihice; rar - bacteriemie (drepanocitoză);

- **forme fruste** - scaune atipice (60%);
- **coprocultura** confirmă diagnosticul, pe mediul Mac Conkey; SS (Salmonella-Shigella);

• **tratament - 5 zile;**

- cotrimoxazol 4 tb. (320 mgT)/zi (x 2/zi);
- fluorochinolone 50 mg/Kg/zi (x 2/zi);
- acid nalidixic 50 mg/Kg/zi (x 2/zi);
- **tulpini rezistente la aminopeniciline;**
- norfoxacina sau pefloxacina 800 mg/zi, ciprofloxacina 1 g/zi (x 2/zi);
- colimicina 100.000u./kg/zi (x 4/zi).

6.1.2.2. DIZENTERIA AMIBIANĂ (amibiază)

- sejur în zone tropicale;
- **etiologie: Entamoeba histolytica**, formă vegetativă, hematofagă;
- sindrom dizenteric tipic **afebril**;
- **diagnostic:** identificarea formelor vegetative ale amibei, în scaun;
- **tratament:** nitro-imidazoli.

6.1.2.3. B.D.I. CU E. COLI-ENTERO-INVAZIV (ECEI)

- sindrom dizenteric tipic la copil și adult;
- diagnostic: izolarea germenului în scaun.

6.1.3. SINDROM GASTRO-ENTERITIC

6.1.3.1. SALMONELOZE NON-TIFICE

- Salmonella- germenii cel mai frecvent responsabili de infecții enterale;
- Serotipuri implicate: S. enteritidis; S. typhimurium; S. dublin; S. panama;
- doza minimală infectantă - 10^5 germeni;
- **contaminare** - interumană, cu alimente contaminate crude (ouă) sau insuficient coapte (carne de pasăre).

Tablou clinic

Incubație - 12-36 ore;

Debut brutal: febră 39-40°C, dureri abdominale, vărsături, sindrom diareic: scaune lichide fetide.

Evoluție spontan favorabilă în câteva zile. Deshidratare posibil severă complicată cu insuficiență renală.

Germeni invazivi, produc bacteriemii, cu localizări secundare.

Diagnostic pe coprocultură și uneori pe **hemocultură**;

- medii selective cu dezoxicholat de sodiu, sulfat de bismut (Wilson-Blair), mediu SS, cu selenit.

Toxiinfecții alimentare prin ingestia colectivă a unui aliment contaminat obligă la izolarea germenului din aliment (epidemiologic).

Antibioticoterapia favorizează prelungirea portajului de germeni; este **indicată** la sugari, vârstnici, imunodeprimați, purtători de proteză vasculară sau articulară la un pacient cu drepanocitoză, sau în formele severe; aminopenicilinele, cotrimoxazolul sau fluorochinolonele vor fi administrate 5 zile.

6.1.3.2. B.D.I. CU CAMPYLOBACTER JEJUNI

- alimente (păsări) contaminate; **incubație** 1-3 zile, sindrom diareic febril, cu dureri abdominale difuze, uneori scaune cu sânge prin ulceratii colice, uneori bacteriemie, **izolare** c. jejuni în coprocultură și/sau hemocultură, evoluție spontan favorabilă în câteva zile, scurtată de:

- **tratament** - macrolide: eritromicină A = 1 g/zi, C = 30-50 mg/kg/zi 4-7 zile;
- fluorochinolone.

6.1.3.3. B.D.I. CU YERSINIA ENTEROCOLITICA

- germenul cel mai frecvent izolat, prezent în alimente (vegetale, carne); **sindrom pseudo-apendicular**: febră, scaune diareice, dureri în fosa iliacă dreaptă; **bacteriemie** sau **sepsis**;

- secundar apare un **sindrom postinfecțios**: eritem nodos, oligoartrită inflamatorie diagnostic prin coprocultură, iar serologic pentru **sindromul postinfecțios**;

- **tratament** - în forme severe: ciclone - tetraciclină 1,5-2 g/zi, doxiciclină 100 mg/zi 7-10 zile; fluorochinolone.

6.1.3.4. B.D.I. CU E. COLI ENTEROPATOGEN (ECEP)

- la sugari, în maternități și creșe;
- serotipuri: O111, O26, O55, O86;
- antibioticoterapie pe grupe de vârstă.

6.1.3.5. B.D.I. CU E. COLI ENTEROHEMORAGIC (ECEH)

- diaree rapid hemoragică;

6.1.3.6. B.D I. VIRALE

- foarte frecvente la copil;
- rotavirusuri, adenovirusuri, astrovirusuri, calicivirusuri, agentul Norwalk;
- **tablou clinic:** grețuri, vărsături, dureri abdominale, scaune diareice, febră cu evoluție scurtă și benignă;

- **la copilul sub 2 ani - rotavirusurile** dau un tablou clinic **sever** cu: diaree profuză, vărsături, deshidratare, bronșiolită, tratament de rehidratare și simptomatic de necesitate

ASPECTE PARTICULARE

6.1.3.7. B.D.I. LA BOLNAVI INFECTAȚI CU VIH (HIV)

- extrem de frecvente;
- i. severe, complicate cu **bacteriemii** recidivante (**Salmonella**);
- i. **virale:** CMV, VHS, VIH;
- i. cu protozoare: cryptosporidioza, microsporidioza, E. histolytica, Isospora belli, G. intestinalis.

6.1.4. TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE COLECTIVE (TIAC)

DEFINIȚIE

Boli infecțioase transmisibile, de declarare obligatorie, care apar într-un focar de minimum 2 cazuri, cu simptomatologie, în general digestivă, având drept cauză aceeași origine alimentară. Sunt raportate la consumul **alimentelor contaminate** de anumite bacterii sau de toxinele lor și survin într-o colectivitate sau în mediu familial.

În ordinea descrescândă a frecvenței sunt incriminate **3 bacterii:** Salmonella (Enteritidis și Typhimurium), S. aureus și C. perfringens.

Spitalizarea bolnavilor este obligatorie la 10%, iar mortalitatea se citează la 0,5% dintre bolnavi.

- **anchetă epidemiologică** - etiologică:
- identificarea agentului cauzal: în alimentul incriminat; în coproculturi;
- **germeni:** salmonelle minore, S. Aureus, C. perfringens, B. cereus, E. coli, Aeromonas sp. Vibrio parahaemolyticus;
- declarare obligatorie (telefonică > 5 cazuri);

Surse de infecție - alimente din carne și ouă, la care nu se respectă lanțul frigului, erori de preparare și de conservare.

FIZIOPATOLOGIE

a) infecție cu germen enteroinvaziv:

- localizare ileo-colică, cu distrugerea vilozitară importantă;

- scaune mucoase, cu PMN, sanguinolente uneori;
- sindrom dizenteric sau gastroenteritic;

b) infecție cu germen toxigen:

- stimularea secreției, diaree apoasă;
- risc de SDA;
- sindrom holeriform;

MANIFESTĂRI CLINICE

I. TIAC cu expresie digestivă predominantă

1. sd. dizenteric și gastro-enteritic

• **salmonelle non tifice** (= sau > 10⁵ bacterii) cu rezervor animal vast: ouă, carne, păsări), produse lactate, incomplet coapte sau crude;

- incubație - 12-36 h;
- **diaree febrilă**, varsături dureri abdominale pentru 2-3 zile;
- **bacteriemie**, localizare extradigestivă (**nota de gravitate**);
- **coprocultura** - diagnostic de certitudine;
- antibioticoterapie la **imunodeprimați**, sugari, vârstnici, purtători de proteză vasculară sau articulară la drepanocitari, forme clinice severe;
- amoxicilină, cotrimoxazol, mai ales fluorochinolone pentru 5 zile.

• **shigella** - rar;

• **campylobacter jejuni**;

• **yersinia enterocolitica**;

• **vibrio parahaemolyticus** - în apa de mare, contaminare prin pește sau fructe de mare crude sau insuficient coapte;

- incubație 12-24 ore;

- diaree apoasă, dureri abdominale;

• **rotavirusuri** - intoxicație colectivă de origine hidrică;

2. sd. holeriform

- toxigena are loc în aliment;

- s. aureus, B. cereus, C. perfringens;

• **Staphylococcus aureus**

- cauză frecventă, simptomatologie brutal instalată și de mare intensitate;

- rezervor uman cu contaminarea alimentelor în cursul preparării de către un purtător sănătos (rinofaringian) sau purtător al unei plăgi infectate cu S. aureus de grup fagic III și IV (furuncul, panarițiu);

- **enterotoxina termostabilă** se produce în aliment: produse lactate (brânză, lapte, înghețată);

- incubația - 2-4 ore;

- semne dominante: grețuri, varsături, dureri abdominale, uneori diaree lichidă profuză, rar șoc hipovolemic, colaps;

- afebrili;

- fără antibiotice;

• **Clostridium perfringens**: erori de conservare după gătit; carne cu sosuri; rezervor ubicuitar - bacterii sporulate termorezistente (anaerobioză); incubatie 9-15 h;

- clinic - o intoxicatie manifestată prin dureri abdominale colicative, cu evoluție favorabilă în 24 h; tulpini de tip C enterocolite necrozante.

• **Bacillus cereus**: rezervor ubicuitar - orez, soia; incubatie 1-6 h (vărsături); 6-16 h (diaree) tablou clinic asemănător cu intoxicația stafilococică, sau cea cu C. perfringens.

• **E. coli enterotoxigen (ECET) (TURISTA)** transmitere prin apă.

• **E. coli entero-hemoragic (ECEH)** diaree apoasă și hemoragică; hamburgeri: E. coli O157H7.

• **Aeromonas hydrophila** contaminare hidrică.

• **Dinoflagelate și Fitoplankton** protozoare și alge unicelulare; ingestie de fructe de mare; incubatie 30 minute - câteva ore; tablou clinic sever: diaree, vărsături, dureri abdominale violente, scăderea TA.

II. TIAC cu expresie extradigestivă predominantă

• **Clostridium botulinum - TIAC grave; intoxicație histaminică** survine după ingestia de pește rău conservat (ton); incubatie - 10 minute - 1 h; tablou clinic - tulburări vasomotorii - eritem al feței și gâtului, cefalee, semne digestive, regresate rapid și cu accelerare prin corticoterapie și antihistaminice.

TRATAMENTUL B.D.I.

Tratament curativ - obiective:

a) corectarea sau prevenirea deshidratării;

b) reducerea intensității și duratei diareei;

c) atacul infecției digestive.

Alegerea tratamentului se bazează pe **mecanismul patogenic**: diaree non inflamatorie - reechilibrare hidro-electrolitică; diaree inflamatorie - rehidratare + antibioticoterapie.

Rehidratarea:

• **calea orală** - aport hidric+glucoză+electroliți;

- soluția de **gesol** contine NaCl 3.5 g, NaHCO₃ 2.5 g, KCl 1.5 g și glucoză 20 g pentru un litru de apă fiartă sau ceai de mentă;

• **calea venoasă** - SDA = sau > 10% din greutate, colaps, bolnav inconștient;

- cu soluții molare: NaCl, KCl, gluconat de calciu, glucoză 5%, bicarbonat de sodiu.

Rehidratarea se face în funcție de **gradul de SDA**:

- **SDA = 10-11%** din greutatea corporală: deshidratare severă, șoc, colaps algid, comă, prăbușirea TA, extremități reci cianotice, amurie;

- necesar de lichide i.v. la adult 5000-5500 ml (10-15l);

- **SDA = 7-8%** - deshidratare moderată, precolaps, hipoTA, tahicardie, sete marcată, oligurie, pliu cutanat leneș;

- necesar de lichide i.v. sau/și oral: 4000 ml;

- **SDA = 5%** - deshidratare ușoară, diureză păstrată, tahicardie, sete, pliu cutanat discret mai lent;

- necesar de lichide - oral: 2500 ml;

- **Soluții electrolitice de uz i.v.:**

- soluția Ringer lactat, soluție specială pentru tratamentul diareei severe, soluția 5+4+1, soluție fiziologică 9%, soluție izotonică de bicarbonat de sodiu 14%, lactat de sodiu 18,7%.

Priorități

- corectarea șocului în primele 15 minute: SDA > 10-11%;
- normalizarea hidratării și corectarea acidozei în primele 3 ore;
- cateter endovenos, sondă nazogastrică;
- SDA moderată și ușoară - i.v. în caz de vărsături - în primele 4 ore, sau pe cale orală 500-750 ml/oră;
- normalizarea greutateii corporale și amendarea SDA în 12-20 ore după terminarea rehidratării inițiale.

Realimentarea

- în funcție de toleranța bolnavului.

Dieta inițială cuprinde supe de zarzavat strecurate, apă minerală, ceai de mentă (24 ore), apoi supă de zarzavat pasată, pesmet, biscuiți simpli, pâine prajită, fidea, orez fiert, brânză de vaci, telemea, caș. Sunt evitate: laptele dulce, cartofii, cruditățile, grăsimile și dulciurile. Odată cu normalizarea scaunelor se adaugă iaurt, carne fiartă, legume și fructe fierte, untdelemn, margarină, unt, ouă fierte, cu trecerea la dieta completă, normală, prin tatonarea toleranței digestive.

Antibioticoterapia

- reduce intensitatea și durata diareei;
- reduce riscul difuziunii bacteriene extraintestinale: salmonella, shigella;
- limitează contagiozitatea scaunelor (v. holerice, salmonelle, shigelle, E. coli, C. difficile);
- durata 3-7 zile (14 zile-campylobacter);
- fluorochinolone.

Profilaxie

- esențială: igiena **hidrică** și alimentară ca și: **curățenia mâinilor**; depistarea și tratarea **purttătorilor** de germeni; controlul **lanțului alimentar**; **vaccinuri**: antiholerice și antirotavirus cu eficacitate încă moderată sau incertă.

6.2. FEBRA TIFOIDĂ

Febrele tifoide sunt bacteriemii, inițial cu stație limfatică mezenterică și sunt cauzate de Salmonella typhi (bacilul Eberth) și S. paratyphi A, B și C.

ETIOLOGIE

- **gen Salmonella - familia Enterobacteriaceae**;
- BGN, dotați cu **flageli (antigen H)**, peretele bacterian conține o **endotoxină (antigen O)** și au un antigen **capsular "Vi"** utilizat pentru vaccinare.

EPIDEMIOLOGIE

- **declarare obligatorie**;
- **rezervor de germeni strict uman**;

- **contaminare** - pe cale fecal-orală de la bolnavi sau purtători sănătoși cronici;
- **transmitere directă** - contact cu obiecte infectate, alimente contaminate, sau:
- transmitere **indirectă** - ingestia apei, de scoici, legume crude contaminate;
- muștele sunt un vector al infecției.

FIZIOPATOLOGIE

După absorbția orală germenii trec prin mucoasa intestinală și diseminează prin calea limfatică: chilifere, ganglioni mezenterici și canalul toracic, în torentul sanguin.

Multiplicarea bacteriană produce puțin puroi, iar metastazele supurate sunt rare.

Eliberarea **endotoxinei** prin liza germeilor, joacă rolul esențial în afectarea **viscerală**: digestivă, cardiacă și cerebrală.

Răspunsul **imunitar** majoritar este **mediat celular**.

TABLOU CLINIC

Incubația 7-15 zile

- diaree fugace la 12-48 h după masa contaminantă.

Perioada de invazie

Debut - progresiv (obișnuit): T° crește regulat la 40°C într-o săptămână; febră cu cefalee, insomnie, astenie, anorexie; tulburări digestive: dureri abdominale, constipație (rar diaree); epistaxis; puls disociat - mai puțin rapid decât gradul ascensiunii termice; limba saburală; gurguimente în fosa iliacă dreaptă; splenomegalie (30-50%).

Debut - brutal (rar): grețuri, diaree.

Perioada de stare: febra în platou 39-40°C;

Bolnavul prezintă: somnolență, prostrație, obnubilare (typhos) netă ziua, cu insomnie nocturnă - definesc "**starea tifică**"; dureri abdominale; diareea clasică cu aspect de "**piureu de mazăre**" (variabil) (75%); puls disociat; limba saburală; la 10% dintre cazuri - apare **angina Duguet**: mici ulcere superficiale la nivelul pilierilor anteriori ai vâului palatului; abdomen sensibil, fosa iliacă dreaptă cu gurguimente; splenomegalie inconstantă; o erupție formată din macule mici rozate, de mărimea unui bob de linte (**pete lenticulare**) se observă la baza toracelui și în partea superioară a abdomenului (33%).

Tablou clinic **atipic**: febră moderată, bine suportată; o stare tifică marcată cu cefalee, mimează meningita.

DIAGNOSTIC

Date epidemiologice: contact infectant, calamități urmate de epidemii, zone endemice;

Date clinice particulare și clasice;

Date de laborator:

- **orientative**: VSH normală, puțin accelerată; **leuconutropenie**, (excepție la copil: hiperleucocitoză); uneori trombopenie; **aneozinofilie**; > aminotransferazelor - ALT, FA, GGT, LDH.

- **serologie** - R. WIDAL (Widal-Felix): de interpretare dificilă și tardivă; tehnică de aglutinare - **aglutinine** anti-H și anti-O; pozitivă din a 8-a zi; a. anti-O dispar în 2-3 luni; a. anti-H persistă ani; **titrul > 100** pentru **a. anti-O** - martor de **i. recentă**; serologie fals pozitivă: salmoneloze non-tifoidice; yersinioze; tifos; paludism; disglobulinemii;

- **izolarea germenului** diagnostic de **certitudine**: coproculturi (imperativ); hemoculturi (prima săptămână).

EVOLUȚIA

a) favorabilă - sub tratament se produce defervescența în 2-6 zile, cu estompare rapidă a semnelor digestive și a stării tifice;

- pot apărea recăderi (5%) - rezervor de germeni pe litiază biliară;

b) cu complicații cu 2 mecanisme:

1. **impregnare toxică** - responsabilă de majoritatea afectărilor viscerale:

- digestive: hemoragii joase sau perforații cu semne de peritonită francă sau astenică (hiperleucocitoză);

- miocardice: clinic latente, depistate prin ECG sistematice sau patente cu insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen;

- cerebrale (rare) - tablou de encefalită sau comă, cu prognostic rezervat;

2) **diseminare bacteriană**: colecistite: osteite sau osteo-artrite (drepanocitari homoziгоți); abces splenic.

PROGNOSTIC

- favorabil; mortalitate la grupe cu risc; vindecare fără sechele; portaj persistent - în 95 dintre cazuri dispare în 6 luni.

TRATAMENT

Principii:

- antibioticoterapia orală, în caz de intoleranță digestivă: intravenoasă;

- la **adult**: - fluorochinolone (de primă intenție); pefloxacină 400mg x 2/zi; ofloxacină 200 mg x 2/zi; ciprofloxacina 500 mg x 2/zi; 7 zile (5-10);

la copil - ceftriaxonă 75 mg/kg/zi până la maximum 4g (elecție); 5 zile.

- **alternative**: fenicoli 3 g/zi (A); 25-50 mg/kg/zi (C); amoxicilină 4-6 g/zi; cotrimoxazol 4-6 cp/zi; 14 zile;

- **tratament adjuvant**: corticoterapie - la semne toxice majore; hemoragii transfuzii de sânge; perforații - intervenție chirurgicală cu antibiotice pentru germeni anaerobi.

Măsurile epidemiologice: izolarea bolnavului; dezinfecția scaunelor, lenjeriei, a camerei: continuă și terminală; declarare obligatorie.

Supraveghere: clinică: T°, puls, TA, auscultație cardiacă, scaune, abdomen; biologică: hemoleucograma, 3 coproculturi după tratament, negative.

PROFILAXIE

Igiena alimentară (boala "**mâinilor murdare**"); lanț de transmitere întrerupt **de spălarea mâinilor**.

Vaccinarea - vaccin poliozidic capsular **Typhim Vi** injectabil: obligatoriu pentru personalul de laborator și militari ca și pentru voiajori și personal medico-sanitar în zone endemice sau în zone calamitate; injecție cu rapel la fiecare 3 ani, de la vârsta de 2 ani; oral - Ty 21 a (în studiu); protecție 60%; nu protejează pentru s. paratyphi A sau B.

6.3. HEPATITE VIRALE ACUTE

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Hepatita acută virală este o infecție virală acută a ficatului, în majoritatea cazurilor cu evoluție medie, uneori severă, care se soldează cu inflamație și necroză.

În ultimii 25 ani s-au înscris între agenții etiologici: virusul hepatitic A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD), E (VHE), și G (VHG), iar din 1991, OMS a definit entitățile nosologice produse de virusurile hepatitice, ca: hepatite acute virale. (Tabel 6.1)

TABEL 6.1. Hepatitele virale A, B, C, D, E, G						
HEPATITA	A	B	C	D	E	G
Familia	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus	Flavivirus
Ø	27-32 nm	42 nm	?	36nm	27-32 nm	?
Acid nucleic	ARN unicatenar, liniar	ADN dublu catenar, circular	ARN, unicatenar liniar	ARN unicatenar, circular	ARN unicatenar liniar	ARN unicatenar liniar
Perioada de incubație (medie)	14-45 zile (30zile)	30-180 zile (70zile)	14-180 zile (50 zile)	-----	14--60zile (40 zile)	?
Transmitere - calea fecal-orală	da	nu	nu	nu	da	nu
- sânge	nu	da	da	da	nu	da
- verticală	nu	da	da	da	nu	?
- sexuală	nu	da	da	da	nu	?
Antigene	HAAg	HBsAg, HBeAg	-----	HDAg	HEAg	-----
Anticorpi	Anti-HAV IgM	Anti-HBe, Anti-HBs	Anti-HCV IgM	Anti-HDV IgM	Anti-HEV	-----
		Anti-HBc	Anti-HCV	Anti-HDV		
Hepatită fulminantă	0.001-0.5%	0.5-1.0%	0.5-1.0%	2% (25%-?)	2% (25%)	?
Hepatită ac. în curs de vindecare	>99%	>90%	10-40%	50-80%	>95%	?
Hepatită cr. activă	0%	<10%(0.5%?)	30-90% (<10)	20-50%	? (<5%)	da
Ciroză	0%	1%	5-30% ?	10% ?	?	da
Imunizare activă	da	da	nu	nu	nu	nu
Imunizare pasivă	da	da	nu	nu	nu (?)	nu

Tabloul clinic este foarte asemănător, iar diagnosticul etiologic se bazează pe teste serologice specifice. Cele 6 virusuri hepatice **infectează primar** ficatul din care rezultă inflamația hepatică și necroza hepatocelulară, prezentând **hepatotropism obligatoriu**.

Multe **alte virusuri** infectează ficatul **secundar**, în contextul altor boli generale, inducând un sindrom "hepatitis-like": virusul febrei galbene (V.F.G.) Epstein - Barr (V.E.B), citomegalic (C.M.V.) herpes simplex (V.H.S) varicelo-zosterian (V.V.Z.) ca și virusurile rujeolic, rubeolic, coxackie B și adenovirusurile care au **hepatotropism facultativ**.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome

Hepatita acută virală este separată convențional în **patru stadii clinice**: incubatia, perioada preicterică, perioada icterică și convalescența. Aspectele clinice evoluează de la boala asimptomatică, subclinică, la insuficiența hepatică fulminantă cu rată înaltă a mortalității. **Nu există trăsături clinice absolut caracteristice unui tip de hepatită**, deși anumite căi de transmitere sugerează o etiologie particulară, ca anumite aspecte clinice.

Incubația este variabilă de la câteva săptămâni la 6 luni, în funcție de agentul etiologic și este asimptomatică.

- hepatita A = 15-45 zile (medie 21 zile)
- hepatita B = 30-180 zile (media 70 zile)
- hepatita C = 15-150 zile (medie 50 zile)
- hepatita E = 15-60 zile (medie 40 zile)

Hepatita **D** nu are o incubatie bine documentată, dar deoarece apare invariabil în conjuncție cu hepatita B, probabil are o incubatie similară.

I. Perioada preicterică - cu durata de 3-10 zile. Bolnavul prezintă tipic: modificarea stării generale, astenie (95%) urmate de anorexie, grețuri (85%), vărsături (80%) și dureri vagi în hipocondrul drept (60%).

În 50-80% dintre cazuri evoluția poate fi **anicterică**, fără simptome sau cu simptome ușoare, de "indigestie" sau "răceală".

Debutul poate fi **brusc** (mai tipic pentru VHA) sau **insidios** (mai tipic pentru VHB sau VHC).

Debutul "**pseudogripal**" (25%) este marcat de: astenie, cefalee, mialgii, frisoane, febră și este comun hepatitei de tip A.

Debutul cu **un sindrom asemănător bolii serului** (5-15%) este marcat de triada: febră, erupție, artrită, fiind manifestarea depunerilor de complexe imune (virus/anticorp).

Erupția are aspect urticarian, pruriginos și este situată la extremități.

Variante: exantem maculo-papulos sau zone de eritem. **Artrita** este poliarticulară și migratorie, iar artralgiile sunt mai frecvente decât artrita.

La copii se descrie **boala GIANOTTI** - acrodermatita papuloasă, caracterizată prin erupție, limfadenopatie și limfadenită. Aceste aspecte apar în infecția cu VHB.

II. Perioada icterică. **Icterul** și **urina hipercromă** sunt simptomele cele mai distinctive. Urina hipercromă atestă icterul acompaniat de hiperbilirubinemie conjugată (directă). **Scaunele decolorate**, prin lipsa pigmentilor biliari, mai puțin decât în icterul obstructiv, însoțesc icterul

asociat cu **prurit** (40%). Instalarea icterului este acompaniată de ameliorarea bolnavului. Au mai fost descrise **boli mediate prin complexe imune**, în asociere cu hepatita acută și cronică, B sau C.

Poliarterita nodoasă asociată în 69% dintre cazuri cu infecția hepatitică cu VHB duce la arterită a vaselor mici, medii și mari, care afectează organe multiple. Simptomele includ febra, durerile abdominale, artralgiile, mononevrita, boala renală, hipertensiunea, anomaliile SNC și erupțiile cutanate.

Glomerulonefrita, asociată cu hepatita B și C apare prin depunerea complexelor imune ale antigenului viral și/sau ale anticorpului, în membrana bazală glomerulară, ceea ce duce la glomerulonefrita membranoasă și membrano-proliferativă.

Crioglobulinemia mixtă datorată producției de anticorpi cu caracteristici fizice alterate, încât formează precipitate la temperaturi joase - a fost asociată cu hepatitele B și C.

Manifestări **rare** sunt: fenomenul Raynaud, formarea bulelor și eritemul nodos.

Hepatita virală fulminantă este definită ca dezvoltarea insuficienței hepatice severe acute cu encefalopatie hepatică, în 8 săptămâni de la debutul simptomelor cu icter. Insuficiența hepatică tardivă se definește într-un interval de 8-12 săptămâni. Din hepatitele fulminante, VHB este responsabil de 30-60% dintre cazuri, iar 30-40% dintre bolnavi sunt prezumtiv coinfectați cu virus delta, în timp ce VHA deține numai 0.1% dintre cazuri. VHC nu a fost implicat în hepatita fulminantă, decât ca un cofactor în asociere cu VHB. Hepatita fulminantă poate apărea în orice fază a bolii, iar **primele semne clinice** sunt: letargia, somnolența și schimbarea personalității.

Bolnavii prezintă excitație, euforie, tulburări de comportament, urmate în cazurile severe de stupoare și apoi de comă. (**Tabel 6.2**)

Tabel 6.2 Stadiile encefalopatiei hepatice (F.J. SUCHY, 1996)				
STADII				
	I	II	III	IV
Simptome	Perioade de letargie, euforie, inversarea somnului zi/noapte, agitație	omnubilare tulburări de comportament agitație dezorientare	stupor coma vagilă confuzie vorbire incoerenta	comă profundă IV-a răspunde la stimuli nocivi IV -b nu răspunde
Semne clinice	Tulburări la efectuarea desenelor și ale performanțelor mentale	asterixis foetor hepaticus incontinență	asterixis hiperreflexie rigiditate reflexe în extensie	areflexie fără asterixis flacciditate
EEG	normal	ritm general lent: unde theta	marcat anormal unde trifazice	marcat anormal bilateral unde lente delta liniște electrică corticală

Examenul clinic.

Icterul este detectat de la o bilirubinemie peste 2.5-3.0 mg/dl mai ales la sclere și sub limbă, ca și la nivelul tegumentelor, cu nuanță galbenă. Palparea abdomenului pune în evidență **hepatomegalia** moderată și de consistență crescută. **Polul inferior al splinei** este palpabil la 5-25% dintre bolnavi. Semnele de hipertensiune portală apar în cazurile de necroză hepatică **subacută**. Uneori apare adenopatia moderată și bradicardia asociată cu hiperbilirubinemie semnificativă.

Examenul **tegumentelor** evidențiază: steluțe vasculare, escoriații prin prurit, urticarie, eritem migrator, tumefacții roșii articulare.

Semnele encefalopatiei hepatice sunt tipic acompaniate de **asterixis**: în coma de gradul I cu schimbări mentale ușoare, în coma de gradul II cu schimbări mentale marcate, în coma de gradul III cu stupoare și stare semicomatoasă, dar vigیلă, iar în coma de gradul IV, profundă pacientul poate răspunde la stimuli dureroși; alte semne neurologice: flapping tremor mișcări involuntare și postură de decerebrare, ca și mirosul dulceag distinctiv de **fetor hepaticus**. (Tabel 6.2)

Probe de laborator .

Sunt caracteristice hepatitei acute virale:

- **creșteri dramatice ale aminotransferazelor**, semn distinctiv de diagnostic al hepatitei virale;

- **ALT (TGP)** - alanin-amino-transferaza;
- **AST (TGO)** - aspartat-amino-transferaza;
- creșteri x 8 ale valorii normale, la instalarea icterului;
- rata AST/ALT < 1;

- creșteri de 1-3 x ale valorii normale ale altor enzime serice, cu semnificația de **obstrucție biliară** - F.A. (fostataza alcalină) sau de **colestază**;

- **G.G.T** (gama-glutamyl-transferaza), 5' - nucleotidaza, ca și **L.D.H.** (lactic-dehidrogenaza). Aminotransferazele cresc la sfârșitul incubăției, ating nivelul maxim în perioada icterică, scad în convalescență și rămân mai ridicate mai multe săptămâni;

- nivelul **bilirubinei** este crescut variabil, pe seama **ambelor fracțiuni**: directă și indirectă, cu rata aproximativ egală. Colestaza este sugerată de creșterea bilirubinei directe, iar hemoliza de cea a bilirubinei indirecte (>80%);

- **TP** - timpul de protrombină **prelungit** ridică suspiciunea de necroză hepatică severă. TP > 100 secunde, sau > 50 secunde, asociat cu hiperbilirubinemie > 17.6 mg/dl, la un pacient < 11 ani sau > de 40 ani vârstă obligă la indicația de transplant hepatic. Valori obișnuite normale înregistrează nivelurile de serumalbumine, serumglobuline, Hb, leucograma (eventual leucopenie moderată cu o ușoară limfocitoză)

- **Trombocitopenia** însoțește hepatita fulminantă cu sindrom de coagulare intravasculară diseminată (C.I.V.D). Frecvent apar niveluri joase de anti-ADN și anticorpi anti-fibră musculară netedă.

- **VSH** - normală sau crescută minim
- **Imunoglobulinele M (IgM)** își dublează nivelul în hepatita A.

Anatomie Patologică

Aspectul tipic al hepatitei virale acute la biopsia hepatică (PBH) arată:

1. dezorganizare lobulară
2. celule balonizate și degenerare eozinofilică
3. necroze celulare
4. infiltrat celular mononuclear în spațiul portal și în parenchim
5. grad variabil de colestază

Aceste modificări sunt difuze și generalizate. Dezordinea lobulară se referă la pierderea arhitecturii regulate a lobului hepatic. Hepatocitele prezintă două tipuri de degenerare: balonizarea și degenerarea eozinofilică rezultând corpii hialini. Celulele Kupffer apar mai numeroase și mari. Arii cu infiltrații limfocitare se găsesc atât în parenchim cât și în spațiul port. PMN, plasmocitele și eozinofilele se găsesc în număr redus; o predominanță a plasmocitelor în spațiul port sugerează mai degrabă o hepatită cronică. Un număr crescut de eozinofile sugerează toxicomanie sau o hepatită indusă de un medicament. Colestaza (impregnarea cu bilă a hepatocitelor) se poate observa la PBH și se corelează cu valori crescute ale bilirubinei serice. Canalele biliare portale sunt de aspect normal.

În hepatita virală tipică celulele necrozate sunt dispuse focal și dispersat. Hepatitele severe se pot însoți de bridging necrosis, necroza multilobulară, sau necroza masivă. Bridging necrosis depistată la o hepatită virală acută indică o leziune serioasă, care poate evolua spre ciroza postnecrotică. Necroza multilobulară sau masivă se găsește în boala severă și fulminantă.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

Date epidemiologice

- contact infectant cu cazuri similare
- focar epidemic
- contact familial, de colectivitate închisă
- contact sexual cu o persoană infectată
- risc profesional la personalul medico-sanitar
- transfuzii de sânge sau produse din sânge
- manevre invazive de diagnostic și terapie
- infecții cu ace contaminate
- manevre nemedicale cu posibilități de inoculare: manichură,
- aparate de ras, tatuaj.

Diagnostic clinic

- dificil în perioada preicterică
- facilitat de instalarea icterului, cu hepatosplenomegalie,
- urini hipercrome și scaune decolorate

Diagnostic de laborator

- sindrom citolitic - ALT/AST
- ALT - creșteri semnificative x 20 valoarea normală
- sindrom hepatopriv

- timpul de protrombină
- concentrația de protrombină
- *valoare de "alarmă" - scade sub 50% în formele potențial severe

- anemiemia cu valori crescute în formele severe
- sindrom de retenție biliară - bilirubina sanguină >
- urobilinogenul crescut în urină
- diagnostic serologic specific viral

Diagnostic diferențial

În perioada icterică cele mai frecvente afecțiuni care trebuie excluse sunt:

- infecții bacteriene: pneumonie pneumococică; leptospiroză;
- medicamente: acetaminofena; izoniazida;
- toxine: alcool; tetraclorura de carbon;
- șoc: ischemie;
- diagnostic serologic pentru: virusuri hepatitice; alte virusuri: - virusul febrei galbene; VEB, CMV rujeolic, rubeolic, urlian, coxsackie B, iar la infectați cu HIV: CMV, VHS, VVZ.

Diagnosticul diferențial pe etape:

1) în perioada preicterică: gastrită acută; gastroduodenită; toxiinfecțiile alimentare; diskinezie biliare;

- abdomen dureros - lambliază: verminoze; limfadenită mezenterică; apendicită acută; pancreatită acută;

- viroze respiratorii (gripa); stări febrile prelungite; R.A.A; erupții urticariene; purpură reumatoidă; nevroză astenică; sindrom neurasteniform al școlarului.

2) în perioada icterică:

a) - false ictere - neoplasm - culoare galbenă "pai"; a. pernicioasă - "ca ceara"; carotinemie palme și plante; după mepacrină și acid picric;

b) - ictere;

I.- icter prehepatice - prin hemoliză; **cu hiperbilirubinemie** indirectă;

• **ictere hemolitice congenitale:** icter - intermitent Gilbert ; Crigler -Najjar; sd. Dubin - Johnson; sd. Rotor;

• **ictere hemolitice** prin enzimopatii eritrocitare sau factori infecțioși: virali, bacterieni:

• **factori toxici:** toxine vegetale; chimici: plumb, benzol;

• **factori imunologici:** crioglobuline; anticorpi posttransfuzionali.

• **defecte metabolice:** tezurismoze - Gaucher, Niemann - Pick; **enzimatic:** - galactozemia congenitală, tirozinemia, mucoviscidoza, intoleranța la fructoză ereditară, boala Wilson, hemocromatoza;

II. ictere hepatice: hiperbilirubinemie directă și indirectă, hepatocelulare, hepatite infecțioase

• **virale:** VEB; virus citomegalic; varicela congenitală (VVZ); virus herpes simplex; virusul febrei galbene; virus coxsackie B, rubeola congenitală;

- **bacteriene:** salmoneloze sistemice; septicemii; pneumonii bacteriene severe; apendicita acută; tuberculoză miliară; bruceloza; sarcoidoză; leptospiroză; febră recurentă; lues secundar; luesul congenital; listerioza congenitală;

hepatite "satelite": angiolite icterigene, și uremigenice și colecistite; supurații hepatice;

- **parazitoze hepatice:** giardiaza; malaria; toxoplasmoza; amibiaza hepatică; hidatidoza hepatică; echinococoza hepatică; strongiloidoza;

- **toxice:** intoxicația alcoolică; intoxicația saturnină;

- **medicamentoase:** fenotiazine - clorpromazina; anabolizante de sinteză; antitirodine; antidiabetice; antibiotice; chimioterapice: izoniazida ± Rifa, etionamida; antimetaboliți: 6-mercaptopurina, colchicina; fenilbutazona; hidantoina; oxifenisatina; metrorexat; anestezice - halotan;

III. i. posthepatice (subhepatice)

- sindrom de bilă groasă; anomalii de căi biliare: stenoza; atrezie; agenezie; dilatație chistică; tromboza venei suprahepatice - sd. Budd - Chiari; litiază biliară; obstrucții prin ascarizi; neoplasm - hepatic, de căi biliare, hipertrofia ganglionilor din hilul hepatic: tuberculoză, HODGKIN, bride postoperatorii, chist de coledoc.

6.3.1. HEPATITA A

ETIOLOGIE

Virusul hepatitic A face parte din familia **PICORNAVIRIDAE**, a fost inițial clasificat ca enterovirus tip 72, iar în prezent se află în genul separat **HEPARNAVIRUS**.

Virusul este sferic, fără anvelopă, cu diametrul aproximativ de 27-28 nm și simetrie icosahedrală, conține ARN, iar proteinele virusului sunt codificate ca: VP1, VP2, VP3 și VP4. Există un singur serotip de VHA și un singur antigen AgHA.

VHA cultivă pe celule epiteliale și de fibroblaști de primat, iar în culturile celulare **nu produce efecte citopatice**.

Este rezistent la temperaturi relativ înalte ca și la inactivarea prin solvenți.

Inactivarea se poate produce prin autoclavare, clorinare, cu iod, permanganat de potasiu, formaldehidă și prin iradiere cu ultraviolete.

EPIDEMIOLOGIE

Omul este considerat rezervorul cel mai important de virus, dar există și un rezervor în natură la primat.

Incidența reală a bolii este mult **subestimată**, probabil de 5 ori numai în SUA, în zonele cu igienă deficitară toți adulții prezentând evidența serologică a trecerii prin infecție. Grupa de vârstă afectată diferă după nivelul sanitației, coborând sub vârsta de 10 ani în zonele cu expunere universală, în timp ce în țările dezvoltate urcă la 15-29 ani. În zona temperată au fost înregistrate epidemii la 5-10 ani, cu vârfuri toamna și la începutul iernii.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavul, care este cel mai contagios înaintea debutului simptomelor.

Calea de transmitere cea mai importantă este calea **fecal-orală**, cu contact strâns, în special intrafamiliar. Alimentele contaminate constituie vehiculul principal al infecției. Boala este extrem

de contagioasă, cu evoluție epidemică prin apă contaminată, după inundații, în condiții sanitare deficitare, în colectivități închise, ca și după călătoriile în zone endemice. Transfuzia de sânge este o modalitate foarte rară de transmitere a bolii.

La nivelul **mondial** sunt descrise **3 zone de endemicitate**:

I. zona de endemicitate înaltă, cu 30-100 cazuri clinice/100.000 locuitori/an, în țările în curs de dezvoltare din Africa, Orientul Mijlociu, India;

II. zona de endemicitate intermediară, cu 20-30 cazuri clinice/100.000 locuitori/an în America Centrală și de Sud, Europa de Sud, Asia de Sud-Est;

III. zona de endemicitate joasă, cu 0-15 cazuri clinice/100.000 locuitori/an în țările industrializate din America de Nord, Europa de Vest, Australia, Japonia.

PATOGENIE

Virusul se multiplică în oro-faringe, țesutul amigdalian și intestinul subțire, de unde este transportat în **ficat, locul major al replicării virale**. Hepatocitele prezintă receptori specifici sau factori intracelulari de replicare. VHA este detectat în fecale cu 5 zile înaintea debutului hepatitei biochimice, până la 8 zile după debutul icterului. Viremia este de durată scurtă, în perioada incubației. VHA este eliberat din hepatocite în sinusoidă și canalicule biliare, de unde trece în intestin și este excretat în fecale. AgHA a fost demonstrat prin imunofluorescență pe linii celulare duodenale.

VHA **nu are efect direct citopatic major**, iar **mecanismele imune** sunt considerate responsabile de necroza hepatocitelor prin celulele T induse viral (limfocite T-CD8 +), celulele T-NK (natural Killer) producând liza celulelor infectate.

Sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea mecanismelor patogene ale bolii.

Aspecte clinice caracteristice:

- Hepatita A este o boală autolimitată, cu mortalitate redusă, mai puțin severă și cu durată mai scurtă decât hepatita B;

- Majoritatea bolnavilor evoluează **subclinic**, iar rata formelor anicterice/forme icterice este înaltă, în proporție de 12/1 la copii;

- **Formele clinice medii** prezintă în a treia săptămână de boală, ficatul revenit la dimensiuni normale, nivelul aminotransferazelor este normal, iar structura hepatică revine la normal în 8-12 săptămâni;

- Mortalitatea este joasă ~2/1000 cazuri icterice;

- **Forme clinice severe: (Tabel 6.1)**

- hepatita **fulminantă** este rară, mortalitatea fiind corelată cu vârsta peste 50 ani (0.14%);

- hepatita **colestatică** caracterizată clinic prin febră, icter prelungit 12-18 săptămâni, hiperbilirubinemie de 12-29 mg/dl, prurit marcat, cu colestază centrolobulară și inflamație portală la PBH. Prognosticul este favorabil, beneficiază de corticoterapie cu durată scurtă;

- **recăderi** până la 90 zile după boala inițială, cu evoluție benignă;

- Manifestări cardiace tranzitorii: bradicardie, modificări ECG: prelungirea intervalului P-R, depresia undei T;

- Hepatita A **nu se cronicizează niciodată** și nu există purtători sănătoși de VHA.

Diagnostic de laborator

- nivelurile de ALT se situează sub 2000 IU/l, dar în formele icterice pot urca la 20.000 IU/l;
- F.A. prezintă nivel mediu, iar nivelurile înalte indică colestaza;
- niveluri înalte de IgM serice;
- limfocitoza ușoară și ocazional mononucleare atipice;
- diagnosticul specific: detectarea **anti-VHA IgM, marker al infecției recente**, iar ridicarea titrului de 4 ori în 2 probe de sânge în dinamică, pune diagnosticul de hepatită acută A;
- teste specifice: RIA sau ELISA;
- anti-VHA IgM sunt pozitivi la debut și persistă 3-6 luni;
- anti-VHA IgG pot fi detectați la debut, ating maximum după 6-12 luni, persistă toată viața și asigură protecția față de reinfecție;
- detectarea virusului sau antigenului (AgHA) viral în scaun, începând cu 1-2 săptămâni înaintea dezvoltării simptomelor: RIA, teste imunoenzimatiche și electronmicroscopie imună;
- AgHA și VHA sunt detectate în citoplasma celulelor hepatice prin imunofluorescență, colorația cu imunoperoxidază și microscopie electronică;

PROFILAXIE

- boală cu declarare obligatorie și izolare în spital, până la ameliorarea simptomelor;
- îmbunătățirea standardelor de **igienă** și sanitație în special a **rețelelor** de apă;
- practici igienice, în special spălarea mâinilor la manipularea alimentelor;
- **imunizarea pasivă** cu imunoglobuline I.M. în doză de 0,02-0,06 ml/kg asigură prevenirea sau atenuarea bolii în funcție de momentul administrării, în raport cu contactul infectant, până la 4 săptămâni;
- **imunizarea activă** cu vaccin inactivat anti VHA asigură protecția pentru cel puțin 10 ani, în schema 0, 1, 6 sau 0, 1, 12 luni, administrat I.M. Se află în studiu vaccinul cu virus viu atenuat, ca și un vaccin recombinant. În uz vaccinul **HAVRIX** obținut din particule virale totale, tulpina HM 175 la care s-a realizat eliminarea selectivă a infecțiozității, cu menținerea imunogenității.

6.3.2. HEPATITA B

ETIOLOGIE

Structura genomului viral

VHB conține ADN și face parte din HEPADNAVIRUS. Gena C codifică polipeptidul nucleocapsidei (core) și asigură specificitatea AgHBc. O parte a acestei proteine asigură specificitatea AgHBe.

Secvența pre-C (precore) acționează ca un semnal și este secretat AgHBe din celulă. Gena S (de suprafață sau anvelopă) care include 3 regiuni: pre-S1, pre-S2, și S codifică AgHBs, respectiv 3 proteine (mică, medie și mare). Gena P (polimeraza) codifică polipeptidul cu activitate de ADN polimerază (sau reverstranscriptază) și de ribonuclează H, fiind și primer proteinic pentru sinteza ADN.

Gena X codifică un polipeptid, care transactivează transcripția ordonată de VHB.

Structura virionului

Virionul HB are un diametru de aproximativ 42 nm, o anvelopă de aproximativ 7 nm, care conține proteine, glicoproteine și lipide celulare. Nucleocapsida, închisă de anvelopă este un miez (core) central, sferic, dens electronic, cu diametrul de 28 nm. Proteinele AgHBs sunt eliberate ca particule filamentoase sau sferice. AgHBs posedă un determinat specific de grup **a** și 2 perechi de determinanți de subtip: **d, y, și w, r**.

Sunt desemnate 4 subtipuri majore de AgHBs: **adw, ayw, adr, și ayr**, care sunt markeri virali utilizați în epidemiologie.

Secvența aminoacizilor regiunii **pre-S1** reprezintă un **receptor** pentru atașarea de celule hepatice.

AgHBs apare în sânge ca o componentă a virionului sau ca particule incomplete virale. **AgHBc** este prezent în sânge sub formă solubilă. **AgHBc** și particulele core nu se află sub formă liberă în sânge, ci numai în particule Dane. **Sângele este extrem de infecțios**, foarte puțini virioni fiind necesari pentru a produce infecția umană.

În momentul infecției celulei, ADN viral este convertit în ADN circular, care servește de matrice pentru transcripția virală. Aceasta include ARN lung și m ARN, de la care sunt transcrise proteinele virale.

Sinteza ADN necesită prezența **reverstranscriptazei**. Prin imuno-fluorescență, AgHBc a fost găsit în nucleul hepatocitelor, iar AgHBs a fost detectat în citoplasmă și pe suprafața celulelor.

Replicarea VHB are loc dominant în **ficat**, dar ADN al VHB se găsește și în **mononuclearele** sângelui periferic (monocite, celule B, CD4, și CD8+, celule T și leucocite polimorfonucleare), celule medulare și pancreatice.

VHB este patogen pentru om și primate.

PATOGENIE

Leziunile celulelor hepatice sunt consecința acțiunii **mecanismelor imune**.

Doza infectantă mare de virus produce hepatite severe, iar hepatita evoluează mai ușor la vârste mici. Cel mai important mecanism imunologic este răspunsul celulelor T citotoxice (**CTL**) direcționat pe AgHBc/AgHBc din hepatocite. Un al doilea mecanism efectul direct citopatic al expresiei AgHBc în hepatocitele infectate. Al treilea mecanism este expresia la nivel înalt a AgHBs și secreția inefficientă, ducând la leziuni hepatice.

Coinfecția cu VHD duce la hepatite fulminante, mult mai frecvent.

EPIDEMIOLOGIE

Grupurile de risc pentru infecția cu VHB sunt:

- cei care utilizează droguri percutante
- pacienții care primesc transfuzii de sânge sau produse din sânge
- hemodializați
- personalul de laborator care lucrează cu probe din sânge
- homosexualii
- cei care au contacte sexuale multiple cu persoane diferite

Sursa de infecție este reprezentată de persoanele infectate cu VHB: cu hepatită virală acută, cronică sau purtător de AgHBs.

Căile de transmitere

VHB infecțios se află în **sânge, salivă și spermă** și este o boală cu transmitere **parenterală**. Căile de transmitere includ transferul percutan și contactul cu mucoasele a sângelui infectant. Infecția cu VHB este transmisă prin contact sexual. Infecția a fost inclusă în bolile cu transmitere **sexuală**. **Inocularea percutană** directă se produce prin ace și instrumente contaminate.

Personalul medico-sanitar prezintă un risc crescut prin expunere la pacienții infectați, în special cei din unitățile de hemodializă, chirurghi și stomatologi. Transmiterea **verticală** se produce de la mamă la sugar, prin infecție perinatală sau în primele luni de viață.

Viremia persistentă favorizează transmiterea prin **înțepături de insecte hematofage**: țânțari.

Sângele este mult mai infectant dacă conține concentrații semnificative de particule Dane si/sau AgHBe, ceea ce crește frecvența transmisiei infecției de la mame cu hepatită B în trimestrul III de sarcină sau în primele 2 luni postpartum.

Infecția cu VHB este răspândită pe tot globul, portajul de AgHBs variind după zonele geografice de la 0.5-1% (SUA, Europa de Vest), 3-5% (Europa Centrală și de Est), la 10-20% (Asia de Sud Est).

Se estimează pe glob peste **300 milioane de purtători cronici de AgHBs**.

Studiul prevalenței portajului cronic de AgHBs **pe glob** a dus la împărțirea în **3 zone de endemicitate**:

1. zona de endemicitate slabă, sub 2% purtători de AgHBs, iar prevalența anti-HBs sub 10% - Europa de Vest, America de Nord, Australia
2. zona de endemicitate medie, purtători de AgHBs 2-7 %, anti-HBs 20-60% America Centrală și de Sud, Europa de Est și Sud, Africa de Nord, Orientul Mijlociu, India.
3. zona de endemicitate înaltă, cu portaj AgHBs 7-15%, anti- HBs 70-95% - Africa Subtropicală și de Sud, China, Asia de Sud-Est.

Aspecte clinice caracteristice:

- hepatita **acută** cu VHB este **mai severă** decât hepatita cu VHA, cu debut mai insidios, evoluția mai prelungită și cu grad mare de cronicizare;
- în perioada **preicterică** apare un sindrom asemănător **bolii serului** cu febră, rash și poliartrită;
- **la copii** apare **boala Gianotti** - acrodermatita papuloasă;
- formele medii evoluează în 2 săptămâni la copii și 4-6 săptămâni la adulți, în peste 90% dintre cazuri;
- formele medii apar la sugari și copii mici, cu capacitate de regenerare crescută;
- hepatita B poate fi acompaniată sau urmată de depresie severă; sindroame neurologice: meningită, sindrom GUILLAIN-BARRE, mielită sau encefalită; sindroame hematologice: agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică; anomalii ECG și aritmii;
- **hepatite fulminate** la 0.5-1% dintre cazuri acompaniate de insuficiența hepatică (**Tabel 6.1**), cu encefalopatie - evoluează cu mortalitate înaltă, care se produce înaintea apariției icterului, 50% în 10 zile, 75% în 3 săptămâni. Necroza hepatică extensivă este asociată cu reducerea rapidă a matității hepatice, prăbușirea valorilor aminotransferazelor serice și a AgHBs, prelungirea TP. Apar oligurie, azotemie, edeme și ascită. Coinfecția cu VHD aduce un risc special crescut.

- hepatita acută **prelungită** - 3-4 luni până la 12 luni, mai ales bătrâni;
- **recăderi** de hepatită frecvente, cu evoluție ondulantă;
- **infecția cu VHB persistentă: (Tabel 6.3);**

TABEL 6.3 Consecințele infecției virale hepatice (E. L. KRA WITT 1995)					
HEPATITA					
Agent viral	Acută	Fulminantă	Cronică	Ciroză	Carcinom hepatocelular
A	+	+	0	0	0
B	+	+	5-10% adulți 20-50% sugari și copii	+	+
C	+	?	~ 50%	+	+
Delta	+	+	coinfecție <50% suprainfecție ~ 50%	+	+
E	+	+	0	0	0
G	+	?	+	+	+

- frevent asimptomatică - **purători de AgHBs** (5-10%) (peste 300 milioane pe glob);
- **hepatita cronică persistentă** - cu creșteri persistente sau recurente ale aminotransferazelor și hepatosplenomegalie;
- **hepatită cronică activă** - icter episodic, creșteri ale amino-transferazelor, progresie la ciroză - <10% dintre pacienți;
- **ciroza** - 1%;
- **carcinom hepatocelular.**

DIAGNOSTIC

Markeri virali ai VHB

AgHBs este primul marker viral care apare în sânge după infecția cu VHB, cu 3-6 săptămâni înaintea simptomatologiei și poate persista 20 săptămâni în infecțiile autolimitate. **AgHBc** apare aproape simultan cu AgHBs și dispare înaintea AgHBs, persistența sa semnificând infecție cronică. Urmează apariția **antiHBc**, care pot persista 2 ani.

Virionii care conțin ADN și ADN polimeraza apar în sânge, după AgHBs și dispar la debutul bolii . **Anti-HBc** apar la 3-5 săptămâni după AgHBs și cresc în perioada pozitivității AgHBs. **Anti-HBc IgM** este markerul hepatitei acute.

Anti-HBs apar după dispariția AgHBs, după un interval care se poate prelungi mai multe luni și asigură protecția contra reinfecției.

Semnificația markerilor serologici (Tabel 6.4)

TABEL 6.4 Markerii serologici ai VHB în diferite stadii ale infecției și în convalescență
(W. S. Robinson, 1995)

Stadiul infecției	AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	AgHBe	Anti-HBe
Perioada tardivă a incubației hepatitei B	+	-	-	-	+ sau -	-
Hepatita acută B	+	-	+	+	+	-
Hepatita acută B AgHBs negativă	-	-	+	-	-	-
Purtător sănătos de Ag Hbs	+	-	+++	+ sau -	-	+
Hepatita cronică B	+	-	+++	+ sau -	+	-
Infecția VHB în trecutul apropiat	-	++	++	+ sau -	-	+
Infecția cu VHB în trecutul îndepărtat	-	+ sau -	+ sau -	-	-	-
Vaccinarea anti-VHB recentă	-	++	-	-	-	-

- AgHBs

- infecție activă cu VHB (+);
- hepatită acută cu VHB (+);
- hepatită acută cu alt virus suprapusă (+);
- exacerbare a hepatitei cronice active cu VHB (+);
- negativ și cu anti-HBc IgM (+) = hepatită acută cu VHB;
- negativ și cu anti-HBs (+) = în convalescență;
- pozitiv și cu anti-HBc IgM (-) dar anti-HBc (IgG) în titru înalt = infecție persistentă cu VHB;
- negativ și cu anti-HBs (+), ca și anti-HBc (+), dar cu anti-HBc IgM negativ = infecție cu VHB în trecut și imunitate;
- negativ și cu anti HBc negativ, dar cu anti-HBs pozitiv = infecție cu VHB în trecutul îndepărtat sau vaccinare;
- pozitiv - 6 luni infecție persistentă, purtător;
- urmărirea pacienților în dinamică, cu probe diferite, la intervale de timp;
- particula Dane - detectare prin activitatea ADN polimerazei sau a conținutului ADN prin hibridizarea acidului nucleic și cu AgHBe (+), asociat cu AgHBs (+) = stadiul recent al infecției;
- markeri de infecțiozitate crescută și de replicare virală activă;
- **ADN-VHB** - reacția în lanț a polimerazei (PCR) = test de mare sensibilitate; hibridizare ADN;
- **anti-HBe** - semn serologic favorabil de încetare a replicării virale;

- **anti-HBs** - cresc în convalescență, nu pot fi detectați pentru o perioadă în convalescență; sunt asociați cu starea de imunitate;

PROFILAXIE

I. Măsurile de control:

- **educația** indivizilor AgHBs(+) și a contactilor lor, ca și a grupurilor cu risc înalt asupra surselor VHB, căilor de transmitere și a metodelor de prevenire a transmiterii;

- **dezinfecția** și **sterilizarea** materialului contaminat - fierberea la 100°C pentru 10 minute, autoclavarea la 121°C pentru 15 minute, căldura uscată la 160°C pentru 2 h, ca și utilizarea soluțiilor de hipoclorit de sodiu, formaldehidă apoasă, etilen oxid.

II. Pacienții internați cu AgHBs(+) constituie un pericol real de infecție pentru personalul medico-sanitar, sângele și secrețiile bolnavilor sunt considerate infectante, ca și instrumentarul și vor fi decontaminate. Mănușile de protecție sunt obligatorii, ca și măștile, ochelarii și costumele de protecție pentru manevrele sângerânde.

III. Eliminarea produselor de sânge infectante:

- testarea donatorilor de sânge pentru Ag HBs, anti-HBc și anti-VHC;
- folosirea exclusivă a sângelui de la donatorii voluntari;
- ambele măsuri au dus la reducerea riscului infecției cu 80% sau mai mult;

IV. Imunizare pasivă cu imunoglobuline HB (IGHB) la indivizii cu eșec al vaccinării sau cu agammaglobulinemie cât mai rapid după expunere. Doza de 0.06 ml/kg I.M.

V. Imunizare activă:

- **vaccin recombinant**, care conține particule purificate de AgHBs exprimat în celule de *sacharomyces cerevisiae* (Recombivax HB, Engerix -B);

- peste 90% seroconversie după a III-a doză;
- 3 doze recomandate la 0.1 și 6 luni I.M.;
- la pacienții cu deficit imunitar 4 doze recomandate la 0, 1, 2 și 6 luni I.M.;
- vaccinarea universală a copiilor: vaccinarea nou născuților este strategia actuală ;
- problema potențială - apariția **mutantelor VHB** care "scapă" vaccinării (regiunea genei virale S, care codifică epitopul **a** al AgHBs);

- pentru personalul medico-sanitar, după vaccinare se face testarea pentru anti-HBs = controlul seroconversiei. Cei care nu prezintă seroconversie, la o eventuală expunere vor primi IGHB.

- mai mult de 50% răspund la a doua vaccinare completă;
- după expunere la VHB se utilizează IGHB și în decurs de 7 zile vaccin anti VHB;
- nou născuții din mame AgHBs(+) și AgHBe(+), care în peste 90% dintre cazuri devin purtători - vaccinare rapidă după naștere cu 0.5 ml vaccin I.M. și 0.5 ml IGHB I.M. A doua doză de vaccin la o lună și a treia la 6 luni.

6.3.3. HEPATITA C

ETIOLOGIE

VHC face parte din familia **FLAVIVIRIDAE** genul separat **HEPACAVIRUS**, conține ARN, este sferic, cu un diametru de 35-50 nm și posedă anvelopă lipidică. Pe baza secvențelor genomice au fost identificate 6 genotipuri. Replicarea virală limitată a fost obținută din linii de cultură ale celulelor T umane.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența anticorpilor la VHC depășește 60-70% la grupurile cu risc înalt: hemofilici cu transfuzii multiple și toxicomani I.V

VHC este responsabil pentru 70-95 % dintre hepatitele **post-transfuzionale**.

La 40-50% dintre hepatitele acute cu VHC, căile de transmitere rămân obscure. Boala poate fi transmisă prin contact sexual și vertical de la mamă la sugar, în timpul nașterii sau la scurt timp după naștere, cu risc crescut de la mame infectate cu VIH, (HIV) eventual cu transmitere intrauterina.

PATOGENIE

Infecția cu VHC tinde să devină persistentă la majoritatea indivizilor infectați, reflectând **inabilitatea sistemului imun** de a produce un răspuns antiviral efectiv. Se estimează că 50-70-90% dintre indivizi nu se pot debarasa de virus, în faza acută a bolii. Imunitatea dezvoltată după boală este **incompletă**, deoarece se produc **reinfectii**.

ASPECTE CLINICE CARACTERISTICE

• **Infecția primară cu VHC** nu este bine cunoscută, iar în afară de transmiterea parenterală, alte căi de infecție rămân **oculte**.

Viremia apare maximală la debutul hepatitei, anticorpilor apar după 6-12 săptămâni, chiar dacă sunt detectați cu ELISA de generația a II-a. Anticorpilor sunt direcționați împotriva proteinei C (core) și mai multe proteine nonstructurale. Viremia persistă la nivel redus. ARN viral este demonstrat în ficat prin tehnici PCR.

• Infecția persistentă cu VHC

Leziunile hepatice sunt **mediate imunologic**, asemănător hepatitei cronice B, prin activarea celulelor T citotoxice specifice viral. Hepatocarcinomul apare pe fond de hepatita cronică și ciroză.

• Hepatita acută C

Incubația este de aproximativ 6 săptămâni după transfuzie. Debutul este gradat cu semne clinice mai ușoare ca în hepatita A și B, cu creșteri mai reduse de ALT, 75% dintre bolnavii fiind anicterici, iar 50% pot fi inaparenți clinic. VHC este responsabil de 65-90% dintre cazurile de hepatită acută virală sporadică.

• Hepatita fulminantă

Eventualitate rară, la care se presupune eventuala asociere cu virusul hepatitic F.

• hepatita cronică C

Infecție cu **recăderi** multiple, cu evoluție **ondulantă** și fluctuații periodice ale ALT. Nivelul normal al ALT poate coexista cu leziuni hepatice severe. Valorile maxime ALT sunt x 10-20 valoarea normală.

Pot apărea **manifestari extrahepatice**: crioglobulinemie, vasculită și glomerulonefrită membrano-proliferativă, ca și tiroidita Hashimoto, disfuncția glandelor lacrimale, xerostomie și sialadenită limfocitară. Majoritatea infecțiilor cu VHC sunt depistate ca hepatite cronice. Progresiunea la hepatită cronică se produce în 50-70% dintre cazuri, iar 20-25% dezvoltă ciroză, fiind o indicație frecventă pentru transplant la adulți.

Diagnostic serologic

Detectarea anticorpilor se face prin teste ELISA de prima și a doua generație, anti-VHC fiind depistați în proporție de 80-90% cu primele metode și 98% cu celelalte.

Diagnosticul este mai precoce cu testele de generația a doua. Răspunsul IgM la C ar fi util pentru diagnosticul de hepatită acută. "Testele de confirmare" includ RIBA = test recombinant imunoblot, de generația a doua.

Detecția ARN viral

Detectarea ARN viral circulant cu RT-PCR (reverstranscripția/PCR), foarte laborioasă și costisitoare, atestă viremia. Detectarea antigenelor virale și a acizilor nucleici este posibilă pe biopsii hepatice.

PROFILAXIE

Nu există un vaccin anti-VHC, greu de preparat din cauza **variației antigenice mari** între diverse tulpini.

Administrarea **imunoglobulinelor** asigură un oarecare nivel de protecție împotriva expunerii parenterale la VHC, în doză de 0.06 ml/kg I.M.

Supravegherea atentă a **donărilor de sânge** și precauțiile universale pentru **transmiterea parenterală** sunt singurele măsuri concrete de reducere a incidenței infecției cu VHC.

6.3.4. HEPATITA D

ETIOLOGIE

VHD (agentul delta) este un virus ARN, **citopatic**, care necesită VHB pentru producerea proteinei de suprafață și care este dependent de VHB pentru atașarea la membrană și intrarea în celule. Utilizează AgHBs pentru structura sa proteică, iar infecțiile survin numai la pacienții cu AgHBs în ser, având infecție VHB acută sau cronică. Miezul ARN este închis în **anvelopa care conține AgHBs**. **AgHD** este conținut într-o proteina de 68.000 daltoni, codificată de genomul VHD, cu trăsături de **VIROID**. Este un **virus defectiv**, replicarea sa necesitând **coinfecția cu VHB**. Dimensiuni 38-41 nm. Nu este clasificat.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența infecției este atestată de prezența anti-delta în populația din sudul Italiei și nordul Africii. Epidemii s-au semnalat în America de Sud, în bazinul Amazonului. În SUA prevalența este înaltă la cei care utilizează **droguri I.V.** și la **purtătorii de AgHBs politransfuzati**. Se remarcă incidenta crescută a hepatitelor acute și cronice, comparativ cu purtătorii asimptomatici.

Infecția simultană VHB + VHD duce la hepatite severe și fulminante, în proporție mult mai mare decât infecția cu VHB singur.

Căile de transmitere sunt : expunerea **parenterală** și transmiterea **sexuală**.

În **zonele hiperendemice** se citează hepatita cronică activă la 32% dintre purtătorii de AgHBs care au fost antigen delta pozitivi și ciroza la 52%.

PATOGENIE

Multiplicarea virală are loc numai în ficat. Leziunile hepatice apar în urma **efectului direct citopatic** al VHD. Procesele imunologice au o importanță secundară.

Aspecte clinice caracteristice:

Infecția VHD asociată cu VHB apare sub **2 forme:**

- (1) coinfecție - hepatită acută B + D simultane
- (2) suprainfecție - mai frecventă - hepatita acută D suprapusă pe hepatita cronică B (purtător cronic de AgHBs)

EVOLUȚIE

- < 5% dintre coinfecții evoluează spre hepatita cronică
- 70% dintre suprainfecții se cronicizează

DIAGNOSTIC SEROLOGIC

- AgHD - detectare în ser precoce;
- anti-VHD - apariția poate fi întârziată de durată scurtă și în titru redus (IgM și TOTAL);
- anti-VHD > 1/100 în hepatita cronică;
- antigen HD;
- în ficat (tehnici imunohistochimice) + anti VHD IgM persistenți în ser, imunoblotare în ser și în ficat;
- teste pentru ARN - VHD în ser și ficat - tehnologie de hibridizare moleculară cu sonde din cADN clonat sau ARN = replicare virală activă (tranzitoriu în faza acută și prelungit în hepatita cronică);
- ARN - VHD - detectare mai sensibilă cu PCR, decât hibridizarea moleculară.

Hepatita D este o boală **mai severă**, cu o **mortalitate de 2-20%**. Dintre bolnavii cu hepatita cronică, 60-70% dezvoltă ciroză, cu mers letal, în 2-10-15 ani. Epidemii severe prelungite au fost semnalate la instituționalizați.

Profilaxia infecției cu VHB asigură protecția și pentru VHD.

6.3.5. HEPATITA E

ETIOLOGIE

Virus fără anvelopă, cu ARN sferic, cu diametrul de 30 nm, clasificat **CALICIVIRUS**, cu replicare limitată în culturi de hepatocite.

EPIDEMIOLOGIE

VHE este eliminat în fecale de către persoanele infectate și se răspândește pe **cale fecal-orală**. Epidemiile au apărut în urma consumului apei contaminate.

Primele cazuri au fost descrise în **India**, ulterior fiind descrise în Asia , Africa, China, Hong Kong , Mexic Italia și Spania. Infecție asemănătoare epidemiologic cu **hepatita A**.

TABLOU CLINIC

Particulele virale sunt prezente în fecale și bilă în ultima parte a incubației și persistă 1 săptămână după debut. **Tabloul clinic** este asemănător **hepatitei A**. **Mecanismele imune sunt implicate în patogenia bolii**. Progresia la hepatita fulminantă apare la 1-2% dintre pacienți; nu se cronicizează, boala este acută - limitantă. Probabil există multe cazuri asimptomatice.

Hepatita fulminantă asociată cu coagulare intravasculară diseminată este comună la **femeile gravide**, mai ales în trimestrul III. Rata fatalității urcă la **20%** dintre cazuri și ar putea reprezenta o manifestare severă a unui fenomen Schwartzman-like. Apar anticorpi IgM în faza acută, IgG în convalescență ca și anticorpi IgA.

Diagnosticul serologic de hepatită acută este susținut de detecția **anti-VHE IgM sau IgG**, eventual cu reacții de imunoblotare.

Electromicroscopia imună (EMI) permite detecția anticorpilor, ca și demonstrarea particulelor virale tipice în fecale. O alternativă este utilizarea PCR, care detectează cADN reverstranscris din ARN viral prezent în fecale.

PROFILAXIE

Mai multe **vaccinuri recombinante** sunt în cercetare. **Imunoglobulinele** ar putea avea un rol protector dacă conțin anti-VHE. Precauțiile se referă la posibilitatea transmiterii fecal-orale, în zonele endemice.

6.3.6. HEPATITA G

Virusul hepatitic G (**VHG**) face parte din familia **FLAVIVIRIDAE**.

VHD a fost identificat la 14% dintre hepatitele NANBNCNDNE, la 18% dintre politransfuzati și la 33% dintre drogații I.V. **Virusologic și epidemiologic** este asemănător cu **VHC**. Este un virus ARN, al cărui genom codifică 2.900 aminoacizi, inclusiv o helicază, 2 protează și o ARN - polimerază, ARN - dependentă. Au fost identificate: VGB -A, VGB-B, VGB-C.

Transmiterea VHG se poate produce prin transfuzie și pe alte căi **parenterale**, inclusiv utilizarea drogurilor I.V.

Infecția cu VHG este urmată de **hepatita acută**, cu creșteri ale aminotransferazelor, dar 50% dintre pacienți au niveluri normale. Viremia poate fi de durată lungă. Hepatita acută evoluează mai ușor decât cea cu VHC, ca și cu o proporție mai redusă de cronicizare. Prin inoculare parenterală se produc **coinfecții** cu **VHC** (6-18%) și/sau cu **VHB** (10%) la grupurile de risc atingând 21-50% dintre cazuri.

Infecția persistentă cu VHG produce hepatită cronică, iar rolul acestui virus în producerea hepatitei fulminante este în studiu.

Determinarea cantitativă a **ARN-VHG** se poate efectua cu RT/PCR. VHG a fost descoperit la 14% dintre cazurile cu cancer hepatic, având rol favorizant asemănător cu VHB și VHC.

PROFILAXIE

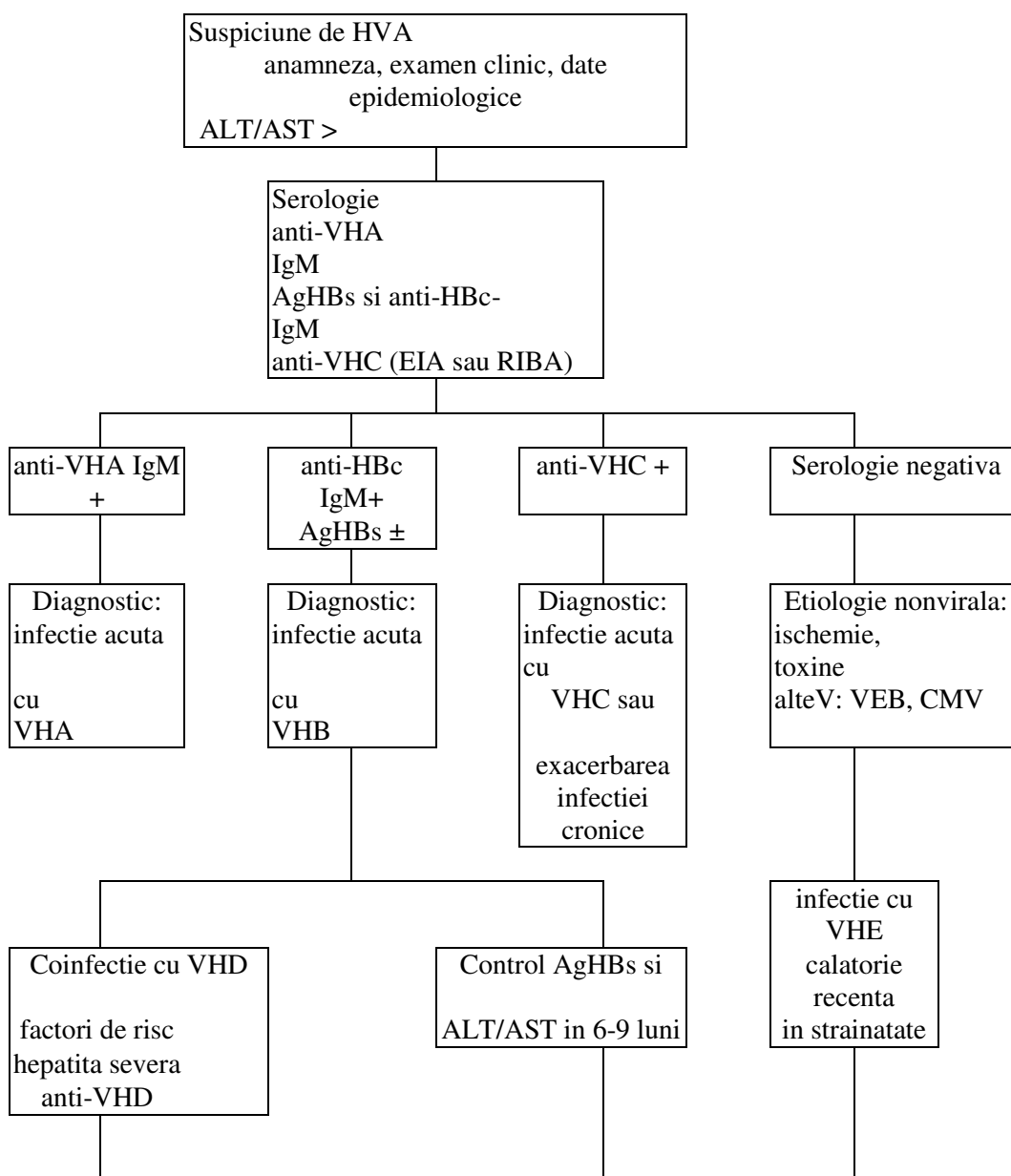
Controlul donatorilor de sânge pentru VHB și VHC duce la eliminarea celor infectați cu VHD și VHG (fenomenul markerilor surogat).

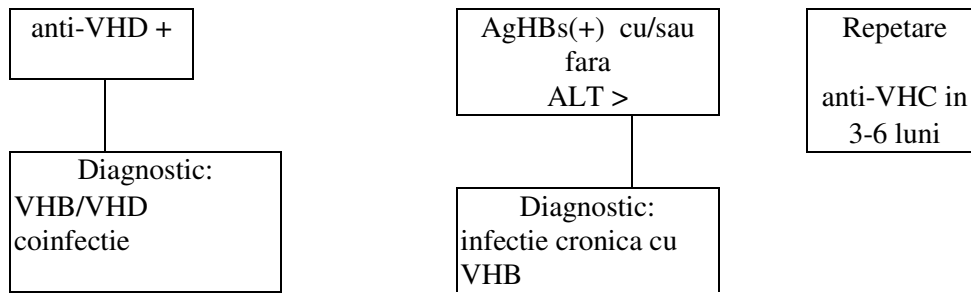
SERODIAGNOSTICUL HEPATITEI ACUTE VIRALE

- suspiciii de hepatită acută virală se testează cu:

- anti-VHA IgM - hepatita acută A
- AgHBs - hepatită B; acută și cronică
- anti-HBc IgM - hepatită acută B
- anti-VHC - hepatită acută, cronică
- anti-VHD - hepatită acută (titru jos), cronică ($> 1/100$)
- anti-VHC: IgM - hepatita acută
- teste de generația a II-a - perioada de fereastră 8-12 săptămâni
- PCR - detecția VHC (**Fig. 6.1**)

FIG. 6.1 Serodiagnosticul specific al hepatitei acute virale în corelație cu datele clinice și epidemiologice (H. H. HSU, S. M. FEINSTONE, J.H. HOOFNAGLE, 1995)





TRATAMENT

- nu există tratament antiviral eficace
- măsuri suportive, ameliorarea simptomelor și decelarea formelor clinice potențial severe (TP/CP)

- spitalizarea pentru pacienții cu deshidratare prin aport redus oral, TP prelungit, bilirubinemie > 15-20mg/dl, cu semne clinice de "alarmă"

- repaus la pat pe perioada simptomatică și la recăderi
- dieta nutritivă, respectând toleranța gastrică, săracă în grăsimi și bogată în hidrocarbonate
- vitamine din grupul B la cei cu carențe
- medicamente - **vor fi evitate sedativele**, se dau simptomatice pentru grețuri și dureri; va fi evitată clorpromazina

Dintre analgezice este preferabilă acetaminofena, în loc de aspirină.

La TP prelungit se administrează vitamina K (1-5 mg IM). **Corticoterapia** amplifică replicarea VHB cu creșteri ale titrului AgHBs, AgHBe și ale particulei Dane sau reparația lor la purtătorii sănătoși.

Corticosteroidii predispun la prelungirea bolii, recăderi multiple și cronicizarea hepatitei. Persistă **2 recomandări**: hepatita colestatică și insuficiența hepatică fulminantă.

Interferonul -α recombinant se utilizează în hepatitele cronice B și C, cu încercări recente în hepatitele acute fulminante. Utilizarea interferonului - β în hepatitele acute cu VHC previne cronicizarea.

Hepatita virală fulminantă

- repaus la pat, internare în secția de terapie intensivă;
- dieta cu proteine reduse la 20-30g/zi;
- clisme;
- neomicină oral 1-1.5 g la fiecare 6 h sau lactuloză 30-60 cc în sorbitol la fiecare 2-6h;
- sunt contraindicate sedativele;
- PEVC, o linie venoasă centrală, tub nasogastric, cateter urinar;
- defectele de coagulare se corectează cu **plasma proaspătă congelată**;
- sângerările digestive - cimetidina (300-500 mg I.V. la fiecare 6 h) sau terapie viguroasă antiacidă;
- balanța hidroelectrolitică și acido-bazică - menținere cu PEV; (ionograma și EAB)
- transplantul hepatic de urgență; 1-2 ani supraviețuire la 60-90% dintre pacienți.

7. INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS

7.1. INFECȚII CU ENTEROVIRUSURI

Conf.dr. Madelena I. Drăgan

ETIOLOGIE

Enterovirusurile (E.V.) fac parte din familia PICORNAVIRIDAE (pico = foarte mic, RNA = tipul de acid nucleic), conțin ARN, sunt icosahedrale, de aproximativ 30 nm diametru și nu au anvelopă. Clasificarea enterovirusurilor în mai multe subgrupe se bazează pe diferențe de patogenitate și gazde, iar divizarea în serotipuri se face prin seroneutralizare:

- **Virusurile poliomielitice** - (V.P.) cu serotipurile 1-3 (tipul 1- Brunhilde; tipul 2 - Lansing; tipul 3 - Leon) cultivă în culturi celulare de primate.

Tipul 2 Lansing a fost adaptat la rozătoare. Provoacă leziuni histopatologice caracteristice prin inoculare directă în SNC la primate.

- **Virusurile coxsackie** sunt divizate în 2 grupuri:

- coxsackie grup A - produc la șoricelul inoculat miozita generalizată, cu paralizie flască și cuprind serotipurile 1-24 (în prezent 23 serotipuri);

- coxsackie grup B - produc miozita focală, cu infecție generalizată în miocard, pancreas, SNC cu paralizie spastică și cuprind serotipurile 1-6;

- **virusurile ECHO** produc efecte citopatice în culturi celulare de primate și cuprind 31 serotipuri recunoscute.

Inițial au fost 34 serotipuri, în urma studiilor virusologice s-au restrâns la 31.

Enterovirusuri nou descoperite au fost numerotate 68-72, cu excluderea virusului hepatitic A (enterovirus 72).

Susceptibilitatea gazdelor ține de prezența **receptorilor de membrană specifici**, iar în cazul virusului poliomielitic ar fi codificat pe **cromosomul uman 19**.

PATOGENIE

Patogenia este similară pentru EV, **după modelul poliomielitei** foarte bine studiat la primate și în infecția umană, cu diferențe ale organelor țintă atacate după viremie.

1) Stadiul intestinal. Infecția se produce prin ingestia de materiale contaminate cu fecale, EV replicându-se în **faringe** și **intestinul subțire** distal (celule mucoase M), iar la 1-3 zile replicarea este detectabilă în țesutul limfatic ileal. Durata maximă a excreției virale din faringe este de 3-4 săptămâni, iar din fecale este 5-6 sau mai multe săptămâni.

2) Stadiul de viremie.

EV trec în ganglionii limfatici regionali, cervicali și mezenterici și produc o "viremie minoră" tranzitorie. Diseminarea hematogenă în SRE (țesut reticulo-endotelial) cuprinde ficatul, splina, măduva spinării și ganglionii limfatici profunzi.

În infecțiile subclinice care sunt majoritare, replicarea virală se oprește sau este stopată de mecanismele de apărare ale gazdei.

La o minoritate de cazuri, replicarea continuă în SRE și produce: "**viremia majoră**", coincidentă cu "boala minoră" din poliomielită (nu apare la tulpinile vaccinului Sabin cu excepția tipului 2).

3) Stadiul de invazie SNC

Diseminarea în organele țintă cuprinde meningele, cordul și pielea, unde apar leziuni inflamatorii și necrotice în funcție de titrul infecțios viral. V.P. produce necroza neuronilor în substanța cenușie din creier și măduva spinării. V.P. trece din mușchi în SNC via fibrele nervoase, mai mult decât direct din torentul sanguin.

Imunitatea la EV este specifică de tip, iar anticorpii operează atât în tubul digestiv prevenind implantarea virală, cât și în sânge prevenind diseminarea la organele țintă. Imunoglobulinele administrate înaintea expunerii la EV previn boala, dar nu modifică evoluția infecției paralizante. Anticorpii IgA apar în secrețiile nazale la 2-4 săptămâni după administrarea vaccinului oral cu virus poliomielitice viu atenuat (VPO), persistă cel puțin 15 ani și stopează replicarea virală în orofaringe și intestin.

Anticorpii materni dobândiți pasiv transplacentar sau prin lapte previn infecția EV sau determină evoluția ei subclinică.

Anticorpii IgM și IgG apar la 1-3 zile după infecție, IgM cu nivel maxim în prima lună și dispar la 2-3 luni după imunizare, iar IgG sunt de subtipul IgG₁ și IgG₃. IgA în ser au titru jos, 2-6 săptămâni și pot lipsi. IgG neutralizanți persistă în ser pentru toată viața. Funcția macrofagelor este critică în răspunsul imun.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența EV în zona temperată se înregistrează vara și toamna (în emisfera nordică din iunie până în octombrie), în rest evoluția este endemică de-a lungul unui an.

OMS raportează la copiii sub 15 ani vârstă 3/4 dintre infecțiile cu EV.

Infecțiile cu EV nonpoliomielice au incidența maximă la sugari, apărând la 12% dintre nou-născuți. Nivelul socio-economic, în condiții de aglomerație și condiții igienice deficitare favorizează răspândirea infecției, cu mai multe EV asociate (2-4).

Căile de transmitere

Calea fecal-orală predomină în transmiterea infecției cu EV, dar nu exclude și transmiterea aerogenă. Excepție face virusul coxsackie A 21, care produce infecții respiratorii superioare, fiind răspândite prin secreții respiratorii și EV 70, agentul conjunctivitei acute hemoragice, care este răspândit prin mâini și instrumente oftalmologice contaminate cu secreții conjunctivale. Contactul intrafamiliar strâns este important în diseminarea infecției, iar reinfecțiile nu sunt urmate de boală.

Incidența infecției și bolii

Majoritatea infecțiilor produse de VP sălbatic sunt complet asimptomatice (95%) și cel puțin 50-80% dintre celelalte EV.

Infecțiile simptomatice produc în mod obișnuit o **boală febrilă nediferențiată**, frecvent asociată cu simptome de infecție respiratorie superioară.

Meningita aseptică apare majoritar la sugarii mici, pe când **pleurodinia și miopericardita** apar predominant la adolescenți și adulți tineri.

Sexul masculin este afectat de 2 ori mai frecvent, la copii până la pubertate, după care raportul se inversează. Gravitatea crește severitatea infecției EV, poliomielite paralizantă având incidența x2 sau x3 mai mare, ca și efortul fizic intens.

Diagnostic de laborator

- izolarea EV în culturi de celule;
- teste serologice, mai fidele cu tehnici moleculare de diagnostic;
- confirmarea diagnosticului etiologic prin izolarea EV din LCR, lichid pericardic, țesuturi sau sânge;
- izolarea EV din secrețiile faringiene și din scaun = rezultat în 2-5 zile din linii de culturi celulare: rinichi de maimuță și fibroblaști embrionari umani. Virusurile Coxsackie A sunt izolate prin inocularea șoricelului nou-născut;
- identificarea EV se face cu antiseruri specifice;
- detectarea antigenelor prin contraimelelectroforeză (CIE), teste imunoenzimatice și metode de hibridizare a acizilor nucleici;
- metodele PCR sunt sensibile și specifice pentru detectarea și identificarea EV în specișenele clinice;
- testul de microneutralizare specific de serotip pentru VP;
- IgM - pentru EV 70.

TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

- La imunocompromiși cu infecție EV persistentă s-au administrat cu succes **imunoglobuline**;
- Imunoglobulinele administrate preexpunere reduc riscul poliomielitei paralizantă;
- **Vaccinarea** antipoliomielitică sistematică în masă va duce la eradicarea poliomielitei în anul 2000;
- **Măsurile igienice simple**, ca spălatul mâinilor și dezinfectia ca și autoclavarea obiectelor contaminate cu fecale și secreții de la pacienții infectați cu EV sunt obligatori în spitale, ca și în prevenirea epidemiilor;
- Gravidele, mai ales aproape de termen vor evita contactul cu pacienții suspecți de infecție EV.

7.1.1. POLIOMIELITA

DEFINIȚIE

Poliomielite este o infecție sistemică produsă de virusurile poliomielitice, cu diferite grade de severitate, care afectează predominant SNC și uneori este complicată cu paralizie. Denumirea bolii derivă din afectarea coarnelor anterioare ale mădușii spinării, leziunile implicând neuronii substanței cenușii (polios = cenușiu; myelos = mădușă spinării).

ETIOLOGIE

Virusurile poliomielitice (VP) sunt membre ale genului ENTEROVIRUS, familia PICORNAVIRIDAE, cu 3 serotipuri diferențiate prin teste de neutralizare: 1, 2, 3, infecția este urmată de imunitate specifică de tip, pe viață.

Înainte erei vaccinării majoritatea bolii paralizantă era produsă de VP tip 1.

Omul este unica gazdă naturală și rezervor de VP.

PATOGENIE

Modelul patogenic al VP a fost descris la infecțiile cu EV.

Anatomie Patologică

VP afectează în principal neuronii motori și vegetativi.

Distrușgerea neuronilor este asociată cu **infiltrat inflamator** cu polimorfonucleare, limfocite și macrofage, cu o distribuție absolut caracteristică în substanța cenușie a **coarnelor anterioare** ale măduvei spinării, ca și în nucleii motori din punte și bulb.

Semnele clinice depind de severitatea leziunilor. VP atinge un maximum cantitativ în primele zile după debutul paraliziei și este nedetectabil după o săptămână, dar leziunile inflamatorii persistă luni de zile.

EPIDEMIOLOGIE

Poliomielita a produs epidemii sporadice la câțiva ani, dar introducerea vaccinului inactivat (VPI) în 1955 și a celui viu atenuat oral (VPO) în 1962 au produs reducerea dramatică a incidenței poliomielitei paralitice, cu excluderea din circulație a virusului sălbatic, în zonele cu vaccinare sistematică.

Apariția unor cazuri sporadice este legată de VP din VPO, poliomielita apărând la **recipientii** de vaccin și la **contactii** lor.

Cazurile la **recipientii** apar la copiii sub 4 ani vârstă, din care 15% au deficite imunitare, ca dezordinile celulelor B și se produc la **7-21 zile** după administrarea orală a VPO.

Boala la **contactii** apare la adulții tineri, cu debut la **20-29 zile** după VPO. În ambele cazuri, 80% dintre pacienți contractează boala după prima doză de VPO, VP3 și 2 fiind incriminați. Riscul este calculat la 1 caz/2,6 milioane doze de vaccin.

TABLOU CLINIC

I. Incubația este de 9-12 zile (cu extreme de 5-35 zile).

- VP este eliminat în fecale cu 19 zile înaintea apariției paraliziei. Poliomielita prezintă "**fenomenul iceberg**", cu o proporție de 60 cazuri inaparente clinic, la un caz de boală clinică, sau de 1000/1, 95% dintre infecții sunt asimptomatice (VP izolat din fecale sau orofaringe sau creșterea titrului anticorpilor).

- **Poliomielita abortivă** - 4-8% dintre infecții:

- febră, cefalee, disfagie, agitație anorexie, vărsături și dureri abdominale;
- durată: câteva ore; 2-3 zile.

- **Poliomielita neparalitică** prezintă în plus **meningită aseptică**, iar simptomatologia este mai accentuată.

- **Poliomielita paralitică** reprezintă 0.1% dintre infecțiile cu VP. La copii boala evoluează bifazic:

II. Perioada prodromală:

• **boala minoră** - coincide cu **viremia**, are aceeași simptomatologie ca poliomielita abortivă și durează 1-3 zile.

III. Perioada de latență - asimptomatică 2-4 zile.

IV. Perioada de boală majoră - cu debut brusc, trece prin 2 stadii:

a) stadiul preparalitic - durata 1-2 zile, evoluează cu semne clinice de **meningită**: cefalee, febră, stare generală modificată, vărsături, redoarea cefei și pleiocitoză în LCR. Febra urcă încă la 37-39°C, cu frisoane, în ansamblu curba termică, de la debut și cu ascensiunea din această perioadă, realizând un aspect bifazic. **Durerea** este caracteristică, la nivelul mușchilor, mai ales **lombară**, sau cervicală, dar poate cuprinde flancurile, abdomenul și membrele. Se poate asocia cu: hiperestezie, parestezie, spasm muscular involuntar sau fasciculație musculară.

b) stadiul paralitic se instalează cu grade diferite de afectare paralytică, de la slăbiciune musculară parțială, la quadriplagie.

Caracterele paraliziei:

- flască;
- cu refleze osteotendinoase absente
- cu distribuție **asimetrică** (cea mai caracteristică);
- cu afectarea predominantă a mușchilor proximali ai membrelor;
- mai frecventă la membrele inferioare;
- orice combinație de paralizii la membre, mai frecvent un membru inferior, un braț, sau ambele membre inferioare sau ambele brațe;
- paralizii se extind în 2-3 zile;
- uneori în câteva ore se instalează quadriplegia și afectarea bulbară;
- afebrilitatea marchează stoparea progresiei paraliziiilor;
- paralizia vezicii urinare se asociază cu cea a membrelor inferioare;

V. Perioada de retrocedare a paraliziiilor și de recuperare

- începe la 10-14 zile de la debutul bolii majore;
- bilanțul se face la 1 lună de la debut;
- durata cuprinde câteva săptămâni, mai multe luni, 1 an sau chiar 2 ani;
- instalarea sechelelor;
- primele paralizii care retrocedează sunt cele apărute tardiv, inițial la extremități, apoi la rădăcinile membrelor;
- proporția recuperărilor în funcție de severitatea paraliziiilor:
 - minime - 100%
 - moderate - 70%
 - severe - 27-28%
- gradul recuperării în funcție de durata în timp a paraliziiilor:
 - maximă - în primele 3 luni - 50%
 - medie - în primul an până la 75%
 - minimă - în al doilea și al treilea an până la 25%

VI. Perioada de sechele

- instalarea definitivă a paraliziiilor cu atrofi musculară, deformații și tulburări trofice - 10-15% dintre bolnavi;
- deformații frecvente: picior varus ecvin, talus valgus, picior plat, genu recurvatum, picior balant, deformațiile coloanei vertebrale;

- tulburări de creștere - scurtarea membrelor paralizate;
- membrele paralizate prezintă tegumentul subțire, atrofic, palid, rece, acoperit de secreție sudorală.

Sindromul postpoliomielitic

La mai mulți ani după boala acută 20-30% dintre bolnavii complet vindecați de paralizia poliomielitica prezintă: slăbiciune musculară, durere, atrofie și oboseală, la aceleași grupe musculare afectate anterior, cu 25-35 ani în urmă, de cauză necunoscută.

Forme clinice:

1. Forme neparalitice

- a) infecția inaparentă (asimptomatică);
- b) forma abortivă;
- c) forma meningiană;

2) Forme paralitice:

- a) forma spinală;
- b) forma bulbară;
- c) forma encefalitică;
- d) forme mixte: spino-bulbare, bulbo-encefalitice, encefalo-mielitice;
- e) forme atipice: tetraplegie spastică, mielită transversă, ataxie cerebeloasă;

3) Forme clinice după vârstă:

- a) la sugar;
- b) la adulți.

4) Poliomielita cu virus vaccinal (VPO)

Poliomielita paralytica bulbară

• paralyzia grupelor musculare inervate de nervii cranieni, ai palatului moale și faringelui, rar ai laringelui;

- simptome: disfagie, vorbire nazonată, uneori dispnee;
- cu prognostic grav la implicarea centrilor bulbari circulator și respirator;
- frecvența: 5-35% dintre cazurile paralytice;
- poliomielita bulbară pură - 10% dintre formele paralytice;
- poliomielita bulbo-spinală - mai frecventă;
- **nervii cranieni** frecvent afectați - perechile a IX -a și a X-a;
- **paralyzia faringiană** este un semn clinic evident;
- acumularea secrețiilor, cu imposibilitatea înghițirii lor și dispnee;
- insuficiența respiratorie prin aspirarea secrețiilor este dominantă și "amenințătoare pentru viață";
- leziunile **centrului respirator** se traduc prin respirații neregulate ca ritm și amplitudine, fără altă cauză, puls rapid, creșterea TA, asociată cu hipoxie. Progresiv apare respirație Cheyne-Stokes, cu confuzie, delir, comă și moarte;

• afectarea **centrului vasomotor** se manifestă prin colaps circulator sever, uneori ca o manifestare unică. Apar aritmii cu tahicardie sinusală, bradicardie, prelungirea intervalului Q-T.

Manifestări vegetative: roșeața feței, vasoconstricția cutanată, hipertensiunea severă.

Encefalita poliomielitică

- apare la sugari, cu confuzie și tulburări de conștiență și este rară;
- cu convulsii frecvent;
- cu paralizii, care pot fi spastice (sindrom de neuron motor central).

COMPLICAȚII

- **Insuficiența respiratorie** - este cea mai importantă complicație prin:

- paralizia mușchilor respiratori (diafragm și intercostali);
- obstrucția respiratorie produsă de leziunile nucleilor nervilor cranieni sau de leziunile centrului respirator.

Bolnavii prezintă tahipnee, anxietate, toracele imobil, respiră cu mușchii respiratori accesori; au tusea ineficientă, cu respirație înecată în secreții.

- **pneumonie de aspirație;**

- **edem pulmonar** asociat cu poliomielita bulbară;

- **embolie pulmonară** prin staza venoasă a membrelor paralizate.

- **Miocardita** - diagnostic necroptic, rar diagnosticată clinic: modificări ECG comune; insuficiența cardiacă greu de deosebit de poliomielita bulbară.

- **Gastrointestinale:** hemoragie, ileus paralytic și dilatație gastrică.

- **Infecții urinare** de cateter și calculi ureterali prin imobilitate prelungită.

Factorii de risc ai producerii paraliziei:

- la băieți înainte de pubertate;

- graviditatea;

- cu imunodeficiență izolată a celulelor B sau cu sindrom de imunodeficiență severă combinată - mai frecvent cu VPO tip 2, de 2000 x mai mult decât la normali. Incubația este lungă, de la 30 la 120 zile, cu paralizii care apar mai multe săptămâni, meningită cronică, ca și excreție fecală cronică de virus. Tratamentul cu IG - IV poate încetini sau ajuta la retrocedarea paraliziiilor, dar prognosticul este sever.

- exercițiul fizic intens;

- injecții sau traume cu 2-4 săptămâni înainte de debutul infecției;

- amigdalectomie (crește riscul de 8 ori);

- factori genetici - genă pe cromosomul uman 19 și antigene de histocompatibilitate.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

- **date epidemiologice:**

- contact infectant intrafamiliar sau în colectivități închise;

- epidemie;

- campanie de vaccinare (VPO);

- **date clinice:**

- examen clinic minuțios pentru decelarea sindromului meningian și a semnelor neurologice discrete asigură diagnosticul precoce;

- **date de laborator.**

Diagnostic de laborator

- leucograma normală sau cu leucocitoză moderată;
- examenul LCR cu modificări de meningită virală;
- izolarea VP din secrețiile faringiene în prima săptămână de boală și din fecale mai multe săptămâni; mai rar din LCR ;
- la cazuri letale - VP izolat din LCR, creier sau măduva spinării.
- testele de diferențiere a VP izolat - de tip sălbatic sau cu markeri de virus din vaccin;
- diagnostic serologic: RFC și testul de neutralizare pe seruri pereche din perioada acută și convalescentă, cu antigene ale celor 3 serotipuri - testul de neutralizare este specific de tip.

Diagnostic diferențial

- poliomielita abortivă ca și meningita aseptică pretează la diagnostic diferențial larg cu multe afecțiuni virale;
- poliomielita **paralitică** trebuie diferențiată în primul rând de sindromul GUILLAIN-BARRE;

Poliomielita	Sindrom Guillain-Barre
febră	paralizie simetrică și ascendentă
sindrom meningian prezent	tulburări de sensibilitate la 80% dintre cazuri
boală acută	diplegie facială (50%)
paralizie asimetrică	extinderea paralizii în 2 săptămâni
extinderea paralizii în 3-4 zile	parestezii
LCR - pleiocitoză 20-500 mmc - proteinorahie puțin crescută	LCR cu disociere albumino-citologică - proteinorahie crescută - 10 elemente /mmc

- **mielita transversă**: deficite motorii și de sensibilitate, cu paralizie spastică; tulburări sfincteriene;
- **paralizii** produse de virusuri nonpoliomielitice; isterie;
- **neuropatii** din difterie și botulism;
- **pseudoparalizii** la copii cu artrită sau osteomielită;
- **encefalite** cu paralizii.

PROGNOSTIC

Mortalitatea în era poliomielitei epidemice s-a situat la nivelul de 5-10% pentru toate formele paralitice și 20-60% pentru formele bulbare.

Sechele frecvente apar la 2/3 dintre poliomielitele paralitice ca slăbiciune permanentă, iar formele severe au sechele variate. Formele "amenințătoare pentru viață" ca poliomielita bulbară în prima săptămână, nu lasă decât rar sechele. Paralizia faringiană se vindecă în 10 zile, eventual complet. Paralizia musculară progresează în 1-3 zile, ocazional până la o săptămână. Retrocedarea se produce într-o lună de zile, foarte puțin în 9 luni, dar pacienții beneficiază de reeducarea mușchilor intacti pentru eforturi adiționale.

TRATAMENT

- nu există agenți antivirali specifici;
- tratamentul este suportiv și simptomatic;
- spitalizare obligatorie în perioada acută a paraliziiilor;
- repausul la pat este esențial pentru prevenirea amplificării și extinderii paraliziiilor;
- suport pentru plasarea piciorului paralizat în unghi drept, pentru prevenirea deformațiilor;
- împachetări calde musculare pentru ameliorarea durerii și spasmului la încetarea progresiei paraliziiilor;
- pentru paraliza mușchilor respiratori este necesară ventilația mecanică, înaintea apariției hipoxiei, la scăderea capacității vitale sub 50%;
- tanc respirator (depășit);
- ventilator cu presiune pozitivă;
- drenajul postural și aspirația secrețiilor stagnante în poliomielita bulbară, sau intubația traheală;
- cateter vezical (paralizie);
- recuperare neuro-motorie pentru sechele.

PROFILAXIE

Vaccinuri

- 1955 - VPI - Salk - cu virus inactivat
- 1962 - VPO - Sabin - cu virus viu atenuat prin pasaj multiplu al VP în culturi de celule renale de maimuță și selectarea mutantelor cu virulență redusă pentru primate:
- **avantaje:** imunogenicitatea superioară; cost mai redus; ușurința administrării orale; răspândirea virusului vaccinal la neimunizați; inducția imunității gastrointestinale.

Ambele au dus la limitarea și chiar eradicarea în anumite țări a poliomielitei naturale.

Producția VPI actuală a crescut potențialul său imunogen, cu o eficacitate de 99%.

Se recomandă 3 doze la vârsta de 2 luni, 4 luni și 12-18 luni, atât la VPI, cât și la VPO.

VPI este preferat pentru imunodeficienți și adulți nevaccinați. Doze de rapel se administrează la vârsta de 4-6 ani.

Există opțiunea administrării VPI urmat de VPO, pentru reducerea riscului poliomielitei paralitice asociate VPO.

Poliomielita a fost eradicată în emisfera de Vest în 1991, dar mai apar epidemii și cazuri endemice în țări subdezvoltate, mai ales în Asia și Africa Subsahariană.

- OMS a propus eradicarea poliomielitei până în anul 2000. Campanii suplimentare de vaccinare au cuprins 300 milioane copii sub 5 ani în 51 țări, în 1995.

Vaccinarea sistematică este completată cu zilele naționale de vaccinare, pe tot globul.

7.1.2. INFECȚII CU VIRUSURI COXSACKIE, ECHO ȘI ENTEROVIRUSURI NOI

Majoritatea infecțiilor produse de EV nonpoliomielitice (> 90%) sunt asimptomatice sau boli febrile nediferențiate.

Spectrul clinic al acestor infecții este vast, iar gruparea lor se bazează atât pe caracterele lor clinice, cât și pe cele etiologice (**Tabel 7.1**)

TABEL 7.1 Spectrul clinic al infecțiilor cu virusuri Cocksackie și ECHO (J. F. MODLIN, 1995)			
	V. COXSACKIE grup A	V. COXSACKIE grup B	V. ECHO
Boli asociate cu multe EV	Infecție asimptomatică Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică 1-11, 14, 16, 18, 22, 24 Encefalită 2, 5, 6, 7, 9 Paralizii 4, 6, 7, 9, 11, 14, 21	Infecție asimptomatică Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică 1-6 Encefalită 1-3, 5, 6 Paralizii 1-6	Infecție asimptomatică Boală febrilă ± simptome respiratorii Meningită aseptică toate în afară de 24, 26, 29, 32 Encefalită 2-4, 6, 7, 9, 11, 14, 17-19, 25 Paralizii 1-4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19, 30
Boli mai caracteristice unor grupe particulare sau serotipuri	Herpangina 2-6, 8, 10, 22 Sindromul gurii, mâinilor și picioarelor 5, 7, 9, 10, 16 Faringita limfonodulară 10 Exantem 2, 4, 5, 9, 16 Conjunctivită epidemică 24	Exantem 1, 3, 4, 5 Pleurodinie 1-5 Pericardită 1-5 Miocardită 1-5 Boală generalizată a nou-născutului 1-5	Exantem, în special 9, 16 și 1-8, 11, 14, 18, 19, 25, 30, 32, 33 Boală generalizată a nou-născutului 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 19, 21, 51 Diaree neonatală 11, 14, 18 Meningoencefalită cronică la agammaglobulinemici 2, 3, 5, 9, 11, 19, 24, 25, 30, 33
Rol etiologic nedefinit sau incert	Diaree Sindrom hemolitic - uremic 4 Miozită 9 Sindrom Guillain-Barre 2, 5, 9 Sindrom Reye Sindrom mononucleozic Limfocitoză infecțioasă	Diaree Miozită 2, 6 Diabet zaharat Sindrom hemolitic - uremic 2, 4 Sindrom mononucleozic 5 Sindrom Reye	Diaree Sindrom hemolitic - uremic 22 Sindrom Reye Miozită 9, 11 Sindrom Guillain-Barre 6, 22 Limfocitoză infecțioasă 25

I. Boli produse de multe serotipuri de EV

- **meningita acută aseptică** - peste 90% sunt produse de virusuri coxsackie grupa B și ECHO, în special B2, B5 și ECHO serotipurile 4, 6, 9, 11, 16, și 30;
- apare frecvent la sugari;
- caracterele LCR - clar, ușor hipertensiv cu pleiocitoză 10-500/mm³ (1000), inițial PMN, dar rapid virează la limfocite, în general cu biochimie LCR normală;
- izolarea EV din LCR - ECH09 și 18 asociată cu cea din secrețiile faringiene și fecale;
- **encefalita ± meningită** = 11-12% dintre encefalitele virale;
- EV izolate din creier sau LCR, sau secreții faringiene și fecale;
- serologice pentru EV;
- apare în cadrul bolii sistemice la nou-născut;

- **paralizii și alte complicații neurologice:**

- izolare EV din fecale;
- serologie pentru EV;
- apare în cadrul bolii sistemice la nou-născut;

- **paralizii și alte complicații neurologice:**

- izolare EV din fecale;
- serologie pentru EV;
- sindrom Guillain-Barre;
- mielită transversă;
- sindrom Reye.

- **exanteme:**

- maculos, peteșial, rubeoliform, rujeoliform, roseoliform, veziculos;
- exantem rubeoliform - ECHO9;
- erupție veziculoasă distinctivă cu stomatită veziculoasă produsă de virusul **Coxsackie A16:**

"boala gurii-mâinilor și picioarelor" (hand-foot and mouth disease = HFMD);

- copii sub vârsta de 10 ani;
- disfagie, febră 38-39°C;
- veziculele bucale formează bule, care se ulcerează frecvent, **la polul oral anterior**, pe fața

internă a buzelor și limbă;

- vezicule diseminate la extremități (75%);
- incluzii nucleare eozinofilice și particule intracitoplasmice de EV;
- alte virusuri coxsackie: A5, A7, A9, A10, B2, B5; EV 71;
- transmitere intrafamilială;
- la copiii cu eczemă atopică = "**eczema coxsackium**";
- vezicule localizate subepidermic, acompaniate de inflamație cu PMN și limfocite, ca și de

acantoliză epidermică;

- **boli acute respiratorii:**

- "gripa de vară" cu aspect de IACRS;
- "guturai" - coxsackie A21 și A24;
- traheobronșite, laringite, pneumonii, bronșiolote, bronhopneumonii;

II. Boli caracteristice unor grupuri și serotipuri de EV

- **herpangina**

- erupție veziculoasă a palatului moale și amigdalelor (enantem);
- febră, disfagie, vărsături, mialgii, cefalee;
- la copiii de 3-10 ani vârstă;
- transmitere intrafamilială;
- virusuri coxsackie grup A - tipuri 1 - 10, 16, 22;
- variantă: **faringita limfonodulară acută** (virusuri coxsackie A10) cu noduli limfocitari;
- boală a **cavității orale posterioare**;
- izolarea EV din faringe sau fecale;

- **pleurodinia epidemică**

- virusuri coxsackie grupa B;
- boala musculară;
- febră 38-39°C, disfagie, cefalee;
- durere musculară la nivelul toracelui inferior și abdomenului superior, spasmodică și paroxistică;
- izolare EV din faringe și fecale, serologie pentru EV;

- **miopericardită**

- virusuri coxsackie grupa B tip 2-5 și alte EV;
- replicarea EV în fibrele musculare cu necroză, infiltrație cu PMN, limfocite, plasmocite și macrofage;

- adolescenți și adulți tineri;
- febră, dispnee, dureri toracice;
- frecături pericardice, lichid pericardic, dilatație cardiacă, ritm de galop, modificări ECG multiple;

- letalitate 0-4%;

- **infecția neonatală**

- boală fulminantă fatală;
- virusuri coxsackie grupa B serotipuri 2-5 și ECHO 11;
- infecții materne și nosocomiale;
- miocardită, hepatită fulminantă, encefalită, insuficiență organică multiplă;
- mortalitate 50-80-90%;
- izolare EV din sânge, secreții multiple, LCR, fecale, țesuturi și serologie pentru EV;
- IG-IV în doze mari, plasmă proaspătă congelată, vitamina K, I.V. concentrat eritrocitar și trombocitar;

- **meningoencefalita cronică la imunocompromiși;**

- disfuncția limfocitelor B, copii cu X-linked agammaglobulinemie, transplante medulare;
- virusuri ECHO;
- EV în LCR (PCR) și organe;
- infecție persistentă, cu mers letal;
- IG-IV profilactic;

III. Conjunctivita hemoragică acută

- EV70, virusuri coxsackie A24;
- epidemie cu sute de mii de cazuri, pandemie asemănătoare gripei din 1969, mai ales în Asia și Africa;
- transmitere prin mâini contaminate cu secreții lacrimale;
- izolare EV din conjunctive;
- aglomerație, condiții sanitare deficitare;
- infecții nasocomiale oftalmologice;
- dureri oculare, fotofobie, edematierea pleoapelor și secreții apoase cu PMN;
- hemoragie subconjunctivală profuză;

- keratită, suprainfecții bacteriene;
- uneori paralizii asemănătoare poliomielitei;
- izolare EV din secrețiile conjunctivale și serologie pentru EV;
- **infecții produse de EV71**
- SUA, Bulgaria și Ungaria - boli asemănătoare poliomielitei, cu multe cazuri letale;

IV. Boli cu etiologie EV incertă sau nedefinită

- gastroenteritele - virusuri ECHO 11, 14, 18;
- sindromul hemolitic - uremic - virusuri coxsackie A4, B2, B4;
- hepatită, pancreatită, orhită, artrită;
- diabet zaharat - virusuri coxsackie;
- sindrom mononucleozic, limfocitoza infecțioasă.

7.2. TETANOSUL

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Tetanosul este o boală acută infecțioasă determinată de bacilul tetanic (*Clostridium tetani*) care se caracterizează prin prezența unei infecții la poarta de intrare, de unde toxina tetanică difuzează în organism. Clinic, tetanosul se manifestă prin contractura tonică a musculaturii și crize de contracturi paroxistice, cu evoluție gravă și letalitate mare (30-40%).

ETIOLOGIE

Agentul etiologic este *Clostridium tetani*, un bacil grampozitiv, anaerob, mobil, cu cili peritrichi, având la un capăt un spor, cu aspect general de "ac cu gămălie" sau de "rachetă".

Rezistența în mediu a sporilor este crescută: la lumină o lună, iar la întuneric ani de zile. De asemenea au rezistență 2 luni în alcool de 90° și la antiseptice. Sunt omorâți prin căldură în 15 minute la 100°C și prin autoclavare la 120°C în 15 minute. Multiplicarea are loc în anaerobioză. Secretă o toxină extrem de puternică, doza letală pentru om fiind de 0,1-0,25 mg (1mg de toxină purificată conține 75 milioane de doze minime letale pentru cobai).

Sporii de bacili tetanici sunt extrem de răspândiți în sol fiind un germen teluric. Bacilul tetanic face parte din flora naturală a intestinului bovinelor, cailor și oilor. Germenul este sensibil la penicilină, tetraciclină, cloramfenicol, eritromicină, cefoxitină și rezistent la aminoglicozide.

EPIDEMIOLOGIE

Bacilul tetanic este răspândit pe întregul glob iar morbiditatea maximă se întâlnește la tropice. Curba sezonieră arată incidența maximă în lunile calde, din mai până în septembrie. Receptivitatea la boală este generală.

Rezervorul de infecție este constituit din animale și oameni, care contaminează solul prin excreții.

Transmiterea se face prin contact direct cu solul contaminat atât cu bacili tetanici cât și cu spori, ca și cu obiecte contaminate la nivelul plăgilor tegumentare sau ale mucoaselor. O mare varietate de plăgi sunt tetanigene: traumatice, contuze, profunde, înțepături, plaga ombilicală la nou născut sau ulcere varicoase.

Imunitatea după boală este slabă sau absentă, sunt posibile reîmbolnăviri, care pot fi prevenite numai prin imunizare activă, cu anatoxină tetanică în schemă completă, ceea ce asigură imunitatea pentru 10 ani.

PATOGENIE

Plăgile cu risc tetanigen au următoarele caracteristici: plăgi murdărite cu pământ, mai ales contuze, profunde, anfractuase, cu țesuturi devitalizate și corpi străini. De asemenea plăgile prin înțepături profunde cu spini și așchii, cele cu condiții de anaerobioză favorabile multiplicării germenului, ca și cele cu țesuturi necrozate, plăgile de război, produse în accidente de circulație, postoperatorii (intervenții pe tubul digestiv, praf contaminat în sălile de operații și catgut contaminat) sunt plăgi cu risc crescut tetanigen. A fost descrisă reactivarea sporilor tetanici din plăgile vechi de război prin reintervenții chirurgicale.

O altă varietate de plăgi tetanigene este reprezentată de plăgile uterine postpartum și postabortum, plaga ombilicală la nou născut, ulcerele varicoase, extracțiile dentare, arsuri, degerături, fracturi deschise, injecții septice (chinină și fenilbutazonă cu efect antiinflamator și antifagocitar).

În 10-15% dintre cazuri poarta de intrare rămâne necunoscută, fiind o eroziune mucoasă sau o plagă prin înțepătură nesizabilă.

Multiplicarea germenului are loc la locul inoculării iar infecția este cantonată la poarta de intrare. Exotoxina tetanică, care este o neurotoxină extrem de puternică difuzează în organism. Toxina ajunge în sistemul nervos pe calea nervilor periferici și secundar pe cale sanguină sau limfatică, unde se fixează datorită afinității foarte mari. Acțiunea la nivelul centrilor motori îi conferă denumirea de "tetano spasmină:" Bacilul tetanic secretă "hemolizina" cu acțiune necrotică și cardiotoxică.

Mecanismul de acțiune al exotoxinei este de inhibare a colinesterazei (anticolinesterazică). Toxina reduce sau blochează inhibiția fiziologică de la nivelul sinapselor, neuronilor, măduvei spinării, determinând excitabilitate neuromotorie crescută, crize paroxistice de contractură, care se produc la cea mai mică excitație (auditivă, vizuală, tactilă).

Starea de contractură musculară permanentă și crizele paroxistice de contractură determină un catabolism excesiv, febră, acidoză și dezechilibre hidroelectrolitice. Cheltuielile energetice ale bolnavilor sunt foarte mari, cu pierderi azotate duble față de normal, ceea ce obligă la un aport proteic zilnic crescut și un număr de calorii de 2000-5000 /zi.

Aspectul anatomopatologic nu este specific: microscopic se constată hiperemie a creierului și măduvei spinării cu hemoragii punctiforme.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 3-30 zile în funcție de intensitatea infecției tetanigene (cu cât incubația este mai scurtă, cu atât boala este mai severă). **Debutul** poate fi brusc sau insidios cu următoarele prodrome: sensibilitate la frig, parestezii, senzația de arsură la nivelul plăgii, tresăriri musculare, anxietate, iritabilitate, insomnie și trismus (imposibilitatea de a deschide gura din cauza contracturii mușchilor maseteri).

Perioada de stare se caracterizează prin contractura tonică a întregii musculaturii scheletice. Contractura musculaturii feței îmbracă un aspect caracteristic: "risus sardonicus" (fruntea încrêțită, pleoapele pe jumătate închise și colțurile gurii trase în jos). Bolnavul prezintă unele poziții caracteristice: opistotonus (contractura extensorilor) emprostotonus (contractura flexorilor) ortotonus sau tetanos rigid (contractura egală a flexorilor și extensorilor).

Pe fondul contracturii tonice orice excitație determină apariția de crize de contracturi musculare paroxistice foarte dureroase cu: spasm glotic, spasmul mușchilor respiratori, ceea ce duce la asfixie, cianoză și aspirarea secrețiilor nazo-faringiene. Contracturile musculare pot determina rupturi ale mușchilor, deplasări și fracturi osoase. Orice excitație declanșează crizele de contractură: o mică atingere, zgomotul, lumina sau curenții de aer. Bolnavul este conștient, iar tulburările de conștiență sunt consecința dereglărilor metabolice profunde sau ale tratamentului. Semnele clinice de gravitate sunt: febra, tahicardia și insuficiența respiratorie. Bolnavii mai prezintă artropatii, retenție azotată, oligurie și variații ale TA.

FORME CLINICE

1. Tetanosul generalizat se caracterizează prin contractura întregii musculaturii și cu cât generalizarea este mai rapidă, cu atât forma este mai gravă. De menționat că generalizarea contracturilor în mai puțin de 48 ore anunță o evoluție fatală.

- Forme supraacute cu incubație de 3-4 zile;
- Forme acute - forma comună descrisă ;
- Forme ușoare;
- Forme cronice cu evoluție de 2-3 săptămâni, dar care pot duce la exitus.

2. Tetanosul frust apare la persoane parțial imunizate, cu simptome discrete: rigiditate, trismus și reflexe osteotendinoase exagerate.

3. Tetanosul splanhnic este o formă severă, care apare posttraumatic, postoperator, în intervenții pe tubul digestiv sau postpartum.

4. Tetanosul neonatorum care apare la nou născuți, cu poarta de intrare plaga ombilicală infectată prin tratament septic (naștere empirică) și are incubația de 3-15 zile. Semnele clinice sunt: trismusul, refuzul suptului urmat de tetanos generalizat cu aspect grav și mortalitate de 50-90% dintre cazuri.

5. Tetanosul localizat care este limitat la locul plăgii:

- cefalic prezentând contracturi musculare la față și paralizii ale nervilor cranieni. Ulterior se poate generaliza.
- la nivelul membrelor unde este localizată plaga tetanigenă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se face pe date **anamnestice**, semne **clinice** și date de **laborator**.

Izolarea bacilului tetanic se face după culturi din plagă pe medii anaerobe. În faza inițială diagnosticul diferențial cu unele afecțiuni neurologice se poate face cu ajutorul electromiogramei.

Diagnosticul diferențial al trismusului se face cu abcesul molarul de minte, osteita de mandibulă, artrita temporomandibulară, flegmonul amigdalian adenita supurată, sibmandibulară și parotidita

supurată. În perioada de stare diagnosticul diferențial include: meningita acută, tetania, rabia, intoxicațiile cu stricnină și reacțiile adverse la fenotiazină.

EVOLUȚIE

Tetanosul netratat se soldează cu deces, iar cazurile tratate evoluează în funcție de forma clinică, mortalitatea maximă înregistrându-se la nou-născuți și la vârstnici. Cauzele decesului rezidă în acțiunea toxinei pe centrii bulbari vitali, direct asupra cordului, în dezechilibrele hidroelectrolitice, starea de acidoză, hipoxie, suprainfecții bacteriene cu pneumonie de aspirație și asfixie mecanică.

COMPLICAȚII

În tetanos apar tulburări circulatorii severe, instabilitatea tensiunii arteriale și tahicardie. La nivel pulmonar apar bronhopneumonii de aspirație, iar la nivel gastrointestinal: dilatație gastrică acută și ileus paralytic. La nivelul sistemului osteoarticular apar osteoporoză deformații ale coloanei vertebrale, tasări, scolioze și fracturi.

PROGNOSTICUL

Este sever în tetanosul cu incubație scurtă și generalizare foarte rapidă.

TRATAMENT

Tetanosul este o boală cu spitalizare obligatorie în centre specializate de terapie intensivă.

1. Tratamentul etiologic se adresează neutralizării toxinei circulante cu **ser antitetanic** (antitoxina tetanică) în doză unică de 20.000 UI la adult și de 3000-20.000 UI la copil. Va fi administrat 1/3 IV și 2/3 IM, după testarea prealabilă a sensibilizării la serul heterolog antitetanic. Se poate administra intrarahidiană imunoglobulină specifică antitetanică în doză de 500 UI. De câte ori va fi posibil serul heterolog se înlocuiește cu imunoglobuline umane specifice antitetanice în doză de 3000-6000 UI/IM. Serul antitetanic nu acționează asupra toxinei fixate în sistemul nervos. Administrarea de ser antitetanic se asociază cu anatoxina tetanică administrată într-o regiune anatomică diferită.

Antibioticoterapia constă din administrarea de penicilina G în doză de 2-4 milioane UI/zi IV sau IM, eventual de cefalosporine (cefaxitină).

2. Tratament chirurgical

Eliminarea focarului tetanigen este obligatorie prin debridarea plăgii, excizia părților devitalizate și eliminarea corpurilor străine. Actul chirurgical are loc după seroterapie antitetanică și antibioticoterapie.

3. Tratamentul de sedare și control al contracturilor este imperios necesar și se face cu:

- diazepam - miorelaxant, sedativ, anxiolitic, în doze de 60-100 mg/zi (forme ușoare), 100-240 mg/zi (forme medii); 240-600 mg/zi (forme severe), IV sau oral;
- fenobarbital asociat în doză 0,4-0,8 g/zi;
- petidina (mialgin), 0,10 g/8h IV sau IM;
- clorpromazină 0,5 mg/kg/zi: petidina și clorpromazina prezintă riscul deprimării respirației.

Curarizarea și respirația asistată sunt rezervate formelor severe de tetanos pentru curarizare se folosește galamina (flaxedil în doză de 200-800 mg/zi) sau suxametoniu, decametoniu, d-tubocurarina. Traheostomia este necesară pentru aspirarea secrețiilor traheobronșice.

4. Tratatamentul de susținere a funcțiilor vitale prin perfuzii de reechilibrare hidroelectrolitică, aport caloric și de aminoacizi.

5. Alimentație pe sondă nazogastrică.

PROFILAXIE

Măsurile preventive permanente includ imunizarea activă cu anatoxină tetanică, care garantează imunitatea solidă și de lungă durată, în cadrul programului de vaccinări cu DTP. Nivelul minim protector de antitoxină este de 0,01 UA/ml de ser.

În țara noastră vaccinarea antitetanică se realizează astfel:

- primovaccinarea cu DTP de la vârsta de 3 luni cu 3 doze de 0,5 ml IM la câte 4 săptămâni interval;

- revaccinarea I se face la 6 luni după terminarea primovaccinării (0,5 ml IM);

- revaccinarea II - la 18 luni de la primovaccinare (0,5 ml IM);

- revaccinarea III - 6-7 ani vârstă cu bivaccin (DT 0,5 ml IM);

La copiii peste 14 ani și la adulți, primovaccinarea se face cu 2 doze de ATPA (anatoxină tetanică purificată și adsorbită) de 0,5 ml IM la câte 4 săptămâni interval. Urmează revaccinarea II la 5 ani de la primovaccinare cu ATPA 0,5 ml IM și rapelul periodic la interval de câte 10 ani, la fel. De asemenea se practică rapelul înaintea intervențiilor pe tubul digestiv.

2. Profilaxia tetanosului neotarorum se face prin vaccinarea gravidelor: la cele nevaccinate se practică primovaccinarea din luna a VI-a a primei sarcini, iar la cele vaccinate prin revaccinare cu ATPA 0,5 ml IM, la prima sarcină, din luna a VI-a, iar dacă au trecut mai mult de 10 ani de la ultima revaccinare se procedează la administrarea de ATPA 0,5 ml IM. Durata protecției după vaccinare este de 3-5 ani. Reacțiile adverse la ATPA sunt:

- reacții alergice locale: roșeață, tumefacție, fenomen Arthus granulom;

- reacții generale: erupție, prurit;

- complicații neurologice: nevrite, afazie, convulsii;

- reacții anafilactice.

3. Profilaxia tetanosului în cazul unei plăgi cu risc tetanigen:

- Persoanele imunizate activ antitetanic în ultimii 5 ani vor face rapel cu ATPA 0,5 ml IM, toaleta chirurgicală a plăgii, spălare cu apă oxigenată, antibioticoterapie (penicilină, tetraciclină) timp de 7-10 zile. La răniții grav, în stare de șoc, cu plăgi multiple, hemoragii masive, infecție HIV, se administrează ser antitetanic 10.000 U sau imunoglobuline specifice umane antitetanice, urmate de vaccinarea antitetanică.

- Persoanele neimunizate activ sau imunizate incomplet antitetanic vor face ser antitetanic în doză de 3000-10.000 U sau imunoglobuline umane specifice antitetanice 500 U, urmate de imunizare activă cu ATPA în 3 doze de 0,5 ml IM la interval de câte 14 zile.

7.3. BOTULISMUL

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Botulismul este o toxiinfecție cu caracter de **intoxicație severă**, produsă de tipurile de exotoxine botulinice A, B, D, E, potențial gravă, în care bolnavul prezintă caracteristic **paralizii nervoase de tip periferic**.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al botulismului este **Clostridium botulinum**, bacil Gram pozitiv, **anaerob strict, teluric**. Deși au fost identificate 7 tulpini (A,B,C,D,E, F,G), numai tipurile A, B, D,E și toxinele lor sunt implicate în patologia umană. Este un germen ciliat, producător de spori foarte rezistenți (autoclavare 120⁰ C).

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența

Este o maladie rară, ubiquitară pe tot globul, 60% dintre cazuri apar la bărbați, cu vârsta medie de 31 ani. Au fost descrise apariții epidemice la sugari.

Transmiterea bolii se face prin consumul de alimente contaminate.

Contaminarea alimentelor se face în 3 moduri:

1. Contaminarea exogenă indirectă este modul de contaminare al botulismului **alimentar**.

Toxina este ingerată cu alimentul contaminat, de obicei, o conservă fabricată artizanal.

Denumirea bolii derivă de la “botula” (cârnat), datând din 1820 (J. Kerner).

Tipul de aliment conține un anumit tip de toxină: tipul A în conserve vegetale - 60% din cazuri în SUA, iar tipul B în jambon - 97% din cazuri în Franța.

2. Contaminarea exogenă directă este modul de contaminare al botulismului **de inoculare**. (16/ 354 în SUA).

La toxicomani, din plăgi (ca în tetanos), toxina trece direct în torentul sanguin.

Contaminarea endogenă este modul de contaminare al botulismului **la sugar**. În acest caz are loc dezvoltarea intestinală a *C. botulinum*, cu **secreția in situ** a toxinei.

PATOGENIE

Simptomatologia se datorează **neurotoxinei** proteice, termolabile, secretată în timpul creșterii bacteriene, sub forma unei **protoxine** slab virulente, care se transformă **in vivo** în **toxină activă**, printr-o acțiune enzimatică.

Toxina botulinică este **substanța biologică cea mai toxică cunoscută** (1 mg conține 20 de milioane de doze letale pentru șoarece).

Locul ei de acțiune este **sinapsa colinergică** a sistemului nervos autonom (**parasimpatic**) și **jonctiunea neuromusculară**.

Toxina blochează în mod **specific și ireversibil** transmisiunea neuromusculară, împiedicând eliberarea acetilcolinei și interferând cu mișcările ionului de calciu. Toxina nu trece bariera hematocerebrală, de unde lipsa afectării SNC.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Toxina provoacă leziuni de degenerescență în ficat, rinichi, nervi, leziuni în neuronii motori: cromatoliză, vacuolizare, liza granulațiilor Nissl.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 5 ore-5 zile (exceptional mai mult, depinde de tipul și cantitatea toxinei ingerate).

Perioada de invazie. În 60% dintre cazuri apar semne digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree.

Perioada de stare se manifestă prin **paralizii caracteristice**: bilaterale, simetrice, asociate cu tulburări secretorii (**sindrom uscat**), **semne oculare**: presbiție acută, prin paralizia acomodării, midriază, diplopie, hiposecreție lacrimală, **semne oro-faringiene**: disfonie, uscăciune bucală și disfagie prin hiposecreție salivară, atonie esofagiană (cale falsă), pneumonie de aspirație, infecții endobucale, **semne urinare**: disurie sau retenție de urină, **semne digestive**: constipație. **Formele severe** prezintă: astenie, slăbiciune musculară, uscăciunea tegumentelor, paralizie periferică, afectarea respiratorie paralizică.

Sunt absente: febra, s. meningian și afectarea SNC.

Botulismul sugarilor apare în primele 6 luni de viață cu: constipație, paralizii de nervi cranieni (ptoză palpebrală, oftalmoplegie, paralizia deglutiției). Ulterior apar paralizii la mușchii trunchiului (hipotonie musculară, flacciditate), letargie și insuficiență respiratorie acută. Reprezintă 5-15% dintre cazurile de moarte subită la sugari. Mortalitatea la cei tratați scade la 3%.

DIAGNOSTIC

Diagnostic pozitiv

- **date epidemiologice**: ingestia aceluiași aliment de către mai multe persoane, cu același tablou clinic.

- **date de laborator**:

1. Toxinemie pozitivă la 60% dintre cazuri, cu durata de 15- 30 zile sau mai mult.

Toxinotipia prin **seroneutralizare specifică** a toxinei la animale (șoarece), din produse patologice variate: ser, plagă, fecale, aliment contaminat.

2. Evidențierea germenului în fecale și în aliment este lungă, laborioasă și tardivă. Este pozitivă în 75% din cazuri la copil. Se fac culturi aerobe și anaerobe.

3. Electromiografia este de interes diagnostic și prognostic, demonstrând **blocul neuromuscular presinaptic** și intensitatea lui.

Diagnosticul diferențial este strâns, cu numeroase **boli neurologice**: sindrom Guillain – Barré, paralizii difterice, poliomielită, myastenia gravis, accident hemoragic cerebral, scleroză laterală amiotrofică, scleroză în plăci, tumori cerebrale, encefalită. Trebuie eliminate **intoxicații acute** cu atropină, alcool metilic, ciuperci, oxid de carbon.

PROGNOSTIC

Mortalitatea globală este de 11% în SUA, iar în Franța, de 1/126 (20-30-50%).

TRATAMENT

Tratamentul curativ cuprinde:

- spălătură gastrică, clismă, purgativ,

- spitalizare obligatorie,
- repaus absolut,
- simptomatic: suportiv, supraveghere strictă,
- nutriție parenterală,
- sondă gastrică,
- terapie intensivă,
- ventilație asistată,
- nu se dau antibiotice.

Tratamentul etiologic constă în **seroterapie**. Are inconvenientele unui ser heterolog. Antitoxina botulinică - ser antitoxinic polivalent (A+B+E) sau (A+B) sau monovalent (după identificarea toxinei).

De elecție se administrează **guanidină** care se opune toxinei la nivelul joncțiunii neuromusculare. Se utilizează sirop de clorhidrat de guanidină 30 mg/kg/zi, în 3 prize, oral.

PROFILAXIE

Măsurile de profilaxie constau în

- declarare obligatorie nominală,
- reguli simple de igienă în prepararea conservelor familiale,
- orice preparat conservat la domiciliu va fi fiert peste 10 minute.

7.4. MENINGITE ACUTE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Meningitele acute sunt inflamații acute ale meningelor, produse de agenți infecțioși, caracterizate prin prezența de leucocite în lichidul cefalorahidian (LCR) și manifestate clinic prin instalarea semnelor de iritație meningească într-un interval de la câteva ore la câteva zile.

Meningita cronică se instalează în intervale de săptămâni – luni (se admite în general o perioadă de 4 săptămâni).

Orice afectare inflamatorie a meningelui se însoțește de o afectare a encefalului – orice meningită are encefalita sa și invers. În encefalită predomină manifestările de alterare a conștiinței (de la stupor la comă).

Meningismul se manifestă prin prezența sindromului meningeal, fără modificări de LCR. Însoțește unele afecțiuni infecțioase (pneumonii, gripă, scarlatină) și se datorează unui mecanism toxic.

Reacția meningească este un sindrom meningian clinic manifest, însoțit de o modificare minimă de LCR, ce apare în cursul unor boli infecțioase (tifo exantematic, febră tifoidă).

CLASIFICARE

A. După aspectul macroscopic al LCR:

a) Meningite cu lichid clar: virale (cele mai frecvente), tuberculoase, meningita din: leptospiroză, bruceloză, spirochete, funghi, bacteriene fără reacție celulară (forme fulminante);

b) Meningite purulente: bacteriene (cele mai frecvente)

c) Meningite hemoragice: antrax, listeria.

B. După agentul etiologic:

I. Infecțios:

a) Virală: enterovirusuri nonpolio (v. echo, coxsackie), urlian, arbovirusuri (în funcție de regiunea geografică – România – West Nile, USA – v.St.Louis, v. encefalitei equine de Venezuela, v. febrei de Colorado), herpes virusuri (VHS tip 2, tip 1, VVZ, CMV, VEB, herpesvirus tip6), virusul corimeningitei limfocitare, HIV, adenovirusuri, virusurile poliomielitice.

b) Rickettsii : Rickettsia rickettsii – febra pătată a Munților Stâncoși, R. conorii, R. prowazekii, R. typhi, R. tsutsugamushi, Ehrlichia.

c) bacterii: Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Streptococcus agalactiae, Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Salmonelle spp., Nocardia spp., Mycobacterium tuberculosis.

d) spirochete: Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Leptospira spp.

e) protozoare: Naegleria fowleri, Acanthamoeba

f) helminți : Angiostrongylus cantonensis, Strongyloides stercoralis.

g) alte sindroame infecțioase-focare perimeningiene: abces cerebral, sinuzite, otite, mastoidite, abces subdural, tromboflebită de sinus cavernos, abces pituitar, osteomielită craniană.

II. Noninfecțios și necunoscut

a) umori și chiste cerebrale: craniofaringiom, chist dermoid, teratoame.

b) edicamentoase: antibiotice (cotrimoxazol, ciprofloxacina, penicilina, izoniazida), antiinflamatoare nesteroidiene (ibuprofen, sulindac, naproxem, tolmetin), azatioprina, citozinarabinozide, carbamazepina (la cei cu boli de colagen), imunoglobuline.

c) boli sistemice: lupus eritematos diseminat, sindromul Voyt – Kayanegi – Hareda.

d) după manevre medicale: intervenții neurochirurgicale, injecții intratecale, rahianestezie, injecții cu chimopapaină.

e) altele: convulsii, migrenă sau sindroame migrenoide, meningita Mollaret.

7.4.1. MENINGITE VIRALE

Virusurile reprezintă cea mai frecventă etiologie a meningitelor acute aseptice.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

1. Enterovirusurile reprezintă 80 – 85% din totalul cazurilor de meningită virală cu etiologie precizată.

Enterovirusurile sunt răspândite pe tot globul. În zonele temperate infecțiile cu enterovirusuri apar mai ales în perioadele calde ale anului.

Principalele enterovirusuri implicate în etiologia meningitelor sunt: v. echo 11, v. echo 9, v. coxsackie B5, v. echo 30. Etiologia enterovirală este mai frecventă la copii mici care au imunitate scăzută.

Factorii predispozanți incriminați în meningitele enterovirale sunt imunodeficiențele și eforturile fizice mari.

2. Arbovirusurile sunt caracterizate de o anumită repartiție geografică: în România, v. West Nile a determinat o epidemie de meningită în august – septembrie 1996, în SUA, sunt prezente: v. encefalitei de St. Louis, care este un flavivirus, v. encefalitei californiene, care este un bunyavirus și v. febrei de căpușă de Colorado care este un orbivirus.

3. Virusul urlian determină 10 – 15% din cazurile de meningită simptomatică. 40 – 50% din meningitele urliene nu se asociază cu parotidită.

Meningita este benignă și autolimitată.

Este mai frecventă de 2 – 5 ori la băieți față de fete.

Incidența maximă este la vârsta de 5 – 9 ani.

4. Virusul coriomeningitei limfocitare se transmite prin contact cu rozătoare sau excrementele lor (șoareci, hamsteri, șobolani). Risc crescut au personalul de laborator și cei care trăiesc în condiții neigienice de viață. Se poate transmite și prin consum de alimente contaminate cu urină sau contactul excrementelor cu răni deschise.

5. Virusurile herpetice: VHS 2, VHS 1, VVZ, CMV, v. Epstein-Barr, herpesvirusul uman tip 6 și tip 7.

Primoinfecția cu virusul VHS tip2 asociază meningita aseptică autolimitată.

VVZ poate produce meningită fără leziuni cutanate (“zoster sine herpes”).

Meningita recurentă Mollaret este asociată cu infecția cu VHS tip 1 sau cu VEB.

Virusul herpetic uman tip 6 produce meningita aseptică și roseola infantum (“ a 5-a boală” eruptivă a copilului).

CMV și VEB produc la imunodeprimați meningită aseptică asociată cu sindrom mononucleozic.

6. Virusul imunodeficienței umane infectează precoce meningele și poate persista în LCR. Meningita poate apare în 5- 10% din cazurile de primoinfecție și este asociată cu sindrom mononucleozic.

PATOGENIE

Inițierea infecției are loc prin colonizarea mucoaselor și depășirea mecanismelor de apărare ale gazdei care sunt specifice fiecărui aparat: aparatul respirator (mucusul de la suprafața epitelului, aparatul mucociliar, macrofagele alveolare), tubul digestiv (pH acid gastric, enzimele biliodigestive). Un rol important au imunoglobulinele A de suprafață rezultate din imunizări anterioare.

Viremia și invazia SNC se realizează prin diseminare hematogenă. Majoritatea virusurilor neurotrope se multiplică inițial în alte situsuri decât cel nervos, fie la poarta de intrare (țesuturile limfactice peritonsilare, plăcile Payer, lamina propria intestinală, celule endoteliale) sau în alte țesuturi (ficat, splină, mușchi).

Mecanismele de apărare implicate în acest stadiu sunt clearance-ul realizat de sistemul reticulo-endotelial. Eficiența acestui mecanism depinde de mărimea particulelor virale: virusurile

mari sunt eliminate mai ușor, pe când cele mici, ca enterovirusurile, se pot multiplica în celulele reticulo-endoteliale.

Virusurile se pot asocia cu anumite celule pentru a eluda mecanismele de apărare ale gazdei. De exemplu, v. urlian, v. rujeolic și v. herpetice se multiplică în leucocite fiind astfel ferite de fagocitoză, de neutralizare prin anticorpi circulanți sau de acțiunea inhibitorilor virali nespecifici din ser.

Invazia SNC are loc prin mai multe mecanisme:

Traversarea de către virusuri a celulelor endoteliale din structura barierei hematoencefalice (BHE).

Infecția, întâi, a celulelor endoteliale ale BHE și apoi transmiterea infecției la celulele gliale și neuronale.

Infectarea mai întâi a celulelor gliale și apoi a țesutului nervos.

Traversarea BHE prin intermediul leucocitelor infectate.

Traversarea BHE la nivelul celulelor epiteliale a plexurilor coroide (v. urlian).

Pe calea nervilor olfactivi (v. herpetice care determină infecția lobului frontal și temporal sau togavirusurile).

Pe calea nervilor periferici și a ganglionilor nervoși (v. rabic, v. polimielitice).

Extinderea virală în SNC are loc astfel: virusurile pătrund prin plexurile coroide în spațiul subarahnoidian de unde trec în LCR și apoi prin contiguitate la celulele gliale și neuronale.

Infectarea LCR este urmată de acumularea de celule inflamatorii. Primele apar limfocitele stimulate imunologic de prezența virusului. Răspunsul leucocitar depinde de vârstă și mai puțin de tipul virusului. Leucocitele stimulate eliberează citokine care amplifică răspunsul inflamator: interleukina 6, interferon γ , factorul de necroză al tumorilor (TNF), interleukina 1 β .

Răspunsul inflamator imun determină creșterea permeabilității BHE care este traversată de proteine serice (inclusiv imunoglobuline), precum și de către limfocite. Limfocitele B din LCR determină producerea de imunoglobuline locale.

Rolul major în clearance-ul viral îl are imunitatea mediată celular.

Deficitele imunitare celulare determină apariția formelor tenante de meningită produse de VVZ, CMV, adenovirusuri, v. rujeolic.

TABLOU CLINIC

Enterovirusurile produc tablouri clinice diferite în funcție de vârsta și de statusul imun al gazdei.

1. La nou-născuți și sugari sub 2 luni simptomatologia cuprinde: febră, vărsături, anorexie, rash, rinoree, tuse seacă (tablou de infecție de căi aeriene superioare), semne neurologice de focar (foarte rar), redoare de ceafă, bombarea fontanelei anterioare.

Prognosticul este sever la nou-născuții de o zi, la care infecția s-a realizat transplacentar. Mortalitatea este de 10%. Lipsa imunoglobulinelor transmise transplacentar agravează prognosticul.

Complicațiile care pot apare sunt: necroză hepatică, miocardită, enterocolită necrozantă.

2. La sugarii peste 2 luni, copii și adulți boala este mai puțin severă și se manifestă prin: febră difazică (faza a 2-a coincide cu apariția semnelor meningiene), redoare de ceafă (la 50% din

cazuri), cefalee frontală (la adulți), fotofobie, vărsături, anorexie, rash, diaree, simptome de infecție de căi aeriene superioare cu faringită. Simptomele sugestive pentru infecția cu enterovirusuri sunt: mialgii, exanteme, miopericardită, conjunctivită, pleurodinie, herpangină, boala “mână-picior-gură”.

Simptomele durează mai puțin de o săptămână, și se ameliorează rapid, chiar după puncția lombară care scade presiunea intracraniană.

La persoanele cu agamaglobulinemie evoluția este cronică, decesul are loc în decurs de un an. Caracteristic, la acești bolnavi, meningitei i se asociază sindroame reumatologice (dermatomiozită).

Meningita **urliană** însoțește parotidita care precede semnele meningiene cu 5 zile. Clinic se manifestă cu febră înaltă timp de 72 – 96 ore, vărsături, cefalee, letargie, somnolență, dureri abdominale.

Evoluția este de 7 – 10 zile și este rareori grevată de: encefalită, convulsii, polinevrită, poliradiculonevrită, mielită, sindrom Guillain-Barre, pareze de nervi cranieni, exitus. În general evoluția este autolimitată.

Virusul coriomeningitei limfocitare determină meningită cu simptomatologie nespecifică la debut: cefalee intensă, mialgii lombare, fotofobie, faringită, rareori apare orhită, artrită, miopericardită, alopecie.

Virusurile herpetice determină următoarele simptome: redoare de ceafă, febră, cefalee, complicații neurologice (27% din cazuri): retenție de urină, parestezii, parapareză, tulburări auditive, dificultăți de concentrare cu durata de 3 luni sau mai mult, astenie musculară.

Caracteristic în meningita cu VEB apar: faringită, adenopatii, splenomegalie. În infecția cu VVZ poate să apară un rash difuz vezicular.

Virusul imunodeficienței umane determină două forme de afectare meningiană: forma de meningită aseptică asociată primoinfecției (sindrom mononucleozic) sau formă de meningită aseptică atipică cronică sau recurențială asociată cu afectarea nervilor cranieni (V, VII, VIII).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice, datele epidemiologice și examenul de laborator, mai ales examenul LCR.

Examenul LCR

1. Enterovirusuri: examenul microscopic evidențiază pleiocitoză 100 – 1000 celule nucleate/mm³, dintre care la început predomină neutrofilele, care ulterior în 6 – 48 ore sunt înlocuite de limfocite. Examenul biochimic arată albuminorahie moderat crescută și glucorahie moderat scăzută. Virusurile pot fi izolate prin culturi din LCR (șanse mai mici) sau din scaun. Testele serologice în dinamică, care pot confirma diagnosticul sunt: test rapid RIA, IgM specifice detectate cu anticorpi monoclonali, PCR din LCR sau scaun.

2. V. urlian : examenul microscopic al LCR evidențiază pleiocitoză sub 500 celule nucleate/mm³ între care predomină mononuclearele și care poate persista câteva săptămâni. Albuminorahia este cel mai frecvent normală. Testele serologice utilizate pentru diagnostic sunt: RFC, HAI. Virusul poate fi evidențiat prin culturi. Nu există metode rapide de diagnostic.

3. V. coriomeningitei limfocitare: în LCR există de obicei sub 750 celule nucleate/ mm³ în mare majoritate limfocite. Glicorahia este ușor scăzută. Virusul poate fi izolat în culturi din urină, uneori și mai târziu sau din LCR.

4. VHS tip 2: LCR are sub 500 celule nucleate/mm³, de obicei limfocite, glicorahia este normală. Pentru diagnostic de certitudine se poate face PCR.

5. HIV: LCR cuprinde 20 – 300 limfocite/mm³, albuminorahia ușor crescută, iar glicorahia ușor scăzută.

COMPLICAȚII

Vindecarea se produce rapid și complet. Rar pot apare consecințe îndepărtate ca: cefalee persistentă, hipertensiune intracraniană, tulburări psihice.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu meningite cu lichid clar de alte etiologii: meningite bacteriene, mai ales cea tuberculoasă, fungice, iritative, alergice sau cu alte afecțiuni neurologice: tumori cerebrale, abcese cerebrale, leucemii sau reticuloze maligne cu determinări meningiene.

PROGNOSTICUL

Prognosticul este în general favorabil. Prognostic sever au meningitele virale la imunodeprimați și cele herpetice. Formele severe pot fi urmate de tulburări neuropsihice evidente clinic și electroencefalografic. Rareori poate apare hidrocefalie.

TRATAMENT

Tratamentul specific nu există pentru enterovirusuri (experimental s-a utilizat disoxaril), arbovirusuri, v. urlian, v. coriomeningitei limfocitare. Pentru HSV tip 2 când însoțește primoinfecția genitală, se utilizează acyclovir. În cazul infecției HIV se face tratament specific când CD4 sunt scăzute sub 500 celule/mm³.

Tratamentul adjuvant constă în administrarea de gamaglobuline la bolnavii cu agamaglobulinemie cu forme cronice de meningită enterovirală. La nou-născut s-a încercat folosirea gamaglobulinelor, transfuziilor și administrarea de plasmă maternă cu rezultate incerte. În infecția cu virusul urlian se pot utiliza globulinele specifice hiperimune care previn apariția orhitei și corticosteroizii.

Tratamentul edemului cerebral se face cu manitol, glicerol, corticosteroizi (glucocorticoizii sunt contraindicați în general, deoarece împiedică clearance-ul viral).

Tratamentul simptomatic: antitermic, antialgic, antiemetic.

PROFILAXIE

Profilaxia specifică este eficientă în cazul infecției cu v. urlian prin vaccinare cu trivaccinul MMR (urlian, rubeolic, rujeolic). Vaccinarea se face după vârsta de un an, dar există riscul de a face meningită postvaccinală, care apare la 11 – 60 de zile după administrarea vaccinului.

Profilaxia nespecifică constă în măsuri de igienă individuală, alimentară etc.

7.4.2. MENINGITELE BACTERIENE

ETIOLOGIE SI EPIDEMIOLOGIE

80% din meningitele bacteriene sunt determinate de trei agenți patogeni: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.

În studiul Massachusetts (1962 – 1988) 40% din meningitele nosocomiale au fost determinate de bacterii. Mortalitatea a fost foarte ridicată (35%).

În țările cu probleme sanitare meningitele sunt determinate de enterobacteriaceae (*Salmonella* spp.) care sunt de obicei grave.

Incidența agenților etiologici care determină meningitele bacteriene variază în funcție de vârstă și statusul imun al gazdei.

Haemophilus influenzae determină 45 – 48% din cazurile de meningită purulentă în SUA. Mortalitatea este de 3 – 6%. Cel mai frecvent implicat (90%) este *H. influenzae* tip b capsulat

Cei mai afectați sunt copiii sub 6 ani (vârful incidenței fiind la 6 – 12 luni).. La adulți meningitele cu *H. influenzae* sunt asociate cu: sinuzită, otită medie, epiglotită, pneumonie, diabet insulino-dependent, alcoolism, splenectomie, traumatism cerebral, deficit imun (agamaglobulinemie).

Neisseria meningitidis determină meningite mai ales la copii și adulții tineri. Meningococul determină 14 – 20% din meningitele bacteriene.

Mortalitatea este de 10 – 13 %.

51% din meningitele cu meningococ sunt serogrup B și apar în cazuri sporadice. Meningococul serogrup A și C determină epidemii de meningită. Meningita cu meningococ serogrup Y se asociază cu pneumonii.

Meningitele cu meningococ sunt mai frecvente la cei cu deficit de complement, fracțiunea terminală (C5, C6, C7, C8, C9). Bolnavii cu disfuncție familială de properdină fac septicemie cu meningococ.

Streptococcus pneumoniae determină 13 – 17% din totalul meningitelor. Mortalitatea este 19 – 26%.

Etiologia streptococică este mai frecvent întâlnită la adulți.

Există 83 de serotipuri de pneumococ dintre care 18 produc bacteriemii și pneumonii și afectează meningele secundar. Meningită secundară cu pneumococ poate să apară în pneumonie, otită medie, mastoidită, sinuzită, endocardită.

Pneumococul determină infecții severe la: splenectomiizați sau cu asplenie, mielom multiplu, hipogamaglobulinemie, alcoolism, malnutriție, boală cronică de ficat, insuficiență renală, diabet insulino-dependent.

Pneumococul reprezintă etiologia cea mai frecventă în cazul meningitelor posttraumatice cu fractură de craniu și pierderi de LCR.

Listeria monocytogenes determină 2 – 3% din totalul meningitelor. Mortalitatea este de 22 – 29%.

90% din cazuri sunt determinate de serotipurile Ia, Ib, IVb.

Listeriile determină meningite la nou-născuți, bătrâni, alcoolici, neoplazici, imunodeprimați (transplant renal), diabet insulino-dependent, boală cronică de ficat, boală renală cronică, colagenoze, hemosideroză.

Germeii din genul *Listeria* pot coloniza tractul genital și rectul la gravide, determinând infecția nou-născutului.

Forme clinice: infecția precoce cu *Listeria* produce granulomatoza infantisepticum, iar infecția tardivă determină meningită în a doua – treia săptămână de viață.

Listeria monocytogenes poate determina meningite și la bolnavii cu infecție HIV, dar mai rar decât ar fi de așteptat. De asemenea poate produce meningită și la adulții sănătoși după consum de alimente contaminate în condiții de anaciditate gastrică.

Streptococcus agalactiae determină meningite la nou-născut. Ele reprezintă 3 – 6 % din totalul meningitelor. Mortalitatea este de 12 – 27%.

S. agalactiae poate fi izolat din tractul genital la 15 – 40% din femeile gravide, cronic, intermitent sau tranzitor. Riscul de transmitere la nou-născut depinde de mărimea inoculului și de numărul de sedii materne din care poate fi izolat. Nou-născutul poate fi infectat și de către personalul medical contaminat.

În majoritatea cazurilor meningitele sunt determinate de *S. agalactiae* serotip III.

Meningita poate apare din prima săptămână de viață. La adulți, este favorizată de: vârsta peste 60 ani, diabet insulino-dependent, graviditate, boli cardiace, vasculite și colagenoze, neoplazii, alcoolism, insuficiență hepatică, insuficiență renală, corticoterapie.

Bacili aerobi gramnegativi care pot produce meningite sunt: *Kebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp.

Meningitele cu bacili gramnegativi sunt favorizate de: traumatisme craniene, neurochirurgie, vârsta extremă (nou-născuți, vârstnici), imunodeficienți, septicemii cu gramnegativi, strongiloidoză sistemică (larvele care migrează transportă agenții enterici).

Tulpinile de *E. coli* care posedă antigen K1 sunt cele care determină meningită. Aceste tulpini colonizează rectul la 50% din gravide.

Stafilococi

Stafilococcus aureus produce 35% din meningitele care apar după traumatisme craniene și intervenții neurochirurgicale. De asemenea, pot determina meningită la bolnavii cu: shunt ventriculoperitoneal, sinuzită, osteomielită, pneumonie, diabet insulino-dependent, alcoolici, insuficiență renală cronică, hemodializați, neoplazici, toxicomani (droguri administrate i.v.).

Mortalitatea este 14 – 77%.

S. epidermidis determină meningită la bolnavii cu shunt ventriculoperitoneal.

Nocardia determină meningite la bolnavii cu imunodepresie terapeutică, neoplazici, după traumatisme cerebrale și intervenții neurochirurgicale, la cei cu boli granulomatoase cronice (sarcoidoză).

Germeii anaerobi care determină meningite provin din focare otice, sinusale, faringiene, abcese cerebrale, tumori maligne la nivelul capului și gâtului, intervenții chirurgicale la nivelul capului și gâtului, infecții ale plăgilor, posttraumatic, după intervenții neurochirurgicale.

De obicei, sunt asociați mai mulți germeni.

Propionibacterium acnes determină infecții ale shunturilor ventriculoperitoneale.

Treponema pallidum poate fi izolată din LCR în sifilisul primar, chiar seronegativ (3% din cazuri). Infecția sistemului nervos cu *Treponema pallidum* se numește neurosifilis și are 4 forme de manifestare:

1. meningita sifilitică care este mai frecventă în primii 2 ani de la infecție;
2. sifilisul meningovascular care apare la câteva luni sau ani (maximum 7 ani) de la infecție;
3. sifilisul parenchimos care se manifestă prin paralizie generală progresivă sau tabes dorsal și care apare la 10 – 20 de ani de la infecție;
4. goma sifilitică este rară și poate să apară în orice stadiu.

Frecvent, neurosifilisul se asociază cu infecția HIV sau cu boala SIDA.

Borrelia burgdorferi poate afecta sistemul nervos în 10 – 15% din cazuri. De obicei, invazia SNC are loc rapid.

Etiologia meningitelor bacteriene în funcție de vârstă:

- la nou născut predomină, în ordine descrescândă: *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, pneumococ, *H. influenzae*, streptococi din grupurile B și C.
- la sugar și copil predomină, în ordine descrescândă: meningococ, pneumococ, *H. influenzae*, enterobacterii, stafilococ, streptococ.
- La adult predomină: pneumococ, meningococ, stafilococ, streptococ.

PATOGENIE

Agenții microbieni determină inițial colonizarea mucoaselor cu multiplicarea germenilor la poarta de intrare, apoi are loc trecerea lor în sânge (bacteriemia) și apoi însămânțarea meningelor.

Bacteriile patogene au anumite caractere de virulență care le permit să învingă mecanismele de apărare ale gazdei la fiecare nivel: mucoase, sânge, meninge.

Colonizarea mucoaselor de către germeni este dependentă de factorii de virulență ai acestora și de factorii de apărare ai gazdei.

Factorii de virulență ai germenilor sunt:

- **fimbrile (pili)** sunt prezente la meningococ precum și la *H. influenzae*. Fimbrile realizează aderența la epiteliul nasofaringian. *H. influenzae* are două tipuri de fimbrii a și b. Tipul b favorizează aderența de epiteliul faringelui posterior, mai ales după infecții virale cu v. gripal A sau v. sincițial respirator.

- **capsula microbiană** este prezentă la *H. influenzae* tipul b și la 18 serotipuri de pneumococ.

Proteaze care lizează Ig A de la nivelul mucoaselor.

Factorii de apărare ai gazdei sunt:

- Integritatea epiteliului mucoaselor.
- Ig A secretorii. Uneori și cantitățile mari de Ig A serice pot bloca bacteriile, dar în cazul meningococului Ig A serice pot împiedica activitatea Ig G și Ig M serice.

Bacteriemia din meningitele bacteriene este favorizată, de asemenea, de o serie de factori de virulență ai germenilor, din care un rol important are capsula microbiană. Aceasta inhibă activitatea fagocitară a neutrofilelor și împiedică activarea complementului pe calea clasică. Unele sușe de *E. coli* care prezintă antigenul de suprafață K1 sunt foarte rezistente la fagocitoză. Aceste tulpini produc 84% din meningitele neonatale cu *E. coli*.

Mecanismul de apărare care intervine în această etapă este activarea complementului pe calea alternă.

Modalitatea prin care bacteriile **invadează meningele** nu este bine cunoscută. Au fost emise mai multe ipoteze:

Existența unei bacteriemii intense,

Existența unor receptori specifici pentru bacteriile cu tropism meningian. Acești receptori au fost evidențiați la nivelul plexurilor coroide și la nivelul capilarelor cerebrale.

Prin intermediul monocitelor circulante.

Creșterea permeabilității barierei hematoencefalice este caracteristică meningitelor. Mecanismele prin care se produce sunt incomplet elucidate. Studii experimentale au evidențiat că inocularea unor bacterii cu tropism meningian determină creșterea activității pinocitare la nivelul endoteliului vascular și lărgirea joncțiunilor strânse dintre celulele endoteliale. După administrarea experimentală de lipopolizaharide din structura germenilor s-a observat creșterea nivelului interleukinei 1 și a TNF care cresc permeabilitatea BHE.

După traversarea BHE, bacteriile trec în spațiul subarahnoidian unde capacitatea de apărare a macroorganismului este scăzută deoarece în acest spațiu activitatea complementului este mică și există puține imunoglobuline. Creșterea permeabilității pentru leucocite are un rol nefast în evoluția meningitei. În prezent se fac studii experimentale cu anticorpi monoclonali IB4 care se fixează pe receptorii leucocitari CD18 și împiedică migrarea leucocitelor în spațiul subarahnoidian.

Inflamația spațiului subarahnoidian care este leziunea specifică meningitei se datorează acțiunii bacteriene precum și răspunsului imun al gazdei.

Rolul principal în inițierea procesului inflamator la nivelul spațiului subarahnoidian din această etapă îl au componentele peretelui bacterian. Prin distrugerea pneumococului de către antibiotice se elimină părți ale peretelui bacterian care accentuează fenomenul inflamator. În cazul *H. influenzae* rolul principal îl joacă lipopolizaharidele din structura sa. Atât componentele peretelui bacterian cât și lipopolizaharidele acționează prin intermediul unor mediatori: interleukina 1, TNF, unele prostaglandine (PGE2, prostaciclina).

Factorii patogenici implicați din partea gazdei sunt prostaglandinele (PGE2, prostaciclina) interleukinele 1, 6, 8, TNF, factorul activator plachetar, proteinele 1 și 2 inhibitoare ale macrofagelor, integrina leucocitară (CD18), molecula 1 de adeziune leucocitară endotelială.

Simptomatologia meningitelor acute este determinată de **creșterea presiunii intracraniene** care se face în principal prin apariția edemului cerebral. Mecanismele prin care apare edemul cerebral sunt:

Mecanismul vasogenic – creșterea permeabilității BHE

Mecanismul citotoxic realizat prin transvazarea celulelor mai ales a leucocitelor

Mecanismul interstițial realizat prin obstrucția fluxului LCR urmat de hidrocefalie.

Studiile experimentale au arătat că edemul cerebral este accentuat de endotoxinele germenilor gramnegativi, peptidoglicanii din peretele bacterian și radicalii liberi de oxigen care acționează prin mecanism citotoxic. Administrarea de superoxidismutază, desferoxamină, catalază, care sunt enzime antioxidante, reduce edemul cerebral.

Edemul cerebral și procesul inflamator subarahnoidian determină **alterarea fluxului sanguin cerebral** prin îngustarea sau trombozarea vaselor cerebrale. Aceasta este urmată de ischemie și infarct.

Studiile experimentale au evidențiat necesitatea menținerii unui debit vascular crescut în timpul tratamentului.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic la adulți și copiii mari

Debutul este, de obicei, brusc cu cefalee intensă, frisoane, alterarea stării generale, vărsături, febră 39 – 40°C, sindrom meningeal: redoare de ceafă, semnele Kernig și Brudzinski. Rar, debutul se manifestă prin convulsii, tulburări psihice sau comă.

Perioada de stare se instalează în a 2 – a sau a treia zi de boală cu **cefalee** intensă, difuză sau localizată (frontală, occipitală), curbatură, artralgi, hiperestezie cutanată. **Sindromul meningeal** este marcat: redoare de ceafă intensă, flexiunea capului pe trunchi fiind imposibilă, **semnele Kernig 1** (flexia trunchiului pe bazin nu este posibilă cu membrele inferioare întinse ci numai prin flexia gambelor pe coapse) și **Kernig 2** (bolnavul în decubit dorsal nu poate ridica membrele inferioare la 90° față de bazin decât prin flectarea gambelor pe coapse) sunt prezente. Semnele **Brudzinski 1** (bolnavul în decubit dorsal la flectarea capului pe torace, flectează și gambele pe coapse și coapsele pe bazin) și **Brudzinski 2** (flectarea uneia din coapse pe bazin produce și flectarea celuilalt membru la bolnavul în decubit dorsal)sunt, de asemenea, prezente.

Pot apare **semne de disfuncție cerebrală**: confuzie, delir, alterarea stării de conștiență de la letargie până la comă.

În 85% din cazuri sunt prezente: febra, cefaleea, sindromul meningeal și semnele de disfuncție cerebrală. Sindromul meningeal marcat este prezent numai la 50% din cazuri. Absența semnelor Kernig și Brudzinski nu infirmă diagnosticul de meningită acută.

Alte semne neurologice prezente în meningită sunt: paraliziiile nervilor cranieni: III, IV, VI, VII (care se datorează edemului cerebral și a exudatului inflamator subarahnoidian), semne de focar, convulsii (care se datorează ischemiei corticale și trombozelor vasculare), hemipareze. Rareori, poate să apară edem papilar ceea ce obligă la diagnostic diferențial cu alte afecțiuni neurologice.

Semnele de creșterea presiunii intracraniene sunt: comă, hipertensiune arterială, bradicardie, paralizaia nervilor cranieni III.

Semne etiologice specifice care orientează diagnosticul pot fi:

Rash eritematos sau macular, ulterior peteșial și apoi purpuric, mai ales la nivelul extremităților apare în meningococemie, septicemie cu *H. influenzae* sau pneumococ la splenectomizați.

Pierdere cronică de LCR prin fracturi de bază de craniu sugerează etiologia pneumococică.

Prezența convulsiilor, a semnelor de focar rapid evolutive, ataxie, paralizie de n. cranieni, nistagmus sugerează ca etiologie *Listeria monocytogenes*.

Tabloul clinic la nou-născut și sugar

Nou – născutul nu are semne de sindrom meningian. Semnele sugestive pentru meningită sunt: instabilitate termică, letargie, țipăt encefalitic, iritabilitate, icter, vomă, diaree, tulburări respiratorii, bombarea fontanelei anterioare (apare în faza avansată de boală), convulsii (la 40% din cazuri). Unul din cele mai sugestive semne este modificarea stării afective și absența reacțiilor la stimuli externi.

Tabloul clinic la bătrâni

Debutul este insidios mai ales la turați (diabetici, boli cronice pulmonare și cardiace), cu letargie, obnubilare, fără febră, semnele meningiene sunt de obicei prezente. Uneori în antecedentele recente se evidențiază: bronșită, pneumonie, sinuzită.

La **neutropenici** inflamația meningiană este mult diminuată.

În meningitele **posttraumatice** se asociază semnele meningiene cu cele traumatice.

La aceste ultime categorii: nou-născuți, bătrâni, neutropenici, bolnavi cu traumatisme craniene, la orice modificare a stării de conștiență trebuie suspectată meningita bacteriană.

COMPLICAȚII

Complicațiile perioadei acute

1.Persistența sau reluarea infecției meningiene

Meningita se poate prelungi sau pot surveni reșute când tratamentul este inadecvat sau când se produce o suprainfecție cu ocazia efectuării puncției lombare. Aceasta se rezolvă prin instituirea unui tratament corespunzător.

Meningitele recidivante survin în mai multe reprize și sunt legate de o alterare anatomică a meningelor și se rezolvă numai chirurgical.

2.Complicațiile mecanice care pot apare sunt cloazonarea (datorită formării unor depozite de fibrină care blochează comunicarea între diferitele părți ale spațiului subarahnoidian), supurațiile intracraniene, piocefalia, ventriculita, abcesul cerebral, meningita bazilară.

Complicațiile tardive sunt reprezentate de: empiemul subdural, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni, hemiplegii, paraplegii, tulburări ale auzului, ale vederii, atrofie optică, hidrocefalie, tulburări psihice și de comportament.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnosticul de laborator cuprinde obligatoriu examenul LCR care, în meningitele acute bacteriene are următoarele caracteristici:

Presiune crescută datorată edemului cerebral. Presiunea LCR poate crește și când există focare supurative intracraniene sau în caz de hidrocefalie.

Pleiocitoză – 1000 – 5000 leucocite/mm³ cu predominanța neutrofilelor. Rareori pot predomina limfocitele în meningitele cu bacili gramnegativi la nou-născuți sau în meningitele cu listeria (în 30% din cazuri). Intr-o meningită bacteriană numărul scăzut de leucocite indică un răspuns inflamator redus, deci un prognostic sever.

Glicorahia este scăzută sub 40 mg/ dl, raporul glucozei serice/ glucoza LCR este scăzut sub 0,3.

Proteinorahia este crescută, având valori de 100 – 500 mg/dl. Rareori la nou – născut, la debutul bolii sau la imunodeprimați proteinorahia este normală.

Lactatul în LCR are valori crescute peste 35 mg/ dl, dacă bolnavul nu a primit antibiotice.

Frotiul sedimentului (care este obținut prin centrifugarea LCR extras prin puncția lombară) se colorează Gram pentru evidențierea germenilor. Aceasta permite orientarea etiologică rapidă în 60-90% din cazuri. Șansa de a evidenția germenele variază: 86 % pentru pneumococ, 75% pentru H. influenzae și meningococ, 50% pentru germenii gram negativi, sub 50% pentru Listeria. De asemenea șansele de identificare a germenilor pe frotiu scad sub 50% în cazul unor tratamente antibiotice prealabile.

Culturile pe medii uzuale pun diagnosticul etiologic de certitudine în 70- 85% din cazuri.

Teste rapide de diagnostic: contraimunelectroforeza este utilă în meningitele cu meningococ, pneumococ, Haemophilus, streptococi, E. coli K1 sau teste de aglutinare: **coaglutinare stafilococică** și **latex aglutinare** pentru Haemophilus, pneumococ, meningococ, E. coli K1, streptococi din grupul B. Contraimunelectroforeza are sensibilitate de 50- 95%, iar testele de aglutinare au specificitate de aproape 100%.

Testul Lymulus polyphemus este util pentru evidențierea endotoxinei germenilor gramnegativi.

PCR (Polymerase chain reaction) este utilă pentru evidențierea acizilor nucleici ai meningococului și listeriei.

Examenle radiologice: CT cerebral este indicat pentru diagnosticul diferențial al meningitei cu procese cerebrale înlocuitoare de spațiu și pentru evidențierea eventualelor complicații după meningită, mai ales la nou-născuți cu meningită cu gramnegativi. **Radiografie de craniu** vizualizează eventualele fracturi de bază de craniu.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial se face cu: meningitele de altă etiologie (virale, tuberculoase), reacțiile meningiene (din pneumonii, tifos exantematic, febră tifoidă), reacții de vecinătate (în abcesele și tumorile cerebrale, sinuzite, otomastoidite), meningismul (din anginele virale, scarlatină, dizenterie, mononucleoza infecțioasă), hemoragiile meningeale, tumorile meningocerebrale, tetanos, spondilite.

PROGNOSTIC

Prognosticul actual în meningitele bacteriene este mult îmbunătățit. Mortalitatea a scăzut de la 50-100% la 20-30%.

Factorii de prognostic sever sunt: vârsta (sugari, nou născuți, bătrâni), bolile subiacente (hepatopatii cronice, insuficiență renală, imunodepresie, splenectomizați), tipul germenilor (bacilii gramnegativi), prezența unui focar infecțios sau a unei complicații, întârzierea diagnosticului și a tratamentului.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic constă în antibioterapie.

Principii de tratament:

Antibioticele alese trebuie să **traverseze BHE și să pătrundă în LCR**. Betalactaminele trec greu BHE integră, dar trec foarte ușor prin BHE inflamată. Ele traversează BHE prin vezicule de pinocitoză și prin joncțiunile intercelulare lărgite.

Factorii care favorizează trecerea BHE sunt: liposolubilitatea crescută, greutatea moleculară scăzută, legare scăzută de proteinele serice, grad mic de ionizare.

Activitatea antibacteriană trebuie să fie **puțin influențată** de procesul inflamator. De exemplu, acumularea lactatului datorat metabolismului bacterian scade activitatea aminoglicozidelor. Proteinorahia crescută scade activitate antibioticelor care se leagă în proporții crescute de proteine.

Plexurile coroide pot transporta medicamentele printr-un proces activ sau le pot neutraliza, transformându-l în metabolit inactiv.

Efectul bactericid se obține când în LCR concentrația antibioticului este de 10 ori mai mare decât concentrația minimă bactericidă (CMB), deoarece întotdeauna în meningite există o stare de imunodepresie.

Antibioticele utilizate trebuie să fie **active** pe germenul implicat sau presupus implicat.

25% din sușele de **H. influenzae** sunt rezistente la betalactamine prin producerea de betalactamază. De asemenea, 50% din sușele de Haemophylus sunt rezistente la cloamfenicol. De aceea tratamentul de elecție este cu **cefalosporine de generația a III-a**: ceftriaxonă, ceftazidim, ceftizoxim. Deoarece H. influenzae este principalul germen implicat în meningitele purulente la copil, tratamentul empiric al acestora se face cu cefalosporine de generația a III-a.

Meningococul este în marea majoritate a cazurilor sensibil la **penicilină G și ampicilină**. Tratamentul ideal rămân și în acest caz, cefalosporinele de generația a III-a (**ceftriaxonă**).

Pneumococul are numeroase tulpini rezistente la penicilină, de aceea tratamentul indicat este o **cefalosporină** de generația a II-a sau a III-a. Au apărut tulpini rezistente și la cefalosporine, astfel că este necesară testarea sensibilității tulpinii izolate (antibiograma). În cazul rezistenței se utilizează vancomicină asociată eventual cu rifampicină sau meropenem.

În cazul **Listeriei monocytogenes** există o discordanță între sensibilitatea la antibiotice in vivo și in vitro. De exemplu, in vitro listeria este foarte sensibilă la cefalosporine de generația a III-a. vancomicină, cloramfenicol, dar în vivo nu este sensibilă. Este indicat tratamentul cu **ampicilină** și **gentamicină**, iar în cazul celor alergici la betalactamine se poate folosi **cotrimoxazolul**. Antibioticul de rezervă rămâne meropenemul.

În meningitele cu **S. agalactiae** este indicat tratamentul cu **ampicilină** și **gentamicină** sau **cefalosporine de generația a III-a** sau **vancomicină** (la cei alergici la ampicilină).

În cazul meningitelor cu **bacili gramnegativi aerobi**, este indicat tratamentul cu **cefotaximă**, mai ales la nou-născut, pentru că nu se excretă în bilă și nu are efect asupra florei intestinale și se leagă puțin de proteinele plasmatică. Pentru **Pseudomonas** se utilizează **ceftazidima** asociată eventual cu un **aminoglicozid**. Se mai pot utiliza aztreonamul, meropenemul, fluorochinolonele. Fluorochinolonele nu trebuie utilizate ca antibiotice de primă intenție datorită activității scăzute pe Listeria.

Antibioticele indicate în meningita cu **stafilococ auriu** sunt: **oxacilină** sau **nafcilină** asociate eventual cu **rifampicină**. Vancomicina este antibiotic de rezervă. În meningitele cu stafilococi coagulazo-negativi, care apar de obicei la bolnavii cu shunturi ventriculoperitoneale, este necesară schimbarea shuntului și se administrează vancomicină asociată, eventual, cu **rifampicină**.

Infecția shunturilor ventriculare necesită efectuarea de culturi din rezervor sau prin ventriculostomă. Antibioticoterapia se face în funcție de rezultatele culturii, iar administrarea se face direct în shunt. Se utilizează, de obicei, vancomicină sau gentamicină în ventriculostomă asociate cu betalactamine parenteral. De rezervă, rămâne teicoplanina. Concomitent vor fi schimbate toate componentele shuntului și va fi creată o ventriculostomă pentru analize, drenaj și tratament.

Durata tratamentului antibiotic trebuie individualizată. În meningitele cu meningococ se administrează penicilină 7 zile. În meningitele cu pneumococ tratamentul durează 14 zile, în cele cu Listeria sau streptococi din grupul B, 14 – 21 zile, iar în cazul germenilor gramnegativi, până la 3 săptămâni.

Tratamentul nespecific constă în tratament antiinflamator și de scădere a tensiunii intracraniene.

Tratamentul antiinflamator are drept scop reducerea inflamației în spațiul subarahnoidian, care chiar în cazul unui tratament antibiotic corect, poate duce la deces. Se administrează înainte sau concomitent cu antibioticele pentru a contracara răspunsul inflamator secundar degradării bacteriene (produși ai peretelui bacterian). Se folosește **dexametazonă** 0,15 mg/Kg la 6 ore timp de 4 zile. Reacțiile adverse posibile ale dexametazonei sunt hemoragiile digestive.

De asemenea se administrează pentoxifilină care scade secreția de TNF indusă de endotoxine și lipopolizaharide, scade activitatea proinflamatorie a interleukinei 1 și TNF. S-a încercat administrarea de anticorpi monoclonali IB4 care blochează receptorii leucocitari CD18, scăzând astfel amplitudinea procesului inflamator.

Scăderea tensiunii intracraniene este obligatorie când presiunea crește peste 20 mmHg (măsurată cu un dispozitiv intracranian special). Aceasta se poate obține prin ridicarea capului la 30° sau prin hiperventilație, care menține PaCO₂ sub 30 mmHg, ceea ce duce la vasoconstricție și scăderea volumului cerebral. Există, însă, riscul de ischemie cerebrală. De obicei se utilizează agenții hiperosmolari (manitol 20%), corticosteroizii, iar în cazul eșecului tratamentului menționat anterior se administrează doze mari de barbiturice, care însă sunt cardiotoxice. În cazul intubării traheale cu aspirație există un reflex vasomotor de creștere a presiunii intracraniene care poate fi blocat cu lidocaină i.v.

PROFILAXIE

Chimioprofilaxia este indicată în următoarele situații:

Contactii bolnavilor cu meningită cu *H. influenzae* – rifampicină 20mg/Kg, 4 zile,

Contactii bolnavilor cu meningită cu meningococ – rifampicină 600mg la 12 ore, 2 zile, pentru adulți și 10mg/Kgcorp, 2 zile la copii, sau ciprofloxacina 500 – 750 mg în doză unică sau ceftriaxonă la gravide,

Contactii bolnavilor cu meningită cu pneumococ – rifampicină 10mg/Kg corp la 12 ore, 2 zile,

La gravidele colonizate cu *S. agalactiae* sau cu ruptură de membrane, febră intrapartum, nașteri multiple, se administrează ampicilină 2g inițial, apoi 1 --2 g la 4 – 6 ore sau penicilină 5 000 000 u la 6 ore sau în caz de alergie la betalactamine clindamicină i.v. sau eritromicină.

Imunoprofilaxia este posibilă pentru:

H. influenzae b – cu vaccin capsular polizaharidic care asigură o protecție de 90%. Se face la copiii între 18 și 71 luni (nu este eficient la copiii mari). Există produse comerciale care asociază vaccinul antihaemophilus cu cel antidifteric și antimeningococic. Peste vârsta de 5 ani sunt vaccinați numai copiii cu risc crescut: asplenie, siclemie, neoplazii.

Meningococ – se utilizează vaccin capsular polizaharidic poliantigenic (pentru serogrup A, C, Y și W135). Este indicat la copiii peste 2 ani. Protecția este parțială pentru serogrupul B. Este indicat în cazul deficitului de complement, fracțiunea terminală, deficitului de properdină, asplenie, călătorie în zonă endemică sau la recruți.

Pneumococ – se folosește vaccin cu 23 de valențe. Este indicat peste vârsta de 2 ani la grupele de risc: vârsta peste 65 ani, diabet, insuficiență cardiacă, hepatopatii cronice, insuficiență renală, asplenie, mielom multiplu, sindrom Wiskott – Aldrich, fistulă LCR, infecție HIV, călătorie în zone endemice.

7.4.3. MENINGITE CRONICE

DEFINITIE

Meningitele cronice sunt meningitele în care persistă peste 4 săptămâni semnele clinice: febră, cefalee, letargie, confuzie, greață, vărsături, redoare de ceafă, precum și LCR modificat: proteinorahie crescută, pleiocitoză, de obicei, cu predominență limfocitară și uneori glicorahie scăzută.

În practică, pacienții sunt în general tratați în intervalul de 4 săptămâni, astfel că evoluția este favorabilă și nu sunt îndeplinite criteriile de definire.

ETIOLOGIE

a. Infecțioasă

Meningite cu: *Acanthamoeba*, *Angilostromylus cantonensis*, Bruceloză, candidoză, coccidioidomicoză, criptococoză, histoplasmoză, b. Lyme, sporotricoză, sifilis, tuberculoză.

Leziuni de focar cu meningite secundare: actinomicoză, blastomicoză, coemurosis, cisticercoză, aspergiloză, nocardioză, schistostomiază, toxoplasmoză.

Encefalite cu meningite secundare: tripanosomiază, citomegalovirus, enterovirus la hipogamaglobulinemici, rujeolă, rabie, encefalite virale.

b. Noninfecțioasă: b. Behçet, meningita limfocitară cronică benignă, angeită granulomatoasă, neoplasme, sarcoidoză, uveomeningoencefalită, de etiologie necunoscută

Anamneza este importantă în evidențierea afecțiunilor anterioare care se pot complica cu meningită.

Meningita cronică trebuie diferențiată de meningitele acute recurente. Acestea din urmă au perioade de sănătate.

TABLOU CLINIC

Examenul obiectiv evidențiază:

Leziuni cutanate sugestive pentru diagnostic: noduli subcutanați, abcese care apar în: criptococoză, sarcoidoză, acanthamoeba, blastomicoză, sifilis, metastaze neoplazice.

Leziuni oculare: tuberculi coroidieni (în tuberculoză), granuloame sarcoidotice, uveită, edem papilar.

Hepatomegalie- evidențiază leziuni hepatice care pot fi identificate prin puncție-biopsie hepatică.

Examenul neurologic este uneori sugestiv: afectarea mai multor nivele ale nevraxului orientează către metastaze neoplazice, semne de hidrocefalie apar în meningita tuberculoasă, sarcoidoză, tumori coroidiene, prezența de neuropatii periferice orientează către b. Lyme sau sarcoidoză.

7.4.3.1. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Meningita TBC la tineri se asociază cu tuberculoză activă, sistemică progresivă. Afectarea SNC se face pe cale hematogenă. Semnele clinice sugerează afecțiunea tuberculoasă. Radiografia pulmonară evidențiază semne de granulie. IDR la PPD este inițial negativă, ulterior devine pozitivă. Diagnosticul se bazează pe evidențierea bacilului Koch din biopsii sau culturi extraneuronale (biopsie hepatică) sau prin culturi din LCR.

La adulți, afectarea SNC se realizează prin ruptura unui focar tuberculos parhchimatos în spațiul subarahnoidian, în cadrul unei tuberculoze cronice. De obicei, examenul clinic, radiologic și culturile extraneurale sunt negative. IDR la PPD este pozitivă doar la 40% din cazuri. Diagnosticul se bazează pe culturile din LCR. Semnele neurologice care orientează către etiologia tuberculoasă sunt parezele de nervi cranieni, prezente la 30 – 70% din bolnavi. Semnele clinice se instalează insidios, iar bolnavul se prezintă la medic după 2 săptămâni de evoluție.

Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară: 100 – 500 celule/mm³, proteinorahie intens crescută, glicorahie scăzută.

Pe frotiul efectuat din sedimentul de LCR se pot evidenția celule monocitoide activate și rareori celule Langhans. La debutul bolii, pot predomina neutrofilele. Datorită cantității mari de fibrină care există în LCR se formează, în eprubeta în care este recoltat lichidul, o peliculă la suprafață unde se concentrază germenii, denumită “vălul miresei”.

Culturile din LCR sunt pozitive în 35 – 85% din cazuri, iar culturile din spută sunt pozitive în 10 – 50% din cazuri.

Creșterea adenoizindesaminazei în LCR este sugestivă pentru etiologia tuberculoasă (mai poate fi prezentă în sarcoidoză și limfomatoză). Se mai pot face cromatografie în gel pentru evidențierea acidului tuberculostearic din structura micobacteriilor sau PCR pentru evidențierea ADN-ului bacilului Koch.

Tratamentul este obligatoriu cu 4 tuberculostatice: hidrazidă + rifampicină + pirazinamidă + etambutol, timp de 6 luni. După 2 luni, trebuie făcută antibiogramă. Se asociază obligatoriu vitaminoterapie (vitamina B6) pentru profilaxia reacțiilor adverse ale tratamentului.

7.4.3.2. MENINGITA CU CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS

Este cea mai frecventă formă de meningoencefalită subacută sau cronică. Ea apare pe fondul unei imunodepresii celulare marcate: SIDA, limfom Hodgkin, limfosarcom, corticoterapie prelungită.

Debutul este asemeniător cu al unei tumori cerebrale, cu semne de hipertensiune intracraniană, asociată cu febră.

Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară: 40 – 400 celule/mm³, glicorahie scăzută în 55% din cazuri. Parazitul se evidențiază pe frotiul din sediment prin colorare cu tuș de China. În 85% din cazuri se poate evidenția antigenul capsular atât în LCR cât și în ser. Cultura este obligatorie pentru diagnostic și este pozitivă în 3/4 din cazuri. Testele serologice negative nu exclud această etiologie. Pentru susținerea diagnosticului se pot face culturi din LCR, urină, spută, scaun, sânge.

7.4.3.3. BOALA LYME

Boala Lyme este determinată de *Borellia burgdorferi*.

În fazele inițiale ale bolii există un rash cutanat caracteristic- eritem cronic migratoriu (vezi și Boala Lyme).

Boala neurologică apare la 4 săptămâni după infecție și se manifestă prin cefalee, paralizii de nervi cranieni (mai ales nervul facial), neuropatii periferice.

Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară precum și prezența anticorpilor specifici. În zonele endemice, toată populația are anticorpi specifici în ser.

7.4.4. OPORTUNITATEA PUNCTIEI LOMBARE IN MONITORIZAREA TRATAMENTULUI MENINGITELOR

Conf. Dr. Madelena Drăgan

Diagnosticul precoce și instituirea tratamentului adecvat sunt esențiale în evoluția meningitei acute. Diagnosticul de meningită bacteriană este confirmat prin examenul LCR și identificarea agentului etiologic prin culturi sau detectare antigenică. Evaluarea inițială include obligatoriu hemocultura și hemoleucograma, deoarece 70 – 85% dintre pacienții cu meningită bacteriană vor prezenta o hemocultură pozitivă.

Puncția lombară trebuie efectuată ori de câte ori se suspectează meningita bacteriană.

Contraindicațiile imediate ale puncției lombare includ:

1. prezența semnelor de hipertensiune intracraniană, altele decât bombarea fontanelii, de exemplu, paralizia perechilor III sau VI de nervi cranieni cu o diminuare a nivelului conștienței sau, hipertensiune și brahicardie cu modificări ale funcției respiratorii;

2. compromiterea severă a funcției cardiopulmonare necesitând manevre prompte de resuscitare sau la pacienții la care așezarea în poziție de efectuare a puncției lombare poate compromite ulterior funcția cardiopulmonară;

3. infecții cutanate la nivelul locului de puncție lombară.

Trombocitopenia este o contraindicație relativă pentru puncția lombară imediată. Puncția lombară este indicată la un pacient cu semne de coagulare intravasculară diseminată sau peteșii, dar poate fi întârziată la pacienții imunocompromiși cu trombocitopenie cronică și efectuată după transfuzia de masă trombocitară.

Dacă puncția lombară este întârziată din una din cauzele de mai sus, hemocultura coroborată cu testele de detectare antigenică se vor efectua de urgență, iar terapia empirică trebuie imediat începută pentru supoziția de meningită cu acoperirea agenților etiologici întâlniți mai frecvent la vârsta pacientului și în funcție de starea de imunitate a organismului, până la efectuarea unei puncții lombare în condiții de siguranță. Puncția lombară va putea fi efectuată după scăderea presiunii intracraniene și după excluderea cu ajutorul tomografiei computerizate a unui abces cerebral.

Abordarea terapeutică a pacientului cu suspiciune de meningită bacteriană depinde de evaluarea semnelor de hipertensiune intracraniană.

1. **În meningita cu debut sub 24 ore și evoluție rapid progresivă:**

a) în absența semnelor de hipertensiune intracraniană se efectuează puncția lombară și se instituie antibioticoterapia **în primele 30 – 60 minute de la prezentare, pe baza examenului LCR.**

b) în prezența semnelor de hipertensiune intracraniană sau a semnelor neurologice focale, se administrează antibiotice, fără efectuarea puncției lombare și înaintea tomografiei computerizate, cu tratamentul simultan al hipertensiunii intracraniene, **în primele 30 – 60 minute de la prezentare.**

1. **În meningita cu evoluție subacută prelungită, cu debut în urmă cu 1 – 7 zile:**

a) în prezența cefaleei unilaterale, edemului papilar, altor semne de hipertensiune intracraniană care sugerează o leziune focală ca: abces cerebral sau epidural, empiem subdural, antibioticoterapia va fi începută înaintea efectuării puncției lombare și tomografiei computerizate, **în primele 2 ore de la prezentare;**

b) în absența semnelor de hipertensiune intracraniană, se efectuează puncția lombară și se instituie antibioticoterapia **în primele 2 ore de la prezentare, pe baza examenului LCR;**

c) la pacienții semicomatoși sau comatoși, se instituie antibioticoterapia înaintea obținerii rezultatelor examenului LCR, **în primele 2 ore de la prezentare.**

Forma de meningită	Presiune	Leucocite /mm ³	Proteine (mg/dl)	glucoză
Meningită acută bacteriană	Obișnuit crescută	100 – 60 000, de obicei câteva mii, cu predominanța PMN	100 - 500	Scăzută față de glucoza sangvină, de obicei < 40 mg/dl

Meningită bacteriană parțial tratată	Normală sau crescută	1 – 10 000, de obicei predomină PMN, dar pot predomina mononuclearele dacă durata tratamentului anterior a fost mare	100	Scăzută sau normală
Meningită tuberculoasă	De obicei crescută, dar poate fi și scăzută	10 – 500, inițial domină PMN, dar ulterior predomină limfocitele	100 - 500	< 50 mg/dl, cu hipoglicorahie în absența instituirii tratamentului
Sifilis (acut) și leptospiroză	Obișnuit crescută	200 – 500, predomină limfocitele	50 - 200	În general normală
Meningită virală sau meningo-encefalită	Normală sau ușor crescută	Rareori peste 1000, cu excepția encefalomielitei Easternequine în care ating valori de 20 000, inițial și tranzitor sunt crescute PMN, apoi se înregistrează predominanța mononuclearelor	50 - 200	În general normală, dar poate fi și scăzută la < 40 mg/dl în unele boli virale și în special în oreion (la 15 – 20% din cazuri)
Meningită fungică	Obișnuit crescută	25 – 500, predomină mononuclearele, după creșterea inițială tranzitorie a PMN	25 - 500	< 50 mg/dl, cu accentuarea hipoglicorahiei în absența terapiei
Amoebiază	Crescută	500 – 20 000, predomină PMN	50 - 100	Normală sau ușor scăzută
Abces cerebral	Obișnuit crescută	10 – 200; rareori LCR acelular; predominanță limfocitară; dacă abcesul se rupe în ventricul domină PMN și numărul leucocitelor poate depăși 100 000	75 - 500	Normală, dacă abcesul nu se rupe în sistemul ventricular

Caracteristicile LCR normal la nou-născut sunt diferite față de alte grupe de vârstă:

1) nivelul proteinorahiei este ridicat:

- nou-născut la termen: 90 mg/dl (20 – 170)
- nou-născut prematur: 115 mg/dl (65 – 150)

2) nivelul glicorahiei este scăzut:

nou-născut la termen: 52 mg/dl (34 – 119)

nou-născut prematur: 50 mg/dl (24 – 63)

3) raportul glicorahie/glicemie este scăzut:

nou-născut la termen: 51%

nou-născut prematur: 75%

4) numărul mare al leucocitelor în LCR:

nou-născut la termen: 7 μ l (0 – 32)

nou-născut prematur: 8 μ l (0 – 29)

5) proporția mare de polinucleare: neutrofile 57 – 61%.

De asemenea, prematurii cu hemoragie intraventriculară dezvoltă proteinorahie ridicată, nivele crescute de leucocite în LCR și hipoglicorahie.

În majoritatea cazurilor, în meningita neonatală bacteriană, LCR evidențiază: glicorahie < 30 mg/dl, glucoză în LCR/glucoză în sânge < 0,2 – 0,3, proteinorahie > 200 mg/dl, numărul leucocitelor > 1000/mm³, cu predominanța neutrofilelor (75 – 95%), colorație gram pozitivă în 80 – 90% din cazuri.

Datele de laborator din LCR la nou-născut trebuie interpretate cu multă grijă. Uneori, putem găsi valori ale proteinorahiei de peste 150 mg/dl la nou-născuți sănătoși, dar și invers, putem avea valori normale sau modificate nesemnificativ ale proteinelor, glucozei și leucocitelor în LCR în prezența unei meningite severe.

Aproximativ 20% din pacienții cu meningită bacteriană acută au un număr relativ scăzut de leucocite în LCR (< 250/mm³); absența pleiocitozei poate fi observată în cazurile de meningită severă și este un semn de prognostic nefavorabil.

Pleiocitoza cu predominanță limfocitară poate apărea în meningita **bacteriană** acută în stadiul precoce al bolii; invers, pleiocitoza cu neutrofilie poate fi întâlnită la 20 – 40% din cazurile de meningită acută **virală** în stadiul precoce. Virajul spre predominanță limfocitar – monocitară în meningita virală poate întârzia 12 – 24 ore.

Numărul leucocitelor în LCR variază de la sub 100/mm³ în cazul meningitelor cu streptococ grup B, la peste 1000/mm³, cu mare frecvență în cazul celor cu bacilii gramnegativi, cu predominanța neutrofilelor (peste 70 – 90%).

Colorația gram a sedimentului LCR este pozitivă la 85% din meningitele cu streptococ grup B și la 78% din cele cu germeni gramnegativi. Culturile ca și colorația gram la toate probele LCR sunt obligatorii, deoarece în special la meningitele cu streptococ grup B, ele pot fi pozitive în prezența unei citologii normale (< 25/mm³) și a unei proteinorahii normale (< 200 mg/dl).

Colorația gram este pozitivă la 70 – 90% din cazurile de meningită, în funcție de mărimea inoculului bacterian. Colorația gram este pozitivă doar la 25% din pacienții care au sub 10³ unități formatoare de colonii (CFU) bacteriene / ml, dar este pozitivă la 60% din cei cu 10³ – 10⁵ CFU/ml și la 95% din cei cu peste 10⁵ CFU/ml.

Când colorația gram este negativă, o colorație acridin orange care evidențiază ADN-ul bacterian, poate arăta morfologia bacteriană.

În ciuda identificării cocilor grampozitivi sau gramnegativi sau a cocobacililor pleiomorfi, tratamentul nu va fi modificat pe baza rezultatelor colorației, ci va rămâne empiric până când

microorganismul este identificat prin cultură. Meningitele cu culturi negative sugerează pretratarea antibiotică, infecțiile cu *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Bacteroides fragilis*, abcesul cerebral sau infecția cu enterovirusuri sau cu virus herpes simplex.

Meningita bacteriană parțial tratată

Colorația gram și culturile din LCR sunt frecvent negative la pacienții ce au urmat un **pretratament antibiotic**, putând conduce la **stabilirea eronată a diagnosticului de meningită virală**. Colorația gram a sedimentului LCR este pozitivă și la **mai puțin de 60%** din meningitele parțial tratate, iar capacitatea de creștere a microorganismelor este scăzută, în special cea a meningococului. Nu sunt modificate semnificativ glicorahia, proteinorahia și numărul neutrofilelor în LCR și nici nu este afectat rezultatul metodelor de **detectare antigenică din LCR**.

La un pacient care a urmat un pretratament antibiotic și la care colorația gram și culturile din LCR sunt negative, cu proteinorahie crescută, glicorahie scăzută și pleiocitoză cu neutrofilie, **diagnosticul diferențial** al acestui profil LCR trebuie să includă: un focar supurativ de infecție **parameningean** – epidural, subdural sau abces cerebral – sinuzită, mastoidită, tromboflebită, osteomielită craniană, endocardită și infecții de tract de sinus dernal.

Contraimunoelectroforeza (CIE) și aglutinarea particulelor de latex (mai sensibilă decât CIE) pot decela antigenele de streptococ grup B, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* în LCR când colorația gram și culturile au devenit negative datorită pretratamentului antibiotic. Nici aceste teste nu sunt însă suficient de sensibile, astfel că un rezultat negativ nu poate exclude etiologia bacteriană. În această situație, pentru precizarea etiologiei bacteriene sunt utile **testul cu lizat de limulus și concentrația acidului lactic în LCR**. O creștere a nivelului lactatului peste 35 mg/dl este evocatoare de meningită bacteriană. Testul pozitiv cu lizat de limulus indică infecția cu germeni gramnegativi.

Ecografia craniană sau tomografia computerizată cu substanță de contrast pot fi utile în diagnosticul **ventriculitei și abcesului cerebral**. Tomografia computerizată este indicată în următoarele situații: semne de hipertensiune intracraniană, deficite neurologice focale, febră prelungită în timpul antibioticoterapiei, creșterea circumferinței craniene, în leziuni parenchimotoase sau parameningiene supurative.

Antibioticoterapia inițială

Tratamentul meningitelor neonatale va include terapia de susținere generală și terapia specifică cu antibiotice eficiente atât împotriva germenilor **grampozitivi**, cât și a celor **gramnegativi**, până la identificarea agentului etiologic. Tratamentul va fi continuat minimum **3 săptămâni**, până la normalizarea completă a LCR și negativarea culturilor.

Suspiciunea clinică de meningită bacteriană **neonatală** trebuie să fie asociată cu supoziția etiologiei frecvent întâlnite – streptococ grup B, *Listeria monocytogenes*, enterococ, bacili gramnegativi, iar terapia empirică trebuie să includă ampicilina asociată cu un aminoglicozid sau cu cefalosporine de generația a III-a.

Terapia inițială a meningitelor neonatale cu ampicilină asociată cu cefalosporine de generația a III-a nu s-a dovedit a fi mai eficace decât terapia cu ampicilină asociată cu aminoglicozid.

Cefalosporinele de generația a III-a nu trebuie utilizate ca agent unic în terapia inițială a meningitelor neonatale, datorită activității lor reduse pe enterococi și *Listeria monocytogenes*.

În cazul în care colorația gram a sedimentului LCR și cultura confirmă agentul cauzal ca fiind **streptococul grup B**, penicilina G în doză de 70 000 U/Kg, i.v., la fiecare 8 ore este optimală. Dozele recomandate pentru nou-născut în prima săptămână de viață sunt de 200 000 – 250 000 U/Kg/zi i.v. eventual i.m., divizate în 3 prize la 8 ore interval, iar pentru nou-născutul peste vârsta de 1 săptămână, 250 000 U(Kg/zi, divizate în 6 prize la 4 ore interval.

Răspunsul la tratament apare de obicei în primele 24 – 48 ore, iar durata minimă a tratamentului este de 14 zile, mai prudent prelungită la 21 zile. **Examenul LCR** trebuie efectuat în decurs de **48 ore de la începerea tratamentului**, deoarece peste 90% din culturi sunt sterile în primele 36 ore. Infecția persistentă este datorată inoculului masiv sau toleranței streptococului grup B. În aceste cazuri se recomandă asocierea cu gentamicină, pe o durată de 2 – 3 săptămâni. Nesterilizarea LCR în primele 48 ore mai poate semnifica empiem subdural, abces cerebral, ventriculită, tromboză supurativă de sinus dural sau doză insuficientă de antibiotic bactericid.

În meningita neonatală cu ***Listeria monocytogenes***, colorația gram a frotiului din LCR este adeseori negativ, dar culturile sunt pozitive. Listeriile pot fi confundate cu streptococii grup B sau cu difterozii și considerate contaminare de pe piele. Extrem de sugestivă este hemoliza beta clară pe sânge-agar și motilitatea.

Terapia **de elecție** este ampicilina administrată i.v. în doză de 100 – 300 mg/Kg/zi, divizată în 3 – 4 prize, la 6 – 8 ore interval, asociată în cazurile severe cu gentamicină i.v., în doză de 7,5 mg/Kg/zi, divizată în 3 prize la 8 ore interval. Combinația de ampicilină cu cotrimoxazol poate fi la fel de eficientă sau chiar mai eficace decât ampicilina cu aminoglicozid. La pacienții alergici la penicilină se poate administra cu succes ca tratament alternativ, cotrimoxazolul, care este bactericid și realizează nivele înalte în LCR. Durata minimă a tratamentului este de 2 săptămâni, mai prudent 3 – 6 săptămâni. Mortalitatea la nou-născut este de 33 – 100%, dar se înregistrează supraviețuiri la 100% din cazurile cu glicorahie normală.

În **meningitele cu bacili gramnegativi**, colorația gram inițială poate fi negativă la **50%** din bolnavi și la aceștia este utilă determinarea **acidului lactic în LCR** și efectuarea testului cu **lizat de limulus**. Dacă în LCR se evidențiază bacili gramnegativi, este indicată **asocierea** unei cefalosporine de generația a III-a cu un aminoglicozid. Enterobacteriaceele au devenit din ce în ce mai rezistente la ampicilină, iar noile cefalosporine au aici o foarte bună indicație. **Cefotaxima** și **ceftazidima** sunt antibiotice de elecție pentru majoritatea bacililor gramnegativi, înregistrându-se răspuns favorabil **la 80%** din meningitele cu *E. coli*, *Klebsiella* și *Serratia*. Răspunsuri mai reduse se constată pentru *Enterobacter* și *Salmonella*, ceea ce obligă la **antibiogramă**, deoarece apare rezistența sub tratamentul cu cefalosporine de generația a III-a.

Se administrează cefotaximă în doză de 50 mg/Kg, i.v. la fiecare 6 ore. Cefotaxima realizează fecvent în LCR nivele care depășesc CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru germeii implicați de 100 – 1000 ori (cu excepția *Ps. Aeruginosa*).

Rezultate favorabile s-au obținut și cu **ceftriaxonă**, administrată fie 100 mg/Kg/24 ore, fie 50 mg/Kg/priză la fiecare 12 ore, ținând seama de nivelul bactericid foarte înalt în LCR, cu CMI adeseori de peste 1000 ori mai mare decât cea necesară eradicării germeilor.

Administrarea **intravenoasă** a antibioticelor este necesară din cauza bacteriemiei concomitente la peste **70%** din meningitele cu bacili gramnegativi. **Culturile din LCR** se pot menține **pozitive** timp de **72 – 96 ore** de la începerea tratamentului, în ciuda antibioticoterapiei corespunzătoare. Terapia continuă timp de 21 zile sau cel puțin 14 zile după sterilizarea LCR, uneori mai mult. Eficiența tratamentului se testează prin **culturi seriate** la 2 – 3 zile și este atestată de scăderea progresivă a numărului de germeni.

Când puncția lombară evidențiază **persistența culturilor pozitive** în LCR după 48 – 72 ore de terapie i.v. presupus adecvată, trebuie suspectată **ventriculita**. Confirmarea ventriculitei prin examenul LCR obținut dintr-un ventricul, ia în discuție **administrarea intraventriculară** de aminoglicozid. Terapia intraventriculară constă în injectarea a 5 – 7 mg/zi de gentamicină sau tobramicină sau netilmicină (sau 15 – 20 mg amikacină), timp de 3 zile sau până se obțin culturi negative timp de 48 – 72 ore. Concentrația utilă în LCR a aminoglicozidului trebuie să asigure 2 – 10 μg/ml.

Dacă se suspectează **piocianicul, ceftazidima** va fi preferată cefotaximei sau ceftriaxonei. Ceftazidima este eficientă în 80% din meningitele cu *Ps. aeruginosa*. Doză zilnică la nou-născut este de 25 – 60 mg/Kg, divizată în 2 prize. Tratamentul cu ceftazidimă este necesar timp de 3 săptămâni sau cel puțin 2 săptămâni după sterilizarea LCR, care poate surveni după 2 – 10 zile de tratament. Întrucât germeul poate deveni rezistent la ceftazidimă în timpul tratamentului, pentru prevenirea rezistenței se **asociază** un **aminoglicozid** cel puțin 7 zile.

Unii autori preferă terapia intraventriculară (1 – 2 mg o dată pe zi) și sistemică cu aminoglicozid în conjuncție cu administrarea sistemică a ticarcilinei sau piperacilinei, până la sterilizarea LCR.

7.5. ENCEFALITE SI MIELITE

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Encefalitele și mielitele reprezintă inflamații ale encefalului și respectiv, măduvei spinării. Ele sunt de obicei însoțite de inflamație meningeală, rezultând meningoencefalită sau meningoencefalomielită.

Nevrita reprezintă inflamația nervilor periferici, iar **radiculita** reprezintă inflamația rădăcinilor motorii sau senzitive ale nervilor spinali.

ETIOLOGIE

Encefalitele și mielitele pot fi :

a. virale:

directe (encefalomielite primitive): Togaviridae - alfavirusuri (Est equine, Vest equine, Venezuelean equine), Flaviviridae (St. Louis, West Nile, Murray-Valley, Japanese, Dengue),

Bunyaviridae (La Crosse, Rift Valley, Toscana), Paramyxoviridae (v. urlian, v. rujeolos), Arenaviridae (v. coriomenigitei limfocitare, Machupa, Lassa, Junin), Picornaviridae – enterovirusuri (v. poliomielitice, v. coxsackie, v. Echo, v. hepatitic A), Reovirusuri (febra de căpușă de Colorado), Rhabdoviridae (Lyssavirus, v. rabic), Filoviridae (Ebola, Marburg), Retroviridae (Lentivirusuri și HIV), Herpetoviridae (VHS 1, 2, VVZ, VEB, CMV, herpes virus 6), Adenoviridae.

Secundare (encefalomielite secundare): Togaviridae (v. rubeolic), Orthomyxoviridae (v. gripal), Paramyxoviridae (v. urlian și v. rujeolos), Poxviridae (v. vaccinei), Herpetoviridae (VHS, VVZ, VEB).

b. Nonvirale

Bacteriene: Brucella, Mycoplasma, Pasteurella multocida, Listeria, din endocarditele bacteriene subacute.

Spirochete: b. Lyme, leptospiroză, sifilis.

Rickettsii: tifos, febra pătată a Munților Stâncoși, febra Q, Ehrlichia, febra recurentă.

Mycobacterii: tuberculoza.

Amoebe: Naegleria, Acanthameoba.

Fungi: Nocardia, Actinomyces, Cryptococcus.

Paraziți: toxoplasma, tripanosomiaza, Plasmodium falciparum.

Noninfecțioși: boala Behçet, vasculite, carcinomatoză, reacție medicamentoasă.

PATOGENIE

Invazia SNC se face pe mai multe căi:

Sanghină: pentru virusuri (cu unele excepții), rickettsii, bacterii, fungi.

Poarta de intrare este: mucoasa respiratorie (v. urlian, v. rujeolic, VVZ, v. gripal, M. tuberculosis, cryptococcus neoformans), mucoasa gastrointestinală (v. poliomielitice, v. coxsackie, v. echo), țesutul subcutanat (arbovirusuri, Rickettsia rickettsiia, R. tiphy, Tripanosoma).

Nervii periferici: anterograd și retrograd (de-a lungul axonilor nervilor senzitivi și motori) – v. rabic, v. poliomielitic, VHS, VVZ.

Nervii olfactivi: amoebe.

Leziunile SNC sunt: la nivelul neuronilor, ceea ce determină apariția convulsiilor focale sau generalizate, la nivelul oligodendroglii, ceea ce produce demielinizarea, la nivelul cortexului, ceea ce produce afectarea stării de conștiență, la nivelul trunchiului cerebral, determinând comă și insuficiență cardirespiratorie, la nivelul microgliilor și macrofagelor, ceea ce produce disfuncții neurologice prin afectarea indirectă a neuronilor.

Anatomopatologic la cazurile letale s-a observat: reacții inflamatorii mai ales la nivelul meningelui, dispuse perivascular, cu predominanța mononuclearelor. Neuronii sunt degenerați și fagocitați de către macrofage și celulele microgliale (neuronofagie).

În infecția HIV apar celule multinucleate ce conțin antigenul viral și demielinizări asociate cu mielopatie vacuolară.

De asemenea, apar incluzii neuronale caracteristice în infecțiile herpetice, adenovirale, rujeolice. În infecția cu CMV apar incluzii caracteristice “în ochi de bufniță”. În rabie, apar incluzii tipice – corpusculii Babeș-Negri.

Rickettsiile au tropism pentru endoteliul vascular și determină vasculite capilare și arteriolare inclusiv la nivelul retinei.

Agenții infecțioși pot produce clinic semne de encefalită sau mielită fără a afecta de la debut masa cerebrală. În meningitele cronice (TBC, sifilis, infecții fungice, meningite bacteriene incomplet tratate) apare obstrucția canalelor comunicante prin care circulă LCR în spațiul subarahnoidian determinând hidrocefalie, pareză de nervi cranieni, glioză în cortexul adiacent bazal. De asemenea, datorită afectării vasculare, apar infarctizări cerebrale cu deficite neurologice de focar (TBC, sifilis, coccidioidomicoză, herpes zoster, aspergiloză).

Mecanismul patogenetic al **encefalitelor secundare virale** care produc exantem sau infecții respiratorii sau gastrointestinale este probabil un mecanism alergic de sensibilizare la mielină. Un mecanism asemănător au complicațiile neurologice care apar după vaccinarea antirabică cu vaccin preparat pe țesut nervos.

Aspectul morfopatologic al encefalitelor postinfecțioase și postvaccinale se caracterizează prin infiltrare perivasculară cu mononucleare și demielinizare perivenoasă.

Leucoencefalita acută hemoragică se caracterizează prin necroză fibrinoidă a arteriolelor urmată de hemoragii și demielinizare perivenulară. Aceasta este forma cea mai severă de encefalomielită postinfecțioasă.

Sindromul Reye este o encefalopatie de cauză necunoscută, secundară infecțiilor virale. Ea apare la copii și se caracterizează prin degenerescență grasă a ficatului și edem cerebral noninflamator. Se corelează cu infecțiile cu: VVZ, gripa A și B și, cu administrarea de salicilați în timpul infecțiilor virale.

Encefalitele toxice sunt secundare infecțiilor tubului digestiv sau tractului respirator produse de microorganisme care secretă toxine (de exemplu, în schigeloză și melioidoză).

TABLOU CLINIC

Encefalitele virale se manifestă prin: semne de iritație meningească (cefalee, febră, redoare de ceafă), alterarea stării de conștiență (letargie, confuzie, stupor, comă), semne neurologice de focar, convulsii, slăbiciune musculară, exacerbarea reflexelor osteotendinoase, reflex plantar cutanat în extensie (semnul Babinski), mișcări anormale, tremor Parkinsonian, afectarea ariei hipotalamo-hipofizare (hipertermie, poikilotermie, diabet insipid, secreție inadecvată de ADH), semne de hipertensiune intracraniană (edem papilar), paralizii de nervi cranieni (III, IV).

În **encefalita herpetică** apar comportament bizar, halucinații, afazie (localizarea temporală este tipică).

În **rabie** apar la debut parestezii locale la locul mușcăturii.

În **herpesul zoster oftalmic** poate să apară hemipareză controlaterală secundară infarctizării lobului frontal datorată afectării arteriolelor (angeită).

Borelioza se caracterizează prin afectarea atât a SNC cât și a nervilor periferici și se manifestă ca meningoencefalită severă asociată cu paralizii izolate de nervi cranieni.

Mielita se caracterizează prin paralizie flască a membrelor, depresia reflexelor tendinoase, incontinență sfincteriană, retenție de urină.

Mielita transversă se manifestă clinic asemănător secțiunii medulare: slăbiciunea membrelor, scăderea sensibilității, incontinență sfincteriană.

Mielita ascendentă se caracterizează prin paralizie flască, deficit senzorial extins și incontinență sfincteriană precoce.

Poliomielita se caracterizează prin afectarea neuronilor motori: paralizii flasce, dureri musculare, nu există tulburări de sensibilitate și sfincteriene.

Encefalomielite postinfecțioasă (secundară) apare la 2 – 12 zile de la debutul bolii declanșatoare. Semnele clinice se instalează brutal cu afectarea stării de conștiență și convulsii.

Erupțiile care însoțesc semnele neurologice pot orienta spre o anumită etiologie:

Rash cutanat – boala Lyme, febra pătată a Munților Stâncoși, tifos exantematic, varicelă, herpes simplex, herpes zoster.

Exantem – mycoplasme, v. coxsakie, v. echo, v. West Nile.

Encefalitele bacteriene au, de obicei, un debut acut, rareori debutul este insidios și evoluția este cronică: neurosifilis, boala Lyme, abces cerebral, tripanosomiază, boala Whipple. Boala Whipple se caracterizează prin: demență, oftalmoplegie, mioclonii, pareze spastice, ataxie, edem papilar. Aceste semne pot apare și în absența sindromului de malabsorbție care este caracteristic acestei boli.

Encefalitele virale au un debut, de obicei, acut, rareori subacut sau cronic. Virusurile Echo și adenovirusurile determină o infecție cu debut acut la imunocompetenți și cu debut și evoluție cronică la imunodeprimați. Evoluția cronică caracterizează următoarele boli: Creutzfeld – Jacob, panencefalita sclerozantă subacută (postrujeolică), panencefalita rubeolică, encefalopatia și mielopatia HIV, parapareza spastică tropicală, leucoencefalita multifocală progresivă din SIDA.

COMPLICATII

Mortalitatea este de 10-20% în formele hiperpiretice.

Sechelele neuropsihice care pot rămâne sunt: întârziere mintală, tulburări de comportament, instabilitate emoțională, paralizii spastice, atrofii musculare, rigiditate, tremor.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnosticul de laborator cuprinde:

Hemograma – leucocitoză moderată sau leucopenie. Există unele modificări caracteristice, sugestive pentru o anumită etiologie: limfocite atipice (virocite) în infecția cu VEB, prezența de gametociți în malarie, prezența de morule în infecțiile cu Ehrlichia, evidențierea boreliilor sau a tripanosomei pe frotiul sanguin.

Radiografia pulmonară arată infiltrații pulmonare caracteristice în infecțiile cu: mycoplasme, v. coriomeningitei limfocitare, tifos exantematic.

Examenul LCR evidențiază **pleiocitoză mononucleară** 10 – 2 000 celule/mm³ în encefalitele virale (la debut pot să predomină neutrofilele sau să nu existe creșteri ale celulelor în LCR). Numeroase hematii pot fi prezente în LCR în encefalita herpetică, leucoencefalita focală necrozantă și encefalita cu Naegleria. În encefalitele micotice cronice și în cele bacteriene poate exista o moderată pleiocitoză mononucleară. Uneori, pot predomina neutrofilele, în infecțiile cu

Naegleria, Nocardia, Actynomices, Candida, Aspergillus. **Albuminorahia** este crescută. În formele cronice cresc foarte mult imunoglobulinele G. Evidențierea IgG specifice în LCR stă la baza diagnosticului pozitiv în: sifilis, boala Lyme, parapareză spastică tropicală, panencefalita rubeolică. **Glicorahia** este normală în infecțiile virale și cu Rickettsii și scade în tuberculoză, infecții fungice, bacteriene, amoebiene. **Frotiul** colorat gram evidențiază mycobacteriile, cel colorat Giemsa evidențiază tripanosomele, cel colorat cu tuș de China evidențiază criptococul, iar examenul direct evidențiază amoebele. De asemenea, se pot face **culturi** pe medii specifice.

Teste serologice pe seruri perechi la 3 săptămâni interval, evidențiază creșterea anticorpilor de tip IgM de cel puțin 4 ori.

Electroencefalograma poate fi modificată, arătând semne de focar în encefalita herpetică.

Tomografia computerizată cerebrală arată prezența leziunilor de focar .

RMN este utilă în leziunile de la nivelul măduvei și pentru evidențierea zonelor de demielinizare și a edemului cerebral.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial se face cu meningitele de diverse etiologii, mai ales cea tuberculoasă, abcesul cerebral, tumorile, coma malarică, toxoplasmoza.

PROGNOSTIC

Prognosticul encefalomielitelor este rezervat, în ciuda tratamentului intensiv și complex actual. În encefalitele primitive virale mortalitatea variază între 5 și 40%. 15 – 30% din bolnavi rămân cu sechele psihice și neuromotorii importante. În encefalitele secundare letalitatea este asemănătoare cu cele primare, dar sechelele sunt mai puțin severe.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic este posibil numai în anumite cazuri: infecțiile cu VHS și VVZ – acyclovir, CMV – gancyclovir și foscarnet, HIV – zidovudina. Acesta trebuie instituit cât mai rapid posibil.

Imunoglobulinele umane specifice actuale: antirujeolică, antiurliană, antiherpetică, antivariceloasă, antipertusis, pot fi considerate tratament etiologic specific în encefalitele secundare corespunzătoare.

Tratamentul patogenic este primordial și constă în antiinflamatoare și depletive: corticoterapie, manitol, glucoză hipertonă, diuretice.

Tratamentul suportiv constă în reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, respirație asistată, oxigenoterapie.

Tratamentul adjuvant constă în administrarea de trofice vasculare (tarosin, vitamina C), trofice neuronale (vitamine din grupul B).

Tratamentul simptomatic: antitermic, antialgic, anticonvulsivant etc.

Tratamentul igienico-dietetic: hidratare și alimentare parenterală și pe sondă nazogastrică, igiena tegumentelor, lenjeriei, aspirarea secrețiilor traheobronșice, schimbarea poziției pentru evitarea escarelor.

PROFILAXIA

Profilaxia nespecifică cuprinde măsuri de combatere a surselor de infecție și a vectorilor (căpușe, țânțari).

Profilaxia specifică se face prin vaccinarea persoanelor expuse cu vaccinuri cu virus inactivat cu formol pentru unele arbovirusuri, precum și prin vaccinare antipoliomielitică în masă. De asemenea se pot utiliza gamaglobulinele hiperimune specifice.

7.6. RABIA (TURBAREA)

Dr. Doina Ranga, Dr Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Rabia este o boală infecțioasă acută foarte gravă, determinată de virusul rabic, care se transmite la om prin mușcătura unui animal domestic sau sălbatic bolnav. Este o zoonoză în care tabloul clinic este de encefalomielită rapid și ireversibil mortală, în proporție de 100% cazuri în boala declarată.

ETIOLOGIE

Etiologia rabiei este reprezentată de virusul rabic, care face parte din familia **Rhabdoviridae** (împreună cu v. stomatitei veziculoase bovine și alte virusuri animale). El face parte din genul **Lyssavirus**.

V. rabic este un virus ARN, deoarece materialul genetic este format din acid ribonucleic. El are un aspect particular de cilindru alungit cu vârful ascuțit (profil de glonț).

Rezistența în mediu a v. rabic este mare la temperaturi joase și la uscăciune și scăzută la lumină, UV, alcool, soluții cuaternare de amoniu, acizi tari, alcaline.

Prin treceri repetate intracerebrale la iepure a virusului rabic sălbatic se obține un virus rabic “fix”, care produce rabia în interval de 4 – 6 zile, față de 12 – 25 zile, durata incubației la “virusul de stradă”. Acest virus fix, prin treceri repetate pe ou embrionat, devine **ATENUAT**. Tulpinile atenuate de virus, care nu mai produc turbarea la animalele injectate extraneural determină formarea de anticorpi. Astfel a fost obținut un vaccin cu **virus viu atenuat** pentru imunizarea animalelor.

EPIDEMIOLOGIE

Boala este endemică pe tot globul și absentă în țările insulare: Anglia, Australia, Noua Zeelandă, Antarctica. Anual mor 15 – 20 mii de oameni pe glob cu rabie. La noi este în curs de eradicare (există în medie 10 cazuri de rabie pe an). În București nu a mai fost depistat de 35 ani nici un caz de rabie

Sursele de infecție sunt reprezentate de: **animale sălbatice** (care sunt rezervorul natural): vulpi, lupi, nevăstuici, dihorni, bursuci, vidre, iepuri, șoareci, șobolani, lilieci vampiri și de **animale domestice**: câini, pisici, rar porci, cai, bovine. Rabia este produsă la animale de virusul sălbatic sau “de stradă”. **Boala la animale** are două tablouri clinice: forma furioasă și forma paralytică. Incubația este de 12 – 25 de zile, timp în care are loc invazia SNC și a glandelor salivare. Examenul histopatologic evidențiază la nivelul neuronilor și a epiteliului salivar, incluzii citoplasmice caracteristice.

Transmiterea bolii se face prin mușcătura animalelor bolnave, care elimină virusul prin salivă încă din perioada de incubație. Mai rar rabia se poate transmite prin **aerosoli** în laboratoarele de virusologie sau prin **transplant de organe** (au fost descrise 5 cazuri de rabie după transplant de cornee).

Receptivitatea la boală este generală.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Poarta de intrare este reprezentată de plaga tegumentară contaminată de saliva animalului bolnav. De la nivelul porții de intrare, virusul migrează, cu viteza de 3mm/h, prin nervii periferici printr-un **proces de septinevrită în SNC**, unde determină apariția encefalitei rabice.

Intervalul, de la mușcătură până la apariția bolii, este cuprins între 2 zile și un an, în medie, 1–2 luni. Durata acestui interval depinde de capacitatea de replicare a virusului în țesutul periferic și în mușchii striati, înainte de a ajunge în SNC. În această perioadă virusul poate fi eliminat prin mecanisme de apărare imunologice, și deci în această perioadă este indicată vaccinarea.

Infecția locală nu duce întotdeauna la infectarea SNC, fiind influențată de: cantitatea de virus inoculată, numărul de mușcături, profunzimea lor și localizarea lor (cele mai rabigene sunt cele localizate la cap și gât).

În cadrul encefalitei rabice este afectat și trunchiul cerebral ceea ce duce la insuficiență respiratorie și insuficiență circulatorie letală.

Encefalita rabică are și un mecanism alergic, răspunsul imun al organismului distruge atât virusul cât și neuronii care îl conțin (mecanism autoimun).

Examenul histopatologic evidențiază modificări specifice și nespecifice. **Aspectele specifice** sunt reprezentate de prezența **corpusculilor Negri** care sunt incluzii intracitoplasmice eozinofile formate din nucleoproteine virale. Acest aspect poate fi evidențiat în regiunile bazale ale creierului: ganglionii bazali, cornul lui Amon, hipocamp.

Modificările nespecifice sunt reprezentate de infiltrate perivasculare de mononucleare însoțite de răspuns inflamator microglial. Distrugerile neuronale sunt discrete, iar invazia virală este intensă (evidențierea antigenului viral prin metode imunohistochimice).

TABLOU CLINIC

Incubația este de 20 – 60 zile (medie) cu extreme 8 zile – 2 ani. Exceptional maximum 20 ani (din cicatrici excizate).

Faza prodromală se caracterizează prin: modificări de comportament, cefalee, indispoziție, depresie psihică alternativ cu excitație psihomotorie, arsuri și dureri în plagă, parestezii, sensibilitate la lumină și zgomot.

Faza de excitație (apare doar în **forma furioasă** de turbare) se manifestă prin: **hidrofobie** (spasm faringian la încercările de înghițire), **aerofobie** (spasm faringian la curenții de aer), excitabilitate extremă, hiperacuzie, halucinații, fotofobie, insomnie, febră 38 -39⁰C, tahicardie alternând cu bradicardie.

Boala este întotdeauna mortală, moartea survine în 2 – 3 zile; maxim 7 zile prin colaps și stop respirator.

Rabia paralică este la fel de gravă, dar mai rar întâlnită. Semnele clinice care apar sunt: paretezii, slăbiciune musculară la nivelul membrului mușcat care se extinde la toate extremitățile și la față. Bolnavii nu au hidrofobie. Inițial sunt conștienți, ulterior, somnolenți, în final se instalează coma. Uneori există paralizii ascendente de tip poliomieltic cu sindrom Landry și aspect de encefalită comatoasă. Moartea survine în 8 – 10 zile.

Protezarea respiratorie prelungește viața bolnavului (uneori luni de zile), dar decesul este inevitabil. În această perioadă pot apărea fluctuații termice, aritmii, diabet insipid.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe **date epidemiologice, clinice și de laborator.**

Diagnosticul de laborator este obligatoriu și constă din:

- izolarea virusului rabic din salivă și inocularea intracerebrală la șoarece;
- izolarea virusului rabic din creier postmortem (în 2 –3 săptămâni);
- foarte rapid: din creierul animalului – examen prin **imunofluorescență** rezultate în 24 ore;
- la oameni – **imunofluorescența prin biopsie de piele din regiunea cefei – 24 ore.**

Hemograma evidențiază leucocitoză. Examenul lichidului cefalorahidian evidențiază prezența a zeci de celule, 90% fiind mononucleare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al rabiei se face cu alte afecțiuni neurologice: encefalită acută, sindrom Guillain-Barré, poliomieltită, neuropatii, mielopatii, encefalopatii toxice, tetanos, encefalomieltită postvaccinală (vaccinul antirabic este preparat pe țesut nervos animal), rabiofobia.

PROGNOSTIC

Prognosticul este extrem de grav. Toate cazurile de rabie declarată evoluând către deces.

TRATAMENT

Toate tratamentele au eșuat, inclusiv injectarea intrarahidiană de Ig specifice antirabice. Se face tratament simptomatic cu calmante: morfină, scopolamină, fenotiazine, cloralhidrat, barbiturice, uneori imobilizarea bolnavului.

Este o boală de grupa A cu declarare și izolare obligatorie în spital. Se face dezinfecție cu sterilizare continuă și terminală.

PROFILAXIE

Profilaxia rabiei se face prin măsuri care se iau în cazul plăgilor rabigene și prin imunizare preexpunere.

În cazul plăgilor produse prin mușcături de animale trebuie să știm situația epizootologică din zonă (dacă există sau nu există rabie).

Profilaxia se face în funcție de **gravitatea** plăgii care depinde de: **locul** plăgii (la față, cap, gât, la mâini sau picioare - mai ales vârfurile degetelor, la organele genitale sunt mai grave), **profundimea** plăgii (cele profunde și multiple sunt mai grave decât cele zgâriate). Plăgile mușcate pe suprafețe descoperite sunt mai grave decât cele prin haine. De asemenea, trebuie cunoscută **situația animalului mușcător**: animal de apartament, care nu a avut contact cu animale sălbatice, cunoscut de minimum 3 luni nu este necesară profilaxia specifică, dacă este un animal sălbatic, care și-a modificat comportamentul (vulpea se lasă prinsă de om) profilaxia se face integral.

Măsurile nespecifice în cazul plăgilor mușcate sunt:

- spălarea plăgii cu apă și săpun, obligatorie;
- dezinfecție cu soluții oxidante – apă oxigenată, hipermanganat de potasiu, săruri de amoniu cuaternar;
- suturarea plăgii după 3 zile.
- Internare pentru 24 – 48 ore, administrarea de ser heterolog urmat de administrarea a 14 injecții de vaccin antirabic 2ml/zi cu rapeluri.
- Placa nu se suturează și se face infiltrarea în jur cu ser antirabic – 1/3 din doza prescrisă;

Profilaxia specifică se face cu ser antirabic sau imunoglobuline specifice antirabice și vaccinare.

Serul antirabic conține anticorpi antirabici preformați. Este produs din serul cailor hiperimunizați, purificat și concentrat.

O fiolă conține 500 UI sau 1500 UI de anticorpi neutralizanți.

Indicațiile administrării serului antirabic:

- mușcături la cap, gât, organe genitale, de către animale bolnave de turbare sau suspecte;
- mușcături, oriunde localizate, produse de animale sălbatice turbate sau suspecte.

Este urmată obligatoriu de vaccinare antirabică.

Contraindicații – nu există.

Administrarea serului se face după testul de sensibilizare și după desensibilizare prin metoda Besredka.

Doza indicată este de 40 UI/Kg corp, doza maximă 10 ml. Se administrează intramuscular. Când dozele indicate sunt mari, se administrează în mai multe locuri și în jurul plăgilor dacă acestea sunt grave (1/3 din doză). Sutura plăgilor se face în a treia zi de la mușcătură. Întreaga cantitate de ser se administrează odată.

Serul antirabic poate fi înlocuit de imunoglobuline umane specifice antirabice, caz în care se administrează 20 UI/Kg corp și nu este necesară testarea sensibilizării și nici desensibilizarea.

Vaccinul antirabic **conține virus viu inactivat**.

Vaccinul produs de Institutul Cantacuzino este o suspensie 2% de creier de șoarece nou născut infectat cu virus rabic fix și inactivat cu betapropiolactonă 1/5000 (este un vaccin cu virus viu inactivat) și tamponat cu Enders.

Indicațiile vaccinării: persoane mușcate de animale bolnave sau suspecte sau necunoscute. Se întrerupe dacă animalul mușcător trăiește a 5-a zi de la mușcătură sau este infirmată rabia prin examen virusologic.

Se administrează subcutanat în regiunea abdominală periombilical timp de 7 zile, 2 ml zilnic (1 ml la copii sub 10 ani). În a 10 și a 14 zi se administrează intradermic 0,25 ml pe fața anterioară a antebrațului. Se fac rapeluri la 30 zile și la 90 zile de la începutul vaccinării. Rapelurile se administrează intradermic.

După serotarapie vaccinarea se face prin 14 inoculări s.c. a 2 ml vaccin zilnic la adulți și 1 ml vaccin la copii sub 10 ani; rapelurile se fac intradermic în zilele 24, 34, 50 de la începutul vaccinării.

Vaccinare preventivă se face la cei expuși profesional în 3 doze la 3 săptămâni interval, cu rapel anual.

Reacțiile adverse sunt: reacții alergice locale, complicații neurologice grave: encefalită, mielită, polinevrită, nevrită periferică (foarte rare). Frecvența complicațiilor post vaccinale crește cu numărul injecțiilor. De obicei apar între a 8-a și a 21-a zi. Patogenia lor este alergică, prin sensibilizare la substanța nervoasă din vaccin. Tratamentul acestora se face cu glucocorticoizi.

VERORAB este produs de Institutul Pasteur. Este un vaccin cu virus viu inactivat, preparat pe celule VERO și inactivat cu β propiolactonă.

Are aceleași indicații ca și vaccinul I.Cantacuzino.

Imunizarea preexpunere (la cei cu risc profesional) constă în administrarea a două doze de câte 0,5 ml s.c. sau i.m. la 1 lună interval, cu rapel la 1 an.

Imunizarea post expunere la cei nevaccinați anterior, se face cu 5 doze a 0,5 ml s.c./i.m. în zilele 0–3–7–14–30. Rapel la 90 zile, iar pentru cei vaccinați anterior sub 1 an–0,5 ml sc/i.m. ziua 0 și după 1 an, 3 doze 0,5 ml s.c./i.m ziua 0–3–7.

Reacțiile adverse sunt mult mai rare față de vaccinul produs pe creier de șoarece.

TRATAMENTUL DUPĂ EXPUNERE SUSPECTĂ

(Comitetul de experți O.M.S. – ESSEM 1988)

Natura expunerii	Tratament
Categoria I Atingerea mâncării animalelor, lingerea de către câine a tegumentului indemn fără soluție de continuitate și lipsa unui contact cunoscut al salivei câinelui cu mucoasa.	Fără tratament
Categoria II Ciupirea tegumentului neacoperit, escoriație superficială care nu produce soluție de continuitate, lingerea tegumentului cu soluție de continuitate sau a rănilor în curs de vindecare și situația din categoria I dar fără un istoric sigur.	Vaccinare imediată
Categoria III Mușcături sau zgârieturi, singure sau multiple transdermale care penetrează tegumentul, indiferent de localizare, sau lingerea mucoaselor.	Vaccinare imediată + imunoglobuline

Doza inițială de vaccin va fi dublată dacă pacienții au primit anterior vaccinării, imunoglobuline specifice.

Este recomandat să se dubleze doza inițială când sunt tratați pacienți la care răspunsul imun poate fi redus, de exemplu: bătrâni, subnutriți, bolnavi cu suferințe cronice, malarii,

imunodeficiența congenitală sau dobândită, pacienți sub corticoterapie, antimalarie sau imunodepresive.

Schema vaccinării (ESSEM Protocol):

- 5 injecții : zilele 0, 3, 7, 14 și 30. Rapel opțional în ziua 90.
- Vaccinare preventivă completă în urmă cu:
- Aproximativ 1 an – 1 injecție 0,5 ml;
- Aproximativ 1 – 3 ani – 3 injecții : zi 0, 3, 7;
- Aproximativ peste 3 ani – schema completă.
- La imunodeprimați – vaccinare completă.

8. ANTROPOZOONOZE

8.1. ANTRAXUL (CĂRBUNELE)

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Antraxul este o boală infecțioasă acută a animalelor (zoonoză), produsă de bacteria cărbunoasă (*Bacillus anthracis*). Omul se infectează prin contact cu animalele bolnave sau produse animale contaminate. Boala are caracter profesional.

Boala mai poate fi întâlnită și sub alte denumiri: pustulă malignă, edem malign, ulcer siberian, boala sortatorilor de lână.

ETIOLOGIE

Bacillus anthracis este un bacil mare, 3-8 μm lungime, gram pozitiv, capsulat; capsula reprezintă un factor de virulență, având acțiune antifagocitară.

Este distrus la 55 °C și este sensibil la agenți chimici.

În condiții nefavorabile (**anaerobioză**) dezvoltă **spori** care sunt foarte rezistenți la căldură uscată (1/2- 1 oră la 150 °C). Sporii nu există decât în mediul extern și pot persista ani de zile în sol și în produsele animale. Sporii pot fi distruși prin fierbere în 10 minute sau prin autoclavare (căldură umedă). De asemeni sporii sunt sensibili la agenți oxidanți.

Bacilul cărbunos se cultivă pe medii uzuale, aerobe. Pe mediul agar-sânge formează colonii caracteristice mari, umede, nehemolitice, cu aspect de "cap de meduză".

Se diferențiază de alți germeni din **genul Bacillus** (*B. cereus*, *B. subtilis*) cu ajutorul anticorpilor specifici fluorescenți, prin liza cu bacteriofagi specifici sau prin evidențierea virulenței la animalele de laborator (șoareci, cobai, șobolan) care mor la 1-3 ore de la inocularea produsului patologic.

Bacillus anthracis este sensibil la următoarele antibiotice și chimioterapice: penicilină, tetraciclină, cloramfenicol, ampicilină, eritromicină, gentamicină, kanamicină, streptomycină.

EPIDEMIOLOGIE

Antraxul este răspândit pe tot globul. Este endemic în unele zone slab dezvoltate din punct de vedere socio-economic, cu programe sanitar-veterinare deficitare: Asia, Africa, America Latină. Boala este pe cale de eradicare în Europa Occidentală, America de Nord, Australia unde se desfășoară programe veterinare de vaccinare. În România există măsuri sanitar-veterinare de prevenire și combatere a antraxului atât la animale cât și la om, astfel s-a înregistrat mai puțin de 1caz/100000 locuitori.

Infecția cărbunoasă afectează în deosebi anumite ierbivore (bovine, cabaline, ovine, caprine), care reprezintă rezervorul de infecție. Păsările sunt rezistente la infecție, dar elimină spori. Câinii și pisicile sunt rezistenți la *B. anthracis*.

Produsele animalelor bolnave de antrax (carne, piele, lână, păr, oase) conțin spori ai bacilului cărbunos.

Căile de transmitere a bolii sunt:

contact direct (prin soluții de continuitate ale tegumentului);

cale respiratorie (prin inhalare de spori);

- cale digestivă (consum de carne contaminată);

- infecții de laborator;

- excepțional de la om la om.

Boala are caracter profesional : în zonele agricole antraxul apare la veterinari, îngrijitori de animale, prin contact cu animalele bolnave sau cu produse de la acestea; în zonele industriale cărbunele apare la prelucrătorii de produse animale: piele, lână, oase, fildeș. Obiectele produse sunt contaminate ani de zile: piei de tobe, perii de ras, clape de pian de fildeș.

Receptivitatea este generală.

PATOGENIE SI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Sporii pătrunși în organism se transformă în forme vegetative.

Virulența bacilului cărbunos este determinată de un grup de exotoxine și de capsulă din acid poliglutamic.

Exotoxinele sunt reprezentate de antigenul protector care este o proteină ce determină imunitate și nu este toxică, factorul edematos și factorul letal care determină deprimarea funcțiilor neutrofilelor.

Capsula are rol antifagocitar. Bacilii fără capsulă nu produc septicemii, doar edem local.

Cărbunele cutanat este determinat de pătrunderea bacilului prin tegumentul lezat. Sporul ajuns în țesutul subcutanat, germinează, se multiplică, produce **exotoxine** și **capsula** antifagocitară. Toxinele determină apariția de edem, necroză tisulară, infiltrat inflamator redus datorită deprimării funcțiilor neutrofilelor. În lipsa fagocitării germenilor apare diseminare limfatică regională, se produc mici cantități de toxine, ceea ce determină apariția limfadenitei cu caracter hemoragic, necrotic și edematos. Ulterior bacilii trec în circulația sanguină determinând meningită, pneumonie, toxicitate sistemică.

Antraxul cu determinări pulmonare apare prin inhalarea de bacili sau de spori. Aceștia ajung la nivelul alveolelor, de unde pe căile limfatice, ajung la nivelul ganglionilor mediastinali și produc limfadenită hemoragică masivă cu mediastinită. Afectarea directă a capilarelor pulmonare (endoteliului) determină tromboză pulmonară și insuficiență respiratorie, pleurezie. Nu determină pneumonie primară, ci doar secundară. Apoi, bacteriile trec în sânge determinând meningită hemoragică, șoc toxico-septic și deces. Antraxul pulmonar este foarte rar, dar mortalitatea atinge 100%.

Cărbunele digestiv apare prin ingestia de carne contaminată insuficient preparată.

Există două forme clinice de cărbune digestiv:

- **orofaringian** caracterizat de limfadenopatii, edem important faringian cu obstrucție traheală;

- **gastrointestinal** – în care sporii se multiplică în submucoasa intestinală unde produc toxine, ceea ce determină apariția de edem, hemoragii, necroză, adenită mezenterică. Semnele clinice sunt: febră, vărsături, dureri abdominale, distensia abdomenului, diaree hemoragică, septicemie.

Formele digestive sunt greu de diagnosticat și au o evoluție severă cu mortalitate până la 75%.

Agenții antimicrobieni distrug rapid germenii, dar toxinele rămân în circulație până la metabolizarea lor, ceea ce determină întreținerea mecanismelor fiziopatologice ale bolii. Se încearcă sintetizarea de antitoxine pentru tratarea acestor bolnavi.

TABLOU CLINIC

La om infecția cărbunoasă se manifestă prin:

- cărbune cutanat;
- cărbune pulmonar;
- cărbune digestiv;
- meningita cărbunoasă;
- septicemie cărbunoasă.

1. Cărbunele cutanat are două forme clinice:

a. Pustula maligna reprezintă 98% din formele de cărbune la om.

Infecția se produce printr-o mică soluție de continuitate la nivelul tegumentelor (față, gât, membre).

Incubație este de 2 – 5 zile. La locul inoculării apare o pată eritematoasă, care se transformă în papulă pruriginoasă, apoi în veziculă cu lichid clar sau sangviolet. Vezicula va suferi o necroză centrală și se va transforma într-o escară neagră, înconjurată de vezicule și o zonă congestivă (zona Chaussier) pe fondul unui edem subcutanat, gelatinos, nedureros.

Leziunea cutanată este însoțită de adenită regională, semne generale: febră, cefalee, mialgii.

b. Edemul malign este o formă severă a cărbunelui cutanat în care leziunile la poarta de intrare sunt disproporționate de mici față de edemul din jurul leziunii care este deformant cu flicte și necroze extinse, tegumentul lucios, nedureros, fără eritem. Este însoțit de fenomene generale severe: febră, frison, stare toxică. Localizarea cea mai gravă este la pleoape sau gât.

Edemul difuzează repede în jur, putând duce uneori (prin edem glotic), la asfixie.

Această formă apare în condiții de rezistență scăzută a organismului și este determinată de tulpini cu virulență crescută.

Din pustulă se pot izola, prin culturi, bacili gram pozitivi, cu caractere microbiologice sugestive pentru *B. anthracis*.

Cărbunele intern

a). Cărbunele pulmonar este produs printr-o infecție pe cale respiratorie sau hematogenă. Incubația este de 1 – 6 zile.

Clinic are evoluție bifazică, inițial aspect pseudogripal cu semne nespecifice: febră, oboseală, mialgii, indispoziție, tuse neproductivă, dureri toracice, cu durată scurtă, ulterior, semnele respiratorii se accentuează luând aspect de pneumonie foarte severă cu:

dispnee și cianoză, spută hemoptoică, stridor, dureri toracice, raluri crepitante, revărsat pleural, edem al toracelui, gâtului, stare generală toxică. Radiografia cardio-pulmonară arată lărgirea mediastinului.

Are sfârșit letal în 1 – 3 zile; chiar și tratat, are mortalitate foarte ridicată.

b). Cărbunele digestiv este foarte rar, incubanța este de 2 – 5 zile se manifestă cu dureri abdominale severe, hematemeză, melenă, ascită hemoragică rapid instalată, diaree, febră, stare toxică. Moartea este rapidă prin colaps.

c) Cărbunele orofaringian se manifestă prin dureri la nivelul limbii, edem al istmului faringian, disfagie, compresiune traheală, dispnee, adenopatii cervicale și submandibulare. Este însoțit, de asemeni, de stare toxică.

d). Meningita cărbunoasă este o complicație a celorlalte forme, nu este niciodată primară. Este o meningită hemoragică cu evoluție letală în 2 – 4 zile, chiar sub tratament.

e). Septicemia cărbunoasă este foarte severă; poate apare în cursul oricărei forme clinice.

COMPLICATII

Complicațiile sunt reprezentate de diseminarea infecției de la nivelul leziunilor cutanate, înșămânțarea meningelor, septicemia și apariția șocului toxico-septic, cu evoluție severă, spre deces.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date:

- **epidemiologice** – profesie, contact cu animale bolnave;
- **clinice** – cele descrise;
- **de laborator** – evidențierea bacilului cărbunos prin frotiuri, sau se fac culturi din pustulele cutanate, spută, LCR, scaun, sânge.
- Teste serologice: ELISA care evidențiază anticorpilor capsulari, evidențierea anticorpilor protectivi antiexotoxici (cel mai specific test), reacția ASCOLI care se face post mortem la animalele bolnave, cu ser anticărbunos și material suspect cu apariția unui inel opalescent.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial pentru cărbunele cutanat se face cu furunculul, (care este dureros), flictena stafilococică, erizipelul gangrenos, stafilococia malignă a feței, înțepăturile de insecte, abces dentar. Pentru cărbunele pulmonar se face cu pneumonii de alte etiologii. Pentru meningita cărbunoasă se face cu meningite de alte etiologii, hemoragii meningiene, iar pentru cărbunele digestiv se face cu alte afecțiuni gastro-intestinale.

PROGNOSTIC

Cărbunele respirator are prognosticul cel mai rezervat, mortalitatea fiind 80% – 100%. În cărbunele digestiv riscul de deces este 25% - 75%. Antraxul cutanat poate evolua spre exitus în 20% - 25% din cazuri, dacă se face un tratament corect, riscul scade la 1%

TRATAMENT

- 1. Serul anticărbunos**, este utilizat astăzi excepțional, în cazuri severe (doza este de 200 ml/zi).
- 2. Tratamentul antimicrobian** de elecție este penicilina G pe durată de 10 zile.

Pentru **pustula malignă** se aplică local pansament ocluziv uscat sau cu soluție antiseptică (Rivanol). Este contraindicată intervenția chirurgicală datorită riscului de diseminare a infecției.

Doza de penicilină G la adult este 2.4 mil. – 6 mil UI/zi, IM, la 4 – 6 ore, timp de 7 – 10 zile, iar la copii este de 200.000-400.000 u/kg/zi, divizate în 4 prize, la nou-născut sub 2000g: 50.000-100.000u/kg/zi în 2 prize.

La persoanele sensibilizate la penicilină se administrează eritromicină, 2 – 3 g/zi, timp de 7 – 10 zile la adult, iar la copil 30-50 mg/kg/zi per os, 15-20mg/kg/zi i.v.

În **edemul malign** se utilizează doze crescute de penicilină G (4 – 6 mil.UI la adult și 300.000-400.000 u/kg/zi la copil) sau eritromicină (la alergici). În cazurile severe se administrează glucocorticoizi parenteral (hemisuccinat de hidrocortizon 200–400–600 mg/zi la adult, dexametazonă 0,2-0,4 mg/Kg corp/zi).

Cărbunele visceral constituie o mare urgență medicală, tratamentul este intensiv și complex cu: perfuzie endovenoasă cu glucoză, electroliți, transfuzii de sânge, glucocorticoizi, penicilină G (în doze maxime admise, IV) sau eritromicină.

PROFILAXIE

Este o boală de internare obligatorie; este obligatoriu tratamentul și declararea nominală.

Persoanele expuse prin profesie, sunt vaccinate anticărbunos. Se iau măsuri față de sursa de infecție: vaccinarea animalelor, arderea cadavrelor animalelor bolnave, sterilizarea produselor animale.

8.2. BORELIOZE

8.2.1. BOALA LYME

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Boala Lyme este o boală bacteriană datorată spirochetei din genul **BORRELIA**. Numele bolii derivă de la numele orașului din Connecticut, SUA, unde a fost diagnosticată pentru prima dată. Manifestările ei au fost descrise în Europa de multe decenii.

ETIOLOGIE

Există trei specii de Borrelia: *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*.

Este o spirochetă cu 7 flageli, mobilă, cu mișcări de rotație și translație.

Cutura este dificilă și se face pe medii complexe, derivate din mediul Kelly, între 34 – 37⁰C.

Prezintă variații genotipice și fenotipice.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența și grupele de risc

Boala este răspândită pe toate continentele.

Risc crescut de **contact cu căpușe** au turiștii (mers în pădure, camping). Este o boală profesională a lucrătorilor agricoli și forestieri.

Rezervorul de germeni este vast, fiind reprezentat de animale care poartă spirochetele vreme îndelungată: mamifere – cervidee, bovine, ovine, canine, rozătoare mici, păsări, căpușe.

Transmiterea la om se face prin înțepături de căpușe: **Ixodes ricinus** în Europa, **Ixodes damini** și **Ixodes pacificus** în SUA, de **tăuni**, de **muște**. Spirocheta care infectează căpușa se transmite la generațiile următoare prin larve și nimfe.

Perioada de activitate maximală este de la începutul primăverii până la sfârșitul toamnei.

PATOGENIE

Inocularea Borrelii se face prin înțepătura căpușei.

Evoluția bolii are trei faze:

Faza primară – leziune de inoculare, se caracterizează prin eritem cronic migrator LIPSCHUTZ asociat sau nu cu semne generale. Evoluția este spontan favorabilă.

Faza secundară de diseminare hematogenă la nivelul creierului, inimii, articulațiilor. Durează câteva săptămâni, iar ulterior are loc regresia spontană.

Faza terțiară se manifestă după mai mulți ani și se caracterizează prin proces imunologic asociat.

TABLOU CLINIC

1. Faza primară

Eritem cronic migrator (ECM)

Debutul are loc la 3 – 30 zile după inoculare și apare ECM la membrele inferioare (50%), în spațiul popliteu și partea superioară a coapsei, la trunchi, membrele superioare, față, pielea păroasă a capului. Clinic se caracterizează printr-o maculă mică sau papulă roșie, inflamată moderat, centrată de punctul înțepăturii, care apoi crește în diametru, atingând 20 – 30 de cm sau mai mult, ceea ce este tipic pentru ECM. Leziunea este rotundă, ovalară, cu bordură periferică activă, mai eritematoasă decât centrul (evoluție centrifugă), apoi revine la normal; nu este pruriginoasă. Este însoțită uneori de adenopatie satelită și semne generale: febriculă, cefalee, artralгии (diseminare septicemică precoce). ECM evoluează 3 – 4 săptămâni sau mai mult, apoi pălește, fără sechele.

1. Faza secundară

În 30 – 50% dintre cazuri ECM lipsește sau trece neobservat. Faza secundară poate coexista cu ECM (dacă este prelungit). Ea apare la câteva săptămâni sau luni după faza primară.

A) Manifestări cutanate: leziuni multiple de ECM cu semne generale.

a) Manifestări articulare: artralгии precoce, frecvente, artrite (mai târziu și mai rar). Artritele apar la articulațiile mari (genunchi), pot fi mono sau oligo – artrite. Tipic, artrita acută apare în pusee scurte urmate de remisiuni. Poate evolua către artrită cronică.

a) Manifestări cardiace: sincope, palpitații, dispnee, dureri toracice. ECG evidențiază tulburări de conducere atrioventriculară: bloc AV uneori complet. Poate să apară miocardită sau pericardită. Manifestările cardiace sunt foarte variabile și se vindecă fără sechele. Spitalizarea este obligatorie.

a) Manifestări neurologice:

Meningo-radiculita senzitivă: debutează la nivelul înțepăturii și se extinde la metamerele învecinate. Se caracterizează prin dureri foarte intense nocturne, greu de calmat cu antialgice și antiinflamatorii. Se asociază cu hipoestezie, scăderea forței musculare, abolirea reflexelor.

Atingeri motrice periferice sunt izolate și rare.

Atingeri ale nervilor cranieni sunt frecvente și afectează mai ales nervul facial uni sau bilateral.

Atingeri centrale: encefalitice, cerebeloase, medulare. Sunt rare și izolate.

Atingerea meningească este mută clinic, de obicei. Este o meningită limfocitară cu aproximativ 100 de elemente/mm³, cu proteinorahie crescută și normoglicorahie. Se caracterizează prin creșterea oligoclonală a gamaglobulinelor intratecale. Poate fi izolată sau asociată cu afectare neurologică periferică sau centrală.

A) Alte manifestări rare: hepatită granulomatoasă, afectări oculare, ORL, musculare.

a) Manifestări generale: astenie marcată inexplicabilă în afebrilitate. Sunt rare.

3. Faza terțiară. Manifestările acesteia apar după luni sau ani și par primitive.

A) Manifestări cutanate

Acrodermatita cronică atrofiantă – maladia PICK-HERXHEIMER. Apare la membrele inferioare cel mai frecvent și se caracterizează prin infiltrație inflamatorie nespecifică a pielii, mai mult sau mai puțin întinsă. După mai multe luni sau ani apare atrofie cutanată cu epiderm fin și o rețea venoasă superficială, foarte aparentă.

Limfocitom cutanat benign se caracterizează prin noduli de 1 – 2 cm diametru, roșii, violacei, care apar la nivelul lobului urechii, regiunii periareolare și a scrotului.

b) Manifestări articulare: mono sau oligoartrită la nivelul genunchilor.

c) Manifestări neurologice: foarte variate – atingeri medulare asociate sau nu cu cele cerebrale (pseudoscleroză în plăci, demență).

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinic

Diagnostic biologic

– **standard** – în limite normale

serologic – are specificitate variabilă: imunofluorescență, hemaglutinare, ELISA, WESTERN – BLOT, evidențierea anticorpilor în LCR, lichid sinovial.

Izolarea Borreliei în culturi din sânge, LCR, biopsie a pielii sau sinovialei. Este dificil și nu se folosește de rutină.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial al ECM tipic se face cu reacții secundare înțepăturilor altor acarieni sau insecte.

Diagnosticul diferențial al manifestărilor generale se face cu manifestări articulare, cardiace, neurologice de alte etiologii.

PROGNOSTIC

Tratată corect are prognostic bun, dar există riscul evoluției către fazele secundare și terțiare.

TRATAMENT

Obiectivul tratamentului este sterilizarea organelor potențial infectate.

Tratamentul antibiotic se face cu betalactamine sau cicliline în funcție de stadiul bolii:

- ECM izolat: Amoxicilină 3 – 4 g/zi, sau Doxiciclină 200 mg/zi, 10 zile

- ECM + faza secundară: Amoxicilină 6 – 8 g/zi sau Ceftriaxonă 2g/zi i.m. sau i.v., 20 de zile
- Faza terțiară: Ceftriaxonă 2g/zi minimum o lună.

PROFILAXIE

Profilaxia este dificil de realizat datorită diversității rezervorului animal și a rezistenței căpușelor la insecticide.

Profilaxia individuală constă în înlăturarea căpușelor cât mai rapid. La gravide, după înțepătura de căpușă se administrează Amoxicilină datorită riscului de infecție fetală.

8.2.2. FEBRE RECURENTE

DEFINIȚIE

Febrele recurente sunt boli infecțioase determinate de spirochete din genul *Borrelia* care se transmit prin înțepături de insecte și se caracterizează clinic prin febră cu evoluție caracteristică însoțită de semne generale.

ETIOLOGIE

Spirochetele din genul *Borrelia* sunt bacterii extracelulare, mobile, helicoidale, cu lungimea de 10-15μm, care se cultivă dificil pe medii artificiale.

B. recurrentis produce febra recurentă cosmopolită și este transmisă prin înțepături de purici.

B. duttoni, *B. hispanica*, *B. parkeri*, *B. venezuelensis* determină febre recurente regionale și sunt transmise prin înțepături de căpușe.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvența

Febra recurentă de purici (F.R.P.) este rară, este prezentă în Africa de Est.

Febra recurentă de căpușe (F.R.C.) este endemică pe glob, mai ales în zonele rurale.

Rezervor, transmitere

F.R.C. (cosmopolită) este **strict umană**. Este transmisă **de purici** infectați de la omul febril. **Contaminarea** se realizează prin leziuni de grataj, conjunctivale, după strivirea insectelor, cu eliberarea lichidului coelomic.

F. R. C. – rezervorul este reprezentat de **căpușe** din genul **ornithodore**, contaminate pe toată viața, transmițătoare la descendenți și de **mamifere** (rozătoare și domestice). Căpușele infectează omul prin înțepătură, rar prin dejecte.

PATOGENIE

Faza **febrilă** a bolii corespunde cu faza de **diseminare bacteriemică**.

În perioada de **remisiune** spirochetele sunt sechestrate în organele profunde.

Recăderile febrile se datorează emergenței variantelor antigenice, care scapă anticorpilor specifici.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 2 – 8 zile.

Debutul este extrem de brusc, cu febră 40 – 41⁰C, frisoane, algi difuze, congestia feței, injecție conjunctivală.

Perioada de stare este caracterizată de o succesiune de faze febrile, cu faze de apirexie.

1. Prima perioadă febrilă durează o săptămână și se caracterizează prin febră în platou 40°C , algi, cefalee, tulburări digestive: anorexie, constipație, dureri abdominale, vărsături, splenomegalie netă, însoțite sau nu de hepatomegalie și de icter.

1. În a 7-a zi, are loc defervescenta bruscă cu criză sudorală și urinară, astenie, 8 zile de apirexie.

1. Recurența febrilă are loc în a 14-a zi și se manifestă prin aceeași simptomatologie ca la debut, durează 3 – 5 zile, este urmată de criza sudorală și de apirexie. În FRP sunt două recurențe, iar în FRC sunt mai multe.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este **esențial clinic**.

Date biologice de orientare: hiperleucocitoză cu neutrofilie, anemie, citoliză hepatică.

Diagnosticul de certitudine constă în evidențierea Borreliei în sânge (în perioada febrilă), în stare proaspătă prin colorație cu tuș de China sau examen microscopic pe fond negru, sau după colorație. Se mai pot face culturi din sânge pe medii speciale.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul diferențial se face cu accesul de malarie, salmoneloza, leptospiroza, hepatita, tifosul exantematic, arboviroza.

PROGNOSTIC

Formele severe cu hepatonefrită gravă au mortalitate mare (40%).

Complicațiile oculare sunt frecvente: iridă, iridociclită, nevrită optică.

Mielita, miocardita, ruptura splinei sunt rare.

Corect tratată, mortalitatea scade de la 40% la 3%.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic: betalactamine, cicliline, fenicoli, macrolide. La debutul tratamentului poate să apară reacția Jarish – Herxheimer. Durata tratamentului este de 5 – 10 zile.

PROFILAXIE

Măsurile de profilaxie constau în: izolarea bolnavilor și tratamentul lor, dezinfecție cu DDT pe haine și pe corp. profilaxia este greu de realizat datorită rezervorului animal.

8.3. LEPTOSPIROZE

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Leptospirozele sunt zoonoze produse de spirochete din genul *Leptospira*.

ETIOLOGIE

Leptospirele sunt bacterii spiralate, helicoidale, mobile.

Genul *Leptospira* are 2 specii: **biflexa** și **interogans** (unica patogenă).

Există 23 de serogrupuri cu peste 130 serotipuri - cele mai frecvente sunt: *L.icterohaemorrhagiae*, *L. griptophosa*, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. ballum*.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia este legată de condiții hidrometrice. Leptospirele trăiesc în apă, la pH alcalin. Leptospiroza este răspândită pe tot globul, cu incidență sezonieră-toamna.

Rezervorul este animal: rozătoare (șobolan), câine, porc. Ele elimină urinar leptospire pe sol, în apă.

Transmiterea.

Omul este un receptor accidental.

Transmiterea directă se face prin mușcătura de șobolan sau contact cu animale.

Transmiterea indirectă este frecventă și se face prin mediul hidric (lacuri, râuri). Penetrarea în organism se face prin **plăgi** și **eroziuni** tegumentare și mucoase, **conjunctive**, **inhalare** de picături sau aerosoli ai lichidelor contaminate.

Risc profesional au crescătorii de animale, muncitorii agricoli în orezării, la canalizare, abatoare, veterinari.

Riscul în vacanțe constă în scăldatul în apă, pescuit, canotaj.

PATOGENIE

După penetrarea cutaneo-mucoasă se produce bacteriemie, cu diseminare în organe, mai ales în meninge: hemoculturi și LCR pozitive.

În a 7-a zi are loc fixarea în viscere, mai ales în ficat și rinichi. Eliminarea urinară are loc în a 12-a zi.

Recăderea febrilă din a 15-a zi este de natură imunologică.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 6 – 14 zile.

Debutul este **brutal** cu:

Sepsis: frisoane, febră, hipotensiune, splenomegalie,

Sindrom algic: mialgii (+++), artralгии, cefalee,

Semne cutaneo-mucoase: sufuziuni conjunctivale bilaterale, vasodilatație cutanată, epistaxis, herpes labial, rash cutanat,

Sindrom meningian: inconstant.

Febra durează 4 – 8 zile, are o ameliorare urmată de o recrudescență, inconstantă, în a 15 – a zi (20% - L. ictero-haemorrhagiae).

Atingerile viscerale apar din a 3 – a zi. Cu cât sunt mai precoce cu atât sunt mai grave.

Afectarea **hepatică** este prezentă în 70% din cazuri și apare în 3 – 7 zile de la debut. Se manifestă prin icter “flamboyant”. Sindromul icteric este mixt și poate fi însoțit, sau nu, de scaune decolorate. Obiectiv se evidențiază hepatomegalie dureroasă. Aminotransferazele sunt moderat crescute.

Afectarea **renală** apare în 50% – 70% din cazuri și se manifestă prin proteinurie, leucociturie și uneori și hematurie microscopică. Poate să apară insuficiență renală acută oligo – anurică, ceea ce obligă la hemodializă. Evoluția este favorabilă, fără sechele.

Manifestările **neurologice** constau în:

sindrom meningian inconstant clinic (50%),

meningită cu lichid clar cu pleiocitoză limfocitară, pestriță, proteinorahie moderată, hipoglicorahie,

encefalită – rară, cu expresie polimorfă: tulburări de conștiență, confuzie, delir, halucinații, convulsii, rar, atingeri periferice.

Manifestările hemoragice din leptospiroză pot fi:

minore: epitaxis, gingivoragii,

viscerale; hemoptizii, hematemeze,

rare: trombopenie inconstantă, hipoprotrombinemie, sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Afectarea **pulmonară** apare în 30% din cazuri. Se manifestă prin: tuse, hemoptizie. Radiologic se observă: opacități floconoase sau infiltrate nesistemizate. Poate să apară sindrom de detresă respiratorie acută cu risc de evoluție spre deces.

Leziunile **cardiace** apar în 5% din cazuri și se manifestă prin miocardită. Pe ECG se observă tulburări de conducere și de repolarizare puțin exprimate clinic. Afectarea cardiacă are prognostic sever.

Manifestările **oculare** se exprimă prin sufuziuni hemoragice conjunctivale, uveită, corioretinită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul biologic: hiperleucocitoză cu neutrofilie, trombopenie, creșterea creatininemiei, leucociturie, hiperbilirubinemie mixtă, citoliză moderată, LCR: predominanță limfocitară și proteinorahie moderată.

Diagnosticul de certitudine cuprinde:

punerea în evidență a leptospirei în sânge, în primele 5 zile, în faza bacteriemică și în LCR, urină (din a 12-a zi). Între ziua a 6-a și a 12-a este **faza mută a laboratorului**. Se fac culturi lente, pe medii speciale. Leptospirele sunt dificil de evidențiat.

serologie: anticorpii apar către a 12-a zi, nivelul lor crește progresiv până în a 50-a zi, apoi scad lent. Reacția de **depistare rapidă** constă în microaglutinare pe lamă cu antigenul TR comun mai multor leptospire. Reacția de **confirmare** – serotipare prin reacția de aglutinare – liză MARTIN – PETIT (RAL) este reacția de referință. Antibioticoterapia întârzie apariția anticorpilor și atenuează reacțiile serologice.

DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Formele icterice cu insuficiență renală acută se diferențiază de: angiocolită, febră bilioasă hemoglobinurică, febră galbenă.

Formele cu febră, mialgii, insuficiență renală acută însoțite sau nu de semne hemoragice, trebuie diferențiate de febra hemoragică cu virusul HANTAAN.

Formele meningiene pure se diferențiază de alte meningite limfocitare acute.

Formele severe trebuie diferențiate de: sindromul de detresă respiratorie acută, șocul cardiogen febril, sindromul abdominal febril pseudochirurgical.

EVOLUTIE

Evoluția este favorabilă, fără sechele, în absența patologiei renale sau hepatice.

Formele grave apar la alcoolici și imunodeprimați, caracterizate prin atingere poliviscerală.

Factori de prognostic sever: tulburări de conștiență, hipoprotrombinemie (TP sub 50%), semene clinice sau/și electrice de miocardită, pneumopatia radiologică, hiperleucocitoza peste $30.000/\text{mm}^3$ și trombopenie sub $50.000/\text{mm}^3$.

Prognosticul depinde de virulența germenului și patologia subiacentă.

TRATAMENT

Antibioticoterapia : penicilină G 150.000 u/Kg/zi în perfuzie. La alergici la betalactamine se utilizează ciclone: doxiciclină, minociclină – 3 mg/Kg/zi într-o perfuzie unică. Durata minimă a tratamentului este de 10 zile și trebuie prelungită în cazul afectărilor oculare.

Tratamentul simptomatic este specific fiecărei complicații: reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzie, imunoglobuline, plasmafereză, hemodializă, asistare ventilatorie.

PROFILAXIE

Profilaxia nespecifică: prevenirea contaminării profesionale prin folosirea de mănuși, ochelari, cizme, costum protector, deratizare, reguli de igienă la scăldat.

Profilaxia specifică: vaccinarea cu vaccinul antileptospira ictero- haemorrhagiae este bine tolerat, eficace (98%). Se fac 3 injecții – 2 injecții de 1 ml la 15 zile interval și o injecție după 3 luni, cu rapel la fiecare 2 ani. Este indicat pentru profilaxia bolilor profesionale.

8.4. TRICHINELOZA

Dr. Doina Ranga, Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Trichineloză este o boală acută determinată de infestarea omului pe cale digestivă cu nematodul *Trichinella spiralis*, ale cărei larve, introduse cu carnea infestată, migrează din intestin și se localizează în mușchi și sistemul nervos producând: diaree, dureri musculare difuze, febră, manifestări alergice și neurologice, miocardită.

ETIOLOGIE

Trichinella spiralis este un vierme **nematod**, cu lungimea de 1,5- 4 mm. A fost identificat la peste 100 de specii animale, printre care: porc, șobolan, urs, mistreț, vulpe, câine, pisică.

Există 3 subspecii de *Trichinella* : *T. spiralis* prezentă mai ales la porc, *T. nativa* prezentă în regiunile arctice și *T. nelsoni* prezentă în Africa.

Ciclul biologic al parazitului la om:

Carnea (cel mai frecvent de porc) infestată cu larve închistate de *Trichinella* ajunge în tubul digestiv al omului. Aici este distrus chistul de către sucul gastric și larvele sunt eliberate.

În 5–7 zile, larvele se transformă în viermi adulți , cei masculini sunt eliminați din intestin, iar femelele vivipare pătrund în mucoasa intestinală, unde depun larve care trec în spațiile limfatice, ajungând în canalul toracic și de aici în sânge.

Apoi se fixează în țesuturi și în special în musculatura scheletului.

După circa 50 zile se înconjoară de un perete chistic și pot rămâne vii ani de zile în această formă. La om, după 6 luni, chistul se calcifică.

EPIDEMIOLOGIE

Trichineloză este răspândită pe tot globul (excepție Australia); fiind frecventă în zonele temperate și reci.

Rezervorul de infecție este reprezentat de :porcine, mistreț, urs, șobolan.

Porcii se infestază de la șobolani sau de la rozătoare pe care le consumă. În România au fost identificate 18 specii animale infestate cu larve de Trichinella.

Calea de transmitere este reprezentată de consumul de carne infestată de porc, mistreț, urs (preparate vânătoarești), mezeluri, carne crudă (pastramă, afumături) – carne ce conține larve vii.

Boala nu se transmite de la om la om.

Carnea animalelor rămâne infestată când este conservată la frigider sau înghețată.

Receptivitatea este generală, boala nu lasă imunitate.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Larvele de Trichinella se fixează în mușchii striati, de preferință: deltoid, bicepsi, intercostali, maseteri, diafragm, gastrocnemieni, musculatura externă a ochiului, mușchii limbii. În cazul infestărilor masive pot exista 1500 larve / mm³.

În SNC, miocard și globul ocular, larvele sunt distruse și dispar. Fibrele musculare cu larve se edemătiză, dispar striatiile și apare degenerescență bazofilă. Deasemenea apare inflamație interstițială cu edem și infiltrat cu polimorfonucleare și eozinofile.

Manifestările alergice apar la 2-3 săptămâni de la infestare și pot fi: infiltrat Löffler, miocardită eozinofilică, creșterea imunoglobulinelor de tip Ig E.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice apar la ingestia unor cantități mari de larve și depind de reactivitatea alergică a organismului.

Când infestarea este mare apar tulburări digestive: greață, vărsături, diaree.

Incubația este în medie 9 – 14 zile cu limite cuprinse între 2 – 28 zile).

Boala evoluează în trei stadii:

1. Stadiul intestinal caracterizat de dureri abdominale, anorexie, grețuri, diaree.

2. Stadiul de invazie musculară este determinat de migrarea larvelor în mușchi și este caracterizat de manifestări musculare, alergice, tulburări neuropsihice, respiratorii și cardiovascular.

Manifestările musculare întâlnite de obicei sunt: dureri musculare, tumefierea mușchilor, senzație de tensiune dureroasă, dificultate în mers, masticăție, deglutiție, respirație.

Manifestările alergice în trichineloză sunt: erupții urticariene pruriginoase, edeme periorbitare și ale feței, febră 38 – 40⁰ care persistă multe zile.

Tulburările neuropsihice sunt determinate de invazia creierului cu larve: cefalee, apatie, amețeli, meningism, confuzii, comă.

Manifestările respiratorii care pot apare în trichineloză sunt: tuse, spută hemoptoică.

Manifestările cardio-vasculare sunt determinate de miocardita care apare în trichineloză și acestea sunt: zgomote cardiace asurzite, tahicardie, ritm de galop, sufluri, modificări EKG.

3. Stadiul de convalescență coincide cu faza de închistare a larvelor și se caracterizează prin retrocedarea treptată a manifestărilor clinice.

FORMELE CLINICE în trichineloză pot fi : **ușoare**, în care simptomele sunt mult atenuate, atipice, în care lipsesc manifestările sugestive, mai ales cele musculare și alergice, **comune**, în care sunt prezente majoritatea semnelor clinice descrise, **severe**, în care predomină semnele de toxemie și cele neuropsihice. În trichineloză sunt foarte frecvente formele subclinice, **asimptomatice**.

COMPLICATII

Complicațiile care pot apare în trichineloză sunt:

- tulburări neurologice de **localizare cerebrală** (leziuni de focar) care se datorează reacției inflamatorii față de larvele de trichină ajunse în creier și prin reacții alergice (**capilarită alergică**). Clinic se manifestă prin paralizii de nervi cranieni, psihoze, tablou de meningită.

- **miocardita** trichinozică care se manifestă prin tahicardie, ritm de galop, zgomote cardiace asurzite, sufluri, modificări EKG. Miocardita trebuie monitorizată și în convalescență.

- manifestări reziduale care se mențin mai mult de 6 luni: dureri musculare, cefalee, dureri articulare, fenomene alergice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe date:

- **epidemiologice** (consum de carne infestată);

- **clinice** (cele descrise);

- **de laborator**: hemoleucogramă, nivelurile LDH, CPK, reacții serologice, biopsie musculară.

Hemoleucograma evidențiază **leucocitoză și eozinofilie (10 – 75%)**, anemie.

Lactic-dehidrogenaza (**LDH**) și creatin-kinaza (**CPK**), cresc deoarece sunt enzime eliberate prin distrugerile musculare.

Testul **intradermic** cu antigen de Trichinella este rareori folosit și evidențiază starea de sensibilizare a gazdei la proteinele larvare.

Reacțiile serologice utilizate în diagnosticul trichinelozei, pozitive la 3 – 5 săptămâni de la infestare, sunt:

- reacția de precipitare larvară, este specifică, rapidă și indică diagnosticul;

- RFC;

- test de aglutinare pe lamă;

- imunofluorescența și testul ELISA – sensibile și specifice.

Cea mai sigură metodă de diagnostic este **biopsia** musculară care evidențiază microscopic larvele din mușchi. Se efectuează după 3 – 4 săptămâni de boală, din deltoid, biceps sau gastrocnemian.

În situații epidemiologice deosebite se poate recurge la evidențierea parazitului în scaun, sânge, lichid cefalorahidian (LCR) sau mușchi. În scaun, parazitul adult apare la 2 – 3 zile de la consumul cărnii, este maximă la 7 – 8 zile și poate rămâne până la 3 săptămâni. Pentru evidențierea

larvelor este necesar un examen special. Un examen coproparazitologic simplu repetat negativ nu infirmă diagnosticul.

În sânge, LCR, exudate pleurale, peritoneu larvele sunt evidențiate prin metoda de concentrare Stabli (rezultatul negativ nu infirmă diagnosticul).

În mușchi pot exista larve libere la maximum 10 – 15 zile de la infestare. Închistarea începe la minimum 5 săptămâni, larvele apar spiralate înconjurate de o capsulă hialină cu reacție celulară inflamatorie în jur.

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL

Se face cu gripa, meningita acută, septicemia, febră tifoidă, dermatomiozita, polimiozita, poliomielite, polinevrita etc.

PROGNOSTIC

Evoluția este de obicei favorabilă, cu retrocedarea simptomatologiei.

Prognostic nefavorabil au formele severe, cu manifestări neurologice, sau persoanele cu deficiențe organice anterioare.

TRATAMENT

Tratamentul depinde de forma clinică a bolii și cuprinde:

1. Tratament igienico-dietetic - repaus la pat obligatoriu, dieta bogată în calorii, glucide, vitamine;

2. Tratament de eliminare a larvelor ingerate, imediat după prânzul presupus infestant și în următoarele 10 – 14 zile: purgative (MgSO₄), vermifuge, Tiabendazol (Mintezol) în trichineloza instalată în doze de 50 mg/Kgcorp/zi, în 2 prize la adulți și 25 mg/Kg corp/zi la copii, 5 zile, Flubendazol, Albendazol – 400 mg/zi, Mebendazol (Vermox) – 200 mg/zi, timp de 5 zile la adulți și 100 mg/zi, 5 zile la copii peste 2 ani, Dietilcarbamazina (Loxuran) – 6 mg/Kg corp/zi în serii de 10 zile timp de 2 – 3 luni, la adulți și 2 mg/Kgcorp/zi, 7 –10 zile, la copii. Dietilcarbamazina favorizează pătrunderea leucocitelor în chisturi și determină dezagregarea larvelor; corticoterapia scade eficacitatea leucocitelor, de aceea Loxuran-ul se administrează după depășirea fazei toxice a bolii. Toate antihelminticele sunt contraindicate la gravide.

3. Tratament patogenic: glucocorticosteroizi (Prednison – 1 mg/Kg corp/zi) care are acțiune favorabilă asupra fenomenelor alergice; este indicat în formele severe, cu edeme mari și febră.

În meningoencefalita trichinelotică se asociază antihelminticele și corticoterapia cu medicația depletivă (Manitol 20%, Furosemid).

În tromboflebitele care complică trichineloza se administrează anticoagulante.

Tratamentul miocarditei se face cu coronarodilatatoare și depletive – digitala fiind inefficientă.

Tratamentul cu calciu are efecte antialergice adjuvante, dar favorizează calcifierea chisturilor.

PROFILAXIE

Profilaxia se realizează prin măsuri sanitar-veterinare: controlul trichinoscopic al cărnii (obligatoriu), prevenirea infestării porcilor prin deratizare, distrugerea larvelor prin refrigerare rapidă, la 35⁰ și congelare timp de 3 luni la minim –18⁰, iradierea cărnii cu raze gamma de ⁶⁰Co.

De asemenea, este necesară educarea populației pentru evitarea consumului de carne crudă (afumată) necontrolată și prelucrarea termică a cărnii prin fierbere.

8.5 BOLI DE INOCULARE

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

Tegumentul indemn constituie o barieră importantă pentru majoritatea agenților infecțioși. Flora normală: **Propionibacterium acnes**, **Corinebacteriile** exercită un efect protector care este întărit de pH-ul scăzut, producția de acizi grași saturați și descuamația cutanată.

8.5.1. PASTEURELOZA UMANĂ

ETIOLOGIE

Este produsă de **Pasteurella multocida** care este un bacil gramnegativ mic.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul principal este animal: pisică, câine, alte mamifere, păsări, dar și mediul exterior.

Contaminarea umană se face prin **mușcătură** sau **zgârietură animală** sau prin **înțepătură vegetală**.

TABLOU CLINIC

Incubația este scurtă, de 3 – 6 ore, rar mai mult, dar întotdeauna sub 24 de ore.

Simptomatologia este dominată de durere. **Plaga**, cel mai frecvent la mână, devine foarte dureroasă, edemațiată, roșie, cu scurgere de serozitate și puroi. Poate apărea limfangită, adenopatie loco-regională, artrită de vecinătate, flegmon, bacteriemie cu localizare viscerală secundară.

Inocularea oculară antrenează conjunctivita cu adenopatie (pretragus).

Complicațiile tardive apar în absența tratamentului.

Forma subacută apare după o remisiune cu durată variabilă: manifestări articulare și tulburări trofice care formează **sindromul algo-neuro-distrofic** al membrului atins, eritem nodos.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se pune pe următoarele date:

Circumstanțele apariției

Percocitatea și importanța durerii, disproporționată în raport cu plaga

Izolarea germenului din puroi și culturi.

TRATAMENT

Tratamentul de **primă intenție** în forma acută: Doxiciclină 200 mg/zi **10 zile**, Amoxicilină 50 mg/Kg/zi **la copii sub 8 ani**, macrolide 50 mg/Kg/zi, fluorochinolone (după vârsta de 15 ani).

Tratamentul chirurgical este indicat în flegmon, celulită.

În **formele septicemice** se administrează: Amoxicilină 100mg/Kg/zi sau Doxiciclină 200 – 300mg/zi **10 – 15 zile**.

Antibioticele nu mai sunt utile în stadiul algo-neuro-distrofic.

PROFILAXIE

Tratamentul profilactic se face cu Doxiciclină 200 mg/zi sau Amoxicilină 50 mg/Kg/zi timp de 5 – 10 zile.

8.5.2. RUJETUL PORCULUI

ETIOLOGIE

Agentul etiologic este **Erysipelothrix rhusiopathiae** care este un bacil grampozitiv aerob, facultativ anaerob.

EPIDEMIOLOGIE

Contaminarea se face prin contact cu porci, rănire cu os de porc, oaie, pește sau cu crustacee.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 12 – 48 ore.

Simptomatologia: la nivelul plăgii apare o zonă eritematoasă, liliachie, edemețiată, limitată, cu senzația de arsură. Apare și o febriculă. Rar poate apare artrită de vecinătate, bacterimie cu endocardită (excepțional la imunodeprimați).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este sugerat de contextul profesional: măcelari, pescari, bucătari. Diagnosticul biologic este dificil.

TRATAMENT

Tratamentul se face cu Penicilină G sau V sau Amoxicilină.

8.5.3. TULAREMIA

ETIOLOGIE

Tularemia este produsă de **Francisella tularensis**.

EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul este reprezentat de iepuri în 95% dintre cazuri și de alte rozătoare.

Contaminarea se face prin manipularea animalelor.

TABLOU CLINIC

Incubația este de 1- 4 zile (în medie 4 zile).

Simptomatologia cuprinde asocierea unei ulcerații cutanate cu o adenopatie inflamatorie satelită, care poate supura luni de zile.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul bacteriologic este dificil, iar serologia este tardivă.

TRATAMENT

Tratamentul antibiotic se face cu Doxiciclină sau Tiamfenicol + aminoglicozid.

Tratamentul chirurgical constă în drenajul adenopatiei (excepțional).

8.5.4. BOALA GHEARELOR DE PISICĂ (LIMFORETICULOZA BENIGNĂ DE INOCULARE)

ETIOLOGIE

Este produsă de **Bartonella henslae** și mai rar de **Afipia felis**.

EPIDEMIOLOGIE

Contaminarea se produce prin mușcătură sau zgârietură de pisică (frecvent) sau înțepătură vegetală (rar).

TABLOU CLINIC

Incubația este de 7 – 60 de zile.

Simptomatologia: una sau mai multe adenopatii în teritoriul de drenaj, voluminoase, ferme, indolore sau dureroase, uneori fixate la piele, pe cale de fistulizare însoțite sau nu de semne generale.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este histologic după biopsia adenopatiei și colorație WHARTING – STARRY, izolarea germenului și serologia fiind greu de interpretat.

PROGNOSTIC

Evoluția este spre vindecare spontană în mai multe luni, uneori cu fistulizare. Poate apărea eritem nodos. Excepțional apar forme sistemice.

TRATAMENT

Tratamentul **de primă intenție:** ciclone, fluorochinolone, Rifampicină, cu durată minimă de o lună. Este inconstant eficace.

Tratamentul **de a doua intenție:** aminoglicozide.

8.5.5. ALTE MALADII DE INOCULARE

Antraxul (cârbunele) este produs de **Bacillus anthracis** și este transmis prin manipularea pielii, lânii sau pudrei de oase contaminate.

Sodoku este produs de **Spirillum minus** și bacteriemiile cu **Haverhillia multiformis**. Este transmis prin mușcătura de șobolan.

Tratamentul se face cu Penicilina G.

10. INFECȚII INTRASPITALICEȘTI

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile intraspitalicești sau nosocomiale survin la bolnavi în cursul spitalizării. Ele sunt de obicei severe deoarece sunt implicați germeni de spital multirezistenți la antibiotice și afectează persoane tarate, cu diverse deficiențe de organ sau imunodeprimați.

Incidența este în general de 3 – 15 % din totalul bolnavilor internați, dar este mai mare în anumite servicii: nou născuți, pediatrie, geriatrie, boli cronice, arși, urologie, terapie intensivă, oncologie.

ETIOLOGIE

Agenții patogeni provin din surse intraspitalicești (80 – 90% din cazuri):

1. Streptococul Beta – hemolitic de grup A – este implicat în apariția sporadică sau epidemică de: angine, rinosinuzite, scarlatina (în spitalele de copii).

2. Streptococii din grupul B sunt izolați în infecții sistemice grave, la nou născuți, în maternități.

3. Stafilococii “de spital” sunt rezistenți la antibiotice și determină: pneumonii, infecții ale plăgilor, arsurilor, infecții urinare, septicemii.

4. Bacilii gram negativi (piocianic, Klebsiella, enterobacilii, proteus) sunt rezistenți la antibiotice și produc: infecții ale plăgilor și arsurilor, infecții urinare, septicemii, enterocolite grave la nou născuți.

5. Virusurile care determină infecții nosocomiale sunt: herpes simplex, varicelo – zosterian, rujeolic, enterovirusuri, hepatitice, sincițial respirator, citomegalovirus, adenovirusuri, gripale, paragripale, rinovirusuri, rotavirusuri.

6. Fungi – în special *Candida albicans* produce micoze superficiale sau sistemice (rar) la imunodeprimați.

7. Protozoare – *pneumocystis carinii* – produce infecție nosocomială pulmonară severă la: copii, receptorii de transplanturi, cei cu infecție HIV.

8. Legionella pneumophila determină pneumonii la vârstnici.

PATOGENIE

Infecțiile nosocomiale sunt favorizate de mai mulți factori:

- aglomerarea bolnavilor și paturilor în saloane mari;
- nerespectarea măsurilor de igienă și dezinfecție;
- durata prelungită a spitalizării;
- abuzul de antibiotice;
- numărul crescut de bolnavi imunodeprimați (prematuri, vârstnici, bolnavi cronici, tratamente imunosupresive, infectați cu HIV);
- introducerea unor metode invazive de investigație (cateterisme, puncții).

În patogenia infecțiilor nosocomiale sunt implicați doi factori: gazda și agentul patogen.

Gazda este, de obicei, un pacient care are unul sau mai multe deficite ale mecanismelor de apărare contra infecțiilor.

Mecanismele de apărare nonimunologice sunt: integritatea tegumentelor și mucoaselor, clearance-ul mucociliar, reflexul de tuse, morfologia normală a diverselor aparate.

Mecanismele imunologice de apărare includ: răspunsul inflamator ale celulelor fagocitare (neutrofile, monocite, macrofage tisulare, celule reticuloendoteliale), sistemul complement, producția de anticorpi specifici, activarea limfocitelor T, producția de citokine.

Natura infecției depinde de natura defectului de apărare al gazdei.

1. Alterarea barierei mucocutanate prin traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, cateterism, implant (vezi și **INFECȚIILE PLĂGILOR**).

2. Boli cronice anterioare: malnutriție (rujeolă, TBC, herpes simplex, boli diareice, pneumonie cu bacili gram negativi), fibroză chistică (pneumonii cu *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, piocianic, *Pseudomonas*), diabet zaharat (infecții urinare, sinuzite, candidoză orofaringiană sau genitală), sindrom nefrotic (peritonită cu pneumococ, *E. coli*), insuficiență renală (septicemie sau infecții ale țesuturilor moi cu *S. aureus*, bacili gram negativi, fungi), ciroză (peritonită cu pneumococ sau *E. coli*), transfuzii repetate (infecții cu virusurile hepatitice B și C, virusul Epstein-Barr, parvovirusuri, HIV), antibioticoterapie prelungită (septicemie cu *Candida*, enterococ, bacterii gram pozitive și gram negative multirezistente), leziuni cronice ale măduvei spinării (pneumonii, pielonefrită, escare, abces, osteomielită cu bacterii gram negative sau gram pozitive).

3. Implanturi: cardiace (endocardita cu *S. epidermidis*, streptococi, *S. aureus*, *Candida*), pace maker (infecții locale ale țesutului subcutanat cu *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Candida*).

4. Shunturi: fistulă neurocutanată (meningită cu *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*), fistulă neuroenterică (meningite cu bacterii gram negative), fractura sinusurilor faciale (meningite cu pneumococ).

5. Granulocitopenie (cauzată de anemia plastică, agenți mielosupresivi, transplant de măduvă osoasă) favorizează septicemii, pneumonii cu *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, streptococi α hemolitici, *Candida*, *Aspergillus*.

6. Disfuncțiile fagocitare din bolile granulomatoase cronice, favorizează septicemii, pneumonii, abcese ale țesuturilor moi și ale organelor solide cu: *S. aureus*, streptococi, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus* și entrită cu *Salmonella*.

7. Deficit imun celular (congenital, SIDA, transplant, tratament imunosupresiv, corticoid, limfom Hodgkin) predispune la septicemii și meningite cu *Listeria monocytogenes*, micobacterii atipice, *Nocardia*, *Cryptococcus neoformans*, pneumonii cu bacilul Koch, *Legionella*, *Histoplasma capsulatum* etc., infecții virale cronice (vezi și ETIOLOGIE), infecții cu protozoare (pneumonie cu *P. carinii*, miocardită cu *Toxoplasma gondii*, toxoplasmoză cerebrală).

8. Deficite umorale congenitale favorizează septicemii, meningite cu pneumococ, *H. influenzae*, meningococ, gonococ, encefalite și miozite cu enterovirusuri, enterite cu rotavirusuri.

9. Disfuncții splenice (deficit combinat reticuloendotelial și de imunoglobuline) favorizează septicemiile și meningitele cu pneumococ, meningococ și *H. influenzae*.

TABLOU CLINIC

1. Infecția shunturilor neuroenterice se manifestă prin febră, dureri abdominale, peritonită, cefalee, sindrom meningean.

2. Cateterizările vasculare sunt utilizate pentru aport nutritiv, chemoterapie pentru neoplasme, monitorizarea presiunii venoase centrale etc. Infectarea cateterului se manifestă prin eritem local, durere, secreții purulente, uneori bolnavul prezintă febră fără semne sugestive locale.

3. Cateterizările uretrale utilizate în secțiile de terapie intensivă favorizează infecția cu germeni gram negativi care se manifestă prin: febră, dureri suprapubiene, piurie.

4. Intubația orotraheală pentru ventilație mecanică favorizează pneumoniile cu germeni gram negativi, sinuzitele purulente și septicemia.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se susține pe **date epidemiologice, anamnestice, clinice** și de laborator.

Diagnosticul de laborator este esențial pentru evidențierea agentului etiologic cu certitudine și se face prin metode bacteriologice, virusologice, teste serologice etc., adecvate situației clinice a bolnavului.

PROGNOSTIC

Prognosticul infecțiilor nosocomiale este sever, riscul de deces fiind foarte ridicat datorită virulenței agenților patogeni implicați și a deficitelor de apărare ale bolnavilor.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic este obligatoriu și trebuie să fie susținut pe baza testelor de sensibilitate ale agenților implicați față de antibiotice, antivirale etc.

Tratamentul trebuie să fie complex, de susținere a funcțiilor vitale, simptomatic, patogenic adecvat situației clinice a bolnavului.

PROFILAXIE

a). Măsuri față de sursele de infecție:

- adaptate specificului instituției spitalicești;
- control clinic și de laborator al personalului (periodic);
- tratamentul purtătorilor de germeni;
- mască, mănuși, sterilizarea instrumentarului.

b). Măsuri față de căile de transmitere:

- tehnică aseptică;
- dezinfecție curentă și terminală;
- sterilizarea instrumentarului medical;
- controlul circuitelor septice și aseptice.

c). Măsuri față de persoanele cu risc crescut la infecții:

- izolare;
- creșterea rezistenței generale;
- chimioprofilaxie;
- imunizare specifică.

11. INFECȚII ALE PLĂGILOR

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Infecțiile plăgilor survin ca suprainfecții la nivelul plăgilor traumatice, chirurgicale, arsurilor. Ele au spectru etiologic foarte larg.

ETIOLOGIE

I. **Plăgile traumatice** se produc prin accidente de circulație, război. Sunt reprezentate de: fracturi deschise, rupturi de organe cavitare. Agenții etiologici implicați sunt germeni de pe tegumente sau din mediu (praf, pământ). Ele sunt, de obicei, intens infectate polimicrobian.

II. **Arsurile** se infectează în primele zile cu stafilococi (*S. aureus*, *S. epidermidis*) și streptococi, apoi enterobacterii și piocianic, mai târziu, cu fungi.

III. **Plăgile prin mușcătura de animal** care se inoculează pe lângă flora locală cutanată cu agenți patogeni transmiși de animal: virusul rabic (vezi și **RABIA**), spori de bacil tetanic (vezi și **TETANOSUL**). Majoritatea infecțiilor datorate plăgilor mușcate sunt polimicrobiene, cu germeni aerobi și anaerobi: **pasteurella multocida** (mușcături de câini și pisici), streptococi, **S. aureus**, specii de **Bacteroides** (mușcături de maimuțe, om).

IV. **Plăgile chirurgicale** se suprainfectează cu germeni de spital. Infecțiile care apar după intervenții chirurgicale pe tractul digestiv sunt determinate, de obicei, de germeni gram negativi: piocianic, enterobacterii (*E. coli*), dar și de stafilococi și fungi (*Candida*). În cazul altor intervenții chirurgicale etiologia este dominată de stafilococi și streptococi, bacteriile gram negative fiind implicate în cazul abceselor și a septicemiilor.

PATOGENIE

În condiții normale de apărare generală a organismului, infecțiile plăgilor apar dacă intervin:

- contaminarea masivă cu germeni (peste 100.000 germeni/g de țesut);
- asociere de germeni aerobi și anaerobi;
- prezența în plagă de corpi străini (deviază fagocitoza de la microorganisme);
- prezența unei specii microbiene deosebit de patogene.

1. **Plăgile traumatice** se suprainfectează datorită lezării primei linii de protecție antibacteriană, reprezentată de tegumente și mucoase.

În afara barierei fizice, pielea este acoperită de acizi grași cu acțiune bacteriostatică și bactericidă, produși de glandele sebacee.

Secrețiile mucoaselor conțin enzime: peroxidaze, lizozim, imunoglobuline A secretorii și zone cu aciditate crescută cu rol de inhibare a dezvoltării bacteriene (stomac, urină, vagin).

De asemenea, suprafețele mucoaselor precum și a tegumentelor conțin floră bacteriană saprofită care previne colonizarea cu microorganisme patogene. Flora bacteriană saprofită antagonizează germenii patogeni prin producerea de bacteriocidine (enzime antibacteriene), modificarea potențialului redox și competiționarea factorilor nutritivi. La nivelul mucoaselor există un mecanism local adițional: clearance-ul mucociliar, reflexul de tuse și celule fagocitare tisulare.

Interferarea sau distrugerea acestor mecanisme locale predispune la infecții.

2. Arsurile. Condițiile locale determinate de arsuri favorizează multiplicarea bacteriană, dat fiind devitalizarea locală și trombozele vasculare, care nu permit aportul factorilor de apărare. Deasemenea, în cazul arsurilor grave există un răspuns imun deficitar datorat disfuncțiilor neutrofilelor, răspunsului scăzut în anticorpi (hipogamaglobulinemie). Poarta de intrare este reprezentată de arsurile tegumentare, leziunile tractului respirator, leziunile tractului urinar prin cateterizări și, probabil, leziuni ale tractului gastrointestinal. Infecțiile arsurilor se complică cu septicemii.

3. Plăgi prin mușcături de animale. Plăgile mușcate se caracterizează prin inocularea de germeni patogeni care se multiplică datorită condițiilor de anaerobioză secundare leziunilor: hematom, țesuturi devitalizate, edem.

4. Plăgile chirurgicale. Numărul de germeni prezenți în plaga chirurgicală determină riscul de suprainfecție. Aceasta duce la clasificarea plăgilor chirurgicale în funcție de gradul de contaminare bacteriană și a riscului care derivă din aceasta:

Răni curate (clean wounds) sunt plăgile chirurgicale care nu sunt însoțite de semne inflamatorii la nivelul tractului respirator, digestiv sau genito-urinar și care nu implică orofaringele. Inciziile chirurgicale indicate în traumatismele nepenetrante sunt incluse în această categorie.

Răni curate potențial contaminate sunt plăgile chirurgicale din cadrul intervențiilor pe tractul respirator, digestiv sau genito-urinar necontaminate preoperator (nu există semne de infecție și nici încălcarea regulilor de asepsie): colecistectomie, apencicectomie, intervenții genitale transvaginale, amigdalectomie.

Răni contaminate – sunt de obicei rănilor deschise, accidentale, sau în caz de încălcare gravă a măsurilor de asepsie, sau există un proces inflamator acut.

TABLOU CLINIC

Plăgile suprainfectate, indiferent de tipul lor, prezintă semne inflamatorii acute: durere, edem, roșeață, scurgere de secreții purulente sau piosanghinolente, care uneori au aspecte macroscopice sugestive (infecții cu piocianic, anaerobi etc.).

Plăgile mușcate suprainfectate prezintă secreții purulente, celulită, limfangită și adenită regională.

COMPLICATII

Complicația cea mai gravă este septicemia, șocul toxico-septic, caz în care riscul de deces este ridicat. Semnele de septicemie în cazul arsurilor sunt hiper sau hipotermie, tahipnee, trombocitopenie, oligurie, hipertensiune sau hipotensiune, anxietate, tulburări ale conștienței.

Alte complicații sunt: osteomielită, artrită septică, abces, tenosinovită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se pune pe: **date anamnestice, semne clinice și date de laborator.**

Diagnosticul microbiologic are ca scop precizarea etiologiei. Se face frotiu și cultură din secrețiile plăgii sau din fragmentul tisular (țesuturi excizate în cursul intervențiilor chirurgicale). De asemenea se pot face hemoculturi, uroculturi.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în general rezervat și este deosebit de sever în cazul infecțiilor polimicrobiene sau cu germeni rezistenți la antibiotice.

TRATAMENT

1. Tratament profilactic:

- prevenirea suprainfecțiilor plăgilor chirurgicale prin respectarea aseptiei și antisepsiei;
- tratament profilactic preoperator cu antibiotice în funcție de clasificarea plăgilor chirurgicale:
- plăgile curate nu necesită tratament profilactic (excepție intervențiile pentru diverse implanturi sau la imunodeprimați),

- plăgile potențial contaminate ca și cele contaminate vor fi tratate pre și post operator cu: cefalosporine de generația a doua – **Cefazolin**, 12,5 mg/Kg corp i.v. cu 30 – 60 minute înainte, și repetat la 6 ore, 2 zile (chirurgie la nivelul capului, gâtului, cavității orale, cardiovasculare, tract biliar) sau cu **Oxacilină** 50mg/Kg corp la 4 – 6 ore sau **Vancomicină** 20mg/Kgcorp la 6 ore (în intervențiile pe cord, neurochirurgicale) sau **Eritromicină** 15 – 50mg/Kgcorp + **Neomicină** 25mg/Kgcorp pe cale orală în intervențiile pe colon, sau **Cefoxitin** 40mg/Kgcorp i.v. la 6 ore + **Gentamicină** 2mg/Kgcorp la 8 ore i.v. (în intervențiile pe tractul digestiv și în traumatismele abdominale penetrante) sau **Cefoxitin** 40mg/Kgcorp i.v. la 6 ore + **Metronidazol** 15 – 50mg/Kg/zi în apendicectomii cu perforație apendiculară, **Augumentin** sau **Penicilina V** 50.000 unități/Kgcorp/zi (în plăgile mușcate de om și câine).

- Arsurile: antibioticele utilizate vor fi alese pe baza antibiogramei. Ele se vor administra înainte și după efectuarea pansamentelor sau a transplanturilor de piele.

- îngrijirea plăgilor chirurgicale – dezinfectia, pansamente sterile.

- prevenirea suprainfecției plăgilor traumatice prin: tratament local cu antiseptice, toaleta plăgii, îndepărtarea țesuturilor devitalizate, sutura plăgilor, profilaxia cu antibiotice.

- prevenirea suprainfecțiilor în plăgile produse prin mușcătura de animale prin toaleta plăgii cu apă și săpun, bromocet, apă oxigenată, soluții iodate, antibiotice, prevenirea tetanosului și infecției cu pasteurella, imunizare activă sau/si pasivă antitetanica, antirabică.

2.Tratamentul curativ al suprainfecțiilor plăgilor:

- local: - toaleta (spălare, drenaj, pansament);

- antiseptice

- antibiotice.

- general - cu antibiotice (monoterapie sau asociere) în funcție de antibiogramă sau de etiologia presupusă a infecției.

12. INFECȚII LA GAZDE IMUNOCOMPROMISE

12.1. INFECȚII LA GRANULOPENICI (NEUTROPENICI)

Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

DEFINIȚIE

Granulopenia (neutropenia) este definită de scăderea polinuclearelor **sub 500/mm³**. Este indusă cel mai frecvent de **chimioterapia citostatică**.

Bolnavul granulopenic este expus la infecții frecvente și grave.

Riscul infecțios este legat de profunzimea și durata granulopeniei ca și de patologia asociată.

Originea granulopeniei

Granulopenia accidentală: invazie medulară (blastoză, metastaze neoplazice), tuberculoasă, imunologică, toxică, idiopatică.

Granulopenia provocată: chimioterapie citostatică, cateter endovenos – poartă de intrare.

Infecții

Frecvent unicul semn al infecției este **febra**. Semnele inflamatorii sunt atenuate.

ETIOLOGIE

Agenții responsabili de infecții la granulopenici sunt germenii care colonizează tubul digestiv, cavitățile naturale și pielea.

Cocii grampozitivi au devenit **majoritari** în toate serviciile de hematologie sau de oncologie, prin creșterea frecvenței septicemiilor cu stafilococ coagulazonegativ și apariția infecțiilor cu streptococ alfa-hemolitic, mai ales la pacienții tratați profilactic cu chinolone sau curativ cu Ceftazidimă. Infecțiile cu stafilococ coagulazonegativ au o mortalitate redusă, în raport cu bacilii gramnegativi.

Bacilii gramnegativi sunt mai puțin frecvenți. **Escherichia coli** este frecvent izolat alături de **Klebsiella pneumoniae**. Infecțiile cu **Pseudomonas aeruginosa** sunt mai rare, dar au un prognostic rezervat, atingând o mortalitate de 50%. Se semnalează o creștere a infecțiilor cu Enterobacter, Serratia și Citrobacter, specii rapid rezistente.

Anaerobii produc relativ puține infecții primare la neutropenici, dar pot contribui la infecții mixte: **gingivita necrozantă** sau celulita perianală.

Fungii constituie o problemă importantă, în special la pacienții cu neutropenie prelungită. Cele mai frecvente micoze sunt candidozele secundare colonizării orale sau digestive, și aspergilozele. Folosirea antifungicelor a condus la apariția infecțiilor cu **Candida (Torulopsis) glabrata** și **Candida tropicalis**, după profilaxie cu ketoconazol, și **Candida krusei**, după profilaxie cu fluconazol.

Herpesvirusurile: Herpes simplex (VHS), varicelozosterian (VVZ) și citomegalic (CMV) provoacă infecții la pacienții cu imunodepresie secundară cancerului sau tratamentului acestuia, prin reactivarea virusului, aflat în **stare latentă** în organism după primoinfecție. VHS produce frecvent, într-un stadiu precoce, forme cutaneomucoase extensive.

Studiul etiologic al febrei relevă: 20% bacteriemii, 20% infecții localizate, 20% infecții clinice, 20% cauze neinfecțioase și 20% cauze nedeterminate.

Frecvența relativă a cocilor GP, mai ales stafilococul coagulazonegativ (SCN) și streptococul a depășit frecvența BGN (**Tabel 12.1**).

Tabel 12.1 Germenii responsabili de infecții la neutropenici în funcție de poarta de intrare			
Poarta de intrare	Leziuni favorizante	Germenii	Frecvență
Colon	Mucita postchimioterapică Infecție cu CMV	Bacili gramnegativi Candida Enterococ	Foarte frecvent Frecvent Rar
Sfera ORL	Mucita Infecție cu VHS Candidoza orofaringiană	Streptococ SCN Candida VHS	Foarte frecvent Frecvent Frecvent Frecvent
Căi respiratorii joase	Cancer pulmonar Iradieră pulmonară Corticoterapie	Aspergillus Streptococ Candida Bacili gramnegativi Legionella Micobacterii	Foarte frecvent Frecvent Frecvent Rar Rar Rar
Piele	Cateter central	SCN Stafilococ auriu Herpes simplex Corinebacterii	Foarte frecvent Frecvent Rar Rar

Infecțiile nosocomiale sunt frecvente.

Evoluția infecțiilor înregistrează o tendință **invazivă**, iar **prognosticul** este **rezervat**. Bacteriemia cu streptococ este acompaniată de detresă respiratorie gravisimă. Mortalitatea infecțioasă a aplaziilor este ridicată, în pofida progreselor terapeutice.

Chimioterapia citostatică atacă mecanismele de apărare ale gazdei și mucoasele digestive, provocând apatiția **mucitelor**. Mucitele sunt consecințe și ale atacului viral (VHS, CMV) sau fungic (Candida), favorizând pasajul bacteriilor din intestin în torentul sanguin.

Cateterul endovenos necesar chimioterapiei este poarta de intrare de elecție pentru SCN. Micozele invazive sunt o cauză majoră de mortalitate prin infecție.

TRATAMENT

Pacientul neutropenic febril se tratează cu antibiotice **bactericide cu spectru larg**, dar **NU ÎNAINTE** de efectuarea examenelor microbiologice, pentru elucidarea etiologiei: hemocultură, urocultură, examen de urină, culturi de la nivelul cateterului etc.

Grefa infecției secundare necesită adăugarea sau schimbarea tratamentului antibiotic inițial.

Datele microbiologice sunt esențiale, dar nu trebuie modificată o antibioticoterapie “empirică”, care a condus la apirexie, chiar dacă este inactivă in vitro pe germele izolat ulterior.

Se continuă tratamentul antibiotic, dacă pacientul are o neutropenie prelungită (peste o săptămână) și dacă febra persistă. Tratamentul antibiotic poate fi întrerupt când numărul de neutrofile depășește $500/\text{mm}^3$ și este afebril de cel puțin 48 ore.

Agenții patogeni etiologici ai febrei pot fi virusuri sau fungi. Acest fapt trebuie avut în vedere în caz de eșec (persistența febrei sau semne de localizare sau agravare clinică) al unui tratament antibacterian cu spectru larg, mai ales dacă numărul de neutrofile revine către normal.

Măsurile preventive.

Tratamentul de primă intenție. După efectuarea examenelor în vederea precizării etiologiei, trebuie început un tratament antiinfecțios pe criterii prezumtive. Acest tratament trebuie să “acopere” un **spectru larg**, să fie **bactericid**, pentru a obține o activitate intensă și rapidă asupra majorității agenților infecțioși.

Aspectul clinic orientează uneori asupra etiologiei, astfel:

Gingivita necrozantă, celulita perianală, apendicita sau tiflita evocă participarea **anaerobilor**, impunând o terapie corespunzătoare.

Durerea retrosternală cu disfagie evocă o infecție candidozică sau herpetică.

Pneumopatia nesistematizată sugerează, în afară de bacili gramnegativi și stafilococ, etiologia fungică (*Candida* sau *Aspergillus*), necesitând tratament cu Amfotericină B.

Pneumonia interstițială evocă infecția cu CMV sau pneumocistoza necesitând tratament cu Ganciclovir, respectiv, Cotrimoxazol.

Leziunile cutanate necrozante sunt generate de enterobacterii sau de *Pseudomonas*.

În caz de **febră izolată** (absența unui punct de apel) tratamentul antibacterian trebuie să vizeze **bacili gramnegativi**, în particular *Pseudomonas* (din cauza gravității acestor infecții) și eventual **cocii grampozitivi**: stafilococ. Streptococ (din cauza frecvenței acestora în infecțiile neutropenicilor), urmând ca ulterior tratamentul să fie reevaluat și adaptat în funcție de rezultatele clinice și bacteriologice.

Se pot distinge două situații: prezența unui cateter, cu sau fără semne de infecție și absența acestuia. Alegerea antibioticului (**Tabel 12.2**) se face în funcție de “ecologia” serviciului și factorii de risc proprii pacientului, antecedentele de tratament cu spectru larg în cursul unui episod de aplazie febrilă, impunând utilizarea unui antibiotic anti-pseudomonas. Asocierea de referință este Ceftazidimă + Amikacină.

TABEL 12.2. Tratamentul de primă intenție la neutropenici cu febră izolată		
1. Neutropenici fără cateter		
BETALACTAMINĂ FLUROCHINOLONĂ	+	AMINOGLICOZID /
Cu spectru larg (preferabil cu acțiune pe piocianic)		
- cefotaxină	- amikacină	- ciprofloxacină
- ceftriaxonă	- gentamicină	- pefloxacină
- cefoperazonă*	- netilmicină	- ofloxacină
- ceftazidimă*		
- imipenem*		
- ticarcilină*		
- piperacilină*		
- azlocilină*		
2. Neutropenici cu cateter (cu sau fără semne de infecție)		
Se adaugă un ANTISTAFILOCOVIC:		
- vancomicină		
- fluochinolona (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina).		

*Cu acțiune pe piocianic

Substanțe antibacteriene utilizate în tratamentul infecțiilor la neutropenici (Tabel 12.3).

Aztreonamul (monobactam) poate fi util la pacienții alergici la betalactamine (datorită structurii diferite nu există alergie încrucișată). Posedă o activitate bună pe piocianic, dar având spectrul relativ îngust, limitat la gramnegativi, este necesară asocierea unui antibiotic activ pe grampozitivi (vancomicina).

Fluorochinolonele pot fi folosite pentru acțiunea pe bacili gramnegativi și pe stafilococul meticilinosensibil (stafilococul meticilinorezistent este rezistent în proporție de 90% la fluorochinolone), însă activitatea extrem de redusă pe streptococi și anaerobi limitează utilizarea la neutropenici cu riscuri reduse de infecție. Fluorochinolonele au fost propuse ca tratament profilactic pentru scăderea riscului de infecții cu gramnegativi, dar s-a constatat că utilizarea excesivă duce la apariția rapidă a rezistenței.

TABEL 12.3. Substanțe antiinfecțioase folosite la neutropenici febrili		
Substanța	Doza/zi la adult	Observații
Ceftriaxonă Cefotaximă Cefoperazonă Ceftazidimă	2 g 3 g 4 g 3 g	Numai Ceftazidima și Cefoperazona sunt active pe piocianic
Imipenem	1 – 2 g	Dacă se suspectează piocianic se asociază un aminoglicozid

Piperacilina	12 g	
Aztreonam	2 – 3 g	Se asociază cu Vancomicina în tratamentul inițial “empiric”
Azlocilina	12 – 16 g	Se asociază cu aminoglicozid
Ciprofloxacina Pefloxacina Ofloxacina	1 – 1,5 g 0,8 g 0,8 g	La neutropenici cu risc scăzut Profilactic există risc crescut de apariție a rezistenței
Amfotericina B	0,6 – 1,5 mg/Kg GC	Antifungic sistemic foarte activ, dar foarte toxic
Fluconazol	50 – 400 mg	Antifungic sistemic, utilizat profilactic, reduce incidența micozelor
Acyclovir	30 mg/KgGC	În tratamentul infecțiilor cu unele herpesvirusuri (VHS, VVZ)
Gancyclovir	5 mg/Kg GC	În infecția cu CMV
Cotrimoxazol	160 mg trimetoprim la 2 zile	În profilaxia pneumocistozei, dar nu sistematic la toți neutropenicii

Modificarea tratamentului de primă intenție

Tratamentul inițial trebuie adaptat după 48 – 72 de ore în funcție de evoluția clinică, dar și de rezultatele bacteriologice (**Tabel 12.4**). De obicei, în absența unor date bacteriologice, care ar putea ghida modificarea antibioticoterapiei, se adaugă **Vancomicina** sau **Teicoplanina** la tratamentul de primă intenție (o betalactamină + un aminoglicozid). Dacă nici această asociere nu conduce la apirexie, trebuie luată în considerare o infecție virală sau fungică, instituindu-se un tratament corespunzător.

Germele izolat	Situația clinică	Modificarea tratamentului
Enterobacterii	Ameliorare	Oprirea tratamentului antistafilococic (dacă a fost prescris)
	Absența ameliorării	Tratament antistafilococic (dacă nu a fost deja prescris) Tratament antiviral
Stafilococ	Ameliorare	Oprirea aminoglicozidului (dacă a fost inițial prescris)
	Absența ameliorării	Îndepărtarea cateterului + Vancomicină (dacă nu a fost prescrisă)
Alt agent infecțios rezistent in vitro la antibioticoterapia de primă intenție	Ameliorare	Nu se modifică tratamentul inițial
	Absența ameliorării	Antibioterapie adaptată rezultatului Oprirea tratamentului antistafilococic
Nici un rezultat bacteriologic	Ameliorare	Oprirea tratamentului antistafilococic după 5 zile
	Absența ameliorării	Tratament antifungic sistemic, apoi antiherpetic

PROFILAXIE

Riscul apariției a numeroase infecții la neutropenici a condus la recomandarea unor măsuri preventive care vizează: prevenirea candidozei bucale (alcalinizare + antifungice orale), prevenirea infecțiilor bacteriene de origine digestivă (decontaminare digestivă), prevenirea infecțiilor de cateter (asepsie, utilizarea antibioticelor locale pe și în jurul orificiului cutanat, precum și intraluminal).

12.2 INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)/SIDA

Dr. Ana Maria Tudor, Conf. Dr. Madelena I. Drăgan

INTRODUCERE

SIDA (sindromul imunodeficienței umane dobândite), reprezintă stadiul terminal al infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane).

SIDA a fost prima oară descrisă clinic în 1981 și se caracterizează clinic prin deficit imun complex, predominant celular, care predispune la variate infecții oportuniste și la apariția de neoplasme, cu evoluție letală în decursul a câtorva luni sau ani.

HIV a fost izolat în 1983 la Institutul “Pasteur” din Paris de un grup de cercetători, condus de prof. Luc Montagner. În 1984, Robert Gallo de la Institutul Național American al Sănătății, izolează și demonstrează rolul HIV ca agent etiologic al SIDA.

În 1991 a fost identificat în Africa de Vest HIV 2, care determină o boală identică din punct de vedere clinic cu HIV 1, dar care pare să aibă o latență clinică mai mare.

ETIOLOGIE

Virusurile imunodeficienței umane sunt **Retrovirusuri** din subgrupa **Lentivirusuri**.

Ele sunt virusuri ARN care posedă o enzimă caracteristică revers -transcriptaza (transcriptaza inversă). Ea permite realizarea unui flux informațional genetic “paradoxal” și anume, sinteza unui ADN dublucatenar complementar ARN-ului viral. Acest ADN viral are două secvențe genetice situate la extremități denumite secvențe genetice terminale repetate (Long Terminal Repeat – LTR). Aceste secvențe permit integrarea în ADN-ul celulei gazdă a materialului genetic viral sub formă de ADN proviral. ADN-ul proviral se poate transcrie în ARN mesager care duce la sinteza proteinelor virale, precum și la sinteza ARN-ului viral cu formarea unui virion complet.

Structura HIV

Molecula ARN a HIV cuprinde trei gene principale:

- **gag** – codifică sinteza proteinelor capsidului (“core”) – p13, p18, p24;
- **pol** – codifică proteinele necesare replicării virale: transcriptaza inversă și proteaza;
- **env** – codifică proteina anvelopei virale: gp 41, gp120, gp160,
- **alte gene:** tat, rev – cu rol regulator; vif, nef, vpr, vpx – cu rol necunoscut.

Particula HIV are formă sferică cu diametrul de 80 – 120 nm și este constituit dintr-o anvelopă și un miez nucleoproteic.

Anvelopa este compusă dintr-un strat lipidic extern, bilaminar, format din două glicoproteine specifice gp 120 (glicoproteină de suprafață) și gp 41 (glicoproteină transmembranară). **Glicoproteina gp120** constituie determinant antigenic viral și este necesară pentru legarea particulei HIV de receptorul specific (CD4) al celulei țintă. **Glicoproteina gp 41** are rol în fuziunea virionului la membrana celulei infectate și “ancorează” anvelopa de miezul particulei virale.

Miezul nucleoproteic “core” este acoperit de un strat proteic cu rol de antigen **proteina p24**. Miezul conține ARN-ul viral și reverstranscriptaza.

EPIDEMIOLOGIE

Infecția HIV se manifestă ca o **pandemie**, toate țările lumii având cazuri de SIDA, deși nu toate țările raportează la OMS cazurile de îmbolnăviri cu HIV.

Unele țări (India, China) raportează sute de cazuri pe an, în timp ce numărul real poate fi de ordinul milioane.

În 1995 se aprecia că există 17 milioane de infectați, din care 1 milion copii.

Cifra se dublează la fiecare 4 ani, astfel încât în anul 2000 vor exista 38 milioane cazuri. Dintre acestea, câteva milioane se transformă în SIDA.

În România, epidemia de SIDA are anumite caracteristici: la sfârșitul anului 1989 au fost raportate 13 cazuri de SIDA. La sfârșitul anului 1990 au fost 1168 de cazuri din care 94% copii sub 13 ani.

Sursa de infecție o constituie omul infectat HIV cu sau fără manifestări clinice. Infecția persistă toată viața, astfel că se acumulează un imens rezervor de HIV.

HIV a putut fi izolat la persoanele infectate din: țesuturi, organe, ganglioni limfatici, măduvă osoasă, creier, sânge, spermă, lichid cefalorahidian, lacrimi, urină etc.

Transmiterea HIV se face pe patru căi principale:

1. calea sexuală – hetero sau homosexuală (un singur contact este suficient);
2. prin sânge și derivate (transfuzii de sânge integral, plasmă, concentrate celulare, factori antihemofilici), materiale sanitare infectate (seringi, bisturie, instrumente stomatologice) și prin manevre paramedicale (tatuaj, tăiere sub limbă). Nu există în albumina umană și în imunoglobulinele umane datorită modului de preparare care elimină acest risc;
3. materno-fetal – riscul de transmitere transplacentar este apreciat la 15 – 40%, în funcție de gravitate bolii la mamă;
4. prin laptele matern.

Doza minimă infectantă pentru HIV este de 30 ori mai mare decât cea pentru virusul hepatitic B.

Receptivitatea este generală. Au fost raportate rare cazuri de imunitate naturală (rezistență la infecția cu HIV).

PATOGENIE

Infecția HIV determină o boală cu evoluție cronică, progresivă, care începe cu stadiul de infecție asimptomatică și ajunge la stadiul de imunodepresie severă, letală.

HIV este limfotrop și neurotrop. El infectează celulele care au la suprafață receptorul CD4: limfocitele T helper, macrofagele sanguine, oligodendrocitele, celulele stem din măduva osoasă, neuronii, macrofagele tegumentare.

Afinitatea pentru receptorul CD4 este determinată de gp120. După aderarea la celula țintă are loc o modificare conformațională a anvelopei virale cu expunerea gp 41, ceea ce duce la fuziunea anvelopei virale cu membrana celulei ce urmează a fi infectată. După fuziune are loc eliberarea ARN-ului viral în celula țintă.

Dacă limfocitul T CD4 este activat, ARN-ul viral monocatenar eliberat va fi copiat și va da naștere ADN-ului dublucatenar proviral, care este apoi transportat în nucleul celulei gazdă și integrat cu ajutorul integrazei virale (o protează).

Ulterior, are loc replicarea virală prin copierea ADN proviral integrat și formarea de noi molecule de ARN de tip ARN-mesager și ARN-viral. ARN-ul mesager va duce la sinteza proteinelor virale în ribozomii citoplasmatici ai celulei gazdă. Apoi are loc asamblarea virionului care este eliberat din celula gazdă prin “înmugurire” cu formarea anvelopei virale.

Procesul de replicare se repetă până la moartea celulei gazdă, noile particule virale infectând noi celule cu receptor CD4.

Revers transcriptaza manifestă o anumită “infidelitate” în retrotranscrierea ARN-ului viral, astfel că vor lua naștere noi sușe de virus, genetic diferite. Această variabilitate genetică este prezentă atât la bolnavi diferiți cât și la același bolnav și poate atinge 25%.

Pentru unele celule, mai ales limfocitele T CD4, infecția HIV are efect citopatic și duce la moartea celulei, astfel încât are loc scăderea numerică a acestora.

Între virus și celula gazdă se pot stabili trei tipuri de interrelații:

- 1. infecție latentă**, clinic asimptomatică; ciclul replicării virale este întrerupt, virusul este la adăpost de imunitate umorală și celulară timp îndelungat (ani);
- 2. infecție cronică**, în care replicare virală este limitată;
- 3. infecție litică**, în care replicarea virală este masivă, celula gazdă este distrusă și viremia este manifestă.

ISTORIA NATURALĂ A INFECTIEI HIV

Infecția cu virusul imunodeficienței umane este caracterizată prin evoluția stadială, începând cu infecția acută până la SIDA.

Cursul infecției HIV și manifestările sale clinice sunt parțial diferite la copii față de adulți, datorită căilor de transmitere diferite și a imunodepresiei anterioare infecției HIV mai frecvente la copii, prin malnutriție sau infecții repetate.

Stadiile infecției HIV sunt:

- A. Primoinfecția HIV;
- B. Perioada de latență clinică (asimptomatică);
- C. Perioada de infecție simptomatică.

A. Primoinfecția HIV la copil, este asimptomatică în marea majoritate a cazurilor, la adult, 40 – 70% din cazuri sunt manifeste clinic în acest stadiu.

Primele simptome apar la 3 – 6 săptămâni de la **contactul infectant**.

Orice primoinfecție clinic manifestă semnifică un prognostic nefavorabil, indicând o evoluție ulterioară accelerată.

Manifestările clinice notate în cursul primoinfecției au fost sistematizate în patru tablouri:

- sindrom pseudogripal;
- sindrom mononucleozic;
- tablou de hepatită acută;
- tablou de meningită acută cu lichid clar sau meningoencefalită.

Semnele clinice care pot apare sunt: febră, tuse, cefalee, artralgi, mialgii, dureri retroorbitare, disfagie, odinofagie, limfadenopatie (tipic în a doua săptămână de la debutul manifestărilor clinice; poate fi generalizată sau numai la nivelul ganglionilor occipitali, laterocervicali sau axilari; adenopatia retrocedează lent, fără a dispărea complet), erupții cutanate, hepatosplenomegalie, icter, anorexie, grețuri, vărsături, diaree, ulcerații cutaneomucoase, neuropatie, mielopatie.

Rar pot apare semne de imunosupresie acută cu nivelul limfocitelor CD4 foarte scăzut: candidoză bucofaringiană, infecții cu citomegalovirus.

Biologic:

- limfocitoză cu bazofilie (tablou de mononucleoză);
- icter cu transaminaze crescute;
- LCR de tip meningită cu lichid clar;
- culturi pozitive pentru HIV din ser și limfocite;
- antigenul p24 prezent;
- PCR evidențiază ARN viral în sânge.

Seroconversia apare în două săptămâni până la trei luni de la contactul infectant. În sânge sunt prezenți anticorpii antiHIV (antigp120, antigp 41).

B. Perioada de latență clinică

După episodul inițial răspunsul imun primar permite o eliminare aproape completă din circulație, virusul rămâne cantonat în organe și țesuturi.

Latența este o noțiune exclusiv clinică deoarece în această perioadă replicarea virală continuă, mai ales în organele limfoide.

Acesată perioadă are două etape:

1. perioada de incubație, “de fereastră imunologică”, respectiv, de la contactul infectant până la seroconversie. Bolnavul este infectant, dar este seronegativ. În această perioadă diagnosticul de infecție HIV se pune prin evidențierea antigenului p24 și a ARN-ului viral în sânge.

2. Perioada de latență clinică ce urmează seroconversiei (bolnavul este asimptomatic, dar seropozitiv).

În perioada de latență clinică există modificări biologice: anemie, neutropenie, trombocitopenie, indicatori de activare imună prezenți (β 2 microglobulina, neopterină), antigenul p24 prezent, ARN-ul HIV prezent, scăderea lentă a limfocitelor CD4.

Perioada de latență clinică poate dura luni sau ani. Este mai scurtă la copii decât la adulți. Este mai scurtă la copii cu infecție congenitală.

Ritmul progresiunii infecției HIV depinde de capacitatea de apărare a sistemului imun. În cazul infecției congenitale, sistemul imun este imatur și de aceea boala va evolua mai rapid.

În medie, perioada de latență clinică este de 10 ani la adulți și de 24,4 luni la copil.

În literatura de specialitate există o categorie de pacienți infectați HIV denumiți supraviețuitori de lungă durată (“long term survivors”). Ei sunt 12 – 15 ani asimptomatici, cantitatea de virus din sânge este uneori nedetectabilă, nivelul limfocitelor CD4 este aproape normal și există titruri crescute de anticorpi neutralizanți. Pentru explicarea acestor cazuri au fost elaborate două ipoteze:

- existența unor sușe de virus cu replicare lentă;
- existența unei clone de celule CD4 mature, capabilă să înlocuiască celulele distruse de virus.

C. Perioada de infecție simptomatică

Simptomatologia caracteristică se datorează scăderii progresive a limfocitelor CD4 (infecții oportuniste, cancere secundare) precum și acțiunii directe a HIV.

Manifestările clinice ale infecției HIV pot fi clasificate astfel:

- I. Manifestări nespecifice;
- II. Manifestări neuropsihice;
- III. Manifestări pulmonare;
- IV. Infecții secundare;
- V. Cancere secundare;
- VI. Alte manifestări secundare infecției HIV.

I. Manifestări nespecifice:

- limfadenopatie cronică generalizată;
- hepatosplenomegalie;
- parotidită cronică;
- candidoză bucofaringiană;
- leucoplachia păroasă a limbii;
- molluscum contagiosum;
- scăderea în greutate;
- diaree cronică;
- febră prelungită.

II. Manifestări neuropsihice:

- encefalopatia SIDA;
- infecții oportuniste cerebrale: encefalita toxoplasmozică, encefalita citomegalică, leucoencefalopatia progresivă multiplă;
- boli maligne cerebrale: limfom malign, sarcom Kaposi;
- accidente vasculare cerebrale;
- afecțiuni medulare, neuromusculare și oculare: mielopatie, neuropatie periferică, miopatie, retinopatie SIDA, retinită citomegalică.

III. Manifestări pulmonare:

- pneumonia limfoidă interstițială(PLI);

- pneumonii bacteriene: pneumococ, stafilococ;
- pneumonii virale: virusul Epstein Barr, virusul citomegalic, adenovirusuri, virusul varicelo-zosterian;
- pneumonii micotice: candida albicans;
- pneumonii parazitare: pneumocystis carinii, toxoplasma gondii;
- leziuni pulmonare maligne: sarcomul Kaposi, sarcomul imunoblastic.

IV. Infecțiile secundare reprezintă cea mai frecventă cauză de morbiditate și sunt determinate de:

- bacterii: pneumococ, stafilococ auriu, bacilul tuberculos etc.;
- protozoare: toxoplasma gondii, pneumocystis carinii;
- fungi: candida albicans;
- virusuri: herpetice, rujeolic, papilloma virusuri.

V. Cancerele secundare definesc infecția HIV ajunsă în stadiul terminal de SIDA:

- cancere secundare definiții pentru SIDA: limfom malign, sarcom Kaposi;
- alte cancere posibil secundare infecției HIV: pulmonare, ale tubului digestiv, leiomiosarcom.

VI. Alte manifestări secundare infecției HIV:

- hematologice: anemie, leucopenie, neutropenie, limfopenie, limfocitele CD4 scăzute, raportul CD4/CD8 scăzut, trombocitopenie (purpură trombotică trombocitopenică);
- cardiace: cardiomiopatie, pericardită, hipertensiune pulmonară, endocardită;
- hepatobiliare: hepatomegalie, icter, hepatită.
- pancreatice: pancreatită;
- renale: glomerulonefrită cronică, insuficiență renală, hematurie;
- afectarea glandelor salivare;
- manifestări cutaneomucoase: impetigo bulos, ulcere cronice, herpes zoster, leziuni herpetice, infecții fungice, neoplasm cutanat;
- manifestări ORL: sarcom Kaposi al piramidei nazale, limfom malign, sinuzită, otită medie și externă, afecțiuni ale inelului Waldayer;
- manifestări de tip reumatismal: artrită reactivă, sindrom Reiter, artralгии;
- manifestări oculare: retinopatie SIDA, retinită citomegalică.

Manifestările infecției HIV nu constituie o succesiune stadială, ci doar un ghid orientativ. Fiecare caz clinic în parte are o evoluție proprie și se poate abate de la orice schemă (**Tabel 12.5**).

TABEL 12.5 Simptomatologia clinică se corelează cu nivelul limfocitelor CD4	
Nivelele CD4	Manifestările clinice
1200 – 500 / mm ³	Asimptomatic
500 – 200 / mm ³	Candidoză orală Tuberculoză Sarcom Kaposi
200 – 150 / mm ³	Pneumocistoză Herpes cutaneomucos cronic Criptosporidiază

150 – 50 / mm ³	Toxoplasmoză cerebrală Candidoză esofagiană Limfom
50 – 0 / mm ³	Infecții cu micobacterii atipice Infecții cu citomegalovirus Criptococoză

INFECTIA HIV / SIDA LA NOU-NĂSCUT

Nou-născutul se infectează prin transmiterea virusului de la mamă în cursul sarcinii, la naștere sau prin alăptare. La naștere copilul este asimptomatic până la vârsta de 6 luni. Între 6 și 18 luni poate prezenta: hepatosplenomegalie, poliadenopatie, curbă staturo-ponderală staționară, infecții ORL frecvente, candidoză orală, manifestări neurologice caracteristice (hipotonie axială, sindrom piramidal cu hipertonia membrelor cu evoluție progresivă, lipsa dezvoltării psihomotorii).

70% din cazuri sunt paucisimptomatice, 5 – 10% din cazuri sunt asimptomatice.

Nou născuții mamelor seropozitive sunt, la rândul lor, seropozitivi, datorită prezenței anticorpilor materni transplacentari. Acești anticorpi dispar de obicei în primul an de viață, dar se pot menține mult timp.

Deși au fost mult ameliorate tehnicile de izolare virală prin culturi sau de evidențierea genomului viral în sângele nou născutului prin PCR (Polymerase Chain Reaction sau metoda de amplificare genică), un rezultat negativ nu exclude infecția cu HIV. De aceea nou născutul trebuie să fie urmărit mai mult timp și numai negativarea testelor serologice și absența simptomatologiei arată lipsa infectării.

Copii mamelor seropozitive trebuie supravegheați astfel:

- vaccinările obligatorii vor fi respectate cu excepția BCG care va fi făcut după stabilirea absenței sau prezenței infecției HIV cu certitudine;
- alăptarea este contraindicată (cu excepția țărilor în curs de dezvoltare unde problemele alimentare sunt pe primul plan);
- control clinic și biologic la trei luni;
- la stabilirea cu certitudine a infecției HIV se va face profilaxia infecțiilor oportuniste și tratament antiretroviral.

CLASIFICAREA ȘI STADIALIZAREA INFECTIEI HIV

Au fost propuse mai multe clasificări.

În 1980, CDC Atlanta (Center for Diseases Control) a stabilit o clasificare pe grupe de manifestări clinice utilă pentru supravegherea epidemiologică, controlul și evaluarea clinică a pacienților. Această clasificare este utilizată și în prezent pentru bolnavii adulți cu infecții HIV. Diversele grupe, subgrupe și categorii nu reprezintă obligatoriu stadii de evoluție progresivă. Încadrarea în una din grupe nu are semnificație prognostică și nu desemnează severitatea bolii.

Grupa I – Primoinfecția

- seroconversie dovedită, asimptomatică sau nu.

Grupa II – infecție asimptomatică

II A fără anomalii biologice

II B cu anomalii biologice (anemie, leucopenie, limfopenie, scăderea nivelului limfocitelor CD4, trombocitopenie, hipergamaglobulinemie, anergie cutanată).

Grupa III – limfadenopatie generalizată persistentă (adenopatii cu diametrul mai mare de 1 cm în cel puțin 2 regiuni anatomice extrainghinale), care persistă mai mult de trei luni.

III A fără anomalii biologice

III B cu anomalii biologice

Grupa IV – alte boli, izolate sau asociate

Subgrupa IV A – sindrom nespecific (unul sau mai multe din următoarele):

- febră mai mare de 38⁰C, mai mult de 1 lună;
- scădere ponderală inexplicabilă mai mare de 10%;
- diaree continuă sau nu, mai mult de 1 lună;

Subgrupa IV B – manifestări neurologice

Categoria B 1 – afectare centrală (meningită, encefalită, mielopatie);

Categoria B 2 – neuropatie periferică

Subgrupa IV C – infecții secundare

Categoria C 1 – infecții oportuniste care definesc SIDA

- pneumocistoză,
- criptosporidiază;
- toxoplamoză cerebrală;
- isosporidiază;
- candidoză esofagiană, bronșică, pulmonară;
- criptococoză;
- histoplasmoză diseminată;
- coccidioidomicoză diseminată;
- micobacterioză atipică;
- citomegaloviroză diseminată;
- herpes cutaneomucos cronic; digestiv, respirator sau diseminat;
- leucoencefalita multifocală progresivă.

Categoria C 2 – alte infecții secundare

- leucoplazia păroasă a cavității bucale;
- herpes zoster pe mai multe dermatoame;
- septicemie recidivantă cu salmonelle;
- tuberculoză diseminată, extrapulmonară;
- candidoză bucală;
- nocardioză;
- pneumonie cu haemophilus, penumococ.

Subgrupa IV D – cancere secundare

- sarcom Kaposi;
- limfom cerebral primitiv;
- limfom ne Hodgkinian.

Subgrupa IV E – alte manifestări asociate infecției HIV

- manifestări autoimune (purpura trombocitopenică idiopatică);
- pneumonie interstițială limfoidă.

După această clasificare stadiul SIDA corespunde grupelor IV B, IV C 1 și IV D.

Categoriile imunologice	N	A	B	C
1. Fără dovezi de supresie imună	N 1	A 1	B 1	C 1
2. Supresie imună moderată	N 2	A 2	B 2	C 2
3. Supresie imună severă	N 3	A 3	B 3	C 3

Copiii al căror status de infecție HIV nu este confirmat, vor fi calificați cu litera E (expunere perinatală) plasată înaintea codului corespunzător (de ex. EN 2).

Categoria N: fără semne și simptome. Cuprinde copii asimptomatici care au doar una din manifestările enumerate la categoria A.

Categoria A: cu semne și simptome ușoare. Cuprinde copii care au două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos și nici una din manifestările de la categoria B sau C: limfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie, dermatită, parotidită, infecții respiratorii superioare recurente, sau persistente, sinuzită sau otită medie.

Categoria B cu simptomatologie moderată:

- anemie (8 g /dl) (care persistă peste 30 zile);
- neutropenie, mai puțin de 1000 celule /mm³ (care persistă peste 30 zile);
- trombocitopenie, sub 100.000 / mm³ (care persistă peste 30 zile);
- meningită;
- pneumonie;
- septicemie bacteriană;
- candidoză orofaringiană persistentă (peste 2 luni la copii peste 6 luni);
- cardiomiopatie;
- infecție cu citomegalovirus debutată înaintea vârstei de 1 lună;
- diaree recurentă cronică;
- hepatită;
- stomatită cu virus herpes simplex recurentă (mai mult de două episoade pe an);
- bronșită;
- pneumonie sau esofagită cu virus herpes simplex cu debut sub vârsta de 1 lună);
- herpes zoster (cel puțin două episoade sau extins pe mai multe dermatoame);
- leiomiosarcom;
- pneumonie limfoidă interstițială;
- nefropatie;
- nocardioză;
- febră persistentă peste 1 lună;

- toxoplasmoză cu debut înainte de vârsta de 1 lună;
- varicelă diseminată.

Categoria C cu simptomatologie severă (SIDA propriu-zisă):

- infecții bacteriene multiple sau recurente;
- candidoză esofagiană sau pulmonară;
- coccidioidomicoză diseminată;
- criptococoză extrapulmonară;
- criptosporidiază sau izosporidiază cu diaree peste 1 lună;
- encefalită;
- infecție herpetică;
- histoplasmoză diseminată;
- sarcom Kaposi;
- limfom malign cerebral primitiv;
- limfom Burkitt sau alte forme;
- tuberculoză;
- infecții cu alte specii de mycobacterium;
- forme diseminate de infecție cu mycobacterium avium, intracelulare sau kansasii,
- pneumonia cu pneumocystis carinii;
- leucoencefalopatia multifocală progresivă;
- septicemia cu salmonelle netifoidice recurentă;
- toxoplasmoză cerebrală cu debut la vârstă de peste 1 lună;
- sindrom cașectizant (wasting syndrome).

Pneumonia limfoidă interstițială, deși este inclusă în categoria B este raportată în continuare în categoria C (SIDA).

TABEL 12.7 Categoriile imunologice ale copiilor infectați HIV în funcție de gradul de supresie imună			
Categoriile imunologice	Vârsta		
	Sub 12 luni	1 – 5 ani	6 – 12 ani
Fără supresie imună	CD4 ≥ 1500/mm ³	CD4 ≥ 1000/mm ³	CD4 ≥ 500/mm ³
Supresie moderată	CD4 750-1499/mm ³	CD4 500-799/mm ³	CD4 200 - 499/mm ³
Supresie severă	CD4 ≤ 750 /mm ³	CD4 ≤ 500 /mm ³	CD4 ≤ 200 /mm ³

DIAGNOSTICUL INFECTIEI HIV

Diagnosticul infecției HIV vizează toate stadiile bolii atât pentru supraveghere epidemiologică cât și pentru evaluare clinică și biologică a bolnavilor. Datele de laborator sunt de categorii:

- confirmă infecția HIV ca atare;

- evidențierea anomaliilor secundare infecției HIV.

1. Seroconversia – anticorpul apar în medie în 6 –8 săptămâni. Un rezultat serologic negativ la 6 luni de la contactul presupus infectant, este considerat definitiv negativ;

2. Testele utilizate pentru evidențierea infecției HIV:

Testul ELISA (metoda imuno enzimatică)de evidențiere a anticorpilor antiHIV este cel mai frecvent utilizată; are valoare de screening. Ca antigene se folosesc proteine virale native sau obținute prin recombinare genetică sau peptide sintetice. Se utilizează teste mixte atât pentru HIV 1, cât și pentru HIV 2. Are multe rezultat fals pozitive, de aceea este necesară confirmare prin tehnica Western Blot sau imuno Blot;

Tehnica Western Blot evidențiază profilul anticorpilor antiHIV, respectiv prezența anticorpilor antiproteine virale: p17, p24, gp41, gp120. Testul se bazează pe punerea în contact a serului de testat (ce conține anticorpi) cu antigenele virale separate prin electroforeză. Acest test este util în deosebirea nou născutului neinfectat, purtător pasiv de anticorpi materni, de cel infectat. Copilul infectat are alt profil al anticorpilor decât cel matern;

Evidențierea antigenului viral p24 prin tehnica ELISA; arată prezența replicării virale. Antigenul p24 poate fi absent la 10 – 20 % dintre bolnavii asimptomatici; el permite un diagnostic precoce al infecției HIV, fiind prezent în fereastra serologică;

Cultivarea virusului din limfocitele periferice; este cel mai sensibil test, dar este costisitor;

Evidențierea genomului viral prin tehnica PCR, care este însă în prezent extrem de costisitoare;

3. Alte examene paraclinice necesare pentru evaluarea bolnavilor cu infecție HIV:

Hemoleucogramă, VSH;

Nivelul limfocitelor CD4 este important pentru aprecierea gradului de imunodepresie. Raportul CD4 / CD8 este în mod normal supraunitar (1,5 – 2 /1). În cazul bolnavilor cu infecție HIV, în fazele inițiale, are loc o creștere a limfocitelor CD8 (supresoare sau citotoxice) cu scăderea mai mult sau mai puțin marcată a limfocitelor CD4 (helper). Astfel raportul CD4 / CD8 scade, devenind subunitar. Limfocitele CD4 scad anual cu 50 de celule/mm³. Afectarea cantitativă a limfocitelor se însoțește de diminuarea calitativă a funcțiilor lor evidențiate prin testele de proliferare limfocitară in vitro la diverși stimuli antigenici și evidențiată clinic prin anergie cutanată la intradermoreacția la tuberculină sau candidină.

β 2 microglobulinele serice cresc fiind indicator al afectării sistemului imun.

Antigenul p24 și anticorpul anti p24 sunt utili în evaluarea bolnavului. Anticorpul anti p24 scade până la dispariție înaintea creșterii antigenemiei p24 caracteristică stadiilor avansate ale bolii;

Imunograma evidențiază creșterea policlonală a tuturor imunoglobulinelor (G, A, M);

Transaminaze;

- Serologie sifilis;
- Serologie pentru virusurile hepatitice B și C;
- Serologie pentru toxoplasmă;
- IDR la PPD 2 unități, 10 unități;
- Radiografie pulmonară;

- Electroforeză;
- Examine bacteriologice, micologice, virusologice pentru evidențierea infecțiilor oportuniste.

DIAGNOSTICUL SIDA IN ROMANIA

Se face conform definiției SIDA dată de Ministerul Sănătății în 1990:

- peste vârsta de 13 ani se suspectează SIDA când sunt prezente cel puțin 2 semne majore și cel puțin un semn minor în absența unor cauze cunoscute de imunodeficiență;
- sub vârsta de 13 ani - cel puțin două semne majore și cel puțin 2 semne minore în absența unor cauze cunoscute de imunodeficiență;
- suspiciunea clinică de SIDA este confirmată prin două teste imunoenzimaticice (ELISA) pozitive, urmate de Western Blot pozitiv.

A. Semne majore:

1. scădere ponderală peste 10% sau creștere în greutate încetinită la copii;
2. febră prelungită (intermitent sau continuă) cel puțin 1 lună;
3. infecții ale căilor respiratorii inferioare severe sau trenante;
4. diaree cronică cel puțin 1 lună.

B. Semne minore

1. Limfadenopatie generalizată;
2. Candidoză orofaringiană,
3. Dermatită generalizată;
4. Infecții multiple sau recidivante;
5. Herpes zoster generalizat;
6. Infecție cu herpes simplex cronică, progresivă, recidivantă;
7. Infecții care nu răspund la tratament adecvat;
8. Parotidita cronică;
9. Hepatosplenomegalia.

Cauze cunoscute de imunodeficiență:

1. corticoterapie generală (doze mari și perioade prelungite) sau orice tratament imunosupresor sau citotoxic cu cel mult 3 luni înainte ;
2. oricare din bolile următoare dacă diagnosticul a fost stabilit la cel puțin 3 luni după diagnosticul bolii indicatoare: boală Hodgkin, limfom nehodgkinian (cu excepția limfomului cerebral primitiv), leucemie limfocitară, mielom multiplu, toate neoplazmele țesutului limforeticular sau histiocitar, limfadenopatie angioimunoblastică;
3. sindrom de imunodeficiență congenitală sau dobândită atipic pentru infecția HIV (hipogamaglobulinemii etc.).

TRATAMENT ANTIRETROVIRAL

Tratamentul în infecția HIV urmărește oprirea replicării virale și menținerea statusului imun la un nivel cât mai ridicat posibil, adică se încearcă prevenirea progresiei bolii și creșterea speranței de viață. De aceea tratamentul trebuie început cât mai devreme, imediat după diagnosticare, și trebuie să fie cât mai intens (agresiv), respectiv cu cel puțin trei antiretrovirale.

Pentru aprecierea eficacității tratamentului este necesară monitorizarea bolnavilor. Cel mai sensibil indicator al evoluției bolii, și deci și al eficacității tratamentului, este determinarea încărcăturii virale prin PCR (aprecierea numărului de copii ARN viral/ml de ser).

Medicamentele antiretrovirale utilizate în tratamentul infecției HIV se împart în funcție de mecanismul de acțiune în două categorii: inhibitori ai reverstranscriptazei și inhibitori de protează.

Inhibitorii reverstranscriptazei sunt substanțe care blochează transcripția ARN-ului viral în ADN proviral. Ei se împart la rândul lor în două categorii: analogi nucleozidici și inhibitori nonnucleozidici.

Analogii nucleozidici inhibitori ai reverstranscriptazei (INRT) după pătrunderea în celula infectată se activează prin fosforilare și determină oprirea prematură a sintezei lanțului de ADN, blocând astfel replicarea virală. Pentru procesul de fosforilare zidovudina și stavudina necesită celule activate, iar didanosina, zalcitabina și lamivudina sunt active și în celule aflate în stare de repaus.

Asocierea dublă sau triplă a INRT duce la creșterea eficacității terapiei, scade riscul de apariție a rezistenței.

Analogii nucleotidici se împart în două grupe:

A. Zidovudina și Stavudina

B. Didanosina, Zalcitabina și Lamivudina.

Se recomandă asocierea unui medicament din grupa A cu unul din grupa B, fiind contraindicate asocierile între reprezentanții din aceeași grupă datorită riscului de acțiune antagonică și însumarea reacțiilor adverse.

Utilizarea de INRT în monoterapie este urmată de selecționarea de tulpini virale rezistente prin mutații la nivelul genei reverstranscriptazei.

1. Zidovudina (azidotimidina, ZDV, AZT, Retrovir) este analog al timidinei. Ea este bine absorbită oral și pătrunde în LCR (50-60% din doza zilnică).

Reacțiile adverse sunt: anemie, neutropenie, cefalee, iritație gastrointestinală, hepatomegalie cu steatoză, foarte rar insuficiență hepatică fulminantă, miozită cu creșterea CPK, astenie, hipertrigliceridemie, cardiomiopatie. Oprirea administrării duce la ameliorarea reacțiilor adverse.

AZT-ul prelungește supraviețuirea, scade numărul infecțiilor oportuniste, crește nivelul celulelor CD4, scade nivelul antigenului p24 și reduce substanțial transmiterea materno fetală, ameliorează encefalopatia HIV a copilului.

Eficacitatea este limitată de apariția rezistenței la AZT prin mutații punctiforme specifice în structura reverstranscriptazei. După 12 luni de monoterapie cu AZT, 31 % din tulpinile izolate de la pacienți sunt rezistente.

Doza pentru copii este de :100 – 180 mg/m² la 6 ore oral, 1 – 2 mg/Kg la 4 ore i.v. intermitent, 20mg/m²/oră i.v. în perfuzie. La nou născuți se administrează : oral – 2mg/Kg la 6 ore sau i.v. – 1,5mg/Kg la 6 ore.

Doza pentru adulți este de 200 mg la 8 ore sau 300 mg la 12 ore.

2. Didanosina (dideoxiinosina, ddI, Videx) este un nucleozid purinic inactivat de acidul gastric (se administrează ca tablete sau soluții tamponate). Alimentele scad absorbția, de aceea se administrează pe stomacul gol.

Reacțiile adverse sunt: neuropatie periferică reversibilă, pancreatită acută cu creșterea amilazelor, grețuri, vărsături, diaree, steatoză hepatică, creșterea transaminazelor, insuficiență hepatică, anemie, leucopenie, trombocitopenie, cefalee, febră, rash, hiperuricemie, hipertrigliceridemie. Nu se administrează la consumatorii de alcool, droguri, pericol de inducere a pancreatitei.

Rezistența apare prin mutații enzimatică mai lent ca la AZT.

Doza pentru copii este: 90 – 150 mg/m² la 12 ore. Doza crește la cei cu tulburări nervoase. La nou născuți sub 90 de zile doza este de 50mg/m² la 12 ore.

Doza pentru adulți este: 200 mg la 12 ore (pentru bolnavii peste 60 Kg) și 125 mg la 12 ore (sub 60 Kg).

3. Zalcitabina (d.d.C, Hivid, dideoxicitidina) este analog al citidinei. Este bine absorbită oral, este excretată renal (prudență în caz de insuficiență renală).

Reacțiile adverse: neuropatie periferică reversibilă, ulcerări orale, erupții cutanate, anemie, leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie, hepatită toxică, mialgii.

ddI și ddC sunt indicate la pacienții rezistenți la AZT sau care nu tolerează AZT-ul. Ele se pot asocia AZT –ului.

Doza pentru copii este 0,005 – 0,01 mg/Kg corp la 8 ore.

Doza pentru adulți este 0,750 mg la 8 ore.

4. Stavudina (D4T, Zerit) este analog al chinidinei. Este indicată în caz de intoleranță sau eșec la alți agenți antiretrovirali.

Reacțiile adverse sunt: neuropatia periferică, tulburări digestive, creșterea transaminazelor, tulburări de somn, erupții cutanate.

Doza la copii este de 2 mg/Kg corp/zi în două doze.

Doza la adulți este de 40 mg x 2/zi (peste 60 Kg), 30 mg x 3/zi (sub 60 Kg).

Dozajul se modifică în funcție de clearance-ul la creatinină.

5. Lamivudina (3TC, Epivir) este analog al citidinei.

Reacțiile adverse sunt: cefalee, iritație gastrointestinală, tuse, rash cutanat, neuropatie periferică, depresie, fotofobie. Ea induce foarte rapid rezistență prin mutații specifice la nivelul codonului 184 al reverstranscriptazei, dar această mutație induce supresia rezistenței la AZT ceea ce face ca asocierea celor două substanțe să fie foarte eficace.

Doza la copii este de 4 mg/Kg la 12 ore, la nou născuți sub 30 de zile este de 2 mg/Kg corp la 12 ore.

Doza la adulți este de 150 mg la 12 ore.

Acționează și asupra virusului hepatitei B.

Inhibitori nonnucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)

Aceștia inhibă specific reverstranscriptaza virusului HIV 1 prin legare necompetitivă pe situsul catalitic al enzimei. Ei nu necesită fosforilare intracelulară. INNRT au o puternică activitate antiretrovirală, dar utilizați în monoterapie determină apariția rezistenței în 2 – 4 săptămâni.

1. Delavirdina (DLV, Rescriptor) și **Ateviridina** sunt derivați de piperazină.

Reacțiile adverse sunt: rash, cefalee, grețuri, diaree, creșterea transaminazelor, crește nivelul seric al unor antiaritmice.

Doza nu este cunoscută la copii și nou-născuți.

Doza la adulți este de 400 mg la 8 ore (tb de 100 mg).

2. Nevirapina (NVP, Viramune) este o dipiridodiazepinonă. Este un inductor puternic al citocromului hepatic P 450, de aceea are multe interacțiuni medicamentoase. Poate fi administrată odată cu alimentele. Reacțiile adverse sunt: rash, sindrom Stevens - Johnson (mult mai rar la copii), cefalee, greață, stomatită ulceroasă.

Doza la copii este de 120 – 200 mg/m² la 12 ore. Se începe cu 120 mg/m²/zi 14 zile, apoi doza totală 200 mg o dată pe zi. La nou născuți sub 3 luni doza este de 5 mg/Kg/zi 14 zile, apoi 120 mg/m² la 12 ore, apoi 200 mg/m² la 12 ore.

Doza la adulți este de 200 mg o dată pe zi 14 zile, apoi 200 mg la 12 ore.

Inhibitori de protează (PI)

Inhibitorii de protează determină producerea unor particule virale imature neviabile deoarece inhibă enzima care transformă lanțurile peptidice nefuncționale în proteine structurale necesare virionului. Nu necesită fosforilare intracelulară. Avantajul acestei noi clase de medicamente constă în capacitatea de a inhiba replicarea virală în celulele infectate și transmiterea virusului la o altă celulă.

Rezistența la IP apare prin mutații la nivelul genei pol care codifică proteaza virală

1. Saquinavir (Invirase) are acțiune sinergică cu inhibitorii reverstranscriptazei și este activ pe tulpinile rezistente la AZT. Este activ pe HIV 1 și HIV 2, dar are biodisponibilitate redusă.

Reacții adverse: teste funcționale hepatice modificate, creșterea CPK, greață, diaree, rash mediu, sângerări spontane la hemofilici, hiperglicemie și diabet.

Este indicat în combinație cu inhibitorii reverstranscriptazei (triplă asociere).

Doza la copii este necunoscută

Doza la adulți este de 600 mg la 8 ore (tb. de 200 mg).

Se administrează cu hrană grasă sau la 2 ore după masă.

Interferează cu Ketoconazolul și nu se administrează cu Rifampicina, Rifabutin, Nevirapină (scade concentrația Saquinavir-ului cu 80%, respectiv 40%).

2. Indinavir (Crixivan) are eficacitate și biodisponibilitate foarte bune.

Reacțiile adverse sunt hiperbilirubinemie indirectă, nefrolitiază, hemoragii spontane la hemofilici, anemie, neutropenie, hiperglicemie.

Doza la copii este de 350 mg/m² la 8 ore (necunoscută la nou născuți).

Doza la adulți este de 800 mg la 8 ore.

Se poate administra pe stomacul gol sau cu alimente ușoare.

Rezistența se instalează rapid la persoanele necooperante.

Nu se administrează cu Rifampicina.

3. Ritonavir (Norvir) are o biodisponibilitate foarte bună.

Ritonavir inhibă citocromul P 450 și interferează cu medicamentele metabolizate pe această cale.

Reacții adverse: iritații gastrointestinale, paretezii, teste hepatice anormale, creșterea colesterolemiei, greață, cefalee, diaree, oboseală, tulburări de gust și anorexie, trigliceridele și creatininkinaza cresc.

Doza la copii este de 400 mg/m² la 12 ore. Se începe cu 250 mg/m² la 12 ore, apoi crește în 5 zile la doza maximă dacă este tolerat.

Doza la adulți este de 600 mg la 12 ore (tb. de 100 mg) se începe cu 300 mg/zi, se crește cu 100 mg/zi până la 600 mg la 8 ore/zi.

Determină rezistență încrucișată cu Indinavirul.

4. Nelfinavir (Viracept)

Reacțiile adverse sunt: cefalee, greață, vărsături, rar astenie, dureri abdominale, rash, hiperglicemie, diabet.

Doza la copii este de 25 – 30 mg/Kg la 8 ore, iar la nou născuți este de 10 mg/Kg la 8 ore.

Doza la adulți este de 750 mg la 8 ore (tb. de 250 mg).

Rifampicina și Rifabutinul reduc concentrațiile plasmatice, iar Ketoconazolul le crește.

SCHEME DE TERAPIE ANTIRETROVIRALĂ RECOMANDATE

Triterapie

- pentru adulți:

1 IP (Indinavir sau Ritonavir sau Nelfinavir) + 2 INRT (ZDV + d.d.I.; ZDV + 3TC; d.4T + d.d.I.; d.4T + 3TC; ZDV + d.d.C.) - de ales sau

2 INRT + 1 INNRT sau

2 INRT + saquinavir sau

3 INRT(ZDV+ ddI+3TC) sau

2 IP (saquinavir+ ritonavir) + 1INRT.

- pentru copii:

3 INRT(ZDV+ddI+3TC)sau

2INRT+1 INNRT(nevirapina) sau

1 IP+ 2 INRT (numai la copii peste 2 ani).

Biterapie

- pentru adulți

2INRT (ZDV+ ddI, ZDV+3TC, ZDV+ddC, d4T+ddI, d4T+3TC) se indică în caz de intoleranță sau necomplianță la triterapie sau când încărcătura virală este scăzută (sub 5000 copii/ml) și nivelul CD4 este normal.

2 IP (saquinavir + ritonavir) – terapie de rezervă.

- pentru copii

2 INRT (aceleași scheme ca la adulți cu excepția ZDV + ddC)

Monoterapie

- pentru adulți – este contraindicată cu excepția profilaxiei transmișiei materno-fetale.

- pentru copii – este contraindicată cu excepția tratamentului nou-născutului din mamă HIV+ până la vârsta de 6 săptămâni, apoi se decide dacă se folosește altă schemă.

Tetraterapia se folosește ca tratament de rezervă

2 INRT+ 2 IP

2 INRT + 1 INRT+ 1 IP

Schimbarea terapiei antiretrovirale se bazează pe următoarele considerații:

1. Considerații clinice:

- a) Deteriorarea progresivă a dezvoltării neurologice la copil.
- b) Insuficiența dezvoltării copilului, definită ca un declin persistent al ritmului creșterii în greutate în ciuda alimentației corespunzătoare și fără altă explicație.
- c) Progresia bolii așa cum apare prin trecerea la o altă categorie clinică.
- d) Intoleranță sau apariția efectelor toxice.

2. Considerații imunologice:

- a) Declinul persistent al CD4 .
- b) O creștere rapidă a numărului absolut al limfocitelor T CD4+ (cu mai mult de 30% în mai puțin de 6 luni).

3. Considerații virusologice:

- a) Obținerea a mai puțin de un răspuns virologic minimal după 8-12 săptămâni de terapie.

Pentru terapia antiretrovirală cu 2 INRT și 1 inhibitor de protează, acesta (răspunsul virologic minimal) este definit ca fiind mai puțin de 10 ori scădere la nivelurile ARN/HIV de bază. Pentru o terapie mult mai puțin eficientă (de exemplu o combinație de 2 NRTI) acesta este definit ca fiind mai puțin de cinci ori, scădere a ARN/HIV față de nivelul de bază.

- b) Nerealizarea nivelurilor indetectabile de ARN/HIV după 4-6 luni de terapie antiretrovirală.

PROFILAXIE

- Sterilizare corectă a instrumentarului medical: ace, seringi de unică utilizare, aparatura stomatologică.

- Serologie sistematică HIV la toți donatorii de sânge – scade riscul de contaminare. Fiecare flacon de sânge recoltat este testat obligatoriu pentru infecții HIV și NHC;

- Profilaxia contactilor unui copil sero pozitiv;

- Virusul este distrus de săpun și apă caldă;

- Lenjeria se dezinfectează în mașina de spălat rufe cu detergent obișnuit, chiar dacă este contaminată cu produse biologice;

- Folosirea mănușilor în orice manevre ce duc la sângerări: recoltări de sânge, chirurgie.

Copii găsiți serologic pozitivi, dar care nu au stare severă și infecții secundare supraadăugate, nu trebuie să stea în spitalul de boli infecțioase. Ei trebuie internați doar când ajung la imunodepresie și neutropenie severă.

- Spălarea obligatorie pe mâini cu apă și săpun înainte și după examinarea unui copil bolnav;

- Echipament special pentru cei care vin în contact cu sângele contaminat – mască + mănuși + ochelari;

- Evitarea producerii de plăgi prin înțepare, tăiere;

- Este interzis să se mănânce, bea, fumeze, în aceste secții;

- Instrumentarul sterilizat prin: autoclavare 15 min. la 121⁰C, căldură uscată 2 ore la 170⁰C, fierbere 20 minute, dezinfectie chimică 30 minute.

Virusul este ușor inactivat de: alcool 70⁰, apă oxigenată 6% - 30 minute, cloramină 2% (20 g/l), formaldehida 4%, formol 0,5%, glutaraldehida 2%, fenol 2%, hipoclorit de Ca (7g/l) (0,1 – 0,5%; 1/10) sau de Na 0,5% sau 1%.

Deșeurile sanitare se colectează în saci dubli de plastic și se incinerează.

Testarea personalului medical este obligatorie la 1 an sau la 3 – 4 luni.

Virusul HIV se poate transmite și prin salivă: copilul seropozitiv alimentat la sân, iar mama este seronegativă cu ragade. Copilul o poate infecta datorită existenței unei soluții de continuitate.

Conselling (sfătuirea pacienților)

- istoria naturală a infecției HIV;

- profilaxia transmiterii infecției;

- încadrare în mediul familial și social;

- supraveghere medicală;

- profil, depistare, tratament precoce a infecțiilor oportuniste și cancere;

- sprijin psihologic și social;

- folosirea corectă a prezervativelor;

- educația sexuală – comportament sexual;

- medic ales, colaborare interdisciplinară;

- consultații ambulatorii: 1 – 3 luni (C) sau 4 – 6 – 12 luni (A);

- probe de laborator – hemograma completă, TGP, VSH, Rx pulmonare, I. T4 și T 8, β₂ microglobuline serice. T4 < 400/mm³, β₂ microglobuline serice peste 3 mg/l, > atg. P24 și P25, scădere anti P24 și anti P25.

12.3. INFECȚII CU GERMENI OPORTUNIȘTI ÎN INFECȚIA CU VIH (HIV) ȘI SIDA

Conf. dr. Madelena I. Drăgan

În epoca actuală terapia antiretrovirală în infecția VIH (HIV), administrată cronic, scade numărul și severitatea bolilor amenințătoare pentru viață și prelungeste supraviețuirea, dar bolnavii continuă să dezvolte atât tumori, cât și infecții severe și mor prematur.

Autopsia sugerează că 90% dintre bolile amenințătoare pentru viață și moartea în SIDA se datorează infecțiilor oportuniste. De aceea un focus major în tratamentul bolnavilor cu infecție VIH (HIV), trebuie plasat pe procesele infecțioase.

Multiple date indică că eforturile agresive pentru prevenirea infecțiilor oportuniste și eforturile susținute pentru diagnosticul rapid al complicațiilor, cu intervenția unei terapii precoce, poate ameliora prognosticul pentru bolnavii cu SIDA.

Infecția HIV simptomatică la copil este caracterizată prin:

- oprire în dezvoltare;
- diaree persistentă și recurentă;
- febră cu durata peste o lună;
- hepatosplenomegalie;
- limfadenopatie generalizată și persistentă;
- anomalii în dezvoltarea neuropsihică - encefalopatie progresivă;
- pneumonie interstițială limfoidă (PLI);
- infecții secundare bacteriene recurente;
- candidoza orală;
- infecții cutanate;
- parotidită cronică herpetrofică;
- cancere secundare rare.

Markeri de prognostic ai progresiunii bolii sunt: candidoza orală, leucoplakia păroasă a limbii (VEB) și herpesul zoster.

După Abelson și Garth Smith, grupurile de risc pentru SIDA în lumea euro-americană cuprind:

I. -Copii:

1. Nou născuți și sugari cu părinți cu SIDA, sau grupurile cu risc crescut;
2. Copii care primesc sânge sau produse din sânge.

II. Adolescenți (asemănător adulților):

1. Băieți homosexuali, bisexuali sau heterosexuali;
2. Politransfuzăți;
3. Toxicomani - IV;
4. Contacte sexuale cu persoane infectate HIV;
5. Persoane din arii cu infecție HIV - 1 și SIDA endemică (Haiti, Africa Centrală).

Astfel spectrul infecțiilor oportuniste incidente în SIDA la copil, cuprinde și posibilitățile de suprainfecție ale adulților.

Rolul infecțiilor oportuniste drept indicatori de boală reiese din **clasificările actuale ale infecției HIV (Tabel 12.8, 12.9, 12.10, 12.11):**

Categoriile după celulele cd4±μl	A Asimptomatici/infecție acută/adenopatie generalizată persistentă	B Simptomatic dar nu A sau C	C Manifestările clinice de SIDA
(1) > sau = 500	A1	B1	C1
(2) 200-499	A2	B2	C2
(3) < 200 (= indicator celular de SIDA)	A3	B3	C3
SIDA include pe toți HIV + cu CD4 <200/mm ³ (sau 14%) sau cu: TBC Pneumonie recurentă, Cancer cervical (uterin) invaziv	Nu trebuie să prezinte semne de categoriile B și C; infecție acută sau pseudogripală; Echivalează cu grupele I, II, III din clasificarea CDC pentru adulți	Manifestări datorate imunodepresiei: Candidoze; Cancer cervical; Febră peste o lună; Leucoplakie păroasă a limbii; Herpes-zoster recidivant; PTI; Neuropatii periferice; Inflamații sau abcese pelviene; Listerioza	Corespunde grupei IV, subgrupele C, D, E din clasificarea anterioară CDC pentru adulți PCP; Toxoplasmoza; Mycobacterioze; Limfom cerebral; Sarcom Kaposi; Cryptosporidiază; Cryptococoză; CMV; Herpes Salmoneloze; Slăbire severă; Limfoame nonhodgkiniene; etc

		Categoriile clinice		
Categoria imunologică	N = fără semne sau simptome	A = semne sau simptome ușoare	B = semne sau simptome moderate	C = semne sau simptome severe
1. Fără dovezi de supresie imunologică	N1	A1	B1	C1
2. Supresie imunologică moderată	N2	A2	B2	C2
3. Supresie imunologică severă	N3	A3	B3	C3

Categoriile imunologice			Vârsta copilului			
	Sub 12 ani		1-5 ani		6-12 ani	
	CD4/μl	%	CD4/μl	%	CD4/μl	%
1. Fără supresie imunologică	> 1500 sau =	> 25 sau =	> 1000 sau =	> 25 sau =	> 500 sau =	> 25 sau =

2. Supresie moderată	750-1499	15-24	500-749	15-24	200-499	15-24
3. Supresie imunologică severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabel 12.11

Categoriile clinice ale infecției cu VIH (HIV) la copilul sub 13 ani (CDC Atlanta, SUA 1994)

Categoria N: fără semne și simptome

Copii fără semne și simptome sau care au doar una din manifestările enumerate în categoria A:

Categoria A: cu simptomatologie ușoară

Copii cu două sau mai multe manifestări dintre cele de mai jos și fără nici una din manifestările din categoria B și C:

- Limfadenopatie;
- Hepatomegalie;
- Splenomegalie;
- Dermatită;
- Parotidită;
- Infecție respiratorie superioară recurentă sau persistentă, sinuzită sau otită medie

Categoria B: cu simptomatologie moderată

Copiii care au manifestări compatibile cu infecția HIV dar care nu aparțin categoriilor A sau C. Numărul acestora nu este limitat și includ între altele următoarele:

- anemie (8 g/dl), neutropenie ($< 1000/\text{mm}^3$) sau Trombocitopenie ($< 100000/\text{mm}^3$) care persistă peste 30 de zile
- Meningită, pneumonie sau septicemie bacteriană (unic episod)
- Candidoză orofaringiană persistentă (< 2 luni) la copiii peste 6 luni
- Cardiomiopatie
- Infecție cu virus citomegalic cu debut înaintea vârstei de 1 lună
- Diaree recurentă sau cronică
- Hepatită
- Stomatită cu virus herpes simplex (VHS) recurentă (< 2 episoade/an)
- Bronșită, pneumonie sau esofagită cu VHS cu debut sub vârsta de 1 lună
- Herpes zoster cel puțin două episoade distincte sau afectând mai mult de un dermatom;
- Leiomiosarcom
- Pneumonie limfoidă interstițială sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL);
- Nefropatie; Nocardioză
- Febră persistentă peste 1 lună Toxoplasmoză cu debut înaintea vârstei de 1 lună
- Varicelă diseminată

Categoria C: Cu simptomatologie severă (SIDA propriu-zisă)

Copiii care au oricare din manifestările enumerate în definiția SIDA din 1987 (PLI deși este trecută în categoria B se raportează la categoria C - SIDA propriu-zisă):

- Infecții bacteriene multiple sau recurente
- Candidoză esofagiană sau pulmonară
- Coccidioidomicoză diseminată
- Criptosporidiază sau isosporidiază cu diaree peste 1 lună
- Infecție citomegalică
- Encefalopatie
- Infecție herpetică

- Histoplasmoză diseminată
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt sau alte forme
- Tuberculoză
- Infecții cu alte specii de Mycobacterium avium intracellulare sau kansasii
- Pneumonie cu Pneumocystis carinii (PCP)
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- Septicemie salmonelozică (nontifoidică) recurentă
- Toxoplasmoză cerebrală cu debut la vârsta de 1 lună
- Sindromul cașectizant (Wasting syndrome)

Definiția cazurilor pentru SIDA:

(CDC, 1987)

I. indicatori de boală, diagnostic definitiv în absența altor cauze de imunodeficiență și teste de laborator pentru HIV

- Candidoza esofagului, traheei, bronhiilor sau pulmonilor ;
- cryptococoza extrapulmonară;
- cryptosporidioza cu diaree peste o lună;
- boala cu CMV, exclusivă a ficatului, splinei, ganglionilor limfatici, la bolnavi peste o lună vârstă;
- infecția VHS cauzând ulcer mucocutanat, cu durată peste 1 lună, sau bronșită, pneumonie sau esofagită la bolnavi peste 1 lună vârstă;
- sarcom Kaposi la bolnavi sub 60 ani vârstă;
- limfom cerebral (primar) la bolnavi sub 60 ani vârstă;
- pneumonie limfoidă interstițială și/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL) la bolnavi sub 13 ani vârstă;
- complex Mycobacterium avium sau M. kansasii, diseminate;
- pneumonie cu Pneumocystis carinii;
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP);
- toxoplasmoza cerebrală la bolnavi peste 1 lună vârstă.

II. Indicatori de boli diagnosticate definitiv în afara altor cauze de imunodeficiență și evidență de laborator de HIV prezent:

- toți indicatorii de boli ai secției I;
- infecții bacteriene recurente sau multiple la bolnavi sub 13 ani vârstă, cauzate de: H. i, Str. pn, alte bacterii piogene;
- coccidioidomicoza diseminată;
- encefalopatie HIV;
- histoplasmoza diseminată;

- isosporiaza cu diaree peste 1 lună;
- sarcom Kaposi la orice vârstă;
- limfom primar al creierului la orice vârstă;
- limfoame cu celule B Non-Hodgkin;
- boală micobacteriană diseminată, exclusiv M. tuberculosis;
- M. tuberculosis, extrapulmonară;
- septicemie recurentă cu salmonella;
- HIV wasting syndrome (sindromul cașectizant).

III. Indicatori de boli diagnosticate prezumtiv cu evidență de laborator pentru infecția HIV

- candidoza esofagiană;
- retinita CMV cu pierderea vederii;
- sarcom Kaposi;
- pneumonie limfoidă interstițială și/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL) la bolnavi sub 13 ani vârstă;
- boală micobacteriană diseminată;
- pneumonie cu Pneumocystis carinii;
- toxoplasmoza cerebrală la bolnavi peste 1 lună vârstă.

IV. Indicatori de boli diagnosticate definitiv în absența altor cauze de imunodeficiență și teste cu rezultate negative pentru HIV

- pneumonie cu Pneumocystis carinii;
- indicatori de boli în secția I și număr de limfocite sub 400/mm³ T4 = T - helper/inducer CD4.

Există **2 excepții importante** la copii sub 13 ani vârstă față de adulți:

1. Infecții bacteriene recurente;
2. Complex pneumonie limfoidă interstițială și/sau hiperplazie pulmonară limfoidă (PLI/HPL).

Deasemenea, diagnosticul de toxoplasmoză, infecție cu VHS, boală cu CMV se va pune după vârsta de 1 lună.

În SUA din 1000 copii, cu SIDA (1988): 72% proveneau din mame toxicomane sau contact de toxicomani cu HIV, 14% erau copii cu transfuzie de sânge, iar 6% erau hemofilici. Diagnosticul de SIDA s-a pus la copii sub vârsta de 2 ani în 64% cazuri, 24% au fost diagnosticați la mai puțin 6 luni vârstă și 11% au fost diagnosticați la mai mult de 5 ani vârstă. Vârsta mediană la hemofilici a fost 8,7-9.1 ani.

Mortalitatea raportată la copii a fost 59% din care 7% sugari, comparativ cu 51% dintre copiii diagnosticați la vârsta peste 1 an.

Supraviețuirea mediană la cei diagnosticați la vârsta de sugari, a fost de 4 luni, iar la cei diagnosticați la vârsta peste 1 an a fost 11,2 luni. Supraviețuirea este legată de vârsta la care s-a pus diagnosticul și de tipul infecției oportuniste la prima prezentare. În mod cert copiii cu pneumonie cu *Pneumocystis carinii* au supraviețuit mai puțin, decât cei cu diagnosticul de pneumonie limfoidă interstițială care au supraviețuire mai lungă.

Clasificarea sistemelor pentru infecția HIV la copii sub 13 ani vârstă (CDC)

Clasa P.0 - infecție nedeterminată

Clasa P1 - infecție asimptomatică

Subclasa A - funcție imună normală

B - funcție imună anormală

C - funcție netestată

Clasa P2 - Infecție simptomatică

Subclasa A - modificări nespecifice

B - boală progresivă neurologică inclusiv encefalopatie HIV

C - pneumonie limfoidă interstițială

D - boli infecțioase secundare

Categoria D. 1 - boli infecțioase secundare specificate CDC

D. 2 - infecții bacteriene recurente severe

D. 3 - alte boli infecțioase secundare specificate

Subclasa E. - Cancere secundare

Categoria E. 1 - Cancere secundare specificate CDC

E. 2 - alte cancere posibil secundare infecției HIV

Subclasa F - Alte boli posibile datorate infecției HIV.

Spectrul și progresiunea infecției HIV sunt marcate încă **din stadiul infecției virale inițiale**, de apariția infecțiilor asociate cu germeni oportuniști: **esofagita cu candida**.

Cele mai multe consecințe clinice apar prin deficitul răspunsurilor mediate de celulele T, celulele T₄ în depleție fiind pivotul tuturor răspunsurilor imune, motiv pentru care organismul este foarte susceptibil la infecțiile oportuniste și neoplasme neobișnuite, care și ele generează alterarea funcției imune.

Depleția limfocitelor T₄ sub 200/mm³, cu alterarea raportului T₄/T₈ caracterizează SIDA cu infecții oportuniste.

Incapacitatea funcțională a limfocitelor CD₄⁺ se traduce prin răspunsul citotoxic necorespunzător pentru CMV și virusul gripal.

Semnificație clinică are deficitul humoral clar, inabilitatea de a produce un răspuns IgM adecvat la antigene proteice și polizaharidice.

Hipergammaglobulinemia IgM caracteristică în SIDA pediatrică se produce prin activarea policlonală a celulelor B, dar cu deficiența celulelor T - helper CD₄+ în inițierea răspunsului specific de producere a anticorpilor.

Cele mai grave consecințe apar la sugari și copii infectați HIV, care nu au fost expuși la o varietate de bacterii patogene, anterior infecției HIV și trebuie să se bazeze pe un răspuns inițial IgM pentru protecția imună.

Hiperactivarea policlonală a celulelor B în răspunsul imun în SIDA este legată de **activatori** ca: VEB și CMV, care coinfectează acești bolnavi.

Infecția cu VEB este responsabilă de frecvența sporită a limfoamelor cu celule B.

Celulele natural killer (NK), cu CD₁₆ pe suprafață au capacitate citotoxică diminuată, de unde decurge deficiența controlului infecțiilor virale și tumorale.

Activarea **infecției HIV latente** se produce prin infecție virală concurentă: CMV, VEB, virus hepatitic B și VHS.

Definiția OMS a cazului de SIDA include următoarele **infecții oportuniste**:

- herpes zoster recurent;
- candidoza orofaringiană;
- herpes simplex diseminat, progresiv;
- meningita criptococozică.

Candidoza orală este un marker de imunosupresie și atestă dezvoltarea SIDA, ca și leucoplakia păroasă a limbii cu VEB precum și episoadele de herpes zoster.

Viteza crescută a progresiunii bolii este marcată de raportul CD₄/CD₈ sub 0,6.

Nivelul serum Beta microglobulinelor este crescut în boala avansată, constituie un marker al evoluției infecției HIV spre SIDA, iar în inducția sintezei lor joacă un rol important infecția CMV.

Semnalul de alarmă a fost dat în **1981**, odată cu descoperirea **epidemică** a unor **infecții grave cu germeni oportuniști**, concomitent cu creșterea frecvenței sarcoamelor Kaposi, la bolnavi cu deficit imunitar sever.

Activitatea replicării virale la nivelul limfocitelor T₄ prin intermediul unor cofactori ca: infecțiile virale, bacteriene, fungice, celule alogene sau proteine străine, accelerează evoluția infecției HIV la boala clinic manifestată.

Prin coinfectia cu VEB, limfocitul B natural rezistent, devine sensibil la infecția HIV și se constituie un nou rezervor de virus, capabil de favorizarea diseminării.

Infecția HIV reactivează în manieră reciprocă VEB, ca agent etiologic al limfomului Burkitt.

Limfoamele maligne în SIDA apar în absența mecanismelor normale de supraveghere imună pe calea limfocitelor T₄.

Manifestările bolii sunt legate de nivelul critic sub 200 celule/mmc, prin distrucția și depleția limfocitelor T₄, consecința ciclului litic viral, caracteristic în SIDA.

În fața **supresiei imune predominant celulare**, cu disfuncție a limfocitelor T₄, exprimată biologic prin **hipergammaglobulinemie policlonală**, organismul devine susceptibil la infecții cu germeni oportuniști, determinate de agenți care se dezvoltă intracelular.

În **SIDA pediatrică** anomaliile clinice cele mai frecvente sunt:

- întârzierea creșterii;
- afectarea pulmonară cronică complex (PLI/HPL);
- pneumonii recidivante;
- limfadenopatie persistentă;
- hepatosplenomegalie;
- candidoza bucală persistentă;
- diareea cronică sau recidivantă;
- encefalopatia progresivă cu microcefalie dobândită;
- infecții bacteriene și virale recidivante;
- infecții oportuniste;
- purpura trombocitopenică;
- hepatita;
- cardiomiopatia;
- nefropatia;
- hiperplazia limfoidă cronică parotidiană (parotidoza);
- embriopatia HIV;
- sarcomul Kaposi;
- limfoamele maligne non-Hodgkin cu celule B.

Aceste manifestări clinice apar în clasa P-2, la debutul propriu-zis al bolii, consecință a depleției limfocitare, imunodepresiei progresive și a infecției țesuturilor cu HIV.

Sindromul retroviral acut include în manifestările sale clinice, candidoza orală și esofagiană.

În perioada de **boală constituită** (ARC = complexe asociate cu SIDA), în cadrul manifestărilor clinice cuprinse în clasa P2, subclasa A, apar **infecții oportuniste minore** frecvente:

- candidoze bucofaringiene;
- zona zoster;
- leucoplakia păroasă a limbii cu VEB.

Manifestările neurologice din clasa P-2, subclasa B, includ în prima categorie clinică meningitele cu lichid clar severe, sau meningoencefalitele: criptococoza neuromeningee, toxoplasmoza, limfomul ce celule B și infecția cu CMV.

Infecțiile oportuniste ale SNC și convulsiile apar rar la copil, spre deosebire de adult.

Manifestările respiratorii din clasa P-2, subclasa C sunt marcate de apariția pe primul loc, cu o frecvență maximă, la 2/3 dintre copiii infectați cu HIV a complexului (pneumonie limfoidă interstițială/hiperplazie pulmonară limfoidă PLI/HPL, spre deosebire de adult, pneumonia cu Pneumocytis carinii (PCP) situându-se, ca frecvență, pe al doilea loc.

Următoarele manifestări respiratorii au o frecvență mai redusă:

- a) pneumonii bacteriene electiv produse de germeni încapsulați: Str. pneumoniae, H. influenzae;
- b) pneumonii virale, unele grave, potențial fatale cu: VSR, virus rujeolic, VVZ;
- c) infecții oportuniste: candida albicans, mycobacterium tuberculosis, histoplasma, aspergillus.

Ipotetic, în afara infecției HIV, se presupune că hiperplazia nodulară a țesutului limfoid pulmonar, cu evoluție cronică tradusă în aspectul complexului PLI/HPL, s-ar datora prezenței VEB ca genom în celulele B.

Pe acest fond apar **suprainfecțiile pulmonare** frecvente, tardive.

Infecțiile secundare din clasa P-2, subclasa D, sunt complicațiile infecțioase ale SIDA propriu-zise, din stadiile tardive ale infecției HIV, consecința depresiei imunitare celulare și umorale.

O primă categorie sunt infecțiile acute, supraacute și recidivante cu agenți patogeni cu patogenitate înaltă, traduse clinic frecvent prin **septicemie**.

Organismele incriminate sunt: Str. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, Salmonella Enteritidis.

În 5-10% din cazuri apar **bacteriemii** cu salmonelle non-tifoidice, chiar în absența diareei.

Germenii fiind localizați **intracelular**, nu se produce eradicarea bolii, deoarece bolnavii nu se sterilizează, datorită deficienței a 2 mecanisme: celulele Killer și toxicitatea indusă prin anticorpi.

După administrarea de **antibiotice** apar frecvent infecții cu: E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, stafilococ auriu.

Infecțiile bacteriene sunt frecvent **sistemice**, cu debut lent progresiv multiple recurențe și evoluție trenantă, neobișnuită.

Suprainfecțiile **intrasplactice** evoluează cu aspect de infecție sistemică, însoțită de șoc toxiinfecțios sau endotoxinic, cu insuficiență organică multiplă sau sub aparența unei stări febrile prelungite inexplicabile.

Candidoza bucoesofagiană, cu acalazie, urmată de slim disease (sindrom cașectizant) candidoza anorectală sau afectând întreg tractul gastrointestinal, care se traduce clinic prin diaree cronică, evoluează rar ca infecție sistemică în SIDA la copii.

Gastroenteritele subacute sau cronice sunt urmare a infecțiilor cu candida, m. avium intracellulare, cryptosporidium (sindrom holeriform sau diaree cronică) și CMV.

Cancerle secundare din clasa P-2, subclasa E, apar în faza compromiterii mecanismului natural de supraveghere imună, în care acționează stimuli anormali de proliferare malignă.

În această fază acționează VEB activat de HIV, care stimulează limfocitele B, ca și proliferarea tumorilor sarcomatoase Kaposi prin stimularea neoangiogenezei.

Limfoamele maligne tip Hodgkin sau non-Hodgkin, au aspect de limfom Burkitt, limfoame cerebrale cu celule B, și carcinoame: bronșice, pancreatice și digestive.

Sarcomul Kaposi complică evoluția SIDA în proporție de 25-40%.

Alte tipuri lezionale secundare infecției HIV din clasa P-2, subclasa F includ complicațiile **hematologice**, cu depresia medulară a celor 3 linii, din care granulocitopenia, rezultat al insuficienței medulare și distrucției periferice prin anticorpi antiPMN este responsabilă de severitatea infecțiilor bacteriene.

Complicațiile **renale** cu glomerulopatie afectează 8-28% din copiii infectați HIV, în timp ce adulții toxicomani sunt afectați în proporție de 50% dintre cazuri, fiind marcați de proteinurie, prin sindrom nefrotic și scleroză glomerulară segmentară.

Complicațiile **cardiace** sub forma cordului pulmonar cronic, apar atât în PCP, cât și în complexul PLI/HPL.

Complicațiile **oculare** apar în urma infecției cu CMV, VHS toxoplasma gondii, cryptococcus, candida și micobacterii diverse.

Infecțiile asociate cu SIDA rezultă frecvent din **reactivări endogene** ale unor agenți patogeni achiziționați anterior, iar zona geografică de rezidență și prevalența înaltă a infecțiilor asimptomatice asociate cu anumiți patogeni, influențează frecvent infecțiile oportuniste raportate.

- Pneumonia cu P. carinii (PCP)	62% (31-72%)
- Sarcom Kaposi	17%
- Candidoză esofagiană și bronșică	15%
- Criptococoză extrapulmonară	7%
- Complex diseminat cu Mycobacterium avium	5%
- Infecția CMV	5%
- HIV Wasting syndrome (sindromul cașectizant)	4%
- infecția cu VHS	4%
- toxoplasmoza cerebrală	5%
- criptosporidoză cronică	3%
- encefalopatie HIV	2%
- limfom non-Hodgkin	2%

- tuberculoză extrapulmonară	1%
- alte boli micobacteriene diseminate	1%
- infecții oportuniste sau cancere raportate sub procentul 1%:	
- histoplasmoză diseminată	
- retinită CMV	
- leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)	
- limfom primar cerebral	
- septicemie recurentă cu salmonella	
- isosporiază cronică	
- coccidioidomicoză diseminată	

În Africa s-a descris o boală consumptivă numită "**Slim disease**" (sindrom de slăbire), cu astenie marcată, febră, transpirații, diaree persistentă și scădere severă în greutate, decesul producându-se prin malnutriție severă și infecții secundare terminale, mai ales enteropatie cu agenți enterici asociați **cu microsporidia**.

Bolnavii cu semne constituționale progresive trebuie examinați cu deosebită grijă pentru agenții patogeni oportuniști. **Anamneza** atentă este dirijată pentru depistarea simptomelor respiratorii, neurologice, gastrointestinale și dermatologice, fiind completată cu un **examen clinic detaliat**, pe aparate.

Cavitatea bucală este sediul unor variate forme clinice de candidoză:

- **candidoza orală** se observă frecvent în infecția HIV cuprinzând palatul moale și dur mucoasa bucală, faringele și hipofaringele. Infecțiile candidozice ale mucoaselor rezultă din imunitatea celulară deficitară, contrar infecțiilor sistemice, care sunt rezultatul defectelor funcției fagocitare și a numărului redus de celule. Incidența candidozei crește cu imunodeficiența celulară progresivă, în particular când numărul limfocitelor CD₄⁺ scade sub 200-300/ mmc. Candidoza orală prezice progresiunea bolii și dezvoltarea altor infecții asociate cu SIDA;

- Candidoza **pseudomembranoasă** este cea mai comună formă clinică exteriorizată prin plăci caracteristice ("cottage cheese") pe palatul moale, tonsile sau mucoasa bucală;

- Forma **atrofică** a candidozei bucale, în general subdiagnosticată, fiind nefamiliară clinicienilor, caracterizată prin apariția de plăci eritematoase plate, fără exudat alb caracteristic;

- Forma **hipertrofică** a bolii, asemănătoare leucoplakiei păroase linguale ("hairy leukoplakia"), cu plăci albe pe părțile laterale ale limbii, palatului și pe mucoasa bucală.

- **Cheilita angulară**, care produce fisuri dureroase, cu dificultatea deschiderii gurii;

- **Leucoplakia linguală** (Hairy leukoplakia) (HL) descrisă prima oară în 1984 de Greenspan și colaboratorii, este o leziune proeminentă, albă, a mucoasei orale, unică, asociată infecție HIV. Mecanismul incomplet elucidat pare a fi legat de replicarea virusului Epstein-Barr în epiteliul celulelor keratinizate, la suprafața limbii și a mucoasei bucale. Din biopsii s-au izolat și alte herpes virusuri;

- **Gingivita severă și periodontita**, ades cu debut insidios, dar care poate fi abrupt, cu durere severă, halenă, sângerări gingivale și pierderea dinților. La examenul fizic al gingiei apare o linie marginală, roșu-aprins, cu necroza și ulcerația papilei interdentală, eroziune gingivală și dinți care se pierd. Etiologia este neclară, din biopsii gingivale s-au izolat culturi mixte cu floră aerobă și anaerobă;

- **Gingivita severă ulcerativă** poate fi cauzată de bacili gramnegativi, în particular de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

Sindroamele gastrointestinale apar în cadrul sindroamelor tardive, cu o frecvență sporită, pe măsură ce progresează infecția HIV. Virtual fiecare compartiment al tractului gastrointestinal reprezintă un loc potențial de implicare patologică, cu deficiențe funcționale de alimentație și nutriție.

Bolile esofagiene

Esofagita secundară are drept etiologie: candida, CMV și VHS, agenții oportuniști cei mai obișnuiți ai tractului gastrointestinal superior. Candidoza esofagiană este diagnosticul index la 3% din cazurile de SIDA. Esofagita candidozică se asociază cu aspectul clasic de ulcerații difuze și plăci, pe când CMV determină apariția unor ulcerații numeroase mari dar și ulcerații unice. Infecția cu VHS produce ulcere multiple și profunde. Biopsia identifică corpii de incluzie virali, sau forme invazive micotice, ca și material de cultură pentru fungi și virusuri. Bolile esofagiene mai cuprind: sarcomul Kaposi esofagian, limfomul, carcinomul și esofagita cu reflux.

Gastrita CMV - se caracterizează prin răspuns inflamator intens, ulcerație, edem, și proeminența mucoasei, implicând întreaga mucoasă stomacală.

Sarcomul Kaposi gastric este o complicație comună a sarcomului cutanat, obișnuit asimptomatic (25%), apare ca o leziune ulcerată, cu mase submucoase, subiacente, violet-albastre. Diagnosticul include observația endoscopică, biopsia și culturile.

Limfoamele gastrice sunt multifocale și se diferențiază prin biopsie endoscopică, colorații histologice și imunohistochimice.

Colecistita acalculoasă se asociază cu *cryptosporidium* și infecție CMV localizată în mucoasa veziculei biliare. Ultrasonografia și tomografia computerizată evidențiază leziuni de colecist, pereții veziculei biliare îngroșați și obliterarea lumenului vezicular.

Stenoza papilară se asociază în 50% cazuri cu *cryptosporidium* sau CMV, ca și hepatita colestatică prin dilatații biliare, caz în care culturile din sânge sunt pozitive pentru CMV.

Hepatitele sunt extrem de comune în cadrul infecției HIV, recunoscând drept etiologie: virusul hepatitic B, C, D, G, eventual pe fond de boală hepatică alcoolică, anterioară apariției SIDA la bolnavi.

Manifestări hepatice produc infecția cu *M. avium* complex, sarcomul Kaposi, limfomul, tuberculoza și infecția CMV. Uneori este necesară biopsia hepatică percutantă, cu colorații standard histologice și microbiene, ca și culturile pentru virusuri, fungi și micobacterii.

Cauze rare de boli hepatice infiltrative includ pneumocistoza hepatică, leishmanioza, și alte infecții fungice.

Enterocolitele la bolnavi cu infecție HIV au incidență înaltă, iar unele infecții sunt specifice și frecvente: *Salmonella*, *cryptosporidium*, *Isospora*, CMV, *Microsporidia*, cu mențiunea că unele infecții produc panenterită. În particular, la cei care au primit anterior antibiotice, este mai frecventă colita asociată cu *Clostridium difficile*.

TABEL 12.13 Cauze de enterocolite în infecția HIV

Bacterii - *Campylobacter jejuni* și alte specii:

- *Salmonella*;
- *Shigella flexneri*;
- *Mycobacterium avium* - complex;
- *Clostridium difficile* (toxina);

Paraziți: - *Cryptosporidium*;

- *Entamoeba histolytica*;
- *Giardia lamblia*;
- *Isospora*;

Virale: - Citomegalovirus.

Cauze de proctocolită:

Bacterii: - *Chlamydia trachomatis*;

- *Neisseria gonorrhoeae*;
- *Treponema pallidum*.

Virusuri: - Herpes simplex.

La bolnavii cu SIDA prezentând diaree s-au izolat agenți infecțioși la 55-85% din cazuri, dar și purtători asimptomatici de agenți patogeni intestinali în 10-40% cazuri. Agenți patogeni tratabili s-au găsit la aproximativ 50% dintre bolnavii studiați.

Manifestări cutanate sunt cauzate de o largă varietate de virusuri la bolnavii imunosupresați HIV.

Herpesvirusurile afectează în proporție de 90% pacienții cu SIDA. Infecția cu VHS-2 produce leziuni fesiere, pe perineu, scrot, vulvă, gland, cu vezicule, care se ulcerează și se pustulizează prin suprainfecție. O manifestare frecventă este proctita herpetică cu ulcere gigante perirectale.

Infecțiile orolabiale sunt produse de tulpina VHS-1 sau VHS-2, sunt recidivante, cu aspect cronic recurențial.

Reactivarea infecției cu virus varicelo-zosterian (VVZ) este atât de frecventă încât **VVZ a fost propus ca marker al progresiunii bolii**. Afectarea ramurei oftalmice a trigemenului, implică corneea, urmată de opacifiere cu afectarea vederii.

Molluscum contagiosum este o infecție cutanată **cu poxvirus**, frecventă, fiind produsul reactivării la imunodeprimați.

Consecințele dermatologice ale infecției HIV includ leziuni primitive cutanate ale infecțiilor oportuniste (dermatofitozele) și bolile maligne, care pot fi diseminate visceral (sarcom Kaposi), ca și boli sistemice oportuniste, cu afectare cutanată cum sunt: infecția cu herpes virus, sifilis și criptococoza.

Bolile pulmonare - Pneumonia cu Pneumocystis carinii (PCP)

Bolile pulmonare oportuniste sunt **cauzele cele mai frecvente** de boli acute și deces la bolnavii cu infecție HIV, PCP ocupând primul loc, în proporție de 65% din bolile asociate cu SIDA. Incidența anterioară a PCP era rară, la bolnavii cu malnutriție severă, hemopatii maligne și imunosupresie iatrogenă. Incidența a crescut rapid la 73.000 cazuri cu PCP ca diagnostic în SIDA. Boala este subdiagnosticată în țările mai puțin dezvoltate, prin lipsa facilităților sofisticate de diagnostic.

TABEL 12.14 Etiologia complicațiilor pulmonare în SIDA

Protozoare - Pneumocystis carinii.

Bacterii: - Mycobacterium tuberculosis;

- Mycobacterium avium intracelulare;

- Streptococcus pneumoniae;

- Haemophilus influenzae;

- Legionella pneumophila;

- Nocardia asteroides;

Fungi: - Cryptococcus neoformans;

- Histoplasma capsulatum;

- Coccidioides immitis;

- Candida albicans;

Virusuri: - Cytomegalovirus;

- HIV (?);

Tumori: - Sarcom Kaposi;

- Limfom Non-Hodgkin;

- Pneumonie nonspecifică;

- HIV (?);

TABEL 12.15 Aspecte radiografice în bolile respiratorii asociate cu SIDA	
Radiografie	Boala
Normal	nici o boală
	PCP
	infecție fungică diseminată
Infiltrate pulmonare	pneumonie piogenică
	tuberculoză
	pneumonie criptococică
	PCP
Revărsat pleural	Sarcom Kaposi
	pneumonie piogenică
	tuberculoză
Adenopatie mediastinală	tuberculoză
	M. avium complex
	Limfom
Infiltrat interstițial	PCP
	tuberculoză
	pneumonie interstițială limfocitară
	pneumonie nespecifică
	pneumonie piogenică

Diagnosticul diferențial la bolnavul seropozitiv HIV cu tulburări pulmonare este extensiv și este de dorit o terapie empirică antimicrobiană, în timp ce procedurile de diagnostic sunt în curs de evaluare.

Bacteriile piogene sunt incriminate în patologia pulmonară cel mai frecvent la copii și toxicomanii IV. **Germeii încapsulați** ca: pneumococul și H. influenzae au incidența cea mai înaltă. Copiii prezintă o mare prevalență a otitei medii și pneumoniei, în timp ce adulții prezintă frecvent infecții piogene tegumentare, ale țesuturilor moi, sinuzită și pneumonie. Streptococul și stafilococul auriu sunt responsabili pentru impetigo persistent, furunculoză, foliculită și abcese tegumentare.

Pneumoniile bacteriene apar frecvent la copiii care prezintă bronșită bacteriană asociată infecției HIV, evoluând cu bacteriemie la 80% dintre cazurile cu pneumonie pneumococcică și 25% dintre cele cu H. influenzae. Aceste pneumonii bacteriene sunt greu de tratat și recad la întreruperea terapiei.

S. aureus și **epidermidis**, mai rar bacilii gramnegativi sunt implicați în **septicemiile** legate de **cateter**, cu linii venoase centrale și terapie IV la domiciliu.

Pneumoniile bacteriene sunt ades focale, acompaniindu-se în 70% dintre cazuri de dureri pleuritice.

TABEL 12.16 Bacteriile incriminate în infecțiile severe la pacienții cu infecție HIV		
Colorație Gram	Microorganismul	Locul infecției
Grampozitiv	Pneumococ	Pulmon, sinus, sânge
	Streptococ	Pulmon
	Stafilococ auriu	Piele, sânge, pulmon, perineu
	Listeria monocytogenes	Meninge, sânge
	Nocardia asteroides	Pulmon, creier, intestin
Gramnegativ	H. influenzae	Pulmon, sânge
	Branhamella catarrhalis	Pulmon
	Salmonella	Intestin, sânge, creier
	Shigella	Intestin
	Campylobacter	Intestin
	Legionella pneumophila	Pulmon
Spirochete	Treponema pallidum	Piele, meninge, creier

Mulți bolnavi prezintă la examenul toracelui un aspect normal, în pofida prezenței infecției pulmonare active sau a bolii maligne, ceea ce îi conferă o valoare limitată în diagnosticul specific și obligă la un **algoritm de diagnostic complex**:

- Radiografia pulmonară - filmul radiologic poate fi normal în PCP, tuberculoză, boală fungică, pneumonie nespecifică, boală respiratorie superioară sau anemie severă;

- Tomografia axială computerizată a toracelui tranșează diagnosticul diferențial al PCP, de leziunile nodulare din sarcomul Kaposi;

- Inducția sputei cu nebulizator ultrasonic;

- Tensiunea oxigenului arterial (Pa O₂);

- Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (DLCO) sub 80% din valoarea previzibilă, la 95% cazuri PCP;

- Capacitate pulmonară totală și capacitate vitală scăzute în PCP;

- Scanning pulmonar cu Gallium = ⁶⁷Ga - urmărire scintigrafică;

- Examenul sputei induse cu agent mucolitic și nebulizator ultrasonic - identificarea P. carinii în 80% din cazuri cu colorație Giemsa modificată (DIF-QUICK), metenamină argentică, albastru de toluidină 0. Testele de imunofluorescență directă și indirectă (IFA) = 90% rezultate pozitive pentru PCP;

- Culturi și colorația sputei specifice pentru infecții bacteriene, micobacteriene, virale și fungice;

- Valoarea predictivă negativă 60% - obligă la bronhoscopia cu fibre optice, combinată cu lavaj bronhoalveolar (BAL) și biopsie transbronșică, cu care se poate stabili diagnosticul pozitiv la 95% din toți agenții infecțioși și la 100% PCP.

Lavajul bronhoalveolar poate produce hipoxemie tranzitorie, iar biopsia transbronșică este urmată la 10% din cazuri de pneumotorax, din care 50% necesită toracostomie pe tub, pentru reexpansionare.

- Bopsia pe pulmon deschis (OLB) este restrânsă la cazurile cu rezultate negative;
- Diagnosticul serologic PCP nu este valoros, din cauza prevalenței înalte a anticorpilor la P. carinii, la reactivarea bolii titrul necrescând semnifactiv.

Tuberculoza pulmonară în SIDA are un curs clinic accelerat și înregistrează o frecvență înaltă, în țările cu standard de viață scăzut (33% cazuri în Zair). Infecția tuberculoasă îmbracă în SIDA 2 aspecte:

I. Infecție anterioară reactivată de HIV

- în 60-80% cazuri - bolnavii prezintă IDR la tuberculină pozitiv, deși au limfopenie CD4 moderat severă;
- la 50% bolnavi, radiografiile pulmonare prezintă anomalii localizate sau difuze;
- 20-40% din cazuri prezintă manifestări extrapulmonare.

II. Complicație oportunistă tardivă

- coincide sau urmează altor boli oportuniste;
- semnele clinice sunt mai pronunțate;
- radiografia pulmonară este atipică, cu infiltrate difuze și adenopatie intratoracică predominantă;
- testul la tuberculină este pozitiv, în 30-40% cazuri;
- diseminarea extrapulmonară constatându-se la 50-70% din bolnavi.

Deși răspunsul la chimioterapie este excelent, tuberculoza asociată cu SIDA are un prognostic rezervat.

Infecții diseminate cu M. avium complex. Constituie diagnosticul index la 4% cazuri SIDA drept infecție micobacteriană nontuberculoasă, deteminată în 97% cazuri de M. avium complex și 3%: M. kansasii, M. xenopi, M. gordonae, M. cheloni, M. bovis.

Incidența bolilor produse de micobacterii atipice poate atinge 25-30% la bolnavii cu SIDA. La 50% din cazuri infecția cu M. avium complex este o descoperire la autopsie. Diagnosticul intravital este dificil, deși bolnavii prezintă **bacteriemie continuă**. Această infecție oportunistă este **un marker pentru imunodeficiența celulară severă** asociată cu prognostic extrem de sever. Aspectul clinic este cel al unor infiltrate pulmonare difuze sau boli sistemice. Pentru diagnostic se impune tomografia computerizată abdominală, biopsia, eventual autopsia. Această infecție oportunistă se însoțește de infecții concomitente cu: cryptosporidium, CMV, candida.

Complicațiile musculo-scheletale - apar frecvent la toxicomanii (intravenos) sub forma artritei septice produse de bacterii piogene, în special stafilococul auriu. Sindromul Reiter este

frecvent la homosexuali, care prezintă artrită gonococică sau reactivă. Artrita din infecția cu virus hepatitic B este legată de prevalența bolii. În cursul infecției HIV apar complicații reumatologice legate de infecții oportuniste asociate cu agenți artritogenici.

Bolile renale

Disfuncția renală în SIDA este legată de coinfecția cu virus hepatitic B apare la toxicomani (intravenos) IV, după medicamente nefrotice ca: aminoglicozide și amfotericină B, ca și în infecțiile concomitente cu germeni oportuniști.

Glomerulo-nefrita este asociată cu infecții fungice, infecții diseminate cu *M. avium* complex și uneori cu incluzii intracitoplasmice și intranucleare sugestive pentru etiologia virală.

Afectarea sistemului nervos central în SIDA. Afectarea sistemului nervos periferic poate fi depistată la 20-40% bolnavi cu infecție HIV. Neuropatia periferică îmbracă aspectul **sindromului Guillain-Barre** polineuropatie acută inflamatorie demielinizantă produsă de infecția CMV sau etiologia poate fi autoimună.

Complicațiile **tardive** frecvente sub formă de **procese expansive intracraniene**, ca leziuni în masă sunt produse de: toxoplasmoză cerebrală, limfomul SNC (diagnostic diferential de prim ordin), leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) - boală demielinizantă cu JC virus (papova virus). Alți agenți infecțioși rari sunt: *M. tuberculosis*, *Cryptococcus*, *Candida*, virusuri, iar 10% din procese au o origine necunoscută. Diagnosticul pozitiv este facilitat de radiografiile care sunt distincte, dar nu patognomonice, iar biopsia cerebrală este dificilă, ceea ce împreună cu limitele biopsiei pe ac, impune terapia empirică pentru toxoplasmoză timp de 10-14 zile, răspunsul favorabil stabilind diagnosticul. Studiul **imagistic** cuprinde tomografia computerizată (cu doză dublă și rezonanță magnetică, care tranșează diagnosticul diferential al toxoplasmozei cu tuberculomul, criptococomul, nocardioza, abcese piogene cerebrale, LMP, limfoame, encefalite virale. În toxoplasmoză se evidențiază abcese inelare, multiple (1-3 cm), bilaterale + afectarea ganglionilor bazali.

În absența leziunilor în masă la tomografia computerizată, se efectuează puncția lombară și studiul LCR - pentru număr de elemente, sediment, glicozid și proteinorahie, antigene bacteriene și criptococozice, culturi bacteriene, micobacteriene, virale, fungice, citologie, test VDRL.

Serologia pentru toxoplasma nu este foarte sensibilă, chiar IgG - sunt nespecifice în ariile endemice, 30-50% din bolnavi fiind infectați anterior cu *T. gondii*.

Răspunsul negativ la tratamentul empiric pentru toxoplasmă, obligă la **biopsie cerebrală**, materialul fiind colorat cu hematoxilină - eozină, mai ales cu imunoperoxidază.

TABEL 12.17 Cauza de procese expansive intracraniene în SIDA

Infecții: - Toxoplasma gondii;

- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) cu virus JC; SV 40;
- M. tuberculosis;
- Cyptococcus neoformans;
- Nocardia asteroides;
- Histoplasma capsulatum;
- Cytomegalovirus;
- Virus herpes simplex;
- HIV;
- Candida albicans;

Neoplasme - Limfom primar SNC;

- Limfom metastatic;
- Sarcom Kaposi;

Neidentificate: - Glioză nespecifică.

Toxoplasmoza SNC este diagnosticul index în SIDA la 2% din bolnavi și al doilea diagnostic la alți 2-3%. Infecția este prevalentă în Franța și Haiti, fiind prezentă la 50-70% din cazurile cu leziuni intracraniene.

LMP cu virus JC, un papova virus localizat în oligodendrocite are incidența sub 1% în SIDA. În schimb boala criptococozică afectează 10% din cazurile SIDA, manifestându-se cu meningită la 80% pacienți, care prezintă fungemie în peste 80% cazuri.

Infecția cu CMV afectează peste 5% din bolnavii SIDA, producându-se viremie în momentul în care celulele circulante CD₄ scad sub 100-200/mm³. În majoritatea cazurilor SIDA, la autopsie este evidențiată infecția cu CMV, iar la 2-10% bolnavi se produce visceralizarea infecției. Infecția este universal atestată serologic, dar puțini dezvoltă afectare organică care necesită tratament.

Retinita este cea mai frecventă tulburare produsă de CMV. În cazul infecțiilor amenințatoare pentru viață: esofagita, enterita, colita, sau pneumonia, devine obligatoriu diagnosticul **histologic**, deoarece criteriile clinice sunt insuficiente, ca și culturile de țesuturi, secreții, excreții, care sunt nespecifice.

Retinita CMV este diagnosticul index la 1-2% din bolnavii SIDA, iar diagnosticul ulterior la încă 4-6%.

Diagnosticul, strâns, diferențial se face cu retinita toxoplasmică. Culturile din sânge și urină sunt pozitive la 80-100% cazuri. De remarcat că 1/4 bolnavi prezintă la autopsie encefalita concomitentă CMV.

Tratamentul infecțiilor oportuniste în SIDA

Scopurile tratamentului acestei boli incurabile sunt:

1. Ameliorarea calității și duratei supraviețuirii;
2. O evaluare realistă a prognosticului imediat în funcție de resursele medicale disponibile;
3. Beneficiul procedurilor chirurgicale;
4. Asistența ventilatorie;
5. Terapia intensivă prelungită;
6. Toate măsurile cresc supraviețuirea pentru mai multe luni în afara spitalului.

În cadrul măsurilor terapeutice trebuie să evaluăm toxicitatea aditivă a tratamentului cu antiretrovirale, cu următoarele droguri: ganglicovir, TMP-SMX, pentamidină, flucitozină, ciclofosamidă, amfotericină, fenitoin (dilantin).

Majoritatea agenților patogeni oportuniști pot fi tratați cu succes cu agenți antiinfecțioși.

Agenți patogeni - care **răspund la terapie**, dar recad frecvent: *P. carinii*; *T. gondii*; *Isospora belli*; *Leishmania donovani*; VHS; VVZ; CMV; *Candida*; *Cryptococcus neoformans*; *Histoplasma capsulatum*; *Coccidioides immitis*; *Salmonella*; *Campylobacter*; *Shigella*; *M. tuberculosis*; *Str. pneumoniae*;

Agenți patogeni la care terapia **nu apare curent efectivă**: *Cryptosporidia*; Virusul Epstein-Barr; *Microsporidia*; *Mycobacterium avium intracellulare*.

Tratamentul cu succes al infecțiilor oportuniste depinde de:

1. Diagnosticul prompt și inițierea terapiei înainte de apariția sindromului clinic sever;
2. Recunoașterea, că un răspuns slab la terapie poate indica că un agent patogen era anterior prezent, sau s-a dezvoltat ulterior și necesită terapie adițională;
3. Recunoașterea, că anumite terapii trebuie administrate pe toată durata vieții, pentru prevenirea recăderilor și recurențelor.

Tratamentul de elecție al PCP se face cu TMP-SMX (trimetoprim/sulfametoxazol) (I.V., oral), sau **pentamidină** (isethionat) parenteral. Supraviețuirea este asigurată în peste 90% din cazuri la primul episod, în medie la 75% cazuri, în absența infecțiilor oportuniste concomitente severe și cu gradient alveoloarterial sub 30 mm Hg.

O altă alternativă de tratament este administrarea de trimetoprim - **dapsona** oral.

Medicamentul de elecție rămâne cotrimoxazolul oral, în doză de 20 mg/Kg/zi TMP + SMX 100 mg/kg/zi. Se constată reducerea reacțiilor adverse, cu păstrarea eficacității la doza TMP de 15 mg/kg/zi + SMX 75 mg/kg/zi.

Pentamidina parenterală se utilizează în doză de 3-4 mg/kg/zi eventual aerosolizată.

Alternative terapeutice: **trimetrexat** + sulfonamidă asociat cu leucovorin 20 mg//kg la 6 ore; difluorometilornitin (DFMO); **primachină-clindamicină** și corticoterapie pentru ameliorarea disfuncției pulmonare, cu rol controversat. De asemenea sunt controversate: suportul agresiv cu

terapie intensivă, ventilația mecanică și alte intervenții. Este obligatorie individualizarea terapeutică a cazurilor de boală.

Profilaxia este obligatorie, deoarece 65% din bolnavii SIDA prezintă 1 sau mai multe episoade PCP și se administrează ca profilaxie **secundară**, după primul episod PCP, sau ca profilaxie **primară** la bolnavi HIV pozitivi, cu mai puțin de 200 celule circulante CD4+ pe mmc., care prezintă eventual candidoză orală și febră. Dozele profilactice sunt 4-5 mg/kg/zi TMP + SMX 20-25 mg/kg/zi. + leucovorin 5 mg/p.o.doză, administrate 3 zile consecutiv pe săptămână. Alternative profilactice se pot face cu pentamidină aerosoli, dapsona, dapsona + TMP, pirimetamina + sulfadoxina.

T. gondii

Terapia empirică se impune, cu **pirimetamină** 75 mg/p-o în prima zi - urmată de 25 mg./p.o/doză + **sulfadiazină** 1-2 g./p.o/6 ore, tratament cu care se produce ameliorarea clinică și radiologică în 14-21 zile. În cazul răspunsului negativ se impune biopsia cerebrală. Corticoterapia este necesară în cazurile cu disfuncție substanțială, progresivă neurologică și la apariția semnelor de hipertensiune intracraniană. Terapia anticonvulsivantă este cronică. Din cauza frecventelor recăderi se impune tratamentul pe viață. Efectele adverse ale terapiei impun asocierea cu leucovorin 10-20 mg/p.o/ sau IV la 6 ore.

Alternative terapeutice: pirimetamină 50-150 mg/p.o/doză+leucovorin: **clindamicina** + pirimetamină; **dapsona** + pirimetamina; **trimetrexat**; **spiramicina**. Cea mai promițătoare alternativă pare asocierea de clindamicină intravenos x 3/zi + pirimetamină.

VHS + VVZ

Tratamentul cu **acyclovir** 200 mg/p.o, la 4 ore; la copii 10 mg/kg x 3/zi, este urmat de răspuns favorabil în 3-10 zile. Terapia pe viață se impune la recăderile cu mare frecvență și extrem de apropiate. Se consideră ca benefică asocierea cu antiretrovirale. Doze mari de acyclovir 400-800 mg/p.o-la 4 ore, sunt necesare în tratamentul leziunilor persistente ca și în zoster ophtalmicus.

Corticoterapia este contraindicată din cauza efectelor adverse pe funcția imunitară, ca și din cauza activării sarcoamelor Kaposi. Alternative: **famcyclovir**, **valacyclovir**, **foscarnet**, **ganciclovir**.

CMV

Retinita CMV - care afectează vederea, cu orbire finală, se tratează cu **ganciclovir** - 5 mg/kg/IV la 12 ore, sau **foscarnet** 60 mg/kg/IV la 8 ore.

Terapia empirică se impune, deoarece extragerea materialului retinic pentru examene speciale histologice și virusologice, este un examen riscant, cu detașarea retinei sau infecției secundară. Ameliorarea în urma terapiei se produce în 7-21 zile. Se impune un tratament de menținere de 5-6 mg/kg/IV/doză la 12 ore, 5-7 zile pe săptămână. Tratamente alternative sunt: injectarea locală

intravitră de ganciclovir, cu menținerea pericolului de desprindere a retinei după injecții repetate. În manifestările infecției CMV: esofagita, colita și ulcerele rectale, se produce ameliorarea după 7 zile de tratament.

VEB

În tratamentul cu infecției cu VEB nici un medicament nu este sigur efectiv. Infecția VEB afectează o proporție substanțială de bolnavi SIDA, care prezintă culturi pozitive din orofaringe și celule mononucleare periferice, iar VEB este implicat în patogenia leucoplakiei păroase a limbii, pneumoniei nespecifice, limfadenopatiei, limfomului, febrei, și a wasting syndrome (sindromul cașectizant).

LMP cu virus JC și SV-40 nu are nici o terapie cunoscută azi ca efectivă.

Specii de candida

Stomatita, esofagita, vaginita și proctita beneficiază de terapia topică cu **nistatin**, **clotrimazol** sau terapie orală cu **ketoconazol**, **fluconazol** în doză de 5 mg/kg/zi, timp de 7-14 zile.

Esofagita sângerândă, perforația esofagiană, fungemia și boala diseminată fungică, beneficiază de terapie intravenoasă cu **amfotericină B**.

Recurențele frecvente la întreruperea tratamentului obligă la administrarea de Ketoconazol pe viață.

În extremis, la debilitați și imunosupresați se administrează amfotericina B.

Candidoza diseminată este rară și apare după terapia neutropenizantă, citotoxice antineoplazice și catetere intravenoase infectate.

Criptococoză - tratamentul bolii este dificil și infecția prezintă multiple recăderi.

Diagnosticul pozitiv este asigurat de orice izolare a agentului patogen din orice fluid al organismului. Determinarea extinderii diseminării se face prin culturi LCR, sânge, urină, determinarea titrurilor de antigen în ser și LCR. Tehnica liză-centrifugare este superioară și asigură izolarea C. neoformans din sânge.

Tratamentul de elecție este **amfotericină B** în doză de 0.4-0.6 mg/zilnic sau doza dublă în zile alternative. Terapia este de lungă durată, intermitentă, cu regim de întreținere de 1,0 mg/kg, administrează odată, până la 3 ori pe săptămână din momentul atingerii dozei totale de 2,0-2,5 gr. + culturi negative. S-a dovedit eficace și terapia de menținere cu **fluconazol**, sau inițierea cu asocierea de 5 - flucitozina.

Histoplasmoza diseminată - nu răspunde la Ketoconazol și recade frecvent după amfotericină B. Se încearcă prevenirea recăderilor prin administrarea de **Ketoconazol** sau **itraconazol** zilnic sau **amfotericină B** intravenos săptămânal.

Coccidioidomicoză - este greu de controlat în SIDA, chiar cu amfotericină B.

Alternative: fluconazol, itraconazol.

Specii de mycobacterii

Încercările de tratament pentru **MAC** (mycobacterium avium intracellulare) sunt încă experimentale cu: ansamicina, (rifabutin), clofazimina, imipenem, chinolone variate, amikacin, cycloserina, pirazinamida, etambutol. Rareori au acțiune in vitro izoniazida și rifampinul. Scheme actuale: ETB + macrolid: azitromicină/claritromicină ± RIF ± amikacina.

Alternative terapeutice: ciprofloxacina, rifabutinclofazimina - în asocieri de 3/4/5.

M. tuberculosis izolat în SIDA are aceeași sensibilitate ca la bolnavii din alte populații. Tuberculostaticele se utilizează în doza clasică, timp de 9 luni, cel puțin 6 luni după negativarea culturilor și ar fi prudentă administrarea pe viață (HIN + PZA + ETB + RIF). Se semnalează tulpini BK multirezistente.

Germeii patogeni enterici - includ specii de salmonella, shigella, campylobacter, entamoeba histolytica, giardia lamblia, cryptosporidium, isospora belli, microsporidia. Terapia pentru acești germeni, cu sensibilitatea asemănătoare la antibiotice cu a altor bolnavi, se administrează în cazurile cu diaree persistentă și/sau severă, ca și în cazurile cu boală bacteriemică. Tratamentul adecvat se soldează cu controlul infecțiilor digestive, dar nu se produce eradicarea microorganismului. Se pune problema eventualității tratamentului cronic supresiv la agenții specifici, cu **chinolone**, **cotrimoxazol**, **eritromicină** sau **ampicilină**, asociate cu medicamente antimotilitate intestinală. Amibiaza și giardiaza se tratează de rutină.

Criptosporidioza severă, gastrointestinală sau biliară, nu are terapie specifică, iar spiramicina nu pare eficientă.

Toți bolnavii debilitați prin diaree severă, beneficiază de nutriție parenterală totală.

Alternative: **azitromicina**.

Isospora belli beneficiază de tratament cu **cotrimoxazol 7-10 zile**, dar cu rata recăderilor înaltă, ceea ce impune supresia cronică cu cotrimoxazol. Alternative, în cazul intoleranței severe la cotrimoxazol sunt tratamentele cu: metronidazol, quinacrină, pirimetamină.

T. pallidum

În SIDA infecția luetică apare cu aspectul de sifilis primar, secundar, cu serologie pozitivă și 40% din cazuri prezintă modificări LCR.

Tratamentul optimal nu este stabilit, dar se consideră preferabil sub forma administrării **procainpenicilinei** 1.2 m UI zilnic, timp de 10-14 zile.

Sarcom Kaposi

Majoritatea bolnavilor SIDA cu sarcoame Kaposi, mor din cauza infecțiilor oportuniste. Leziunile sunt recurențiale, în pofida radioterapiei intensive. În leziunile cutanate extensive se utilizează interferon alpha recombinant (10-30 milioane U/m², I.M./I.V./S.C./doză) util la bolnavii cu număr de celule circulante CD₄ mai mare de 100-200/mm³. Răspunsul obiectiv tumoral, apare în

4-8 săptămâni și este maximal în 12-24 săptămâni. Răspunsul tumoral poate dura 1 an, cu terapie de întreținere. În cazul bolilor amenințătoare pentru viață: obstrucția structurilor vitale, se impune **radioterapia** sau **chimioterapia citotoxică** pentru răspuns rapid și substanțial: vinblastina, etoposida, vincristina, vincristina și vinblastina, vinblastina și bleomicina, doxorubicina, bleomicina și vincristina.

Limfoamele Hodgkin, non-Hodgkin, tip Burkitt, au supraviețuire scurtă, indiferent de terapie, rata supraviețuirii fiind mai mică, ca în alte populații de pacienți, cu recăderi prompte și frecvente. Decesul se produce prin limfom, infecții asociate cu SIDA și ca rezultat al infecțiilor asociate cu chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE RECOMANDATĂ

TRATATE ȘI CARTI

1. Mircea Angelescu - Terapia cu antibiotice, Editura Medicală, București, 1998
2. Matei Balș - Laboratorul clinic în infecții, Editura Medicală, București, 1980
3. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin - Nelson textbook of Pediatrics, W.B.Saunders, 15th ed., 1996
4. Bégué P. - L'antibiothérapie de l'enfant, Ed. 2éme, Paris, 1991
5. Florin Căruntu, Veronica Căruntu - Vademecum de boli infecțioase, Ed. Medicală, București, 1978
6. Costin Cernescu - Virusologie medicală, Ed.II-a, Ed. Medicală, București, 1997
7. Eugen Ciofu, Carmen Ciofu - Esențialul în pediatrie, Ed. Medicală Almateea, București, 1997
8. Constantin Ciufecu, Viorel Prisacari - Vibriionul holeric – Holera, Chișinău, 1995
- Comisia SIDA, Ministerul Sănătății - Programul Național de luptă anti-SIDA (1998 – 2000), Ghid terapeutic în infecția HIV, București, 1998
10. Augustin Cupșa, Dumitru Bulucea, Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la copii și adolescenți, Ed. Universitaria, Craiova, 1995
11. Mircea Chiotan - Boli infecțioase – curs universitar, Ed. Shik, București, 1997
12. Madelena I. Drăgan – Rujeola, Ed. Viața medicală românească, București, 1998
13. Madelena I. Drăgan - Actualități în boli infecțioase, Ed. Viața medicală românească, București, 1998
14. Madelena I. Drăgan, Mihaela Mihordea - Boli infecțioase – Teste pentru concursuri și examene, vol.I, Ed. Granada, București, 1997
15. Girard P.M., Katlama C., Pialoux G., Saimot A.G. – SIDA, Ed. Doin, Paris, 1996
16. Giesecke J. - Modern Infectious Disease Epidemiology, Ed. Edward Arnold, London, 1994
17. Maria Golăescu - Diagnosticul și tratamentul micozelor interne Ed. Viața medicală românească, București, 1997
18. Long S.S., Pickering K.L., Prober G.C. - Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases, Churchill Livingstone, New York, 1996
19. Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin - Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases 4th ed., Churchill Livingstone, 1995
20. Mims C., Dimmock N., Nash A., Stephen J. - Mims' patogenesis of Infectious Diseases, 4th ed., Academic Press, London, 1997
21. - Nosoco-Rom – 1re Ed, 1996 (APPIT)
22. Peter G., Halsey A.N., Marcuse K.E., Pickering K.L. - 1994 Red Book, Report of Committee on Infectious Diseases, 23rd ed., AAP, New York, 1994
23. E. Pilly - APPIT – Maladies Infectieuses, Ed. 2M2, Montmorency, 1997
24. Le Popi - Maladies Infectieuses – Guide de traitement, 5e ed., Ed. APPIT, Paris, 1997
25. Prince A. - Infectious Diseases. Essentials of Pediatrics., 2nd ed. W.B. Saunders, 1994
26. Ileana Rebedea, Irina Rebedea - Diarei acute infecțioase, Ed. All Educational, București, 1998
27. Sande Merle A., Voelberding Paul A. - The medical management of AIDS, 4th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995
28. Dorin Sarafoleanu, G. Chiriac - Oto-rino-laringologie pentru medicul practician, Ed. Medicală, București, 1993
29. A. Schäffler, J. Braun, U. Renz - Ghid clinic – Explorări, diagnostic, terapie, urgențe., Ed. Medicală, București, 1995
30. Sanford P.J., Gilbert N.D., Gerberding L.J., Sande A.M. - Guide to antimicrobial therapy, Dallas, 1994
31. Schlosberg A.D., Schulman A.J. - Differential diagnosis of Infectious Diseases, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996

32. Valentin Stroescu - Bazele farmacologice ale practicii medicale, Vol.I și II, Ed. a IV-a, Ed. Medicală, București, 1997
33. Marin Voiculescu - Boli infecțioase, Vol. I și II, Ed. Medicală, București, 1989 și 1990
34. Mihai Voiculescu - Actualități în hepatologie, Ed. Infomedica, București, 1996

Periodice

1. AIDS Clinical Care
2. Archives of Diseases of children
3. Acta Paediatrica Scandinavica
4. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surgery
5. Archives Françaises de Pédiatrie
6. Advances in Immunology
7. Archives de l'Union Médicale Balkanique
8. Annals of Internal Medicine
9. Archives of Pathology
10. American Journal of Epidemiology
11. Clinical Infectious Diseases
12. Canadian Medical Journal
13. Dermato-Venerologie
14. Gastroenterology
15. Infectious Immunology
16. International Journal of oral and maxillofacial Surgery
17. Infomedica
18. Journal of Infectious Diseases
19. Journal of Pediatrics
20. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
21. Journal of Clinical Periodontology
22. J A M A
23. Journal of Hepatology
24. La lettre de l'Infectiologue
25. Lancet
26. Médecine et Maladies Infectieuses
27. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)
28. Medicina modernă
29. Medical Microbiology Letters
30. The New England Journal of Medicine
31. Peditria
32. Pediatric Infectious Diseases
33. Pediatrics in Review
34. Pediatric Clinics of North America
35. Revista de microbiologie, virusologie, parazitologie și epidemiologie
36. La revue du Practicien
37. Red Book, American Academy of Pediatrics
38. Science
39. Semaine des Hôpitaux
40. Stomatologia
41. Terapeutica
42. Terapeutică și toxicologie clinică
43. Viața medicală
44. Virology