


# MICROBIOLOGIE

Lucia Debeleac  
M. C. Popescu-Drânda

- Microbiologie Generală
- Imunologie
- Bacteriologie
- Microbiologie Clinică

*Parait Maria - Flică*  


Editora Medicală AMALTEA

P. XEDPox

design: Miha Nijă  
desenator: Gabriel Cârstea  
tehnoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus

# Cuprins

Prefață ..... ix

## PARTEA I MICROBIOLOGIE GENERALĂ

1	Introducere în Microbiologia Medicală	1
2	Morfologia Bacteriană	5
3	Fiziologia și Metabolismul Bacterian	15
4	Creșterea și Multiplicarea Bacteriană	21
5	Genetica Bacteriană	29
6	Agenți Antimicrobieni	39
7	Patogenitatea Bacteriană	53

*Handwritten notes:*  
CP  
Hansel  
AB.

## PARTEA A II-A IMUNOLOGIE

8	Imunologie Fundamentală	61
9	Răspunsul Imun	77

## PARTEA A III-A BACTERIOLOGIE

10	Inflamația	113
11	<i>Staphylococcus</i>	121
12	<i>Streptococcus</i>	125

biologie / Lucia Debeleac, M.C. Popescu-Drânda  
ISBN 973-96286-0-5

Editura Medicală AMALTEA  
București 1994

drepturile asupra acestei ediții sînt rezervate-Editurii Medicale AMALTEA.  
parte a acestui volum nu poate fi reproducă, în orice formă, fără permisiunea  
Editurii Medicale AMALTEA.

13	<i>Neisseria</i> .....	133
14	<u>Enterobacteriaceae</u> .....	139
15	<i>Vibrio</i> .....	155
16	<i>Pseudomonas</i> .....	157
17	Parvobacteriaceae .....	159
18	<i>Corynebacterium</i> .....	167
19	<i>Mycobacterium</i> .....	171
20	Spirochete .....	177
21	Bacillaceae .....	187
22	<i>Chlamydia</i> și <i>Rickettsia</i> .....	197
23	<i>Mycoplasma</i> .....	201
24	Fungi Patogene .....	205

PARTEA A IV-A  
MICROBIOLOGIE CLINICĂ

25	Bacteriemia și Septicemia .....	217
26	Pneumonia Bacteriană .....	227
27	Infecții Chirurgicale .....	233
28	Infecții Urogenitale .....	243
29	Infecții ale Sistemului Nervos Central .....	257
30	Infecții Nosocomiale .....	267

"Știința este totdeauna rea: ea nu rezolvă niciodată o problemă, fără să creeze alte zece în plus."

G. B. Shaw

introducere  
Microbiologia Medicală

PARTEA I

# MICROBIOLOGIE GENERALĂ

# Introducere în Microbiologia Medicală

**MICROBIOLOGIA MEDICALĂ** se ocupă cu studiul microorganismelor implicate în patologia umană și cu interacțiunile dintre organismul uman și aceste microorganisme.

I. Din punctul de vedere al rezultatului acestei interacțiuni, microorganismele se clasifică în:

A. Comensale, ce se găsesc pe epiteliile și mucoasele organismului, fără a avea influențe negative asupra omului, în unele cazuri avind chiar roluri benefice (de ex. la nivelul colonului se găsesc microorganisme de putrefacție, cum este Escherichia coli care sintetizează vitamine din grupul B și vitamina K, vitale omului). Anumite specii de Proteus, Streptococcus și Pseudomonas sînt, de asemenea, comensale.

1. Microorganismele comensale formează flora normală.
2. În anumite condiții aproape orice microorganism din această categorie poate deveni patogen. De aceea a fost introdusă noțiunea de microorganisme condiționat patogene sau oportuniste.

B. Patogene, ce au acțiuni negative asupra organismului uman, fie direct prin invazivitate și multiplicare (cum este cazul speciilor de Staphylococcus, Bacillus anthracis), fie prin sinteză de toxine (speciile de Clostridium), fie prin ambele caractere (streptococii de grup A).

II. Potențialul patogenic al microorganismelor este variabil în funcție de doi parametri:

A. Apărarea organismului uman nespecifică și specifică. Este reprezentată de o serie de factori ce împiedică penetrarea microorganismelor în organism, sau, dacă acestea au penetrat totuși, împiedică înmulțirea și răspîndirea lor. Mecanismele de apărare pot fi tulburate prin traumatisme fizice, alterarea tonusului psihic, boli sistemice, droguri, toxine etc. În această situație organismul este expus acțiunii nocive chiar a microorganismelor cu virulență proprie scăzută.

B. Patogenitatea microorganismelor (sau capacitatea de a induce un proces infecțios). Microorganismele cu virulență mare prezintă adaptări funcționale ce le permit să contracareze eficient mecanismele de apărare.

## Morfologia Bacteriană

### III. Clasificarea microorganismelor patogene în funcție de dimensiunile lor și de complexitatea biologică acestea sunt împărțite în patru grupe majore:

**A. Virusuri.** Sunt cele mai mici entități biologice ce prezintă potențial patogen. Nu sunt vizibile la microscopul optic.

1. Virusurile sunt paraziți intracelulari obligatorii, fiind incapabile de reproducere în afara celulelor organismului.
2. Virusurile conțin un singur tip de acid nucleic, ADN sau ARN, dar nu ambele simultan.
3. Virusurile ajunse la nivelul membranei celulelor organismului își părăsesc învelișul proteic și descarcă în interiorul celulei acidul nucleic viral. Acesta se integrează în genomul celular și îndreaptă activitatea celulei către sinteza de componente virale, care sunt apoi asamblate în interiorul celulei formând noi particule virale (virioni). Virionii sunt eliberați din celulă, urmând a infecta noi celule, ciclul repetându-se.

**B. Bacterii.** Au dimensiuni superioare virusurilor și sunt mult mai complexe. Majoritatea bacteriilor sunt vizibile la microscopul optic:

1. Bacteriile sunt celule prokariote. Nucleul lor nu este învelit de membrană nucleară, materialul genetic găsiindu-se liber în interiorul citoplasmei.
2. Bacteriile posedă, spre deosebire de virusuri, atât ADN, cât și ARN.
3. Bacteriile se reproduc prin diviziune binară. Unele dintre bacteriile patogene pot crește independent; acestea pot fi cultivate pe medii artificiale. Altele însă nu au capacitatea de a-și sintetiza metabolismul important, fiind paraziți intracelulari obligatorii; acestea pot fi cultivate doar în culturi celulare.

**C. Fungi (ciuperci).** Sunt mai mari decât bacteriile și au o structură celulară mai avansată.

1. Sunt organisme eukariote. Materialul genetic este separat de citoplasmă printr-o membrană nucleară.
2. Se înmulțesc prin spori sau prin înmușurire, rar prin diviziune binară.
3. Multe dintre fungile patogene pot trăi independent în natură ca organisme saprofite; infectarea organismului uman nefiind necesară pentru ciclul lor de viață.

**D. Paraziți.** Termenul se referă la o multitudine de organisme capabile de a produce boală la om. Sunt cele mai complexe organisme patogene:

1. Sunt organisme unicelulare (protozoare) sau pluricelulare (metazoare).
2. Sunt alcătuite din celule eukariote.
3. Mulți dintre paraziți au un ciclu de viață complex, incluzând mai multe gazde, între care și omul.

### I. Caractere generale ale bacteriilor ✓

- A. Bacteriile au o capacitate foarte mare de sinteză și multiplicare. Se înmulțesc asexuat, prin diviziune directă. Ritmul de diviziune în condiții optime este de 10-12 min.
- B. În funcție de modul de procurare a substanțelor nutritive, microorganismele sunt:
  1. Autotrofe. Acestea își pot sintetiza din surse anorganice metaboliții esențiali.
  2. Heterotrofe. Acestea trăiesc pe seama gazdelor vii, de la care își procură substanțele necesare. Majoritatea germeilor patogeni sunt microorganisme heterotrofe.

### II. Morfologia propriu-zisă a bacteriilor

Se referă la (1) forma, (2) dimensiunile, (3) dispoziția germeilor (fie în stadiul vegetativ, adică de celulă prokariotă, fie în stadiul de rezistență, adică de spor), precum și la (4) afinitatea tinctorială a bacteriilor.

|| Toate bacteriile au stadiu vegetativ, fiind forma de multiplicare și, totodată, forma patogenă. Numai unele specii prezintă și stadiul de rezistență, sporul.

(1) Există 3 forme majore ale bacteriilor:

- (a) sferică; se referă la coci.
- (b) cilindrică; se referă la bacili.
- (c) curbă-spiralată; se referă la vibrioni și spirochete.

(2) Dimensiunile bacteriilor sunt de ordinul micrometrilor, variind între 0,1 μm-10 μm. De aceea, pentru a putea fi observate la microscop, acesta trebuie să mărească de cel puțin 900-1000 ori.

(3) Bacteriile pot fi dispuse izolat sau în grupuri de doi sau mai mulți germeni.

(4) Unul dintre cele mai importante criterii de clasificare a bacteriilor este afinitatea tinctorială. Se folosesc în mod uzual 2 colorații principale, la care se mai adaugă o a 3-a colorație, în funcție de diagnostic:

- (a) Colorația cu albastru de metilen.
- (b) Colorația Gram: Baza moleculară exactă a colorației Gram nu este pe deplin cunoscută, dar se pare că peretele bacterian este factorul determinant.
- (c) Colorația Ziehl-Neelsen.

## A. Cocii

- Forma. Cocii au forme aproximativ sferice, cu anumite variații:
  - Stafilococii și streptococii sînt sferici.
  - Pneumococii au formă lanceolată (în vîrf de lance, sau, pentru o imagine mai exactă, forma *triunghiunilor de brînză topită*).
  - Meningococii și gonococii au aspect reniform.
- Dimensiuni. Cocii au dimensiuni cuprinse între  $1\ \mu\text{m}$ - $1,5\ \mu\text{m}$ .

## 3. Dispoziție. Cocii sînt dispuși:

- în *streptos* (în lanț) - streptococii;
- în *diplo* (2 cite 2) - pneumococii, meningococii, gonococii;
- în *tetrade* (4 germeni dispuși în 2 planuri perpendiculare).
- în *stafilos* (în ciorchine) - stafilococii;

**Notă:** Dispoziția bacteriilor este determinată de existența unui perete bacterian comun între celulele fiice, precum și de orientarea în spațiu a planurilor succesive de diviziune.

## B. Bacilii

- Forma lor este alungită, de bastonaș. Există următoarele variante de forme ale bacililor:
  - bacili scurți, cu capete rotunjite, cum sînt cei din familia Enterobacteriaceae
  - bacili mari, groși, cu capete tăiate drept (cum este *Bacillus anthracis*, ce are lungimea de  $10\ \mu\text{m}$  și grosimea de  $1\ \mu\text{m}$ )
  - bacili scurți, subțiri și încovoiați (cum este bacilul Koch)
  - bacili fuziformi, cu capete ascuțite, lungi ( $5\ \mu\text{m}$ - $8\ \mu\text{m}$ )
  - bacili cu un capăt măciucat, îngroșat (de ex., genul *Corynebacterium*)
  - bacili scurți cu mijlocul umflat (bacilii pseudodifterici)

- Dimensiunile bacililor variază între  $0,5\ \mu\text{m}$ - $10\ \mu\text{m}$  în lungime și  $0,3\ \mu\text{m}$ - $0,5\ \mu\text{m}$  în diametru. În funcție de lungimea lor, bacilii pot fi:
  - scurți (aprox.  $2\ \mu\text{m}$ );
  - lungi (aprox.  $10\ \mu\text{m}$ ).

## 3. Dispoziție

- izolați, fără o dispoziție caracteristică (de exemplu bacilii din familia Enterobacteriaceae)
- în lanț - streptobacilii (*Bacillus anthracis*).
- în palisadă, ca stîngiile de gard (bacilii pseudodifterici).

## C. Bacterii spiralate

Aceste bacterii au corpul format din una sau mai multe spire.

- Cu corpul format dintr-o jumătate de spirală (vibrioni: genul *Vibrio*).

- Cu corpul format din mai multe spire, nedeformabile (spirochete: genul *Treponema*, genul *Lepiospira*).
- Cu corpul alcătuit din măr multe spire, dar deformabile (spirochete: genul *Borrelia*).

În afara acestor 3 forme majore de bacterii mai există unele forme rar întîlnite:

## D. Forme pătrate

Se întîlnesc la germenii saprofiti:

E. Forme intermediare - de cocobacilii (familia Parvobacteriaceae).

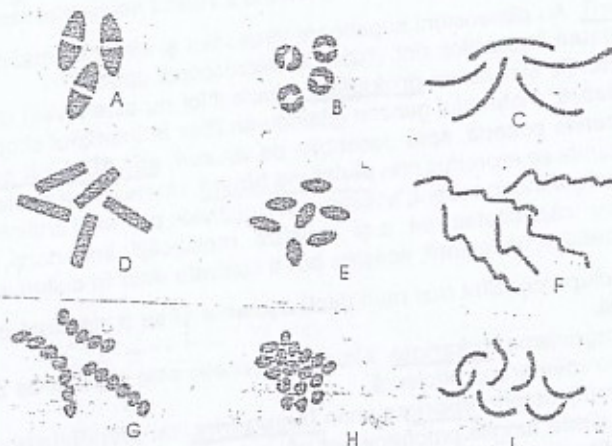


Fig. 2-1. Forme bacteriene:

A, pneumococi; B, gonococi; C, bacil fuziformi; D, bacili; E, cocobacilii  
F, spirochete; G, streptococi; H, stafilococi; I, vibrioni

## III. Tehnici de colorare

Caracterile morfologice ajută la identificarea germenilor. Acestea pot fi observate la microscopul optic cu ajutorul frotimilor, preparate din produse patologice sau culturi bacteriene - ce se depun pe o lamă de sticlă, se usucă și se colorează.

Caracterile morfologice se pot modifica în condiții nefavorabile. În condiții optime, la celulele tinere caracterile se păstrează.

## A. Colorația cu albastru de metilen

Este o colorație simplă, utilizându-se un singur colorant. Se face în mod obligatoriu pentru frotiurile efectuate din produse patologice deoarece prezintă unele avantaje:

1. Poate evidenția germenii extracelulari, dar mai ales pe cei intracelulari;
2. Evidențiază germenii încapsulați;
3. Pune în evidență relațiile dintre germeni și elementele figurate din produs.

## B. Colorația Gram

Se folosește în mod obligatoriu în diagnosticul bacteriologic. Este o metodă complexă cu doi coloranți și un decolorant, numită **tehnica diferențială**. Etapele colorației Gram se derulează astfel:

- (1) Pe frotiul fixat se pune **VIOLET DE GENTIANĂ** (colorant bazic) timp de 1 minut. La sfârșitul acestui timp toți germenii vor fi colorați în violet. Majoritatea bacteriilor au afinitate puternică pentru coloranții bazici, excepție făcând *mycobacteriile* și *spirochetele*.
- (2) Se adaugă **IUGOL** care are rol de mordant (fixator de culoare).
- (3) Se scurge iugolul și se adaugă un amestec de **ALCOOL** cu **ACETONĂ** în scopul decolorării. Decolorarea durează 7-8 secunde. Bacteriile cu un conținut mare de mureină în perete (70-80%) rezistă la decolorare, însă cele cu un conținut mic de mureină și mare de lipide se decolorează.
- (4) Urmează spălarea cu apă de robinet.
- (5) Urmează recolorarea cu **FUXINĂ** 10% timp de 1 minut. Fuxina, colorant roșu, va recolora bacteriile decolorate.
- (6) Se spală lama cu apă, se usucă și apoi se examinează la microscopul optic. Bacteriile colorate în violet sînt Gram-pozitive, iar cele colorate în roșu sînt Gram-negative.

## C. Colorația Ziehl-Neelsen

*Mycobacteriile* (bacilul tuberculozei, bacilul leprei) au în compoziția peretelui bacterian acid micolic care le conferă impermeabilitate pentru coloranți. De aceea nu se pot colora cu tehnica Gram.

Pentru acești germeni, numiți AAL (acid-alcool-rezistenți) se folosește o tehnică specială, colorația Ziehl-Neelsen.

- (1) Se acoperă lama în întregime cu **FUXINĂ** concentrată și se încălzește de 3 ori la flacăra pînă la apariția vaporilor de apă, cu pauze de cite 2 minute.
- (2) Se scurge fuxina și se spală lama cu apă.
- (3) Urmează decolorarea cu soluție **ACID-ALCOOL**, timp de 2 minute.
- (4) Se spală lama cu apă.
- (5) Se recolorează cu **ALBASTRU DE METILEN**.
- (6) Se spală lama cu apă, se usucă și apoi se examinează la microscopul optic.

**Comentariu:** La sfârșitul timpului (2) toți germenii sînt colorați în roșu, chiar și *mycobacteriile* (la caldura acidului micolic din compoziția peretelui bacterian devine permeabil pentru fuxină).

La decolorare, la rece *mycobacteriile* vor fi impermeabile, deci nu se vor decolora. Toți ceilalți germeni, Gram-pozitivi sau Gram-negativi, se vor decolora, iar apoi se vor colora în albastru cu albastru de metilen. Imaginea la microscop ne prezintă *mycobacteriile* de culoare roșie, pe un fond albastru.

## IV. Ultrastructura bacteriilor

Se poate examina la microscopul electronic. Conține elemente obligatorii (fără de care nu pot supraviețui): peretele, membrana, citoplasma și nucleul. ?

- facultative: capsula, pilii sau flagelii, pili și sporii

Ciclul de viață al bacteriilor cuprinde 2 forme morfologice:

- i. forma vegetativă, de celulă bacteriană. Reprezintă stadiul de creștere și multiplicare. Este prezent la toate bacteriile.
- ii. forma de rezistență, sporul. Este prezent doar la anumii germeni.

Ultrastructura celulei bacteriene cuprinde:

- structuri care alcătuiesc învelișul bacterian
- constituenți citoplasmatici
- structuri externe (ce străbat învelișul bacterian sau îl acoperă)

## A. Invelișul bacterian

1. **Peretele bacterian** Este o structură rigidă, prezentă la suprafața bacteriei, cu o grosime de 150 Å, alcătuită din 2 straturi. Peretele bacterian este absent la anumite tipuri de bacterii, cum este cazul *mycoplasmeilor*.

a. Componenta structurală principală a peretelui bacterian o reprezintă mureina sau peptidoglicanul (polimeri miciști).

- (1) Polimerii peptidoglicani sînt alcătuiți din 2 tipuri de hexoze: **N-acetilglucozamina (G)** și **acidul N-acetilmuramic (M)**. Aceste două hexoze alternează, formînd lanțuri longitudinale. De grupele carboxil ale acidului N-acetilmuramic se leagă lanțuri scurte (tetrapeptide) alcătuite din 4 aminoacizi:

- |                     |               |
|---------------------|---------------|
| (a) L-alanină       | (b) D-alanină |
| (c) acid D-glutamic | (d) L-lizina  |

În locul L-lizinei uneori poate apare un alt aminoacid, acidul meso-diaminopimelic.



(2) Polimerii peptidoglicani conțin anumiți aminoacizi care se găsesc doar în peretele bacterian. Acești aminoacizi sînt acidul meso-diaminopimelic și izomerii D ai acidului glutamic și alaninei.

b. Peretele bacterian al bacteriilor Gram-pozitive diferă ca structură și compoziție de cel al bacteriilor Gram-negative, deși ambele conțin peptidoglicani în structura peretelui.

(1) Bacteriile Gram-pozitive au un perete gros, alcătuit, în primul rînd, dintr-un strat rigid de peptidoglicani, precum și din acid teichoic. Cantitatea mare de peptidoglicani (70-80%) conferă bacteriilor Gram-pozitive sensibilitate la lizozim și la penicilină.

(a) Lizozimul hidrolizează specific peptidoglicanii între N-acetil-glucozamină și acidul N-acetilmuramic.

(b) Penicilina inhibă specific sinteza de peptidoglicani.

(2) Bacteriile Gram-negative au un perete bacterian mai subțire decît al celor Gram-pozitive, cu un conținut mult mai mic de peptidoglicani (pînă la 20%) și fără acid teichoic.

Un strat complex numit membrană externă, acoperă peretele bacterian al bacteriilor Gram-negative.

(a) Membrana externă a bacteriilor Gram-negative este mai groasă decît stratul de peptidoglicani și este compusă din lipoproteine și din glicolipide atașate de peptidoglicani.

(b) Membrana externă conține antigenul O, care este caracteristic bacteriilor Gram-negative.

c. Indepărtarea peretelui bacterian, care protejează membrana citoplasmatică subjacentă, defămină liză bacteriană, deoarece membrana este incapabilă să reziste presiunii osmotice din natură.

(1) Protoplastii sînt forme bacteriene lipsite de perete, create artificial, menținute în medii osmotice capabile să protejeze de liză bacteriană.

In medii hipotonice aceste celule se sparg, iar în medii hipertone se ratătimează. Protoplastii provin din bacterii Gram-pozitive.

(2) Sferoplastii sînt, de asemenea, forme bacteriene create artificial prin îndepărtarea parțială a peretelui.

Peretele lor este lipsit de mureină, însă conține lipide. Datorită acestor lipide sferoplastii au aspect sferic. Sferoplastii provin din bacterii Gram-negative.

d.  Rolurile peretelui bacterian:

(1) Asigură forma bacteriei.

(2) Asigură rezistența bacteriei la presiunea osmotică intracelulară, de 16-25 atmosfere.

(3) Are rol în diviziunea bacteriei, participînd la formarea septului-transvers.

(4) Este sediul antigenelor care pot induce un răspuns specific (umoral sau celular) în organismul în care pătrund bacteriile.

(5) Este sediul unor receptori pentru atașarea altor celule (microfage, macrofage), sau a unor proteine plasmatică (opsonină) și pentru fixarea unor virusuri (bacteriofagi).

(6) Are rol important în patogenitatea germenilor, fiind sediul unor factori de patogenitate.

2. Membrana citoplasmatică: Membrana citoplasmatică (numită și membrana celulară sau membrana plasmatică) reprezintă bariera dintre interiorul și exteriorul celulei.

Are grosimea de 50 Å și o structură obișnuită de mozaic fluid.

a. Membrana citoplasmatică are permeabilitate selectivă.

b. Sistemul de transport electronic, principalul sistem energetic al celulei, este localizat la nivelul membranei citoplasmatică, fiind sediul respirației bacteriene.

c. Mezozomii sînt invaginări complexe ale membranei citoplasmatică, observate la majoritatea bacteriilor.

(1) Pot avea formă veziculară, tubulară sau lamelară.

(2) Funcția lor nu este bine cunoscută, dar se presupune că, fiind în contact cu nucleul prin capătul lor intern, de aici pomește semnalul de diviziune a nucleului. Acest semnal se declanșează în momentul în care raportul suprafață/volum se modifică în favoarea volumului.

B. Componentele citoplasmatică: Principalele componente citoplasmatică sînt ADN-ul, ribozomii și vacuolele.

Citoplasma este un sistem coloidal dens, omogen ce conține proteine, enzime, lipide, săruri minerale, pigmenti, glucide, vitamine.

Structura intracitoplasmatică variază cu vîrsta bacteriei. Citoplasma celulei tinere are un aspect omogen, iar a celulei bătrîne are un aspect vacuolar.

1. ADN-ul: Celula bacteriană nu are o membrană nucleară, aspect caracteristic al celulelor prokariote.

a. ADN-ul nuclear este concentrat în citoplasmă sub forma unui nucleoid.

Nucleoidul este format dintr-o moleculă de ADN dublu-catenar, circulară, cu un diametru de 20 Å și o lungime de 1 mm, numită cromozom. Existența unui singur cromozom conferă caracterul de organism haploid bacteriei.

b. În anumite bacterii, în citoplasmă există și ADN extracromozomial (structuri numite plasmide), de asemenea circular, dar cu o moleculă mult mai scurtă decît a ADN-ului cromozomial.

Plasmidele conțin în general gene implicate în rezistența la antibiotice (factorul R) sau în codificarea altor funcții nevitală.

2. **Ribozomii.** Sînt structuri complexe compuse din ARN și proteine. Au un diametru de aproximativ 20 nm.
    - a. Coeficientul de sedimentare al ribozomilor bacterieni este 70 de unități Svedberg (70 S), ca la orice celulă prokariotă.
    - b. Ribozomii sînt alcătuiți din **două subunități**: subunitatea mare, cu un coeficient de 50 S, și subunitatea mică, cu un coeficient de 30 S.
    - c. Funcția ribozomilor este de **sinteză a proteinelor**. Antibiotice precum streptomycina, tetraciclina și cloramfenicolul inhibă sinteza de proteine în ribozomii bacterieni.
  3. **Granule de depozit** (vacuole și incluziuni). Conțin diverși metaboliți de natură organică și anorganică, care fie folosesc ca material necesar proceselor anabolice, fie sînt produse de catabolism.
    - a. Prezența lor și cantitatea în care se găsesc variază în raport cu tipul de bacterie, cu vîrsta și cu activitatea metabolică.
    - b. Citoplasma celulelor bătrîne nu mai este omogenă, ci devine granulară prin acumularea unui număr mare de vacuole.
- C. **Structuri externe.** Capsula, flagelii și pili sînt structuri ce se găsesc în afara învelișului bacterian. Sînt structuri *facultative*.
1. **Capsula.** Invelește unele bacterii, fiind învelișul situat cel mai la exterior.
    - a. Este de natură *mucopolizaharidică*, cel mai adesea; la unele bacterii capsula este de natură *mucoproteică*, fiind compusă din D-aminoacizi.
    - b. În colorația obișnuită cu albastru de metilen apare necolorată, ca un halou în jurul bacteriei sau grupului de bacterii.
    - c. Reprezintă un factor de *patogenitate*.
    - d. Antigenele capsulare au o mare *specificitate*.
  2. **Cilii și flagelii.** Sînt prezenți la numeroase bacterii și reprezintă un *organ de locomoție*.
    - a. Cel mai adesea nu pot exista simultan cilii și capsula.
    - b. Flagelul bacterian este compus dintr-un singur tip de proteină, numită *flagelină*. Flagelină este o proteină contractilă.
    - c. Unele bacterii au un singur flagel, altele prezintă un mănunchi de flageli situat la un pol al celulei, iar altele prezintă flageli (cili) pe toată suprafața.
    - d. Flagelinele reprezintă *antigeni cu mare specificitate*.
  3. **Pilii.** Sînt fibre proteice ce acoperă complet suprafața bacteriilor Gram-negative. Pilii sînt de două feluri: *comuni* și *sexuali*.
    - a. Pilii *comuni* au originea la nivelul membranei celulare și străbat peretele bacterian.

- (1) Pilii *comuni*, numiți și *fimbrii*, sînt compuși dintr-un singur tip de proteină, cu molecula în formă de filament helicoidal.
  - (2) Pe acești pili există receptori ce recunosc numai anumite structuri din organism. Au rol în aderența bacteriană și, prin aceasta, intervin în patogenitate.
- b. **Pilii sexuali** (factorul F). Sînt implicați în conjugarea bacteriană, permițînd trecerea materialului genetic de la o bacterie la alta. Au deci rol în mecanismele de *variabilitate genetică*.
- D. **Sporul.** Reprezintă o formă de rezistență prezentă doar la anumite specii bacteriene (de ex., la familia *Bacillaceae*).
1. Forma sporului este sferică sau ovalară.
  2. Evoluția sporului străbate 3 stadii:
    - a. preparator
    - b. prespor
    - c. spor matur
  3. Formarea sporului: în jurul nucleului bacterian se dispun structuri ce conțin H<sub>2</sub>O legată (dipicolinatul de Ca), conferind o rezistență deosebită la variațiile de temperatură și la uscăciune.
  4. Rezistență. Sporul, în funcție de specie, rezistă la temperaturi de peste 100° C timp de 2-3 ore.
  5. În condiții favorabile sporul germinează trecînd în forma vegetativă.
  6. Structurile sporului (de la exterior spre interior):
    - a. exosporium
    - b. peretele sporal
    - c. cortexul sporal (alcătuit din lamele concentrice)
    - d. ADN-ul cromozomial, sporal.
  7. Rolul sporului este de a asigura perpetuarea speciei bacteriene în condiții nefavorabile, bacteria trecînd în forma de rezistență - sporul. Nu are rol în multiplicare sau patogenitate.

## Fiziologia și Metabolismul Bacterian

### I. Fiziologia bacteriană (compoziția chimică a celulei bacteriene)

Celula bacteriană conține apă, proteine, enzime, glucide, lipide, săruri minerale, vitamine, pigmenți, substanțe cu efect antibiotic.

#### A. H<sub>2</sub>O

1. **Cantitate.** H<sub>2</sub>O bacteriană reprezintă 75-80% din masa celulară.
2. **Formă.** Marea majoritate a H<sub>2</sub>O este *liberă*, dar există și mici cantități de H<sub>2</sub>O *legată*. Provine din mediul extern și în mai mică măsură din unele procese metabolice, fiind rezultatul final al unor reacții oxidative ale compușilor ce conțin H în moleculă.
3. **Rolul H<sub>2</sub>O:**
  - a. Constituie un mediu de dispersie pentru celelalte componente celulare.
  - b. Participă la procesele metabolice.
  - c. În prezența H<sub>2</sub>O libere proteinele se degradează ușor la temperaturi ridicate. Formele vegetative sînt omorîte la 55-65° C în 15-20 min datorită cantității mari de apă liberă pe care o conțin.

Notă: Sporii conțin foarte puțină apă liberă, de aceea aceștia rezistă la temperaturi mult mai mari.

#### B. Proteinele

1. **Cantitate.** Proteinele reprezintă 40-80% din greutatea uscată a celulei bacteriene. La formarea lor participă aproximativ 20 de aminoacizi.
2. **Compoziție**
  - a. Proteine simple (formate doar din aminoacizi)  
Apar anumiți aminoacizi existenți doar la bacterii (de ex. acizii *theicoici*, acidul *diaminopimelic*, izomerii D ai acidului glutamic și alaninei).
  - b. Proteine complexe
    - (1) Complexe glucido-lipido-polipeptidice
    - (2) Heteroproteine, formate din proteine și o grupare prostetică (mucoproteine, cromoproteine, nucleoproteine).

### 3. Rolul proteinelor

- plastic, intră în constituția structurilor celulare și a unor componente extracelulare (solubile)
- antigenic
- energetic (însă minor)
- în patogenitate
- în transmiterea caracterelor genetice

C. Enzimele. Din aprox. 3000 de tipuri de proteine ale unei celule bacteriene, 2000 sînt enzime. Numărul mare de enzime conferă bacteriilor o intensă activitate metabolică.

#### Clasificarea enzimelor

##### 1. După localizare:

- intracelulare (intervin în procesele de sinteză)
- ectocelulare (au rol în permeabilitatea selectivă și în respirație)
- extracelulare (au rol antigenic, patogen și în obținerea materialului nutritiv necesar metabolismului bacterian)

2. După tipul de acțiune asupra substratului (criteriul biochimic):

- hidrolaze (proteinaze, RN-aze, DN-aze, lipaze, carbohidraze etc.)
- transferaze
- oxidoreductaze (desmolaze)
- izomeraze (racemaze)

3. După modul de apariție în celula bacteriană:

- enzime inductibile (acționează numai în prezența inductorilor)
- enzime constitutive (fac parte dintre constituenții celulari permanenți)

#### D. Glucidele

1. Cantitate. Glucidele reprezintă 14-20% din greutatea uscată.

##### 2. Compoziție

- simple - monozaharide  
- polizaharide
- complexe - glicoproteine  
- MPZ (de ex. substanța SSS la pneumococ)  
- glucido-lipido-proteine (de ex. Ag O al bacteriilor Gram-negative)

Notă: Acidul N-acetil muramic se întâlnește doar la bacterii.

##### 3. Rolul zaharidelor

- energetic
- plastic
- antigenic (redus, însă cu specificitate mare)
- patogenic

#### E. Lipidele

1. Cantitate. Lipidele reprezintă 3-10% din greutatea uscată. La mycobacterii ajunge la 40% din greutatea uscată.

2. Compoziție. Lipidele bacteriene sînt *simple* (conțin acizi grași și ceruri) și *complexe* (fosfolipide).

- Ceara D, care intră în structura peretelui la mycobacterii, conține acid micolic, ce se întâlnește doar la bacterii.
- Nu conțin colesteroi.
- Conținutul lipidic mare în structura peretelui conferă mycobacteriilor impermeabilitate la colorațiile obișnuite. În aceste situații se folosește colorația Ziehl-Neelsen.

##### 3. Rolul lipidelor

- energetic
- plastic
- patogenic (slab)
- antigenic (slab)
- în permeabilitate

F. Substanțele minerale. Se găsesc toate oligoelementele: Fe, Ca, Mg, Na, Cl, Pb, S, Mo, Co, Zn, Cu etc.

1. Cantitate. Sărurile minerale reprezintă 3-30% din greutatea uscată, procentul variind în funcție de specie, vîrstă.

2. Rolul substanțelor minerale

a. intră în structura unor componenți celulari, avînd rol plastic

b. activează sisteme enzimatice:

- catalizează unele procese (Fe-citocromoxidaze)
- catalizează sinteza pigmentilor
- Fe este necesar sintezei toxinei difterice
- rol în respirație (flavoproteinele)

c. reglează pH-ul (7,2-7,4) și potențialul redox.

d. reglează pOsm (cantitatea mare de săruri determină o presiune osmotică mare, de 6-20 atm)

e. participă la permeabilitatea selectivă

G. Vitaminele. Bacteriile reprezintă o importantă sursă de vitamine pentru organismul uman. Din acest punct de vedere cele mai importante sînt bacteriile cu habitat intestinal.

Spre exemplu, bacilul Coli, precum și alte bacterii intestinale, sintetizează vitamine din grupul B și vitamina K.

1. În funcție de specie, bacteriile pot sintetiza pigmenți:
  - a. în prezența luminii (bacterii fotocromogene)
  - b. sau în absența ei (bacterii scotocromogene)
2. În funcție de localizarea pigmentilor, bacteriile sint:
  - a. cromofore (pigmentul este intracelular)
  - b. paracromofore (pigmentul este legat endocelular de perete) - de ex. la stafilococi
  - c. cromopare (pigmentul este eliberat în exterior) - de ex. la *Pseudomonas*
3. Rolurile pigmentilor
 

Pigmenții pot fi sintetizați pentru un anumit scop, sau pot fi rezultați în procesele catabolice.

  - a. fotosinteză
  - b. rol protector (pigmenții carotenoizi protejează față de U.V.)
  - c. funcție vitaminică, antibiotică, enzimatică (vit. K, piocianina, flavoproteinele)
  - d. semn de îmbătrânire, substanțe de catabolism (melaninele)
  - e. identificarea bacteriilor (de ex. bacilul piocianic sintetizează doi pigmenți: piocianina, albastră, și piovernina, verde)

#### I. Substanțe cu acțiune antibacteriană

- Unele bacterii sintetizează substanțe cu rol antibacterian.
1. Unii bacilii Gram-negativi sintetizează antibiotice cu acțiune bactericidă sau bacteriostatică: polimixine, piocianină. Aceste substanțe acționează asupra altor specii.
  2. Unele bacterii sintetizează substanțe cu acțiune împotriva propriei specii, cum este cazul piocinei, eliberată de bacilul piocianic. Aceste substanțe se numesc bacteriocine.

#### II. Metabolismul bacterian

Este reprezentat de totalitatea proceselor biochimice intracelulare prin care substratul nutritiv este transformat în energie și constituenți celulari.

Metabolismul bacterian este de două tipuri:

- metabolism energetic (prin care se asigură respirația bacteriană) - reacții catabolice
- metabolism de sinteză (prin care se asigură sinteza componentelor bacteriene) reacții anabolice și catabolice

#### A. Metabolismul energetic

Metabolismul energetic poate avea ca sursă de energie:

- a. lumina. În cazul bacteriilor fotosintetizante
- b. reacțiile biochimice de oxidoreducere; în cazul bacteriilor chimiosintetizante. Majoritatea bacteriilor sint chimiosintetizante. Energia este eliberată la aceste bacterii prin reacții redox.

2. În funcție de tipul acceptorului final de hidrogen există două tipuri de bacterii:
  - a. aerobe (respirație aerobă), în care acceptorul final de hidrogen este oxigenul atmosferic ( $O_2$ ). În cadrul acestor reacții se eliberează o mare cantitate de energie. Se mai numește respirație *oxibiotică*.
  - b. anaerobe (respirație anaerobă), în care acceptorul final de hidrogen este reprezentat de o substanță organică (*fermentație*) sau anorganică diferită de  $O_2$ . În cadrul acestor reacții se eliberează o cantitate mică de energie mică. Se mai numește respirație *anoxibiotică*.
3. Bacteriile folosesc pentru respirația lor o cantitate diferită de oxidanți. În funcție de potențialul lor redox bacteriile pot trăi în medii cu cantități variate de oxigen și se împart în 4 tipuri respiratorii:
  - a. strict aerobe; folosesc  $O_2$ . Acest tip de bacterii posedă toate enzimele lanțului respirator, catalază și peroxidază (de ex. bacilul tuberculos, bacilul piocianic).
  - b. strict anaerobe; nu supraviețuiesc în prezența  $O_2$ . Au enzime de tip nicotinic și flavinic, dar nu au catalază, peroxidază, citocromoxidaze, fiind distruse de  $H_2O_2$ , produs intermediar în prezența  $O_2$  și care nu poate fi metabolizat.  $H_2O_2$  denaturează enzimele prin oxidarea grupărilor -SH (de ex. bacilul tetanic).
  - c. aerobe, facultativ anaerobe; trăiesc la un potențial redox mai mic. Majoritatea bacteriilor fac parte din acest tip respirator. Au cantități mici de peroxidază și se pot adapta la ambele tipuri de respirație.
  - d. anaerobe microaerofile; suportă mici cantități de  $O_2$ . Sint bacterii care dau infecții profunde. Au cantități mici de catalază.

#### B. Metabolismul de sinteză

Reprezintă totalitatea proceselor metabolice cu consum de energie care duc la sinteza constituenților necesari creșterii și multiplicării bacteriilor.

Cele mai importante elemente necesare sintezei organice sint carbonul și azotul. În funcție de moduri de procurare a acestor elemente, bacteriile sint de 3 tipuri:

1. Bacterii autotrofe - își procură C și N din substraturi anorganice ( $CO_2$ ,  $NH_3$ , nitrați, nitriți);
2. Bacterii heterotrofe - își procură C și N din constituenți organici, produși de alte organisme, putându-și sintetiza singure metabolizii esențiali. Majoritatea bacteriilor sint de acest fel.
3. Bacterii paratofe - nu își pot sintetiza singure metabolizii esențiali. Se dezvoltă doar intracelular (de ex. *Rickettsia prowazekii* - agentul tifosului exantematic).

## Creșterea și Multiplicarea Bacteriană

- I. Creșterea bacteriilor reprezintă procesul biologic prin care bacteriile își măresc volumul datorită sintetizării de noi produși și acumulării apei. În cadrul lumii vii bacteriile au metabolismul cel mai intens. Creșterea este foarte rapidă. Creșterea este dependentă de raportul *suprafață/volum*. Aceasta se realizează atât timp cât raportul este în favoarea suprafeței.
- II. Multiplicarea bacteriilor  
 Când valoarea raportului se inversează, în favoarea volumului, creșterea încetează și apare înmulțirea.  
 Multiplicarea reprezintă creșterea numărului de gemeni într-un mediu favorabil. Acest proces se realizează prin diviziune, rar prin înmugurire.
- Ritmul de diviziune* este foarte rapid, 10-20 min în condiții favorabile de mediu (excepție face bacilul Koch, la care timpul de generație este de 18-20 ore). Diviziunea directă (*sciziparitatea*) începe prin diviziunea nucleului prin procesul de autoreplicare semiconservativă. Cei doi cromozomi se deplasează spre polii celulei. Apoi apare în centrul celulei septul transversal, la care participă și membrana; acesta rămâne un timp comun, astfel încât celulele pot fi o perioadă unite. Se cunosc diferite dispoziții: în grămezi, grupuri, pătrate, lanțuri, în funcție de orientarea în spațiu a planurilor succesive de diviziune a celulelor fiice.
- III. Cultura bacteriană reprezintă rezultatul înmulțirii gemenilor într-un mediu favorabil. Se caracterizează printr-un număr mare de indivizi, care formează o populație bacteriană.  
 Aspectul culturii bacteriene este dependent de specie, de vîrsta culturii și de mediul de cultură.
- Bacteriile pot fi cultivate pe:
- medii artificiale
  - culturi celulare
  - ou embrionat de găină
  - animale de experiență
- Culturile bacteriene pot fi studiate *in vitro* pe medii de cultură artificiale.  
 Organismul uman poate deveni un mediu de cultură pentru gemenii patogeni.

## A. Culturile bacteriene pe medii artificiale

1. In medii lichide culturile bacteriene determină apariția unei turbidități (turbureli a mediului apos) după 18-20 ore.

In funcție de aspectul turbidității, culturile pot fi:

- culturi S - turbiditatea este omogenă. Sînt determinate de germeni tineri, virulenți, care dispersează rapid și uniform.
- culturi R - mediul este limpede, germenii găsindu-se sub formă de grunji (depuși pe pereții sau pe fundul vasului), - sau tulburat neomogen (cu diferite grade de turbiditate).

Sînt determinate fie de germeni avirulenți, nepatogeni, fie de germeni patogeni îmbătrîniți, care și-au pierdut virulența.

In unele situații poate apărea:

- un vâl la suprafață, în cazul germenilor aerobi (ex. bacilul tuberculos)
- sau un depozit gros pe fundul vasului, în cazul germenilor anaerobi

2. Pe medii solide se însămințează produsul patologic prin procedee de dispersie în care căutăm să izolăm bacteriile cît mai mult unele de altele. Cultura bacteriană apare sub formă de colonie (după 4 ore, în general). Colonia bacteriană reprezintă totalitatea germenilor rezultați din multiplicarea unei singure celule bacteriene. Este o cultură pură, o clonă bacteriană. Într-o colonie germenii sînt identici genetic (monoclonali).

## Aspectul coloniilor

a. Colonii de tip S. Au aspect neted, lucios (Smooth - neted). Coloniile au suprafața netedă, lucioasă, cu margini drepte, de consistență untoasă, diametru de 1-2 mm; se pot detașa părți din colonie. Sînt alcătuite din germeni virulenți.

b. Colonii de tip R. Au aspect aspru, rugos (Rough - aspru). Coloniile au suprafața aspră, rușoasă, cu margini neregulate, crenelate; nu se poate detașa o parte din colonie cu ansa, ci doar colonia în întregime. Coloniile sînt formate din germeni bătrîni, avirulenți. Germenii nu-și mai păstrează caracterele; în această formă nu se mai pot face identificări.

Notă: Excepție fac bacilul tuberculos, bacilul cărbunos și bacilul difteric: colonia în formă S este formată din germeni avirulenți, iar colonia în formă R din germeni virulenți.

Notă: Formele R și S pot fi reversibile în funcție de condițiile de cultivare și de învechirea culturilor.

c. Colonii de tip M. Prezintă o suprafață netedă, mucoasă. Sînt variante de colonii ale germenilor cu capsulă (de ex. coloniile de *Klebsiella*). Coloniile mucoase au tendința de a conflua între ele.

d. Colonii de tip G. Sînt colonii pitice. Acest tip de colonie rezultă în urma acțiunii antibioticelor asupra germenilor care în mod normal dau colonii mari.

## B. Caractere de cultură ale coloniilor bacteriene

## 1. Dimensiunea coloniilor

In funcție de specie coloniile pot avea dimensiuni diferite:

- Colonii mari - diametru de 2-3 mm (de ex. stafilococul)
- Colonii mijlocii - diametru de 1 mm (de ex. streptococul)
- Colonii mici - diametru sub 1 mm (de ex. parvobacteriile)

## 2. Transparența coloniilor. Există colonii

- translucide (de ex. cele date de streptococi)
- opace (de ex. cele date de stafilococi)

## 3. Pigmentogeneza. In funcție de elaborarea de pigmenți, bacteriile sînt de două tipuri:

- pigmentogene
- nepigmentogene

Bacteriile pigmentogene dau culturi colorate, constituind un criteriu de identificare:

- se colorează doar colonia, în cazul bacteriilor cromofore și paracromofore (de ex. la stafilococ există variantele auriu, alb, galben).
- se colorează și mediul, în cazul bacteriilor cromopare (de ex. la bacilul piocianic).

## 4. Elaborarea de enzime

- hemolizine. Majoritatea germenilor patogeni sînt hemolitici (de ex. streptococul beta-hemolitic). Pentru evidențierea acestui caracter se însămințează pe mediu geloză-sînge.
- lactaza. Acest caracter biochimic poate fi pus în evidență prin cultivarea pe mediul AABTL (agar albastru de brom-timol lactoză), care este un mediu solid. Germenii care sintetizează lactaza vor determina fermentarea zaharurilor, modificînd pH-ul. Culoarea albastrului de brom-timol virează în galben la pH acid.

In funcție de acest caracter există 2 tipuri de colonii:

- colonii lactozo-pozitive; modifică culoarea mediului AABTL; care virează în galben. Din această categorie fac parte enterobacteriile Gram-negative saprofite și condiționat patogene (de ex. *E. coli*).
- colonii lactozo-negative; nu modifică culoarea albastră a mediului AABTL. Din această categorie fac parte enterobacteriile patogene (de ex. *Salmonella*, *Shigella*).

## IV. Curba de creștere a bacteriilor

A. Culturile bacteriene sînt *discontinue* cînd se realizează în volum limitat de mediu, care nu este reinnoit, și *continue*, cînd mediul de cultură este permanent reinnoit.

1. Organismul uman este un mediu de cultură pentru germeni, dar care este în permanență reinnoit cu substanțe nutritive, astfel încît culturile bacteriene îmbracă un caracter continuu.

2. Culturile discontinue prezintă o evoluție ciclică. Aceste culturi sînt utilizate în laboratorul de microbiologie clinică.

3. Populația care rezultă prin diviziunea unei bacterii crește în progresie geometrică cu rația 2. Timpul necesar pentru dublarea populației se numește timp de dublare sau timp de generație.

B. Teoretic, dinamica unei populații bacteriene ar trebui să evolueze exponențial. Dinamica reală în cultura discontinuă are însă altă evoluție, caracterizată printr-o curbă, care prezintă 4 faze.

## 1. Faza de lag

În primele 2 ore numărul de indivizi este aproximativ constant (faza de latență). Reprezintă o fază de acomodare a germenilor la noile condiții de viață.

## 2. Faza de multiplicare exponențială sau logaritmică

Este o fază de creștere foarte rapidă a numărului bacteriilor.

a. Durează aproximativ 2-3 ore.

b. Curba evoluează exponențial pînă în momentul în care una dintre substanțele nutritive din mediu este consumată și/sau în mediu se acumulează metaboliți toxici. Substanța nutritivă a cărei lipsă din mediu oprește creșterea se numește *factor limitant*. De ex. pentru bacteriile aerobe primul factor limitant este oxigenul.

c. În faza exponențială bacteriile au dimensiuni constante, citoplasma intens bazofilă și omogenă, lipsită de incluziuni.

d. În această fază bacteriile sînt cel mai virulente, antigenele sînt cel mai bine reprezentate. În această fază se recoltează germenii pentru prepararea vaccinurilor (distruindu-se capacitatea patogenică, dar păstrîndu-se intactă capacitatea antigenică).

## 3. Faza staționară

a. Prin consumarea substratului nutritiv ritmul de diviziune scade, numărul germenilor care mor devine egal cu cel al germenilor care se divid, astfel încît numărul total al bacteriilor rămîne constant. Faza durează 2-3 zile.

b. În această etapă se face identificarea bacteriilor, coloniile fiind bine individualizate.

c. Bacteriile din colecții purulente (abcese etc.) se află în faza staționară.

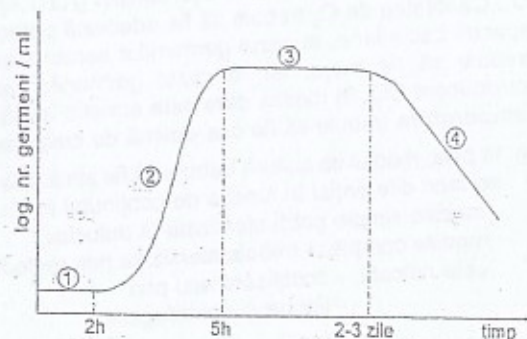


Fig. 4-1. Curba de multiplicare a bacteriilor în cultură.

## 4. Faza de declin

a. Consumarea substratului nutritiv și acumularea de metaboliți toxici duce la moartea majorității bacteriilor. Timpul de generație crește la câteva zile.

b. Celulele vii rămase sînt bătrîne, nu își mai păstrează caracteristicile, își pierd virulența și patogenitatea. Faza durează 2-3 luni.

(1) Rămîn totuși puține bacterii vii aflate într-o multiplicare foarte lentă.

(2) Dacă în această fază bacteriile sînt puse într-un nou mediu de cultură, atunci ciclul se va repeta.

c. Unele bacterii aflate în această fază se pot folosi pentru prepararea de vaccinuri, deoarece își pierd patogenitatea, dar își mai păstrează caracterile antigenice (Pasteur a preparat un vaccin anticărbunos din cultura atenuată a bacilului cărbunos).

d. În această fază apar sporii.

e. Această evoluție se obține și în macroorganisme. Cultura bacteriană rămîne, însă, permanent tină, deoarece mediul de cultură nu își pierde elementele nutritive.

## V. Mediile de cultură

Reprezintă substratul nutritiv și energetic necesar desfășurării proceselor vitale în celulele bacteriene.



## A. Caracteristici:

Mediile de cultură trebuie să conțină:

1. substanțe nutritive - proteine și glucide. Conținutul variază în funcție de echipamentul enzimatic al germenilor. De ex. unele bacterii mai slab echipate enzimatic au nevoie de aminoacizi, vitamine, săruri minerale.
2. electroliți, care să asigure izotonia mediului (NaCl 0,9%).
3. H<sub>2</sub>O suficientă.
4. pH-ul mediului trebuie să fie ușor alcalin (7,2-7,4).
5. O<sub>2</sub>. Cantitatea de O<sub>2</sub> trebuie să fie adecvată potențialului oxido-reducător al speciei bacteriene. În cazul germenilor aerobi suprafața de contact cu aerul trebuie să fie mare, iar în cazul germenilor anaerobi este necesar să introducem CO<sub>2</sub> în mediu, care este ermetic închis.
6. temperatura trebuie să fie cea optimă de creștere.

**Notă:** În plus, mediul de cultură trebuie să fie steril. Sterilizarea mediilor artificiale se face diferențial în funcție de conținutul lor în substanțe organice:

- mediile simple pot fi sterilizate la autoclav,
- mediile complexe trebuie sterilizate prin metode în care temperatura nu este ridicată: - tindalizare sau prin - filtrare și centrifugare.

## B. Clasificarea mediilor de cultură

în funcție de produsul patologic (mono- sau plurimicrobian), de necesitățile nutritive ale germenilor, se folosesc diferite categorii de medii de cultură.

1. După consistență, mediile de cultură pot fi:

a. medii lichide. Uzual, se folosesc două medii lichide:

(1) apa peptonată

(2) bulion, bulionul reprezintă filtratul rezultat din macerarea cărnii de vită fără grăsimi sau aponetroze.

În mediile lichide bacteriile se amestecă unele cu altele, ceea ce nu permite obținerea de culturi pure decât din produse monomicrobiene.

b. medii solide. Cel mai uzual mediu solid este geloză. Aceasta se obține prin gelificarea bulionului fierbinte cu 2% agar-agar (o algă marină).

Mediile solide, datorită viscozității lor, fixează bacteriile în punctul de inoculare, formându-se colonii.

Geloza este un mediu solid simplu. Pe acest mediu cresc bine bacterii ca stafilococii, bacilul Coli, bacilul pocianic. Alți germeni necesită îmbogățirea mediilor (medii complexe).

c. medii semisolide. Se obțin prin gelificarea cu numai 0,5% agar a mediilor lichide. Repartizate în coloană sînt folosite pentru studiul mobilității bacteriilor ca unor caractere biochimice.

2. După compoziție, mediile de cultură sînt:

- a. medii simple. Bulion sau apă peptonată; conțin numai extractul de carne, clorură de sodiu. Se folosesc pentru bacterii bine echipate enzimatic.
- b. medii îmbogățite. În afară de mediul de bază (bulion, geloză) mai conțin sînge, ser, vitamine. Sînt utilizate pentru probele monomicrobiene, fără floră saprofită, cu germeni pretențioși avînd echipament enzimatic sărac.
- c. medii de îmbogățire. Au un substrat care stimulează flora patogenă și o inhibă pe cea saprofită. De ex. mediul hiperclorurat cu NaCl 7%. Se folosesc pentru probele plurimicrobiene, cu un număr redus de germeni patogeni.
- d. medii selective. Conțin substanțe cu acțiune inhibantă asupra altor bacterii decît acelea a căror izolare se urmărește. De ex. mediile cu bilă, săruri biliare, folosesc la izolarea shigelelor și salmonelelor din materiile fecale, deoarece inhibă restul florei microbiene.
- e. medii electice. Conțin un substrat foarte favorabil unei anumite specii patologice, dar care nu influențează flora saprofită. În felul acesta concurența pentru substraturile nutritive este cîștigată de germenii patogeni. Un astfel de mediu este mediul Löffler, folosit în diagnosticul de laborator al difteriei. Conține geloză și ser coagulat de bou. Bacilii difterici formează colonii după doar 10-14 ore, față de 18-20 ore necesare florei de asociație pentru a forma colonii.
- f. medii diferențiale. Diferențiază speciile între ele în funcție de echipamentul enzimatic al germenilor, deci diferențierea se face pe baza caracterelor biochimice. De ex. mediul geloză-sînge diferențiază speciile hemolitice de cele nehemolitice; mediul AABTL diferențiază germenii lactozo-pozitivi de cei lactozo-negativi.
- g. medii de transport. Conțin substanțe care inhibă creșterea tuturor speciilor timp de 24 ore, necesare transportului produselor patologice de la locul de recoltare la laboratorul microbiologic, germenii patogeni fiind astfel protejați față de agresiunea florei de asociație. De ex. mediul Carry-Blair este folosit la transportul materiilor fecale.
- h. mediile pentru germeni strict anaerobi. Sînt fie medii lichide, fie solide care asigură condiții de strictă anaerobioză. Se folosesc pentru cultivarea germenilor anaerobi sporulați și nesporulați (de ex. clostridiile, *Bacteroides*).

### I. Genetica bacteriană

Totalitatea determinantilor genetici ai bacteriei constituie genomul bacterian. Genomul (materialul genetic) este organizat astfel:

- i. nuclear (*cromozomul*)
- ii. extracromozomial

Ambele tipuri de material genetic asigură ereditatea, capacitatea de a transmite descendenților caracterele distinctive de specie.

Totalitatea caracterelor genetice potențiale reprezintă informația genetică pe care o are o bacterie, constituind **genotipul**.

Nu toate caracterele potențiale se exprimă. Totalitatea caracterelor exprimate reprezintă **fenotipul**.

#### A. Materialul genetic nuclear (cromozomul bacterian)

1. Este format dintr-un ADN dublu catenar, helicoidal, care deține informația pentru funcțiile vitale ale celei bacteriene.
  - a. Există un singur **cromozom** (un singur lanț de ADN), celula fiind haploidă.
  - b. Cromozomul nu este învelit de membrană nucleară, venind în contact direct cu citoplasma.
  - c. Desfășurat, cromozomul are o lungime de 1 mm.
2. Componentele unui cromozom sînt:
  - **gena**, care codifică informația pentru o proteină.
  - **cistrionul** (subunitate a genomului), care codifică informația pentru un polipeptid.
  - **codonul**, reprezintă unitatea morfologică formată din 3 baze azotate succesive, care codifică inserarea unui aminoacid într-un lanț polipeptidic.
3. ADN-ul este format din:
  - baze purinice: adenina (A) și guanina (G)
  - baze pirimidinice: citozina (C) și timina (T).

În structura ARN-ului se găsesc aceleași baze azotate, mai puțin timina (T) care este înlocuită cu uracilul (U).

4. Pe matricea de ADN, prin **ARN polimeraza ADN-dependență**, se sintetizează un ARN<sub>m</sub> (mesager) complementar cu porțiunea de ADN respectivă, care la nivelul ribozomilor este decodificat în proteine.

## B. Materialul genetic extracromozomial

Deține informații necesare, care se pot pierde fără a afecta viabilitatea celulei. Contribuie la variabilitatea bacteriană.

Materialul genetic extracromozomial este reprezentat de:

- i. plasmide, care se diferențiază în
  - plasmide propriu-zise
  - episomi
- ii. elemente genetice transpozabile, care se diferențiază în
  - secvențe de inserție
  - transpozoni

Notă: Aceste structuri sînt alcătuite din ADN dublu catenar, helicoidal.

1. **Plasmidele propriu-zise.** Sînt formațiuni circulare. Nu se integrează în cromozomi; se află numai în stare autonomă. Plasmidele au capacitatea de a se replica autonom.  
Se cunosc mai multe tipuri de plasmide.

a. **factorul "R" de rezistență.** Conține una sau mai multe gene care codifică rezistența față de unul sau mai multe tipuri de antibiotice sau chimioterapice.

Notă: Deține și un **factor de transfer al rezistenței** (gena "RFT"). Este o genă care codifică sinteza unui canal propriu de conjugare, chiar în lipsa factorului "F". Se multiplică independent de ritmul de multiplicare al cromozomului.

b. **factorul "col".** Deține informația pentru sinteza unor substanțe cu acțiune antibacteriană (colicine).

c. **factorul "F",** ca factor independent, în citoplasmă.

d. **bacteriofagul,** ca factor independent (cînd este inserat în cromozom devine bacteriofag temperat).

2. **Episomi** sînt formați din ADN dublu catenar, helicoidal, de formă circulară. Se pot găsi fie în stare autonomă, fie integrați în cromozomul bacterian. Integrarea se face prin scindarea inelului cromozomial, integrare și apoi refacerea inelului.

a. **factorul "F" (fertility factor)** codifică sinteza unui canal de conjugare, **pilul F.** Factorul "F" a fost descris la *E. coli* (tulpina K12). În funcție de prezența factorului în celulă se descriu 4 tipuri de bacterii:

- (1) F, bacterii "femele"; nu au factor "F" și nici pili sexuali.
- (2) F', bacterii "masculine"; prezintă un factor "F" autonom în citoplasma,

precum și pili sexuali.

(3) Hfr (high-frequency recombination). Sînt celule cu înaltă frecvență de recombinare, au factor "F" integrat în cromozom.

(4) F', au factor "F" autonom în citoplasmă, dar după ce a fost în prealabil desprins din cromozom.

Între celula F', masculă sau donoare, și celula F, femelă sau acceptoare, are loc un transfer de material genetic, plasmide sau chiar fragmente din genom.

Notă: Se consideră că prezența factorului de fertilitate reprezintă prima diferențiere sexuală pe linie filogenetică.

b. **bacteriofagul,** parazitează celula bacteriană, fiind un virus adaptat. Se poate prezenta sub 2 forme:

(1) **forma virulentă.** Se multiplică pe seama bacteriei și apoi o lizează.

(2) **forma de profag** (sau bacteriofag temperat). Se include în genomul bacteriei, replicîndu-se odată cu ADN-ul nuclear. O dată intrat în bacterie își pierde virulența. Inserția în ADN se face rupîndu-se și ADN-ul nuclear și profagul într-un anumit locus.

Acest profag poate aduce caractere noi bacteriei care îl cîștigă, prin transducție (fenomen de variabilitate genetică).

3. **Secvențe de inserție (SI).** Sînt secvențe foarte scurte de ADN, care nu dețin informația necesară codificării unei întregi proteine, dar prin inserarea lor în cromozom sau în plasmide și episomi duc la modificarea succesiunii bazelor azotate, ceea ce duce la modificări ale expresiei fenotipice. Secvențele de inserție nu se pot replica autonom.

4. **Transpozoni (Tn).** Sînt secvențe de ADN liniar, de dimensiuni superioare secvențelor de inserție, care dețin informația pentru sinteza uneia sau mai multor proteine - în general, în legătură cu rezistența la antibiotice. Se pot muta dintr-un locus în altul în cromozom, în plasmide. Nefiind în stare autonomă nu se autoreplică.

## II. Variabilitatea genetică la bacterii

**Ereditatea** reprezintă, așa cum am mai arătat, păstrarea caracterelor de specie, a ADN-ului cromozomial, prin replicare semiconservativă.

**Variabilitatea** reprezintă apariția unor modificări fenotipice la celulele fiice, care pot fi de scurtă durată sau definitive.

i. **Variații fenotipice.** Sînt variații adaptative, de scurtă durată, care nu se transmit descendenților și apar sub influența unor condiții de mediu, fiind limitate de caracterele genotipului existent.

ii. **Variații genetice.** Modificarea apărută este definitivă la nivelul materialului genetic; se transmite în descendență prin replicare.

Modificările la nivelul materialului genetic au loc prin:

A. Mutații genetice

B. Transfer și recombinare genetică

### A. Mutațiile

Apar în cursul diviziunii bacteriilor, în perioada de diviziune exponențială, datorită ritmului foarte rapid de creștere în timpul autoreplicării.

Mutațiile presupun modificarea secvenței bazelor azotate astfel că genomul uneia dintre celele fiice diferă de genomul celei mame. Celula care a suferit mutația se numește mutant.

1. Schimbările care apar în cursul mutațiilor sînt:

- înlocuirea (substituția) unei baze purinice sau pirimidinice
- inserția unei baze noi
- deleția, suprimarea unei baze sau a unui grup de baze
- inversarea ordinii anumitor baze

2. Mutațiile, în funcție de numărul de baze afectate, pot fi:

- punctiforme
- extinse

3. Mutațiile pot fi: (a) spontane  
(b) induse

a. Mutațiile spontane sînt greșeli de copiere în timpul autoreplicării datorită vitezei de autoreplicare.

Din aceste mutații fac parte și cele prin care unele bacterii cîștigă rezistența la antibiotice.

Mutațiile spontane sînt rare, apare o mutație la  $10^7$ - $10^9$  baze copiate.

b. Mutațiile induse sînt datorate unor factori inductori care determină modificarea secvenței bazelor azotate:

- substanțe chimice (de ex. 6-bromuracil, 2-aminopurina)
- factori fizici (de ex. radiații UV și X)
- factori biologici

### B. Transfer și recombinare genetică

Pentru realizarea acestui tip de variabilitate genetică este nevoie de o celulă *donoare* de la care se face transferul de material genetic la o celulă *receptoare*.

Transferul, în general, se face în cadrul aceleiași specii sau între specii bacteriene strîns înrudite. În cadrul transferului se transmit fragmente de ADN sau întregul genom al celei donoare.

Recombinarea genetică are loc în celula receptoare, în care întregul genom al receptorului se combină cu fracțiunea de material genetic transferat, rezultînd o celulă cu noi caractere genetice.

Transferul și recombinarea genetică se pot realiza prin 3 modalități:

- transformarea
- transducția
- conjugarea

### 1. Transformarea

a. Celula bacteriană receptoare, care suferă procesul de transformare, preia molecula de ADN transformant din cromozomul celei donoare cînd se află într-o anumită stare fiziologică numită *stare de competență* și care, de obicei, apare în faza exponențială.

b. În această stare a bacteriei receptoare ADN-ul transformant poate străbate peretele și membrana plasmatică.

c. Primirea și integrarea unor fragmente de ADN transformant se face cu ajutorul unor receptori cromozomici și pe calea recombinării genetice (*crossing-over*).

În anul 1928 Griffith a efectuat următoarea experiență: a luat o tulpină de pneumococi vii avirulenți tip II serologic (fără capsulă) și o tulpină de pneumococi omorîți, patogeni tip III serologic. A inoculat intraperitoneal prima tulpină la un lot de șoricei albi și a doua la un alt lot. Ambele loturi de șoricei au supraviețuit.

Totodată el a inoculat la un al treilea lot ambele probe simultan (germenii virulenți omorîți și cel avirulenți vii), consecutiv șoriceii murind prin septicemie. La autopsie au fost izolați din lichidul peritoneal pneumococi vii, virulenți de tip III.

Concluzia acestei experiențe este că germenii vii avirulenți tip II au devenit virulenți prin transformare genetică, cîștigînd determinanții genetici de patogenitate ai tipului III.

### 2. Transducția

Reprezintă cîștigarea materialului genetic prin intermediul bacteriofagului.

a. Bacteriofagii pot aduce material genetic de la o altă bacterie astfel: după integrarea bacteriofagului în genom acesta devine profag; în anumite condiții profagul (bacteriofagul temperat) poate redeveni virulent. Se desprinde din genom și antrenează cu el o parte din genele proprii ale bacteriei.

b. Ulterior, intrînd în altă bacterie și devenind profag include în genomul acesteia și genele desprinse.

c. Fagul se numește transductor, iar bacteriile se numesc transductanți.

d. Tipuri de transducție:

- specializată (restrictivă)
- generalizată (în care genomul viral codifică informația pentru un factor morfo poetic și pentru anumite nucleaze)
- abortivă (cu liză bacteriană)

e. **Conversia lizogenică** este un caz de transducție care constă în modificarea genomului bacterian numai prin inserarea bacteriofagului ca atare. Frecvent, o bacterie nepatogenă devine patogenă prin capacitatea câștigată de a sintetiza exotoxine (de ex. bacilul difteric, streptococul). Bacteriile lizogene (cele care prezintă fenomenul de conversie lizogenică) manifestă noul caracter cîl timp găzduiesc profagul.

**Notă:** Există două ipoteze privind explicarea modului prin care o bacterie lizogenă începe a sintetiza noua substanță: fie noul caracter este codificat de gene fagice care rămîn nereprimite, fie gena respectivă se află în genom fiind represată iar prin inserarea bacteriofagului este derepresată prin modificarea distanței dintre genă și represor.

### 3. Conjugarea

Reprezintă transferul de material genetic de la donor la acceptor prin canalul de conjugare realizat între bacteriile  $F^+$  și cele  $F^-$ . Celula donoare posedă factorul F. Prin canal trece citoplasma în care este antrenat materialul genetic cromozomial și extracromozomial. Conjugarea este calea cea mai frecventă de câștigare a rezistenței la antibiotice.

## III. BACTERIOFAGUL

A. Bacteriofagul este un virus adaptat parazitării celulelor bacteriene. Dăm ca exemplu bacteriofagul T4 din seria fagilor T ai bacteriei *Escherichia coli* care a fost foarte mult studiat și a cărei structură morfologică este complexă, fiind format din:

- (1) cap
- (2) coadă

### 1. Capul

Măsoară aprox. 100 nm lungime, avînd un diametru de aprox. 60 nm. Conține ADN-ul viral (genomul). ADN-ul viral are în loc de citozină, 5-hidroxi metilcitozină. Forma capului este icosaedrică. ADN-ul este înconjurat de un înveliș proteic; capsida, formată din subunități proteice, capsomere.

### 2. Coada

Este formată numai din proteine și prezintă:

- a. un tub cilindric cu lungimea de 100 nm și diametrul extern de 8 nm, numit **cilindrul axial**.
- b. un manșon proteic, numit **teaca cozii**, avînd diametrul de 16 nm și lungimea de 80 nm; teaca este formată din aprox. 144 unități proteice dispuse în inele aranjate helicoidal, câte 6 pe secțiune. Proteinele din această teacă au proprietăți contractile, putîndu-și reduce lungimea la jumătate din cea inițială.

c. **gulerul cozii**, are formă de disc hexagonal cu diametrul de 35-40 nm; este situat în partea proximală a tecii cozii.

d. **placa bazală**, are formă asemănătoare cu a gulerului cozii; este situată în partea distală a tecii. De colțurile ei sînt atașate **croșete**. Acestea sînt subunități proteice cu care virusul se fixează pe suprafața bacteriei. De aceste croșete se prind filamente proteice, numite **fibrelle cozii**, cu diametru de 2 nm și lungime de 130 nm. În stare de repaus aceste fibre sînt atașate de gulerul cozii.

**Funcțiile cozii sînt de protecție, de atașare a bacteriofagului, de penetrare a genomului viral în bacterie.**

B. ADN-ul reprezintă 60% din greutatea bacteriofagului, iar proteinele 40%, ultimele deținînd și proprietăți antigenice. Bacteriofagul este sensibil la agenți chimici (formol, cloroform) și agenți fizici (radiații UV și X).

C. Bacteriofagul este strict specific pentru un anumit tip de bacterie; în cadrul aceleiași specii bacteriene există tulpini sensibile la tipuri diferite de bacteriofagi (lizotipuri).

## IV. Relații între bacteriofag și bacterie

- i. ciclul litic (productiv)
- ii. ciclul lizogen (reductiv)

### A. Ciclul litic (productiv)

Bacteriofagul se multiplică în celula gazdă. Pe suprafața bacteriei există receptori specifici pentru un anumit bacteriofag. Acest ciclu se realizează în mai multe etape:

1. **Adsorbția bacteriofagului pe suprafața bacteriei.** Mai întîi se fixează fibrele, apoi croșetele. De la nivelul croșetelor se eliberează muramidaza, care lizează mureina; aceasta este singura enzimă a bacteriofagului.
2. **Pătrunderea bacteriofagului.** Peretele lizat permite intrarea cilindrului axial; în urma contractării tecii cozii este propulsat ADN-ul viral prin tubul cilindrului. Contractarea tecii cozii este dependentă de ATP și de  $Ca^{++}$ .
3. **Multiplicarea bacteriofagului.** Imediat după pătrunderea bacteriofagului apare o scurtă etapă de eclipă. ADN-ul bacteriei este blocat; iar ADN-ul fagic preia toate funcțiile de multiplicare și transmite sinteza propriilor-lui componente (proteine structurale).
4. **Maturarea fagilor.** Toate componentele apărute se assemblează, (proteinele structurale și ADN-ul viral) formînd bacteriofagii maturi virulenți.

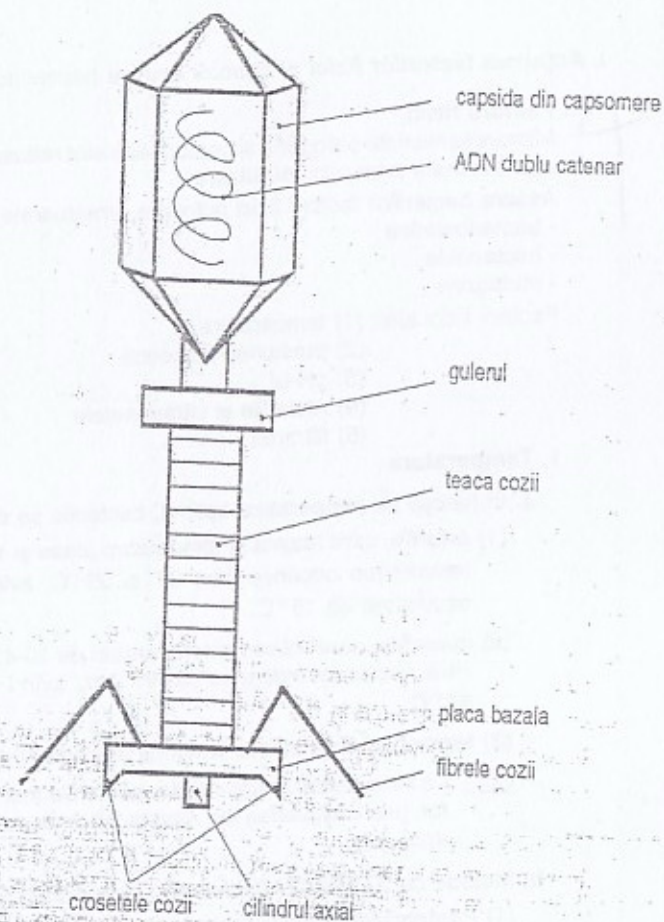


Fig. 5-1. Bacteriofagul (ultrastructură).

5. *Eliberarea bacteriofagilor.* Bacteria își încetează metabolismul; înainte însă sintetizează endolizina care lizează perețele bacterian și permite eliberarea fagilor maturi.

#### B. Ciclul lizogen (reductiv)

1. Fagul pătrunde în bacterie, însă își pierde virulența prin acțiunea unei substanțe represive bacteriene care îi inhibă multiplicarea. Nu preia funcțiile ADN-ului bacterian.

Se integrează ca o genă nouă în cromozomul bacterian într-un anumit locus unde există omologie genetică între cei doi ADN.

Bacteria se reproduce normal, transmițând și descendenților gena reprezentată de fag. Acest fag avirulent se mai numește profag, fag latent, fag endogen sau fag temperat.

2. Prin integrarea în genom fagul modifică materialul genetic (sursă de variabilitate genetică). Acest profag are capacitatea de a redeveni virulent spontan sau indus, producând liza celulei gazdă.

3. O celulă bacteriană poate fi în raport cu bacteriofagul:

- lizosensibilă; prezintă receptori pentru bacteriofag, permițând multiplicarea lor, cu liză consecutivă a bacteriei.
- lizogenă; poartă bacteriofagul sub formă de profag, transmițându-l descendenților. Bacteriile lizogene pot sintetiza exotoxine.
- lizorezistentă; nu are receptori pentru bacteriofag, fiind rezistentă la atacul acestuia. Bacteriile lizogene (purtoare de profag) devin, de asemenea, lizorezistente, fiind refractare la atacul altor bacteriofagi omologi.

4. Proprietățile bacteriei lizogene:

a. Rezistența specifică ("imunitatea bacteriană"). Bacteria lizogenă devine rezistentă la atacul altor bacteriofagi omologi.

b. Inductibilitatea. Poate produce fagi maturi, virulenți, după acțiunea unor agenți inductori:

- fizici: radiații UV sau X, temperaturi peste 40° C

- chimici: mitomicina C sau în mod natural (spontan).

Acești agenți blochează substanța bacteriană repressoare asupra fagului, acesta redevenind virulent.

c. Poate purta un fag "defectiv" care nu se mai poate reactiva niciodată.

d. Poate genera fagi recombinanți genetic.

e. Contribuie la variabilitatea bacteriană prin fenomenele de transducție și conversie.

## V. Aplicațiile bacteriofagiei

- A. *Terapeutică*. S-a încercat tratarea anumitor boli bacteriene cu ajutorul bacteriofagilor; rezultatele sînt însă slabe.
- B. *Indicator al gradului de poluare a apelor*. Se testează dacă apele sînt poluate cu materii fecale prin punerea în evidență a fagilor anti-Coli.
- C. *Lizotipia*. Determinarea sensibilității bacteriilor la bacteriofagi și împărțirea lor pe lizotipuri (tipuri fagice).
1. Din punct de vedere antigenic și biochimic tipurile fagice sînt identice.
  2. Identificarea lizotipului urmărește stabilirea sursei de infecție (filiția cazurilor), într-un focar de boală infecțioasă. Se practică în cazul bolilor cu evoluție gravă, în infecțiile intraspitalicești.
- D. Studii de *oncogenitate virală*.
- E. Studii asupra *variabilității genetice a bacteriilor*.

## Agenți Antimicrobieni

## I. Acțiunea factorilor fizici și chimici asupra bacteriilor

## A. Factorii fizici

Microorganismele patogene și nepatogene sînt reduse ca număr prin dezinfecție, sau eliminate total prin sterilizare.

Asupra bacteriilor factorii fizici pot avea următoarele efecte:

- bacteriostatice
- bactericide
- mutagene

Factorii fizici sînt: (1) temperatura  
(2) presiunea osmotică  
(3) pH-ul  
(4) radiațiile și ultrasunetele  
(5) filtrarea

## 1. Temperatura

a. În funcție de temperatura optimă, bacteriile se clasifică în:

- (1) *criofile*, care rezistă la temperaturi joase și sînt nepatogene; trăiesc la temperaturi cuprinse între 0° și 35° C, avînd temperatura optimă de dezvoltare de 15° C.
- (2) *mezofile*, care trăiesc la temperaturi de 10-45° C. În această categorie intră bacteriile patogene pentru om, avînd o temperatură optimă de 37° C.
- (3) *termofile*, care trăiesc la temperaturi de 40-80° C, sînt nepatogene.

Notă: La temperaturi foarte ridicate bacteriile mor prin denaturarea proteinelor, prin coagularea lor. Aceste fenomene sînt accelerate de prezența apei.

b. Metode de **STERILIZARE** folosind temperaturi ridicate în prezența apei:

- (1) *Pasteurizarea*, distruge organismele patogene prin încălzire rapidă la 60-80° C timp de 15-20 min. Pasteurizarea nu reprezintă o metodă de sterilizare perfectă, deoarece rămîn microorganisme vii, precum și spori. Metoda elimină însă bacteriile în formă vegetativă.

(2) Sterilizarea prin ~~caldură umedă~~ în autoclavă la 1,5 atm și 121°C sau la 2 atm și 134°C. Sporii bacterieni sînt omorîți în 15 min., în cazul cantităților mici de lichid. În cazul cantităților mari de lichid, masa lichidului ce trebuie sterilizat este mai mare, iar timpul necesar este mai mare.

(3) Tindalizarea este o metodă completă de sterilizare prin căldură, dar blîndă. Metoda este folosită în cazul substratelor supuse sterilizării, bogate în substanțe organice (de ex. medii de cultură), care nu rezistă la temperaturi ridicate. Metoda constă în supunerea materialului de sterilizat la o temperatură de 70-80°C, în 3 reprize succesive, la intervale de 24 ore. Această tehnică permite distrugerea și a sporilor, indirect, prin trecerea lor în forma vegetativă.

c. Sterilizarea prin caldură uscată, la 180°C, timp de 1 oră, în etuvă (pupinel). Celulele vegetative sînt distruse în primele cîteva minute, însă sporii bacterieni rezistă pînă la 1 oră. Dezavantajele metodei constau în faptul că materialele organice se pot degrada, iar cele lichide suferă o evaporare excesivă.

d. La temperaturi foarte joase instalate lent are loc omorîrea bacteriilor prin lizare mecanică, datorită cristalizării apei.

e. Dacă răcirea la temperaturi foarte joase are loc brusc, atunci bacteriile sînt înghețate, congelate și astfel se conservă:

(1) Congelarea este răcirea bruscă la -70°C, ceea ce permite trecerea apei din bacterii în formă viscoasă; congelată, bacteria poate trăi timp de 3 luni.

(2) Liofilizarea reprezintă congelarea cu desicare (dehidratare în vid). Permite păstrarea îndelungată a bacteriilor și vaccinurilor. Cultura liofilizată se prezintă ca un praf alb uscat; se utilizează prin rehidratare.

## 2. Presiunea osmotică

Presiunea osmotică a mediului intracelular corespunde unei concentrații de 0,9 g% NaCl. În medii:

- hipertone bacteriile mor prin ratatinare (apa iese din celule)
- hipotone bacteriile mor prin umflare, spargere (apa intra în celule)

## 3. pH-ul

Pentru celulele bacteriene pH-ul optim este de 7,2-7,4. Există însă unele excepții, de ex. vibriionul holeric are un pH optim de 8,5-9. La pH acid sau alcalin bacteriile sînt distruse.

## 4. Radiațiile și ultrasunetele

Sînt folosite pentru dezinfecția și sterilizarea materialelor temolabile.

a. Radiațiile UV cu lungimea de undă între 250-270 nm sînt absorbite de acizii nucleici.

(1) Radiațiile UV degradează celulele bacteriene prin ruperea punțiilor de hidrogen și prin producerea de dimeri de timină la nivelul ADN-ului. Aceste alterări structurale ale ADN-ului duc la mutații letale.

(2) Radiațiile UV au aplicații limitate, deoarece au penetrabilitate slabă și sînt absorbite de sticlă și apă.

b. Radiațiile gamma și X sînt radiații ionizante foarte eficiente pentru sterilizare; utilizarea lor impune prudența deoarece pot distruge și celulele umane. Aceste radiații generează radicali liberi, care reacționează chimic cu proteinele și acizii nucleici provocînd moartea bacteriei.

c. Microunde sînt utilizate în laboratoarele de microbiologie pentru resterilizarea rapidă a mediilor de cultură care au fost depozitate pentru perioade lungi de timp. Sterilizarea în acest caz rezultă mai degrabă prin căldura produsă de radiații, decît ca un efect direct al lor.

d. Ultrasunetele sînt bactericide prin fenomenul de cavitație pe care îl produc la trecerea prin apa extra- și intracelulară, determinînd dezagregarea structurilor bacteriene.

## 5. Filtrarea

Filtrarea fluidelor, gazelor și lichidelor, prin materiale poroase naturale sau sintetice îndepartează mecanic bacteriile și celulele eukariote, în funcție de diametrul porilor.

a. Filtrele clasice sînt din porțelan sau pămînt de infuzorii, plăci filtrante din azbest impregnat cu caolin (filtre Seitz), sau sticlă poroasă (filtre Schott). Actualmente se folosesc membrane filtrante din acetat de celuloză cu porozități între 8 și 0,025 μm.

b. O membrană cu porozitatea de 0,22 μm reține toate bacteriile, dar nu sterilizează fluidul, deoarece nu poate reține virusurile.

## B. Factorii chimici

În această categorie intră *antisepticele* și *dezinfecțantele*, care sînt agenți neselectivi față de celulele asupra cărora acționează, precum și *antibioticele* și *chimioterapicele*, care au toxicitate selectivă.

### 1. Agenți neselectivi

Sînt *dezinfecțante*, care distrug microorganismele de pe suprafețe lipsite de viață, și *antiseptice*, folosite pentru aplicarea pe țesuturi umane.

Sînt toxice pentru orice celulă vie, însă gradul de toxicitate al antisepticelor este mai mic decît al dezinfecțantelor.



- a. **Alcooli.** Etanolul, izopropanolul și alcoolul benzilic sînt folosiți ca antiseptice în soluție apoasă de 50%-70%. Alcooli precipită proteinele și solubilizează lipidele membranare. Distrug formele vegetative ale majorității bacteriilor, însă nu afectează sporii, fungiile și mare parte dintre virusuri.
- b. **Halogenii.** Iodul și clorul (precum și derivații lor) sînt folosiți ca antiseptice și dezinfectante.
- (1) Iodul solubilizat în alcool este folosit ca antiseptic pentru tăieturi și alte degradări ale epidermului. Iodul reacționează cu grupările hidroxil și inactivează proteinele.
  - (2) Clorul gazos reacționează cu apa formînd acid hipocloros, instabil, care se desface în acid clorhidric și oxigen atomic. Ambii compuși sînt foarte oxidanți, omorînd bacteriile.
- c. **Aldehidele.** Sînt agenți alchilanți care reacționează cu amine, grupări carboxilice și tiolice ale proteinelor, distrugînd microorganismele. *Formaldehida* (8%) și *glutaraldehidă* (2%) produc vapori toxici, de aceea trebuie manipulate cu grijă.
- d. **Metalele grele.** Sînt folosite ca agenți antimicrobieni datorită proprietății lor de a precipita proteinele și alte molecule organice.
- (1) **Antiseptice:** azotat de argint ( $\text{AgNO}_3$ ), sulfat de cupru ( $\text{CuSO}_4$ ), merbromin (mercuro-crom).
  - (2) **Dezinfectante:** acid arsenic ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ ), compuși anorganici ai mercurului. Sînt însă rar folosite deoarece atacă țesuturile umane.
- e. **Fenolii.** Fenolii și derivații substituiți sînt activi ca dezinfectante. În concentrații mici pot fi utilizați și ca antiseptice. Fenolii acționează prin denaturarea proteinelor și distrugerea membranelor celulare.
- f. **Dețergenții cationici.** Conțin grupări alchil ce interacționează cu lipidele membranare și întrerup membrana citoplasmatică a bacteriilor. Dețergenții cationici sînt inactivați de pH-ul acid, fosfolipide, compuși organici, ioni metalici.

## 2. Agenți selectivi

În această categorie intră antibioticele (de origine naturală) și chimioterapicele (obținute prin sinteză chimică). Acestea inhibă creșterea sau distrug microorganismele. Sînt folosite în tratamentul bolilor infecțioase datorită toxicității lor reduse față de celulele umane.

### a. Tipuri de agenți selectivi

- (1) **Antibioticele** sînt substanțe naturale produse de un organism pentru a ucide sau inhiba creșterea altui organism. Utilizarea lor în scop terapeutic este limitată de toxicitatea față de celulele umane. Antibioticele semisintetice reduc acest inconvenient.

- (2) **Chimioterapicele** sînt de asemenea folosite în tratamentul bolilor infecțioase. În general sînt analogi structurali ai componentelor sau substratelor bacteriene și sînt sintetizate pe cale chimică.

### b. Eficacitate

Eficacitatea unui medicament este dată de produsul calităților sale care îl fac util în tratamentul unei boli infecțioase. Aceste calități includ stabilitatea in vivo, rata de absorbție, rata de eliminare, capacitatea medicamentului de a penetra zona infectată.

- (1) **Indicele terapeutic** al unui medicament reprezintă raportul dintre doza minimă toxică pentru organismul uman și doza minimă activă antibacterian.
- (2) **Nivelul seric** al unui medicament depinde de doza administrată, greutatea organismului, modul de administrare, rata de eliminare.

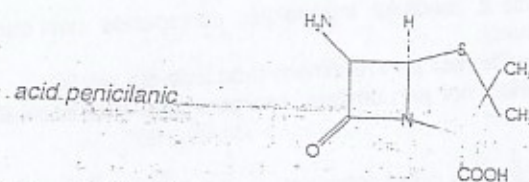
## II. Mecanismul de acțiune al agenților antimicrobieni

Agenții antimicrobieni pot fi clasificați în funcție de modul de acțiune asupra celulelor bacteriene.

Agenții antimicrobieni folosiți în tratamentul bolilor infecțioase acționează în general ca inhibitori asupra celulelor bacteriene, fără a le omorî. În plus, efectul inhibitor se exercită numai asupra microorganismelor în creștere.

### A. Inhibitori ai sintezei peretelui bacterian

1. **Penicilinele** sînt produse naturale, sintetizate de specii de fungii *Penicillium*, sau sintetice, obținute prin modificări structurale ale acidului penicilanic. Penicilinele sînt active în special asupra bacteriilor Gram-pozitive și asupra unui număr limitat de bacterii Gram-negativ.

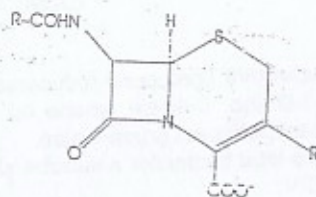


### a. Mecanism de acțiune

Penicilinele pot acționa ca analogi structurali ai *D-alanil-D-alaninei* și inhibă reacția enzimatică responsabilă de formarea legăturii peptidice terminale între alanină și glicină în cadrul sintezei mureinei din compoziția peretelui bacterian.

Celulele bacteriene vor fi vulnerabile la presiune osmotică și vor fi lizate. În condiții speciale pot supraviețui cu un perete incomplet.

- b. Penicilina G, primul antibiotic folosit în tratamentul bolilor bacteriene sistemice, are dezavantajul de a fi inactivată de  $\beta$ -lactamază produsă de bacterii și de pH-ul acid din stomac.
  - c. Penicilinele sintetice au înlăturat în mare parte aceste dezavantaje. Sînt obținute prin modificări chimice. În această categorie intră penicilina V, ampicilina, oxacilina, metilicina etc.
  - d. Penicilinele pot fi administrate pe cale orală și au toxicitate scăzută față de celulele umane. Anumiți pacienți pot fi însă alergici la peniciline.
2. Cefalosporinele sînt produse de specii de funghi *Acremonium* (numite înainte *Cephalosporium*). Structural sînt similare penicinelor; conțin un inel  $\beta$ -lactam.
    - a. Cefalosporinele naturale au fost modificate pe cale chimică, obținându-se astfel un mare număr de antibiotice. Acestea inhibă sinteza peretelui bacterian într-un spectru larg de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative.
    - b. Inelul  $\beta$ -lactam al cefalosporinelor este mai bine protejat decît în cazul penicinelor și, de aceea, este mai puțin susceptibil acțiunii  $\beta$ -lactamazei.
    - c. Cefalosporinele pot fi administrate persoanelor cu alergii la peniciline.



3. Bacitracina este un antibiotic cu structură polipeptidică produs de *Bacillus subtilis*. Este sintetizată chiar înaintea momentului sporulării. Bacitracina împiedică sinteza peptidoglicanilor, inhibînd în felul acesta producerea peretelui bacterian. Este relativ toxică pentru organismul uman, dar slabă sa absorbție o face utilă în tratamentul plăgilor infectate.
4. Vancomicina este produsă de specii de *Streptomyces* și împiedică formarea porțiunilor peptidice ale moleculelor de peptidoglicani. Acționează asupra bacteriilor Gram-pozitive.

5. Cicloserina este, de asemenea, produsă de specii de *Streptomyces*. Inhibă sinteza peretelui bacterian prin interferare cu producția de alanină și incorporarea acesteia în punțile interpeptidice ale peptidoglicanilor.

### B. Antibiotice care acționează asupra membranei celulare

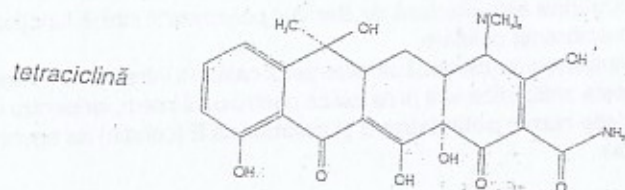
1. Polimixina este produsă de *Bacillus polymyxa* și inhibă funcționarea normală a membranei celulare. Polimixinele acționează ca *detergenți cationici* întrerupînd membrana celulară. Aceste antibiotice sînt prea toxice pentru uzul intern, iar pentru uzul extern sînt folosite numai polimixina B și polimixina E (colistin) ca agenți antibacterieni locali.
2. Antibiotice cu structură polienică  
Nistatina și amfotericina B sînt produse de specii de *Streptomyces* și sînt folosite clinic ca agenți antifungici. Polienele se leagă de moleculele de *ergosterol* existente în membrana celulară a fungilor, producînd rupturi prin care au loc scurgeri ale moleculelor citoplasmice.
  - a. Nistatina este folosită ca agent antifungic local, în principal în tratamentul candidozelor mucocutaneate.
  - b. Amfotericina B este folosită în tratamentul micozelor sistemice. Utilizarea acesteia impune prudența din cauza nefrotoxicității mari, deoarece aceasta se poate lega și de moleculele de *colesterol* din membranele celulelor umane.
3. Imidazolii produc rupturi la nivelul membranei celulare a fungilor, pierzîndu-se în felul acesta moleculele din citoplasmă. Acești compuși au un spectru larg de acțiune antifungic, în plus inhibă și anumite bacterii și protozoare.

### C. Inhibitori ai sintezei proteice

1. Aminoglicozidele inhibă sinteza de proteine în bacterii prin legarea de ribozomi.
  - a. Streptomycină se leagă ireversibil de subunitatea 30 S a ribozomilor bacterieni. Această legare produce 3 efecte asupra sintezei proteice:
    - (1) Blochează funcționarea normală a complexului de inițiere;
    - (2) Perturbă legarea ARNt la complexul ribozom-ARNm;
    - (3) Generează producerea de proteine anormale prin disturbarea tripletei codon de la nivelul ARNm.

b. Kanamicina, azonolice, gentamicina și tobramicina au probabil un mod de acțiune similar.

2. Tetraciclina este un antibiotic cu spectru larg, produse de specii de *Streptomyces*. Se leagă de subunitatea 30 S a ribozomilor bacterieni. Blocând legarea ARNt de complexul ribozom-ARNm împiedică introducerea de noi aminoacizi în locusul polipeptidic.

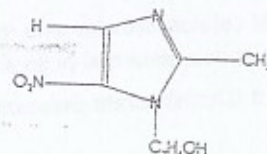


3. Cloramfenicolul este singurul antibiotic natural care conține nitrobenzen. Este toxic atât pentru celulele bacteriene cât și pentru cele umane. Antibioticul se combină cu subunitatea 50 S a ribozomilor bacterieni. Împiedică formarea legăturilor peptidice prin blocarea acțiunii *peptidil-transferazei*, care este localizată pe subunitatea 50 S. Un efect secundar deosebit de serios al terapiei cu cloramfenicol îl reprezintă anemia aplastică.
4. Eritromicina este produsă de *Streptomyces erythreus*. Din punct de vedere al structurii chimice, este alcătuită dintr-un inel lactamic mare de care sînt atașate zaharide mai deosebite. Modul de acțiune al acestui antibiotic este analog cu al cloramfenicolului.
5. Lincomicina prezintă activitate antibacteriană similară eritromicinei. Structura chimică este reprezentată de un aminoacid legat la un aminozaharid ce conține sulf.
- a. Interesant este faptul că toate bacteriile din specia *Escherichia coli* sînt rezistente la acțiunea lincomicinei.
- b. Clindamicina este un derivat sintetic al lincomicinei folosit în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii anaerobe.
6. Emetiba este un antibiotic folosit ca agent antiprotozoar. Inhibă transferul aminoacizilor din ARNt la locusul polipeptidic al ribozomilor, împiedicînd elongația. Antibioticul este folosit în tratamentul dizenteriei amoebiene și abceselor hepatice. Este relativ toxic pentru om.

#### D. Inhibitori ai transcripției și sintezei acizilor nucleici

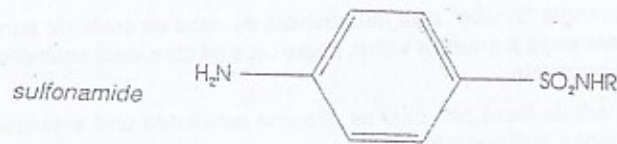
1. Quinolonele sînt agenți antimicrobieni cu spectru larg. Inhibă enzima numită *topoizomeraza* și împiedică înfășurarea și hiperînfășurarea moleculelor de ADN. Pot fi administrate pe cale orală. Sînt folosite în tratamentul bolilor determinate de *Pseudomonas* și *Proteus*.
2. Rifampicina (rifampin) este un derivat semisintetic al rifamicinei B sintetizată de *Streptomyces mediterranei*.
- a. Inhibă *ARN-polimeraza-ADN-dependentă* în bacterii, dar nu și în celulele umane. Astfel este inhibată sinteza tuturor formelor de ARN bacterian.
- b. Se administrează oral, fiind folosită în tratamentul tuberculozei, leprei și a altor infecții date de bacterii Gram-pozitive și Gram-negativ.
3. Clorochina este folosită ca agent antiprotozoar, utilă în tratamentul unor forme de malarie, dar și în alte infecții cu protozoare.
4. Metronidazolul este un toxic selectiv pe bacteriile anaerobe și protozoare.

metronidazol



- a. Toxicitatea selectivă presupune reducerea grupării nitro la o grupare nitrozo-hidroxi-amino. Celulele umane nu sînt afectate deoarece nu au enzima necesară reducerii grupării nitro.
- b. Antibioticul este letal bacteriilor anaerobe și protozoarelor deoarece rupe lanțurile de ADN.
5. Sulfonamidele reprezintă un grup larg de antibiotice sintetice care blochează sinteza timidinei, a tuturor purinelor, metioninei și serinei.
- a. Sulfonamidele sînt *analogi structurali* ai acidului para-amino-benzoic (PABA) și împiedică sinteza acidului folic în celulele bacteriene. Acidul folic este necesar drept coenzimă în transferul unităților de 1 carbon între molecule.
- b. Celulele umane nu sînt afectate deoarece nu pot sintetiza acid folic, care trebuie obținut din dietă.

Acidul para-aminosalicilic (PAS) și sulfonele sînt de asemenea inhibitori competitivi ai PABA în sinteza acidului folic. Sînt folosiți împotriva anumitor mycobacterii.



### 6. Diaminopirimidinele

- Trimetoprimul și pirimetamina sînt singurele diaminopirimidine folosite în practica medicală. Sînt analogi structurali ai timidinei. Inhibă sinteza de ADN, interferînd sinteza acidului folic.
- Trimetoprimul este frecvent folosit în combinație cu sulfonamidele pentru tratamentul infecțiilor urinare bacteriene.

### III. Mecanismele rezistenței la agenții antimicrobieni

Anumite bacterii asupra cărora acționează antibioticele pot fi sau deveni insensibile la efectul toxic al acestora. Fenomenul poartă numele de rezistență.

#### A. Rezistența poate fi:

- naturală - genetică, de specie
- dobîndită - prin variabilitate genetică

#### 1. Rezistența naturală

- Unele bacterii nu prezintă enzime - permeaze - necesare anumitor antibiotice pentru a putea trece prin membrana celulară.
- Alte bacterii elaborează enzime ce distrug antibioticele.

#### 2. Rezistența dobîndită

În cadrul speciilor sensibile la un antibiotic apar bacterii rezistente. Această rezistență poate fi:

- Adaptativă** - indusă de antibiotice sau alți factori externi atît timp cît durează acțiunea acestuia, nu se transmite genetic. Bacteriile pot avea în genom *determinanți genetici* pentru rezistență, în mod normal repressați. Antibioticul va acționa ca inductor, derepresînd genele respective.
- Definitivă** - apărută prin modificări ireversibile ale ADN-ului cromozomial și extracromozomial, atît la nivelul genelor de structură, cît și la nivelul genelor de control. Se transmite descendenților, care devin rezistenți.

### B. Mecanisme de cîștigare a noilor gene

Prin cîștigarea de noi gene se poate cîștiga și rezistența la anumite antibiotice.

- Mutații spontane.** Rezistența este cîștigată accidental în cursul autoreplicării ADN-ului; antibioticul nu are nici un rol.
- Transfer și recombinare genetică.** Se realizează prin transferul plasmidelor ce codifică rezistența la un anumit antibiotic. Se cunosc 3 posibilități de transfer a plasmidelor:
  - Prin transformare - bacterii nerezistente obțin materialul genetic al unor bacterii rezistente.
  - Prin conjugare - prin canalul F sau printr-un canal propriu "R".
  - Prin transducție - prin intermediul bacteriofagului.

**Notă:** Se poate spune că acestea sînt fenomene de *infecțare genetică*.

### C. Exprimarea fenotipică a determinanților genetici

- Determinanții genetici**, fie că sînt în ADN-ul cromozomial, fie că sînt în cel extracromozomial, pot dicta sinteza unor enzime care să denatureze antibioticul respectiv. De ex. germenii Gram-negativi sau stafilococul, au capacitatea de a determina sinteza de  $\beta$ -lactamază, enzima care degradează penicilinele și cefalosporinele.
- Determinanții genetici pot dicta impermeabilitatea membranei plasmatică pentru antibiotice. Caracteristic în acest sens este factorul "R".
- Determinanții genetici pot dicta sinteza masivă a metabolitului analog structural cu antibioticul, cu al cărui metabolism interferează acesta din urmă. Se produce astfel *inhibiția competitivă* a antibioticului. De ex. rezistența la PAS se cîștigă prin creșterea foarte mare a concentrației de PABA.
- Devierea căii metabolice asupra căreia acționează antibioticul. În acest fel antibioticul este scos din "circuit".
- Se poate determina sinteza unei cantități mari de enzime pe care le inhibă antibioticul; astfel încît bacteria va avea enzime în cantitate suficientă chiar după inactivarea unei părți din acestea de către antibioticul respectiv.

### D. Tipuri de rezistență

Sensibilitatea sau rezistența la antibiotice a bacteriilor sînt *tribute de specie*, și, mai mult, *de tulpină*. Tulpina este o cultură pură microbiană de germeni patogeni obținută de la un singur individ. În cadrul unei specii există tulpini rezistente și tulpini sensibile la antibiotice.

Populațiile bacteriene sînt heterogene, adică nu toți indivizii din cadrul tulpinii sensibile sînt sensibili și nu toți indivizii din cadrul tulpinii rezistente sînt rezistenți. Sensibilitatea unei tulpini este raportată la majoritatea indivizilor.

Rezistența bacteriană este de mai multe tipuri:

1. Primară (directă) - rezistența se cîștigă direct față de un antibiotic.
2. Secundară (indirectă) - rezistența este cîștigată indirect față de alt antibiotic decît cel administrat. De ex. rezistența la cefalosporine se poate cîștiga în urma unui tratament cu penicilină, fiind vorba despre același mecanism de rezistență ( $\beta$ -lactamază).
3. Monovalentă - față de un singur antibiotic.
4. Polivalentă - față de mai multe antibiotice.
5. Monostadială - se instalează imediat, de la prima generație (ca în cazul streptomisinei).
6. Pluristadială - rezistența se instalează în mai multe generații.

#### E. Reacții adverse ale tratamentului cu antibiotice

1. Presor de selecție. Administrarea antibioticelor trebuie făcută întotdeauna tulpinilor sensibile. Într-un tratament incorect antibioticul va juca rol de presor de selecție; are loc multiplicarea rapidă a populației bacteriene minoritare rezistente.
2. Șocul endotoxic poate apare prin distrugerea într-un interval scurt de timp a unui mare număr de germeni Gram-negativi, care după moarte eliberează endotoxina. În plus, atacul rapid al antibioticelor nu permite instalarea imunității.
3. Dismicrobismul. În cazul administrării antibioticului pe cale orală poate avea loc distrugerea florei microbiene normale din intestin (flora saprofită), ajungîndu-se la starea patologică numită *dismicrobism*. Pot apărea enterocolite post-antibiotice; este distrusă flora saprofită care "ține în frâu" flora patogenă, aceasta din urmă putîndu-se astfel înmulți exagerat.
4. Avitaminoze. Flora saprofită din intestin sintetizează vitamine din complexul B și vitamina K. Prin distrugerea acesteia pot apărea avitaminoze.
5. Atingeri renale - polimixinele, aminoglicozidele, amfotericina B.
6. Atingeri hepatice - sulfonamidele, rifampicina.
7. Atingeri ale măduvei osoase - cloramfenicolul.

#### IV. Criterii de evaluare a sensibilității la antibiotice

Sensibilitatea și rezistența nu sînt noțiuni cu caracter absolut. Se consideră un germen rezistent atunci cînd concentrația de antibiotic pe care o suportă este mai ridicată decît aceea care poate fi atinsă "in vivo".

- A. Concentrația "in vivo" este determinată de doza de antibiotic administrată, care nu poate depăși anumite valori, peste care se consideră antibioticul nociv pentru macroorganism.
- B. Indicatorii de bază prin care se exprimă activitatea unui antibiotic "in vitro" prin intermediul antibiogramei sînt:
  1. concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.), care reprezintă cea mai mică cantitate de antibiotic care poate inhiba tulpina testată.
  2. concentrația minimă bactericidă (C.M.B.), care reprezintă cea mai mică cantitate de antibiotic care poate omorî tulpina testată.

Cele două valori se exprimă în  $\mu\text{g/ml}$ . În general se determină C.M.I., fiind cel mai elocvent parametru pentru tratamentul corect cu antibiotice.
- C. C.M.I. se poate determina prin metode cantitative (antibiograma diluțiilor de antibiotic în mediu lichid) și prin metode calitative (antibiograma difuzimetrică).
  1. C.M.I. prin metoda cantitativă se face direct, pe cînd cea prin metoda difuzimetrică se face indirect, prin măsurarea diametrului zonei de inhibiție și interpretarea valorii obținute cu ajutorul unui grafic de corespondență, numit "curba de concentrație".
  2. Ulterior C.M.I. se compară cu concentrațiile (nivelele) de antibiotic care pot fi atinse "in vivo" și care se găsesc consemnate în tabele speciale.

#### V. Controlul de laborator a eficienței tratamentului cu antibiotice

Acest control se practică în anumite situații, fie pentru a evalua eficiența antibioticoterapiei, fie pentru evidențierea nocivității tratamentului. Se calculează 2 parametri:

- i. N.E.I. (nivelul de eficiență inhibitorie), care se calculează prin determinarea nivelului de antibiotic/ml și C.M.I., astfel:  
N.E.I. = nivelul de antibiotic / C.M.I.
- ii. N.E.B. (nivelul de eficiență bactericidă), care se calculează astfel:  
N.E.B. = nivelul de antibiotic / C.M.B.

Interpretarea rezultatelor: Un N.E.I. sau un N.E.B. care are cel puțin valoarea de 4-8 indică o antibioticoterapie eficientă.

## Patogenitatea Bacteriană

### I. Patogenitatea bacteriilor



#### A. Tipuri de relații. Intre microorganisme și macroorganisme există 3 tipuri de relații:

1. **Relații de simbioză.** Astfel de bacterii sînt cele saprofite; sînt nepatogene și nu își cîștigă niciodată patogenitatea.  
Ex: lactobacilii, germenii ce fermentează celuloza etc.
2. **Relații de comensalism.** Germenii comensali sînt bacterii saprofite condiționat patogene. Intre acestea și organismul gazdă există relații de întraajutorare, stabilindu-se un echilibru. Cînd acest echilibru se rupe ele devin (con condiționat) patogene. Se mai numesc și bacterii oportuniste.  
Ex: majoritatea germenilor de pe tegumente și mucoase, care constituie flora normală a organismului, flora indigenă.
3. **Relații de parazitism.** Sînt bacterii patogene; în relația cu macroorganismul numai bacteriile profită. Sînt fie bacterii obligatoriu parazite, fie facultativ parazite, puțin trăind și libere în natură (germeni telurici).

#### B. Localizarea florei comensale pe tegumente și mucoase

1. Pe tegumente: stafilococi, streptococi, bacili Gram-pozitivi și rari bacili Gram-negativi.
2. În cavitatea bucală: streptococi, stafilococi, neiserii, bacterii anaerobe.
3. În tractul respirator: streptococi, stafilococi, neiserii, bacili pseudodiferici etc.
4. În tractul digestiv: bacili Gram-negativi (reprezenți în primul rînd de *E. coli* și *Proteus*); lactobacilii, enterococi etc.
5. În vagin: bacilul Döderlein.
6. În uretră: pătrunde flora intestinală pe cale ascendentă.

#### C. Agentul patogen este microorganismul cu capacitatea de a determina un proces infecțios în contact cu macroorganismul. Această capacitate a microorganismelor se numește patogenitate și este prezentă la germenii care posedă anumiți factori de patogenitate prin care înving mijloacele de apărare ale macroorganismului.

Apariția procesului infecțios, ca și formele de manifestare ale acestuia, sunt dependente atât de factorii de apărare ai macroorganismului, cât și de factorii de patogenitate ai microorganismului.

## II. Factori de patogenitate ai microorganismelor

Pentru a fi patogene microorganismele trebuie să îndeplinească următoarele condiții: (1) să se adapteze la poarta de intrare

- (2) să adere de tegumentele sau mucoasele respective
- (3) să se multiplice într-un număr foarte mare
- (4) să aibă capacitatea de a difuza în organism
- (5) să elaboreze substanțe care să acționeze la distanță

### A. Factori de aderare

1. Pilii comuni, cili sau flageli. Aceste organe conțin adevărate proteine cu rol în aderență.
2. Receptori pe epiteliile macroorganismelor, corespunzător adevăratei aderențe. Se creează astfel o specificitate de specie.

### B. Factori de multiplicare

1. Permit germinilor să se multiplice mai rapid decât pot fi controlați de organismul gazdă.
2. Intervin imediat după pătrunderea germinilor.
3. Multiplicarea bacteriilor este în general ținută sub control de apărarea specifică și nespecifică a macroorganismului.

### C. Factori constituționali

1. Capsula, prin structura ei mucopolizaharidică împiedică fixarea pe germeni a factorilor de apărare ai macroorganismului.
2. Peretele bacterian și structuri de suprafață
  - a. Factorul Vi (de la virulență) reprezintă o microcapsulă care conferă bacililor Gram-negativi rezistență la fagocitoză.
  - b. Proteina M este cel mai important factor pentru streptococul patogen.
  - c. Proteina A este un important factor antifagocitar al stafilococului patogen.
3. Coagulaza eliberată de anumiți germeni determină apariția unui coagulum de fibrină în jurul fiecărei bacterii (coagulum legat de perete) și în jurul focarului (coagulum liber). Stratul de fibrină este propriu organismului și nu mai este recunoscut ca non-self, de aceea bacteriile nu mai sunt fagocitate.
4. Leucocidinele sunt enzime eliberate de bacterii după ce au fost fagocitate; duc la liza leucocitelor.

### D. Factori de invazivitate

Asigură capacitatea ca de la poarta de intrare bacteriile să ajungă la distanță. Sunt factori cu rol litic (hidrolaze) care desfac componentele tisulare permițând trecerea germinilor din mucoasă în submucoasă și apoi în țesuturi. Astfel de factori sunt: hialuronidaza, colagenaza, fibrinolizina, lipazele, DN-azele, RN-azele, lecitinazele etc.

### E. Factori de toxinogeneză

Toxinele sunt substanțe nocive elaborate de unele specii bacteriene. Sunt enzime sau blochează enzime proprii ale organismului. Uneori reprezintă singurul atribut de patogenitate.

În funcție de modul de eliberare din celula bacteriană, există 2 tipuri de toxine:

#### 1. Exotoxine

- a. Sunt toxine difuzibile care pot ajunge la distanță de germeni care le-au sintetizat; în general sunt sintetizate de bacterii Gram-pozitive în stare lizogenă.

*Notă:* Există însă excepții, în sensul că și unii germeni Gram-negativi pot sintetiza exotoxine; de ex. *Shigella Shigae* elaborează o exotoxină neurotropică.

- b. Sunt de natură proteică.

- c. Sunt termolabile, fiind distruse la 60° C.

- d. Capacitatea lor nocivă este foarte mare, în plus este specifică pentru un anumit țesut sau organ (afinitate în funcție de specie).

(1) Toxina bacilului difteric are afinitate pentru miocard, suprarenale, nervi periferici.

(2) Toxina bacilului tetanic are afinitate pentru SNC.

(3) Toxina bacilului botulinic are afinitate pentru SN periferic.

- e. Acțiunea exotoxinei survine unei perioade de latență.

- f. Acțiunea exotoxinei este ireversibilă odată legată de substrat; poate fi neutralizată doar cât este liberă (circulantă) cu antitoxină specifică.

*Notă:* Bolile generate de exotoxine sunt foarte grave și solicită un diagnostic și un tratament foarte rapid.

- g. Antigenicitatea (capacitatea de a stimula răspunsul imun) este foarte mare la exotoxine. Exotoxinele stimulează RIU (răspunsul imun umoral), deci producția de anticorpi antitoxine.

- h. Deoarece receptorii de toxicitate sunt diferiți de grupările antigenice de pe macromolecula de exotoxină, există posibilitatea de a distruge doar grupările de toxicitate, menținându-se cele antigenice. În acest fel se prepară vaccinurile (anatoxinele).

Practic, acest fenomen se realizează prin expunere în formol a exotoxinelor timp de 40 zile, obținându-se anatoxine. Anatoxinele păstrează capacitatea antigenică, dar nu mai au capacitate toxică.

De ex: anatoxina tetanică, anatoxina difterică.

i. Unele vaccinuri preparate cu anatoxine se administrează împreună cu anumite substanțe, ca de ex. fosfații de aluminiu. Aceste substanțe se numesc **adjuvanți** și măresc capacitatea antigenică a anatoxinelor, deoarece întârzie resorbția lor, producând un răspuns imun amplificat.

## 2. Endotoxinele

- Sînt constituenți celulari, aparțin peretelui bacteriilor Gram-negative. Nu difuzează. Sînt eliberate la moartea germenilor prin liză bacteriană.
- Au **structură** glucido-lipido-poliipeptidică.
- Sînt **termostabile**, rezistă la 100-120° C timp de 1 oră.
- Au o slabă capacitate nocivă, fiind nevoie de cantități mari de endotoxine pentru a apărea manifestările clinice.
- Toate endotoxinele acționează numai pe vase (tropism vascular). Pot produce extravazarea plasmei și hematiilor, producînd hipotensiune, pete hemoragice; edeme localizate sau generalizate, modificări care apar în cazul infecțiilor grave cu germeni Gram-negativi, în care se eliberează cantități mari de endotoxine.

**Notă:** Cea mai gravă formă clinică în cazul endotoxinelor este **șocul endotoxic** produs prin distrucția masivă a germenilor Gram-negativi.

- Produc **leucopenie**, mai ales prin **neutropenie**. Prin distrugerea leucocitelor se eliberează substanțe pirogene care determină hipertermie.
- Acțiunea lor se manifestă rapid, fără perioadă de latență.
- Stimulează slab RIU (răspunsul imun umoral) și RIC (răspunsul imun celular).
- În cazul endotoxinelor, prin distrugerea grupărilor toxice se distrug și grupările antigenice; de aceea din endotoxine nu se pot prepara vaccinuri.

## III. Taxonomia bacteriană

Este știința care se ocupă cu studiul sistematic al caracterelor bacteriologice, organizînd lumea bacteriilor în grupuri din ce în ce mai largi, în funcție de caracterele comune.

Categoriile taxonomice bacteriologice sînt:

### A. SPECIA

- Este categoria taxonomică de bază.
- Reprezintă populația cea mai omogenă din punct de vedere al caracterelor morfo-fiziologice; există caractere particulare care subdivid specie.
- Subgrupe în cadrul speciei sînt:
  - TIPUL serologic
  - SUBTIPUL serologic

- LIZOTIPUL (pe baza sensibilității la bacteriofag)
- TULPINA bacteriană
- COLONIA (CLONA) bacteriană, care rezultă din multiplicarea unei singure bacterii.

4. **Nomenclatura speciei:** se desemnează specia prin două cuvinte, notate cu caractere cursive, dintre care primul începe cu majusculă și reprezintă genul, iar al doilea se scrie cu minuscule și identifică specia (în general este un caracter de bază al speciei, de ex. *Staphylococcus aureus*).

B. **GENUL.** Cuprinde mai multe specii cu caractere asemănătoare. De ex. genul *Streptococcus*, genul *Pseudomonas*, genul *Mycobacterium* etc.

C. **FAMILIA.** Cuprinde mai multe genuri ce au anumite caractere comune. Familiile se notează cu caractere normale, prima literă fiind majusculă.

- Familia Micrococcaceae
- Familia Streptococcaceae
- Familia Neisseriaceae
- Familia Enterobacteriaceae
- Familia Vibrionaceae
- Familia Pseudomonadaceae
- Familia Parvobacteriaceae
- Familia Actinomycetaceae
- Familia Mycobacteriaceae
- Familia Treponemataceae
- Familia Bacillaceae
- Familia Rickettsiaceae
- Familia Chlamydiaceae
- Familia Mycoplasmataceae

D. **ORDINUL.** Cuprinde mai multe familii înrudite.

- Ordinul Eubacteriales (cuprinde cocci și bacilii)
- Ordinul Spirochaetales (cuprinde spirochetele)
- Ordinul Mycoplasmatales (cuprinde mycoplasmele - bacterii fără perete)
- Ordinul Rickettsiales (cuprinde rickettsiile și chlamydiile)

E. **CLASA** reprezintă grupul format din mai multe ordine înrudite. Majoritatea bacteriilor fac parte din clasa Schizomycetes.

F. **DIVIZIUNEA** cuprinde un grup de clase înrudite. Bacteriile fac parte din diviziunea Bacteriophyta.

## IV. Caractere de identificare a germenilor

Pe baza caracterelor bacteriilor acestea pot fi identificate în vederea elaborării tratamentului.



Există două tipuri de diagnostic: i. bacteriologic  
ii. imunologic

#### A. Diagnosticul bacteriologic

Are în vedere caracterele ce țin doar de germen.

1. Caractere morfologice (formă, mărime, dispoziție, capsulă etc.)
2. Afinitate tinctorială (Gram, Ziehl-Neelsen, albastru de metilen)
3. Caractere fiziologice (rezistența la factori fizici, chimici)
4. Caractere de cultură (aspectul macroscopic al culturilor pe medii de creștere, necesități nutritive)
5. Caractere biochimice (indică activitatea enzimatică a culturii)
6. Caractere de patogenitate, pentru germenii saprofiti condiționat patogeni
  - a. *In vitro* - punând în evidență unul din factorii de patogenitate (de ex. coagulaza pentru stafilococul patogen).
  - b. *In vivo* - pe animale de experiență sensibile (de ex. pneumococul cu capsulă).
7. Sensibilitatea la bacteriofag - lizotipia. Se practică în cazul infecțiilor intraspitalicești pentru stabilirea sursei de infecție, filiația cazurilor.
8. Antibiograma (determină sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice).  
De ex. streptococul  $\beta$ -hemolitic de grup A este întotdeauna sensibil la penicilina G.

#### B. Diagnosticul imunologic

În funcție de tipul de răspuns imun evidențiat, diagnosticul imunologic este de două tipuri: (1) dg. imunologic umoral (serologic)  
(2) dg. imunologic celular

1. Dg. imunologic umoral (serologic) se bazează pe producția macroorganismului de anticorpi specifici la contactul cu agentul infecțios. Se identifică anticorpii și indirect, germenii care au determinat sinteza lor.
2. Dg. imunologic celular evidențiază prezența limfocitelor T sensibilizate pentru un anumit antigen. Testul pozitiv relevă o infecție în evoluție; se poate face fie *in vivo*, fie *in vitro*.

## PARTEA A II-A

# IMUNOLOGIE

I. Sistemul imunitar al organismului uman reprezintă o barieră împotriva agenților non-self.

Există 2 mecanisme de rezistență:

A. Rezistența nespecifică (constituțională sau naturală), care consistă din barierele naturale la infecții.

1. Barierele fizice, cum sînt *pielea și mucoasele*, reprezintă prima linie de apărare împotriva agenților infecțioși.
2. A doua linie de apărare este alcătuită din factori umorali și celulari:
  - a. **Factorii umorali** (proteine serice) care se cuplează nespecific cu orice corp străin patruns în organism.
  - b. **Celulele fagocite**, cum sînt *neutrofilele și macrofagele*, omoară microbii care au penetrat barierele fizice.

B. Rezistența specifică apare numai după ce macroorganismul vine în contact cu un anumit corp străin și se manifestă prin formarea de factori care îl vor recunoaște specific. Rezistența specifică este, de fapt, **IMUNITATEA**.

1. Imunitatea poate fi umorală și celulară.
  - a. **Imunitatea umorală** se manifestă prin secreția de anticorpi de către *limfocitele B*.
  - b. **Imunitatea celulară** se manifestă prin intermediul *limfocitelor T*.
2. Rezistența specifică (imunitatea) se clasifică după originea sa astfel:
  - a. **Rezistența specifică naturală:**
    - (1) **Activă** - cea care apare în timpul unei boli;
    - (2) **Pasivă** - transplacentar; se primesc factori de apărare de la organismul matern care asigură imunitatea nou-născutului în primele 3-6 luni de viață, pînă la formarea unui sistem imunitar propriu.
  - b. **Rezistența specifică artificială:**
    - (1) **Activă** - vaccinarea;
    - (2) **Pasivă** - se administrează factori de apărare gata fabricați din serul animalelor (serurile imune).

## II. Mecanismele apărării nespecifice

Reprezintă totalitatea factorilor care recunosc și reacționează față de orice agresor. Sînt primele mecanisme care intervin în cazul agresiunilor. Aceste mecanisme sînt determinate genetic, avînd specificitate de specie, grup și individ.

## A. Prima linie de apărare

Este alcătuită din barierele anatomice, *pielea și mucoasele*.

## 1. Tegumentul are rol de apărare prin integritatea sa anatomică.

- Blochează penetrarea germenilor în organism: Anumite microorganisme pot totuși străbate chiar tegumentul intact (de ex. leptospirele).
- La nivelul tegumentului există flora saprofită condiționat patogenă: stafilococi (albi și citrini), streptococi, neisserii, bacili pseudodifterici. Flora saprofită inhibă eventualele microorganisme patogene prin competiție, fiind mai bine adaptate decît acestea.
- pH-ul acid de la nivelul tegumentului, datorat secreției glandelor sudoripare, reprezintă un important factor de apărare.
- Descumarea tegumentelor constituie un alt factor de apărare, prin eliminarea mecanică pe care o produce.

## 2. Mucoasele au, de asemenea, rol de apărare prin:

- Integritatea lor anatomică; pentru ca microorganismele să poată penetra mucoasele sînt necesare microleziuni la nivelul acestora.
- pH-ul acid gastric distruge cea mai mare parte a germenilor.
- Lizozimul, substanța antibacteriană cu acțiune specifică la nivelul mureinei, este prezent în salivă, lacrimi, secreție otică și nazală, plasmă.
- Flora saprofită de la nivelul:
  - cavității bucale (streptococi, stafilococi, neisserii, bacili pseudodifterici),
  - tubului digestiv (E. Coli, Proteus, Klebsiela, bacili sporulați anaerobi nepatogeni),
  - vaginului (bacilul Döderlein - un bacil Gram-pozitiv), constituie un mijloc de apărare prin antagonism cu speciile virulente, avînd loc o competiție pentru hrana, oxigen.

## e. Corionul mucoasei, fiind bogat vascularizat, aduce factori umorali și celulari de apărare.

## 3. Barierele de organ împiedică intrarea microorganismelor (de ex. bariera hemato-encefalică). În general, infecțiile care au pătruns în organism depășind poarta de intrare se opresc la nivelul ganglionilor limfatici regionali.

## B. A doua linie de apărare

Este alcătuită din factori celulari și umorali nespecifici.

## 1. Factorii celulari sînt reprezentați de către fagocite (microfage și macrofage). Microfagele sînt PMN: neutrofile, iar macrofagele sînt monocite.

## a. Primele intră în acțiune microfagele. Prin fenomenul de marginație leucocitară și diapedeză leucocitele ajung în focarul infecțios.

b. Asupra elementelor corpusculare opsonizate microfagele emit pseudopode și înglobează particula străină într-un fagozom. În interiorul leucocitului fagozomul se unește cu un lizozom, formîndu-se un fagolizom.

c. În această etapă sînt posibile 3 variante:

- Microorganismele sînt digerate de PMN în totalitate;
- Microorganismele nu sînt distruse, ci rămîn în latență întraleucocitar;
- Microorganismele eliberează anumite substanțe (leucocidine) care omoară leucocitele.

d. Pentru macromolecule are loc fenomenul numit pinocitoză. Aceste macromolecule pătrund în interiorul leucocitului prin anumite canale membranare, unde sînt înglobate în pinozomi și digerate.

e. În stadiul subacut sau cronic al infecțiilor predomină macrofagele, care vin să înglobeze particule foarte mari.

f. De asemenea, macrofagele au rol în inițierea procesului imun (preiau și predau informația antigenică celulelor imunocompetente).

## 2. Factorii umorali sînt reprezentați de proteine serice. Aceste proteine se găsesc mai ales în sînge, dar și în alte umori.

a. **COMPLEMENTUL** este, de fapt, un complex de  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  globuline, sintetizate mai ales de celulele hepatice și splenice (vezi fig. 8-1).

(1) Complementul apare în lunile L4-L5 ale dezvoltării intrauterine.

(2) Complementul se găsește mai ales în ser. Nu apare în L.C.R., urină, salivă.

(3) Este alcătuit din 11 fracțiuni proteice ( $C_1, C_2, \dots, C_9$ ); fracțiunea  $C_1$  este alcătuită din 3 subfracțiuni:  $C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}$ .

b. Activarea complementului. În sînge, cele 11 fracțiuni ale complementului se găsesc libere, dar se activează în cascadă atunci cînd este nevoie:

(1) Activarea clasică este inițiată de formarea complexelor Ag-Ac.

- Fracțiunea  $C_{1q}$  se fixează pe Ac în zona "balama", unde există un situs de legare a complementului.

- Complexul format, în prezența  $Ca^{++}$ , fixează și  $C_{1r}$  și  $C_{1s}$ , care, apoi, va activa fracțiunea  $C_2$ .

- Fracțiunea  $C_2$  se descompune în  $C_{2a}$ , care intră în circulație, și  $C_{2b}$ , care se fixează pe complexul inițial și activează  $C_3$ .

- La rîndul său,  $C_3$  se descompune în  $C_{3a}$ , care intră în circulație, și  $C_{3b}$ , care se fixează la complex.

- Complexul format, în prezența  $Mg^{++}$ , activează fracțiunea  $C_4$ , care se împarte în  $C_{4a}$ , care intră în circulație ca anafilatoxina I, și  $C_{4b}$ , care se fixează pe complex.

Apoi este activată fracțiunea  $C_2$ , care se împarte în  $C_{2a}$ , ce intră în circulație ca anafilatoxina II, și  $C_{2b}$ , care se fixează pe complex.  
 - în continuare sînt activate  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  și  $C_6$ , care se fixează pe complex, determinînd liza celulei purtătoare de Ag.

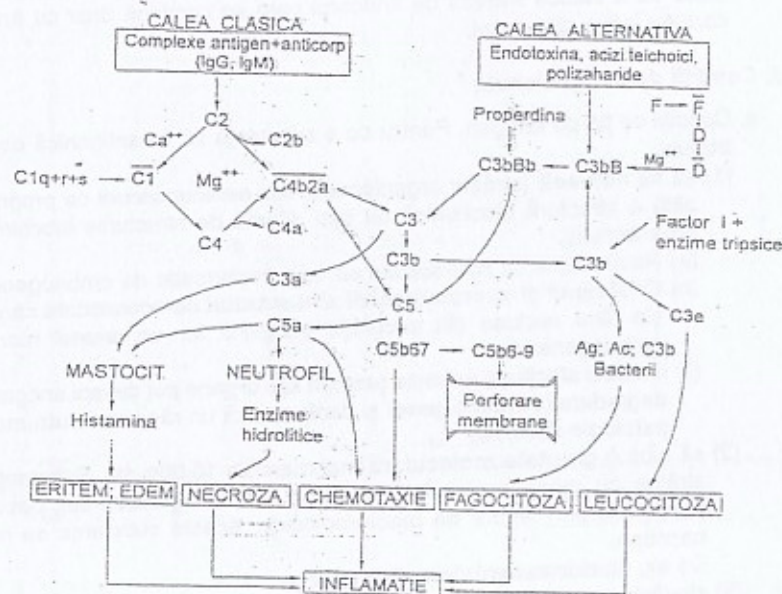


Fig. 8-1. Sistemul complement; căile de activare, efectorii și relațiile lor cu inflamația acută.

- (2) Călea alternativă de activare a complementului. Complementul, prin călea clasică, acționează tardiv după apariția Ag. Călea alternativă de activare a complementului este rapidă, însă poate acționa doar în cazul anumitor Ag.
- Anumiți factori serici reacționează în prezența Ag și activează  $C_3$ . De ex. factorul D seric reacționează cu Ag, iar în prezența  $Mg^{++}$  este activat factorul B, care se descompune în  $B_a$  și  $B_b$  (dar în prezența properdinei se stabilizează).
  - Apoi este activată direct fracțiunea  $C_3$ , care se împarte în  $C_{3a}$  (anafilatoxina I) și  $C_{3b}$ .
  - $C_{3b}$  va activa mai departe complementul pe călea clasică.
  - $C_{3b}$  prin feedback pozitiv, va activa fracțiunile  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $C_1$ .

### c. Acțiunile complementului

#### (1) Acțiuni litice

- Complementul are acțiune litică pe anumite celule.
- Complementul poate produce liza hematiilor, dacă pe acestea s-au legat anticorpi.

(2) Reacția de imunoaderență. Complementul facilitează aderarea complexului format de structuri mari (pereții vaselor etc.), favorizînd fagocitoza.

(3) Reacția de opsonizare. Prin legarea de Ag, complementul determină denaturarea pereților bacterieni, favorizînd recunoașterea și fagocitoza bacteriilor.

(4) Reacția chemotactică. Prin fracțiunile  $C_3$ ,  $C_5$ ,  $C_7$ , are acțiune chemotactică, favorizînd, de asemenea, fagocitoza.

(5) Reacții biologice nefavorabile ale complementului.

- Prin toate componentele determină hipersensibilizare de tip II și III.
- Determină o imobilizare a treponemelor intrate în circulație, protejîndu-le față de reacțiile imune.

d. Alți factori umorali nespecifici. În afara sistemului complementului, există și alte proteine serice cu rol în apărarea nespecifică.

- $\beta$ -lizinele (active mai ales pe germenii Gram-pozitivi)
- opsinina (activă pe germeni Gram-negativi)
- actenina (activă pe germeni Gram-negativi)
- leucinele (active mai ales pe germenii Gram-pozitivi)
- properdina
- interferonul

### III. Elaborarea răspunsului imun

Are la bază interacțiunile celulare din macroorganism, care modulează răspunsul imun.

A. Interacțiunea limfocit-macrofag. Macrofagele joacă un important rol în reglarea răspunsului imun.

- Macrofagele derivă dintr-o celulă stem hematopoietică diferită de cea din care derivă limfocitele. Macrofagele sînt fagocite mononucleare care ingerează microorganisme. O dată ingerate, aceste microorganisme sînt omorîte prin mecanismele litice lizozomale.
- Macrofagele sanguine se numesc monocite, iar cele tisulare histiocite.
- Macrofagele transformă antigenele ingerate în fragmente mai mici, pe care apoi le prezintă limfocitelor. Acest mecanism stimulează mai bine răspunsul imun.

4. În afară de prezentarea antigenului către limfocite, macrofagale eliberează anumiți mediatori, care ulterior vor amplifica răspunsul limfocitelor.

B. Interacțiunea limfocit-limfocit are, de asemenea, rol important în modelarea răspunsului imun.

1. Răspunsul imun umoral. Deși limfocitele T nu sintetizează anticorpi, acestea sînt necesare pentru o sinteză optimă de anticorpi.

a. Limfocitele T helper. Aceste celule recunosc alți determinanți antigenici decît cei împotriva cărora sînt îndreptați anticorpii (de pe suprafața macro-moleculii Ag).

(1) Limfocitele T helper vor elibera factori stimulatori care induc sinteza de Ac de către limfocitele B.

(2) Limfocitele T helper reprezintă o subpopulație a celulelor T, care au pe suprafața markeri specifici.

b. Limfocitele T supresoare. Reprezintă o subpopulație de limfocite T care sintetizează factori ce suprесеază răspunsul celulelor B. Prezintă, de asemenea, markeri specifici de suprafață.

c. Raportul celulelor helper/supresoare. Pe baza acestui raport poate fi evaluat status-ul imun al unui pacient.

(1) În mod normal acest raport este mai mare ca 1, reflectînd dominanța mecanismelor ce stimulează răspunsul imun.

(2) În cazurile de imunosupresie acest raport devine subunitar, sugerînd o predominanță patologică a celulelor supresoare. Asemenea situații au fost observate în diferite boli, inclusiv în SIDA.

2. Răspunsul imun celular, ca și cel umoral, este influențat de celule care îl amplifică și de celule care îl suprесеază.

a. Amplitudinea răspunsului imun celular este dictată de raportul dintre factorii stimulatori și cei supresori.

b. Această balanță poate fi alterată de factori genetici, anumite boli, medicamente.

#### IV. Imunitatea umorală

Anticorpii, care reprezintă baza imunității umorale, sînt sintetizați ca răspuns la apariția antigenelor în organism, fie pe cale naturală în timpul unei boli, fie pe cale artificială prin vaccinare cu antigene special preparate.

A. Antigenele. Sînt corpuri străine sau nerecunoscute ca proprii organismului, care pătrunse în organism au capacitatea de a declanșa un răspuns imun (specific).

#### 1. Proprietăți

a. Antigenicitatea (sau puterea imunogenă) reprezintă proprietatea de a produce un răspuns din partea organismului.

b. Specificitatea reprezintă capacitatea de a produce un răspuns imun specific, adică de a induce sinteza de anticorpi care se combină doar cu antigenele care au indus răspunsul.

#### 2. Condiții de antigenicitate

a. Condiții ce țin de antigen. Pentru ca o substanța să fie antigenică aceasta trebuie:

(1) să fie non-self (străina organismului sau nerecunoscută ca proprie), să aibă o structură biochimică cît mai diferită de structurile biochimice ale organismului.

(a) Recunoașterea non-selfului se face în perioada de embriogeneză.

(b) Cristalinel și spermatozoizii sînt structuri nerecunoscute ca proprii, ele fiind excluse din circulația sangvină într-un anumit moment al embriogenezei.

(c) În unele afecțiuni, anumite țesuturi sau organe pot deveni antigene prin degradare (autoantigene) și declanșează un răspuns autoimun cu o patologie specială.

(2) să aibă o greutate moleculară mai mare de 10.000 dal. Substanțele străine cu masa moleculară mică nu sînt antigenice, dar pot deveni antigenice prin legare de macromoleculе. Aceste substanțe se numesc haptene.

De ex. glucidele, penicilina sînt haptene.

(3) să aibă o conformație spațială stabilă.

De ex. gelatina, deși are masa moleculară mare, nu este antigenică, neavînd o conformație spațială stabilă.

(4) structura chimică să fie cît mai complexă. Cu cît antigenul are o structură chimică mai complexă (secundară, terțiară, cuaternară), cît atît puterea sa imunogenă este mai mare.

#### b. Clase de antigene

(1) Proteinele sînt cele mai puternice antigene. Au putere imunogenă foarte mare.

(2) Glucidele pot deveni antigene numai legate de proteine. În schimb acestea conferă înaltă specificitate.

(3) Lipidele nu sînt antigene. Ele devin antigene prin legare de proteine (complexele fosfolipoproteice).

(4) Acizii nucleici sînt slab antigenici.

c. Condiții ce în de macroorganism. Antigenicitatea este condiționată și de organismul în care este introdus antigenul.

- (1) În organism pot să nu existe receptori pentru unele antigene.
- (2) Antigenicitatea este dependentă de reactivitatea organismului, deci de capacitatea sistemului imunocompetent.
- (3) Răspunsul imun depinde de sex, vîrstă, starea fiziologică, starea de nutriție. De ex. anumite stări fiziologice (sarcină etc.) pot influența antigenicitatea.
- (4) Antigenicitatea depinde de concentrația antigenului și de timpul de contact cu sistemul imun al organismului.
  - (a) Concentrațiile mici de antigen nu induc răspunsul imun, iar concentrațiile foarte mari îl blochează. Există o concentrație optimă de antigen pentru care stimularea este maximală.
  - (b) Cît timp contactul este mai lung, cu alți răspunsul imun este mai puternic. Adjuvanții cresc puterea imunogenă, deoarece produc rezorbția lentă a antigenului de la locul inoculării.
  - (c) Puterea antigenică depinde de numărul de contacte cu antigenul și de intervalul dintre ele. Există o anumită limită peste care se produce inhibiția sistemului imun (paradoxală).

### 3. Specificitatea

- a. Pe suprafața moleculei de antigen se găsesc grupări chimice, inclavate în cripte, răspunzătoare de specificitate. Aceste grupări se numesc **determinanți antigenici**.
- b. Pe suprafața anticorpilor sau limfocitelor imunizate există **receptori de recunoaștere a Ag perfect complementari din punct de vedere chimic cu determinanții antigenici**. Acești receptori se numesc și **situsuri antigenice**.
- c. Legătura Ag-Ac se face între determinanții antigenici de pe molecula antigenului și situsurile antigenice de pe suprafața anticorpilor.
- d. Specificitatea depinde de structura chimică a grupării respective, adică a determinantului antigenic, astfel:
  - (1) de secvența aminoacizilor de pe lanțul polipeptidic, dar și de replierea acestor lanțuri care duc la mascarea-demascarea unor locusuri;
  - (2) de prezența, numărul și poziția grupărilor chimice libere active, cum sînt -COO<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H;
  - (3) de dispoziția spațială a substituenților. De ex. formele "cis" nu sînt complementare cu formele "trans".
- e. Pe suprafața unui antigen pot exista 10 pînă la 1000 determinanți antigenici. Macromolecula de antigen poate induce mai multe feluri de răspunsuri imune; deci, o macromoleculă de Ag este multivalentă și multispecifică.

Notă: Pe suprafața oricărei celule din lumea vie, fie ea apartine unui microorganism, fie ea aparține unui macroorganism, există un mozaic de antigene proprii.

### B. Principalele tipuri de antigene

1. Virale - proteinele care intră în structura virusurilor
  - a. legate de capsidă;
  - b. legate de coadă.
2. Parazitare
  - a. care intră în structura corpului paraziților - somatice;
  - b. antigene solubile - exogene - reprezentate de toxine și enzime.
3. Bacteriene
  - a. somatice - care sînt în de structură:
    - (1) flagelare (de ex. Ag H flagelar);
    - (2) capsulare (la germeni cu capsulă (de ex. Ag SSS din structura pneumococilor);
    - (3) ale peretelui bacterian (de ex. Ag O, Ag M, al streptococilor patogeni, Ag A al stafilococilor patogeni);
    - (4) citoplasmice (de ex. Ag P al bacteriilor patogene).
  - b. difuzibile (solubile):
    - (1) agresine (enzime)
    - (2) toxine
4. Antigene ale celulei eukariote (Ag de histocompatibilitate)
  - a. Idioantigene - antigenele specifice unui singur individ. Sînt glicoproteine prezente pe suprafața membranelor tuturor celulelor. Fiecare individ are idioantigene diferite chiar în cadrul aceleiași specii. Sînt răspunzătoare de respingerea grevelor (organul grefat unui individ nu este recunoscut ca propriu). Idioantigenele corespund complexului major de histocompatibilitate (MHC).
  - Notă: Se pare că gemenii monoziгоți au aceleași idioantigene.
  - b. Alloantigene - antigene de grup. În cadrul unei specii există antigene ce se găsesc numai la anumite grupuri de indivizi. De ex. grupele sanguine fac parte din această categorie (sistemul ABO și Rh).
  - c. Izoantigene - antigene de specie. În cazul oamenilor, aceste antigene sînt comune la absolut toți indivizii.

### C. Utilizarea antigenelor bacteriene

Antigenele bacteriene pot fi obținute prin extract din corpul bacteriei sau în mod artificial.

Antigenele bacteriene pot fi folosite:

- (1) în scop profilactic, pentru protejarea organismelor superioare (vaccinuri)
- (2) în scop diagnostic

### 1. Vaccinuri

a. Sunt folosite în scop profilactic. Vaccinurile sînt antigene bacteriene cărora li s-a redus capacitatea patogenă și au rămas cu cea antigenică.

b. Există două tipuri de vaccinuri:

(1) **Corpusculare** - sînt corpi microbieni întregi sau fragmente ale corpului bacterian, în structura cărora intră antigene somatice. Vaccinurile corpusculare sînt la rîndul lor de două tipuri:

(a) cu bacterii omorîte;

(b) cu bacterii vii, dar atenuate (de ex. vaccinul BCG).

(2) **Difuzibile** - sînt anatoxine; patogenitatea lor a fost distrusă prin tratamentul termic și înținerirea în formă. Sînt distruse situsurile patogene, dar rămîn intacte situsurile antigenice.

c. Vaccinurile se fac doar cînd persoana respectivă este sănătoasă. Atunci organismul va produce limfocite T sensibilizate și anticorpi, iar la un viitor contact cu antigenele respective organismul este protejat.

d. Vaccinurile pot fi folosite și indirect în scopul producerii imunității artificiale pasive. Se prepară seruri imune astfel: sînt vaccinate animale, de exemplu cu anatoxina tetanică sau difterică. În serul animalelor se obțin anticorpi antitetanici și respectiv antidifterici. Apoi animalele sînt sacrificate, este recoltat serul, care poate fi folosit în terapeutică.

### 2. Antigenele pot fi folosite în scop diagnostic.

a. Antigenele pot fi folosite în diagnosticul imunologic (serologic). Acest tip de diagnostic, indirect, este util în cazurile în care nu este posibilă evidențierea germinilor, deci nu se poate face diagnostic bacteriologic.

b. Se procedează astfel: se recoltează sînge de la persoana cu prezumția unei anumite boli. Se obține serul, care apoi este pus în contact cu antigene cunoscute. Dacă reacția este pozitivă, înseamnă că în ser există anticorpii corespunzători.

c. Prin acest procedeu se poate pune în evidență și RIC.

## V. ANTICORPII

A. În organismele superioare responsabil cu elaborarea răspunsului imun este sistemul imunoformator.

Răspunsul imun este de două feluri:

1. umoral - reprezentat de anticorpi
2. celular - reprezentat de limfocitele T sensibilizate

## B. Răspunsul imun umoral

1. Anticorpii sînt factori umorali de natură proteică, în stare coloidală, elaborați de plasmocite în urma unui stimul antigenic.

2. Acțiunea anticorpilor:

- a. de apărare, în majoritatea cazurilor;
- b. nocivă, în reacții de hipersensibilizare;
- c. necunoscută (în cazul IgD).

3. În infecții cauzate de streptococi patogeni apar anticorpi antistreptolizina O (ASLO) ce acționează împotriva streptolizinei O structurale. Nu se cunoaște rolul acestor anticorpi, dar prezența lor este folosită în scop diagnostic atunci cînd streptococii nu se mai găsesc în probe.

4. Anticorpii se găsesc în concentrație mai mare în ser, dar în general sînt prezenți în toate umorile: salivă, lacrimi, laptele matern.

5. Anticorpii, indiferent de tip sau masă moleculară, nu pot traversa bariera hemato-encefalică sau hîmno-renală. Dacă nu se vor găsi în L.C.R. sau în urină, unde dacă apar, semnalează o leziune. Trebuie notat faptul că mici cantități de IgG și IgA pot exista în L.C.R. și urina definitivă, fiziologic.

6. Anticorpii pot fi:

a. **circulanți**, marea majoritate;

b. **tisulari**, produși la nivelul mucoaselor, determinînd imunitatea locală de organ sau țesut.

## C. Structura anticorpilor (vezi fig. 8-2)

1. Anticorpii sînt proteine serice care se găsesc în fracțiunea electroforetică gama a globinelor serice. Termenul de "gama-globuline" se referă la fracțiunea serică a Ac (numiți și imunoglobuline).

2. Imunoglobulinele au cea mai mare masă moleculară dintre proteinele serice.

3. Molecula anticorpului este alcătuită din două lanțuri grele identice (lanțurile H - heavy) și două lanțuri ușoare identice (lanțurile L - light), unite între ele prin legături disulfidice.

Cele patru lanțuri pot fi separate prin reducerea acestor legături.

### 4. Fragmente

a. Sub acțiunea enzimatică a papainei, care secționează molecula Ac superior de legătura disulfidică ce leagă lanțurile grele între ele, se obțin două fragmente identice ce pot lega antigenul, fiecare dintre ele avînd un singur situs de legare antigenică (fragmentul Fab - fragment antigen binding); și unul al treilea fragment, care nu posedă capacitatea de legare antigenică (fragment Fc - fragment crystallizable).

b. Sub acțiunea enzimatică a pepsinei molecula anticorpului este secționată inferior de legătura disulfidică dintre cele două lanțuri grele.

5. Regiunile variabile și constante. Fiecare dintre lanțuri prezintă o regiune variabilă și una constantă. Porțiunile N terminale ale lanțurilor grele și ale lanțurilor ușoare sunt variabile, în timp ce restul moleculei reprezintă regiunea constantă.
6. Regiunile hipervariabile sunt secvențe din cadrul regiunilor variabile, ce prezintă cea mai mare diversitate în cadrul anticorpilor. Regiunile hipervariabile au fost localizate ca fiind trei segmente ale lanțului ușor și trei segmente ale lanțului greu (vezi fig. 8-2).
7. Domeniile. Fiecare lanț al imunoglobulinelor este alcătuit din domenii cu structură spațială globulară caracteristică. Aceste domenii conțin legături disulfidice intracatenare care determină apariția de bucle ale lanțului polipeptidic.
  - a. Secvențele hipervariabile apar la capătul domeniilor variabile și sunt situate în apropiere unele de altele, din punct de vedere spațial. Se consideră că secvențele hipervariabile au rol în recunoașterea Ag.
  - b. Domeniile variabile reprezintă situsul de legare a antigenului.
  - c. Domeniile constante determină funcțiile secundare ale Ac, cum ar fi capacitatea de fixare a complementului sau de legare la suprafața celulelor ce prezintă receptori Fc<sub>γ</sub> (macrofage, mastocite, bazofile, unele limfocite, proteina A a stafilococului).
8. Fixarea complementului. La nivelul legării fragmentului Fab cu Fc există o zonă mobilă care permite deplasarea brațelor moleculei de Ig de la un unghi de 0° la 180° (zona "balama"). Dacă Ac nu sunt fixați la Ag, între brațele Ac există un unghi de 180°. După fixare unghiul poate varia până la 0°. Deoarece în apropierea zonei "balama" se află situsul de legare a complementului, după legarea Ac la Ag se evidențiază acest situs. Deci complementul se fixează la Ac numai după formarea complexelor Ag-Ac. În repaus situsul de legare a complementului este mascat.

#### D. Clasele de anticorpi

Pe baza structurii regiunilor constante ale lanțurilor grele imunoglobulinelor au fost împărțite în clase (G = A, M, D, E), și subclase. Aceste clase și subclase se numesc izotipuri.

1. Lanțurile ușoare sunt de două feluri: kappa ( $\kappa$ ) și lambda ( $\lambda$ ). Ambele tipuri au o greutate moleculară de aproximativ 23.000, și ambele tipuri de lanțuri ușoare sunt comune tuturor izotipurilor de imunoglobuline.
  - a. În organismul uman proporția dintre lanțurile ușoare de tip  $\kappa$  și  $\lambda$  este de aproximativ 2:1.
  - b. O anumită Ig poate conține în moleculă și două lanțuri identice de tip  $\kappa$  sau  $\lambda$ , dar niciodată ambele tipuri.

2. Lanțurile grele au o greutate moleculară cuprinsă între 50.000-75.000. Compoziția lor stă la baza subdiviziunii imunoglobulinelor în cinci clase.
  - a. IgG conține lanțuri grele de tip  $\gamma$ ; se cunosc patru subclase ale IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>).
  - b. IgA conține lanțuri grele de tip  $\alpha$ ; se cunosc două subclase ale IgA.
  - c. IgM conține lanțuri grele de tip  $\mu$ ; se cunosc două subclase ale IgM.
  - d. IgD conține lanțuri grele de tip  $\delta$ ; nu se cunosc subclasele IgD.
  - e. IgE conține lanțuri grele de tip  $\epsilon$ ; nu se cunosc subclasele IgE.

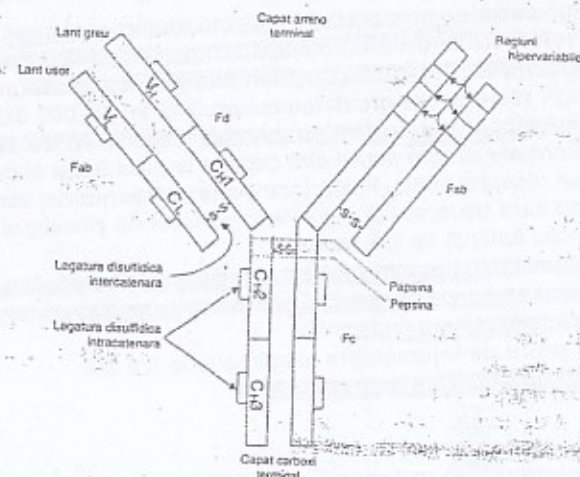


Fig. 8-2. Molecula IgG. Conține 4 lanțuri polipeptidice unite prin legături disulfidice (S-S). V = regiune variabilă; C = regiune constantă; L = lanț ușor; H = lanț greu.

#### E. Rolul claselor de anticorpi

1. IgG
  - a. Au structură de monomer și sunt bivalente;
  - b. Au greutatea moleculară de 150.000 daltoni;
  - c. Reprezintă 80% din totalul imunoglobulinelor organismului;
  - d. Sunt prezente în sânge (45% din total), limfa și lichidele interstițiale;
  - e. Concentrația lor serică este de 1000-2000 mg/dl;
  - f. Traversază activ bariera placentară: pe suprafața sinciotrofoblastului corionic placentar se află receptori pentru Fc<sub>γ</sub>2G<sub>1</sub> (nu însă și pentru alte clase de Ig), care transferă transplacentar IgG din sângele matern în circulația fetală în vezicule de pinocitoză ferite de contactul cu sistemul lizozomal;



- g. Timpul de înjumătățire al IgG este de 23 zile;  
 h. În cursul răspunsului imun primar anticorpii IgG apar după anticorpii IgM și IgE, pe care îi înlocuiesc;  
 i. În cursul răspunsului imun secundar se vor sintetiza în principal IgG, în cantități mari.

## 2. IgA

- a. Reprezintă 17% din totalul imunoglobulinelor organismului;  
 b. Se află în sânge în proporție de 42% din totalul lor, restul fiind dispersați în secreții și pe suprafața mucoaselor unde constituie imunoglobulinile active majore;  
 c. IgA serice se prezintă sub forma monomera și dimeră. Forma dimeră a IgA se constituie din 2 unități monomer legate prin punți S-S la extremitatea C-terminală cu participarea lanțului polipeptidic J (engl. joint = legare);  
 d. IgA secretor are greutatea moleculară de 400.000 daltoni;  
 e. IgA sunt secretate de plasmocite din corionul epitelilor secretorii. Formele dimere serice sînt captate la polul bazal al celulelor epiteliale de un receptor pentru FcIgA (componenta secretorie, vezi fig. 8-2), împreună cu care traversează celulele în vezicule de pinocitoză și sînt exocitate la polul luminal ca IgA secretor;  
 f. IgA secretoare apar pe mucoasa digestivă, în bilă, în salivă, pe mucoasa respiratorie, pe conjunctivă și în lacrimi, pe mucoasa urogenitală, la nivelul colului uterin, în lapte;  
 g. Timpul de înjumătățire al IgA este de 5,9 zile;  
 h. IgA nu activează complementul.

## 3. IgM

- a. Au greutatea moleculară de 900.000 daltoni;  
 b. Reprezintă 3% din totalul imunoglobulinelor organismului;  
 c. Se găsesc predominant în vasculatură (80%). Pot traversa bariera vasculară alterată, aparind în focare inflamatorii;  
 d. Nu se transmit transplacentar, dar apar în concentrații reduse în colostru și secreții (pot prelua parțial funcția IgA);  
 e. Permit punerea diagnosticului bolilor făcute de făt în uterul mamei în embriogeneză și în copilărie, produc anticorpi. Prezența IgM la făt tradează boala pe care o cauzează avu în uterul mamei;  
 f. IgM este un pentamer, dar este pentavalentă (5 situsuri de legare a Ag); restul situsurilor până la 10 sînt mascate. La constituirea moleculei IgM participă și un lanț polipeptidic J (vezi fig. 8-3);  
 g. Timpul de înjumătățire al IgM este de 5,1 zile;  
 h. În dinamica răspunsului imun IgM intervin după IgE, dar înaintea IgG.

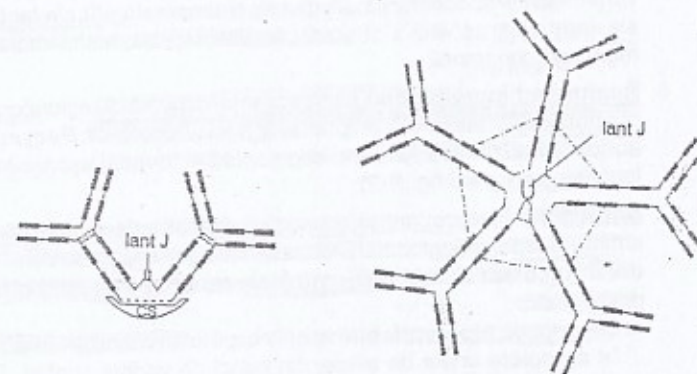


Fig. 8-3. (stînga) IgA secretoare; (dreapta) IgM. Barele groase reprezintă domeniile, separate prin secvențe polipeptidice de legătură (linia continuă); linia întreruptă reprezintă punțile disulfidice; CS = componenta secretorie.

## 4. IgE

- a. Se mai numesc reagine. Sînt monomeri, deci bivalenți;  
 b. O parte din IgE sînt circulante, o parte sînt fixate la suprafața mastocitelor, avînd rol în stîrnie de hipersensibilitate de tip I și în alergic;  
 c. Au greutatea moleculară de 190.000 daltoni;  
 d. Timpul de înjumătățire este de 2,4 zile, fiind cel mai scurt dintre toate imunoglobulinile;  
 e. După amînuzare, sînt primar anticorpi care apar (între ziua a 7-a și a 10-a); Nu activează complementul.

## 5. IgD

- a. Au structura monomerică, deci sînt bivalenți;  
 b. Au greutatea moleculară de 180.000 daltoni;  
 c. Reprezintă 0,2% din totalul imunoglobulinelor serice;  
 d. Funcția biologică nu este încă bine precizată; majoritatea IgD se găsește pe suprafața limfocitelor B, în structura receptorilor.

## I. Elaborarea răspunsului imun umoral - Anticorpogeneză

## A. Etapele elaborării RIU:

## 1. Informația antigenică poate fi:

- primară, la un prim contact antigenic;
- secundară, la repetarea stimulului antigenic.

Notă: Macrofagele sunt primarele elemente celulare care intervin în elaborarea RIU. Macrofagele au mare putere de fagocitoză (fagocitoză totală) însă macrofagele digeră doar parțial antigenul, păstrând determinanții antigenici intacti.

## 2. Recunoașterea informației antigenice

- Macrofagele preiau informațiile antigenice și le predau limfocitelor B la nivelul ganglionilor periferici limfatici. În această etapă este necesară intervenția limfocitelor T helper, care mediază predarea Ag de la macrofag către limfocitul B.
- Limfocitul B mic, competent, este o celulă în așteptare, incapabilă de diviziune. Limfocitul B, după ce preia informația antigenică pe baza receptorilor de pe suprafața membranei (receptor pentru IgD și IgM) se transformă în limfoblast (imunoblast) sau în limfocitul B cu memorie. Din limfoblast vor deveni plasmocitele.
- Plasmocitele vor sintetiza imunoglobulinele (lanțurile L și H). Imunoglobulinele (IgG, IgM, IgA, IgE și IgD) prezintă situsuri de legare a antigenului perfect complementare acestuia.

## 3. Etapa de eliberare a Ac

Secreția imunoglobulinelor are loc în 2 feluri:

- prin citoliză, adică prin umplerea rezervoarelor celulare, ducând la ruperea membranei celulare și eliberarea anticorpilor.
- prin plasmatoză, adică prin detașarea din plasmocit a unor porțiuni din citoplasmă ce conțin anticorpi.

## 4. Memoria imunitară

- Este reprezentată de apariția limfocitelor B mici cu memorie. Acestea poartă pe suprafața lor receptori pentru antigenele care le-au stimulat. Apariția limfocitelor B cu memorie se menține în circulație.

- b. La un nou contact cu antigenul specific, pot reacționa fără intervenția macrofagelor, blastizându-se. Limfocitele B cu memorie sînt răspunzătoare de RIU secundar.

### B. Teorii referitoare la determinismul limfocitar în elaborarea răspunsului imun

1. Primele teorii instructive au fost emise de Ehrlich și Pauling. Ei au emis teoria matriței directe, care caută să explice simplist de ce limfocitele elaborează anticorpi complementari antigenelor care le-au stimulat. Teoria nu explică cum poate o proteină codifica sinteza unei alte proteine.

2. Burnet și Fenner au emis teoria matriței indirecte. Ei consideră că antigenele pătrunse în limfocit determină sinteza unui ADN complementar, care va determina sinteza de anticorpi. S-a demonstrat că teoria este greșită.

3. Teoria selecției subcelulare a apărut după ce a fost emisă teoria lui Jacob și Monod referitoare la reglarea sintezei proteice.

a. Aătorii consideră ca la nivelul limfocitelor B și T ar exista în genom determinanți genetici (de ordinul a  $10^5$ ) care să permită sinteza diferiților receptori pentru antigene.

b. Genele care sintetizează Ig sînt represate și devin funcționale sub acțiunea stimulului antigenic. Acesta derepresează gena corespunzătoare.

4. Burnet a emis teoria selecției clonale, admisă și astăzi, și se consideră că Ag are rol selectiv, nu inductiv.

b. Ag selectează dintr-o multitudine de populații de limfocite din organism numai pe acele care au pe membranele lor receptori pentru antigenul respectiv. Numai aceste clone sînt stimulate să se multiplice.

c. În perioada embriogenezei, în urma unor experiențe filogenetice pozitive, apar limfocite cap de clonă.

d. La naștere începează diferențierea celulelor cap de clonă; organismul are suficiente clone pentru a-i permite recunoașterea antigenelor de orice fel.

e. Clonele care recunosc antigene proprii sînt represate, eliminate și devin "clone interzise".

f. Antigenele nu fac altceva decît să selecteze clona respectivă.

### C. Dinamica, intensitatea și calitatea răspunsului imun umoral

Aceste caracteristici sînt dependente de 3 categorii de factori:

1. Factori ce tin de natura antigenului:

a. Natura antigenului (bacterian, viral, micotic, parazitar etc.)

b. Doza de antigen

c. Momentul contactului

d. Numarul de contacte cu antigenul

e. Intervalele dintre contacte

2. Factori ce tin de caracterele genetice și fiziologice ale subiectului:

- Determinanți genetici
- Caracteristici fiziologice

3. Factori de mediu:

- Alimentație
- Temperatura
- Factori climatici
- Factori sociali
- Stress

### D. Dinamica răspunsului imun umoral (vezi fig. 9-2)

#### 1. RIU primar

a. După primul contact cu Ag anticorpii încep să apară la 4-7 zile în concentrații mici.

b. Titrul anticorpilor crește atingînd un maxim la 10-14 zile de la stimulul antigenic.

c. Acest titru maxim se menține aproximativ o săptămînă, după care scade, ajungînd la valori mici cam la o lună de la primul contact (vezi fig. 9-1).

d. Acest răspuns imun primar este caracteristic antigenelor de natură proteică.

e. La contactele ulterioare dinamica răspunsului imun este modificată.

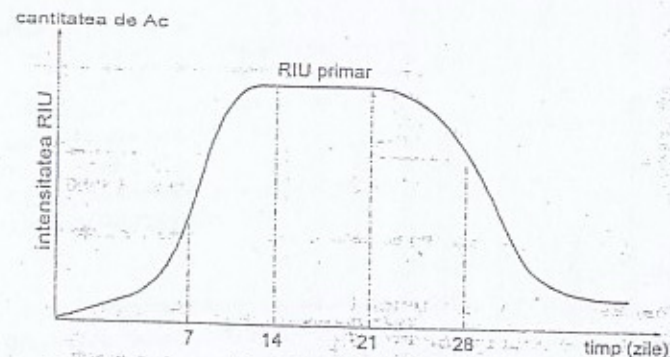


Fig. 9-1. Dinamica RIU primar în funcție de timp.

#### 2. RIU secundar

a. La repetarea contactului cu același antigen, titrul anticorpilor crește rapid (prin acțiunea limfocitelor B cu memorie) și atinge un maxim după o săptămînă de la stimulare.

- b. Titrul maxim atins este mult superior celui atins în cazul RIU primar.  
c. Titrul anticorpilor se menține crescut un timp mai îndelungat și coboară lent.

### 3. RIU terțiar

- a. Se poate vorbi despre un răspuns imun terțiar, cuaternar etc., în situația repetării stimulului antigenic.  
b. Acesta este mult mai violent, perioada de latență dispăre și organismul se hiperimunizează.  
c. *Explicația fenomenului:* limfocitele B cu memorie nu existau la primul contact. După primul contact apar aceste limfocite care, la al doilea contact cu antigenul, sînt capabile să răspundă mult mai repede și mai intens. Răspunsul imun este mult mai prompt deoarece limfocitele B cu memorie nu mai au nevoie de intervenția macrofagelor, ele reacționînd direct.  
d. Antigenele polizaharidice și lipopolizaharidice stimulează elaborarea răspunsului imun, însă acesta se instalează mult mai lent și se menține un timp îndelungat. Explicația constă în metabolizarea lentă a lipopolizaharidelor de către macrofage, care prezintă antigenul.

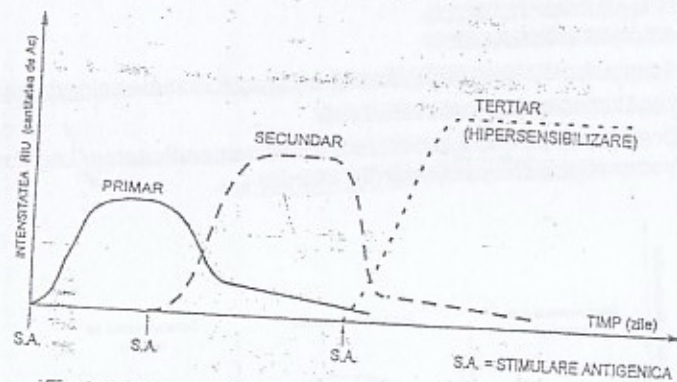


Fig. 9-2. Dinamica RIU primar, secundar și terțiar în funcție de timp.

### E. Calitatea răspunsului imun umoral

#### 1. În funcție de modul de intrare a Ag

- a. În cazul administrării directe a Ag, intravascular, răspunsul imun este rapid, însă încetează rapid, prin metabolizarea antigenului.  
b. Administrarea indirectă, muscular sau subcutanată, duce la un răspuns imun tardiv, dar care se menține un timp mult mai îndelungat. Aceasta datorită antigenelor care trec în circulație mai greu și în cantități mici, însă un timp mai lung.

Importantă: Calea de vaccinare este percutanată, subcutanată, intramusculară.

### 2. În funcție de asocierile de antigene

- a. S-a constatat că dacă sînt asociate 2 sau mai multe antigene, răspunsul imun poate fi mai rapid și de intensitate mai mare.  
b. Suprasolicitarea celulelor limfocitare poate duce însă la paralizia sistemului imun.

### F. Ordinea de apariție a claselor de Ig

- Primii anticorpi sînt detectați în sânge la 7-10 zile de la contactul cu antigenul și fac parte din clasa IgM.
- Tot în aceeași perioadă încep să apară anticorpi din clasa IgE.
- Apoi urmează anticorpii din clasa IgG și IgA.
- Explicația:* Pentru un anumit Ag există mai multe clone limfocitare, care produc clase diferite de anticorpi. De exemplu, între clonele de limfocite B care răspund la un anumit antigen, există clone care produc anticorpi din clasa IgG, și alte clone care răspund la același antigen, dar produc anticorpi din clasa IgG<sub>2</sub>, sau IgM, sau IgA etc.
- În urmă stimulului antigenic toate clonele care au receptori pentru același antigen încep să se blastizeze și se transformă în plasmocite și limfocite B cu memorie.
  - IgM sînt sintetizate de plasmocite.
  - Ulterior are loc fenomenul de "switch" genetic, sinteza de IgM fiind înlocuită cu cea de IgG.
- IgM apar în primele zile de la contactul antigenic. Se combină cu antigenele prin reacția Ag-Ac în care antigenul este neutralizat. Teoretic răspunsul imun ar trebui să scadă. Nu se înmulțesc, deoarece IgM au o viață scurtă și dispar după 3-4 zile. Antigenele își retin funcția de a stimula sinteza de Ig.
- IgG se leagă stabil de antigene avînd o viață lungă. IgG reprezintă ponderea cea mai mare în răspunsul imun umoral. Datorită IgG răspunsul imun durează câteva săptămîni.
- IgD rămîn mult timp în sânge de aceea permit determinarea retroactivă a unor infecții.

În cadrul răspunsului imun umoral proporția între diferitele clase de Ac este diferită:

- IgG reprezintă 70-80%
- IgM reprezintă 5-10%
- IgA reprezintă 5-15%
- IgD, IgE sînt foarte rare. Concentrația lor crește la persoane alergice în timpul hipersensibilizării.

## G. Adjuvanții

Sînt substanțe care măresc capacitatea imunogenă a antigenului și stimulează sistemul imunofocator.

## 1. Clasificare:

a. Minerali (de ex: alaun de K, hidroxid de Al, fosfat de Al, fosfat de Ca).

b. Uleiși:

(1) simpli - minerali (uleiuri minerale);

- vegetali (de ex: ulei de parafină, lanolină).

(2) asociați cu peptidoglicolipide din peretele unor bacterii (de ex: *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium*, mycobacterii de tip BK).

Notă: Adjuvanții sînt substanțe insolubile în soluție apoasă.

## 2. Adjuvanții intensifică răspunsul imun prin mecanisme complexe:

a. Induc inflamație cu recutare de macrofage și celule imunocompetente la locul pătrunderii Ag în organism;

b. Stimulează prelucrarea Ag în macrofage și diviziunea celulelor imunocompetente;

c. Adjuvanții acționează prin "efectul de depozit". Dacă antigenul se leagă de adjuvant, trecerea Ag în circulație este lentă, iar contactul între Ag și limfocite se prelungeste. Răspunsul imun este amplu și întîrziat.

3. Adjuvanții sînt utilizați la obținerea unor vaccinuri eficiente, în special a celor cu componente microbiene purificate.

## II. Aplicații practice ale reacției Ag-Ac

## A. Importanță:

1. Diagnosticul de laborator (direct și indirect);
2. Cercetarea bolilor autoimune;
3. Prepararea serurilor imune și a antigenelor (folosite în scop diagnostic sau ca vaccinuri).

## B. Tipuri de diagnostic în microbiologie

1. Diagnostic direct (bacteriologic); constă în identificarea unui Ag necunoscut prin anticorpii omolog prezente în seruri imune de referință.

Notă: Tot diagnostic direct constituie caracterele de cultură, biochimice etc. ale germenului în studiu.

2. Diagnostic indirect (imunologic); constă în identificarea unui Ac necunoscut prin antigenul omolog existent în laborator.

Notă: Diagnostic serologic se practică în cazul în care antigenul a dispărut din organism, sau nu mai este detectabil, fiind imposibil diagnosticul bacteriologic.

Ambele tipuri de diagnostic microbiologic se obțin prin reacții calitative și reacții cantitative:

- a. Reacția calitativă reprezintă simpla identificare a unui reactiv;
- b. Reacția cantitativă evidențiază și cantitățile de Ac sau Ag. Diluția maximă a unui reactiv la care mai este vizibilă reacția cu cantități constante și definite ale reactivului omolog se numește titru; această diluție caracterizează cantitatea reactivului cercetat și se exprimă printr-o fracție cu numărătorul 1.

## C. Stabilizarea complexelor Ag-Ac

1. În contact cu antigenele, anticorpii se unesc formînd complexe specifice. Antigenele se unesc cu anticorpii la nivelul grupărilor determinante, legăturile Ag-Ac fiind stabilizate prin forțe:
  - a) fizice;
  - b) legături de hidrogen;
  - c) forțe van der Waals.
2. Aceste legături nu distrug configurațiile specifice ale celor doi reactanți.
3. Legăturile Ag-Ac sînt reversibile.
4. Condiția apariției complexelor Ag-Ac este specificitatea. Legăturile se stabilesc pe baza complementarității chimice.

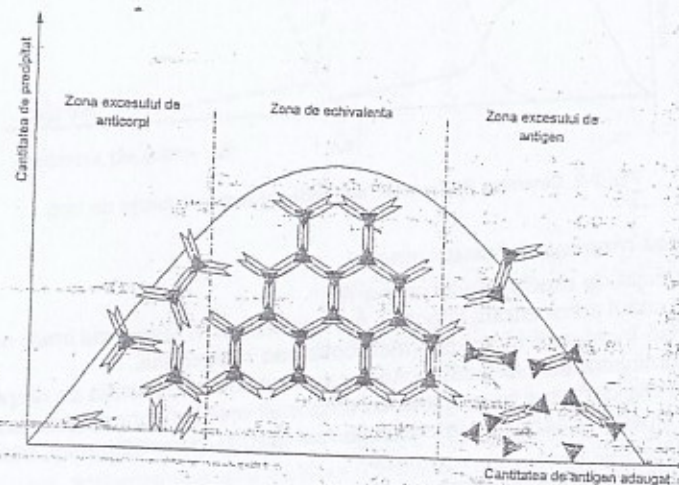


Fig. 9-3. Reprezentare schematică a relației dintre proporția Ag/Ac și cea de precipitat format.

5. În anumite situații aceste complexe pot crește în dimensiuni, formând agregate vizibile cu ochiul liber. Agregatele formează o rețea tridimensională.

6. Formarea agregatelor depinde de:

a. cantitățile de Ag și de Ac (vezi fig. 9-3);

(1) În cazul unui exces de Ac sârurile Ag cantitatea de precipitat, deci de agregate tridimensionale, este mică sau chiar nulă.

(2) La o anumită proporție între Ag și Ac cantitatea de precipitat este maximă. Această se numește **zona de echivalență**:

b. numărul situsurilor determinante și numărul de grupări active din situs;  
c. mediul în care are loc reacția (volumul de lichid, pH-ul, concentrația de NaCl, temperatura, agitarea mecanică).

**Notă:** Aceste condiții pot accelera sau inhiba formarea agregatelor. Complexele Ag-Ac se formează, însă, întotdeauna.

7. Ehrlich a emis teoria potrivit căreia unirea Ag-Ac se face pe baza legii proporțiilor fixe. Conform acestei teorii, imunocomplexele s'ar forma pe seama saturării situsurilor.

8. Teoria acceptată astăzi este legea proporțiilor variabile, caracteristică compuşilor cu valențe multiple.

#### D. Clasificarea reacțiilor Ag-Ac

##### 1. Reacții de precipitare

a. În mediu lichid

(1) în volum (cantitativă) - r. Ramon

(2) în inel (calitativă) - r. Uhlenhuth

- r. Ascoli

b. În mediu gelificat (agar)

(1) Imunodifuzia radială simplă (testul Mancini)

(2) Imunodifuzia radială dublă (testul Ouchterlony)

(3) Testul Elek

(4) Imunoelectroforeza

(5) Contraimmunoelectroforeza

##### 2. Reacții de aglutinare

a. Directă

(1) calitativă (pe lamă) - r. Hudelsson

- r. Kudicke-Steuer

(2) cantitativă (în tuburi) - r. Widal

- r. Wright

b. Indirectă

(1) Testul Coombs (aglutinare indirectă simplă)

(2) Artificială (pasivă)

(3) Coaglutinarea

(4) Reacția de inhibare a hemaglutinării (RIH)

##### 3. Reacții cu markeri

a. Reacția de imunofluorescență

(1) directă

(2) indirectă

b. Testul ELISA

c. Testul RIA (radioimunodozarea)

##### 4. Reacții de neutralizare

a. In vivo

(1) efect letal (toxintopia - pe animale de experiență)

(2) efect dermonecrotic (pe animale sau la om - IDR Schick)

b. In vitro

- reacția ASLO (de inhibare a hemolizei)

##### 5. Reacția de fixare a complementului (RFC)

#### E. Teste de laborator

1. Reacții de precipitare. Sînt reacțiile în care un antigen solubil formează cu anticomul omolog un complex insolubil. Reacția poate avea loc în mediu lichid sau în mediu gelificat.

a. În mediu lichid

(1) În volum (cantitativă). Această reacție permite identificarea componentului necunoscut, precum și cantitatea de component. Reacția ilustrează legea proporțiilor variabile.

~~Reacția Ramon permite determinarea cantității de toxină difterică.~~

Metodă: se introduce în 5 eprubete cantități egale de antigen în unități de floclare și cantități crescînde de anticorpi în unități antifloclare internaționale.

(a) Dacă există specificitate, vor apărea precipitate în tuburi, astfel:

În primul tub nu apare nimic; în al 2-lea, al 3-lea, al 4-lea apar cantități crescînde de precipitat, cu un maxim în al 5-lea și al 6-lea, iar, după aceea, cantitatea scade.

(b) În primul tub, în care există exces de Ac, se formează imunocomplexe, dar sînt prea mici, nefiind vizibile cu ochiul liber. Complexele Ag-Ac se găsesc în supernatant.

(c) În tuburile 2, 3 și 4 apar imunocomplexe din ce în ce mai mari, care încep să fie vizibile. Crescînd cantitatea de Ag, crește și cantitatea de precipitat; pîna la un maxim, care se numește zona de echivalență.

(d) În această zonă de echivalență tot ce intră în reacție se vizualizează. În supematant nu se găsesc complexe imune.

(e) În ultimele eprubete există un exces de Ag. Cantitatea de precipitat scade, deoarece din agregat se desprinde o parte din complexe sub formă de imunocomplexe mici, invizibile.

Notă: Zona de echivalență reprezintă tubul în care apare cea mai mare cantitate de precipitat. Nu sînt saturate nici valențele anticorpilor, nici ale antigenelor.

(2) În inel (calitativă). Se realizează într-un singur tub punînd cele două componente una peste alta, fără a le amesteca, ci lăsîndu-le să difuzeze, singure, în interiorul tubului. În locul unde se realizează proporția optimă între Ag și Ac se va forma un inel.

Reacția pozitivă presupune apariția de precipitat sub formă de inel. Apariția acestui inel indică componenta necunoscută. Dacă nu apare inel, atunci reacția este negativă, între cele două componente nu există specificitate, deci nu se pot forma imunocomplexe.

Notă: Prima componentă introdusă în tub este serul imun, deoarece  $\gamma$ -globulinele sînt cele mai grele, avînd masa moleculară cea mai mare. Cele două componente trebuie să difuzeze, nu să se amestece datorită forței gravitaționale.

(a) Reacția Uhlenhuth folosește în medicina legală pentru identificarea originii difteritelor proteice (ex: patetele de sînge).

(b) Reacția Ascoli permite diagnosticul retrospectiv al bacilului cărbunos. Din cadavre se pot raspîndi sporii și pot infecta zone largi. Reacția Ascoli este diagnosticul bacteriologic al antraxului, deoarece pune în evidență prezența antigenelor bacilului cărbunos.

#### b. În mediu gelificat (agar)

##### (1) Imunodifuzia radială simplă (testul Mancini)

(a) Antigenul difuzează radial dintr-un godeu în stratul de gel care conține ser imun monospecific.

(b) După o perioadă de incubare la 37°C în jurul godeului care conține antigenul se formează un halou de precipitat al cărui diametru este direct proporțional cu concentrația antigenului.

(c) Testul Mancini este folosit pentru determinarea concentrației proteinelor plasmatice (sistemul complement, imunoglobuline din clasele IgG, IgA, IgM și IgD, proteine reactive etc.).

##### (2) Imunodifuzia radială dublă (testul Ouchterlony)

(a) Antigenul și anticorpul difuzează radial din godeu situate la distanță convenabilă în stratul de gel.

(b) După 24 ore de incubare, în zona dintre godeuri, în locul unde prin difuzie, s-a realizat proporția de echivalență între Ag și Ac, apare o linie de precipitare.

(c) Testul Ouchterlony se folosește pentru identificarea antigenelor din amestec.

##### (3) Testul Elek

(a) Este folosit pentru evidențierea toxigenozei bacilului difteric.

(b) Într-o placă Petri cu mediu de cultură se aplică în lungul unui diametru o bandă de hîrtie de filtru umezită și saturată cu antitoxină difterică.

(c) Perpendicular pe direcția benzii de hîrtie se însămîntează, în striu, tulpina de cercetat și o tulpină toxigenă și netoxigenă de bacil difteric (respectiv marorul pozitiv și negativ).

(d) Plăcile se incubează la 37°C. După 24 și 48 ore se urmărește apariția în unghiul dintre striul de cultură și banda cu anticorpii antitoxină difterică a unei linii de precipitare care se continuă cu linia de precipitare toxină-antitoxină a marorului pozitiv.

##### (4) Imunoelectroforeza

(a) Este, de fapt, o electroforeză asociată cu o imuno-difuzie simplă în gel.

(b) În acest fel puterea de rezoluție a reacției crește considerabil, putîndu-se separa peste 30 de fracțiuni proteice.

(c) Inițial, amestecul antigenic este supus migrării electroforetice în gel.

(d) Ulterior, se plasează serul cu anticorpi într-un șanț paralel cu direcția de migrare electroforetică a antigenelor.

(e) În gel se vor forma arcuri de precipitare cu poziții caracteristice.

(f) Sînt practicate și două variante ale imunoelectroforezei: încrucișată și "în rachetă".

##### (5) Contraimunoelectroforeza

(a) Este o imunodifuzie dublă în gel.

(b) Reacția are loc în gel de agar la un pH 8,2-8,6 în prezența unei soluții tampon, în cîmp electric.

(c) Anticorpul va avea o încărcătură electronegativă slabă și vor fi antrenați spre catod, iar antigenele, avînd o încărcătură electro-negativă mai mare, sînt antrenate spre anod.

(d) Practic, godeul cu anticorpi este dispus spre anod, iar cel cu antigen spre catod.

(e) În cîmp electric cei doi reactivi se deplasează rapid și în sens contrar, iar unde se întîlnesc în proporții echivalente formează o linie de precipitare.

(f) Citirea reacției se poate face după 30-60 minute.

(g) Contraimunoelectroforeza este folosită pentru identificarea rapidă a antigenelor bacteriene în umori.

2. **Reacții de aglutinare.** Sînt reacții antigen-anticorp în care antigenul se găsește în stare corpusculară, fie natural (corpi microbieni sau celule din organisme superioare), fie artificial (antigene legate de colesterol, plastic, latex), situație în care antigenul macromolecular este transformat în corpuscular prin atașare pe corpuscul. Reacția este sensibilă și este folosită în diagnosticul imunologic.

#### a. Directă

- (1) **calitativă** (pe lamă); pune în evidență prezența anticorpilor în ser, dar nu poate preciza cantitatea în care se găsesc.
  - (a) **Reacția Hudelsson** pune serodiagnosticul brucelozelor;
  - (b) **Reacția Kudicke-Steuer** este folosită în precizarea serodiagnosticului tifosului exantematic (dat de *Rickettsia prowazekii*).
- (2) **calitativă** (în tuburi); folosește la cuantificarea anticorpilor în serul pacientului, precum și la confirmarea rezultatului aglutinării pe lamă.
  - (a) **Reacția Widal** folosește în serodiagnosticul febrilor tifoide și paratifoide; pune în evidență anticorpi anti-Ag de tip H, O, VI.
  - (b) **Reacția Wright** este o reacție serologică de aglutinare pentru diagnosticul brucelozelor. Antigenul este reprezentat de o suspensie de brucelle formolate 0,5%.

#### b. Indirectă

- (1) **Testul Coombs** (aglutinarea indirectă simplă)
  - (a) Este o tehnică larg folosită pentru măsurarea anticorpilor incompleți.
  - (b) Testul direct permite punerea în evidență a anticorpilor fixați pe globulele roșii.
  - (c) Cînd cantitatea de anticorpi este prea mică pentru a mai permite legarea de globulele roșii, se practică testul indirect. Situsurile antigenice nu proemină, ci se află în niște cripte. Dacă anticorpul are brațele scurte, nu poate lega 2 corpusculi antigenici.
  - (d) În tuburile în care există complexe Ag-Ac neevidențiate, Coombs a adăugat:
    - i. anticorpi anti-globulină umană, sintetizați de specii heteroloage (de ex: de iepure), sau
    - ii. complement care reacționează numai cu complexe Ag-Ac și anticorpi anti-complement, sau
    - iii. tripsină și pepsină, care erodează marginile și permit evidențierea situsurilor antigenice.
  - (e) Testul Coombs este important în diagnosticul anemiilor hemolitice și în determinarea compatibilității transuzionale maternel în sistemul Rh.
- (2) **Aglutinarea artificială (pasivă)**
  - (a) Este reacția în care macromolecula de antigen se fixează pe substratur corpusculară neutre.

- (b) Cînd corpusculul este hematic, avem o reacție de hemaglutinare pasivă, hematia neavînd rol imunologic.
- (c) Cînd reacția este pozitivă, hematii sînt unite prin anticorpi, iar depozitul de pe fundul godeului este cu marginile crenelate.
- (d) Cînd reacția este negativă, hematii se depun pe fundul godeului avînd marginile drepte.

#### (3) Coaglutinarea

- (a) Anticorpii capătă formă corpusculară prin legare de proteina A stafilococică.
- (b) Stafilococul are pe suprafață proteina A. Majoritatea anticorpilor prezintă pe segmentul Fc receptori pentru proteina A, deci nu în regiunile Fab.
- (c) Reacția este folosită des pentru a identifica proteina M-a streptococului, în funcție de care sînt cunoscute 64 de tipuri streptococice.

#### (4) Reacția de inhibare a hemaglutinării (RIH)

- (a) În condițiile necesare hemaglutinării (pH, temperatură), peste diluțiile de ser se adaugă o doză determinată de hemaglutinina și suspensia de hematii.
- (b) RIH trebuie însoțită de martori care să ateste lipsa în serul testat a inhibitorilor nespecifici ai hemaglutinării a izo- și heteroaglutininelor, sedimentarea hematiilor în buton.
- (c) Reacția pozitivă: în prezența anticorpilor inhibitori omologi hemaglutininei, hematii sedimentează în buton.
- (d) Reacția negativă: în absența acestor anticorpi, hematii aglutinează în peliculă care tapisează fundul godeului sau tubului.
- (e) RIH permite determinarea concentrației relative (titrului) de Ag în probă; doar Ac nelegați pot produce aglutinarea eritrocitelor.

#### 3. Reacții cu markeri. Sînt reacțiile Ag-Ac în care complexe nu se văd și se evidențiază cu markeri.

a. **Reacția de imunofluorescență.** Complexele Ag-Ac se identifică cu ajutorul unor markeri fluorocromi legați covalent de imunoglobuline, care emit raze cu lungime de undă mare, în spectrul vizibil, dacă sînt excitate cu raze cu lungime de undă mică, cum sînt razele UV sau X. Acesta este fenomenul de fluorescență. Uzual se folosesc ca markeri: rodamina, care emite portocaliu; și fluoresceina, care emite verzui.

Reacția de imunofluorescență poate fi:

- directă, pentru identificarea Ag;
- indirectă, pentru identificarea Ac;



Reacția de imunofluorescență are doi timpi obligatori:

- Fixarea Ag cunoscut sau necunoscut pe frotiu și reacția cu Ac specifici (de aceea nu pot apărea decît complexe imune mici)
- Introducerea în reacție a Ac anti-gama-globulină umană marcați cu fluorocromi.

- (1) **Reacția directă** (vezi fig. 9-4 A) se folosește la identificarea bacilului *Coli* patogen:
- (a) Se identifică agentul de patogenitate. Factorul de patogenitate este capsula.
  - (b) Peste bacili *Coli* adăugăm anticorpi anti-bacili *Coli* patogen fluorocromați pe segmentul Fc.
  - (c) Se lasă un timp în contact. Se spală pentru îndepărtarea Ac în exces.
  - (d) Se observă la microscop în câmp întunecat, luminat de lampa cu mercur pentru ultraviolete. Fluorocromii absorb razele X și UV și emit lumină vizibilă, bacilii apărînd strălucitori.
  - (e) Reacția pozitivă permite, deci, vizualizarea corpului bacterian.

- (2) **Reacția indirectă** (vezi fig. 9-4 B) este folosită frecvent în diagnosticarea sifilisului, prin identificarea anticorpilor anti-*Treponema pallidum*.
- (a) Peste sîngele de cercetat se adaugă Ac anti-*Treponema pallidum*.
  - (b) Se adaugă Ac anti-gama-globulină umană fluorocromați.
  - (c) Se spală lama. Excesul de anticorpi este îndepărtat. Rămîn treponemele cu anticorpi anti-treponema și anticorpi anti-anticorpi umani fluorocromați.
  - (d) Dacă reacția este negativă, fie nu există treponeme, fie nu s-au fixat anticorpii de antigen în timpul 1 al reacției.

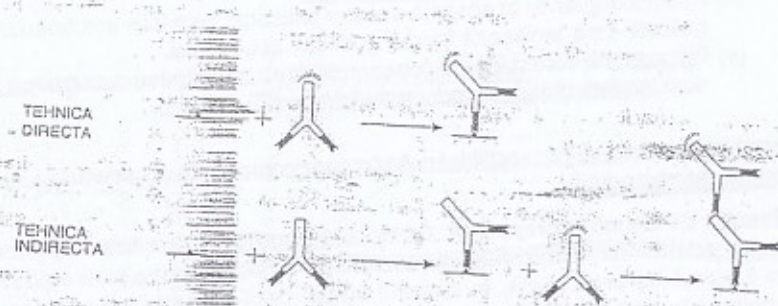


Fig. 9-4. Principiul reacției de imunofluorescență.  
A. Tehnica directă; B. Tehnica indirectă.

- b. Testele ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)
- (1) În această reacție, anticorpul este marcat cu o enzimă (peroxidaza din hrean sau fosfataza alcalină).
  - (2) După formarea complexului cu antigenul și îndepărtarea reactivului necuplat, pentru estimarea activității enzimatice, se adaugă substratul cromogen specific al enzimei.
  - (3) Reacția de culoare dezvoltată este apreciată vizual sau colorimetric.
  - (4) Testul ELISA are două mari avantaje: este tot atît de sensibil ca și RIA, dar mai accesibil laboratoarelor clinice pentru serodiagnostic și pentru detectarea rapidă a antigenelor în umori.
  - (5) **Metoda indirectă** - detectarea anticorpului (vezi fig. 9-5 A)
    - (a) Antigenul omolog, fixat pe suport insolubil, este incubat cu diluții ale sêrului de testat și apoi cu Ac anti-imunoglobulină marcați cu enzima.
    - (b) După fiecare etapă suportul este spălat pentru îndepărtarea reactivilor necuplați.
    - (c) În final se adaugă substratul cromogen specific enzimei și se apreciază reacția de culoare.
  - (6) **Metoda în dublu sandwich** - detectarea antigenului (vezi fig. 9-5 B)
    - (a) Anticorpul omolog, fixat pe suport insolubil, este incubat cu materialul de testat conținînd antigenul, apoi cu anticorpul omolog marcat cu enzima.
    - (b) După fiecare etapă reactivii necuplați sînt îndepărtați prin spălarea suportului.
    - (c) Se adaugă substratul cromogen al enzimei și se apreciază reacția de culoare.

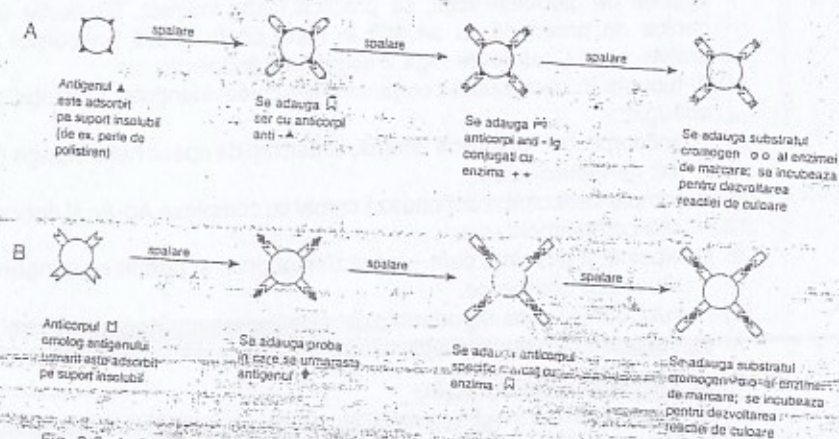


Fig. 9-5. A. Detectarea Ac prin metoda ELISA (metoda indirectă); B. Detectarea Ag prin metoda ELISA (metoda în dublu sandwich).

**Reacția RIA (Radioimmunoassay)** - radioimunodezarea

- (1) Antigenele sînt marcate cu izotopi radioactivi ( $^3H$ ,  $^{14}C$ ).
- (2) Pentru un Ac dat există o competiție specifică între o cantitate cunoscută de Ag marcat radioactiv și Ag nemarcat (în cantitate necunoscută).
- (3) Se măsoară radioactivitatea complexului Ag-Ac astfel: fie Ac este în prealabil fixat pe un suport insolubil, fie complexul este precipitat cu ser anti-immunoglobulină.
- (4) Concentrația Ag nemarcat se află comparînd radioactivitatea complexului Ag-Ac cu o curbă standard.
- (5) RIA este cea mai sensibilă metoda de cuantificare a Ag complete și haptanelor.
- (6) În practică, RIA este utilizată pentru dozarea hormonilor, medicamentelor, antigenului HBs.
- (7) Varianta RIST (Radio-Immuno Sorbent Test) permite dozarea concentrației globale de IgE în ser.
- (8) Varianta RAST (Radio-Allergo Sorbent Test) permite dozarea IgE cu o anumită specificitate, cînd alergenul (polen; praf etc.) este fixat covalent la un suport insolubil.

**4. Reacții de neutralizare.** Sînt reacții Ag-Ac în care ambele componente se află în stare solubilă. Există un exces de Ag care are o acțiune biologică nocivă. În urma formării complexelor Ag-Ac acțiunea nocivă dispare. Reacția de neutralizare pozitivă este aceea în care efectul nociv al Ag dispare. Acest tip de reacții au ca antigene: toxine, hemolizine, lecitina.

În funcție de tehnică, reacția de neutralizare se poate realiza:

a. **In vivo** - pentru identificarea Ac sau Ag direct pe animale de experiență, sau pe om, urmînd două efecte nocive: letal (la cobai), demonecrotic (la om):

- (1) Reacția de identificare a toxinei difterice prin efect letal pe cobai se practică pentru a constata dacă tulpina este rezistentă.
  - (a) Se inoculează ser antitoxină la cobai.
  - (b) Se ia ca martor un cobai neprotejat cu ser antitoxină difterică.
  - (c) La amîndoi se inoculează filtrat din cultura de *Corynebacterium diphtheriae*.
  - (d) Dacă animalul neprotejat moare, iar celălalt trăiește, înseamnă că filtratul conține toxina difterică.

(2) Evidențierea efectului demonecrotic, care înseamnă apariția la locul inoculării pe dom a unei zone eritematoase (edem). Cea mai folosită este **IDR Schick**. Se folosește pentru testarea eficienței la vaccinare cu anatoxina difterică. Reacția evidențiază anticorpi antitoxina difterică în ser, iar după boala pentru a nu s-a scris că zădărit).

- (a) Se injectează o cantitate mică de anatoxina difterică sub piele.
- (b) După 24 ore, dacă există anticorpi specifici, nu apare efectul demonecrotic (reacție negativă).
- (c) Dacă nu există anticorpi specifici apare efectul demonecrotic (reacție pozitivă).

b. **In vitro** - cea mai cunoscută este **reacția ASLO**. Reacția in vitro ASLO se face în cazul infecțiilor streptococice. Evidențiază anticorpi anti-streptolizina O. Efectul nociv al streptolizinei O constă în liza hematiilor.

- (1) Reste serul de cercetat se pune streptolizina O.
- (2) Se lasă un timp în contact. Dacă există Ac specifici anti-streptolizina O (ASLO), aceștia se unesc cu Ag (SLO) și neutralizează efectul hemolitic al acestora.
- (3) Se adaugă o suspensie de hematii. Reacția se citește după 3 ore.
- (4) Interpretare: dacă lichidul este în color și hematiile sînt depuse pe fundul vasului, în tacte, reacția este pozitivă. Anticorpii neutralizează efectul hemolitic al SLO, deoarece atunci cînd se realizează reacția Ag-Ac este mascat și situsul nociv.

**5. Reacția de fixare a complementului (RFC)**

Este o reacție Ag-Ac folosită numai în diagnosticul serologic (indiferent de anticorp). RFC este utilă atunci cînd imunocomplexele sînt foarte mici și nu se văd cu ochiul liber. Se folosește în diagnosticul unor rickettsioze și în diagnosticul sifilisului. Ca indicator se folosește complementul și sistemul hemolitic.

a. **Complementul are două proprietăți:**

- (1) se fixează pe complexe antigen-anticorp;
- (2) o dată activat, dacă sistemul antigen-anticorp este hemolitic, produce liza hematiilor.

b. **Sistemul hemolitic este format din hematii (cu rol de Ag) și anticorpi anti-hematii (cu rol de Ac).**

- (1) Dacă pe hematii se fixează anticorpii, aceștia nu lizează hematiile.
- (2) dar dacă pe complexul Ag-Ac-anti-hematii se fixează complementul, atunci hematiile vor fi lizate.

c. **Tehnica reacției**

- (1) În timpul reacției serul de cercetat se pune în contact cu antigenul cunoscut și cu complementul. Complementul este luat din serul de cobai.
- (2) Se lasă un timp în contact. Dacă există anticorpi corespunzători antigenelor se formează complexe antigen-anticorp pe care se fixează complementul. Astfel tot complementul se leagă de complexe imune.
- (3) Dacă nu există anticorpi corespunzători, nu se formează imunocomplexe și complementul rămîne în stare liberă.

- (4) În timpul fazei reacției se adaugă sistemul hemolitic (complex Ag-Ac).
- (5) Dacă există anticorpi corespunzători antigenelor, hematiile nu sunt lizate, deci nu apare hemoliza (reacție pozitivă). Absența hemolizei indică prezența anticorpilor.
- (6) Dacă nu există anticorpi corespunzători, complementul rămas liber se fixează pe sistemul hemolitic și apare hemoliza (reacție negativă). Apariția hemolizei indică absența anticorpilor în serul de cercetat.

### III. Elaborarea răspunsului imun celular

Imunitatea de tip celular este dată de limfocitele T (timodependente).

#### A. Caracteristici ale LT

1. La microscopul scanning (microscopul de baleiaj) se observă că LT prezintă pe membrana citoplasmatică microvili foarte rari și de dimensiuni mici, spre deosebire de TB, care prezintă un număr foarte mare de microvili.
2. LT are puțini receptori antigenici pe suprafața externă a membranei celulare, în număr de aprox. 700, în timp ce LB are aprox. 160.000 receptori.
3. Majoritatea limfocitelor T umane au pe suprafața externă receptori pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor. În funcție de această caracteristică, limfocitele T se împart în:
  - a. LT de tip I, cu receptori pentru IgG, în procent de 20% din totalul LT;
  - b. LT de tip II, cu receptori pentru forma monomerică a IgM, în procent de 75% din totalul LT.
4. Limfocitele T umane pot fi recunoscute în laborator prin testul rozetării; limfocitele T umane formează rozete cu eritrocitele de oaie.

#### B. Stimularea LT

1. Limfocitele T sunt stimulate numai de anumiți antigeni, de tip bacterian, parazitar sau viral, precum și de unele substanțe mitogene nespecifice, cum sunt fitohemaglutinina și concavalina A.
2. Bacteriile care stimulează răspunsul imunitar se caracterizează prin multiplicare în celulă (de ex. bacilii tuberculoși și unele streptococuri).
3. În afara antigenelor infecțioase mai există și antigeni de tip haptena ce pot stimula RIC; acestea trebuie să se fixeze pe proteine pentru a-și câștiga capacitatea de antigenicitate.
4. Alte antigene ce pot stimula RIC sînt antigene tisulare proprii (în boli autoimune, boli de metabolism, transplanturi, tumori).

#### C. Originea LT

1. Limfocitele T au naștere în ordinea cronologică din ficat, splină și apoi din maduva hematogenă, în timpul vieții fetale, iar apoi din maduva hematogenă, în timpul vieții extraterine.

2. Limfocitele T migrează în timus, inițial în corticală, apoi în medulară, unde se maturează.
3. Ulterior migrează în organele limfoide secundare, unde se cantonează în zonele numite timodependente.

#### D. Populațiile de LT

1. Limfocite T citotoxice (LT<sub>C</sub>), care au capacitatea ca după 10-14 zile de la contactul primar să elibereze substanțe active, efectori ai citotoxicității. Acești efectori ce sînt enzime (perforina și granzina), la un nou contact cu antigenul, distrug celula purtătoare de Ag.  
LT<sub>C</sub> au marker CD8
2. Limfocite T supresoare (LT<sub>S</sub>), care au rol reglator, intervenind în ponderarea răspunsului imun, prin prevenirea activării limfocitelor B și T la contactul cu antigenul, inhibind diferențierea și proliferarea imunoblastelor (limfocite activate).  
LT<sub>S</sub> au marker CD8
3. Limfocite T helper (LT<sub>H</sub>), ce amplifică răspunsul celular. Ele intervin ca stimuloare ale activității limfocitelor la antigeni, în special a limfocitelor B, dar și a limfocitelor T.  
LT<sub>H</sub> au marker CD4
4. În afara limfocitelor T efectoare (citotoxice) și a limfocitelor T reglatoare (helper și supresoare), care au viață scurtă, apar și limfocite T cu memorie, ce cresc populațiile din clona ce recepționează antigenul.
5. Limfocite citolitice non-B non-T. Din această categorie fac parte celulele K și celulele NK.

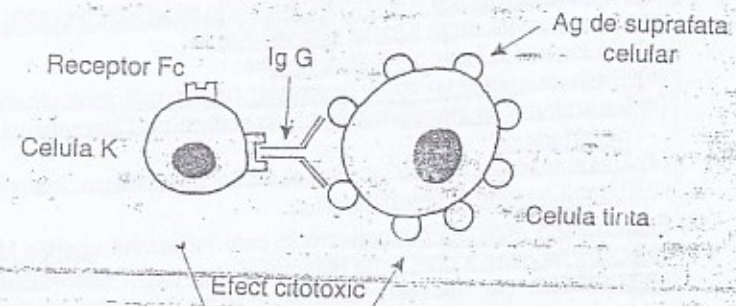


Fig. 9-6. Modul de acțiune al celulelor K (schemă).

## a. Celulele K (killer)

- (1) Sînt capabile să lizeze celule ai căror antigeni de suprafață sînt complexați cu anticorpi IgG, deci să distrugă celule învelite în imunoglobuline.
- (2) Celulele K nu au proprietatea de fagocitoză, nu au imunoglobuline de suprafață ca limfocitele B.
- (3) Originea lor este necunoscută.
- (4) Se găsesc în număr mare în măduva osoasă și în splină, înainte ca aceste organe să fie populate de alte tipuri de limfocite.
- (5) Splenectomia nu afectează numărul lor.
- (6) La om, celulele K își adaugă funcția citolitică la cea a limfocitelor T citotoxice.

## b. Celulele NK (natural killer)

- (1) Celulele NK au aceeași acțiune cu cele K, dar sînt Ac-independente și nu au specificitate.
- (2) Au rol important în omorîrea celulelor neoplazice.

## E. Dinamica RIC

## 1. Răspunsul celular primar

- a. În primul contact informația antigenică este preluată de macrofage sau direct de anumite limfocite T (limfocitele T Helper).
- b. Informația este transmisă limfocitului T mic, în așteptare, care deține pe suprafața sa receptori complementari informației antigenice.
- c. Acești receptori sînt de natură proteică avînd structura Ig-like.
- d. Clona ce preia informația începe să se blastizeze și să prolifereze, rezultînd celule sensibilizate sau efectoare ce au capacitatea de a reacționa.

## 2. Memoria imunologică

Memoria imunologică este o noțiune ce poate fi aplicată mai ales pentru LT, mai puțin pentru LB. În urma al doilea contact cu antigenul, subpopulațiile de limfocite încep să reacționeze. Limfocitele T eliberează perforina și granzina (efectorii citotoxicității).

3. Cînd răspunsul imun celular este moderat apar fenomene de protecție. Cînd este foarte mare apar granuloame și zone de necroză datorită enzimelor litice (efectorii citotoxicității). Apărarea celulară poate degenera în hipersensibilitate de tip celular (HS tip IV).

## F. Limfokinele (citokinele)

Cercetarea factorilor care contribuie la creșterea limfocitelor a dus la identificarea unui grup de molecule, numite *limfokine* sau *interleukine*, despre care s-a crezut inițial că sînt semnale extracelulare specifice între populațiile de celule ale sistemului imun. Ulterior s-a demonstrat că atît sinteza, cit și răspunsul la limfokine apar și la alte celule, de aceea în prezent este preferat termenul de *citokine*.

## Clasele de limfokine:

1. **Interleukina 1 (IL-1)** este sintetizată de multe tipuri de celule și este implicată mai ales în răspunsul de fază acută. Are efect mitogen atît asupra limfocitelor T, cit și asupra fibrelor musculare netede din pereții vaselor.
2. **Interleukina 2 (IL-2)** joacă un rol important în proliferarea și maturarea LT; mărește activitatea citolitică a celulelor K și NK, ce pot distruge celulele tumorale, de aceea în prezent este cercetată utilitatea IL-2 în terapia antitumorală. IL-2 este sintetizată de LT.
3. **Interleukina 3 (IL-3)** stimulează creșterea și diferențierea hematopoietică pe toate liniile celulare; IL-3 este factor de creștere al mastocitelor. IL-3 este sintetizată de LT.
4. **Interleukina 4 (IL-4)** este sintetizată de celulele T activate și acționează asupra celulelor B și T, inducînd proliferarea acestora; crește secreția de IgE de către LB. Este importantă în generarea răspunsului inflamator antiparazitar.
5. **Interleukina 5 (IL-5)** are, de asemenea, un rol important în generarea răspunsului inflamator antiparazitar. Sintetizat de LT, IL-5 induce diferențierea LB și a eozinofililor.
6. **Interleukina 6 (IL-6)** este sintetizată de monocite, fibroblaste și anumite celule maligne. Induce creșterea LB; stimulează producția de proteine de fază acută la nivelul hepatocitelor.
7. **Interleukina 7 (IL-7)** este sintetizată de celulele stromei măduvei osoase. Stimulează creșterea precursorilor celulelor B și T.
8. **Interferonul  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )** este un factor antiviral, sintetizat mai ales de limfocitele mari granulare. Mărește proliferarea LB, activitatea antimicrobiană a sistemului monocit-macrofag, activitatea celulelor NK.

## IV. Imunodepresia

- A. Este fenomenul prin care răspunsul imun, umoral și celular, este diminuat sau chiar inhibat.
- B. Imunodepresia este realizată prin anumiți factori, numiți *imunodepresori*. Aceștia pot fi de natură fizică, chimică, sau biologică.
- C. Importanța clinică a imunodepresorilor constă în faptul că aceștia pot fi administrați în scop terapeutic în situațiile în care răspunsul imun este defavorabil organismului.

## D. Clasificarea imunodepresorilor:

1. Factori fizici. Lezează ADN-ul limfocitelor care se divid, reducând numărul acestora, având drept consecință diminuarea răspunsului imun.
  - a. radiații X
  - b. radiații UV
2. Factori chimici
  - a. Substanțe alchilante. Se leagă de acizii nucleici din limfocite, care devin astfel nefuncționale. Substanțele alchilante au efect antimitotic.
  - b. Antimetaboliți. Acționează tot la nivelul ADN-ului, înlocuind bazele azotate prin analogie structurală (de ex: 6-mercaptopurina).
  - c. Corticosteroizi. Produc liza limfocitelor, având rol antiinflamator (de ex: hemisuccinatul de hidrocortizon, prednisonul).
3. Factori biologici (seruri antilinfocitare). Sînt folosiți rar și duc la dispariția răspunsului imun umoral și celular.

## V. Toleranța imunitară

Reprezintă suprimarea răspunsului imun la introducerea unor antigene în organismul uman prin intervenția LT supresoare.

## A. Toleranța imunitară poate fi:

1. Naturală, față de propriile componente ale organismului. Aceasta se realizează în embriogeneză, cînd clonele care apar și ar putea recunoaște componentele organismului (self) sînt represate, distruse. Această toleranță poate apare și față de substanțe străine inoculate intrauterin în momentul diferențierii clonale.
2. Dobîndită, apărută după naștere, fie prin paralizia sistemului imun (prin asocierea de antigene numeroase, sau prin doze mari de antigen), fie prin administrarea de imunodepresori (de ex. în cazul transplantului de organ).

## B. Mecanismele toleranței dobîndite:

1. Toleranța la doze mici de Ag se explică prin activarea limfocitelor  $T_S$ , care, sub o anumită doză de Ag, sînt stimulate înaintea limfocitelor  $T_H$ .
2. Toleranța la doze mari de Ag se explică prin mascarea simultană a tuturor receptorilor antigenici de pe celulele B, care devin astfel nereceptive la cooperarea cu limfocitul  $T_H$  sau cu macrofagul.

## VI. Autoimunitatea

În mod normal antigenele proprii ale organismului (self) se comportă ca tolerogene, adică induc toleranța imunitară. Există anumite boli în care antigenele proprii nu mai pot induce toleranța. Aceste boli se numesc autoimune, deoarece se caracterizează prin apariția de anticorpi îndreptați împotriva structurilor proprii.

Astfel de boli autoimune sînt: lupusul eritematos diseminat (LED), artrita reumatoidă, miastenia gravis.

## A. Autoimunitatea poate fi consecința apariției de noi determinanți antigenici în structura Ag proprii, sau a alterării celor existenți.

1. Toleranța imunitară poate fi abolită cînd Ag proprii organismului (self-antigene) sînt alterate, cum este cazul infecțiilor virale ce modifică Ag normale ale celulelor organismului.
2. Toleranța imunitară poate fi abolită în cazul expunerii unei persoane la Ag ce pot reacționa încrucișat cu Ag self normale. Este cazul reacției încrucișate între proteinele streptococice și anumite proteine miocardice din reumatismul articular acut (RAA). În RAA, care apare secundar unei angine streptococice, sistemul imunitar sintetizează în mod normal Ac anti-proteine streptococice. Există însă asemanări structurale între unele proteine streptococice și unele miocardice, astfel încît Ac vor reacționa cu țesutul miocardic propriu.
3. Toleranța imunitară poate fi abolită în situațiile în care anumite antigene non-self se atașează de celulele proprii. Sistemul imunitar va reacționa normal prin sinteza de anticorpi, dar prin reacția Ag-Ac vor fi lizate și celulele proprii. Este cazul anumitor anemii hemolitice medicamentoase.
4. Pierderea toleranței imunitare poate avea loc în cazul anumitor traumatisme ce duc la expunerea unor Ag proprii care în mod normal nu sînt expuse sistemului imunitar. Apar Ac îndreptați împotriva Ag self, considerate non-self deoarece sistemul imunitar nu le-a recunoscut în embriogeneză în timpul diferențierii clonale. O astfel de maladie este oftalmia simpatică, care constă în inflamația ochiului sănătos, după un traumatism perforant al celuilalt ochi.

## B. Autoimunitatea poate rezulta și prin proliferări policlonale ale limfocitelor de tip B (LB), în urma acțiunii directe a mitogenilor, cum sînt endotoxinele bacteriene, sau a factorilor sintetizați de limfocitele T stimulate în prealabil de mitogeni.

## C. Autoimunitatea poate apare prin insuficiența reglatorie imună.

1. Un caz de insuficiența reglatorie imună îl constituie insuficiența limfocitelor T supresoare.
2. Insuficiența reglatorie imună poate apare în anumite situații în care moleculele complexului major de histocompatibilitate, din clasa MHC II, sînt exprimate la suprafața celulelor care în mod normal nu exprimă aceste antigene.

## VII. Hipersensibilitatea

A. Hipersensibilitatea sau "alergia" reprezintă o situație paradoxală a răspunsului imun, când acesta este exagerat sau necorespunzător, devenind dăunător organismului.

1. Reacțiile de hipersensibilizare apar în mod caracteristic la un individ după un al doilea contact cu un anumit antigen (alergen).

a. Pentru apariția unei reacții de hipersensibilizare este obligatoriu un prim contact cu alergenul (Ag care declanșează alergia). Acest contact preliminar induce sensibilizarea la alergen.

b. Al doilea contact este cel declanșator. Reacția alergică (de hipersensibilizare) devine manifestă.

c. În multe situații este necesar un număr mare de contacte cu Ag. La un moment dat acest Ag devine alergen și induce sensibilizarea. Următorul contact cu Ag respectiv va fi contactul declanșator.

2. Reacțiile de hipersensibilizare sînt de 4 tipuri. Tipurile I, II și III sînt mediate umoral (de Ac), iar tipul IV este mediat celular.

a. Tipul I reprezintă hipersensibilitatea imediată (anafilactică).

b. Tipul II reprezintă hipersensibilitatea citotoxică.

c. Tipul III reprezintă hipersensibilitatea cu complexe imune Ag-Ac.

d. Tipul IV reprezintă hipersensibilitatea de tip celular (întîrziată).

## B. Tipul I: hipersensibilitatea imediată (anafilaxia)

1. Acest tip de hipersensibilitate se manifestă prin reacții tisulare foarte rapide, în primele minute de la contactul dintre Ag și Ac corespunzător.

2. Hipersensibilitatea imediată se numește anafilaxie dacă reacția poate apărea la oricare membru al speciei. Dacă reacția apare doar la anumiți membri ai speciei cu predispoziție particulară, deci este o caracteristică individuală, atunci termenul folosit este de atopie.

3. Mecanismul generat al hipersensibilității imediate implică următoarele etape:

a. Ag cu rol de alergen induce formarea unui Ac de tip IgE, care se leagă prin fragmentul Fc la membrana citoplasmatică a bazofililor și mastocitelor (pe membrana acestora există receptori pentru fragmentul Fc).

b. Cîteva săptămîni mai tîrziu, următorul contact cu același Ag duce la fixarea acestuia de celulele prevăzute cu IgE, cu eliberarea consecutivă a mediatorilor (degranularea bazofililor și mastocitelor) în decurs de numai cîteva minute.

Notă: În eliberarea mediatorilor (degranularea bazofililor și mastocitelor) sînt esențiale nucleotidele ciclice și calciul.

## Mediatorii hipersensibilității de tip I (anafilactice)

## a. Histamina

(1) Există în stare preformată în granulele plachetelor, bazofililor și mastocitelor.

(2) Eliberarea histaminei determină vasodilatație, creșterea permeabilității capilare, contracția mușchilor netezi (ex: bronhospasm).

(3) Antihistaminicele pot bloca receptorii histaminergici, fiind eficiente în anumite reacții anafilactice (de ex: rinite alergice).

(4) Antihistaminicele nu sînt eficiente în cazul astmului, deoarece acesta implică acțiunea altui mediator (SRS-A).

## b. Substanța lent-reactivă a anafilaxiei (SRS-A)

(Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis)

(1) SRS-A reprezintă un amestec de leucotriene de tip C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> și E<sub>4</sub>.

(2) SRS-A nu există în stare preformată, ci se formează în timpul reacției anafilactice.

(3) Leucotrienele, formate din acid arahidonic pe calea lipooxigenazei, determină creșterea permeabilității capilare și contracția musculaturii netede.

(4) Leucotrienele sînt principalii mediatori în bronhoconstricția astmatică și nu sînt influențate de antihistaminice.

## c. Factorul chemotactic eozinofil al anafilaxiei (ECF-A)

(Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis)

(1) ECF-A este un tetrapeptid existent în mastocite.

(2) Substanța este eliberată în cursul anafilaxiei, avînd rolul de a atrage eozinofilele, care predomină în cursul reacțiilor alergice imediate.

## d. Serotonina (6-hidroxitriptamina)

(1) Serotonina se găsește în stare preformată în mastocite și plachetele sanguine.

(2) În cursul anafilaxiei, prin eliberare determină vasodilatație capilară, cu creșterea permeabilității, și contracția musculaturii netede, dar de importanță minoră în cursul anafilaxiei.

## e. Prostaglandinele și tromboxanii

(1) Sînt substanțe înrudite chimic cu leucotrienele; derivă tot din acidul arahidonic, însă pe calea ciclooxigenazei.

(2) Prostaglandinele produc bronhoconstricție și vasodilatație capilară, cu creșterea permeabilității.

(3) Tromboxanii induc agregarea plachetară.

## 5. Manifestări

- a. Acești mediatori sînt activi doar cîteva minute de la descărcare; sînt inactivați pe cale enzimatică și sînt resintetizați cu o rată scăzută.
- b. Manifestările anafilaxiei variază între specii deoarece mediatorii sînt descărcați cu o rată diferită și în cantități diferite, iar sensibilitatea țesuturilor la acești mediatori variază.
- De ex. în timp ce tractul respirator este principalul organ de șoc la om, la nivelul căruia pot avea loc bronhospasm, edem laringian, ficatul joacă acest rol la cîine, unde, în cazul șocului, sînt implicate venele hepatice.

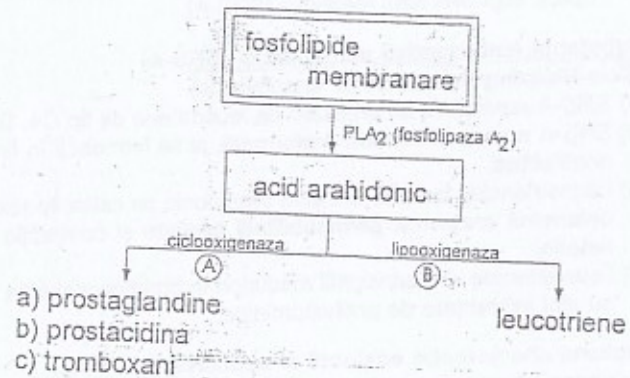


Fig. 9-7. Metabolismul acidului arahidonic.

## 6. Tratatamentul și prevenirea reacțiilor anafilactice

- a. Tratatamentul are ca scop contracararea acțiunilor mediatorilor descărcați în cursul reacției anafilactice, prin menținerea funcției căilor aeriene (ventilației) și a funcției cardiace.
- b. Pot fi administrate următoarele medicamente:
- (1) antihistaminice
  - (2) corticosteroizi
  - (3) adrenalina
  - (4) cromoglicat disodice (împiedică degranularea mastocitelor).
- c. Profilaxia reacțiilor alergice de tip I (anafilactic) se bazează pe identificarea alergenului (prin teste cutanate) și evitarea, pe viitor, a contactului cu acesta.

7. Atopia. Bolile prin hipersensibilizare atopică prezintă o importantă predispoziție familială și sînt asociate cu niveluri crescute de IgE.

- a. Predispoziția la atopie este cu certitudine genetică, dar simptomele apar consecutiv expunerii la alergeni specifici. Aceste antigene pot fi alergene tipice din mediul exterior (de ex. alergii respiratorii la polen, praft) sau alimente (de ex. alergii intestinale la crustacee, nuci).
- b. Manifestările clinice comune sînt febra mare, astm, eczeme și urticarie.
- c. Mulți dintre pacienții ce prezintă atopie vor răspunde imediat la testele cutanate (injecții, plasture, zgîrieturi etc.) care folosesc antigenul cu rol alergen.
- d. Testul RAST [vezi secțiunea II E 3 c (8)] poate identifica IgE specifice în serul persoanelor ce prezintă hipersensibilitate atopică.
- e. Hipersensibilitatea atopică este transferabilă prin ser, dar nu și prin celulele sangvine.
- f. Etiologia hipersensibilității atopice este necunoscută.

## C. Reacția anafilactoidă

1. Reacția anafilactoidă a fost inițial considerată un caz particular al reacției anafilactice (hipersensibilizare de tip I). S-a dovedit însă ca acest tip de reacție nu este în fapt o hipersensibilizare, avînd un mecanism fiziopatologic diferit.
  2. Termenul de reacție anafilactoidă sugerează manifestările clinice asemănătoare cu ale reacției anafilactice (sufixul "oid" înseamnă "asemănător cu").
  3. Acest tip particular de reacție a fost descoperit în urma încercărilor nereușite de a trata crizele de astm bronșic cu antiinflamatoare nesteroidiene (de ex. acid acetilsalicilic, fenilbutazona, paracetamol etc.), acestea agravînd crizele.
  4. Manifestările clinice ale reacției anafilactoide sînt similare cu ale reacției anafilactice.
  5. Dovada că această reacție nu are loc prin hipersensibilizare este că apare la substanțe cu structuri chimice foarte diferite, fiind deci exclusă posibilitatea reacțiilor încrucișate.
  6. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot provoca sau agrava crizele astmatice prin acțiunea lor inhibitoare asupra ciclooxigenazei; cum cantitatea de acid arahidonic rămîne nemodificată (fosfolipaza A<sub>2</sub> nefiind influențată, iar lipooxigenaza fiind activă), se produce o alunecare a metabolismului acidului arahidonic către calea lipooxigenazei, avînd drept consecință sintetizarea în exces a leucotrienelor (SRS-A), principalii mediatori ai bronhoconstricției astmatice.
- Notă:** Corticosteroizii nu induc astfel de reacții, ci, dimpotrivă, le împiedică, deoarece inhibă PLA<sub>2</sub>, împiedicînd formarea acidului arahidonic.

## D. Tipul II - hipersensibilitatea citotoxică

1. Anticorpii fixați pe antigenele de suprafață activează complementul, precum și alți efectori, spre deteriorarea celulelor purtătoare de antigen.

2. Anticorpii, din clasele IgG sau IgM, atașaj de antigen prin fragmentul Fab, acționează ca o punte spre complement prin fragmentul Fc; rezultatul este o liză celulară mediată de complement.
3. O astfel de situație - hipersensibilitate citotoxică - apare în cazul anemiilor hemolitice post-transfuzionale cu sânge de grup incompatibil (sistemul ABO) sau reacția hemolitică Rh.
4. Medicamente ca penicilina, fenacetina, chinidina se pot atașa de proteinele de suprafață ale hematiilor și pot iniția formarea de Ac. Acești Ac autoimuni (din clasa IgG și IgM), se leagă la suprafața hematiilor, determinând hemoliza acestora (anemie hemolitică imună post-medimentoasă).  
Notă: Testul Coombs direct este tipic pozitiv în cazul acestui tip de anemie hemolitică.
5. Alte medicamente (de ex: chinina) se pot atașa ca haptene de plachetele sangvine, dînd naștere la auto-Ac care se fixează pe plachete, apoi le lizează; apare o trombocitopenie cu tendința la hemoragii.
6. Medicamente, cum este hidralazina, pot produce denaturări tisulare ce au drept consecință apariția de anticorpi îndreptați împotriva ADN-ului celular, determinînd manifestări asemănătoare cu ale LED.
7. Anumite infecții, cum este cea cu *Mycoplasma pneumoniae*, pot induce formarea de anticorpi anti-proteine bacteriene (din clasa IgM), dar acești anticorpi pot reacționa încrucișat cu antigene normale ale eritrocitelor, determinînd hemoliza (anemie hemolitică autoimună cu Ac la rece).
8. În cadrul RAA, anticorpii împotriva grupului A streptococ reacționează încrucișat cu proteinele fibrei miocardice, determinînd, în principal, valvulopatii.

### E. Tipul III - hipersensibilitatea cu complexe imune Ag-Ac

Cînd anticorpii se combină cu antigenul său specific, se formează complexe imune. În mod normal, aceste complexe sînt îndepărtate prompt de către sistemul rețiculo-endothelial (SRE), însă uneori pot fi depozitate în țesuturi, provocînd tulburări funcționale:

- i. În cazul infecțiilor microbiene sau virale persistente, pot fi depozitate în organe complexe imune (de ex: în rinichi), determinînd disfuncții.
- ii. În bolile autoimune Ag proprii acționează ca Ag non-self, nefiind recunoscute de sistemul imunitar, și determină legarea anticorpilor de Ag din organe; consecutiv apare malfuncția acestor organe: în articulații (artrite), rinichi (nefropatii), vase sangvine (vasculite).
- iii. Ounde cîte ori complexe Ag-Ac sînt depozitate, este activat sistemul complement și sînt atrase PMN, este generată inflamația și se produc degradări tisulare.

Cînd au loc aceste reacții de hipersensibilizare de tip III, sînt reacția Arthus și boala serului, în afara acestora au mai fost descrise anumite boli asociate cu complexe imune.

### 1. Reacția Arthus

- a. Dacă se administrează unui animal în mod repetat un anumit Ag pîna cînd se observă o creștere a nivelului IgG seric și dacă apoi același Ag este injectat subcutanat sau intradermic, se dezvoltă un edem masiv și hemoragie, atingînd un vîrf la 36 ore de la inoculare.
- b. Anticorpii, antigenele și proteinele sistemului complement sînt depozitate în pereții vaselor, fapt urmat de infiltrație PMN și aglutinare intravasculară a plachetelor. Se poate ajunge la ocluzie vasculară și necroză.
- c. Mult mai mulți anticorpi sînt în mod specific necesari pentru a declanșa reacția Arthus, spre deosebire de reacția anafilactică.

### 2. Boala serului

- a. Boala serului apare în mod caracteristic după injectarea în scop terapeutic de ser străin sau a anumitor medicamente.
- b. Proteinele serului sau medicamentele pot juca rol de antigene și, pe măsură ce sînt eliminate din circulație, induc sinteza de anticorpi.
- c. Prezența simultană a antigenelor și anticorpilor conduce la apariția de complexe imune, care pot rămîne în circulație sau pot fi depuse în locuri variate.
- d. Manifestările tipice ale bolii serului sînt febra, urticaria, artralgia, limfadenopatia și splenomegalia, efecte ce apar de la cîteva zile pînă la 2 săptămîni de la injectarea serului străin.
- e. Aceste manifestări vor scădea în intensitate pe măsură ce antigenele vor fi eliminate, dispărînd total cînd eliminarea antigenelor este completă.
- f. În prezent, boala serului are o frecvență mult mai redusă în cazul injectării de ser străin, decît în cazul administrării anumitor medicamente (de ex: peniciline).

### 3. Boli cauzate de complexe imune

Multe afecțiuni clinice asociate cu complexe imune au fost descrise, deși în numeroase situații antigenul nu poate fi identificat. Afecțiunile cele mai importante de acest tip sînt următoarele:

- a. Glomerulonefrita acută poststreptococică este o maladie asociată cu prezența complexelor imune.  
(1) Boala debutează la cîteva săptămîni după o infecție cu streptococ de grup A beta-hemolitic. Cel mai frecvent infecția este localizată la nivelul pielii.



(2) Nivelul complementului este tipic scăzut, ceea ce sugerează o reacție antigen-anticorp.

(3) Depozite de imunoglobuline și  $C_3$  au fost puse în evidență de-a lungul membranei bazale a glomerulilor prin reacții de imunofluorescență.

(4) Se presupune că aceste complexe formate între antigenele streptococice și anticorpi sînt filtrate la nivel glomerular; cum complexe Ag-Ac au fixat complementul, sînt atrase PMN și este inițiat un proces inflamator local, glomerular.

Notă: Leziuni similare, cu depozite ce conțin imunoglobuline și  $C_3$ , se observă în endocardita infecțioasă, boala serului, infecții virale (de ex: hepatita B). Astfel de leziuni sînt observate și în LED, caz în care depozitele conțin și ADN cu rol de antigen.

b. Artrita reumatoidă este o boală inflamatorie cronică a articulațiilor.

(1) Incidența. Boala apare mai ales la femei tinere.

(2) Serul și lichidul sinovial al pacienților conține "factorul reumatoid", care se leagă de fragmentul Fc al IgG umane normale.

(3) "Factorul reumatoid" are structură de IgM sau IgG.

(4) Complexele formate, IgG-"factor reumatoid", sînt depozitate în membranele sinoviale și în vasele sangvine, consecutiv activînd  $C_3$ ; sînt atrase celule PMN, producîndu-se inflamație.

(5) Pe parcursul bolii reumatoidă manifeste, pacienții au în ser un titru înalt de "factor reumatoid", dar un titru scăzut de complement.

c. Boli autoimune (BAI)

În multe boli autoimune s-a demonstrat existența unor auto-Ac care formează complexe imune cu situsurile active ale organelor (de ex. *receptorii hormonilor-tirodieni* din tiroidă, *receptorii colinergici* din placa motorie).

#### 4. Hipersensibilitatea la medicamente

În prezent, datorită consumului mare de medicamente, acestea au devenit cea mai comună cauză de reacții de hipersensibilizare. Dintre medicamente, agenții microbieni sînt cel mai des implicați în aceste reacții.

a. Sinteza de Ac nu este, în general, indusă de medicamentele ca atare, ci de produșii lor de metabolizare, ce acționează ca haptene și se leagă de proteinele umane.

b. Anticorpii rezultați pot reacționa cu (1) medicamentul intact, (2) haptenele sau (3) proteina umană cu rol de "carrier"; se formează complexe imune fixate de celule, care determină hipersensibilitate de tip I.

c. La un nou contact cu medicamentul, pacientul poate prezenta erupții, febră, precum și anafilaxie locală sau sistemică de severitate variabilă.

d. Testele cutanate sînt folosite pentru a demonstra reacția de hipersensibilizare la un anumit medicament (de ex. testul alergiei la penicilină).

#### 5. DESENSIBILIZAREA

Manifestările anafilactice care apar în cursul anafilaxiei sistemice pot fi fatale cînd o cantitate mare de Ag se combină cu IgE de pe membrana mastocitelor, determinînd descărcarea bruscă a unei mari cantități de mediatori. De aceea, desensibilizarea este uneori vitală.

a. Desensibilizarea acută presupune administrarea de mici cantități din Ag alergen la intervale de 15 min. Numărul de imunocomplexe formate și cantitatea de mediatori eliberați sînt insuficienți pentru a declanșa o reacție majoră.

(1) Acest procedeu permite administrarea de medicamente, de ex. penicilina, la persoane alergice la acestea.

(2) După cîteva zile sau săptămîni de la desensibilizarea acută starea de hipersensibilizare revine.

b. Desensibilizarea cronică presupune administrarea pe termen îndelungat, cu o periodicitate săptămînală, a antigenului la care pacientul este alergic. Acest procedeu va stimula sinteza de IgG, care vor reacționa cu Ag în ser și îl vor bloca, împiedicînd accesul Ag la IgE de pe membrana mastocitelor, prevenind în felul acesta reacția de hipersensibilizare.

#### F. Tipul IV - hipersensibilitatea mediată celulară (întîrziată)

Hipersensibilitatea mediată celulară este tributară acțiunii limfocitelor T, nu anticorpilor. De aceea, HS tip IV se poate transmite prin LT angajate imunologic, dar nu și prin ser.

i. Răspunsul este întîrziat, aparînd la ore sau chiar zile de la contactul cu Ag, și adeseori durează mai multe zile.

ii. Răspunsul constă în principal din infiltrație cu celule mononucleare (limfocite și monocite) și indurație tisulară, așa cum se întîmplă, de ex. în testul la tuberculină.

iii. HS întîrziată este în legătură strînsă cu RIC.

#### 1. Contactul hipersensibilizant

a. Manifestările HS tip IV, apar după o sensibilizare inițială cu:

(1) substanțe chimice simple (de ex. Ni, formaldehidă)

(2) substanțe vegetale (de ex. toxice din iedera, stejar)

(3) medicamente topice (de ex. sulfonamide, neomicina)

(4) anumite cosmetice (de ex. creme, farduri)

(5) săpunuri

b. În toate aceste situații, mici molecule pătrund în piele și apoi, acționînd ca haptene, se atașează de proteinele organismului, puînd acționa ca Ag complete. Astfel este indusă HS mediată celulară, mai ales la nivelul pielii.

c. Când pielea vine din nou în contact cu alergenul, persoanele sensibilizate vor dezvolta eritem, prurit, eczeme și necroza pielii, într-un interval de 12-48 ore.

d. Prin "testul plăsturelui" (aplicarea pe o arie restrânsă a pielii a antigenului) se poate uneori identifica alergenul. Pacientul se va feri pe viitor de Ag la care testul este pozitiv, prevenind în felul acesta recurența reacției de HS tip IV.

Notă: Se presupune că celulele care prezintă antigenul în reacția de HS tip IV sînt celulele Langerhans din epiderm.

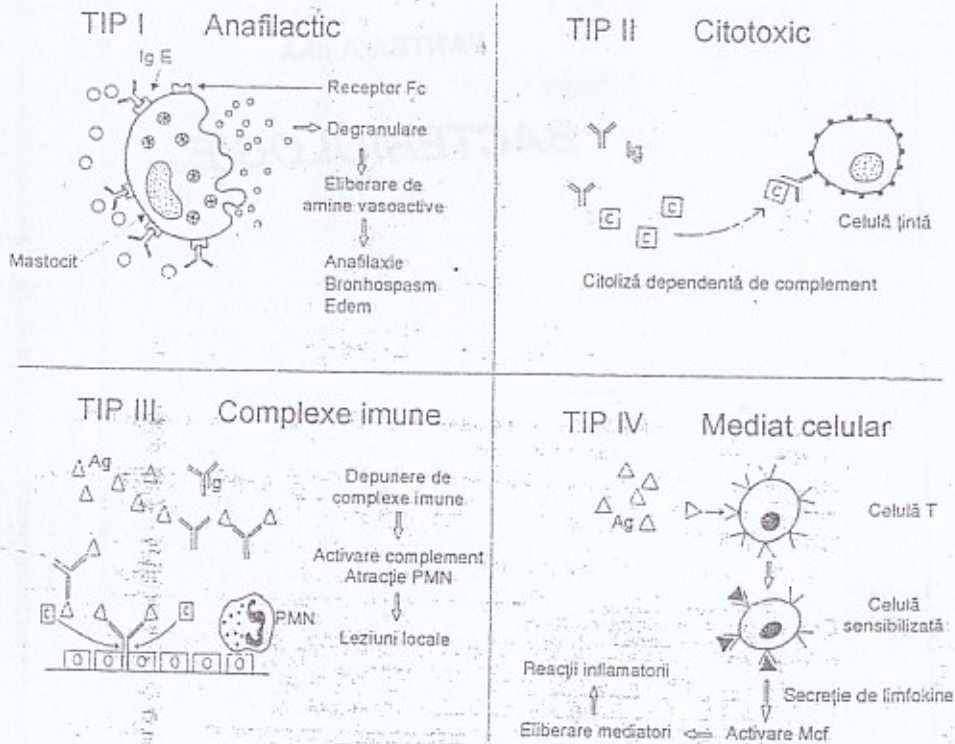


Fig. 9-8. Reacțiile alergice (de hipersensibilizare).

## 2. Hipersensibilitatea la tuberculină

a. HS întârziată la Ag ale microorganismelor apare în multe boli infecțioase și poate fi folosită în scop diagnostic.

b. Clasic este testul HS la tuberculină, dar pot fi folosite și alte antigene bacteriene, virale, fungice sau parazitare. Când o cantitate redusă de tuberculină este injectată în epiderma unui pacient care a avut un contact anterior cu *Mycobacterium tuberculosis*, apare o reacție locală; se dezvoltă indurație și hiperemie, atingând un vîrf la 48-72 ore.

c. Un test cutanat pozitiv indică faptul că pacientul a fost infectat cu agentul respectiv, dar nu implică o boală actuală.

d. Un test cutanat negativ, care devine ulterior pozitiv, sugerează o infecție recentă, sau chiar prezența bolii manifeste.

Notă: Persoanele infectate nu dezvoltă întotdeauna un test cutanat (+), datorită:

- infecțiilor necontrolabile;
- disfuncții ce suprimă reactivitatea cutanată (de ex. uremie, rujeolă, sarcoidoză, limfoame, SIDA);
- administrarea de medicamente imunosupresoare (de ex. corticosteroizi, anticancerose).

PARTEA A III-A

**BACTERIOLOGIE**

## I. ASPECTE GENERALE ALE INFLAMAȚIEI

### A. Definiție și etiologie

1. Procesul inflamator este reprezentat de totalitatea modificărilor vasculare și tisulare apărute în macroorganismul agresionat de un agent nociv de natură fizică, chimică sau biologică, endogen sau exogen. Inflamația apare ca răspuns față de orice stimul care produce distrugerii tisulare, cum sînt:
  - a. Agenți toxici chimici
  - b. Factori fizici (căldură, frig, electricitate, radiații, traumatisme)
  - c. Microorganisme și produșii lor metabolici
  - d. Răspunsul imun (hipersensibilitatea, complexe imune, reacții autoimune)
2. Modificările care apar sînt consecința mecanismelor de apărare care acționează pentru menținerea homeostaziei. Orice organ sau țesut este susceptibil la inflamație, însă gradul răspunsului inflamator depinde de status-ul imun al pacientului, de starea de nutriție, precum și de natura și severitatea agentului inflamator.

### B. Avantaje și dezavantaje

#### 1. Avantaje

- a. Procesul inflamator localizează și izolează teritoriul afectat sau infectat, în felul acesta protejînd țesutul sănătos înconjurător.
- b. Tinde să neutralizeze și să inactiveze substanțele toxice.
- c. Distruge sau limitează creșterea microorganismelor infectante și contracarează efectele lor.
- d. Pregătește teritoriul afectat pentru intervenția mecanismelor de reparație tisulară.

#### 2. Dezavantaje

- a. Durerrea și tumefierea asociate inflamației vor determina grade variate de disfuncții tisulare la nivelul teritoriului inflamator.
- b. Inflamația poate duce la rupturi ale viscerelor (de ex. apendicita perforantă) sau hemoragii importante (de ex. granulomul tuberculos pulmonar).

- c. Poate duce la formarea unei cantități excesive de țesut cicatricial, ce determină contracturi, aderențe tisulare.
- d. Procesul inflamator poate determina formarea de fistule (de ex. fistule peritoneale, pleurale).
- e. Uneori, poate genera propagarea inflamației în țesuturile înconjurătoare.
- f. Distrugerile produse de inflamație pot determina dezvoltarea de boli inflamatorii, cum sînt:
  - (1) Glomerulonefrita
  - (2) Artrite
  - (3) Reacții alergice (de ex. bronșita alergică)
  - (4) Miocardite
  - (5) Encefalite

### C. Tipuri. Inflamația poate fi acută sau cronică.

#### 1. Inflamația acută marchează răspunsul țesutului la acțiunea agentului inflamator.

a. Procesul inflamator acut determină apariția unor **evenimente celulare și vasculare**, care au loc prin acțiunea mediatorilor chimici ai inflamației. Procesele care au loc în cursul inflamației acute sînt:

- (1) Vasodilatație, ce produce căldură locală și înroșire
- (2) Creșterea permeabilității vasculare, cu edem local și tumefiere
- (3) Influx de neutrofile
- (4) Influx de monocite și macrofage
- (5) Fagocitoză
- (6) Descărcare de enzime intracelulare din fagocite

b. **Semnele cardinale** ale inflamației acute:

- (1) "rubor" (roșeață)
- (2) "calor" (creșterea temperaturii locale)
- (3) "tumor" (aparitia unui edem)
- (4) "dolor" (durere)
- (5) "functioleza" (afectarea funcției țesutului inflammat)

c. **Substratul fiziopatologic**

- (1) Roșeața apare datorită vasodilatației locale (prin eliberarea unor substanțe farmacologic active la nivelul locului inflamației, cum ar fi histamina, serotonina etc.).
- (2) Temperatura locală crește tot datorită substanțelor farmacologic active și vasodilatației.
- (3) Edemul este consecința apariției exsudatului inflamator.
- (4) Durerea este consecința compresiunii locale a exsudatului inflamator.
- (5) "Funcțioleza" apare datorită distrugerii integrității țesuturilor la nivelul locului inflamației.

Toate simptomele care apar sînt consecința acțiunii mediatorilor de apărare în teritoriul inflammat apar factorii de apărare ai organismului, umorali (opsonine, complement) și celulari (microfage și macrofage).

d. **Substratul morfopatologic.** Răspunsul inflamator acut se caracterizează prin formarea de **exsudat** (un amestec de fluide, celule și proteine exsudate din celulele distruse). Exsudatul conține proteine în concentrație de peste 3 g/dl și are o greutate specifică de peste 1,015.

Există 4 tipuri majore de exsudat inflamator acut:

- (1) purulent (supurativ sau piogenic)
- (2) fibrinos
- (3) seros
- (4) cataral

**Notă:** Transsudatul nu este un fluid inflamator, conține puține celule, proteinele au o concentrație mai mică de 3 g/dl, are o greutate specifică sub 1,015. Apariția transsudatului nu implică alterarea permeabilității capilare, ci doar creșterea presiunii hidrostatice în capilare.

2. **Inflamația cronică** apare atunci cînd inflamația acută este incompletă, cînd agentul inflamator acționează continuu sau recurent, sau în situația alterării răspunsului imun.

Inflamația cronică, în contrast cu inflamația acută, nu este un mecanism de apărare, fiind întotdeauna patologică.

a. **Procesul inflamator cronic**

- (1) Celulele implicate în inflamația cronică sînt celulele sistemului monocit-macrofag și limfocitele.
- (2) Țesutul de grănuță se formează prin proliferarea fibroblastelor și prin depozitarea de colagen. Țesutul fibros tinde să înlocuiască țesutul funcțional normal.
- (3) Se formează țesut cicatricial.
- (4) Pe fondul inflamației cronice pot apărea episoade de inflamație acută (de ex. colecistita acută, osteomielite, chistul pilonidal).

b. **Tipuri morfologice**

- (1) **Inflamația cronică nespecifică** produce acumularea difuză de macrofage și limfocite în teritoriul afectat (de ex. glomerulonefrită cronică).
- (2) **Inflamația granulomatoasă** este un subtip de inflamație cronică. Se caracterizează prin prezența de granuloame (agregate de celule epitelioide, limfocite și celule gigante multinucleate). Granuloamele se formează ca răspuns la prezența continuă a antigenului.

- (c) Granuloamele infecțioase apar ca răspuns la următoarele situații:
- Infecții cu *Mycobacterium* (de ex. tuberculoza, lepra, alte infecții intracelulare). Granulomul tuberculos se caracterizează prin necroză de caseificare centrală.
  - Infecții cu *Brucella*
  - Limfogranulomul venerian este o maladie infecțioasă produsă de *Chlamydia trachomatis*.
  - Infecții fungice cu specii de *Coccidioides*, *Cryptococcus* și *Histoplasma*.
  - Infecții cu specii de *Treponema* (sifilis, pian, bejel, pintă).
- (b) Granuloamele de corp străin sînt în mod caracteristic non-necrotice și se formează în prezența particulelor de sticlă, pămînt, metal, sau chiar a unor suturi chirurgicale.

### 3. Etapele infecției acute

- Prin intervenția mecanismelor inflamației acute se creează un pH local acid.
- Macrofagele au chemotactism la pH acid, de aceea apar în a doua fază a procesului inflamator.  
Notă: Chemotactismul este dat de prezența opsoninelor și a microorganismelor.
- Dacă factorii de patogenitate înving factorii de apărare, atunci germenii proliferază, determinînd apariția PROCESULUI INFECȚIOS ACUT. Germenii proliferază din aproape în aproape prin ganglionii regionali.
- După apariția factorilor umorali și celulari nespecifici, apar factorii umorali și celulari SPECIFICI, care vor determina o fagocitoză masivă, consecutiv agentul patogen fiind, de obicei, învins.
- În cazul în care nici acum mecanismele de apărare nu au învins, germenii pătrund în circulația generală. Astfel se produce generalizarea procesului infecțios.
- În continuare apare bacteriemia, care constă în apariția germenilor în circulație pe o perioadă scurtă de timp.
- Ulterior germenii se localizează în anumite organe și se multiplică. Pentru o scurtă perioadă de timp prezența germenilor în aceste organe nu determină manifestări clinice. Apoi încep perturbările funcției organului respectiv, determinînd o manifestare clinică, BOALA propriu-zisă.
- Ca urmare a apariției factorilor de apărare specifici, cantitatea de anticorpi crește, determinînd, de obicei, vindecarea.
- Dacă agentul patogen nu este învins nici în această etapă, se produce o localizare a germenilor în multe organe; apar microfocare diseminate din care periodic sînt eliberați în circulație germenii. Aceasta este SEPTICEMIA, forma generalizată a infecției.

- (a) Uneori însă germenii rămîn activi și doar într-un fel, determinînd un proces CRONIC, care constă dintr-un echilibru între agentul patogen și mecanismele de apărare ale organismului. În acest caz simptomele sînt șterse.
- (b) Cronicizarea este caracteristică mai ales germenilor cu dezvoltare intracelulară, cum sînt *Brucella*, *Mycobacterium*, *Treponema*.
- (c) Germenii cu dezvoltare intracelulară sînt mai greu accesibili mecanismelor de apărare, însă se pot înmulți mai greu.

## II. MEDIATORII CHIMICI AI INFLAMAȚIEI

Sînt substanțe chimice sintetizate și emise în timpul inflamației.

- A. Aminele vasoactive sînt responsabile pentru modificările hemodinamice și vasculare.
- Histamina. Se află în mastocite, bazofile și plachete. Produce inițial vasoconstricție, apoi vasodilatație; crește permeabilitatea vasculară.
  - Serotonina. Se află în SNC, tractul intestinal, plachete. Aceleași efecte.
- B. Factori plasmatici ai inflamației
- Sistemul kininelor. Prin activare conduce la formarea bradikininei.
    - Formarea bradikininei. Cînd plasma vine în contact cu colagenul, endotoxinele bacteriene sau cu proteinele membranei bazale, este activat factorul XII (factorul Hageman), apoi se formează kalikreina, ce convertește kininogenul în bradikinină.
    - Acțiuni. Cresc permeabilitatea vasculară, produc vasoconstricție, contracția musculaturii netede și durere.
  - Sistemul complement (vezi Capitolul 8, secțiunea II B 2).
- C. Metabolizii acidului arahidonic (vezi Capitolul 9, secțiunea VII B 4 b și e).
- Calea ciclooxigenazei duce la formarea de:
    - prostaglandine
    - prostaciclina
    - tromboxani
 Aceste substanțe, în funcție de tipul lor, determină vasoconstricție, vasodilatație, agregare plachetară.
  - Calea lipooxigenazei duce la formarea leucotrienelor. Aceste substanțe sînt puternic chemotactice, cresc permeabilitatea capilară, produc vasoconstricție și bronhokonstricție.

D. Substanțele leucocitare (de ex. proteaze, enzime hidrolitice, proteine cationice) au rol de activatori ai inflamației.

E. SRS-A (vezi Capitolul 9, secțiunea VII B 4 b).

F. Limfokinele (vezi Capitolul 9, secțiunea III F).

### III. PROCESUL INFECȚIOS

Reprezintă totalitatea modificărilor umorale, tisulare, metabolice care apar în macroorganism datorită agresiunii microorganismelor.

#### A. Caracterile procesului infecțios

1. Are o dezvoltare *acută* sau *cronică*.

2. Prezența unui proces infecțios nu determină neapărat apariția bolii, însă existența bolii implică în mod necesar coexistența unui proces infecțios inițial.

3. Procesele infecțioase, în funcție de manifestare, sînt *inaparente* sau *clinice*.

a. Procesele infecțioase *inaparente* se diagnostichează doar pe calea diagnosticului de laborator.

b. Infecția *aparentă* (boala) are mai multe forme:

(1) Infecția localizată (la poarta de intrare). Unele infecții rămîn aici. Are o dezvoltare acută sau cronică.

(2) Infecția de focar. Infecția se localizează la poarta de intrare sau la distanță. Germenii se multiplică lent, determinînd o evoluție cronică.

(3) Boala propriu-zisă *generalizată*. Poate avea o evoluție *ciclică* sau *neregulată* (septicemia).

#### B. Tipuri de boli

1. Bolile cu evoluție ciclică prezintă 5 etape:

a. Incubația

b. Etapa de debut (care poate fi brusc sau lent)

c. Perioada de stare (în care simptomele sînt maxime)

d. Convalescența

e. Vindecarea

2. Bolile cu evoluție neregulată (septicemiile) se caracterizează prin focare multiple și prin revărsări periodice de germeni în circulație (însoțite de un puseu febril).

3. Status-ul de purtător constituie o situație clinică specială în care macroorganismul poate elimina germeni în mediul extern, sau nu elimină (*purtător criptic*). Purtătorii pot fi sănătoși sau bolnavi.

### IV. NOȚIUNI DE EPIDEMIOLOGIE

Procesul infecțios are nevoie de 3 factori principali și, eventual, de factori favorizanți, pentru a se putea instala.

#### A. Sursa de infecție

Este reprezentată de macroorganismul care elimină agenții patogeni în mediul extern prin produse patologice (urină, fecale, salivă etc.).

#### B. Calea de transmitere

Reprezintă calea prin care agentul patogen ajunge de la sursă la organismul receptiv. Transmiterea poate fi *indirectă* sau *directă*.

1. Transmiterea *indirectă* implică existența unei căi de transmitere (aer, apă, alimente, obiecte, vectori).

a. Calea de transmitere este *contaminată*, nu infectată. Contaminarea presupune prezența agentului patogen, dar fără existența unui proces infecțios.

b. Calea indirectă este specifică germenilor rezistenți în mediul exterior.

2. Transmiterea *directă* nu implică existența unei căi de transmitere, sau, mai exact, calea de transmitere este scurt-circuitată.

a. Transmiterea directă este specifică germenilor sensibili în mediul extern.

b. Germenii se transmit prin contact foarte strîns între sursă și receptor.

Acest contact se poate realiza prin intermediul:

(1) picăturilor Pflugge

(2) contactului sexual

(3) singelui

*Notă:* Calea de transmitere a hepatitei B este sangvină, deși virusul HBV este rezistent în mediul extern.

#### C. Organismul receptiv

În mod normal, organismul se poate apăra eficient în fața infecțiilor, chiar în situația existenței sursei de infecție și a căii de transmitere, dacă sistemul său imunitar este integru.

Deci, apariția infecției presupune depășirea barierelor de apărare.

#### D. Factorii favorizanți

Factorii favorizanți sînt:

1. Factori naturali (climatici, geografici, cataclisme ce duc la degradarea condițiilor de igienă).

2. Factori economico-sociali (subalimentație, lipsa educației sanitare).

## V. PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

Profilaxia reprezintă totalitatea mijloacelor de prevenire a bolilor.

- A. Profilaxia nespecifică este utilă pentru toate bolile. Reprezintă măsurile care se iau în scopul stopării factorilor principali de infecție și a celor favorizanți (de ex. dezinsecția, dezinsecția, deratizarea, măsurile de igienă, curățenia).
- B. Profilaxia specifică este concepută pentru a fi utilă în cazul unui anumit tip de infecție (de ex. vaccinurile).

## Staphylococcus

I. STAFILOCOCI fac parte din familia Micrococcaceae, genul *Staphylococcus*. Acest gen cuprinde 3 specii cu importanță medicală: *Staphylococcus aureus*, cauză a celor mai multe dintre infecțiile stafilococice ale omului, *Staphylococcus epidermidis*, considerat floră indigenă, dar care poate produce ocazional infecții, și *Staphylococcus saprophyticus*, ce poate produce cistite.

## II. Morfologie

A. Definiție. Este un germen coc, sferic, Gram-pozitiv, dispus în grămezi, în general neîncapsulat (există totuși tulpini de *S. aureus* încapsulate), nesporulant, imobil, aerob (însă poate rezista parțial și în condiții de anaerobioză), saprofit sau patogen.

## B. Caractere morfologice

1. Dimensiuni. Între 0,8 și 1,2  $\mu\text{m}$ .
2. Peretele bacterian conține multă mureină și acid teichoic.
3. Capsula apare în cazul anumitor tulpini de *S. aureus*, însă este probabil că in vivo apare mult mai frecvent decât in vitro.

## C. Caractere de cultură

1. Crește pe culturi simple.
2. Suportă mediile hiperclorurate (până la 7,5 g% NaCl).
3. Pe mediile de cultură solide formează colonii de tip S.
4. Elaborează pigmenți endogeni (ce colorează doar cultura, nu și mediul).
  - a. *Staphylococcus aureus* elaborează un pigment auriu.
  - b. *Staphylococcus epidermidis* elaborează un pigment alb.
  - c. *Staphylococcus saprophyticus* elaborează un pigment galben.

## III. Caractere biochimice și de rezistență

## A. Caractere biochimice

1. Elaborează pigmenți (auriu, alb și galben).
2. Elaborează hemolizine alfa și beta (cercetări recente au mai identificat hemolizine de tip gama și delta).
3. Sînt rezistenți la concentrații crescute de NaCl.



## 4. Au un echipament enzimatic bogat.

- Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* pot crește în condiții de anaerobioză, deoarece au enzime capabile să fermenteze pentoze, hexoze, dizaharide și polialcooli.
- Staphylococcus saprophyticus* are o slabă rezistență în condiții de anaerobioză.

## B. Rezistența

- Rezista la uscăciune și întuneric.
- Sînt sensibili la dezinfectante și antiseptice în concentrații uzuale.
- Cîștigă ușor rezistența la antibiotice.
- Expuși la temperatura de 55-60° C, timp de 15 min sînt distruși (deci pasteurizarea este eficientă).
- Sensibilitatea la bacteriofagi determină existența a 21 de tipuri fagice sau lizotipuri.

## IV. Structura antigenică

Stafilococul are antigene somatice și solubile.

## A. Antigenele somatice intră în structura celulei.

- Nucleoproteina P este întîlnită la toți stafilococii patogeni sau nepatogeni.
- Stafilococul auriu conține proteina A întîlnită numai la stafilococii patogeni.  
Notă: Fragmentul Fc al imunoglobulinelor are receptori pentru proteina A.
- Are antigene polizaharidice specifice de tip, pe baza cărora există 13 serotipuri.

## B. Antigenele solubile sînt de trei tipuri:

- Hemolizine alfa, beta, gama și delta.
- Enzime solubile (coagulaza, leucocidina, hialuronidaza, collagenaza, fibrinolizina, lipaze, proteaze, RN- și DN-aze).
- Exotoxine (enterotoxine) A și B, care sînt elaborate cînd stafilococii sînt lizogeni, adică purtători de bacteriofag.

## V. Caractere de patogenitate

## A. Multiplicarea și invazivitatea sînt determinate de:

- Coagulaza legată și coagulaza liberă.
- Leucocidina, care are capacitatea de a liza leucocitele.
- Proteina A, care conferă rezistență la fagocitoză.

Notă: Toate infecțiile stafilococice se caracterizează prin prezența de puroi. Puroiul conține fagocite, resturi celulare provenite din liză, piocite (leucocite distruse prin leucocidine), precum și germeni.

## B. Toxinogeneza (cînd sînt lizogeni).

- Exotoxina A, determină toxinfecții alimentare (fiind secretată în alimente de către stafilococi) și enterocolite grave.
- Exotoxina B, determină enterite și enterocolite banale.

## VI. Boli stafilococice

## A. Boli invazive caracterizate prin formare de abcese

- Infecții cutanate. 99% din totalul infecțiilor cutanate au etiologie stafilococică. Aceste infecții cutanate se caracterizează prin colecții de puroi (coșuri, furuncule, abcese, acnee juvenilă).
- Pneumonia stafilococică ce rezultă prin inhalarea bacteriilor. Apare în general la persoanele debilitate, secundar unei infecții virale.
- Endocardita acută este cauzată de *S. aureus*, iar endocardita subacută este produsă de *S. epidermidis*.

## B. Boli prin toxinogeneza

- Boli date de exotoxina A. Apar la aproape toate nivelele din organism: meningite, abcese cerebrale, sinuzite, otite, conjunctivite, rinite, bronșite, bronho-pneumonii, pneumonii, pleurezii, emfizem pulmonar, abcese hepatice, angine stafilococice, infecții abdominale, peritonite, infecții urinare, infecții genitale, osteomielite etc.

Notă: În toxinfecția alimentară cu enterotoxina A stafilococul este eliminat rapid împreună cu materiile fecale (există o diaree puternică) și nu are timp să producă infecție. Prin această diaree masivă se produce un puternic dezechilibru hidro-electrolitic în organism, de aceea tratamentul trebuie să înceapă cu reechilibrarea rapidă a acestuia prin administrare de lichide.

- Boli date de exotoxina B. Sînt enterocolite și enterite.

VII. Răspunsul imun al organismului în infecțiile stafilococice este slab, datorită coagulazei care îl apără față de fagocitoză. Stafilococul coagulează mare parte din fagocitele care încearcă să îl fagociteze.

## VIII. Diagnosticul de laborator

Se folosește doar diagnosticul bacteriologic, deoarece răspunsul imun al organismului este slab (diagnosticul imunologic ar fi neconcluzant).

- Se identifica direct pe lamă sau pe medii de cultură
- Insămînjarea se face în mediul geloză-sînge (germenii patogeni sînt hemolitici)
- Se pune în evidență coagulaza pentru a vedea dacă germeul este saprofit sau patogen (cei saprofiți sînt coagulazo-negativi)

- D. Cultura stafilococică se mai folosește pentru a determina sensibilitatea la antibiotice (antibiograma).
- E. În cazul infecțiilor nosocomiale este necesară precizarea cu exactitate a sursei de stafilococ patogen și, în această situație, se practică lizotipia (pe baza sensibilității la bacteriofag).

### IX. Tratament

Tratamentul urmărește 2 elemente: distrugerea specifică a agentului etiologic infecțios (antibioterapia) și stimularea apărării macroorganismului în fața infecției (vaccinoterapia).

#### A. Antibioterapie

Deoarece stafilococii își pot câștiga cu ușurință rezistența, administrarea antibioticelor și chimioterapicelor se face pe baza antibiogrammei.

#### B. Vaccinoterapie

Are ca scop stimularea răspunsului imun. Vaccinoterapia are 2 variante:

1. autovaccin, cu germeni izolați din propriul focar și atenuați
2. stocvaccin, cu germeni din stoc omorâți prin căldură, administrați pe baza identificării serotipului agentului infecțios.

**Notă:** Acești germeni nu mai au posibilitatea de a elabora coagulaza, astfel încât răspunsul imun crește (crește cantitatea de anticorpi protectori).

### X. Epidemiologie

- A. Sursa este reprezentată de om, animale (care pot fi bolnavi sau purtători sănătoși de stafilococi).
- B. Calea de transmitere poate fi orice cale din mediul extern (deoarece este foarte rezistent în mediul extern): De aceea transmiterea se realizează mai ales indirect.
- C. Receptivitatea este prezentă la orice vîrstă.
- D. Profilaxia se realizează prin mijloace nespecifice.
1. Profilaxia asupra sursei: Se utilizează doar în mediul spitalicesc, unde incidența și severitatea infecțiilor este crescută.  
**Notă:** 70% din populația din afara spitalelor este purtătoare de stafilococ. 90% din populația din spital este purtătoare de stafilococ.
  2. Profilaxia asupra căii de transmitere se realizează prin dezinfecție.

I. **STREPTOCOCII** fac parte din familia Streptococcaceae, genul *Streptococcus*. Unele specii sînt patogene, altele fac parte din flora indigenă a orofaringelui, tractului gastrointestinal, pielii.

Cele mai importante specii de streptococi pentru patologia umană sînt următoarele: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, streptococii viridans și *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul).

II. **STREPTOCOCCUS PYOGENES**. Aspectele descrise în această secțiune sînt valabile nu numai pentru specia *pyogenes*, ci pentru toate speciile din genul *Streptococcus*.

#### A. Morfologie

1. Definiție. Streptococii sînt coci, dispuși în lanțuri, Gram-pozitivi; sînt saprofiti, patogeni sau saprofiti condiționat patogeni.
2. Habitat. Sînt ubiquitari, adică sînt întîlniți peste tot pe tegumente și mucoase.
3. Caractere morfologice
  - a. Dimensiunile celulei sînt cuprinse între 0,5 și 1  $\mu$ m.
  - b. Au în peretele bacterian o concentrație mare de mureină (80%).
  - c. Sînt imobili, sînt nesporulați.
  - d. Uneori pot prezenta o capsulă, ce exprimă o mare virulență.

#### B. Caractere de cultură

Streptococii cultivă pe medii de bulion glucozat (mediu lichid), sau geloză-sînge (mediu solid), deci streptococul este mai pretențios decît stafilococul.

1. Streptococii patogeni în bulion glucozat cresc în formă de flocoane care se depun pe pereți sub formă de fulgi și lasă un sediment pe fundul eprubetei. Streptococii foarte patogeni (cei cu capsulă) dau o turbiditate omogenă mediului.
2. Streptococii patogeni pe geloză-sînge dau colonii de tip S. Streptococii cu capsulă dau colonii de tip M.

#### C. Caractere de hemoliză

Coloniile sînt mult mai mici decît la stafilococ (avînd diametru de 0,5-2 mm), sînt incolore și dau hemoliză. În funcție de elaborarea de hemolizine streptococii se împart în 4 categorii:

1. Streptococi  $\alpha$  hemolitici (elaborează hemolizina  $\alpha$ )  
Aceștia metabolizează incomplet hemoglobina și dau o culoare verde în jurul coloniilor. Din această categorie fac parte streptococii viridans. Streptococii  $\alpha$  hemolitici sînt saprofiti, condiționat patogeni.
2. Streptococi  $\alpha'$  hemolitici (elaborează hemolizina  $\alpha'$ )  
Aceștia metabolizează complet hemoglobina, dar este o hemoliză în care mai există hematii nehemolizate. Marginile coloniei sînt neclare. În această categorie intră serotipurile B și D streptococice, care sînt saprofite condiționat patogene.
3. Streptococi  $\beta$  hemolitici (elaborează hemolizina  $\beta$ )  
Dau hemoliză beta, care este completă și foarte întinsă, coloniile avînd margini clare. Din această categorie face parte grupul serologic A (care este totdeauna patogen) dar și cei din grupul serologic B, C și G.
4. Streptococi  $\gamma$   
Sînt nehemolitici, nu elaborează hemolizine. Din această categorie face parte grupul serologic D.

#### D. Caractere biochimice

1. Elaborează hemolizine ( $\alpha$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta$ ) sau NU elaborează.
2. Elaborează enzime care permit degradarea zaharurilor.
3. Sînt aerobi dar pot fi și microaerofili sau chiar facultativ anaerobi, cum sînt cei din grupul D, care sînt enterococi.

#### E. Rezistența

1. Au rezistență relativ scăzută.
2. Sînt distruși de raze solare, U.V., dezinfectante și antiseptice la concentrații uzuale, precum și prin încălzire la 55°C timp de 20 min.
3. Streptococul din grupul A este totdeauna sensibil la penicilina G care se administrează parenteral dar și intravenos.
4. Streptococul din grupul D își cîștigă foarte rapid rezistența, rezistînd la concentrații mari de NaCl (6,5 g%), la acțiunea bilei și a sărurilor biliare (ca și cei viridans), precum și la acțiunea multor antibiotice.

#### F. Structura antigenică

Streptococii conțin antigene somatice și solubile.

##### 1. Antigene somatice

- a. **Antigenul capsular** (se poate izola de la germeni foarte patogeni dacă produsul recoltat este proaspăt). Conține acid hialuronic, dar care este distrus în scurt timp tot de o enzima proprie, numită hialuronidaza.

- b. **Antigenul M** (se găsește la suprafața peretelui bacterian). Pe baza acestui antigen streptococii sînt împărțiți în 65 de tipuri. De aceea în organism se produc anticorpi anti-M, dar specific pentru fiecare tip, deci pot exista 65 tipuri de anticorpi anti-M.
- c. **Carbohidratul C** (se găsește în profunzimea peretelui). Pe baza acestui antigen streptococii sînt împărțiți în 19 grupuri (notate A, B, C...etc.). Aceasta este **CLASIFICAREA LANCEFIELD**. Din această clasificare lipsesc streptococii viridans care nu au substanța C.  
Notă: Substanța C nu este un factor de patogenitate, de aceea anticorpii anti-C nu conferă protecție.

#### 2. Antigene solubile

- a. **Exotoxina**, care se mai numește eritrotoxina deoarece are afinitate pentru piele. Determină exantem (la nivelul pielii) sau enanterem (la nivelul mucoaselor). Exotoxina apare doar cînd streptococii sînt lizogeni, deci purtători de bacteriofag. Exotoxina determină **SCARLATINA**. Exotoxina este aceeași pentru toți streptococii, de aceea anticorpii anti-exotoxină conferă protecție indiferent de streptococul care a produs exotoxina.
- b. **Hialuronidaza**
- c. **Fibrinolizine** (sau streptolizina O și S)
- d. **Proteinaze**
- e. **DN- și RN-aze**
- f. **Carboxidaze**.

#### G. Caractere de patogenitate

##### 1. Multiplicare și invazivitate

- a. Caracterul de patogenitate prin multiplicare este dat de proteina M, determinînd afecțiuni la poarta de intrare.
- b. Invazivitatea este determinată de enzimele litice, care determină apariția unor focare secundare propagate din aproape în aproape.
- c. Aceste caractere de patogenitate determină infecții acute, dintre care unele se pot croniciza (dau infecții de focar la poarta de intrare sau la distanță). Sînt însoțite de puroi.
- d. Infecții datorate multiplicării și invazivității
  - infecții cutanate (erizipelul, abcese, colecții purulente)
  - angine
  - infecții respiratorii (rinite, sinuzite, pleurezii)
  - meningite
  - abcese în diferite organe
  - **ENDOCARDITA LENTĂ MALIGNĂ**

Notă: 99% din aceste infecții sînt date de streptococul A.  
Streptococul B dă cele mai grave afecțiuni ale nou-născuților.

Pesie 90% din angine cu etiologie streptococică (se mai numesc angine entematoase, deoarece zona de infecție este foarte roșie, spre deosebire de anginele cu etiologie stafilococică).

## 2. Toxinogeneza

Doar streptococii de grup A au această proprietate, deoarece doar aceștia posedă receptori pentru bacteriofagi, devenind astfel lizogeni și elaborând exotoxina. Determină SCARLATINA.

## H. Boli prin hipersensibilizare

1. Apare mai întâi un mecanism de hipersensibilizare umoral, de tip II sau III. Apoi apare hipersensibilizarea celulară, de tip IV. Ulterior intervin mecanismele autoimune, prin degradarea țesuturilor în focarul respectiv. Aceste boli sînt date de streptococul A.
2. Streptococul determină boli prin hipersensibilizare deoarece în copilărie majoritatea infecțiilor sînt streptococice. La un moment dat una dintre infecții devine contactul sensibilizant, iar următoarea va fi contactul declanșant.
3. Boli autoimune post-streptococice:
  - a. Reumatism articular acut
  - b. Cardita reumatică
  - c. Eritem nodos
  - d. Glomerulonefrita
4. Anticorpii anti-M au o viață scurtă de doar 3-6 luni. Infecțiile streptococice sînt numeroase deoarece Ac au viața scurtă și oricum nu conferă protecție decît față de grupul specific cu Ag-M. Apariția Ac anti-streptolizina O (ASLO) la valori foarte mari denotă hipersensibilizarea.

## I. Răspunsul imun

1. În infecțiile streptococice apare un răspuns imun puternic, alți antimicrobian, cit și antitoxic (atunci cînd streptococul elaborează toxine).
  - a. Răspunsul imun antimicrobian apare față de tipul streptococic, dat de AgM, deci constă în elaborarea de Ac anti-M.
  - b. Răspunsul imun față de toxina Dick (exotoxina) determină apariția de Ac față de orice grup toxinogen. Acești anticorpi sînt sintetizați toată viața.
2. În general, un om care a făcut o dată scarlatină nu o va mai face a doua oară datorită Ac anti-toxină. Astăzi însă, datorită intervenției prompte cu penicilină V, streptococii sînt distruși rapid, nu mai au timp să elaboreze o cantitate de toxină suficientă pentru a induce sinteza de Ac anti-toxină. Astfel pot exista oameni care au în antecedente mai multe episoade de scarlatină. În general, scarlatină este precedată de o angină streptococică.

## J. Diagnosticul de laborator

În practica medicală, în scopul identificării etiologiei streptococice, sînt folosite diagnosticul bacteriologic și cel imunologic.

1. Diagnosticul bacteriologic evidențiază streptococii în produsele patologice și determină grupul serologic.
  - a. Prin testul la bacitracină se evidențiază grupul A (singurul sensibil la acest antibiotic). Reacția este pozitivă dacă apare o zonă de inhibiție a creșterii în jurul capsulei de bacitracină; dacă colonia este de alt grup atunci cultura se dezvoltă normal.
    - (1) Pentru grupul A nu se mai face antibiograma, ci se administrează penicilină G sau V, întrucît este încă sensibil la acest antibiotic.
    - (2) Pentru alte grupuri se efectuează antibiograma.
  - b. Reacția de coagulare evidențiază grupurile A, B, C, G. Este o reacție de aglutinare pe lamă prin care anticorpi cunoscuți, cuplați cu proteina A provenind de la stafilococi omorîți, reacționează cu agentul necunoscut. În acest fel complexe Ac-Ag sînt transformate în corpusculi și pot fi vizualizate. Notă: Pentru această reacție se folosește trusa STREPTIC.
  - c. Reacția de precipitare în inel se folosește pentru evidențierea grupelor serologice.
2. Diagnosticul imunologic constă în reacția ASLO. Reacția ASLO poate stabili diagnosticul, prognosticul, eficiența tratamentului.
  - a. Un titru de peste 200 unități ASLO/ml denotă infecția streptococică.
  - b. Dacă după 3 săptămîni de tratament titrul Ac nu scade la normal, tratamentul se repetă. Dacă după 3 determinări ASLO titrul nu scade la normal s-a instalat reacția de hipersensibilizare; în acest caz pacientul este ținut pe antibiotice și lunar i se determină reacția ASLO.
  - c. Un titru ASLO care scade, denotă vindecare. Notă: Anticorpii anti-M nu se determină în mod uzual, deoarece aceștia nu indică decît că 3-6 luni pacientul este ferit de o infecție streptococică cu același tip.

## K. Tratament

1. Pentru streptococul A se recomandă penicilină 7 zile, apoi moldamin parenteral.
2. Dacă pacientul este alergic la penicilină se poate folosi eritromicina sau oxacilina.
3. Pentru streptococii din alte grupe este necesară antibiograma.

## L. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de om sau animal (bolnav sau purtător sănătos).
2. Căile de transmitere sînt numeroase, frecvent respiratorie sau alimentară.

3. Receptivitatea este maximă în primii 18 ani de viață.

4. Profilaxia este nespecifică, implică depistarea sursei și tratarea ei, dezinfectia căilor de transmitere, tratamentul potențialelor surse (cei cu hipersensibilizare).

### III. STREPTOCOCII VIRIDANS

- A. Constituie un grup aparte de streptococi, care dau hemoliză de tip  $\alpha$ .
- B. Se găsesc în cavitatea bucală.
- C. Sînt germeni saprofizi condiționat patogeni.
- D. Determină endocardita lentă malignă.
- E. Nu conțin carbohidratul C, deci nu sînt incluși în clasificarea Lancefield.

### IV. STREPTOCOCII DE GRUP D

- A. Se mai numesc enterococi; cea mai cunoscută specie a acestui grup este *Streptococcus faecalis*.
- B. Pot produce hemoliză de tip  $\alpha$  sau  $\beta$  pe mediu de geloză-sînge.
- C. Determină mai ales infecții urinare și genitale (infecții profunde).

### V. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (pneumococul)

#### A. Morfologie

1. Definiție. Sînt coci lancioși, dispuși în diplo.
2. Habitat. Se găsesc numai la oamenii bolnavi sau purători sănătoși. Nu se găsesc în natură. La om se găsesc în căile respiratorii superioare.
3. Caractere morfologice
  - a. Diametrul scurt este de 1  $\mu$ m, iar cel lung de 1,5  $\mu$ m.
  - b. Pneumococii virulenți posedă o capsulă comună pentru ambii pneumococi, dispuși cu capetele rotunjite față în față.
  - c. Sînt imobili, nesporulați, Gram-pozitivi.
  - d. Majoritatea sînt saprofizi, însă există și tulpini patogene.

#### B. Caractere de cultură

1. Cresc numai pe medii îmbogățite (geloză-sînge).
2. Cei încapsulați dau culturi de tip S.
3. Sînt hemolitici; coloniile pneumococilor sînt mici, transparente, înconjurate de o zonă de hemoliză  $\alpha$ , ca la streptococul viridans.

#### C. Caractere biochimice

1. Sînt sensibili la bita.
2. Sînt sensibili la optochin.
3. Fermentează inulina.

#### D. Rezistență

1. Sînt sensibili în mediul extern, de aceea se transmit prin picături Pflügge.
2. Sînt distruși de razele solare, de dezinfectante la concentrații uzuale.
3. Majoritatea tulpinilor sînt sensibile la penicilină.

#### E. Structura antigenică

Prezintă antigene somatice și solubile. Cel mai important antigen este Ag SSS ("Substanța Solubilă Specifică") din constituția capsulei, avînd o structură polizaharidică. Ag SSS împarte pneumococii în 82 de serotipuri.

#### F. Caractere de patogenitate

1. Este patogen prin multiplicare și invazivitate, caractere date de prezența capsulei.
2. Nu are capacitate de toxinogeneză.
3. Elaborează o hialuronidază ce-i permite o invazivitate restrînsă în căile respiratorii inferioare.
4. Determină pneumonia francă lobară (localizată doar la nivelul unui lob).

#### G. Răspunsul imun

Apare, dar este de scurtă durată, de aceea conferă protecție doar pentru o perioadă scurtă. În scop diagnostic răspunsul imun nu este util.

#### H. Diagnosticul de laborator

1. Se practică diagnosticul bacteriologic. Produsul patologic este sputa. Notă: Doar primele 14 grupuri serologice sînt patogene.
2. Testul de patogenitate se poate face "in vivo" pe șoricelul alb; pneumococul încapsulat determină septicemie masivă în 24 ore; se mai practică froțiul din amprentă de splină de șoarece.
3. Diagnosticul diferențial între streptococul viridans și pneumococ se face prin:
  - a. reacția cu bilă (pneumococii se lizează imediat dar streptococii viridans rezistă).
  - b. reacția cu inulină (pneumococul fermentează inulina, iar pH-ul soluției virează spre acid, dar streptococul viridans nu fermentează inulina).
  - c. reacția cu optochinul (pneumococul este sensibil la optochin, dar cel viridans NU).

#### I. Tratament. Se administrează penicilină.

#### J. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de omul bolnav sau purtător sănătos.
2. Calea de transmitere este prin picături Pflügge, fiind sensibil în mediul exterior.
3. Receptivitate. Pneumonia pneumococică apare mai ales la copii, dar și la adulții care intră în contact cu copiii bolnavi.
4. Profilaxia este nespecifică.

### I. CARACTERE GENERALE

Genul *Neisseria* face parte din familia Neisseriaceae. Acest gen cuprinde doar două specii patogene pentru om: *Neisseria meningitidis* și *Neisseria gonorrhoeae*.

Notă: Genul *Neisseria* cuprinde doar specii patogene (cele două mai sus-menționate, meningococul și gonococul) și specii saprofite. Până în prezent nu s-au descoperit și specii saprofite condiționat patogene.

- i. Sînt coci, de formă reniformă, dispuși în diplo, Gram-negativi.
- ii. Speciile saprofite sînt germeni rezistenți în mediul extern și puțin pretențioși în mediile de cultură.
- iii. Speciile patogene sînt foarte pretențioase (necesită medii de cultură speciale) și puțin rezistente în mediul extern.

### II. NEISSERIA MENINGITIDIS (meningococul)

#### A. Morfologie

1. Definiție. Sînt coci, reniformi, dispuși în diplo, Gram-negativi.
2. Habitat. Se găsesc numai la oameni (bolnavi sau sănătoși). Sînt localizați pe tegumente, dar mai ales în cavitatea nazală și bucală.
3. Caractere morfologice
  - a. Cîte doi germeni sînt înconjurați de o microcapsulă.
  - b. În peretele lor predomină Ag O, nu mureina, fiind Gram-negativi.
  - c. Sînt germeni imobili, nesporulați.

#### B. Caractere de cultură

1. Meningococii sînt foarte pretențioși; se folosește mediul Müller-Hinton, care este un mediu îmbogățit; dacă la acest mediu se adaugă și antibiotice la care meningococul este rezistent, devine un mediu selectiv.
  - a. Mediul folosit poate avea la bază bulionul (și atunci este un mediu lichid),
  - b. sau poate avea la bază geloza (atunci mediul este solid).
2. Meningococul formează colonii de tip S pe bulion, tulbură uniform bulionul.
3. Pe mediul solid formează colonii mici, nehemolitice, cu marginile neregulate.

Notă: Meningococul și gonococul sînt germeni *stenotermi* adică rezistă doar la variații mici ale temperaturii, temperatura optimă fiind de 37°C.

**C. Caractere biochimice**

Este un germen oxidazo-pozitiv (elaborează oxidaza). Această enzimă se pune în evidență astfel: se pune colonia pe o hirtie de filtru care conține un anumit indicator. Dacă germenii sînt oxidazo-pozitivi, atunci culoarea indicatorului va vira din roșu în negru.

**D. Caractere de rezistență**

În general sînt germeni puțin rezistenți.

1. Sînt distruși rapid de orice dezinfectant sau antiseptic.
2. Sensibilitatea la antibiotice. Majoritatea meningococilor sînt sensibili la penicilină (dacă pacientul are alergie la penicilină se folosesc peniciline sintetice).

**E. Structura antigenică**

Conține antigene somatice și solubile.

**1. Antigene somatice**

- a. Antigenul capsular, care împarte meningococii în 9 grupuri serologice (sau serogrupuri): A, B, C, X, Y, Z, 29e, L și W-135. Toate grupurile sînt patogene, dar cel mai patogen este grupul A.
- b. Antigenul O, care se află în peretele bacterian.

**2. Antigene solubile**

După moartea germenului, acesta eliberează, prin autoliză, endotoxina.

**F. Caractere de patogenitate**

Sînt germeni patogeni, dar cu virulență scăzută. 60-70% din infecțiile meningococice sînt inaparente. Cea mai frecventă infecție este cea cu localizare nazală; foarte rar infecția poate ajunge pe cale sangvină la meninge, unde va produce meningita (1 caz la 1000).

**Boli meningococice**

- rinită meningococică (cele mai frecvente)
- sîr zite
- faringite
- meningita epidemică meningococică

**Notă:** Aceasta din urmă apare rar, după intrarea germenului în circulație produce puroi și exsudat la nivelul meningelui, consecutiv se produc aderențe ale foilelor meningelui, astfel se blochează circulația L.C.R. și se produc leziuni ale sistemului nervos cu apariție de sechele.

**G. Răspunsul imun**

Este de tip umoral. În general este slab, nesemnificativ, deoarece infecția este localizată la poarta de intrare. Răspunsul imun mai puternic apare în meningite; acest răspuns imun conferă protecție specifică de grup.

**H. Diagnosticul de laborator**

Este bacteriologic, deoarece trebuie pus în condiții de urgență. Diagnosticul are două obiective:

- i. precizarea etiologiei meningitei
- ii. depistarea sursei de infecție

1. Produsele patologice sînt L.C.R. sau exsudatul nazal și faringian. Transportul produselor patologice trebuie făcut obligatoriu la 37° C (în termostat sau ținute la sub-braț).
2. Frotiul din L.C.R. este foarte semnificativ. Se fac două frotiuri din L.C.R., unul colorat albastru de metilen, altul colorat Gram.
  - a. În colorația Gram meningococii apar colorați roșii, fiind Gram-negativi.
  - b. Colorația cu albastru de metilen se folosește pentru a observa germenii intracelulari, colorați în albastru.

**I. Tratament**

1. Se administrează masiv penicilină, deoarece aceasta trebuie să treacă bariera hemato-encefalică (penicilina se poate administra în orice concentrație, oricît de mare, deoarece este singurul antibiotic netoxic pentru om). Dacă germenul este rezistent la penicilină se va face antibiograma.
2. Dacă este necesară o terapie de urgență, nu este timp pentru antibiogramă, deoarece aceasta se obține în 72 ore cel mai devreme, fiind necesare 24 ore pentru obținerea coloniilor și încă 48 ore pentru a realiza antibiograma propriu-zisă.

**J. Epidemiologie**

1. Sursa este omul bolnav sau purtător sănătos.
  2. Calea de transmitere este doar calea directă; germenul fiind foarte sensibil în mediul extern, prin secreții nazale sau picături Pflugge.
  3. Receptivitatea este maximă la copii și adolescenți.
  4. Ca factori favorizanți cităm sezonul rece.
  5. Profilaxia este nespecifică; constă în depistarea sursei, izolarea și tratarea sursei, creșterea rezistenței organismului.
- Notă:** Nu există profilaxie specifică în acest caz.

**K. Sindromul Waterhouse-Friderichsen**

Șocul endotoxic dat de meningococ provoacă moartea în 3 zile prin meningită ultrarapidă (sindromul Waterhouse-Friderichsen), care se manifestă printr-o vasodilatație generalizată și creșterea permeabilității pereților vasculari, ajungîndu-se chiar la o extravazare a hematiilor în țesuturi.

### III. NEISSERIA GONORRHOEAE (gonococul)

#### A. Morfologie

- Definiție. Sînt coci, reniformi, dispuși în diplo cu concavitățile față în față, încapsulați, Gram-negativi.
- Habitat. Doar omul, mucoasa uretrală și vaginală.
- Caractere morfologice
  - Diametrul lung de 1,5  $\mu$ m, iar diametrul scurt de 1  $\mu$ m.
  - Sînt dispuși cu diametrele mari față în față, fiind încapsulați cîte 2.
  - Sînt Gram-negativi, peretele lor conține 80% Ag O, 20% mureină.
  - Sînt germeni imobili și nesporulați.

#### B. Caractere de cultură

Crește greu, de aceea se folosesc medii îmbogățite, care prin adăugare de antibiotice la care gonococul este rezistent devin medii selectiv.

- În mediu lichid formează colonii S.
- Pe medii solide formează colonii mici, nehemolitice.

#### C. Caractere antigenice

Gonococul are Ag capsulare și Ag O din perete (care se pune în circulație ca endotoxină la moartea bacteriei).

#### D. Rezistență

- Este foarte puțin rezistent în mediul extern.
- Sensibilitate la antibiotice: 99% dintre gonococi sînt rezistenți la penicilină, de aceea este necesară antibiograma.

#### E. Caractere de patogenitate

- Se multiplică masiv la poarta de intrare. Invazivitatea este redusă, de aceea foarte rar sînt prinse și glandele anexe.
- Toxinogeneza prin endotoxină se produce în cazul infecțiilor cronice, toxina se fixează pe vasele locale producînd inflamații.
- Boli produse de gonococ
  - uretrite, la ambele sexe
  - prostatite, epididimite, la bărbați
  - cervicite, anexite, metrite, la femei
  - la nivelul endocardului provoacă endocardita meningococică

**Notă:** Toate cazurile de îmbolnăvire debutează cu o formă acută, cu simptome evidente (apare o secreție abundentă verzuie la nivel genital). La un tratament greșit boala poate trece în formă cronică, greu de depistat și de tratat.

#### F. Răspunsul imun

- Răspunsul imun umoral în general este slab, infecția fiind localizată. Este mai puternic în cazul infecțiilor cronice.
- În infecțiile cronice apare și răspunsul imun celular.

#### G. Diagnosticul de laborator

- Bacteriologic - este ușor de făcut și este semnificativ.
  - Se efectuează în forma acută a bolii.
  - Se fac două frotiuri, unul colorat Gram, altul cu albastru de metilen.
  - Apoi se face antibiograma.
- Imunologic - se face în cazul infecțiilor cronice; constă în R.F.C. (reacția de fixare a complementului).

#### H. Epidemiologie

- Sursa este reprezentată de omul bolnav.
- Calea de transmitere - 99,9% este calea sexuală, dar există și două excepții în care infecția gonococică nu este transmisă pe cale sexuală:
  - vulvo-vaginita fetitelor; se transmite datorită condițiilor de igienă precare, mai ales în creșe și grădinițe.
  - oftalmia nou-născutului; acesta ia gonococul de la mama bolnavă în timpul travaliului. În aceste situații se administrează copilului nitrat de argint pe pleoape.
- Receptivitatea este prezentă la toate vrstele.
- Profilaxia este nespecifică, constă în depistarea sursei și tratarea acesteia.



## I. Familia ENTEROBACTERIACEAE

## A. Introducere

1. Această familie cuprinde mai multe genuri. Gemenii din această familie sînt de două tipuri:
  - i. germeni saprofiji condiționat patogeni
  - ii. germeni întotdeauna patogeni
2. Familia cuprinde 5 triburi, împărțite astfel pe baza caracterelor biochimice:

Tribul 1. genul *ESCHERICHIA* ✓genul *SHIGELLA* ✓Tribul 2. genul *SALMONELLA* ✓genul *ARIZONA*genul *CITROBACTER*Tribul 3. genul *KLEBSIELLA* ✓genul *SERRATIA*genul *ENTEROBACTER* ✓Tribul 4. genul *PROTEUS* ✓genul *PROVIDENCIA*Tribul 5. genul *YERSINIA* ✓

Notă: Genurile *Shigella* și *Salmonella* sînt întotdeauna patogene. Celelalte genuri sînt saprofite condiționat patogene, cu excepția speciei *Yersinia pestis*, care este întotdeauna patogenă.

## B. Descriere generală a familiei

1. Definiție. Gemenii sînt bacili scurți, Gram-negativi.
2. Habitat. Se găsesc în intestin (al omului, al animalelor, al păsărilor).
3. Caractere morfologice
  - a. Sînt bacili scurți, avînd 2-3  $\mu\text{m}$  lungime și 0,4  $\mu\text{m}$  în diametru.
  - b. Bacilii au capetele rotunjite.
  - c. Majoritatea sînt mobili și au cili peritrihi (adică de jur împrejur), dar există și specii imobile și încapsulate.
  - d. Majoritatea nu sînt încapsulați.
  - e. Sînt nesporulați.

## 4. Caractere de cultură

- Cresc foarte bine pe mediile de cultură, deoarece au un bogat echipament enzimatic.
- În general se folosesc mediile diferențiale, selective sau de îmbogățire pentru a fi protejate de flora de asociație. Se folosește mediul AABTL deoarece caracterul de fermentare a lactozei este asociat cu cel de patogenitate astfel (asocierea este întimplătoare):
  - cei care nu fermentează lactoza sunt întotdeauna patogeni,
  - iar cei lactozo-pozitivi sunt saprofiti condiționat patogeni.
- Cresc sub formă de colonie S, deci mediile lichide le tulbură omogen, iar pe cele solide formează colonii rotunde, regulate.

## 5. Caractere biochimice

- Toți germenii acestei familii sunt oxidazo-negativi.
- Toți fermentează glucoza.
- Toți reduc nitrații la nitriți.
- Unii sunt lactozo(+), cei nepatogeni, alții sunt lactozo(-) și patogeni.

## 6. TESTE UZUALE folosite la determinarea familiei Enterobacteriaceae:

- Testul de fermentare a zaharurilor
- Testul de evidențiere a ureazei
- Testul de producere a indolului din triptofan  
Notă: Testele b și c pot fi efectuate împreună folosind miștilele M.I.C. (Mobilitate, Indol, Ureaza) care, în plus, evidențiază și caracterul de mobiliate.
- Testul de evidențiere a lizinei
- Testul de evidențiere a fenil-alanil-dezaminazei.
- Testul de creștere pe mediu cu citrat de Na ca unica sursă de carbon și carbon; unele bacterii cresc, altele nu, în funcție de echipamentul enzimatic.
- Reacția la roșu-metil; reacția este pozitivă dacă pH-ul scade sub 5,5 în urma fermentării glucozei.
- Reacția de formare a cetil-metil-carbinolului ca produs final de fermentație a glucozei (reacția Vogler-Proskauer).

## 7. Caractere de rezistență

- În general sunt rezistenți în mediul extern.
- Rezistă 5-6 luni în apele poluate cu materii fecale (genul *Shigella* rezistă doar 2-6 săptămâni).
- Sunt distruși de caldură, de antiseptice și de dezinfectante.
- Din ce în ce mai multe specii sunt rezistente la antibiotice; încă majoritatea germenilor din această familie încă mai sunt sensibili la TETRACICLINĂ, NEGRAM, COLIMICINĂ, CLORAMFENICOL.

## 8. Antigene

## a. Antigene somatice

- Ag O, de perete, este un complex glucido-lipido-poli-peptidic pe baza căruia genurile sunt împărțite în grupe.
- Ag H; flagelar, este de natură proteică; pe baza acestuia grupele serologice se împart în tipuri.  
Notă: La enterobacterii tipul corespunde cu specia.
- Ag K, capsular, apare doar la genul *Klebsiella* care este încapsulată și, deci, imobilă. Alte genuri pot prezenta o pseudocapsulă, dar fără pierderea mobilității, având și cili; în acest caz antigenul se numește Ag Vi (de virulență).

## b. Antigene solubile. Ca Ag solubil există endotoxina (fiind germenii Gram-negativi), eliberată după moartea bacililor.

## 9. Caractere de patogenitate

- Prin multiplicare, dată de Ag O, ce conferă protecția la fagocitoză.
- Prin caracterul de toxinogeneză; aceasta este posibilă doar după moartea bacteriei, când se eliberează endotoxina din perete (devine solubilă); endotoxina are acțiune asupra vaselor locale.
- Bacteriile din această familie nu au caracter de invazivitate. Totuși există anumite excepții:
  - Salmonella typhi*
  - Salmonella paratyphi* A, B, C
  - Salmonella typhi* murium
 Acestea prezintă și un caracter de invazivitate, având Ag Vi.  
Notă: Caracterul de patogenitate al acestor bacterii depinde în primul rând de rezistența organismului.

## 10. Patologie

- Majoritatea infecțiilor sunt digestive.
- Infecțiile extradigestive apar prin contaminare la nivelul căilor urinare, căilor biliare, căilor respiratorii etc. Foarte rar pot apărea infecții generalizate. Aceste infecții apar pe fond de rezistență scăzută a organismului.  
Notă: Febra tifoidă, dată de *Salmonella*, este o infecție generalizată.
- În cazul unei infecții, dacă se izolează o bacterie saprofită condiționat patogenă din habitatul ei natural, pentru a avea certitudinea că aceasta este agentul etiologic al infecției, trebuie să se identifice caracterul de patogenitate.
- Dacă un germen saprofit condiționat patogen este izolat din altă parte decât din habitatul său natural, atunci este clar că acesta este agentul etiologic al infecției, deci nu mai are rost să se identifice caracterul de patogenitate.

## 11. Răspunsul imun

Este slab, deoarece infecția este localizată la poarta de intrare. Răspunsul imun este foarte puternic doar în febra tifoidă, deoarece aceasta este o infecție generalizată.

## 12. Diagnosticul

- a. Se folosește cel bacteriologic, prin care:
- se identifică bacteria și se depistează sursa de infecție
  - se realizează antibiograma
  - se determină lizotipul (în cazul infecțiilor intraspitalicesti)

**Notă:** Germenii G(-), deși nu sînt lizogeni, pot fi sensibili la bacteriofag. Acesta induce toxigenoza la bacteriile G(+) prin modificarea distanței între gena de sinteză și cea reglatoare (repressoare). Bacteriofagul se poate insera și în genomul unei bacterii G(-), dar aici nu determină elaborare de exotoxină, deoarece în genomul bacteriilor G(-) nu există gena care să o codifice.

- b. Diagnostic imunologic se poate face doar în cazul febrei tifoide.

13. Profilaxia este nespecifică în cazul acestei familii; există însă un caz de profilaxie specifică (un vaccin) împotriva febrei tifoide, sînt însă vaccinate doar anumite persoane care lucrează în sectorul alimentar sau al apelor.

II. Genul *SHIGELLA*

În acest gen intră bacilii dizenterici. Aceștia dau dizenteria bacteriană.

- A. Habitat. Se află în colonul sigmoid, doar la om (bolnav sau purtător sănătos).  
B. Morfologie. Sînt imobili, nu au flageli, dar nici capsulă sau pseudocapsulă, de aceea cel mai important antigen este Ag O (de perete).

## C. Caractere de cultură

- Se însămîntează pe medii diferențiale și selective; acestea conțin săruri biliare și bilă, la care *Shigella* este rezistentă, dar genurile saprofite sînt sensibile.
- În mediile de cultură crește sub formă de colonii S. Ca mediu diferențial se folosește AABT, pe care *Shigella* este lactozo-negativă.

## D. Caractere biochimice

Este lactozo-negativă. Are tot setul de caractere biochimice caracteristice genului.

## E. Antigene

- Conține Ag somatic numai este Ag O (de perete), și Ag solubile, endotoxina.  
1. Există mai multe fracțiuni comune de Ag O, pe baza cărora genul este împărțit în grupe mari. Atunci tot pe baza Ag O (fracțiuni tipuri) grupele mari sînt împărțite în tipuri. Unele pot fi împărțite și în subtipuri.

2. Genul *SHIGELLA* are 4 grupuri serologice: A, B, C, D.  
a. Grupul A (*Shigella dysenteriae*) cuprinde 10 tipuri. Grupul A este cel mai patogen.

**Notă:** Tipul *Shigella Shigae* este cel mai patogen dintre toate tipurile; această bacterie elaborează exotoxina neurotropă, deși este Gram-negativă, constituind o excepție.

- b. Grupul B (*Shigella flexneri*) cuprinde 6 tipuri, din care primele 4 au și subtipuri.  
c. Grupul C (*Shigella boydii*) cuprinde 15 grupuri serologice.  
d. Grupul D (*Shigella sonnei*) cuprinde 2 faze:  
i. faza I (sau S)  
ii. faza II (sau R)

## F. Caractere de patogenitate

- Au doar caracter de multiplicare și de toxigenoza.
- Dau infecții doar la nivelul sigmoidului cu ulceratii superficiale.
- În dizenteria dată de *Shigella* apar trei simptome mari, ce constituie sindromul dizenteric, caracterizat prin:
  - scaune sanghinolente și mucoase
  - colici
  - tenesme (senzație de defecare fără scaune)
 În general boala evoluează cronic, dar pe fondul unei rezistențe slăbite se produc reactivări. La copii este cea mai gravă dizenterie.

## G. Răspunsul imun al organismului este slab.

## H. Diagnosticul de laborator

- Se efectuează diagnostic bacteriologic (este o coprocultură), care permite precizarea etiologiei bolii și depistarea sursei de infecție.
- Se efectuează antibiograma, iar, cînd este necesar, și lizotipia (în cazul infecțiilor intraspitalicsti).
- Recoltarea se face cu ajutorul sondei Nelaton, care ajunge chiar la locul leziunii. Conținutul sondei este descărcat în ser fiziologic (pentru diagnostic rapid pe frotiu) sau în mediul Carry-Blair (dacă diagnosticul întîrzie).

## I. Tratamentul se face pe baza antibiogramii.

## J. Epidemiologie

- Sursa este omul.
- Calea de transmitere este digestivă (prin alimente, apă, muște - cu rol de vector).
- Receptivitate la orice vîrstă.
- Profilaxia este nespecifică.

III. Genul **SALMONELLA**

Face parte din tribul 2 al familiei Enterobacteriaceaelor.

A. Definiție. Sînt bacili mobili, Gram-negativi.

B. Habitat. Se găsesc în intestinul omului, animalelor, păsărilor.

C. Caractere morfologice

1. Sînt germeni mobili, cu cili peritrihi (adică de jur împrejur).
2. Unele specii prezintă o pseudocapsulă, antigenul Vi. Speciile cu pseudocapsulă sînt *S. typhi*, *S. paratyphi* A, B, C și *S. typhi* murium.

D. Caractere de cultură

1. Se cultivă pe medii de îmbogățire, diferențiale, selective.
2. Crește sub formă de colonii S.
3. Este lactozo-negativă pe AABTL.

E. Rezistență

1. Rezistă 2-6 luni în apele poluate, fiind mai rezistentă decît *Shigella*.
2. Își poate câștiga rezistența la antibiotice.

F. Antigene

Prezintă toate cele trei tipuri de antigene.

1. Ag O, somatic. Pe baza acestui Ag genul este împărțit în grupuri serologice. Există 65 de fracțiuni de Ag O, deci vor exista 65 de grupuri serologice, numerotate 1, 2, 3... 65.

2. Ag H, flagelar. Pe baza acestui Ag grupurile serologice sînt împărțite în tipuri serologice, care, în cazul *Shigellelor*, corespund speciilor.

a. Ag H se prezintă în 2 faze:

- (1) faza specifică, ce are 90 de fracțiuni (a, b, c...z, z1, z2, z3...)
- (2) faza nespecifică, ce are doar 7 fracțiuni, dar în acest caz nu poate fi determinată specia.

b. Din fericire, *Salmonella typhi*, cea mai patogenă, își sintetizează întotdeauna flagelul din proteine specifice, de aceea poate fi identificată.

Notă: Kauffman și White au stabilit că *Salmonella* cu Ag O = 9 sau 12 și cu Ag H = d, este *S. typhi*, iar cu Ag H = g sau m, este *S. enteritidis*.

Aceasta are mare importanță practică, deoarece cu ajutorul serurilor imune specifice se poate face diagnosticul diferențial.

3. Ag solubil este endotoxina; această toxină are un rol patogen mult mai mare la *Salmonellele* cu caracter de invazivitate, deoarece astfel sînt puse în circulație, ducînd la generalizare (de ex. febra tifoidă).

G. Caractere de patogenitate

1. Toate *Salmonellele* au caracter de multiplicare și de endotoxinogeneză, iar cele ce prezintă și o pseudocapsulă (Ag.Vi) au și caracter de invazivitate.

2. Există *Salmonelle* patogene deosebit pentru om (*S. typhi*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B, *S. paratyphi* C) și *Salmonelle* comune pentru om și pentru animale.

H. Boli determinate de *Salmonella* (salmonelloze)

1. *S. typhi* determină febra tifoidă, iar *S. paratyphi* determină febrele paratifoide. Acestea sînt boli generalizate cu o evoluție ciclică, de aceea se poate face și diagnostic imunologic în aceste situații.

2. Celelalte salmonelle dau:

- a. toxinfecții alimentare de tip infecțios, în urma ingerării de alimente masiv contaminate.
- b. colite, enterocolite, în cazul ingerării unor alimente ce conțin o cantitate mai mică de germeni,
- c. infecții extradigestive: innare articulare, meningeale, respiratorii, sau chiar septicemii.

I. TOXINFECȚIA ALIMENTARĂ de tip INFECȚIOS

Cel mai frecvent este dată de *Salmonella typhi* murium sau *Salmonella enteritidis* (prin consumul de ouă de rață).

1. Boala apare prin ingerarea de alimente masiv contaminate cu salmonelle, apare astfel un proces infecțios de amploare foarte mare cu manifestare clinică după 48-72 de ore. Toxina eliberată de bacterii este endotoxina.

2. Simptome

- a. peristaltism exagerat, care se manifestă prin grețuri, vărsături și colici foarte mari,
- b. scaune apoase și cu electrolizi, de aceea apar perturbări ale metabolismului hidro-electrolitic.
- c. Ulterior simptomele cresc în intensitate.

3. Atitudinea medicului: se efectuează diagnostic bacteriologic și apoi A.B. (antibiograma). Tratamentul este fragmentat (fără doză de șoc). De asemenea, se încearcă reechilibrarea hidro-electrolitică a bolnavului.

J. TOXINFECȚIA ALIMENTARĂ de tip TOXIC

Este dată de exotoxină (de ex. de la stafilococ). Bacteriile se multiplică în alimentele ingerate, elaborează exotoxina care se fixează pe mucoasă.

1. După 1-3 ore de la ingerare apare debutul bolii (deci mult mai rapid decît în cazul celei de tip infecțios).
2. Simptomele sînt maxime încă de la început, fiind, însă, aceleași.

K. FEBRA TIFOIDĂ

Este dată de *Salmonella typhi*, prin ingerare de alimente contaminate.

1. *Salmonella* pătrunde pe cale digestivă, ajunge la plăcile Payer și se multiplică în profunzime.

2. TIFURAZIA

2. După 7 zile de la contaminare apare bacteriemia primară, determinată de multiplicarea germenilor din organele limfoide.
3. Boala debutează printr-un acces febril datorat pătrunderii germenilor în circulație.
4. Bacteriemia secundară apare la o săptămână de la apariția simptomelor, iar febra crește. Faza de stare durează 2-3 săptămâni, timp în care simptomele au intensitate maximă; febra atinge 39-40° C; starea generală este proastă.
5. Endotoxina acționează pe sistemul vascular, permeabilizând vasele, în acest fel producând edem, aceasta reprezentând starea tifică.
6. Prin hiperpermeabilizarea vasculară apar pete hemoragice în organism, se produce o leucopenie.
7. Ca simptome digestive apar:
  - a. ulcerajii spre lumenul intestinal, dar și spre profunzimea peretelui (date de cantitatea mare de germeni din intestin)
  - b. colici puternice
  - c. peristaltism accentuat
8. După a doua săptămână a bolii titrul anticorpilor crește mult determinând o fagocitoză masivă (numărul germenilor scade). După apariția Ac anti-O și a Ac anti-H, simptomele vor diminua, urmînd convalescența.
9. După vindecarea unii oameni rămîn purtători sănătoși de germeni; aceștia se vor multiplica lent și se vor elimina în cantități mici.

#### L. Răspunsul imun

În salmoneloză răspunsul imun este în general slab. Răspuns imun umoral puternic apare în cazul febrei tifoide și al febrei paratifoide. Pe baza acestui răspuns imun se poate pune diagnosticul și se poate aprecia protecția specifică (pe minim 5-10 ani).

#### M. Diagnosticul în salmoneloză

Este bacteriologic, se face și antibiograma. În cazul febrei tifoide se poate face și diagnostic serologic (imunologic).

##### 1. Diagnosticul bacteriologic folosește la:

- precizarea etiologiei bolii
  - identificare serologică (aglutinare pe lamă)
  - antibiogramă
  - depistarea sursei de infecție (prin lizotipie)
- a. Este singura boală pentru care se recoltează produse patologice diferite, dacă se cunoaște bine debutul:
- (1) În faza de stare acută se practică coprocultura.
  - (2) În convalescență se face coprocultura, biocultura sau urocultura.
  - (3) La foștii bolnavi se face coprocultura, însă după purgativ salin.
- b. Dg. bacteriologic se face obligatoriu în scop profilactic pentru depistarea surselor de infecție în industria alimentară, hotelieră etc.

2. Diagnosticul serologic folosește reacția de aglutinare în tuburi Widal, care evidentiază: Ac anti-O, Ac anti-H, Ac anti-Vi.
  - a. Anticorpilor anti-O apar primii (în prima săptămână) și dispar tot primii (în luna a treia de boală), deci pct fi evidențiați în timpul evoluției bolii. Un titru de 1/500-1/1000 înseamnă diagnostic pozitiv de febră tifoică.
  - b. Anticorpilor anti-H apar mai târziu, dar după a treia săptămână au un titru foarte crescut. Titrul pozitiv este de 1/1500-1/5000.
  - c. Anticorpilor anti-Vi: titrul lor crește foarte lent, deoarece Ag Vi este foarte slab imunogen. Titrul pozitiv este de 1/20-1/100.

N. Tratamentul constă în administrarea de antibiotice pe baza antibiogramei.

#### O. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de om pentru cele exclusiv umane, sau de om și animale pentru celelalte.
2. Calea de transmitere este digestivă.
3. Receptivitate există la toate vîrstele.
4. Profilaxia
  - a. Cea nespecifică constă în depistarea sursei și tratarea ei, precum și în creșterea rezistenței nespecifice a organismului.
  - b. Profilaxia specifică (vaccinare împotriva *S.typhi*) se face cu salmonelle omorîte prin căldură. Vaccinul se face intramuscular; oferă protecție pentru 5 ani.

#### IV. Genul *ESCHERICHIA*

*Escherichia* face parte dintre enterobacteriile saprofite condiționat patogene. Cea mai importantă specie a genului *Escherichia* este *Escherichia coli*. Este principalul saprofit din intestinul omului și al animalului. Patogenitatea este dobîndită pe un fond de rezistență scăzută a organismului parazitat.

##### A. Definiție

1. Sînt bacili, Gram-negativi.
2. Sînt mobili, cu habitat intestinal.
3. Sînt nesporulați, neîncapsulați (rar pot avea o pseudocapsulă).
4. Au relații de înțrăjutorare cu macroorganismul, intrînd în complexul de sinteză al vitaminei K.

##### B. Caractere de cultură

1. Cresc pe orice mediu de cultură.
2. Se pot folosi și mediile diferențiale; pe mediul AABTL formează colonii galbene deoarece fermentează lactoza.
3. Cei pseudoîncapsulați dau colonii S sau mucoase.

## C. Caractere biochimice

1. Fermentează lactoza
2. Se cercetează setul de teste biochimice; pe baza rezultatelor obținute germele studiat este inclus în genul și specia corespunzătoare.

## D. Rezistență

1. Sînt foarte rezistenți în mediul extern unde ajung prin poluare cu materii fecale.
2. Sînt rezistenți la antibiotice.
3. Sînt distruși de antiseptice, de căldură.

## E. Caractere antigenice

*Escherichia coli* conține antigene somatice, Ag O și Ag H, antigene solubile și antigene de suprafață.

1. Pe baza Ag O bacilii sînt împărțiți în grupuri serologice, iar pe baza Ag H, grupurile sînt împărțite în tipuri serologice.
2. Antigenele de suprafață pseudocapsulare determină existența a patru fracțiuni: A, B, L, Vi (aceste conferă virulență crescută).
  - a. Pe baza acestor antigene se face o împărțire în tipuri serologice.
  - b. Cele mai frecvente tipuri serologice sînt: O11:B4, O55:B5, O26:B6.  
Notă: Cel mai puternic este antigenul B care la nou-născut determină sindromul toxico-septic al nou-născutului.
  - c. Antigenul solubil este endotoxina care se eliberează după moartea bacteriei.

## \* F. Patogenitate

*Escherichia coli* este patogenă prin multiplicare și endotoxinogeneză.

1. Capacitatea de multiplicare este dată de Ag O care rezistă la fagocitoză, iar toxinogeneza determină un proces infecțios la poarta de intrare.
2. Infecții date de *Escherichia coli*:
  - a. enterite și enterocolite
  - b. sindromul toxico-septic al nou-născutului
  - c. afecțiuni urinare și genitale

Notă: *E.coli* determină 90% din totalul infecțiilor urinare.

  - d. infecții respiratorii
  - e. foarte rar produce meningite și septicemii

## G. Răspunsul imun

Este în general slab, nesemnificativ.

## H. Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și urmărește:

- i. precizarea etiologiei germele și antibiograma
- ii. caracterul de patogenitate al *E.coli* în infecțiile digestive

Infecțiile cu *E.coli* apar frecvent în mediul spitalească deoarece bolnavii au rezistență scăzută, există surse de infecție, există tulpini rezistente la antibiotice.

## I. Epidemiologie

1. Sursa de infecție este omul bolnav sau purtător sănătos.
2. Calea de transmitere este cea digestivă, dar și cea cutanată sau respiratorie.
3. Receptivitate există mai ales la pacienții debilitați imunologic.
4. Profilaxia este nespecifică.

V. Genul **KLEBSIELLA**

Sînt germeni saprofiți, condiționat patogeni. Fac parte din tribul trei al familiei Enterobacteriaceae.

## A. Definiție

1. Sînt bacili, Gram-negativi, imobili.
2. Au habitat intestinal.

## B. Caractere morfologice

1. Este singura enterobacterie cu capsulă.
2. Nu are flageli.
3. Germenii sînt dispuși în lanțuri scurte (2-3 bacili în lanț sînt înconjurați de o capsulă comună).

## C. Caractere de cultură

1. Cresc foarte ușor în mediile de cultură.
2. Fermentează lactoza.
3. Pe AABTL produc colonii cu aspect de picătură de miere (galbene, lucioase, care se scurg ușor).

## D. Caractere biochimice

1. Sînt lactozo-pozitive.
2. Pe baza caracterelor generale este inclusă în familia enterobacteriilor.
3. Pe baza testelor biochimice se evidențiază genul și specia.

E. Rezistență. *Klebsiella* rezistă bine în mediul extern.

## F. Caractere antigenice

1. Antigenele somatice sînt de două tipuri
  - a. Ag O, ce determină împărțirea germenilor în grupuri serologice.
  - b. Ag K, ce determină împărțirea grupurilor în tipuri serologice.
2. Antigenul solubil este reprezentat de endotoxină.

## G. Caractere de patogenitate

1. Multiplicarea este dată de rezistența germenilor la fagocitoză prin prezența Ag O și a Ag K.
2. Toxinogeneza este dată de prezența endotoxinei.

- H. Infecțiile date de *Klebsiella* sînt localizate la poarta de intrare.
1. Infecții digestive (colite, enterocolite etc.).
  2. Infecții urinare.
  3. Infecții respiratorii (de ex. rinite care pot evolua pînă în stadiul în care se pierde simțul olfactiv).
- I. Răspunsul imun umoral este slab.

J. Diagnosticul de laborator  
Este un diagnostic bacteriologic în care se urmărește identificarea germenilor și efectuarea antibiogramei. Tratamentul se face cu antibiotice, deși germeul cîștigă repede rezistența.

#### K. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de omul bolnav sau purtător sănătos.
2. Calea de transmitere este digestivă cel mai frecvent dar și extradigestivă.
3. Receptivitate există la orice vîrstă dar cu condiția ca organismul să aibă rezistența scăzută.
4. Profilaxia este nespecifică.

### VI. Genul *PROTEUS*

Face parte din tribul 4 al familiei Enterobacteriaceaelor.

A. Definiție. Sînt bacili, Gram-negativi, foarte mobili; au habitat intestinal.

#### B. Caractere morfologice

1. Sînt cocobacili, scurți sau filamentoși.
2. Au cili peritrihi viguroși care conferă mobilitate mare.

#### C. Caractere de cultură

1. Cresc ușor pe mediile de cultură, chiar și pe suprafețele neînsămînțate deoarece sînt foarte mobili.
2. Pe geloza inclinată însămînțarea germenilor pe fundul eprubetei determină un fenomen de cîțărare a acestora.
3. Tulpinile diferite însămînțate pe același mediu nu se amestecă; se formează o linie de demarcație numită linia Dienes.
4. Pe mediile cu bilă crește sub formă de colonii dar fără a le invada.
5. Pe AABTL formează colonii lactoză-negative.

#### D. Rezistență

1. *Proteus* este unul dintre cei mai rezistenți germeni; rezistă atît la variații de temperatură cît și la variații de pH.
2. Rezistă în condiții de uscăciune timp îndelungat.
3. Rezistă chiar pe metale.

#### E. Caractere biochimice

1. *Proteus* este un germen lactoză-negativ.
2. Elaborează enzime cu caracter proteolitic (participă la procesul de putrefacție).

#### F. Caractere antigenice

Antigenele determinante ale lui *Proteus* sînt Ag O și Ag H. Pe baza acestora germenii se împart în grupuri și tipuri serologice.

1. Tipurile serologice OX2, OX19, OXK au structura antigenică asemănătoare cu cea a agentului tifosului exantematic, *Rickettsia prowazekii*.
2. Serul bolnavilor de tifos exantematic aglutinează aceste tulpini ale lui *Proteus*.

G. Caracterele de patogenitate se manifestă prin multiplicare și endotoxino-geneză.

H. Răspunsul imun umoral este slab.

#### I. Diagnosticul de laborator

Este un diagnostic bacteriologic în care se urmărește identificarea germenilor și realizarea antibiogramei.

#### J. Epidemiologie

1. Sursa este omul bolnav sau purtătorul sănătos.
2. Calea de transmitere este digestivă, urinară, respiratorie.
3. Receptivitate prezintă în special organismele cu rezistență scăzută.
4. Profilaxia este nespecifică.

### VII. Genul *YERSINIA*

Genul *Yersinia* face parte din tribul 5 al familiei Enterobacteriaceae.

- Sînt bacili, Gram-negativi, oxidazo-negativi.
- Genul *Yersinia* cuprinde 3 specii: *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica* și *Yersinia pseudotuberculosis*. Prima este întotdeauna patogenă pentru om, următoarele două sînt saprofite condiționat patogene. În cele ce urmează va fi descrisă specia *YERSINIA PESTIS*.

#### A. Descriere generală

1. Sînt germeni patogeni pentru șobolani (șobolanul negru și cel cenușiu).
2. Se dezvoltă în focare naturale; se transmit de la un animal la altul prin purici (cu rol de vectori), sau prin mușcatura (transmitere directă).
3. Omul intervine în acest ciclu accidental prin mușcatura puricelui sau a șobolanului.
4. Boala care apare la om se numește PESTA sau CIUMA.

Notă: Pesta, holera, febra galbenă și tifosul exantematic formează "grupul bolilor pestilențiale"; acestea au mortalitate (95%) și contagiozitate foarte mari.

B. Definiție: Sînt cocobacili, Gram-negativi, încapsulați; habitatul normal este la rozătoare.

#### C. Morfologie

1. Sînt bacili foarte scurți, avînd lungimea de  $1 \mu\text{m}$  și lățimea  $0,3-0,5 \mu\text{m}$ .
2. Sînt dispuși în lanțuri scurte.
3. Prezintă o capsulă.
4. Sînt nesporulați.
5. Sînt imobili.

#### D. Caractere de cultură

1. *Yersinia pestis* crește ușor pe mediile de cultură, dar temperatura optimă este mai scăzută,  $28-33^\circ\text{C}$ .
2. Pe AABTL este lactozo-negativă, dînd colonii albastru-verzui.
3. Pe mediu solid formează colonii de tip S, iar mediul lichid îl tulbură uniform.

#### E. Caractere de rezistență

1. Este o specie relativ puțin rezistentă în mediul extern; rezistă 2-3 săptămîni în produsele patologice, dar rezistă pînă la 1 an în cadavre.
2. Este sensibilă la TETRACICLINĂ, CLORAMFENICOL, STREPTOMICINĂ.
3. Este distrusă de dezinfectante.

#### F. Caractere antigenice

Prezintă Ag H capsular, Ag O de perete, ca antigene somatice, și endotoxina, ca Ag solubil, care se eliberează după moartea bacteriei.

G. Caractere de patogenitate. Se manifestă prin multiplicare și invazivitate, care sînt date de Ag capsular.

#### H. Răspunsul imun

Poate asigura protecție, însă numai procentului foarte mic de supraviețuitori, deoarece, în general, decesul survine înaintea apariției răspunsului imun protector.

I. Diagnostic. Se practică doar diagnosticul bacteriologic datorită urgenței.

J. Produsele patologice recoltate sînt diferite în funcție de faza bolii:

- lichid din veziculă
- puroi din bubon
- spută (la pesta pulmonară)
- sînge (în septicemie)

K. Tratamentul constă în administrarea rapidă de streptomicină și cloramfenicol sau tetraciclină, fără a se mai face antibiograma.

#### L. Epidemiologie

1. Sursa. Rezervorul natural îl constituie rozătoarele din Asia.
2. Calea de transmitere.
  - a. Puricele ia *Yersinia* de la șobolanul bolnav; *Yersinia* are apoi un ciclu evolutiv în tubul digestiv al puricelui, unde formează un dop care va fi regurgitat de către purice în noul organism sănătos.
  - b. La locul înțepăturii apare foarte repede o veziculă, apoi *Yersinia* ajunge în gg. vegetativi; apare o adenopatie (sau un BUBON).
  - c. Apoi germeii ajung în circulația generală, se multiplică în toate organele. Noțiă: Pesta este o septicemie cu evoluție ultrarapidă. Mortalitatea în pesta bubonică este de peste 75%.
  - d. Infecția poate ajunge la pulmon; apare pesta pulmonară. În această etapă bolnavul este contagios prin picături Pflugge.
3. Receptivitate există la orice vîrstă.
4. Profilaxia este nespecifică sau specifică, la persoane care pieacă în zone endemice (prin vaccinare).



Genul *Vibrio* face parte din familia Vibriaceae și cuprinde 2 specii cu importanță pentru patologia umană: *Vibrio cholerae* și *Vibrio parahaemolyticus*.

I. Definiție

- A. Sînt bacili, drepti sau ușor încurbați.
- B. Sînt foarte mobili.
- C. Habitat. Se găsesc la om intestinal sau în organismul animalelor de apă.

II. Caractere morfologice

- A. Dimensiuni. Au lungimea de 2  $\mu\text{m}$  și lățimea de 0,5  $\mu\text{m}$ .
- B. Au un singur cil (sînt monotrihi).
- C. Sînt Gram-negativi.
- D. Sînt nesporulați.
- E. Sînt neîncapsulați.

III. Caractere de cultură

- A. Cresc bine la pH alcalin (9-9,2) și în mediu cu mult oxigen.
- B. Sînt oxidazo-pozitivi.
- C. În medii lichide formează un val la suprafață.
- D. În mediu solid formează colonii mici, transparente.
- E. Sînt rezistenți în mediile cu bilă, de aceea sînt folosite ca medii selective.

IV. Rezistență

- A. Sînt puțin rezistenți în mediul exterior; mor la uscăciune (de aceea transmiterea se face prin lichide).
- B. Sînt distruși de dezinfectante și antiseptice.
- C. Sînt sensibili la STREPTOMICINĂ, TETRACICLINĂ, CLORAMFENICOL și sulfamide (de ex. BISEPTOL).

V. Caractere biochimice

- A. Sînt oxidazo-pozitivi.
- B. *Vibrio cholerae* clasic este nehemolitic, dar sînt sensibili la clor. Recent însă a apărut o variantă de *Vibrio cholerae*, numită *Vibrio El Tor*, cu caractere biochimice noi: este rezistentă la clor și este hemolitică.
- C. Pe baza caracterelor biochimice genul se împarte în 8 tipuri biochimice.

## VI. Caractere antigenice

- i. Prezintă Ag somatice, reprezentate de Ag H și Ag O.
  - ii. Are Ag solubile, reprezentate de endotoxină, dar și de o exotoxină cu afinitate pentru mucoasa intestinului subțire.
- A. Ag O prezintă mai multe fracțiuni (A, B, C,...M) pe baza cărora există 6 grupuri serologice: O1, O2,...O6.
  - B. Grupul O1 este strict specific omului și determină **HOLERA**.
  - C. Celelalte grupuri se întâlnesc mai ales la animalele de apă și dau diareele clasice acute.
  - D. Grupul O1 are 4 tipuri serologice, în funcție de combinarea fracțiunilor (A, B, C):
    1. tipul I Ogawa (A+B)
    2. tipul II Inaba (A+C)
    3. tipul III Hicojima (A+B+C)
    4. tipul IV (fără nume) (A).

## VII. Caractere de patogenitate

- A. Sînt date de capacitatea de multiplicare și toxinogeneză.
- B. Nu are capacitate de invazivitate.
- C. Acționează la poarta de intrare:
  1. epiteliul mucoasei digestive se exfoliază
  2. determină granulații riziforme (în bob de orez)
- D. Evoluția bolii este rapidă, 2-7 zile.
- E. Cei care se vindecă rămîn purtători 3-6 luni.

## VIII. Răspunsul imun

- A. Este slab, infecția fiind localizată la poarta de intrare.
- B. La supraviețuitori asigură protecție prin anticorpi, timp de 6-18 luni.

IX. Diagnostic de laborator. Se folosește dg. bacteriologic, datorită urgenței (în scaun există cultură pură de *Vibrio*).

## X. Tratamentul se face cu antibiotice, fără a mai efectua antibiograma.

## XI. Epidemiologie

- A. Sursa este reprezentată de om și animal (bolnavi).
- B. Calea de transmitere este digestivă, prin apă contaminată cu fecale de la bolnavi.
- C. Receptivitate: există la toate vîrstele; cei rezistenți fac forme ușoare.
- D. Profilaxia este, în general, nespecifică. Uneori se folosește și cea specifică prin vaccinare; la populația din zonele endemice.

**Notă:** În 1913, I. CANTACUZINO a inventat vaccinul anti-holeric și a fost aplicat masiv ducînd la eradicarea holerei din România, fapt cunoscut în istorie sub numele de "Marea experiență românească".

## Pseudomonas

Genul *Pseudomonas* face parte din familia Pseudomonadaceae. Cuprinde specii ce trăiesc liber în mediu, specii patogene pentru plante, specii patogene pentru animale, specii patogene pentru om. Cea mai importantă specie pentru patologia umană este *Pseudomonas aeruginosa*, numit și bacilul piocianic.

**Notă:** Toți membrii acestei familii au virulență scăzută. Infecțiile cu bacilul piocianic sînt de obicei rînd infecții intraspitalicești.

## I. Definiție

- A. Sînt bacili, Gram-negativi, mobili.
- B. Habitatul este reprezentat de intestinul omului și al animalelor.

## II. Caractere morfologice

- A. Dimensiuni. Lungime 2  $\mu\text{m}$ , lățime 0,4  $\mu\text{m}$ .
- B. Sînt monotrihi; au un cil polar.
- C. Sînt nesporulați.
- D. Unii pot fi încapsulați.

## III. Caractere de cultură

- A. Cresc ușor în condiții de aerobioză.
- B. Cresc sub formă de colonii S, sau de colonii M cînd sînt încapsulați.
- C. Pigmentogeneza  
Bacilul piocianic elaborează 2 pigmenți:
  1. piocianina (albastră), care predomină în produsele patologice;
  2. pioverdina (verde), colorează mediile de cultură.
- D. Bacilul piocianic este primul germen care își câștigă rezistența la antibiotice.

## IV. Caractere biochimice

- A. Este oxidazo-pozitiv.
- B. Elaborează 2 pigmenți.
- C. Produce substanțe cu acțiune bactericidă:
  1. piocianaza, care este bactericidă pentru alte specii
  2. piocina, care este bactericidă și pentru aceeași specie, dar nu și pentru aceeași tulpină.

## V. Rezistența

- A. Rezistența este foarte bună în mediul extern.
- B. Rezistă la uscăciune.
- C. Este distrus de dezinfectante și antiseptice.
- D. Își câștigă rapid rezistența la antibiotice.

## VI. Caractere de patogenitate

- A. Sînt patogeni prin multiplicare la poarta de intrare; mai puțin prin toxinogeneză.
- B. Determină:
  1. infecții cutanate, însă numai prin supraînfectarea unor plăgi, neavînd caracter de invazivitate
  2. infecții digestive
  3. infecții urinare
  4. infecții pulmonare
  5. infecții genitale
  6. meningită, la nou-născut

## VII. Răspunsul imun. Este umoral, dar slab.

## VIII. Diagnostic. Se folosește diagnosticul bacteriologic.

## IX. Tratamentul constă în spălarea plăgilor cu antiseptice sau prin vaccinare.

## Parvobacteriaceae

## I. Caractere generale

Familia PARVOBACTERIACEAE este alcătuită din bacterii ce posedă un echipament enzimatic sărac, după cum sugerează și numele, necesitînd condiții speciale pentru creștere. Sînt cocobacili și cresc greu în mediile de cultură artificiale.

Familia Parvobacteriaceae cuprinde trei genuri cu importanță pentru patologia umană: genul *Brucella*; genul *Haemophilus* și genul *Bordetella*.

## II. Genul BRUCELLA

Cuprinde speciile *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*. Toate aceste specii produc antropozoonoze.

## A. Caractere morfologice

1. Sînt cocobacili, avînd dimensiunile de 1.  $\mu$ m lungime și 0,3  $\mu$ m grosime.
2. Sînt incapsulați.
3. Sînt imobili.
4. Sînt nesporulați.

## B. Caractere de cultură

1. Cresc foarte lent, formînd culturi abia după 3-4 săptămîni.
2. Cresc pe medii îmbogățite cu extract de ficat. În plus, pentru *Brucella* se folosesc medii solide și lichide combinate.
3. Formează colonii mici, pulverulente.

## C. Caractere biochimice

Sînt sărăcăcioase, slab echipate enzimatic (*parvum* = sărac).

## D. Rezistență

Au rezistență foarte mare în mediul extern.

## E. Caractere antigenice

1. Prezintă Ag capsular.
2. Au Ag O de perete, care are 2 fracțiuni: A și M:
  - a. La *Brucella melitensis* predomină fracțiunea M;
  - b. La *Brucella abortus* predomină fracțiunea A;
  - c. La *Brucella suis* se găsesc ambele fracțiuni în proporții egale.

## F. Patogenitate

- Este dată prin capacitatea de multiplicare și invazivitate.
  - Brucella* se multiplică intracelular, de aceea este rezistentă la antibiotice.
  - Infecția cu *Brucella* stimulează răspunsul imun, dar slab, datorită dezvoltării intracelulare.
- Boala are o evoluție cronică; apar leziuni de tip proliferativ numite granuloame.  
Notă: Brucelloza se mai numește "febra ondulantă".
- Calea de intrare a infecției este digestivă, prin alimente contaminate, sau prin contaminarea tegumentelor (însă nu prin cele intacte).
  - Animalul gestant bolnav prezintă un avort spontan.
  - După intrarea în organism, coccobacilul se multiplică intracelular în ganglionii limfatici și apoi pătrunde în circulația generală.
  - Granuloamele se pot observa la nivel cutanat, dar și la nivelul ficatului, splinei, sistemului nervos, boala fiind de fapt o septicemie cu evoluție lentă.

## G. Răspunsul imun

Există un răspuns imun umoral și unul celular.

- Răspunsul imun umoral este putemic, însă nu protector. Răspunsul imun umoral nu este reprezentativ fiind folosit doar pentru diagnostic; se bazează pe activitatea limfocitelor B stimulate de prezența germenilor.
- Răspunsul imun celular este protector, însă doar pentru suprainfecție, fenomen numit premunție.
  - Răspunsul imun celular este datorat prezenței timp îndelungat a germenilor în organism și asigură protecția de premunție (protecția de suprainfecție cu condiția existenței primei infecții în organism).
  - Acest răspuns dispare la scurt timp după vindecarea infecției primare deoarece limfocitele T sensibilizate pot rezista numai 7-10 zile după dispariția Ag din organism.
  - Răspunsul imun celular și infecția primară se evidențiază prin IDR la brucellină. Brucellina este Ag extras din brucelle; reacția se citește la 72-96 ore de la inoculare. Dacă la locul administrării Ag apare eritem, edem, necroză, înseamnă că reacția este pozitivă și, deci, există răspuns imun celular, consecutiv infecției.

## H. Diagnostic de laborator

- Se poate practica atât dg. bacteriologic, cât și dg. imunologic.
- Produsele patologice sînt:
  - sîngele
  - puroiul din abcese
  - copro-, ūro-, bilicultura.
- În diagnosticul serologic se face mai întâi reacția de aglutinare pe lamă (se numește reacția Huddleson), dar care identifică Ac din sînge, nu serotipurile.

Apoi se face reacția în tuburi (cantitativă): un titru mai mare de 1/100 certifică prezența bolii.

## I. Tratament

Se administrează STREPTOMICINĂ, TETRACICLINĂ, CLORAMFENICOL.

## J. Epidemiologie

- Sursa de infecție o reprezintă animalele.
- Calea de transmitere este variată: digestivă, respiratorie, cutanată, conjunctivală.
- Receptivitate se întâlnește la orice vîrstă; brucelloza este o boală profesională, apărînd în special la persoanele care lucrează cu animale.
- Profilaxie.
  - Profilaxia nespecifică se bazează pe depistarea sursei de infecție, dezinfecțarea aerului, a obiectelor contaminate, creșterea rezistenței nespecifice.
  - Profilaxia specifică se adresează în special populației cu risc crescut de îmbolnăvire și constă în vaccinarea cu germeni vii atenuați; acești germeni determină un proces infecțios ușor care permite menținerea unui titru protector de Ac timp îndelungat.

III. Genul *HAEMOPHILUS*

Din cadrul acestui gen vor fi descrise speciile *Haemophilus influenzae* și *Haemophilus ducreyi*, apărînd în patologia umană. Este un gen strict specific omului.

A. *Haemophilus influenzae*

- Morfologie: Este un coccobacil, Gram-negativ, nesporulat, imobil.
- Caractere de cultură
  - Germenul crește greu; coloniile apar după 48-72 de ore, fiind mici și pulverulente.
  - Pentru culturi se folosesc mediile cu sînge deoarece germenul are nevoie de doi factori de creștere aflați în acesta: factorul X și factorul V;
  - Pe mediile de geloză-sînge coloniile mici de *H. influenzae* apar în jurul unei colonii de stafilococ auriu (de ex. în cazul unui exsudat faringian).
- Habitat
  - Germenul se întâlnește la omul sănătos dar și la cel bolnav; obișnuit este saprofit, dar poate deveni patogen pe organismele cu rezistență scăzută;
  - Traiește în tractul respirator.
- Rezistență
  - Este foarte puțin rezistent în mediul exterior, transmiterea realizîndu-se prin picături Pflugge;

b. Este sensibil la antibiotice de tipul tetraciclinelor, cloramfenicolului, sulfamidelor.

### 5. Caractere biochimice

Pentru creșterea germenului are nevoie de factorii X și V ai coagulării, aflați în sânge.

### 6. Structura antigenică

a. Antigenul capsular. Pe baza acestuia specia este împărțită în șase serotipuri: a, b, c, d, e, f.

(1) Anticorpul anticapsulari sunt protectori; stimulează fagocitoza și induc activitatea bactericidă a complementului.

(2) *H. influenzae* tip b constituie cea mai frecventă cauză a infecției la copii.

b. Proteina M este un antigen somatic, comun tuturor tulpinilor de *H. influenzae*.

c. Endotoxina, eliberată după moartea germenilor.

### 7. Patogenitate

a. Germenul este patogen prin capacitatea de multiplicare la poarta de intrare și prin toxinogeneza datorată eliberării endotoxinei.

b. Determină infecții de tipul rinitelor, anginelor, traheitelor, bronșitelor, mai rar produce bronhopneumonii, conjunctivite sau meningite.

### 8. Răspunsul imun

a. Nou-născuții sunt imunizați prin anticorpii materni, însă imunitatea naturală activă devine eficientă după vârsta de 8 ani.

b. Vaccinurile cu polizaharidul capsular sunt protectoare, însă nu determină un răspuns imun semnificativ la copiii sub 2 ani, grupul cu riscul cel mai înalt de infecție.

### 9. Diagnosticul de laborator

a. Este un diagnostic bacteriologic; produsul patologic (exsudat, spută) se însămânțează pe medii cu geloză-sînge.

b. Evidențierea necesității existenței celor doi factori de creștere este cel mai important mod de diagnosticare a lui *Haemophilus influenzae*.

### 10. Epidemiologia

a. Sursa de infecție o reprezintă omul normal sau purtătorul sănătos.

b. Calea de transmitere: prin picăturile Pflügge.

c. Receptivitatea se întâlnește la orice vîrstă.

d. Profilaxia se bazează pe creșterea rezistenței nespecifice.

### B. *Haemophilus ducreyi*

1. Morfologie. Este un cocabacil, Gram-negativ, încapsulat, imobil, sporulat.

### 2. Caractere de cultură

a. Crește pe mediile de cultură cu geloză-sînge, deoarece are nevoie de factorul X.

b. Formează colonii mici, pulverulente.

### 3. Rezistență

Este foarte puțin rezistent în mediul extern, calea de transmitere fiind directă (sexuală).

### 4. Structura antigenică

Prezintă Ag capsular, Ag somatic și endotoxina.

### 5. Patogenitatea

a. Este dată de capacitatea de multiplicare și de toxinogeneza.

b. Nu are capacitate de invazivitate.

c. Afecțiunea dată de acest germen se numește șancrul moale, care se deosebește de șancrul dur din sifilis.

(1) Șancrul moale constă în apariția unei leziuni avînd baza de consistență moale, în leziune existînd o secreție purulentă, însoțită și de o adenopatie moale și supurantă.

(2) Boala însă, se oprește în acest stadiu.

### 6. Răspunsul imun

a. Este un răspuns umoral nesemnificativ.

b. Apare și un răspuns umoral de hipersensibilizare, situație în care anticorpii se pot evidenția și după 10 ani prin IDR (se inoculează Ag și în mai puțin de 1 min. apare roșeață în cazul în care în organism există Ac).

### 7. Diagnosticul de laborator

a. Este un diagnostic bacteriologic care constă în recoltarea secreției din șancru și apoi însămînțarea pe geloză-sînge.

b. Foarte importantă este și realizarea unui frotiu.

### 8. Rezistență

Bacilul este foarte sensibil la tetraciclină, streptomycină, cloramfenicol, bisepтол. Aceste antibiotice asigură vindecarea totală.

### 9. Epidemiologie

a. Sursa de infecție o reprezintă omul bolnav.

b. Calea de transmitere este cea sexuală.

c. Receptivitate există la persoanele active sexual.

d. Profilaxia este nespecifică; se urmărește depistarea sursei, tratamentul sursei de infecție precum și realizarea educației sexuale.

IV. Genul *BORDETELLA*

Este specific omului. Importanță în patologia umană au speciile: *Bordetella pertussis* (agentul etiologic al tusei convulsive), *Bordetella parapertussis* și *Bordetella bronchiseptica*, care produc forme ușoare de tuse convulsivă la om. În cele ce urmează va fi descrisă specia *Bordetella pertussis*.

## A. Morfologie

1. Este un cocobacil, Gram-negativ, incapsulat, nesporulat, imobil.
2. Trăiește în căile respiratorii superioare ale omului bolnav.

## B. Caractere de cultură

1. La însămînțarea produsului patologic pentru formarea coloniilor este nevoie de un mediu cu sânge, dar la reinsămînțarea coloniei nu mai este nevoie de sânge.
2. Se folosește mediul de selecție Bordet-Gengou.
3. Germenul crește sub formă de colonii mici S, cu luciu metalic, asemănătoare picăturilor de mercur. În jurul coloniilor există și o zonă de hemoliză.

## C. Rezistență

1. Germenul este foarte puțin rezistent în mediul extern; își poate pierde rezistența chiar și în macroorganism.
2. Pe mediul de cultură se observă trecerea coloniei S spre colonia R.
3. *Bordetella pertussis* în faza I (colonia S) are virulența cea mai mare, în fazele II și III își pierde treptat virulența, ajungând în faza IV avirulentă (colonia R). Deci, în a doua parte a bolii bolnavul nu mai este contagios.
4. Bacilul este sensibil la antibiotice ca streptomicina, cloramfenicolul, sulfamidele, la antiseptice și la radiații.

## D. Structura antigenică

1. Antigen capsular
2. Antigen de perete, cu rol protector și histaminosensibilizant, cu acțiune asemănătoare histaminei, producând bronhoconstricție.
3. Antigene solubile reprezentate de endotoxină și de exotoxină (care are acțiune neurotropă).

## E. Patogenitatea

1. Este dată de capacitatea de multiplicare și de toxinogeneză.
2. *Bordetella pertussis* este agentul etiologic al tusei convulsive, numită și tusea măgărească; infecția nu depășește tractul respirator.
3. Capacitatea de multiplicare este dată de prezența capsulei și a antigenului de perete și produce necroza și exfolierea mucoasei respiratorii cu apariția de exsudat.
4. Toxinogeneza este dată de endotoxină, care are acțiune locală, și de exotoxină, care acționează pe SNC.

## F. Manifestarea clinică a tusei convulsive

1. Incubația durează 7-10 zile.
2. Debutul este reprezentat de o tuse catarală (cu expectorație), care durează două săptămâni, timp în care germeul este foarte virulent.
3. Urmează perioada de stare cu crize de tuse paroxistică;
  - a. În această fază începe și Ag histaminosensibilizant să își manifeste efectul producând vasoconstricție.
  - b. Criza constă dintr-o inspirație profundă și foarte zgomotoasă (tuse măgărească), urmată de o tuse sacadată (7-10 secuse) și un expir grăoi și prelungit.
  - c. Din cauza anorexiei se cianozează fața iar bolnavul este foarte agit.
4. Convalescența durează 3-4 săptămâni fiind caracterizată de crize mai rare și cu o respirație mai ușoară.  
Notă: Perioada de stare, ca și cea de convalescență nu este contagioasă.

G. Răspunsul imun este umoral, fiind puternic și protector (se menține un titru protector de anticorpi), însă pină la vârsta de 1 an mortalitatea este destul de mare.

## H. Diagnosticul de laborator

1. Diagnosticul bacteriologic constă în însămînțarea produsului patologic direct pe placă în timpul unui acces de tuse (metoda plăcilor tușite).
2. Diagnosticul imunologic constă în efectuarea R.F.C.

## I. Tratament

Se administrează antibiotice ca streptomicina, tetraciclina, cloramfenicolul.

## J. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de omul bolnav în prima fază a bolii.
2. Calea de transmitere este directă, prin picături Pflugge.
3. Receptivitatea este foarte mare în primii trei ani de viață.
4. Profilaxia
  - a. Pentru cea nespecifică importantă este izolarea bolnavului precum și creșterea rezistenței nespecifice.
  - b. Rezistența specifică se dobîndește după vaccinarea cu DPT (trivaccin diftero-tetano-pertussis). Această vaccinare începe la 3 luni și pentru asigurarea unui titru protector continuă pînă la trei ani.

Corynebacterium

Genul *CORYNEBACTERIUM* face parte din familia Actinomycetaceae. Speciile din acest gen sînt majoritatea lor membre ale florei indigene de la nivelul pielii, nasofaringelui, orofaringelui, tractului urogenital, tractului intestinal. Germeii acestor specii se numesc difteroi.

Sînt bacili mobili, cu capetele umflăte (*coryne* = maciucă). În cadrul acestui gen există o singură specie patogenă pentru om, *Corynebacterium diphtheriae* (bacilul difteric).

## I. Habitat

- A. Cavitătea bucală și faringe, cavitătea nazală, tegumente.
- B. Bacilii difterici se găsesc și la purtătorii sănătoși și la bolnavi.

## II. Caractere morfologice

- A. Bacilul difteric are 2-5  $\mu$ m lungime.
- B. Sînt Gram-pozitivi la limită: la o decolorare de 7-8 secunde bacilii difterici se pot decolora și apoi recolora cu fuxină.
- C. Sînt nesporulați, neîncapsulați, mobili.
- D. Bacilii difterici au o dispoziție caracteristică: se suprapun determinînd apariția unor forme asemănătoare literelor chinezești.
- E. Bacilii pseudodifterici sînt Gram-pozitivi.

## III. Caractere de cultură

- A. Bacilii difterici cresc pe medii îmbogățite, electiv, diferențiale.
  1. Mediul de îmbogățire obligatoriu folosit este OCST (conține ou, cistină, ser de bou și telurit de potasiu).
  2. Mediul electiv folosit obligatoriu este mediul Löffler, un mediu solid ce conține ser coagulat de bou, favorabil multiplicării rapide a bacilului difteric (coloniile apar după 8-12 ore).
  3. Mediul diferențial folosit este mediul Tinsdale, un mediu solid ce conține telurit de potasiu; permite diferențierea bacililor difterici de cei pseudodifterici.
- B. Tulpinile virulente formează colonii R iar cele avirulente formează colonii de tip S.
  1. Tulpinile cele mai virulente elaborează cantități crescute de exotoxină și fac parte din tipul gravis;

receptiv!

- a. Coloniile R formate de aceste tulpini au marginile foarte crenelate, rugoase.  
 b. Pe mediul lichid tipul gravis formează flocoane, făcând mediul limpede.  
 2. Tulpinile avirulente sînt cele de tipul mitis; pe mediul solid acestea formează colonii S bombate, lucioase, iar în mediul lichid dau o turbiditate omogenă.  
 3. Tulpinile intermediare fac parte din tipul intermedius; formează colonii intermediare între R și S.

C. Pe mediul Tinsdale se observă metabolizarea cistinei și teluritului.

1. Bacilul difteric metabolizează cistina la hidrogen sulfurat și reduce teluritul la telur metallic, negru.
2. Bacilul pseudodifteric nu produce metabolizarea cistinei și reduce doar parțial teluritul.
3. Coloniile de bacili difterici sînt negre și foarte lucioase; telurul în combinație cu hidrogenul sulfurat formează sulfura de telur care se dispune ca un precipitat în jurul coloniei (halou).
4. Coloniile de bacili pseudodifterici pot fi gri-închis sau chiar negre dar nu au acest halou.

D. Pe mediul Löffler, coloniile de bacili difterici apar ca niște picături de ceară albă.

#### IV. Rezistență

- A. Bacili difterici rezistă în mediul extern, mai ales în fragmentele din falsele membrane (leziuni caracteristice anginei).
- B. Bacilul difteric se transmite prin picături Pflugge și este distrus de căldură la 60° C în 15-20 min, de antiseptice și dezinfectante.
- C. Majoritatea bacililor difterici sînt sensibili la penicilină, în schimb la sulfamide majoritatea au ajuns rezistenți.

#### V. Caractere antigenice

Bacili difterici au Ag somatică și Ag solubile.

- A. Ag somatică sînt reprezentate de Ag din peretele bacterian, pe baza cărora bacili se împart în grupuri și tipuri serologice.
- B. Ag solubile sînt reprezentate de două exotoxine: A și B.
  1. Exotoxina A difuzează la distanță de focar avînd tropism pentru miocard, suprarenale, nervi cranieni, rinichi.
  2. Exotoxina B este eliberată de bacil numai în focar avînd efect local la locul multiplicării germeilor.

Notă: Toți bacili difterici elaborează aceleași exotoxine A și B.

#### VI. Patogenitate

Este reprezentată de capacitatea de multiplicare și de toxinogenază; nu au capacitate de invazivitate.

A. Frecvent infecția este situată la poarta de intrare (în general amigdalele), determinînd o angină. Cînd infecția se localizează la nivelul laringelui se produce o laringită cu obstrucția căilor respiratorii.

B. Capacitatea de multiplicare precum și exotoxina B determină un proces inflamator cu necroză și exsudat.

1. Acest exsudat conține multă fibrină, ceea ce duce la formarea unei rețele groase la nivel amigdalian, laringean, cutanat, foarte aderentă de țesut.
2. În rețea intră germeni, resturi celulare, hematii, dînd aspectul unei membrane. Aceasta este însă o falsă membrană, foarte aderentă de țesutul subjacent.
3. La ștergere membrana nu se detașează iar smulgerea ei determină sîngerare.
4. Datorită prezenței acestor membrane la nivelul căilor respiratorii există pericol de asfixiere.

C. De la poarta de intrare exotoxina A difuzează, intră în circulație și se fixează pe miocard, suprarenale, sistem nervos periferic, rinichi.

1. Moartea este produsă prin insuficiență cardiacă sau suprarenaliană deoarece exotoxina (formată din fracțiunile a și b) are activitate enzimatică.

a. Fracțiunea b se fixează ireversibil la nivelul membranelor pentru care are afinitate.

b. Fracțiunea a pătrunde în celule și inhibă enzimele responsabile de transmiterea informației de pe ADN pe ARN în timpul sintezei proteice.

Astfel se inhibă sinteza proteinelor, ceea ce duce la hipotrofia celulei (insuficiență fiziologică), consecutiv apare atrofia și insuficiența țesutului.

2. Exotoxinele sînt sintetizate cînd bacteria este izogenă (adică purtătoare de bacteriofag) prin fenomenul de conversie, în prezența Fe.

D. Boala se numește difterie, care este o infecție de focar și este de mai multe tipuri: angină difterică, rinită, crup difteric, difteria plăgilor.

E. Pentru diagnostic nu se face hemocultura deoarece bacilul nu are capacitate de invazivitate.

#### VII. Răspunsul imun

Este umoral și nu asigură protecție pentru orice infecție cu bacil difteric.

Anticorpii anti-toxina difterică acționează prin mecanisme de neutralizare și asigură o protecție.

#### VIII. Diagnosticul de laborator

Fiînd o toxinfecție diagnosticul trebuie să fie foarte rapid.

Diagnosticul bacteriologic permite precizarea etiologiei difterice și depistarea surselor de infecție.

A. Se recoltează următoarele produse patologice:

- exsudat faringian
- exsudat nazal
- exsudat din plagă



- B. Produsul recoltat este paucimicrobian, adică conține puține bacterii. Se realizează un frotiu colorat albastru de metilen și un frotiu colorat Gram.
- C. Se cultivă bacilul în mediul OCST și pe mediile solide Löffler și Tinsdale.
- D. Testul in vitro Elek (dubla reacție de precipitare în gel) evidențiază anticorpii anti-toxină difterică.
- E. Bacilul difteric se poate identifica pe baza caracterelor biochimice sau prin lizotipia (prin inoculare la cobai).
- F. Diagnosticul serologic in vitro se realizează prin reacția de hemaglutinare pasivă, când pe hematii se absoarbe toxina difterică, fiind astfel transformată în Ag macromolecular; hematii se pun în contact cu serul de cercetat, aflat în diluții:
- reacție (+) = depozitarea neregulată a hematiilor pe fundul eprubetei.
  - reacție (-) = depozitarea regulată a hematiilor "în buton".

#### IX. Tratament

Pentru bacilii Gram-pozitivi se administrează un tratament cu penicilină sau peniciline semisintetice. În cazul în care diagnosticul se confirmă (se evidențiază bacilii pseudodifterici sau difterici nepatogeni) tratamentul cu penicilină se sistează.

#### X. Epidemiologie

- A. Sursa este omul bolnav sau purtător sănătos.
- B. Calea de transmitere - prin picături Plügge.
- C. Receptivitatea este maximă până la 7 ani.
- D. Profilaxie
1. Nespecifică - se bazează pe izolarea și tratarea sursei.
  2. Specifică - asigură protecția prin vaccin ce conține anatoxina difterică (purificată și absorbită). Se practică la naștere trivaccinul, apoi bivaccinul și ultimul monovaccinul. Astfel se conferă un titru de Ac anti-toxină difterică crescut.
- a. Exotoxina difterică are o capacitate patogenă mai mare decât cea antigenică. De aceea se verifică titrul de Ac, care trebuie să fie în titruri protectoare. Titrul minim protector = 0,03 UA/ml (UA = unități antitoxice).
- b. Revaccinarea tinerilor și adulților se face selectiv pe baza IDR Shick pozitivă. Pe brațul anterior și al antebrațului drept se inoculează intradermic 0,2 ml toxină Shick (toxina difterică stabilizată și diluată pentru a conține 1/50 DLM cobai/0,2 ml), iar la antebrațul stâng, simetric, se inoculează, ca martor, 0,2 ml toxină Shick inactivată termic. Reacția se citește la 48 ore:
- (1) Reacția pozitivă = zonă congestiv-infiltrativă cu diametrul peste 10 mm, numai la locul de inoculare a toxinei; reflectă receptivitatea la difterie.
  - (2) Reacția negativă = nu apar modificări la locul de inoculare a toxinei; traduce imunitatea la difterie, toxina a fost neutralizată.

## Mycobacterium

Genul MYCOBACTERIUM face parte din familia Mycobacteriaceae. Acest gen cuprinde multe specii, toate fiind saprofite, cu excepția speciilor *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium leprae*.

#### I. Caractere generale

- A. Sunt bacili acid-alcool-rezistenți.
- B. Principala factor de rezistență este ceara D (acid micolic). Datorită acestor lipide, germeni sunt rezistenți la coloranți și la decoloranți.
- C. Se folosește colorația Ziehl-Neelsen pentru a evidenția aceste bacterii; toate elementele apar albastre, dar bacilii tuberculoși și leproși apar roșii.

#### II. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

##### A. Are 4 tipuri patogene:

1. *Mycobacterium hominis* (cel mai patogen)
  2. *Mycobacterium bovis* (frecvent patogen)
  3. *Mycobacterium avium* (mai rar patogen)
  4. Mycobacterii atipice (saprofite, condiționat patogene)
- Mycobacteriile atipice cuprind 4 grupuri:
- a. fotocromogene, care sintetizează pigmenți în prezența luminii.
  - b. scotocromogene, care sintetizează pigmenți la întuneric
  - c. necromogene
  - d. cu creștere rapidă, la care coloniile apar după 3-7 zile de însămînțare.

##### B. Caractere morfologice

1. Sunt bacili cu lungime de 3-4  $\mu\text{m}$  și lățime de 0,3-0,4  $\mu\text{m}$ , ușor încurbați;
2. Pot fi izolați sau în grupuri de 2-3, suprapuși, având forma liferelor X, Y, Z etc.
3. Sunt nesporulați și imobili.

##### C. Caractere de cultură

1. Bacilii tuberculoși cresc foarte greu, ritmul de diviziune este de 10-12 ore, de aceea coloniile apar tardiv.
  - a. Cel mai repede apar coloniile de mycobacterii atipice, după 3-7 zile de la însămînțare.
  - b. Coloniile de *M. hominis* apar după 4-6 săptămâni de la însămînțare.
  - c. Coloniile de *M. bovis* și cele de *M. avium* apar după 6 săptămâni.

2. Cel mai folosit mediu de cultură pentru mycobacterii este un mediu ce conține gălbenuș de ou și glicerină, numit mediul Löwenstein.

3. Bacilii tuberculoși dau culturi de tip R.

- Pe mediile solide dau colonii conopidiforme (neregulate și uscate), nepigmentate;
- Pe mediile lichide bacilii de tip *hominis* și *bovis* cresc sub formă de peliculă, lăsând mediul limpede.

4. Mycobacteriile atipice dau colonii S pigmentate;

5. Bacilii tuberculoși sînt puternic aerobi (cresc doar la suprafață) și au nevoie de un pH ușor acid.

6. Temperatura optimă de dezvoltare este de 37° C.

#### D. Caractere biochimice

1. Sînt germeni aerobi; au enzima numită catalază.

2. Se dezvoltă la un pH ușor acid.

3. Tipul hominis este singurul care produce acid nicotinic.

#### E. Habitat

Se găsesc la om, animale, păsări.

1. Bacilii de la purtătorii sănătoși sînt puțin importanți deoarece aceștia eliberează cantități reduse de germeni, care, în plus, au patogenitate scăzută.

2. Adevărata sursă de infecție o reprezintă bolnavii care elimină bacilii pe cale respiratorie (excretori pulmonari), pe cale renală (excretori renali) sau prin abcedare ganglionară (excretori ganglionari).

a. Există și excretori cutanali, cazul bolnavilor de tuberculoză osoasă.

b. Cele mai importante surse de infecție sînt oamenii și apoi animalele.

#### F. Caractere antigenice

1. Conțin Ag somatice reprezentate de proteine, polizaharide și lipide, cele mai importante lipide fiind:

a. lipide acetono-solubile

b. lipide acetono-insolubile

c. lipide cloroformo-solubile (cerurile)

2. În afara acestor Ag mai există și tuberculina (solubilă).

#### G. Patogenitate

1. Este dată de capacitatea de multiplicare intracelulară și de capacitatea de invazivitate.

2. Capacitatea de multiplicare intracelulară este dată de Ag somatice, (în special ceruri) care rezistă la acțiunea enzimelor lizozomale.

3. Boala dată de bacilii tuberculoși se numește TUBERCULOZĂ; cea mai frecventă este tuberculoza pulmonară.

4. Bacilii provin fie direct de la bolnavi (prin picături Pflügge), fie pe cale indirectă.

#### H. Rezistență

1. Bacilii rezistă luni sau ani în praf.

2. Sînt sensibili la acțiunea radiațiilor solare și la acțiunea razelor UV, care leucid în 1-2 ore.

3. Sînt rezistenți la acțiunea antisepticelor și dezinfectantelor.

4. Sînt sensibili la acțiunea antibioticelor folosite în tratament:

a. streptomycină

b. hidrazida acidului izonicotinic (HIN)

c. acid para-amino salicilic

d. etambutol

e. rifampicină (sinerdol),

Notă: Își pot câștiga, însă, ușor rezistența indusă.

#### I. Evoluție și răspuns imun

1. Germenii pătrund și se localizează la nivelul ganglionilor hilari, unde se multiplică intracelular, producînd afecțiunea primară (afect primar):

a. Multiplicarea intracelulară a bacililor tuberculoși duce la leziuni locale manifestate ca leziuni de tip proliferativ; se formează foliculii tuberculoși alcătuiți din celule Langerhans parazitare, în jurul cărora sînt atrase fagocite prin chemotactism.

b. Apar și necroze prin acțiunea toxică a lipidelor, proteinelor și zahaturilor din structura bacililor tuberculoși.

2. Aceste leziuni din infecția primară sînt amplificate de răspunsul imun celular, care apare după 2-3 săptămîni. Răspunsul imun pentru infecția primară nu realizează protecție.

3. Limfocitele T eliberează mai multe tipuri de limfokine:

i. de transfer a sensibilizării, cu rol chemotactic(+)

ii. cu rol blastig

iii. de inhibiție a migrării neutrofilelor și macrofagelor

Aceste limfokine determină o aglomerare de celule, care duce la creșterea dimensiunilor foliculilor tuberculoși.

4. Apar și limfokine cu rol litic (limfotoxine), limfokine de activare a neutrofilelor și limfokine de activare a macrofagelor.

5. Macrofagele activate determină o activare a limfocitelor T obișnuite, care nu au venit în contact cu Ag; se formează interleukin 1, care are acțiune de stimulare a activității limfocitelor T-efectoare.

6. Astfel se formează necroza; țesutul necrozat se elimină respirator (deci se elimină bacilii virulenți), sau se poate elimina pe cale sangvină, ceea ce duce la o localizare renală, genitală, osoasă, meningeală, ganglionară, digestivă. Aceste forme sînt, de obicei, secundare.

Notă: În pulmon pot exista și leziuni apicale, ca leziuni secundare.

7. Foarte multe infecții tuberculoase nu duc la o evoluție generalizată, ci merg spre vindecare datorită mijloacelor de apărare nespecifică ale organismului.
8. **Premuniția** (protecția de suprainfecție) apare pe fondul existenței unei infecții tuberculoase care duce la păstrarea de Ag în organism.
  - a. Stimulul imun celular este continuu cu sensibilizarea a noi limfocite T circulante. Aceste limfocite T pot asigura protecția față de germeni tuberculoși de suprainfecție.
  - b. Acest fenomen a fost descris de Koch, care a inoculat bacili tuberculoși virulenți pe cobai; consecutiv apare șancrul și, în final, moartea cobaiului. Dacă însă aceluiași cobai i se face un nou inocul, în timp util, apare șancrul secundar care evoluează spre necroză, se elimină și apoi se vindecă.
9. Răspunsul imun celular este negativ față de infecția primară și este pozitiv față de suprainfecție.
10. Apare și un răspuns imun umoral (apar Ac), care nu este un răspuns de protecție, dar care permite diagnosticul de laborator.

#### J. Diagnostic de laborator

Este, în primul rând, un diagnostic bacteriologic.

1. Se recoltează sputa, urina, abcesul, spălătura gastrică (la copii) sau se face coprocultura pentru formele digestive.
2. Frotiul din produsul patologic este foarte semnificativ; la o colorare corectă orice bacil acid-alcool-rezistent pune diagnosticul bolii.
3. Se continuă obligatoriu cu obținerea de culturi de bacili pentru antibiogramă.

K. **Tratamentul corect** se face pe baza antibiogramei. Foarte importantă este izolarea persoanei bolnave și punerea acesteia pe tratament.

#### L. Epidemiologie

1. Sursa - în primul rând bolnavii excretori de germeni.
2. Calea - este în primul rând indirectă.
3. Receptivitatea - la orice vîrstă.
4. Profilaxie
  - a. **Nespecifică**: se referă la depistarea, izolarea, tratarea sursei de infecție și creșterea rezistenței nespecifice.
  - b. **Specifică**: vaccinarea cu **vaccinul BCG (Bacilic-Calmette-Guerin)** de proveniență bovină; este un vaccin cu bacili vii atenuați.
    - (1) Infecția primară cu germeni atenuați este controlată de mecanismele de apărare, astfel încît nu evoluează spre generalizare, ci, din contră, se poate vindeca.
    - (2) Nu este însă sigur dacă se realizează premuniția pentru toată viața, de aceea apare necesitatea controlului periodic pentru verificarea răspunsului imun celular.

- (3) Verificarea prezenței răspunsului imun celular se realizează prin **IDR la tuberculină**, sau **PPD (protein-purificat-derivat)**.
  - (a) Se inoculează strict intradermic tuberculina și se citește reacția la 72-96 de ore.
  - (b) Dacă în organism există o infecție tuberculoasă, deci dacă există limfocite T sensibilizate care eliberează limfokine apare o indurație și o tumefiere a zonei, deci IDR este (+) și denotă prezența răspunsului imun celular și prezența infecției. IDR se consideră pozitivă pînă la un eritem mai mare de 9 mm la inocularea a 2 unități de PPD.
 

Notă: Dacă reacția locală este foarte mare, trebuie efectuate și alte examene clinice.
  - (c) IDR (-) presupune absența răspunsului imun celular, deci absența infecției, ceea ce impune vaccinarea imediată cu BCG.
- (4) Vaccinarea cu BCG se face imediat după naștere; se controlează apoi la 1 an, la 3 ani, la 7 ani, la 14 și la 18 ani.

### III. MYCOBACTERIUM LEPRAE

#### A. Definiție

1. Sînt bacili; sînt AAR (acid-alcool-rezistenți); în colorația Ziehl-Nielsen apar roșii.
2. Dimensiuni. Au 4-5  $\mu$ m lungime, 0,4-0,5  $\mu$ m lățime.
3. Habitatul este reprezentat de om, în exclusivitate; sînt dispuși intracelular în grămezi compacte.

#### B. Caractere de cultură

1. Nu cultivă pe medii artificiale și nici pe medii vii (culturi celulare sau animale de laborator), ci doar pe om. Totuși pe șoricelul alb timentomizat și iradiat bacilul leprei crește puțin (cu inoculare în plantă); acest fapt se folosește pentru obținerea unui Ag, numit lepromină; folosit în diagnostic.
2. Au o multiplicare strict intracelulară, unde formează grămezi care se numesc globi leproși.

#### C. Caractere biochimice

Prezintă rezistență la baze, acizi, alcooli datorită cerurilor din perete.

#### D. Rezistență

1. Este rezistent în mediul extern.
2. Este sensibil la sulfone și rifampicină, care se folosesc în tratament; dar care este îndelungat, 5 ani, putînd duce la vindecare.

## E. Caractere de antigenicitate

Bacilul leproso are Ag de grup (întilnite la toată familia), Ag de gen și Ag de specie.

1. Antigenele bacilului leproso sînt foarte asemănătoare cu cele ale B.K.
2. Persoanele vaccinate anti B.K. sînt ferite și de lepra.
3. Un leproso are reacție IDR la tuberculină (+).

## F. Patogenitate

*Mycobacterium leprae* este patogen prin multiplicare (strict intracelulară) și invazivitate din aproape în aproape.

1. Boala se numește LEPRĂ; se transmite prin secrețiile patologice eliminate de bolnavi. Contactul infectant trebuie să fie masiv, bolnavii de lepră sînt foarte puțin contagioși.
2. Incubația durează de la 1 an în sus.
3. Primul loc unde apar glăbi leproși este mucoasa nazală, dovadă ca boala se transmite prin secreții nazale și tegumentare.
4. Exista 2 tipuri de lepră:
  - a. Lepra tuberculoidă (uscată), care este forma benignă. Se caracterizează prin folliculi granulomatoși care nu au tendință la ulceratii, evoluția fiind foarte lentă.
  - b. Lepra lepromatoasă (umedă), care este forma malignă. Se caracterizează prin lezuni de tip proliferativ, cu o evoluție rapidă.
5. In ambele tipuri de lepră este afectat sistemul nervos periferic, ducînd la apariția amputațiilor spontane nedureroase, prin atrofia nervilor periferici, la nivelul membrărilor și extremităților.

## G. Răspunsul imun

Este de tip umoral și celular.

## H. Diagnostic

1. Se folosește diagnosticul bacteriologic; se efectuează frotiu.
2. Diagnosticul diferențial între B.K. și bacilul leprei se pune astfel:
  - a. B.K. apar situații intracelular, grupați în număr mic, la microscopul optic apărînd forme de litere Z, X, Y etc.
  - b. Bacilii leproși apar intracelular grupați în grămezi.
3. Se mai practică diagnosticul intradermic cu lepromină.

## I. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de om, în exclusivitate.
2. Calea de transmitere este doar cea directă.
3. Receptivitatea depinde de capacitatea de apărare a organismului.
4. Profilaxia este nespecifică, sau specifică prin vaccin BCG.

Din punct de vedere taxonomic, spirochetele aparțin ordinului SPIROCHAETALES, care cuprinde familia SPIROCHAETACEAE.

Familia Spirochaetaceae cuprinde 3 genuri, toate avînd importanță în patologia umană:

- i. Genul *TREPONEMA*
- ii. Genul *LEPTOSPIRA*
- iii. Genul *BORRELIA*

## I. CARACTERE GENERALE ale familiei

- A. Sînt germeni helicoidali, mobili.
- B. Au corpul compus din mai multe spire;
- C. Mișcările sînt datorate unui aparat locomotor, care constă din fibrile dispuse pe toată lungimea corpului între perete și membrană;
- D. Peretele este elastic (nu rigid), format din glucide, lipide, polipeptide;
- E. Nu sînt rezistente în mediul extern.

II. Genul *TREPONEMA*

A. In acest gen există specii patogene și specii saprofite. Speciile patogene sînt:

- i. *Treponema pertenue*
- ii. *Treponema carateum*
- iii. *Treponema pallidum*

1. Speciile *T. pertenue* și *T. carateum* dau boli cu transmitere nesexuală:
  - a. *Treponema pertenue* produce boala numită PIAN, care se manifestă prin leziuni pe tegumente, mucoase. La copil boala se numește PIAN, la adult se numește BEJEL.
  - b. *Treponema carateum* produce boala numită PINTĂ, care se manifestă prin leziuni maculo-papulose ulcerative.
2. *Treponema pallidum* se transmite în primul rînd sexual.

Notă: In continuare va fi descrisă specia *TREPONEMA PALLIDUM*, avînd cea mai mare importanță pentru patologia umană

## B. Caractere morfologice

1. Dimensiuni. Are o lungime de 10-15  $\mu\text{m}$  și o grosime de 0,4-0,5  $\mu\text{m}$ .
2. Are 10-15 spire regulate, rigide, cu capetele drepte.

## SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR

### ● MEDII DE CULTURĂ

- pentru: bacteriologie
- micologie
- parazitologie
- virologie
- aditivi și reactivi

### ● HEMOCULTURĂ - medii pentru hemocultură

### ● SISTEME DE IZOLARE ȘI IDENTIFICARE:

- bacteriologie
- micologie

### ● IMUNOSERURI PENTRU DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIC

### ● ANTICORPI ȘI ANTIGENE:

- tehnici și reactivi
- aplicații - bacteriologie
- micologie
- parazitologie
- virologie (teste HIV, hepatite)
- hematologie

elf

sanofi

### ● ANTIBIOGRAME

- bacteriene
- fungice
- micobacterii (B.K.)

### ● MATERIALE ȘI APARATURĂ PENTRU:

- antibiograme
- distribuție și reactivi
- hemocultură
- prelevare și transport
- sisteme generatoare de atmosferă controlată
- aparatură pentru reacții imunoenzimatiche
- diverse

Reprezentanța pentru România: București, Calea Victoriei nr.95, ap.3, cod 70179, Tel: 659-2687, Fax: 211-9768



Produse ale firmei,  
înregistrate și importate în România:

### NAAXIA® colir a 5 ml

- Conjunctivite alergice
- Keratoconjunctivite alergice

### ISOPRINOSINE® 50 tablete a 500 mg

Agent imunostimulator și antiviral în:

- Panencefalita Sclerozantă Subacută
- Herpes simplex I și II
- Gripă
- pre-SIDA
- Herpes Zoster
- Encefalite virale
- Hepatite virale

### RHINAAXIA® spray nazal

Pentru tratamentul local al rinitelor alergice  
sezoniere și perene.

Producător: EWOPHARMA AG Elveția

Reprezentanța pentru România: str. Sfinții Voievozi nr.41-45, ap.19, 78109 București, tel: 6502182, fax: 3129599

## UNASYN im / iv

(ampicilină sodică / sulbactam sodic)

O nouă soluție în problema rezistenței bacteriene:

- Invinge rezistența creată de β-lactamază, îmbunătățind nivelul succesului terapeutic.
- Restabilește și extinde spectrul original al ampicilinei, crescându-i utilitatea clinică
- Reduce necesitatea unei terapii combinate, simplificând administrarea, scăzând costul tratamentului.
- Menține profilul de inocuitate al ampicilinei, pentru o terapie bine tolerată.

UNASYN® este marca înregistrată de Pfizer Inc., S.U.A.

Pfizer Corporation - Eastern Europe Division

Reprezentanța pentru România: Str. Lev Tolstoi, nr.1, București, tel: 312 2385, fax: 311 1826



# Glaxo

"prima companie farmaceutică din lume"

## ANTIBIOTICE

(cefalosporine generația II și III)

### ZINNAT (cefuroxime axetil)

tablete, suspensie

#### FORTĂ ÎN LUPTA ÎMPOTRIVA INFECȚIEI

- cefalosporină cu spectru foarte larg
- eficacitate deosebită
- foarte bine tolerată de către pacienți
- administrare simplă: 2 ori/zi

### ZINACEF (cefuroxime)

injecții IM/IV

#### EFICIENȚĂ ȘI SPECTRU LARG PENTRU REUȘITA ÎN CHIRURGIA GENERALĂ

- profilaxia infecțiilor post-operatorii
- tratamentul infecțiilor bacteriene - mai des cu patogeni neidentificați

### FORTUM (ceftazidime)

injecții IM/IV

#### PRIMA ȘANSA ÎN INFECȚII ACUTE

- singura cefalosporină cu adevărat eficace împotriva *Pseudomonas aeruginosa*

Toate produsele sînt înregistrate în România  
și avizate de Ministerul Sănătății

Reprezentanța firmei

GLAXO

Hotel București, str. Luterană, nr. 2-4, scara C-2, ap.10, București, Tel.: 615 70 66, Fax: 312-13 08

3. Intre perete și membrană are fibrile, care îi conferă mobilitate; prezintă mișcări de rotație și flexie.
4. Se colorează Giemsa slab, dar se colorează prin impregnare argentică, colorația Fontana-Tribondeau; germenii apar bruni pe un fond bej.

### C. Caractere de cultură

1. Nu cultivă pe medii artificiale; pentru culturi se folosesc maimuțele și iepurii.
2. Tulpina Nichols de *Treponema pallidum* este folosită în toată lumea, fiind reprezentativă ca tulpină patogenă.
3. Tulpina Reiter de *Treponema pallidum* este o tulpină saprofită care crește pe medii de cultură îmbogățite; este folosită pentru diagnostic.



Fig. 20-1. Morfologia *Treponemei pallidum* (schemă).

### D. Caractere antigenice

*Treponema pallidum* are mai multe tipuri de antigene:

1. Ag de familie; sînt Ag lipoidice, care au o structură asemănătoare cardiolipinei (din structura miocardului).
2. Ag de gen; sînt comune tuturor membrilor genului.
3. Ag de specie, care apar doar la *T. pallidum*.

### E. Răspunsul imun

Este umoral și celular.

1. RIC apare deoarece *Treponema* se multiplică strict intracelular.
2. În cadrul RIC organismul elaborează:
  - a. Ac față de întreaga familie; sînt Ac antilipoidici, care se mai numesc și anticorpi Wasserman.

Notă: Ac Wassermann pot apărea și fără existența Ag respectiv: în boli autoimune ca lupusul eritematos, poliartrita cronică evolutivă, anumite cancere.

- b. Ac față de gen
- c. Ac față de specie

### F. Rezistența

1. Nu rezistă la variații de temperatură, de aceea transmiterea este doar directă (pe cale sexuală).
2. Sînt sensibili la peniciline și cefalosporine.

### G. Patogenitate

*Treponema* este patogenă prin multiplicarea intracelulară și prin invazivitate. Boala se numește SIFILIS sau LUES.

### H. Evoluția bolii

1. **Sifilisul primar** apare după inocularea din timpul actului sexual.
  - a. Bacteriile pătrund în organism prin leziunile fine ale pielii și mucoaselor, datorită mobilității lor. Treponemele ajung pe calea vaselor limfatiche în ganglionii limfatici regionali, apoi apare bacteriemia.
  - b. La locul de inoculare apare un șancru după 3 săptămîni de la contactul inițial, însă poate apărea oricînd între săptămînilor 1 și 12. Leziunea conține un mare număr de *T. pallidum*, este nedureroasă și dispare spontan după 2 săptămîni.
  - c. Alte semne sînt: o adenopatie regională, dură, nesupurată.
2. **Sifilisul secundar**
  - a. La 2-3 luni de la contactul infectant apar leziuni maculo-papuloase neulcerative la nivelul tegumentelor și mucoaselor. După 2 săptămîni aceste leziuni dispar spontan.
  - b. 25% din bolnavi se vindecă definitiv în această fază a bolii.
  - c. 25% dintre bolnavi rămîn latentți toată viața, fără alte manifestări.
  - d. 50% dintre bolnavi progresează către sifilisul terțiar.

Notă: Boala este transmisibilă în stadiul primar și secundar.

3. **Sifilisul terțiar** este, în principal, un răspuns imun celular la prezența *T. pallidum* în organism și a produșilor săi metabolici.

- a. Sifilisul terțiar apare după 5-40 ani de la inocul. Intervalul pînă la debutul fazei terțiare se numește perioada de latență aparentă, fără simptome, dar cu titru mare de Ac.
- b. După această perioadă de latență apare sifilisul terțiar, care se manifestă prin granuloame (gome sifilitice); boala se generalizează; apar atrofii de tesuturi (unul din semnele sifilisului terțiar este "nasul în șar", datorat atrofiei bazei nasului).
- c. Alte consecințe ale sifilisului terțiar sînt: ruperea cordului, a vaselor, orbire, alterări ale SNC, ce duc la tabes și PGP (paralizie generalizată progresivă).

### I. Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și imunologic.

1. Diagnosticul bacteriologic. Se efectuează frotiu din produsul patologic, colorat Fontana-Tribondeau.
  - a. Se poate face în faza primară (din șancru), sau în faza secundară (din sînge sau papule).
  - b. Se observă germenii la microscopul cu fond întunecat.
2. Diagnosticul imunologic evidențiază Ac "in vitro". Nu se face cantitativ, ci doar calitativ.
  - a. Inițial se fac testele de triaj:
    - (1) RFC Wassermann
    - (2) VDRL, este o aglutinare artificială.
      - (a) reacția (+) presupune depunere neregulată a cristalelor de colesterol de care este fixat Ag.
      - (b) reacția (-) presupune depunerea regulată a cristalelor.
  - b. În cazul testului pozitiv se trece la testele de confirmare:
    - (1) reacția FTA-ABS (imunofluorescența indirectă)
    - (2) reacția de hemaglutinare pasivă
    - (3) RFC strict specifică
  - c. Reacția de imunofluorescență indirectă (FTA-ABS) pentru sifilis:
    - (1) Se folosește un frotiu cu ser de cercetat absorbit (se pune un timp în contact cu ultrasonat de *Treponema Reiter* fixat la flacără;
    - (2) Pentru o altă afecțiune decît sifilisul se realizează imunocomplexe între Ac antilipoidici și Ag lipoidice din *T. Reiter*.
    - (3) Dacă este sifilis vor exista cele 3 categorii de Ac; se formează două categorii de imunocomplexe: între Ac antilipoidici și Ag corespunzătoare și între Ac de gen și Ag corespunzătoare. Ac specifici rămîn liberi.
    - (4) Prin fixarea la flacără, pe frotiu se formează imunocomplexe fixe; frotiul se spală, deci vor rămîne treponeme cu Ac.
    - (5) În etapa a 3-a se pune ser cu Ac anti-gamma-globulină umană fluorescentă, care recunosc Ac de pe frotiu; se cuplează, se fixează pe suprafața treponemei; se spală lama, se examinează la microscop.

Interpretare:

  - i. Dacă se fixează Ac, apar cîmpuri galben-verzui fluorescente, traducînd o reacție pozitivă.
  - ii. Dacă cîmpul apare întunecat, reacția este negativă (pe lamă sînt doar treponemele nevizualizate).
- d. Reacția de hemaglutinare pasivă.
  - (1) Suportul corpuscular este reprezentat de hematii care măresc artificial antigenul.
  - (2) Antigenul este obținut din *Treponema pallidum*.
  - (3) În reacție intră numai Ac strict specifici *Treponemei pallidum*.

- e. Diagnostic imunologic celular se face prin IDR în care Ag este luetina extrasă din *Treponema*. Reacția pozitivă se evidențiază prin prezența răspunsului imun celular, care se traduce prin prezența infecției.
- J. Tratament. Se administrează PENICILINĂ. Eficacitatea tratamentului cu penicilină se verifică prin diagnostic serologic.
    1. Dacă tratamentul este eficient, dispar Ac din serul de cercetat.
    2. Dacă Ac se evidențiază în continuare, atunci fie tratamentul este inefficient, fie nu este vorba despre sifilis (poate fi o boala autoimună în care există doar Ac antilipoidici).
  - K. Epidemiologie
    1. Sursa - omul bolnav în faza primară sau în cea secundară. În faza terțiară bolnavul nu este contagios.
    2. Calea de transmitere este, în principal, sexuală. Se poate transmite transplantar, însă doar în faza secundară mama transmite boala, deci dacă boala este contractată în ultima parte a sarcinii, copilul va fi sănătos. Procentual, sifilisul se transmite:
      - a. în 95% din cazuri prin contact sexual
      - b. în 5% prin transfuzii, sărut, transplantar
      - c. în 0.1% prin obiecte contaminate

Notă: *Treponema pallidum* trece doar prin microleziuni, nu și prin tegumente intacte.
    3. Receptivitate există la orice vîrstă.
    4. Profilaxia este nespecifică și constă în depistarea sursei, educația sexuală. Nu există profilaxie specifică.

### iii. Genul LEPTOSPIRA

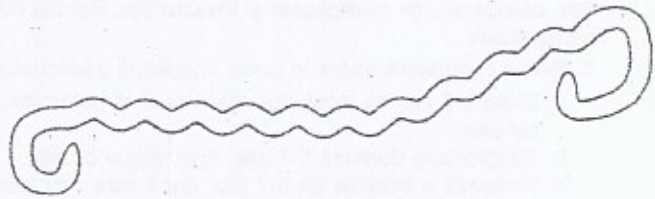
#### A. Din acest gen fac parte:

1. specii saprofite, de ex. *Leptospira biflexa* (patoc)
2. specii patogene, de ex:
  - a. *Leptospira icterohaemorrhagiae* (are ca rezervor șoarecele)
  - b. *Leptospira grippityphosa* (rezervorul este tot șoarecele)
  - c. *Leptospira pomona* (rezervorul este porcul)
  - d. *Leptospira canicola* (rezervorul este ciinele)

#### B. Caractere morfologice

1. Sînt spirochete avînd lungimea de 12  $\mu$ m și diametrul de 0,06  $\mu$ m.
 

Notă: Fiînd atât de subțiri pot trece chiar și prin tegumentele intacte (la contactul tegumentelor cu apa contaminată).
2. Corpul are 10-12 spire, nedeformabile, mici, regulate, cu capete răsucite.

Fig. 20-2. Morfologia *Leptospirelor* (schemă).

3. Aparatul locomotor este alcătuit dintr-o singură fibrilă dispusă între membrană și perete; peretele este foarte elastic.

4. Colorații:

a. Se colorează Giemsa, dar foarte greu

b. Nu se colorează Gram

c. Se pot colora Fontana-Tribondeau cu nitrat de Ag: apar colorate maro pe fond bej.

5. Habitat: germenii se găsesc în animale.

C. Caractere de cultură

1. Cultivă pe medii îmbogățite cu ser de iepure, dar numai în medii lichide, deoarece nu suportă mediile solide.

2. Nu tulbură mediul lichid datorită transparenței lor, de aceea, pentru identificarea lor, după 72 ore de incubajie se recoltează o picătură și se observă la microscopul cu fond întunecat.

3. Sînt germeni aerobi.

D. Antigene

Prezintă Ag somatice care împart genul în grupuri și tipuri serologice. Tipul serologic este identic cu specia în cazul leptospirelor.

E. Rezistență

1. Sînt sensibile în mediul extern, de aceea rezervor este doar apa.

2. Sînt distruse de antiseptice și dezinfectante.

3. Sînt sensibile la radiații solare.

4. Sînt sensibile la peniciline.

5. Germenii se răspîndesc prin urina animalelor, care contaminează apa.

Leptospirele sînt sensibile la pH acid, de aceea mor în urina umană, dar pot rezista în urina animalelor, care este alcalină datorită alimentației.

F. Patogenitate

Leptospirele sînt patogene prin multiplicare și invazivitate. Produc boala numită LEPTOSPIROZĂ, care este o antropozoonoză.

1. Peretele elastic conferă rezistență la fagocitoză, de aceea este cel mai important factor de patogenitate.

2. Calea de infecție este cel mai adesea cutanată, mai ales pe la nivelul membrelor inferioare.

3. După ce au pătruns în organism, intră în circulația generală. Pot străbate seroasele, de aceea uneori apare meningita leptospirică.

4. Pot apărea hemoragii hepatice.

5. Specia cea mai patogenă este *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

G. Răspunsul imun

Este umoral, dar nu oferă protecție.

H. Diagnostic

Este bacteriologic și serologic.

1. *Dg. bacteriologic* constă în recoltare, însămînțare și examinare la microscopul cu fond întunecat. Produsele patologice sînt: singele și urina (în ultima parte a bolii), dar care trebuie imediat alcalinizată.

2. *Dg. serologic* pune în evidență Ac din ser prin:

a. RFC cantitativă

b. Reacția de aglutinare (de microaglutinare). Se formează aglutinate, dar care nu se văd cu ochiul liber, ci doar la microscopul cu fond întunecat, dînd imaginea de "cei înstelat".

I. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de animalele. În Extremul Orient poate fi sursă și omul, deoarece datorită alimentației (orez) urina lor este mai alcalină.

2. Calea de transmitere - prin apa contaminată.

3. Receptivitatea este prezentă la orice vîrstă.

4. Profilaxia este nespecifică.

J. Tratament

Se administrează PENICILINĂ în doze corespunzătoare, sau antibiotice similare penicilinei.

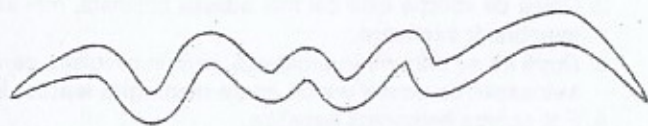
IV. Genul *BORRELIA*

A. Genul cuprinde specii saprofite și specii patogene. *Borrelia recurrentis* este o specie strict specifică omului, care se transmite prin păduche. Produce febra recurentă.



## B. Caractere morfologice

1. Sînt spirochete, avînd lungimea de 20-30  $\mu\text{m}$  și diametrul de 1  $\mu\text{m}$ .
2. Corpul este alcătuit din 10-20 spire neregulate și deformabile în cursul mișcărilor, avînd capetele drepte.

Fig. 20-3. Morfologia *Borreliei* (schemă).

3. Aparatul locomotor este alcătuit dintr-un mănunchi de 30 de fibrile dispus între membrană și perete.

## 4. Colorații:

- a. Se colorează Gram, fiind Gram-negativ.
- b. Se colorează și prin impregnare argentică (Fontana-Tribondeau).

## C. Caractere de cultură

1. Cultivă pe medii îmbogățite, în condiții de anaerobioză.
2. Produce culturi de tip S după 48-72 ore.

## D. Rezistență

1. Sînt puțin rezistente în mediul extern.
2. Sînt sensibile la PENICILINĂ, TETRACICLINĂ și CLORAMFENICOL; ultimul trebuie administrat cu prudență, fiind toxic pentru maduva hematogenă.

## E. Caractere antigenice

1. *Borrelia* prezintă fenomenul de variație antigenică. Compoziția antigenică a acestor bacterii se modifică în cursul infecției.
2. Variația antigenică se produce doar in vivo, de aceea se presupune că factorul inductor al acestui fenomen îl reprezintă anticorpii.
3. Variația antigenică face dificilă împărțirea genului pe grupuri și tipuri. Se consideră că toate tulpinile nou-descoperite sînt tulpini ale *Borreliei recurrentis*.
4. Variația antigenică la *Borrelia* reprezintă o metodă de eludare a apărării imune; în momentul în care macroorganismul a reușit să prepare Ac specifici, *Borrelia* își schimbă compoziția antigenică, astfel încît anticorpii devin inutili.

## F. Patogenitate

Sînt patogene prin multiplicare și invazivitate. Produc borrelioză, care sînt boli generalizate.

1. Febra recurentă apare în urma înțepăturii păduchelui infectat.
  - a. După 5-7 zile de incubație apare o febră puternică, 39-40° C, însoțită de cefalee.
  - b. Simptomele durează 5-7 zile, apoi dispar brusc.
  - c. Urmează o acalmie de 5-7 zile, după care simptomele se reiau.

Notă: Mortalitatea în febra recurentă este de 30%.
2. Febra recurentă se însoțește, de obicei, de tifosul exantematic, avînd același vector.

## G. Răspunsul imun este umoral.

## H. Diagnosticul de laborator

1. bacteriologic
2. serologic (prin RFC cantitativă)

Notă: O creștere de 4 ori a titrului în cursul determinărilor succesive se traduce printr-o boală în evoluție.

## I. Epidemiologie

1. Sursa este reprezentată de omul și animalele bolnave.
2. Calea de transmitere. *Borrelia* se transmite prin vectori (păduchi, căpușe).
  - a. În acest caz, vectorii sînt infectați, nu contaminați, deoarece fac infecția cu *Borrelia*.
  - b. *Borrelia* se transmite prin înțepătura vectorului, însă nu direct; lîngă înțepătura vectorii își depun dejectele, care apoi pătrund în piele prin scărpinat.
3. Receptivitate există la orice vîrstă.
4. Profilaxia este nespecifică și constă în distrugerea vectorului.

## V. Spirochete saprofite condiționat patogene din cavitatea bucală

A. În cavitatea bucală există *Borrelia* și *Treponema* saprofite, dar care asociate cu un bacil Gram-negativ, numit *Fusobacterium fusiforme* (care, izolat, este și el saprofit), devin patogene și determină afecțiuni ca:

1. stomatite
2. glosite
3. angine
4. gingivite

B. Un exemplu de astfel de infecție este boala numită **angina ulcero-necrotică Plaut-Vincent**.

C. **Tratament.** Se utilizează penicilină, însă cea mai utilă este profilaxia prin igienă bucală.

## I. CARACTERE GENERALE

Familia BACILLACEAE include 2 genuri: genul *BACILLUS* și genul *CLOSTRIDIUM*.

A. Sînt bacili foarte mari, avînd dimensiunile:

1. lungime = 8-10  $\mu\text{m}$
2. grosime = 0,4-2  $\mu\text{m}$

B. Sînt Gram-pozitivi.

C. În condiții nefavorabile sporulează. Sporii pot rămîne viabili în pămînt ani de zile, de aceea germenii din această familie se numesc *germeni telurici*.

D. Diferența dintre cele două genuri:

1. Genul *Bacillus* este reprezentat de germeni sporulați aerobi.
2. Genul *Clostridium* este reprezentat tot de germeni sporulați, însă strict anaerobi.

II. Genul *BACILLUS*

Cuprinde specii saprofite și patogene. Specia cea mai importantă pentru patologia umană este specia *BACILLUS ANTHRACIS*.

A. Caractere morfologice

1. Dimensiuni. Lungime = 10  $\mu\text{m}$ , lățime = 1-2  $\mu\text{m}$ .
2. Capetele sînt tăiate drept.
3. Sînt dispuși în lanțuri scurte în produsele patologice și foarte lungi în cultură.
4. Sînt înconjurați de o capsulă comună pentru tot lanțul, in vivo. Capsula este mucoproteică, spre deosebire de alte capsule, care sînt de natură muco-poli-zaharidică.



Fig. 21-1. *Bacillus anthracis* (schemă).

5. Sînt germeni imobili, Gram-pozitivi.
6. În condiții nefavorabile sporulează, sporul fiind mai mic decît dimensiunile bacilului, de aceea acesta nu este deformat în sporogeneză.
7. Sporul apare necolorat în interiorul bacilului.

#### B. Caractere de cultură

1. Cultivă foarte ușor pe medii simple.
2. Formează însă culturi de tip R:
  - a. În medii lichide depune grunji pe peretii vasului, dar lichidul rămîne limpede.
  - b. În mediile solide formează colonii cu margini neregulate, colonia numită în coamă de leu.

#### C. Rezistență

1. Forma vegetativă este distrusă de antiseptice și dezinfectante, de radiațiile solare, la temperaturi de 56° C supuse 15 minute.
2. Sînt sensibile la peniciline și cefalosporine.
3. Sporii sînt foarte rezistenți; pot supraviețui ani de zile în sol. Nu sînt afectați de antiseptice și dezinfectante.

#### D. Antigene

Bacilul cărbunos (sau bacilul antraxului) are Ag somatice și Ag solubile.

1. Ag capsular conferă specificitatea de tip.
2. Ag de perete conferă specificitatea de grup.
3. Exotoxina pe care o elaborează este aceeași, indiferent de specia de bacil cărbunos care a produs-o.

#### E. Patogenitate

*Bacillus anthracis* este patogen prin multiplicare, invazivitate și numai foarte puțin prin toxinogeneză.

1. Capsula este cel mai important factor patogen.
2. Boala pe care o produce se numește ANTRAX (cărbune sau dalac).

#### F. Evoluția bolii

1. Bolile pe care le poate produce *Bacillus anthracis* sînt:
  - a. Pustula malignă
  - b. Edemul malign (localizat la nivelul feței)
  - c. Antraxul pulmonar (apare prin inhalarea prafului cu spori)
  - d. Antraxul digestiv (apare prin ingerarea de forme vegetative)
2. Pustula malignă
  - a. La locul pătrunderii sporilor, după 4-5 zile apare o papulă, apoi o veziculă plină cu lichid, apoi o pustulă cu puroi.
  - b. Pustula se însoțește de un edem foarte mare, dar nedureros.
  - c. Apoi se usucă pustula și apare o crustă de culoare neagră.

- d. Ulterior germeni pătrund în organism, ducînd la generalizarea procesului infecțios (septicemie).
3. Edemul malign produce moarte rapidă prin axfixie mecanică.
4. Formele viscerale dau mortalitate mare (70%) datorită dificultății de a pune diagnosticul în timp util.

G. Răspunsul imun al organismului este umoral.

H. Diagnosticul este bacteriologic datorită urgenței.

1. Produsele patologice:
  - a. lichid și puroi din pustulă
  - b. sînge
  - c. spută (pentru formele pulmonare)
2. Diagnosticul se mai poate pune prin boala experimentală la șoarecele alb. Dacă în produsul patologic recoltat există bacili cărbunoși, atunci șoarecele face în 24 ore o septicemie mortală.
3. Diagnosticul retrospectiv al antraxului se face prin reacția Ascoli. Principiul reacției Ascoli este următorul: se realizează filtratul de Ag (din organe de cadavru) și apoi se face o reacție de precipitare cu Ac cunoscuți. Notă: Reacția Ascoli constituie, deci, un diagnostic bacteriologic, deoarece evidențiază Ag.

I. Tratamentul se face cu PENICILINĂ.

#### J. Epidemiologie

1. Sursa. Animalele sînt sursa principală de infecție, mai ales cadavrele animalelor moarte. Sporii contaminatează solul dacă animalele moarte de cărbune sînt îngropate fără a fi incinerate.
2. Calea de transmitere. Calea de infecție este cutanată; germeni pătrund sub formă de spori, dar este necesară o soluție de continuitate, deoarece sporii nu pot pătrunde prin tegumente intacte.
3. Receptivitate există la orice vîrstă, însă sînt mai expuse persoanele care lucrează cu animale.
4. Profilaxia este nespecifică și constă în depistarea animalelor bolnave. Aceasta se face prin reacția Ascoli.

### III. Genul *CLOSTRIDIUM*

A. Genul cuprinde specii patogene și saprofite. Speciile patogene elaborează exotoxine. Există specii patogene prin:

1. Exotoxina neurotropă
  - *Clostridium tetani*
  - *Clostridium botulinum*

## 2. Exotoxina histiotropă

- Clostridiile gangrenei gazoase

## B. Caractere generale ale genului

1. Sînt bacili mari, cu capetele rotunjite.
2. Dimensiuni. Lungime = 6-8  $\mu$ m, grosime = 0,4-0,6  $\mu$ m.
3. Sînt intens Gram-pozitivi.
4. Unii sînt mobili, alții sînt imobili.
5. În condiții nefavorabile sporulează, dînd spori mult mai mari decît diametrul bacilului, de aceea modifică forma bacilului.
6. Sporii pot fi localizați central, subterminal sau terminal.

C. *CLOSTRIDIUM TETANI* (bacilul tetanosului)

## 1. Morfologie

- a. Este un bacil Gram-pozitiv.
- b. Este mobil.
- c. Are cili peritrihi.
- d. Sporulează, formînd un spor mare dispus la unul din polii bacilului, dînd aspectul caracteristic de *rachetă de tenis*.

Fig. 21-2. *Clostridium tetani* (schemă).

## 2. Caractere de cultură

- a. Crește ușor pe medii simple, însă doar în anaerobioză.
- b. Crește sub formă de cultură de tip S, adică tulbură omogen mediile lichide, iar pe medii solide formează colonii netede.
- c. În mediile semisolide formează colonii în *puf de pădăie*, datorită mobilității sale.
- d. Mirosul culturii este de corn de animal ars.

## 3. Rezistență

- a. Formele vegetative sînt distruse de dezinfectante și antiseptice, de temperatura de 56°C în timp de 15-20 min, de razele solare.

- b. Formele vegetative sînt sensibile la penicilină.
- c. Sporii pot fi distruși doar prin autoclavare sau la pupinel.

## 4. Caractere biochimice

Nu au enzime citocromice (peroxidaze, catalaze), de aceea nu pot supraviețui în anaerobioză.

## 5. Caractere antigenice

Prezintă antigene somatice (Ag O, de perete și Ag H, de cil) și antigene solubile (exotoxine).

- a. Ag H, de cil, conferă specificitate de grup.
- b. Ag O, de perete, împarte grupurile în tipuri serologice.
- c. Ag solubile sînt exotoxinele:

(1) tetanospasmīna, care are afinitate pentru SNC, mai exact pentru bulb și maduvă.

(2) tetanolizina, care are afinitate pentru hematii; produce hemoliză.

Notă: Toți bacilii tetanici elaborează aceleași două exotoxine, indiferent de grupul sau tipul din care fac parte.

## 6. Patogenitate

- a. *Clostridium tetani* este patogen prin multiplicare și prin toxinogeneză.
- b. Nu prezintă invazivitate, germeul rămîne localizat la poarta de intrare (în plagă).
- c. Boala pe care o produce se numește TETANOS, fiind consecința toxinogenezei bacilului.
- d. Apare o infecție locală purulentă. Elaborează exotoxine, care intră în sînge, ducînd la paralizia centrilor nervoși (duce la inhibiția sinapselor de la nivelul măduvei spinării și bulbului); apare astfel o paralizie spastică, rigidă, tonică.
- e. Pe fondul acesta apar contracții spastice musculare (parafizia tonicoclonică).
- f. Tetanosul apare prin contaminarea plăgilor cutanate cu pămînt cu spori.
  - (1) Plaga trebuie să fie profundă pentru a asigura anaerobioza.
  - (2) De asemenea, bacilul se asociază cu germeni aerobi care consumă oxigenul.

Notă: În trecut, datorită inexistenței tehnicilor de asepsie, era des întîlnită plaga ombilicală. Aceasta putea deveni poarta de intrare a sporilor bacilului tetanic.

## 7. Răspunsul imun

Este umoral față de toxinele tetanice, însă în cursul bolii, anticorpii sintetizați sînt slabi, nu conferă protecție, deoarece toxina tetanică are locusul patogenic mult mai puternic decît locusul antigenic.

## 8. Evoluția bolii

- a. După 3-5 zile de la infectare apar primele contracturi musculare la nivelul feței; apare imposibilitatea deschiderii gurii; apoi apare contractura facială, care se caracterizează printr-un "rîs ironic" (*risus sardonicus*). Fixarea toxinei tetanice de centri nervoși este ireversibilă.
- b. Apoi paralizia este descendentă, cuprinzînd faringele, esofagul, traheea. Psihicul bolnavului rămîne nealterat.
- c. Bolnavul moare prin asfixie.

## 9. Diagnostic de laborator

Este bacteriologic, datorită urgenței.

- a. Medicul trebuie să acționeze asupra oricărei plăgi cu risc tetanigen. Medicul acționează diferit la bolnavii care au făcut vaccin antitetanos, față de cei care nu sînt vaccinați.
- b. Trebuie făcută toaleta plăgii prin spălare cu apă oxigenată, apoi se aplică o soluție de penicilină (nu unguent sau pulbere, deoarece ar crea condiții de anaerobioză).
- c. În plus, se administrează parenteral antibiotice.
- d. Pacienților vaccinați corect li se face o singură injecție cu ATPA (anatoxină tetanică purificată și adsorbită) pentru activarea celulelor B mici cu memorie; acestea vor forma rapid Ac.
- e. Bolnavilor nevaccinați li se face o vaccinare de urgență cu anatoxină nativă neadsorbită pe adjuvanți. Dacă plaga este veche sau profundă se administrează și ser antitetanic de cal; dar mai întîi se face un test de hipersensibilizare. Dacă pacientul este hipersensibilizat, se face mai întîi desensibilizarea, apoi se administrează tot serul.

## 10. Epidemiologie

- a. *Clostridium tetani* poate fi izolat din sol; de asemenea, poate fi găsit în tractul intestinal al omului și animalelor.
- b. Infecția se produce prin contaminarea rănilor profunde cu pămînt.
- c. Cei mai expuși sînt lucrătorii agricoli, cei care au suferit accidente rutiere etc.

## d. Profilaxie

- (1) Cea nespecifică constă în toaleta plăgii.
  - (2) Profilaxia specifică se face cu vaccin de anatoxină tetanică, astfel:
    - (a) trivaccin la 3 luni
    - (b) apoi bivaccin
    - (c) apoi monovaccin; dacă este cazul, cu ATPA.
- În urma vaccinării cu anatoxină tetanică apar Ac antitoxină tetanică.

## D. CLOSTRIDIUM BOTULINUM

## 1. Caractere morfologice

- a. Este un bacil mare, avînd lungimea de 4-8  $\mu$ m, iar grosimea de 0,4-0,8  $\mu$ m.
- b. Este Gram-negativ, mobil, cu cili peritrihi.
- c. În condiții nefavorabile sporulează, sporul avînd diametrul mai mare decît al bacilului, de aceea îi modifică forma.
- d. Sporul este dispus central sau subterminal.
- e. Habitat. Este un germen prezent în intestinul omului și animalelor în-forma vegetativă, dar este total inofensiv în intestin.
- f. Sporii poluează solul.

## 2. Caractere de cultură

- a. Crește pe medii simple.
- b. Crește în 48 de ore în condiții de anaerobioză; formează cultură de tip S.
- c. Mirosul culturii este rînced.
- d. Bacilul se multiplică în intestin și produce gaze; dacă se înmulțește în conservele etanșe contaminate, bombează capacul datorită gazelor formate.

## 3. Caractere biochimice

Nu posedă setul de enzime necesare aerobiozei.

## 4. Rezistență

- a. Forma vegetativă este sensibilă la pasteurizare (56° C timp de 15 min).
- b. De asemenea, sînt sensibili la dezinfectante, antiseptice, la radiațiile solare.
- c. Exotoxina botulinică este termolabilă; supusă unei temperaturi de 100° C se degradează în timp de 15 min.
- d. Sporii pot fi distruși la pupinel sau prin autoclavare.

## 5. Caractere antigenice

Prezintă antigene somatice și solubile.

- a. Antigenele somatice (flagelare și de perete) împart specia în tipuri și grupuri serologice.
- b. Există 6 tipuri de exotoxine: A, B, C, D, E, F. Pe baza lor există 6 tipuri de bacili botulinici.

## 6. Patogenitate

*Clostridium botulinum* este patogen prin toxigenoză.

- a. Exotoxina acționează la nivelul plăcii motorii; unde inhibă colinesteraza. Consecutiv scade sinteza de acetilcolină (prin reglare *up and down*) și apare o paralizie moale.
- b. De asemenea, exotoxina mai acționează pe mucoasa intestinală, nivel la care produce greață, vărsături, diaree, colici.
- c. Boala pe care o produce se numește **BOTULISM**.
- d. Botulismul este o toxinfecție alimentară de tip toxic.
- e. Fixarea exotoxinei este ireversibilă.

## 7. Evoluția bolii

- Boala apare prin consumul de conserve de alimente perfect închise; astfel sînt create condiții de anaerobioză. În conserve se eliberează un gaz, acidul butiric.
- După 6-12 ore de la consumul alimentelor care conțin toxina botulinică, apar primele semne, mai întîi digestive, apoi primele paralizii, care sînt ale nervilor cranieni (mai ales ale oculomotorului).
- Apoi sînt prinși mușchii faringieni și laringieni, de aceea moartea survine prin asfixie.
- Mortalitatea este de 60%.

8. Răspunsul imun este lipsit de interes practic.

## 9. Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și constă în identificarea toxinei prin identificarea serologică a urmelor de toxină din alimente sau din stomac.

- Se identifică printr-o reacție de neutralizare in vivo, numită testul de toxinotipie.
- Se folosesc animale de laborator. Este nevoie de 6 animale imunizate la cîte o toxină (din cele 6) și încă două animale neimunizate.

**Notă:** Este posibil ca toxina să fie de natură vegetală (de la ciuperci). Toxina vegetală este termostabilă, dar cea de la bacilul botulinic este termolabilă.

(1) Celor 2 animale neimunizate li se dau: unuia filtratul fiert (deci dacă ar fi existat toxina botulinică s-ar fi distrus), iar altuia filtratul nefiert.

(2) În acest fel se poate vedea dacă toxina este de natură vegetală sau botulinică.

(3) Celelalte 6 animale folosesc la identificarea tipului de exotoxină botulinică.

## 10. Tratament

- Se administrează ser polivalent antibotulinic.
- Antibiotice nu se folosesc, deoarece nu există un proces infecțios.

## 11. Epidemiologie

- Sursa. Omul și animalele care elimină spori, ce vor sta în pămînt și se vor transmite prin alimentele din conservele insuficient preparate termic.
- Profilaxia este nespecifică, fiind legată de tehnologia preparării conservelor. Îndalizarea este eficientă, sînt distruși și sporii.

## E. CLOSTRIDIILE GANGRENEI GAZOASE

- Sînt clostridii patogene prin toxine histotrope. Se prezintă sub forma unei asociații de clostridii:
  - Clostridium perfringens*
  - Clostridium histolyticum*
  - Clostridium septicum*
  - Clostridium oedematiens*
  - Clostridium sporogenes*
- Caractere morfologice
  - Sînt bacili mari, Gram-pozitivi.
  - Dimensiuni. Au lungimea de 4-8  $\mu\text{m}$ , iar grosimea de 0,4-0,8  $\mu\text{m}$ .
  - Sînt mobili, cu cili peritrihi. Excepție face *Clostridium perfringens* care este imobil și încapsulat.
  - Formează spori mai mari decît diametrul bacilului.
  - Sporul este situat central sau terminal.
  - Habitat. Trăiesc în intestinul omului, animalelor. Sporii contaminatează solul.
- Caractere de cultură
  - Cresc ușor pe medii simple, unde determină cultură de tip S.
  - Necesită condiții de anaerobioză.
  - Culturile apar după 24-48 ore.
- Rezistență
  - Formele vegetative sînt sensibile la pasteurizare.
  - Sînt sensibile la penicilină.
- Caractere biochimice
 

Nu au setul de enzime pentru anaerobioză, dar au multe enzime proteolitice, care desfac orice substrat organic, cu producere consecutivă de gaze.
- Antigene
 

Prezintă Ag somatice și Ag solubile.

  - Ag H (flagelar) au toate speciile, cu excepția lui *C. perfringens*, care are Ag K (capsular). Aceste antigene conferă specificitate de tip.
  - Ag de perete conferă specificitate de grup.
  - Posedă multe enzime solubile (hidrolaze). În urma lizei se pun în libertate și produse toxice de catabolism; de aceea starea generală a pacientului ajunge foarte alterată.
- Patogenitate
  - Sînt patogene prin multiplicare la poarta de intrare și invazivitate din aproape în aproape.
  - Boala se numește GANGRENA GAZOASĂ; are mai multe forme clinice.
    - Forma clasică apare în urma unui traumatism (o plagă profundă murdărită cu pămînt cu spori), sau în urma unei plăgi înțepate.

- (2) Gangrena post-abortum apare în condiții de nesterilitate.  
 (3) Celulita gangrenoasă apare după injecții nesterile.  
 (4) Enterita dată de *Clostridium perfringens*.

## 8. Evoluția bolii

- a. Poarta de intrare este tegumentul.  
 b. Leziunea este însoțită de un edem foarte mare, însă crepitant: la palpare se aud crepitații, în cazul infecției cu *Clostridium perfringens*.  
 c. Edemul este moale în cazul lui *Clostridium oedematiens*.  
 d. Edemul conține mult lichid în cazul lui *Clostridium histolyticum*. Plaga nu conține puroi, ci doar o serozitate liberă sangvinolentă, deoarece sînt lizate și elementele figurate.  
 e. Dacă se intervine rapid cu PENICILINĂ, se poate produce vindecarea, dacă nu, atunci bolnavul va muri din cauza intoxicației cu produși de catabolism.

## 9. Răspunsul imun nu are interes practic.

## 10. Diagnosticul de laborator este bacteriologic.

- a. Se recoltează serozitatea din plagă.  
 b. Se colorează două frotiuri: unul cu albastru de metilen, altul Gram, iar apoi se însămînțează.  
 c. Pe frotiul colorat albastru de metilen apar pe fondul albastru bacili mari, unii încapsulați, unii sporulați, alții nu.  
 Notă: Enzimele histolitice nu lizează celulele prokariote (flora de asociație), ci doar celulele eukariote.

## d. Pe frotiul colorat Gram apar bacili mari Gram-pozitivi pe un fond roșu.

e. *Clostridium perfringens* este pus în evidență prin lecitinaza pe care o elaborează. Aceasta se face printr-o reacție de neutralizare in vitro.

- (1) Pe o placă Petri se pune geloza cu lecitina (gălbenuș de ou). Se împarte placa în 2 semicercuri; într-un semicerc se pune și ser antilecitinază.  
 (2) Apoi are loc însămînțarea în tot mediul.  
 (3) După 24-48 ore, dacă există *C. perfringens*, în jumătatea fără ser antilecitinază se opacifiază mediul, iar în partea cealaltă nu.

Notă: Cultura bacteriană crește în ambele semicercuri.

## 11. Epidemiologie

- a. Sursa este reprezentată de om și animale pentru formele vegetative. Solul conține spori.  
 b. Calea de transmitere este cutanată, prin plăgi avînd condiții de anaerobioză.  
 c. Profilaxia este nespecifică.  
 d. Profilaxia infecțiilor clostridiale invazive impune tratamentul chirurgical precoce al plăgilor: decontaminare, debridare, excizia țesuturilor devitalizate; se administrează penicilină sau tetraciclină.  
 La pacienții cu plăgi profunde se administrează ser polivalent antigangrenos (după o prealabilă testare la hipersensibilitate).

## Chlamydia și Rickettsia

Ordinul RICKETTSIALES cuprinde două familii:

- Familia RICKETTSIACEAE, din care face parte genul *RICKETTSIA*
- Familia CHLAMYDIACEAE, din care face parte genul *CHLAMYDIA*

## I. CARACTERE GENERALE ale ordinului

- A. Au dimensiuni mici, sub 1  $\mu\text{m}$ : 0,3-0,4  $\mu\text{m}$ .  
 B. Trec prin filtre prin care nu trec bacteriile.  
 C. Au multiplicare strict intracelulară.  
 D. Datorită acestor caracteristici, un timp au fost considerate virusuri, dar după apariția M.E. s-a observat că, de fapt, sînt bacterii, deoarece:
  1. Sînt organisme unicelulare.
  2. Au perete, care este rigid și conține mureină.
  3. Au membrană plasmatică, citoplasmă, nucleu cu cromozom inelar (specific prokariotelor), au ribozomi, au echipament enzimatic.
  4. Se multiplică prin diviziune binară.
  5. Sînt sensibile la antibiotice ca tetraciclina și cloramfenicolul.
 E. Deosebirea dintre cele două familii:
  1. Membri-familiei Chlamydiaceae se transmit prin produse patologice, obiecte contaminate.
  2. Germenii din familia Rickettsiaceae se transmit prin artropode (înțepătură).

II. Genul *CHLAMYDIA*

## A. Cuprinde:

1. Specii strict specifice omului
  - *Chlamydia trachomatis*
2. Specii comune omului și animalelor
  - *Chlamydia psittaci*
  - *Chlamydia ornithosis*
3. Specii strict specifice animalelor

B. *Chlamydia trachomatis*

1. Determină boala numită TRAHOM, care este o cherato-conjunctivită, ce se caracterizează printr-o secreție purulentă abundentă, fapt ce contribuie la transmiterea sa cu ușurință.

2. Boala duce la cecitate (orbire).
3. Este o boală răspândită în Africa și în Orient, sursa fiind omul.

#### C. *Chlamydia psittaci*

1. Produce PSITTACOZA, care este o boală naturală a papagalilor.
2. La om are localizare pulmonară; apare o pneumonie atipică, în care inflamația se întinde pe mai mulți lobi.

#### D. *Chlamydia ornithosis*

1. Determină ORNITHOZA, boală a păsărilor de curte.
2. La om este cauza unei pneumonii atipice.

### III. Genul RICKETTSIA

Există doar o specie strict specifică omului, *Rickettsia prowazekii*. Alte rickettsii au ca sursă animalele. Se transmit prin artropode.

#### A. Clasificare

1. Rickettsii producătoare de tifos exantematic:
  - a. *Rickettsia prowazekii*. Produce tifosul exantematic epidemic, care se transmite prin păduche.
  - b. *Rickettsia mooseri*. Produce tifosul exantematic endemic (este o formă mai ușoară), care are ca sursă șobolanul și se transmite la om prin intermediul puricelui.
2. Rickettsii producătoare de febre butonoase:
  - a. *Rickettsia conori*. Determină febra mediteraneană clasică (febra butonoasă). Se transmite de la ciine la om prin intermediul înțepăturii căpușei. La locul înțepăturii apare un buton.
  - b. *Rickettsia rickettsii*. Determină febra pătată a Munților Stîncoși. Se transmite de la rozătoare la om prin intermediul căpușei.
3. Rickettsii care dau febra tropicală:
  - Rickettsia orientalis*. Produce febra fluvială de Japonia. Are ca rezervor rozătoarele. Se transmite prin larvele de căpușă.
4. Rickettsii care dau tifos pulmonar:
  - Este dat de *Rickettsia burnetii* (numită și *Coxiella burnetii*). Boala se mai numește și febra Q. Rezervorul este reprezentat de rozătoare și comute. Se transmite la om prin intermediul căpușei adulte; se poate transmite, însă, și direct pe cale respiratorie sau digestivă.

#### B. Caractere morfologice ale rickettsiilor

1. Sunt coccobacili.
2. Sunt Gram-negative.
3. Sunt imobile și nesporulate.

#### C. Caractere de cultură

1. Au dezvoltare strict intracelulară.
2. Anumite rickettsii se multiplică doar în citoplasmă, unde formează incluziuni citoplasmice.
3. Alte rickettsii se multiplică în nucleu, formînd incluziuni nucleare.
4. Cresc doar în culturi vii:
  - a. ou embrionat
  - b. culturi de celule
  - c. șoarece, șobolan, cobai

#### D. Rezistență

1. Rezistă la radiații solare.
2. Sint distruse de dezinfectante, antiseptice, prin expunere la temperatura de 56° C timp de 15 minute.
3. Sint sensibile la TETRACICLINĂ, CLORAMFENICOL.
4. Cea mai rezistentă este *Rickettsia burnetii*, de aceea se poate transmite și prin praf.

#### E. Structura antigenică

Rickettsiile au antigene somatice și solubile.

1. Speciile OXK, OX19 și OX2 de la *Proteus* au un Ag aproape identic cu al rickettsiilor.
2. Antigenul solubil este endotoxina, eliberată după moartea bacteriilor.

#### F. Patogenitate

Sint patogene prin multiplicare intracelulară, care duce la leziuni de tip proliferativ, și prin toxigeneneză prin endotoxină. Bolile date de rickettsii se numesc RICKETTSIOZE.

#### G. Răspunsul imun

1. RIU determină sinteza de Ac, dar care conferă protecție doar față de efectul toxic al rickettsiilor.
2. RIC apare, fiind germeni intracelulari, și conferă protecție la infecție.
  - a. Imunitatea celulară este întreținută prin persistența infecției latente (de ex. la foști bolnavi de tifos exantematic *R. prowazekii* a fost izolată din ganglionii limfatici și după 20 de ani).
  - b. În anumite condiții, infecția latentă se poate reactiva, determinînd recăderi.

#### H. TIFOSUL EXANTEMATIC

*Rickettsia prowazekii* produce tifosul exantematic epidemic.

1. Boala apare prin înțepătura păduchelui; păduchele face infecția și elimină bacterii prin dejecte pe pielea noii gazde, dar elimină și o substanță pruriginoasă, care determină scărpinarea.
2. După ce pătrund în organismul uman, rickettsiile se multiplică în endoteliul vaselor mici;



3. Apar noduli, numiți noduli Frenkel, care obstruează vasul, astfel apar micronecroze diseminate în toate țesuturile. Consecutiv se produce disfuncția organelor respective.

4. După 7-14 zile de la înțepătură apare o febră de 40-41° C, care durează o săptămână. După a 5-a zi de febră apare erupția, care se caracterizează prin pete roșii.

5. Mortalitatea este mare, de aceea tifosul exantematic a fost inclus în rîndul **BOLILOR PESTILENȚIALE**.

Notă: Pot exista cazuri de tifos exantematic fără transmitere prin păduche. Acesta apare prin fenomenul de recădere la foștii bolnavi. În cazul scăderii rezistenței organismului apare un nou episod de tifos exantematic.

#### I. Diagnostic de laborator

1. Dg. bacteriologic

2. Dg. imunologic

a. RFC cantitativ

b. Reacția de aglutinare Weil-Felix. Este o reacție de aglutinare în tuburi cantitativă, în care se pun în evidență Ac față de Ag de la *Proteus OX19*.

c. Reacția de aglutinare pe lamă Kudicke-Stauer.

J. Tratament. Se administrează **TETRACICLINĂ**, obținându-se rezultate notabile.

#### K. Epidemiologie

1. Sursa este omul (pentru tifosul exantematic) și animalele (pentru celelalte rickettsioze).

2. Calea de transmitere este prin artropode, excepție făcînd *R. burnetii*, care se poate transmite și prin praf.

3. Profilaxie

a. Nespecifică. Se acționează asupra căii de transmitere prin distrugerea artropodelor; depistarea și tratarea sursei.

b. Specifică. Se administrează vaccin cu rickettsii omorîte, sau cu rickettsii vii atenuate.

## Mycoplasma

I. Ordinul MYCOPLASMATALES include familia MYCOPLASMATACEAE, care, la rîndul ei, conține genul *MYCOPLASMA*. Mycoplasmele sînt cele mai mici bacterii libere, avînd un diametru de aprox. 0,2  $\mu$ m. Mycoplasmele sînt asemănătoare bacteriilor, cu o excepție: nu prezintă perete bacterian.

#### II. Clasificare

Genul *Mycoplasma* cuprinde 50 de specii, dintre care unele sînt patogene pentru animale, altele sînt saprofite. Există 4 specii patogene pentru om:

A. Specia *Mycoplasma hominis*

1. Cel mai patogen este tipul 1.

2. Are ca habitat cavitatea bucală și nazală a omului, precum și tractul urogenital.

B. Specia *Mycoplasma pneumoniae*

1. Are ca habitat tractul respirator superior.

2. Se numește și agentul lui Eaton.

C. Specia *Mycoplasma fermentas*

Are ca habitat căile respiratorii superioare și căile urogenitale.

D. Specia *Mycoplasma T*

Are ca habitat căile urogenitale.

#### III. Caractere generale ale mycoplasmelor

A. Sînt cele mai mici microorganisme care se multiplică pe medii artificiale (dar îmbogățite cu steroli).

B. Au dimensiunile cuprinse între 0,15-0,25  $\mu$ m.

C. Se filtrează prin filtre care rețin bacteriile.

D. Pe baza acestor caractere au fost considerate, un timp, ca fiind virusuri. Odată cu descoperirea M.E. s-a observat că sînt organisme unicelulare, dar fără perete (membrana plasmatică este însă mai rezistentă decît la bacteriile obișnuite).

E. Mycoplasmele au ADN (nucleu ca la prokariote), ribozomi, citoplasmă etc.

F. Sînt sensibile la TETRACICLINĂ.

G. Mycoplasmele pot avea forme foarte variate (filamentoase, de coci etc.) datorită lipsei peretelui.

H. Sînt Gram-negative, imobile, nesporulate, neîncapsulate.

## IV. Caractere de cultură

- A. Formează colonii foarte mici, avînd diametrul de 1 mm.
1. *Mycoplasma pneumoniae* formează colonii în formă de mură.
  2. Celelalte mycoplasme dau colonii cu aspect de ochi de ou prajit.
- B. Pe medii cu geloză-sînge se constată că sînt hemolitice:
1. *Mycoplasma pneumoniae* determină beta-hemoliză.
  2. Celelalte specii dau alfa-hemoliză.

## V. Caractere biochimice

Mycoplasmele elaborează hemolizine.

## VI. Rezistență

- A. Sînt puțin rezistente în mediul extern (cîteva ore), dar sînt mai rezistente decît alte bacterii, cum ar fi gonococul.
- B. Rezistă la uscăciune.
- C. Sînt distruse prin pasteurizare.
- D. Sînt distruse de radiațiile solare, U.V., antiseptice, dezinfectante.
- E. Sînt sensibile la antibiotice antibacteriene (de ex. tetraciclina).

## VII. Antigene

Mycoplasmele au antigene somatice, care clasifică genul în grupuri și tipuri serologice.

## VIII. Patogenitate

- Sînt patogene prin multiplicare la poarta de intrare și foarte puțin prin invazivitate. Nu sînt toxinogene.
- A. Sînt, în general, germeni cu virulență scăzută. 80-90% din infecții sînt asimptomatice.
- B. *Mycoplasma pneumoniae* determină pneumonia atipică primară. 40-60% dintre pneumoniile atipice primare au ca agent etiologic pe *Mycoplasma pneumoniae*.
- Notă: Restul de pneumonii atipice primare sînt de etiologie virală sau bacteriană (de ex. *Rickettsia burnetii*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia ornithosis*).
- C. Adolescenții fac cel mai adesea pneumonie de etiologie mycoplasmatică (*Mycoplasma pneumoniae*).
- D. Vîrstele extreme (copii, bătrîni) fac cel mai frecvent pneumonii de etiologie virală.

## IX. Răspunsul imun

- A. Este, în primul rînd, umoral; fiind slab, nu poate asigura o protecție eficientă.
- B. Mycoplasmele se pot multiplica și facultativ intracelular, de aceea apare și un răspuns imun celular.

## X. Diagnosticul de laborator

- A. Diagnosticul direct sau bacteriologic constă în evidențierea mycoplasmei în produsul patologic.
- B. Diagnosticul imunologic se face prin:
1. RFC cantitativ în dinamică; creșterea de 4 ori a titrului în cursul determinărilor traduce un diagnostic pozitiv.
  2. Punerea în evidență a limfocitelor T specific sensibilizate la Mycoplasme.
  3. Se poate practica și o altă metodă de diagnostic, reacția de auto-hemaglutinare la rece (la +4° C). Reacția se bazează pe faptul că prin degradarea hematiilor de către hemolizinele mycoplasmei apar auto-Ac, care la rece se cuplează cu hematiile (cuplarea este reversibilă).

## XI. Tratamentul se face cu TETRACICLINĂ.

## XII. Epidemiologie

- A. Sursa este omul.
- B. Transmiterea se face prin picături Pflugge (în cazul infecțiilor aerogene), sau prin contact sexual (în cazul celor urogenitale).
- C. Profilaxia este nespecifică.

**FUNGI PATOGENE.** Aproximativ 100 de specii de fungi, din cele câteva mii existente, sînt implicate în patologia umană; din acest punct de vedere, importanța medicală are subîncrîngătura MYCETES. Majoritatea fungilor cu importanță medicală sînt ubiquitare în natură.

#### I. Descriere generală

- A. Constituie o categorie heterogenă de microorganisme, cuprînzînd organisme uni- și pluricelulare.
- B. Au structură de tip eukariot; sînt PROTISTE SUPERIOARE.
- C. Au un perete rigid, dar în structura căruia intră chitina (nu mureina), substanță care conferă rezistență celulei.
- D. Peretele este dublu, iar în spațiul creat se află lichid.
- E. Nucleul este diploid, conține 2 sau 4 cromozomi; are membrană nucleară dublă și are nucleoli.

#### F. Clasificare:

După aspectul morfologic de bază ciupercile microscopice (fungile) pot fi grupate în levuri și mucegaiuri.

1. Levurile sau drojdiile, reprezintă un grup taxonomic eterogen. Se consideră levură orice ciupercă ce prezintă sub formă unicelulară, se reproduce asexuat (cel mai frecvent prin înmugurire, rar prin diviziune directă). Prin reproducerea sexuată a levurilor se rezultă "asce cu ascospori". Caracteristic, levurile au capacitatea de a fermenta mediile bogate în substanțe hidrocarbonate, cu formare de  $\text{CO}_2$ .
2. Mucegaiurile sînt ciuperci care se prezintă sub formă pluricelulară, avînd aspect filamentos. Sînt organisme saprofite sau parazite, prezente pe sol, în apă și aer. Multiplicarea lor se face sexuat și asexuat.

#### G. Morfologie:

1. Levurile au, în general, formă sferică sau ovalară, prezentînd însă, un poli-morfism accentuat.
  - a. În funcție de specie, se pot întîlni forme elipsoidale, triunghiulare, fuziforme.
  - b. Dimensiunile levurilor sînt cuprinse între 1-20  $\mu\text{m}$ .

2. Mușcăiurile (ciuperci pluricelulare) sînt formate dintr-un trunchi sau miceliu.
  - a. Trunchiul este alcătuit dintr-o împletire de filamente subțiri numite hife.
  - b. Hifele miceliului, în funcție de poziția lor, formează:
    - (1) miceliu septat (eumiceliu), alcătuit din celule alungite, așezate cap la cap;
    - (2) miceliu coenocitic (pseudomiceliu), format dintr-o celulă unică mult alungită și ramificată, cu mulți nucleii.

- H. Înmulțirea se realizează pe cale
1. asexuată
  2. sexuată

Levurile se reproduc obișnuit în mod asexuat. La unele specii se descrie și o reproducere sexuată, în paralel cu cea asexuată.

1. Reproducerea asexuată se realizează prin două mecanisme:

- a. Înmușgurirea este caracteristică pentru levuri. Ea constă în formarea unui mușgur apărut ca o protuberanță la suprafața celulei mamă. Apariția lui este determinată de semnale chimice emise la nivelul reticulului endoplasmic. Mușgurele crește, își formează pereți proprii și se desprinde de celula mamă rezultând o nouă celulă, denumită spor.
- b. Diviziunea directă este identică, din punct de vedere al mecanismului, cu cea întâlnită la bacterii. Celulele se alungesc, urmează diviziunea nucleară cu migrarea nucleilor la extremități. Procesul se încheie prin apariția pereților despărțitori.

2. Reproducerea sexuată se face prin fenomenul de conjugare izogamă sau heterogamă între două celule sexuate numite gameți. Rezultatul este formarea prin contopirea celor două celule a unui zigot. Zigotul poate să se înmulțească mai departe prin înmușgurire sau se poate transforma într-o ască în interiorul căreia se formează, de obicei, 4 ascospori.

- a. La levuri există tipul de spor ca formă de rezistență, numit clamidospor. Acesta apare printr-un proces analog sporilor bacterieni și are funcția de conservare a speciei în condiții vitrege.

- b. La mușcăiuri, procesul de reproducere prezintă aspecte diferite. În anumite faze ale creșterii hifelor apar modificări morfologice ale acestora, ele devenind specializate, participînd la procesul de reproducere asexuată sau sexuată prin producere de spori.

#### I. Tipuri de spori

1. Spori asexuați. Apar prin fragmentarea hifelor. După locul de formare pot fi endospori (formați în interiorul unor celule sau organe sporogene) și exospori (extracelulari).
  - a. Zoosporii se formează în celule speciale, numite zoosporangi, eliberîndu-se prin ruperea peretelui. La început mobili, aceștia se închistează apoi pînă cînd condițiile devin favorabile germinării.

- b. Conidiosporii sînt spori așezați la extremitatea unor hife, numite conidiofori. Aceștia sînt la început liberi; ulterior partea terminală a conidioforului se modifică luînd forme variate. Pe aceste formațiuni sînt așezate sterigmele din care derivă conidiile.
- c. Artrosporii se formează la mușcăiurile septate prin fragmentarea hifelor.
2. Spori sexuați. Apar în stadiul perfect al fungilor și se formează prin fuzionarea a doi gameți identici (izogamie) sau diferențiați (heterogamie).
  - a. Sporii sexuați au un rol important în procesul de evoluție al fungilor, deoarece, rezultați din procese de recombinare genetică, au descendenți cu posibilități de adaptare crescută.
  - b. Ascosporii iau naștere prin fuzionarea a două prelungiri tubulare emise de două celule vecine de pe același miceliu sau de pe micelii separate. Nucleii fuzionează, celula rezultată fiind un zigot. Nucleul unic suferă 1-3 diviziuni; nucleii fii se înconjoară cu protoplasmă și își formează perete propriu devenind ascospori. Celula în care au luat naștere poartă numele de ască.

#### II. Caractere generale

##### A. Caractere de cultură

1. Fungii cresc pe medii de cultură, dar îmbogățite cu steroli, la un pH acid.
2. Mediul pentru levuri se numește mediul Sabourand. În acest mediu coloniile apar după 48-72 ore și sînt neregulate și pigmentate.
3. În macroorganismul în care se dezvoltă ciupercile dau colonii foarte mari, care au aspect de tumorete.

##### B. Antigene

1. Somatice (structurale)
2. Solubile (exotoxine, enzime histolitice)

##### C. Patogenitate

- Fungii sînt patogene prin
- (1) multiplicare
  - (2) invazivitate
  - (3) toxinogeneză

##### D. Răspunsul imun

1. Este, în principal, umoral.
2. Se poate stimula și răspunsul imun celular.
3. Toxinele ciupercilor determină reacție de hipersensibilizare (de tip umoral).

##### E. Diagnostic

1. Diagnosticul direct se face prin examen micologic. Acesta presupune evidențierea ciupercilor în produsul patologic.
2. Diagnosticul imunologic (umoral și celular):
  - a. RFC
  - b. Intradermoreacție pentru evidențierea hipersensibilității.

## III. CIUPERCI PATOGENE

## A. Patogenie

Fungile patogene pot produce la om:

1. micoze, infecții fungice determinate de prezența ciupercilor patogene în organismul uman
2. micotxicoze rezultate din ingestia alimentelor contaminate cu metaboliți toxici ai ciupercilor, numiți micotoxine (de ex. aflatoxina)
3. alergii fungice.

## B. Clasificare

## 1. Clasa Actinomycete

Reprezintă un grup heterogen care cuprinde microorganisme filamentoase. Au o structură miceliană ramificată, cu tendință de fragmentare. În mod particular, aceste fungi au o structură asemănătoare bacteriilor; astfel peretele celular nu conține celuloză sau chitină, ci constituenți tipici bacterieni. De asemenea sînt sensibile la agenți antibacterieni și nu la cei antimicotici. Cuprind genuri anaerobe *Actinomyces* și aerobe *Nocardia* și *Streptomyces*.

Principalele specii patogene:

a. *Actinomyces israelii*. Este un miceliu filamentos ramificat. Pe medii de cultură formează colonii de tip R (rar se pot întîlni și colonii de tip S). Fermentează zaharurile. Sînt anaerobe dar pot crește și în condiții de microaerofilie.

(1) Structura antigenică. Peretele celular conține polizaharide cu proprietăți antigenice. Pe baza lor s-au separat 2 serotipuri la *Actinomyces israelii*.

(2) Patogenie. Poarta de intrare este cavitatea bucală, în special amigdalele. Această specie poate produce următoarele infecții:

- (a) forme cervico-faciale, caracterizate prin necroza țesuturilor, cu producere de fistule și leziuni osoase chistice.
- (b) forme toracice; caracterizate prin leziuni hilare sau pleurale.
- (c) forme abdominale. Simptomatologia cea mai frecventă este aceea a unei apendicite cronice. Frecvente sînt leziunile renale, ovariene, cu posibilitatea de fistulizare.

(3) Diagnosticul se bazează pe evidențierea microscopică a ciupercii. Metodele serologice nu sînt folosite în diagnostic.

b. *Nocardia asteroides* și *Streptomyces* species

Sînt ciuperci filamentoase ale căror hife prin fragmentare capătă aspecte bacilare sau de coci. Pe medii de cultură formează colonii de tip S, dar și colonii mucilaginoase. Sînt Gram-pozitive și AAR.

Ciupercile conțin pigmenți galbeni sau roșii, în funcție de specie. Sînt aérobe și nu fermentază glucidele. Coagulează laptele și lichefiază gelatina.

(1) Prin imunodifuzie au fost determinate 4 tipuri antigenice, care pot fi diferențiate printr-o I.D.R. efectuată la un șoarece sensibilizat. Reacția este pozitivă față de fracțiunile proteice și polizaharidice ale ciupercii.

(2) Patogenie. Pătrunderea în organism se face pe cale aeriană. Localizarea preferențială este pulmonară, putînd să se complice cu alte localizări: cerebrale, renală, cutanată.

(3) Diagnosticul se bazează pe evidențierea ciupercii pe baza caracterelor morfologice, biochimice și de metabolism.

## 2. Clasa Phycomycete

În această clasă se încadrează ciuperci filamentoase, cu thalul neseptat. Phycomycetele se reproduc asexuat și sexuat.

*Coccidioides immitis* este cea mai importantă specie patogenă din această clasă. Este o ciupercă larg răspîdită, care la om provoacă coccidiomicoza.

a. în secțiuni histologice, puroi sau spută, *Coccidioides immitis* apare sub formă de sferule cu pereți dubli în care se găsesc endosporii. Din hifele ce se fragmentează cu ușurință rezultă artrosporii. Aceștia se răspîndesc în aer și favorizează infecția.

b. Din filtrate de cultură de *Coccidioides immitis* se extrage un antigen numit coccidioidină, cu ajutorul căruia se pot face reacții de precipitare și fixare de complement. În diluții 1:10 dă reacții încrucișate cu histoplasmina.

c. Patogenie. Calea de pătrundere în organism este cea aeriană. Sporii pot fi inhalați din aerul atmosferic sau din laboratoarele în care ciuperca se cultivă. Aproximativ 75% din indivizii contaminați rămîn asimptomatici. Boala se manifestă clinic prin febră, astenie, anorexie cefalee nocturnă. Examenul radiologic pulmonar evidențiază leziuni la diverse nivele: hilare; lobare. La unii bolnavi apar simptome respiratorii și alergii. Coccidiomicoza poate evolua cu leziuni pulmonare de tip tuberculos, leziuni osoase, ganglionare, articulare.

d. Diagnosticul. Produsele patologice folosite pentru diagnostic sînt: sputa, conținutul gastric, L.C.R., probe biotice și sînge pentru diagnosticul serologic.

(1) Diagnosticul micologic urmărește evidențierea fungilor prin cultură, inoculări la animale, frotiuri.

(2) Diagnosticul serologic evidențiază Ac IgM și IgG fixatori de complement.

## 3. Clasa Ascomycete

Cuprinde ciuperci filamentoase septate care se reproduc prin spori asexuați și sexuați (ascosporii) formați în interiorul unei asce.

Ciupercile din această clasă cuprind grupul dermatofitelor. Termenul "dermatofit" definește ciupercile ce prezintă două caractere biologice importante: afinitate pentru țesuturi corneoase (keratofile) și liza acestor țesuturi (keratolitice).

Pe mediul Sabouraud prezintă colonii și spori caracteristici, pe baza cărora se pune diagnosticul. În țesuturile sau structurile corneoase se întâlnesc sub formă de hife sau artrospori. Se pot localiza pe pielea acoperită cu păr sau neacoperită (glabră).

Speciile mai importante din această clasă sînt încadrate în următoarele genuri:

- i. *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton*, care produc boli ale pielii.
- ii. *Candida*, *Blastomyces*, *Aspergillus* și *Penicillium*, care produc boli cu alte localizări.

a. Genul *Trichophyton* produce trichofitiile tegumentare. În cadrul acestui gen se disting:

- grupul endotrix (spori mari răspîndiți neuniform în interiorul firului de păr)
- grupul ectotrix (spori mici în lanțuri)
- grupul megasporate (spori mari în lanțuri)

În stadiul parazit sporii sînt mici. Coloniile sînt cremoase, pigmentate diferit în funcție de specie. Prezintă *macrocomidii* cu forme neregulate și *microcomidii*.

b. Genul *Microsporum* produce la om alopecii rare, cu forme neregulate. Se întâlnește în special la școlari. Poate determina și leziuni ale pielii glabre. Miceliul prezintă filamente fine, iar *macrocomidiile* sînt rare sau pot lipsi. Formează *clamidospori* terminali mari (30-40 micrometri diametru). La unele specii ale acestui gen *microcomidiile* sînt foarte numeroase.

c. Genul *Epidermophyton* produce la om leziuni numai pe pielea glabră, în particular afectînd regiunea inghinală și unghiile. Este o ciupercă larg răspîndită în natură. În stadiul parazit în produsele patologice (scuame) se prezintă sub formă de filamente. Pe mediul de cultură coloniile sînt cremoase, pigmentate kaki sau oliv, cu suprafața pliată radial. Microscopic prezintă macroconidii numeroase ce se separă în 3-4 celule. Microconidiile lipsesc.

**Notă:** Din punct de vedere imunologic, dermatofitele determină un răspuns de tip celular. De ex. trichophytina, extrasă din specii ale genului *Trichophyton*, produce la subiecții sensibilizați o reacție alergică de tip întîrziat.

**Patogenitatea genurilor *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton***

Dermatofitiile sînt boli contagioase. După localizare se disting:

- dermatofitiile ale pielii acoperite cu păr: microsporii, trichofitiile, favus, kerion
- dermatofitiile ale pielii glabre: herpes-circinat, sycosis
- dermatofitiile ale pielii pliate: eczema marginală de Hebra, piciorul atletului
- dermatofitiile ale fanerelor: onixis, perionixis

- (1) *Microsporiile* dau zone de alopecie rotunde, mari și rare.
- (2) *Trichofitiile* sînt alopecii neregulate, mici și numeroase.
- (3) În *favus* elementul caracteristic este godeul favic localizat la baza firului de păr. Se extinde neregulat lăsînd permanent cicatrice.

- (4) În kerion se produc inflamații puritice în jurul godeului de la baza a părului.
- (5) Herpesul circinat debutează printr-o papulă eritemo-scuamoasă care crește în cercuri concentrice. La extremitatea leziunii se observă vezicule.
- (6) Sycosisul este echivalentul kerionului pe pielea glabră.
- (7) Eczema marginală de Hebra determină placarde eritemo-scuamoase în regiunile inghinală.

(8) Piciorul atletului poate prezenta două aspecte:

- (a) o formă acută în care se produc vezicule mici pe plantă și interdigital, însoțite de prurit
- (b) o formă cronică manifestată prin uscarea tegumentelor cu apariția de fisuri interdigitale și plantare însoțite de prurit și miros dezagreabil.

(9) Onixis-ul și perionixis-ul sînt localizate la baza și în jurul unghiilor. Produc o leziune ce determină decolorarea bazei unghiei urmată de căderea acesteia.

**Epidemiologia dermatofitiilor:** ca vîrstă, majoritatea cazurilor se întâlnesc la copii și în perioada pubertății; sînt mai frecvente la bărbați; au un caracter profesional și sînt influențate pozitiv de malnutriție. Nu dau imunitate și sînt contagioase.

d. *Candida albicans*. Face parte din flora normală a organismului uman. Este o ciupercă condiționat patogenă care produce la om candidozele. Agresivitatea ciupercii este determinată de factori care duc la slăbirea rezistenței organismului.

(1) *Candida* este o levură blastosporată care poate prezenta eumiceliu (miceliu septat) sau pseudomiceliu. Pe mediul Sabouraud coloniile sînt albe, cremoase. Pe frotiuri colorate candidele sînt Gram-pozitive. Ca aspect morfológic de bază au formă ovalară sau sferică, prezentînd însă un polimorfism accentuat. În culturi și produse patologice pot deveni filamentoase, ceea ce argumentează fenomenul de dimorfism caracteristic ciupercilor.

(2) Diferențierea speciilor genului *Candida* se face prin studiul asimilației și fermentării zaharurilor. Astfel, *C. albicans* asimilează glucoza, maltoza, galactoza și zaharoza și fermentează cu producere de gaz aceleași zaharuri. Structura antigenică este puțin cunoscută. Prin teste de aglutinare s-au evidențiat la *C. albicans* două fracțiuni antigenice A și B.

(3) Infecții produse la om de genul *Candida*:

- (a) Muguet, mîrgăritărele, candidoză a sugarilor caracterizată prin apariția coloniilor pe mucoasa bucală
- (b) Localizare pe mucoasa gastrointestinală
- (c) Localizare pe mucoasa genitală-cu producerea vulvo-vaginitei micotice la femei. Boala se manifestă clinic prin apariția unei leucorei caracteristice, însoțită sau nu de prurit.
- (d) Localizare pe mucoasa bronșică și pulmonară
- (e) Candidoze generalizate care apar în special după tratamente cu antibiotice neînsoțite de antifungice.

e. *Blastomyces dermatitidis* este agentul etiologic al blastomicozei nord-americane. În stadiul parazit se prezintă sub formă de celulă sferică cu pereți dubli. Produce prin înmugurire blastospori. În stadiul saprofit și pe medii de cultură bogate în proteine se prezintă sub formă filamentoasă. Coloniile sînt albe și au suprafața pliată radiar. La microscop se observă conidii sferice sau ovaiare, sesile sau purtate de scurți conidiofori.

(1) Structura antigenică. Din filtratele de mediu în care se cultivă *B. dermatitidis* se obține blastomicina alcătuită chimic din glucide și proteine. La bolnavi, I.D.R. la blastomicină este pozitivă. Se mai folosește R.F.C. pentru diagnosticul îmbolnăvirilor recente.

(2) Patogenie. Blastomicoza nord-americană debutează prin leziuni ale mucoasei bucale cărora le urmează apoi leziuni ganglionare, pulmonare, viscerale și ale tractului digestiv.

(3) Localizarea preferențială pe mucoasa bucală și digestivă pledează pentru ipotezele care admit pătrunderea ciupericii în organism prin leziuni gingivale sau bucale. Nu este exclusă nici calea aeriană. Deși nu a fost izolat se admite că această fungie există pe sol.

(4) Diagnostic. Culturile de *B. dermatitidis* se obțin greu. Pentru diagnostic se folosesc produse patologice ca puroiul sau fragmente de țesut în care se evidențiază ciuperca după caracterile sale morfologice.

#### f. Genul *Aspergillus* și genul *Penicillium*.

Sînt ciuperci filamentoase cu răspîndire foarte largă în natură. Pentru patologia umană sînt importante prin metabolizii toxici pe care îi elaborează. Acești metabolizii prin contaminarea alimentelor produc la om micotoxicozele.

(1) Miceliul este alcătuit din filamente lungi hialine. Caracterul diferențial dintre *Aspergillus* și *Penicillium* îl constituie morfologia formațiunilor sporogene.

(2) Patogenie. Întîlnit frecvent în astm sau bronșită, fără a putea fi determinat cu precizie ca agent etiologic, *Aspergillus* produce la om afecțiuni primare, ca de ex. aspergiloamele pulmonare. Acestea se formează prin împletirea filamentelor miceliene în lumenul bronhiilor.

(3) Diagnosticul se face prin examen radiologic. În laborator, din produsele patologice, prin însămînțare pe medii de cultură, se identifică după aspectele macroscopice și microscopice.

(4) Din grupul acestor ciuperci fac parte genurile producătoare de antibiotice.

#### 4. Clasa Adelomycete (fungi imperfecte)

Cuprinde ciuperci filamentoase care se reproduc numai asexual.

a. Genul *Histoplasma* cu speciile *H. capsulatum* și *H. duboisii*. Fungia se poate întîlni ca parazit intrahistiocitar. Poate fi levuriform sau saprofit filamentos. Pe mediul de cultură coloniile sînt albe și devin galbene prin îmbătrînire.

Au forma de discuri. Miceliul este alcătuit din hife cu diametru de 2,5-3 μm. Prezintă mitocondrii rotunde pediculate. Formează clamidospori intercalari sau terminali. *H. capsulatum* este ureazo-pozitivă, iar *H. duboisii* este ureazo-negativă.

(1) Structura antigenică. Din filtratul mediului în care se cultivă *Histoplasma* se obține histoplasmina care dă reacții de tip tuberculinic. Reacția nu este absolut specifică dar este utilă în anchetele epidemiologice. Conține, de asemenea, substanțe polizaharidice cu care se fac reacții de precipitare și R.F.C.

(2) Patogenie. *Histoplasma capsulatum* determină histoplasmoza clasică, afecțiune care se produce prin inhalarea sporilor din mediul extern. Clinic se poate prezenta sub două forme:

(a) asimptomatică, decelată radiologic (pete pulmonare calcificate) și prin reacția pozitivă la histoplasmină;

(b) simptomatică, cu diferite aspecte:

— gripale;

— generalizate. La copii produce hepato-splenomegalie, anemie, leucopenie și, în final, moartea. La adulți și bătrîni generalizarea este lentă cu localizări viscerale multiple. Alături de aceste forme poate exista și forma generalizată cu evoluție lentă de tip tuberculos.

(3) Diagnosticul se face prin însămînțarea produselor patologice (expectorație, puroi, sînge, puncție medulară) pe medii de cultură, pe baza caracterelor de creștere și microscopice. Histologic, histoplasma este găsită în interiorul histiocitelor sub formă de celule levuriforme.

b. Genul *Geotrichum*, specia *G. cutaneum*. Se întîlnește ca ciupercă saprofită intestinală. Este condiționat patogenă, producînd la om geotrichozele cu localizări buco-faringiene, intestinale, bronșice, pulmonare. Se prezintă sub formă de *eumiceliu* sau *pseudomiceliu* care prin fragmentare produce artrospori.

#### C. MICETOAME

Se numesc micetoame tumorile micotice sau pseudomicotice care se organizează în țesuturile moi sau osoase. Aceste tumori sînt de fapt colonii fungice sau de actinomicetale care se dezvoltă în țesut.

1. De obicei ele sînt eliminate prin fistule sau pot fi evidențiate în intervențiile chirurgicale.

2. În jurul tumorilor, datorită reactivității organismului se organizează trei zone formate din: polimorfonucleare, histiocite și fibrocite care limitează procesul infecțios.

3. Genurile implicate în producerea micetoamelor sînt multiple. Astfel, ca agenți ai micetoamelor actinomicozice sînt: *Nocardia brasiliensis*, *Streptomyces maduræ*. Agenții ce produc micetoamele fungice sînt: *Madurella mycetomi*, *Monosporium apiospermum*, *Cephalosporium falciforme*.

D. TRATAMENTUL GENERAL al infecțiilor fungice

Tratamentul micozelor folosește 3 categorii de agenți.

1. Agenți fizici: raze U.V., raze X, ultrasunete.
2. Agenți chimici: alcool, iodură de potasiu, acid salicilic, bicarbonat de sodiu, violet de gențiană, sulfamide (în aplicații locale).
3. Substanțe antifungice. Tratamentul general al infecțiilor fungice se face cu antibiotice antimicotice. Antibioticele antibacteriene nu sînt eficiente pe fungi.

a. ANTIFUNGICE SISTEMICE

- (1) Amfotericina B. Are structură macrolidică (conține un inel lactonic). Este activă pe *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*.
- (2) Flucitozina (5-Fluorocitozina). Este activă pe *Candida*.
- (3) Clotrimazol. Are structură imidazolică. Acționează asupra *Candidei*.
- (4) Griseofulvin. Acționează asupra fungilor *Trichophyton* și *Epidermophyton*.

b. ANTIFUNGICE TOPICE

1. Nistatin (stamicina). Este o macrolidă polienică. Acționează împotriva speciilor de *Candida*.
2. Clotrimazol
3. Miconazol

E. Profilaxia antifungică este nespecifică și constă în respectarea regulilor de igienă.

PARTEA A IV-A

## MICROBIOLOGIE CLINICĂ



## Bacteriemia și Septicemia

I. **Bacteriemia și Septicemia.** Termenii de bacteriemie și de septicemie sînt deseori utilizați pentru a defini același fenomen; există însă diferențe între cele două situații clinice.

A. **Bacteriemia** reprezintă situația existenței bacteriilor în sînge. În timpul bacteriemiei nu există simptomatologie clinică semnificativă.

1. **Surse.** Bacteriile pot ajunge în sînge prin mijloace fizice (de ex: injurii ale pielii sau mucoaselor), sau pot trece în torentul sangvin dintr-un focar de infecție.

2. **Bacteriemia tranzitorie** este o situație temporară. Studii recente arată că bacterii ca *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides melaninogenicus* și *Clostridium perfringens* pot fi recoltate frecvent din sîngele unor persoane în aparență sănătoase.

B. **Septicemia și șocul septic** reprezintă sindroame clinice dramatice, care rezultă prin invazia acută în torentul circulator a anumitor microorganisme sau a produșilor lor toxici.

1. **Surse.** Agentul etiologic al septicemiei este de regulă introdus în circulație prin diseminare dintr-un focar infecțios. Este posibilă și inocularea traumatică.

2. **Persistența.** Septicemia este situația în care bacteriile se dezvoltă și se reproduc în torentul sangvin, de aceea are tendința de a persista pînă la administrarea unei terapii eficiente sau pînă la moartea bolnavului.

## II. INFECȚII CE PRODUC BACTERIEMIE ȘI SEPTICEMIE

A. **Bacteriemia.** Majoritatea bacteriilor au capacitatea de a produce bacteriemie, în general în stadiile inițiale ale bolilor.

### 1. Bacterii Gram-negative

a. **Etiologie.** Bacteriemia Gram-negativă apare cel mai adesea în cazul infecțiilor cu germeni din familiile Enterobacteriaceae și Pseudomonadaceae.

(1) *Escherichia coli* este agentul etiologic cel mai comun al bacteriemiei Gram-negative, reprezentînd 35% din cazuri.

(2) Speciile de *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Serratia* reprezintă aproximativ 27% din cazuri.

- (3) Speciile de *Proteus* produc circa 11% din aceste bacteriemii.
- (4) *Pseudomonas aeruginosa* este agentul etiologic în 12% din cazurile diagnosticate de bacteriemie Gram-negativă.
- b. **Origine.** Locurile de intrare a bacteriilor în organism sînt reprezentate de tractul gastrointestinal, tractul urinar și piele.
- c. **Manifestări clinice.** În cazul bacteriemiei Gram-negative, aspectul clinic este același, indiferent de specia implicată. Severitatea simptomatologiei poate însă varia în funcție de pacient.
- (1) Simptomele tipice includ febră mare, frisoane, prostrație și, ocazional, greață și vărsături.
- (2) Clasic, simptomele apar la 1-2 ore după ce bacteriile intră în sînge. Pot fi prezente șocul endotoxic sau hipotensiunea la 3-8 ore de la apariția primelor semne și simptome.
- (3) Simptomatologia clasică se regăsește doar la 30-40% dintre pacienții cu bacteriemie Gram-negativă.
- (a) Cea mai mare parte din cazuri au forme mai subtile de manifestare.
- (b) Febra poate fi unicul simptom al bacteriemiei la pacienții care au fost supuși unor proceduri clinice gastrointestinale sau genito-urinare.
- d. **Factori predispozanți.** Intervențiile chirurgicale, manipularea tractului urinar (de ex: cateterism; sonde) și bolile infecțioase sînt cel mai adesea acuzate în geneza bacteriemiei Gram-negative.
- e. **Incidență.** Bacteremiile Gram-negative au o incidență estimată la 10-30 mii cazuri pe an; infecția se produce la 1% din pacienții spitalizați.

## 2. Bacteriemia stafilococică

- a. **Etiologie.** Bacteriemia stafilococică diagnosticată este de regulă cauzată de *Staphylococcus aureus* coagulazo-pozitiv. Stafilococii coagulazo-negativi, ca *S.epidermidis* și *S.saprophyticus*, pot cauza ocazional bacteriemii.
- b. **Origine.** Bacteriemia stafilococică poate fi primară, cu sursa majoră de infecție piele, sau poate fi secundară unui focar infecțios.
- (1) Abscesele cutanate sînt o sursă importantă de stafilococi, iar simpla palparea abscesului poate disemina germenii în sînge.
- (2) Bacteremiile determinate de stafilococi coagulazo-negativi rezultă în urma forșării unui instrumentar contaminat (catetere intravenoase, canule) sau în urma injectării intravenoase de narcotice, mai ales în cazul folosirii în comun a seringilor.
- c. **Manifestări clinice** sînt dependente de sursa de germeni, de focarele primare de infecție și de diseminarea bacteriană.

- (1) Boala progresează de regulă lent, fără simptomatologie specifică. Șocul este mai rar ca în cazurile de bacteriemie Gram-negativă.
- (2) Bacteriemia cauzată de *Staphylococcus aureus* poate avea o evoluție fulminantă, cu puseu brusc de febră, frisoane, tahicardie. Starea pacientului se deteriorează rapid către șoc, care poate fi fatal în 24-48 ore.
- (3) Bacteriemia cauzată de *S.epidermidis* este mai insidioasă și mai puțin dramatică decît cea cu *S.aureus*. Bacteremiile tranzitorii, asimptomatice, cauzate de *S.epidermidis*, sînt probabil foarte frecvente.
- d. **Factori predispozanți.** Manipulări mecanice implicînd pielea, precum inserția cateterelor intravenoase sau intervențiile chirurgicale, cresc riscul unor bacteriemii stafilococice. Bacteremiile stafilococice cu coagulazo-negativi apar în mod teoretic ori de cîte ori se folosesc tehnicile mai sus amintite, deoarece aceste specii se află în mod obișnuit pe piele.
- e. **Incidență.** Stafilococii constituie a doua cauză de bacteriemii ca frecvență. *S.epidermidis* și *S.saprophyticus* sînt suspecți ca fiind cauza a numeroase situații nediate diagnosticate de bacteriemie. Dintre cazurile diagnosticate, acești stafilococi coagulazo-negativi sînt implicați în 0,1% cazuri.
- ## 3. Febra tifoidă (enterică)
- a. **Etiologie.** Febra tifoidă este cauzată de *Salmonella typhi*. Alte salmonelle care pot ocazional determina febra enterică sînt *S.enteritidis*, serotipurile paratyphi A, paratyphi B și serotipul typhimurium.
- b. **Origine.** Speciile de *Salmonella* colonizează tractul gastrointestinal al unei largi varietăți de animale. Febra enterică este transmisă în mod caracteristic prin circuitul fecal-oral.
- c. **Manifestări clinice.** Caracteristica primară a febrei enterice este bacteriemia, care apare după invazia mucoasei intestinale de către bacteriile ingerate.
- Simptomatologia poate dura 4 săptămîni sau mai mult.
- (1) Simptomatologia clasică începe cu febră, care în general crește progresiv, ulterior febra îmbrăcînd aspectul de febră intermitentă sau în platou.
- (2) Simptomatologia nespecifică include cefalee, anorexie, mialgii, apatie, stare de rău general. Pot apărea diaree, constipație, tuse seacă, bronșită, bradicardie.
- (3) Pacientul are deseori aspect toxic și prezintă "flushing" facial (aspect congestiv), pupile dilatate, piele uscată, incapacitate de orientare temporo-spațială. Poate apare prostrație, în special la copii.

- d. **Factori predispozanți.** Natura exactă a predispoziției la febra enterică nu este clară. Ingestia de produse animale insuficient tratate termic crește riscul la boală. Drepanocitoza (hemoglobinopatie caracterizată prin hematii în formă de seceră) predispozează la forme severe de boală.
- e. **Incidența febrei tifoide** a scăzut constant în Europa și America de Nord. Majoritatea cazurilor apar la adulți care călătoresc în zonele endemice. Rămâne însă o boală importantă în lumea a III-a, unde rata mortalității se apropie de 50%.

#### 4. Bacteriemia gonococică

- a. **Etiologie.** Gonococemia este produsă de tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* capabile de diseminarea bolii.
- b. **Origine.** Locul infecției primare este de regulă uretra, dar poate fi și mucoasa anală sau alte focare. Tulpinile capabile de diseminare sînt sensibile la penicilină, dar rezistă la acțiunea bactericidă a serului.
- c. **Manifestări clinice.** Gonococemia apare în mod tipic la pacienți cu gonoree asimptomatică, în special femei.
- (1) Gonococemia duce la boala gonococică diseminată; boala îmbracă aspecte diferite, de la stare subfebrilă sau dermatită, pînă la infecții metastatice severe ale articulațiilor sau chiar meningită.
  - (2) Poliartrita, dermatita și febra sînt cele mai frecvente manifestări clinice ale gonococemiei; șocul apare rar. Gonococemia este rareori fatală.
  - (3) Gonococemia constituie o cauză importantă de boli pelvine inflamatorii și salpingite care duc la sterilitate.
- d. **Factori predispozanți.** Gonoreea asimptomatică la indivizi purători de tulpini de *N. gonorrhoeae* capabile de diseminare duce în mod tipic la gonococemie. Pacienții cu deficiențe ale complementului prezintă risc crescut la boală.
- e. **Incidența gonococemiei** corespunde numărului de persoane purtătoare de tulpini capabile de diseminare. Există variații geografice, însă incidența este redusă.

#### 5. Bacteriemia meningococică

- a. **Etiologie.** *Neisseria meningitidis*, serogrupurile A, B și C, este cel mai des implicată în meningococemii. Serogrupul C predomină în epidemii.
- b. **Origine.** Omul pare să fie singurul rezervor de *N. meningitidis*. Procentul de purtători este în mod normal de 1-30%; în epidemii poate ajunge la 95%.

- c. **Manifestări clinice.** *N. meningitidis* ajunge în sânge din nasofaringe și produce o gamă largă de manifestări clinice. Meningococemia poate fi o bacteriemie ușoară, tranzitorie, sau o boală rapidă, fulminantă, cu sfîrșit letal. Tipic, meningococemia duce la meningită.
- (1) În forma cea mai ușoară, pacientul are febră și rău general; simptomele dispar în 1-2 zile, în mod spontan.
  - (2) Meningococemia acută este mai serioasă; pacienții prezintă febră, stare de rău general, slăbiciune, greață, frison, vărsături, cefalee, mialgii, artralgii. Cea mai caracteristică manifestare a meningococemiei acute este reprezentată de peteșii.
  - (3) Meningococemia severă, fulminantă, cu o înaltă rată a mortalității, este cunoscută ca sindromul Waterhouse-Friedrichsen.
    - (a) Pacienții prezintă o creștere bruscă a temperaturii (40-40,5° C), frison, greață, vomă, mialgii, slăbiciune și cefalee. Apar brusc peteșii hemoragice pe arii întinse.
    - (b) Simptomatologia șocului poate predomina, dar meningita este rară în această situație.
- d. **Factori predispozanți.** Meningococemia apare în general la copiii și adulții tineri. Valori mari ale numărului de meningococi în nasofaringe preced de regulă epidemiile.
- e. **Incidență.** Boala meningococică apare sporadic în toată lumea. Mai frecventă este primăvara. Sindromul Waterhouse-Friedrichsen apare la 5%-15% din pacienții cu meningococemie.

B. **Septicemia și șocul septic.** Cînd virulența germeilor este suficient de mare, sau cînd factorii de apărare ai gazdei predispun la stări septice, apare septicemia. Febra, frisonul, tahicardia, tahipneea, precum și alterările psihice sînt cele mai frecvente manifestări acute ale septicemiei. Cînd apare hipotensiunea și se instalează ischemia generalizată înseamnă ca bolnavul a intrat în stare de șoc septic.

#### 1. Septicemia cu *Bacteroides*

- a. **Etiologie.** Majoritatea cazurilor de septicemie cu *Bacteroides* sînt date de *Bacteroides fragilis*, deși și *B. melaninogenicus* poate fi ocazional agent etiologic.
- b. **Origine.** În general, septicemiile cu *Bacteroides* cu originea în orofaringe sînt determinate de *B. melaninogenicus*; septicemiile din focare situate inferior de diafragm sînt cauzate de *B. fragilis*.
- (1) Septicemia dată de *Bacteroides* provine în general dintr-un abces sau dintr-un alt focar de infecție de unde se produc însămințări hematogene.
  - (2) Starea septică poate apare și în urma unei traume minore a cavității bucale, tractului genito-urinar, tractului gastrointestinal sau a pielii.

- c. Manifestări clinice. Septicemia cu *Bacteroides* are o evoluție mai lungă și este mai puțin zgomotoasă la instalare decât alte septicemii Gram-negative.
- (1) Obişnuit, septicemia apare ca o boală febrilă epuizantă, caracterizată de toxemie. Se dezvoltă într-o perioadă de câteva zile până la câteva săptămâni.
  - (2) Sînt caracteristice leucocitoza periferică (uneori depășind  $40.000/\text{mm}^3$ ), frisonul, febra remitentă și persistența bacteriilor în sînge.
  - (3) La un procent mare din pacienți se observă icter, tromboflebită, embolii septic-pulmonare, hepatice sau cerebrale.
  - (4) Șocul septic apare în 25%-35% din cazuri, dar diferă de șocul endotoxic, care apare în evoluția ulterioară a bolii.
  - (5) Un număr mic de pacienți poate prezenta numai stare subfebrilă și rău general.

d. Factori predispozanți. Sînt reprezentați de abcese peritoneale, avort septic, manevre sau intervenții chirurgicale ginecologice, traumatisme ale șoldului sau lombelor, ulcer infectat.

e. Incidență. Septicemia cu *Bacteriodes* apare mai ales la pacienți debilitați imun sau cu alte boli de bază.

- (1) Pacienții spitalizați, în convalescență după intervenții chirurgicale abdominale sau ginecologice, fac frecvent bacteriemie care se poate transforma în septicemie.
- (2) Pacienții nespitalizați, în vîrstă de peste 40 ani, aflați în convalescență după intervenții chirurgicale recente, sau care primesc tratament antibiotic profilactic preoperator pentru chirurgie abdominală, sînt principalele grupe expuse riscului de septicemie.
- (3) Forma acută este în mod caracteristic întîlnită la femei tinere după avort septic.

## 2. Septicemia cu *Clostridium*

a. Etiologie. Oricare din cele peste 70 de specii de *Clostridium* reprezintă un agent etiologic potențial al bacteriemiei și septicemiei.

- (1) *Clostridium perfringens* este cauza a peste 90% din septicemiile cu *Clostridium*.
- (2) Specii mai puțin virulente, cum sînt *Clostridium septicum* și *Clostridium ramosum* pot produce șoc sau boli fatale la nou-născut, la pacienți cu boli maligne sau la imunodeficienți.

b. Origine. Septicemiile cu clostridii au originea în colon, tractul biliar și uter. Prin metode clinice poate fi pus în evidență locul aparent de origine a septicemiei clostridiene doar în 50% din cazuri; în celelalte situații se consideră ca origine tractul intestinal, biliar sau genital.

## c. Manifestări clinice

- (1) Septicemia cu *Clostridium* cu origine în colon sau în tractul biliar se prezintă ca o boală severă, acută. Sînt caracteristice febra mare, hemoliza intravasculară masivă, necroza renală tubulară acută, hipotensiune.
- (2) Septicemia cu origine în uter are loc la 24-72 ore de la avortul septic și este caracterizată prin febră și frison.
  - (a) Simptomatologia mai poate include de asemenea și mialgii severe, stare de rău general, cefalee, crampe abdominale, dureri ascuțite gastrointestinale, greață, vomă, diaree.
  - (b) Septicemia poate progresa rapid în decursul a câteva ore, determinînd oligurie, hipotensiune, icter, hemoliză intravasculară, șoc.
- (3) Frisonul și febra pot fi simptomele principale la unii pacienți; hemoliza intravasculară apare în 30-50% cazuri.
- (4) Pacienții cu boli maligne, în special cei care fac tratament cu radiații sau citostatice pot dezvolta rapid o septicemie fatală cu originea în focare minore de infecție.

d. Factori predispozanți. În prezent, bacteriemia clostridiană tranzitorie este considerată comună, însă chirurgia abdominală și ginecologică pot predispuce la septicemie.

e. Incidență. Un procent de 1%-2,5% din culturile sangvine pozitive sînt infectate cu clostridii. În 30%-40% din culturile pozitive de clostridii, acești anaerobi se găsesc împreună cu alți germeni.

## C. Bacteriemii și septicemii de origini diferite

Majoritatea bacteriilor au potențial de a determina bacteriemii tranzitorii; multe pot cauza septicemii, în special la gazde imunocompromise.

1. Bacteriemia și septicemia apar în cadrul anumitor procese infecțioase. De ex. diseminarea intravasculară poate apărea în pneumonia pneumococică, în cazul anumitor rickettsioze, leptospiroze, sau în sifilis.
2. Bacteriemia și septicemia determină o simptomatologie caracteristică.
3. Principalele simptome ale bacteriemiei și septicemiei, indiferent de etiologie, sînt febra și frisonul.

## III. COMPLICAȚII

- A. Șocul endotoxic este una dintre cele mai comune complicații ale bacteriemiei sau septicemiei. Bacteriile enterice Gram-negative sînt agenții etiologici cei mai frecvenți ai bacteriemiei și septicemiei. Șocul endotoxic se manifestă printr-un spectru larg de simptome.
- B. Focarele diseminate de infecție se pot dezvolta indiferent de agentul etiologic al bacteriemiei sau septicemiei.

1. Meningita sau alte sindroame implicând SNC sînt considerate cele mai serioase complicații ale infecției intravasculare.
2. Pacienții cei mai susceptibili la diseminare hematogenă sînt cei cu boli cronice de bază, cei imunosupresați natural sau în scop terapeutic.

#### IV. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de certitudine al bacteriemiei sau septicemiei se face prin izolarea din sînge a bacteriei.

##### A. Culturi sanguine în serie

1. **Precauții.** Pielea la locul puncției și degetele folosite la palpate trebuie dezinfectate cu grijă cu alcool 70% și iod.
2. **Volumul probei.** De la pacienții adulți trebuie recoltați minimum 10 ml sînge. De la copii se recoltează cantități mai mici, în funcție de vîrsta acestora.
3. **Examinarea microscopică.** Bacteriile sînt rareori observate la examenul microscopic direct al frotiului de sînge. De ex. unele specii de *Borrelia* pot fi observate direct pe frotiul de sînge.
4. **Rezultatul culturii.** Studiile indică faptul că trei hemoculturi luate în 24 ore permit obținerea unui rezultat pozitiv în 99% din cazurile de bacteremie sau septicemie.
  - a. Descoperirea bacteriilor este posibilă în 80% cazuri dacă se face o singură hemocultură.
  - b. Dacă starea pacientului nu permite obținerea de culturi pe o perioadă de 24 ore, trei culturi luate în decurs de cîteva ore cresc șansa izolării agentului etiologic.
  - c. Culturile de la pacienții aflați sub antibioterapie pot să nu fie pozitive pe o perioadă de 24 ore; sînt necesare în acest caz mai multe probe, de-a lungul unei perioade de timp mai lungi.

##### B. Tehnici de cultură

Pentru hemoculturi se folosesc o serie de tehnici standardizate.

1. **Mediul de cultură,** pe lîngă factorii nutritivi, trebuie să aibă proprietăți anticoagulante, anticomplement și antifagocitoză, fapt realizabil prin adăugarea de polianetolsulfonat de Na.
2. **Vasele de cultură.** Fiecare hemocultură necesită un set de două vase care să poată fi ventilate. Un vas este aerat, pentru a descoperi germenii aerobi și facultativ anaerobi; al doilea vas, neaerat, este utilizat pentru a evidenția germenii strict anaerobi.
3. **Inocularea.** Fiecare vas este inoculat cu cel mult 5 ml sînge.
4. **Inspeția culturilor.** Vasele de cultură sînt incubate la 35° C și inspectate zilnic pentru turbiditate în primele 7 zile; dacă nu apare nimic, sînt din nou inspectate la 14 zile de la inoculare.

a. După 24 ore de incubare, procedura standard implică efectuarea colorației Gram, precum și reinsămînțări în vase cu agar-sînge din vasele care nu prezintă turbiditate (efectuare de subculturi).

- (1) Colorația Gram poate detecta cantități mici de bacterii, atunci cînd multiplicarea acestora este insuficientă pentru apariția unei turbidități masive în mediul de cultură.
- (2) Subculturile cresc considerabil șansele descoperirii bacteriilor în hemoculturi.

b. Dacă nu sînt suspectate anumite specii bacteriene cu dezvoltare foarte lentă, hemoculturile sînt considerate negative după 2 săptămîni dacă nu se evidențiază nimic.

#### V. TRATAMENT

În cazul izolării de germeni din torrentul sangvin, este necesară o terapie imediată agresivă, indiferent de simptomatologia pe care o prezintă pacientul.

- Alegerea agentului chimioterapic** este recomandabil a se face în baza unei colorații Gram a materialului purulent din orice focar de infecție (de ex. dintr-un abces), care poate fi sursa potențială de bacteremie sau septicemie.
- Administrarea intravenoasă a agentului chimioterapic** ales asigură atingerea unor nivele serice înalte în cel mai scurt timp.
- Durata terapiei.** Nivelele serice terapeutice eficiente asupra agentului microbial trebuie menținute 10-14 zile. Terapia intravenoasă antimicrobială poate fi menținută 6 săptămîni sau chiar mai mult în scopul distrugerii bacteriilor patogene.
- Terapia suplimentară** poate fi necesară, dacă simptomatologia clinică o cere. Administrarea orală a unui agent antimicrobial poate fi prescrisă în scopul obținerii unui succes deplin al terapiei intravenoase.

## Pneumonia Bacteriană

**PNEUMONIA BACTERIANĂ**, cauzată de o mare varietate de germeni, este acută și abruptă în instalare. Procesul inflamator al pulmonului este caracterizat de extravazarea unui lichid fibrinos de edem, eritrocite și leucocite care trec în alveole. Ca rezultat, apare o creștere a densității, o consolidare a pulmonului.

I. Pneumonia pneumococică este cea mai comună pneumonie; reprezintă 80% din cazuri.

A. Etiologie. Oricare din cele peste 80 serotipuri de *Streptococcus pneumoniae*, cunoscuți sub numele de pneumococi, poate cauza pneumonia. Pneumococii reprezintă flora indigenă a CRS (căi respiratorii superioare) la 30%-40% din populație.

B. Epidemiologie. Incidența pneumoniei pneumococice este redusă la indivizii sănătoși; cel puțin 75% din pacienții cu formă manifestă de boală prezintă și alte afecțiuni de bază.

### 1. Factori predispozanți

- Boala apare în general la grupele extreme de vârstă, precum și la imuno-deficitari.
- Pacienții cu probleme în curățarea secrețiilor CRS, fie prin volum crescut de secreții, fie prin reflexe laringiene deficitare în timpul somnului, sint, de asemenea, mai susceptibili la infecție.

2. Rata mortalității în pneumonia pneumococică este de 10%, chiar în cazul unei chimioterapii corecte, bazate pe antibiogramă in vitro. Majoritatea deceselor survin în special la pacienții cu alte afecțiuni de bază.

### C. Patogeneza pneumoniei pneumococice

#### 1. Infecția

- Este cert că infecția apare atunci când secrețiile CRS sint aspirate în pulmon; și nu atunci când bacteriile sint inspirate.
- Nu s-a determinat cu exactitate dacă pneumococii virulenți pot fi transmiși prin aer, prin picături Pflugge, sau numai prin contact direct.

#### 2. Procesul pulmonar

- Pneumonia este inițiată prin extravazarea lichidului fibrinos și a eritrocitelor în spațiile intraalveolare, ca răspuns la multiplicarea pneumococilor.

- (1) Creșterea permeabilității capilare este urmată de migrarea neutrofilelor către spațiile alveolare, cu fagocitoza pneumococilor.
  - (2) Procesul se extinde prin proliferarea rapidă a pneumococilor.
  - (3) Consolidarea apare în centrul procesului datorită activității leucocitare și coagulării exsudatului.
- b. Vindecarea se produce când macrofagele înlătură detritusurile alveolare, bacteriile moarte, neutrofilele, eritrocitele și resturile de fibrină.
  - c. Funcția pulmonară revine la normal după câteva săptămâni, în ciuda răspunsului inflamator intens; necroza pulmonară este rară.

D. Manifestările clinice. La pacienții cu pneumonie pneumococică este comună secreția nazală abundentă, faringita și tusea, fenomene ce durează câteva zile.

#### 1. Simptomatologie

- a. Boala este caracterizată prin creșterea bruscă a temperaturii (tipic în jurul a  $39,8^{\circ}\text{C}$ ), junghi pleural și frison solemn, de intensitate foarte mare, însoțit de dîrdîitul dinților. Repetarea frisonului nu este obișnuită.
- b. Tusea și producția de spută se intensifică în timp; sputa este în descrierea clasică ruginie, datorită hemoragiei alveolare.
- c. Simptomatologia este severă și este de multe ori însoțită de prostrație în primele 48 ore de la debut.

#### 2. Examenul fizic

- a. Pacientul prezintă tahicardie, tahipnee, febră.
- b. Pielea rece, cu vasoconstricție, este semn de colaps cardiovascular.
- c. Raluri fine sînt prezente chiar înaintea apariției consolidării.

E. Diagnosticul se face stabilind simptomatologia pneumoniei și demonstrînd că agentul etiologic este *Streptococcus pneumoniae*.

#### 1. Diagnosticul diferențial

- a. Aspectele clinice și radiologice confirmă diagnosticul de pneumonie. Evidențierea pneumococilor poate fi mai dificilă.
- b. Pneumonia cauzată de alte bacterii, embolism pulmonar sau carcinom pulmonar pot simula o pneumonie pneumococică și trebuie avute în vedere în stabilirea diagnosticului diferențial.

2. Cultura bacteriană. Existența unor culturi pozitive din spută sau exsudat nasofaringian este greu de interpretat datorită prevalenței mari a pneumococilor ca floră indigenă.

- a. Ceă mai bună probă de cultură este singele, dar numai 30% dintre pacienți prezintă bacteriemie.
- b. Aspiraja traheo-bronșică poate fi utilă, dar în 30% cazuri se obțin rezultate fals pozitive.

3. Colorații. Este utilă o colorație Gram a sputei; un număr mare de coci în perechi, înconjurați de macrofage și neutrofile sprijină diagnosticul.

#### F. Tratamentul

##### 1. Chimioterapia antimicrobiană

- a. Pneumonia pneumococică se tratează în general cu penicilină, administrată oral sau parenteral.
- b. Tetraciclina este contraindicată, întrucît 5%-40% dintre tulpinile izolate sînt rezistente.

2. Imunoprofilaxia. Imunizarea cu vaccin polyvalent ce conține polizaharidul capsular al celor 14 specii cele mai virulente de *S. pneumoniae* reduce semnificativ incidența bolii în populația adultă susceptibilă. Vaccinul este mai puțin eficient la copii și practic fără eficiență la copiii sub 2 ani.

#### II. Pneumonia cauzată de alți coci piogeni

- A. Etiologie. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, alte specii de *Streptococcus* și, ocazional, *Neisseria meningitidis* pot determina pneumonie.
- B. Epidemiologie. Aceste pneumonii sînt, de regulă, secundare altor infecții, cum ar fi gripa, sau unor afecțiuni neinfecțioase, ca, de ex., abuzul de narcotice intravenoase.
- C. Manifestările clinice ale pneumoniei cauzate de acești coci piogeni variază foarte puțin de cele ale pneumoniei pneumococice. Spre deosebire de cea pneumococică, aceste infecții - și în special pneumonia stafilococică - produc distrugerii importante ale țesutului pulmonar.
- D. Diagnosticul de certitudine se face în baza culturii și identificării agentului etiologic, împreună cu evidențierea clinică a rolului său fiziopatologic.
- E. Tratamentul constă în administrarea antibioticului corespunzător, precum și în suplینirea acestuia cu o terapie adjuvantă.

#### III. Pneumonia cu bacili Gram-negativi

##### A. Etiologie

1. Principalii agenți ai pneumoniei cu bacili Gram-negativi sînt: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Ocazional și alți germeni Gram-negativi pot cauza pneumonie, care însă nu poate fi diferențiată clinic sau epidemiologic de cea produsă de agenții etiologici cei mai frecvenți, menționați anterior.
  - a. *Haemophilus influenzae* este o cauză relativ frecventă a pneumoniei la copii sub 5 ani sau la adulți peste 60 ani.
  - b. *Legionella pneumophila* reprezintă cauza pneumoniilor toxice progresive.

B. Epidemiologie. Pneumonia cu bacili Gram-negativi reprezintă 10% din totalul pneumoniilor bacteriene.

1. Incidența pneumoniei cu bacili Gram-negativi este mai ridicată în rândul persoanelor imunodeficite, ce prezintă o mai mare susceptibilitate de a avea CRS colonizate cu tulpini aerobe Gram-negative.

- a. Aproape 50% din pacienții spitalizați au astfel de colonii, în contrast cu numai 5% în cazul populației sănătoase.
- b. În jur de 25% din pacienții cu colonii de acest tip dezvoltă pneumonia; infecția pulmonară este probabil cauzată de aspirarea secrețiilor orofaringiene.

2. Factori predispozanți. Alcoolicii, toxicomanii, alte grupe de persoane susceptibile de a avea perioade de inconștiență și reducerea reflexelor laringeale reprezintă grupele principale de risc.

3. Rata mortalității este de aproximativ 50% chiar cu antibioterapie. Pacienții debilitați, cu o pneumonie cauzată de *Pseudomonas aeruginosa*, au o rată a mortalității de 80%.

C. Manifestările clinice sînt similare cu cele ale pneumoniei pneumococice: febră, frison și tuse productivă.

1. Sputa mucoasă și sangvinolentă - "sputa în jeleu de coacăze" - apare cînd agentul etiologic este *K.pneumoniae*.

2. Sînt comune apariția de cavități în parenchimul pulmonar, hipotensiune, delir, șoc.

3. Examenul radiologic include aspecte variate de degețerare pulmonară nespecifică, de la exudat peribronșic abundent, pînă la consolidarea parenchimului pulmonar al lobului superior.

D. Diagnosticul este dificil de pus. În 25% din cazuri pacienții au hemocultură pozitivă, deci există posibilitatea de a pune diagnosticul.

1. Cultura și identificarea agentului etiologic confirmă diagnosticul, dar diferențierea bacteriei cauzatoare dintre cele care colonizează CRS poate fi dificilă.

2. Aspiratele transtraheale sau transtoracice, ca și biopsia pulmonară trans-bronhoscopică, sînt probe ideale pentru cultură și diagnostic, dacă se obțin în condiții de asepsie.

E. Tratamentul. În tratamentul pneumoniei cu bacili Gram-negativi sînt necesare măsuri antibiotice și adjuvante:

1. Terapia combinată de cefalosporine și aminoglicozide este, de regulă, benefică și trebuie fundamentată pe teste in vitro.

2. Antibioticele pe bază de quinolonă se dovedesc eficiente în tratamentul pneumoniilor cu *P.aeruginosa* și specii de *Proteus*.

#### IV. Pneumonia cu Mycoplasma

Numită și pneumonie atipică, aceasta este o infecție frecventă, des întîlnită în cazul epidemiilor.

A. Etiologie. Infecția este determinată de *Mycoplasma pneumoniae*, o bacterie pleomorfă, ce nu prezintă perete bacterian, fiind în schimb mărginită de o membrană groasă.

B. Epidemiologie. *Mycoplasma pneumoniae* este răspîndită în toată lumea și a fost identificată în toate țările în care au fost efectuate teste specifice.

1. Pulmonii sînt ținta principală a infecției la aproximativ 10% din pacienții cu această boală bacteriană.
2. În medii închise, 50% din persoanele infectate dezvoltă pneumonia ca urmare a diseminării prin picături Pflugge.

C. Manifestări clinice. Sindromul clinic al pneumoniei cu mycoplasma se dezvoltă lent.

1. Simptomatologia inițială cuprinde, de regulă, o tuse neproductivă, care produce eventual o spută seroasă sau sero-mucoasă, rar cu urme sangvinolente. Tusea durează 2 săptămîni la pacienții netratați.

2. Febra între 37,8° C-39,4° C și cefaleea apar, teoretic, la toți pacienții. Sînt, de asemenea, comune frisonul, rinoreea, durerea pleurafă, starea de rău general, mialgiile generalizate.

3. Aspectele fizice, radiologice și probele de laborator corespund celor găsite în pneumonia virală.

4. Majoritatea pacienților se vindecă fără complicații sau sechele.

D. Diagnosticul se pune pe baza culturii de *Mycoplasma pneumoniae* pe medii speciale, prin identificarea caracteristicilor metabolice și prin teste cu anticorpi specifici.

1. Aglutinine la rece nespecifice apar la jumătate din pacienți. Un titru mare al acestor aglutinine susține diagnosticul de pneumonie cu mycoplasma și justifică terapia antibiotică.

2. Anticorpii specifici se dezvoltă în convalescență și sînt utili pentru diagnosticul retrospectiv al bolii.

#### E. Tratamentul

1. Schema de tratament uzuală presupune administrarea de tetraciclină sau eritromicină de 4 ori pe zi în doze de 0,5 g, timp de 10 zile. Se va evita o doză mai mare de 2 g/zi.

2. Antibioterapia reduce severitatea și durata bolii dar nu poate elimina rapid bacteriile din tractul respirator.



## V. Procesele pulmonare în alte boli

Pneumonia caracterizată prin aspecte pulmonare histopatologice specifice apare și în cadrul altor infecții, reprezentând o afectare secundară.

- anumite stadii ale tuberculozei pot produce pneumonie
- de asemenea, micoza pulmonară primară produce pneumonie
- psittacoza (determinată de *Chlamydia psittaci*)
- febra Q (dată de *Coxiella burnetii*)
- legionelloza (alta decît cea dată de *Legionella pneumophila*)

În aceste din urmă afecțiuni pneumonia poate fi parte a manifestărilor.

## Infecții Chirurgicale

## I. SUSCEPTIBILITATEA LA INFECȚIE

Incidența infecțiilor la pacienții cu intervenții chirurgicale este influențată de o varietate de factori endogeni și exogeni. Factorii endogeni includ statusul imunologic și flora indigenă ale pacientului; factorii exogeni includ igiena mediului înconjurător și modul în care personalul medical îngrijește plaga chirurgicală.

## A. Imunodepresia pacientului

1. **Pielea și mucoasele** reprezintă primele bariere de apărare a corpului împotriva invaziei microbiene. Ele sînt compromise prin leziuni traumatice și afectarea funcțiilor specializate de apărare ale celulelor.

a. **Inciziile** întrerup integritatea pielii, modifică barierele chimice împotriva infecției (de ex. transpirația) și pot altera flora indigenă, ce are rol benefic pentru apărarea antimicrobiană.

b. **Anestezia** deprimă acțiunea cililor epitelului bronșic și inhibă secrețiile normale ale organismului care înlătură agenții patogeni printr-o acțiune de curățare.

2. **Tulburări metabolice de bază**, cum sînt diabetul, boli afectînd sistemul imun, obezitatea și malnutriția cresc semnificativ riscul unei infecții post-operatorii.

## B. Corpii străini

Capacitatea corpilor străini de a predispuce la infecții nu este complet elucidată. Este posibil ca acești corpi străini să faciliteze aderarea unor microorganisme incapabile să adere la țesutul normal.

1. **Implantele protetice**, derivate din materiale sintetice sau țesut animal, se dovedesc o suprafață propice pentru colonizarea microbială. Inerenta avascularizare a acestor materiale împiedică eliberarea unor substanțe imunologic active precum și acțiunea unor celule specializate sau a agenților antimicrobieni.

2. **Materiale penetrante**, cum sînt cateterele intravenoase și urinare, sondele gastrice, tubi de drenaj ai rînilor, suturi, alți corpi străini utilizați ca bază temporară pentru intervenții chirurgicale pot fi colonizate de microorganisme.

## C. Traumatisme tisulare

La locul inciziei chirurgicale țesuturile sînt traumatizate, alterate.

1. Întreruperea vascularizației normale prin intervenția chirurgicală poate inhiba capacitatea țesutului în arile respective de a determina răspuns inflamator.

2. Caracteristicile suprafeței tisulare și formarea de cheaguri protectoare ajută colonizarea și supraviețuirea microorganismelor infectante.
3. Capacitatea germenilor patogeni oportuniști de a coloniza țesuturile deteriorate este exemplificată de predilecția aproape exclusivă a *Salmonellei choleraesuis* pentru grefe vasculare.

#### D. Terapia antimicrobiană

Utilizarea antisepticelor pentru dezinfectarea cimpurilor operatorii și administrarea de antibiotice cu spectru larg în scopuri terapeutice și profilactice predispune la suprainfecție cu germeni oportuniști.

1. Eliminarea florei indigene permite colonizarea țesuturilor cu microorganisme mai puțin dezirabile.
2. Flora indigenă este, de regulă, înlocuită fie de bacterii rezistente la acțiunea medicamentelor, fie de fungi patologice oportuniste.

## II. TIPURI DE INFECȚII

Se descriu două tipuri de infecții chirurgicale: infecții localizate, caracterizate de colonizarea plăgii incizionale și formarea abcesului, și infecții sistemice, caracterizate prin stare septică.

### A. Infecții localizate

1. Infecțiile inciziilor. O plagă chirurgicală infectată formează în mod tipic puroi.

a. Clasificare. Leziunile produse chirurgical se includ într-una din următoarele 4 categorii:

- (1) Plăgi curate - sînt acele plăgi care nu afectează tractul gastrointestinal sau respirator și care nu implică inflamație sau o întrerupere în procedura aseptica a intervenției chirurgicale.
  - (a) Se includ în această categorie leziuni rezultînd din histerectomie, colecistectomie și cele apendicectomii incidentale în care nu este prezentă inflamația.
  - (b) Incidența infecțiilor în cazul plăgilor chirurgicale curate nu depășește 5% cazuri.

(2) Plăgile curate-contaminate sînt acele plăgi care implică o arie musculară cavitară fără o valoare semnificativă a florei indigene locale.

- (a) Acest tip de plăgi sînt considerate a fi inciziile pe tractul respirator și gastrointestinal cu un număr minim de germeni contaminînd țesuturi sterile în mod normal.
- (b) Un procent de pînă la 10% dintre plăgile curate-contaminate pot fi infectate.

(3) Plăgile contaminate sînt acele plăgi care implică țesut cu inflamație acută dar fără puroi, sau plăgi care implică un revărsat important al unui organ muscular cavitar.

- (a) Plăgile contaminate includ, de asemenea, pe cele implicînd o întrerupere majoră în tehnica aseptica chirurgicală.
  - (b) Incidența infecțiilor în plăgile contaminate este de 15%-20%.
- (4) Plăgile murdare sînt acele plăgi care implică țesuturi cu puroi sau perforarea unor viscere.
- (a) Plăgi vechi traumatice, de ex. ulcerul, sînt incluse în această categorie.
  - (b) Incidența infecțiilor în plăgile murdare este de 25-40%.

b. Monitorizarea plăgilor. În cazul plăgilor inflamate sau eritematoase este necesară urmărirea evoluției acestora; doar după dispariția inflamației, aceste plăgi sînt considerate neinfectate.

c. Diagnosticul. Infectarea plăgilor incizionale este, de regulă, evidentă la pacientul monitorizat post-operator. Examenul atent, regulat, al plăgii incizionale și drenajul evidențiază precoce infecția.

(1) Semnele răspunsului inflamator clasic - *tumor, rubor, calor, dolor* - indică deci un proces inflamator. Aceste semne preced apariția puroiului.

(2) Colonizarea masivă a plăgii este caracterizată prin dezvoltarea bacteriană sau fungică la locul de incizie. Colonizarea nu duce întotdeauna la boală.

- (a) Dacă este vizibilă creșterea bacteriană sau fungică, riscul de infecție este crescut.
- (b) Puroiul sau alt material dintr-o plagă cu colonizare masivă persistentă trebuie colorat Gram și pus pe mediu de cultură. Microorganismele izolate trebuie identificate și testate pentru sensibilitatea la agenți antimicrobieni.

2. Formarea abcesului. Abcesele se formează ca infecții localizate în piele și țesuturile moi după traumatisme chirurgicale sau accidentale.

a. Abcesele sînt colecții localizate de exsudat purulent, însă puroiul nu este vizibil în general prin piele.

- (1) Unul sau mai multe tracturi de drenaj (de ex. sinusurile) către suprafața pielii se pot dezvolta pe măsură ce abcesul progresează.
- (2) Durerea localizată și inflamația sînt, de regulă, prezente.

b. Monitorizare. Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape deoarece simptomatologia precoce a formării abcesului este deseori absentă. Doar dacă abcesul nu este foarte profund poate fi detectat prin palpare.

c. Diagnosticul. Cunoașterea florei indigene este importantă pentru identificarea și diferențierea de germeni patogeni și pentru interpretarea rezultatelor.

(1) Diagnosticul precoce al abcesului este greu de pus, deoarece abcesul este izolat printr-o membrană fibrino-leucocitară, iar simptomatologia locală sau sistemică poate să nu fie evidentă.

(2) Un abces subcutanat la locul plăgii devine aparent cînd ajunge suficient de mare pentru a deplasa în mod vizibil țesuturile sau cînd începe să dreneze.

- (3) Unele abcese profunde, cum sînt cele apărute în urma intervențiilor chirurgicale abdominale sau toracice, sînt dificil de diagnosticat. Febra persistentă și leucocitoza trebuie considerate ca semne potențiale ale unui abces profund.
- (4) Examenul radiologic este util pentru localizarea spațiului și dimensiunii abcesului.
- (5) Abcesele trebuie aspirate. Puroiul trebuie colorat Gram și cultivat pentru bacterii aeri și anaerobe, fungi sau paraziți, dacă e cazul.

### B. Infecții sistemice

Infecția diseminată la pacientul care a suferit o intervenție chirurgicală se dezvoltă ca o complicație prin intermediul sîngelui.

#### 1. Tipuri de infecții

##### a. Infecții bacteriene

- (1) Clinic, bolile cauzate de pătrunderea bacteriilor în torrentul sangvin, cum sînt bacteriemia și septicemia, reprezintă complicații chirurgicale serioase, care pot pune în pericol viața pacientului.
- (2) Starea septică poate rezulta prin inocularea bacteriilor direct în sînge în timpul intervenției chirurgicale, diseminarea dintr-un abces sau o plagă infectată, sau colonizarea corpurilor penetranți de investigare clinică, cu înșămînțarea consecutivă a sistemului circulator.

b. Infecții fungice. Fungiemia este o complicație relativ rară a chirurgiei, dar dacă are loc, duce de cele mai multe ori la deces.

- (1) *Candida albicans* sau alte specii de *Candida* sînt cauza celor mai multe fungiemii post-operatorii. Sursa este de regulă endogenă, iar tulpina poate invada direct din plagă sîngele, sau prin colonizarea corpurilor străini invadant.
- (2) Infecții fungice oportuniste din surse din mediu pot cauza boala cînd apărarea imună mediată celular este compromisă.

#### 2. Diagnosticul infecțiilor sistemice

a. Starea septică la pacientul chirurgical este diagnosticată cu ajutorul aceluiași metode folosite în cazul oricărui pacient cu bacteriemie sau septicemie.

- (1) În cazul pacienților postoperatorii cu febră persistentă și alte simptome sistemice de infecție, este necesară practicarea culturilor sangvine seriale.
- (2) Utilizarea antibioticelor cu spectru larg de acțiune poate crea dificultăți pentru izolarea agentului etiologic.

b. Fungiemia este diagnosticată pe baza hemoculturii. Izolarea fungilor patogene din sîngele periferic este dificilă. Pentru cultivarea fungilor pe medii de cultură sînt necesare condiții speciale.

### III. ETIOLOGIA INFECȚIILOR

A. Surse. Etiologia infecțiilor chirurgicale depinde în primul rînd de cîmpul operator, de locul intervenției chirurgicale.

1. Tractoriile respirator, gastrointestinal și urogenital constituie sursele endogene pentru majoritatea agenților etiologici comuni ai infecțiilor post-operatorii.
2. Infecțiile de origine exogenă, din mediul înconjurător, sau din flora indigenă a pielii reprezintă aproximativ 2% din infecțiile chirurgicale. Pot fi ușor menținute sub control prin utilizarea antisepticelor și a dezinfectantelor.

### B. Infecții chirurgicale cu semnificație clinică

#### 1. Infecții stafilococice

##### a. Etiologie

- (1) *Staphylococcus aureus* este cauza cea mai comună de infecție a plăgilor incizionale; produce exsudat purulent la aproximativ 10% dintre toate inciziile chirurgicale.
- (2) *Staphylococcus epidermidis*, inițial considerat nepatogen, precum și *Staphylococcus aureus* coagulazo-negativ apar cu o frecvență în creștere.

##### b. Manifestări clinice

- (1) Infecțiile localizate produse de *Staphylococcus aureus* devin aparente după 4-6 zile de la intervenția chirurgicală.
  - (a) Este comună formarea abcesului și se poate produce diseminarea hematogenă.
  - (b) Anumite tulpini de *Staphylococcus aureus* toxigeno sînt responsabile de șocul toxic, stare care poate apărea în anumite cazuri.
- (2) Infecțiile cauzate de *Staphylococcus epidermidis* sînt, de regulă, ușoare și se produc de cele mai multe ori după ce pacientul a părăsit spitalul.

##### c. Tratamentul

- (1) Chirurgical. Infecțiile stafilococice cu abcese trebuie deschise și drenate; cavitatea rămasă trebuie sterilizată cu o substanță antiseptică.
- (2) Antibioterapie. Infecțiile localizate nu necesită, de regulă, o antibioticoterapie sistemică.
  - (a) Antibioticele antistafilococice penicilino-rezistente trebuie administrate în cazul riscului de diseminare hematogenă.
  - (b) Se administrează antibiotice antistafilococice pe cale intravenoasă dacă apare celulită, limfangită sau septicemie.

#### 2. Infecția cu bacili Gram-negativi

Infecții ale leziunilor chirurgicale cauzate de tulpini enterice Gram-negative se observă la pacienții debilitați imunologic sau în vîrstă.

a. **Etiologie:** *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* produc infecții purulente la locul inciziilor, deseori împreună cu streptococi anaerobi și *Bacteroides fragilis*.

b. **Manifestări clinice**

- (1) Infecțiile incizionale produse de bacili Gram-negativi debutează la 1-2 săptămâni de la intervenția chirurgicală.
- (2) Febră, tahicardie și alte semne sistemice apar în cazurile netratate sau nediate: Celulita, edemul, eritemul, durerea sînt relativ rare.
- (3) Bacteriemia este deseori diagnosticată înainte descoperirii infecției localizate.
  - (a) Simptomatologia clasică a șocului endotoxic poate să nu se dezvolte.
  - (b) Pot apărea hipertrigliceridemie, hiperglicemie și hipertensiune.
- (4) Simptomatologia sistemică persistentă în urma antibioterapiei poate indica un abces subfacial profund sau o sursă intraabdominală de infecție.

c. **Tratament**

- (1) **Chirurgical.** Plăgile chirurgicale infectate trebuie deschise, curățate și puroiul evacuat.
- (2) **Antibioterapia**
  - (a) Terapia sistemică antimicrobiană profilactică trebuie introdusă imediat, pentru prevenirea diseminării infecției pe cale hematogenă.
  - (b) Terapia combinată cu un aminoglicozid, clindamicină și ampicilină este recomandată cînd colorația Gram a materialului purulent relevă prezența bacililor G(-) sau a cocilor G(+).

3. **Infecțiile de grup A streptococic**

a. **Etiologie.** Streptococii au origine fie endogenă, fie provin de la persoanele ce intră în contact cu pacientul. Grupul A  $\beta$ -hemolitic de *Streptococcus pyogenes* se găsește pe piele și în naso-faringele purtătorilor.

b. **Manifestări clinice**

- (1) Infecțiile cu streptococ de grup A sînt caracterizate de o evoluție fulminantă.
- (2) Se observă celulită difuză, limfangită și limfadenită, cu o pustulă mare, conținînd sinchi înconjurînd focarul primar de infecție. O secreție subțire, apoasă, purulentă, apare tipic în primele 3 zile de la intervenția chirurgicală.
- (3) Septicemia este prezentă de cele mai multe ori, cu febră, frison, tahicardie, prostrație și alte simptome ale toxiemiei.

c. **Tratament**

(1) **Chirurgical**

- (a) Rănile trebuie deschise și drenate dacă este prezentă acumularea de puroi sau material necrotic, sau dacă plaga prezintă semne de gangrenă.
- (b) Pot apărea distrugerii tisulare masive, care pot necesita, în cazuri grave, transplante de piele.

(2) **Antibioterapia.** Dozele mari parenterale de penicilină sau alt antibiotic sînt suficiente pentru controlul anumitor infecții cu streptococ de grup A.

4. **Alte infecții streptococice**

Streptococii non-grup A pot cauza infecții chirurgicale în combinație cu alte bacterii.

a. **Etiologie**

- (1) *Streptococcus faecalis* și alți streptococi de grup D (de ex. enterococi), streptococi microaerofili și alți streptococi anaerobi pot cauza infecții chirurgicale.
- (2) Enterococii sînt găsiți cel mai frecvent în infecții mixte cu tulpini enterice Gram-negative iar streptococii microaerofili se găsesc aproape întotdeauna în infecții mixte cu *Staphylococcus aureus* sau cu specii de *Proteus*.

b. **Manifestări clinice.** Infecțiile streptococice non-grup A variază în funcție de agentul etiologic, de la o infecție lejeră, neinvazivă, pînă la forme severe cu bacteriemie.

- (1) Enterococii sînt mai puțin invazivi decît streptococii de grup A. Pot să nu determine infecții sistemice, dar pot determina stări septicice severe, mai des împreună cu alte bacterii.
- (2) Streptococii microaerofili produc un răspuns inflamator intens la 10-14 zile de la operație.
  - (a) Se dezvoltă celulită masivă și o leziune caracteristică roșatică cu un centru ulcerat, înconjurată de un proces de gangrenă.
  - (b) Regiunea violacee a zonei caracteristice este extrem de sensibilă și dureroasă.
- (3) Streptococii anaerobi pot produce o varietate de infecții severe postoperatorii, în special în intervențiile interesînd tracturile urogenital, gastrointestinal sau respirator.
  - (a) Streptococii anaerobi se găsesc frecvent în infecții profunde ale plăgilor incizionale și abcese profunde.
  - (b) Puroiul este în mod caracteristic gras, cenușiu, cu miros fetid.
  - (c) Bacteriemia se produce ocazional.

## c. Tratament

- (1) **Chirurgical.** Leziunile cauzate de streptococii microaerofili în general trebuie excizate pentru a îndepărta țesutul gangrenos și necrotic; abcesele trebuie drenate.
- (2) **Antibioterapie.** Infecțiile streptococice post-operatorii necesită agenți antimicrobieni specifici în combinație cu alte antibiotice pentru a eradica infecțiile mixte.

## 5. Mionecroza și celulita clostridiană

Contaminarea plăgilor chirurgicale cu pământ sau fecale poate duce la infecții clostridiene serioase care pun în pericol viața pacientului.

a. **Etiologie.** *Clostridium perfringens* este cel mai important agent etiologic al infecțiilor chirurgicale cu clostridii, deși pot fi implicate și alte specii de *Clostridium* cauzatoare de gangrenă.

b. **Manifestări clinice.** Infecțiile cu clostridii se prezintă ca o celulită crepitantă sau nu, fără manifestările sindromului de gangrenă gazoasă sistemică, sau ca o mionecroză progresivă cu toxemie sistemică.

(1) Celulita clostridiană este o boală relativ benignă a fasciei și țesutului subcutanat.

(2) Mionecroza este o boală distructivă și care se dezvoltă rapid, distrugând mușchiul scheletic.

## c. Tratament

## (1) Chirurgical

(a) Celulita clostridiană necesită deschiderea rănii și eliminarea țesutului necrotic.

(b) Mionecroza fulminantă se tratează prin amputație dacă este posibil.

(2) **Antibioterapie.** Administrarea parenterală a antibioticului corespunzător este necesară în toate infecțiile clostridiene. Se recomandă asocierea penicilinei, clindamicinei și cloramfenicolului deoarece nu toate clostridiile sînt susceptibile la fiecare antibiotic administrat separat.

## 6. Infecții chirurgicale rare

Numerose alte microorganisme decât cele descrise anterior pot cauza ocazional infecții chirurgicale.

a. Aceste microorganisme, deși incidența fiecăruia în parte este redusă, însumează aproximativ 35% din infecțiile chirurgicale.

b. Infecțiile de acest tip includ tuberculoza plăgii în urma intervențiilor pe leziuni tuberculoase; infecții actinomicotice în urma chirurgiei orale, esofagiene, gastrice, toracice, genitale sau colonice; difterie chirurgicală.

## IV. CHIMIOPROFILAXIA

Uzul profilactic al antibioticelor este controversat, deoarece deseori nu este evident beneficiul real. În plus, nici un regim antibiotic nu elimină complet flora microbiană a organismului. Infecțiile în urma chimioprofilaxiei sînt cauzate de bacterii cu rezistență la mai multe tipuri de medicamente.

## A. Secvența de administrare

1. **Inițierea.** Administrarea profilactică a antibioticelor trebuie inițiată doar dacă valoarea ei este cunoscută. Chimioprofilaxia este benefică pentru plăgi murdare sau contaminate sau în caz de chirurgie vasculară.
2. **Pre-administrarea.** Profilaxia nu trebuie începută prea devreme. Inlocuirea florei indigene cu microorganisme rezistente la antibiotice este evitată dacă agentul antimicrobian se administrează cu 1-3 ore înainte de operație.
3. **Post-administrarea.** Profilaxia nu trebuie utilizată mai mult decît necesar. În absența infecției, 1-3 doze de antimicrobiene se consideră suficiente.

B. **Dozajul.** Dozele corespunzătoare de agenți antimicrobieni trebuie administrate judicios, existînd o tendință de a administra doze prea mici, care reprezintă un mijloc de selecție pentru tulpinile de microorganisme rezistente la medicament.

## I. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR (ITU)

## A. Epidemiologie

1. **Sexul.** Femeile sînt de 30 ori mai susceptibile de a dezvolta o ITU, probabil datorită uretrei mai scurte.
  - a. Incidența ITU la femei crește liniar cu vîrsta. Incidența ITU la femeile de 10-20 ani este de 1%, în timp ce la femeile de peste 60 ani atinge un vîrf de 10%.
  - b. Bărbații fac rar ITU, incidența avînd un vîrf de 1% la bărbații de peste 60 de ani.
    - (1) În timpul primei săptămîni de viață după naștere sexul masculin este mult mai susceptibil de a dezvolta ITU, datorită riscului de diseminări hematogene.
    - (2) În zonele cu schistosomiază endemică, incidența ITU la bărbați poate ajunge la 5%.
2. **Factorii anatomici.**
  - a. Anomalii în structura anatomică a tractului urinar, în special refluxul și eliminarea incompletă a urinii, sau obstrucțiile, predispun la ITU.
  - b. Pe de altă parte, ITU frecvente, recurente sau cronice, sugerează anomalii anatomice ale tractului urinar.
3. **Factorii fizici**
  - a. Manipulările cu instrumente mecanice nesterilizate sau sterilizate incomplet, cum sînt cateterele, sondele, tamponanele, pot introduce microorganisme în uretră și vezica urinară, cauzînd ITU.
  - b. Uzul necorespunzător al tamponanelor sau dușului poate inocula uretra cu flora vaginală indigenă.
4. **Factorii metabolici**
  - a. Tulburări cum ar fi diabetul cresc semnificativ riscul la ITU. Bărbații diabetici au o rată a ITU egală cu cea a femeilor (adică de 30 ori mai mare decît obișnuit).
  - b. Litiaza renală sau alte entități obstructive rezultînd din tulburări metabolice cresc, de asemenea, riscul la ITU.

5. Spitalizarea. Pacientul spitalizat prezintă un risc mai mare comparativ cu pacientul ambulator de a face o ITU.
- Pacienții cu sonde urinare dezvoltă inevitabil ITU, în ciuda precauțiilor cu tehnici aseptice și dezinfectiei.
  - Riscul infecției crește cu durata utilizării cateterului urinar sau sondei.

### B. Etiologie

#### 1. Agenți etiologici comuni

- Enterobacteriaceae reprezentând flora indigenă a tractului gastrointestinal produc majoritatea ITU.

(1) *Escherichia coli* reprezintă cauza pentru 50%-85% dintre cazurile de ITU, iar *Klebsiella pneumoniae* este agentul etiologic pentru 8%-13% dintre cazuri; aceste date sînt valabile în cazul pacienților nespitalizați.

(2) La pacienții spitalizați etiologia ITU este dominată de genurile *Pseudomonas*, *Aeromonas*, *Proteus*, *Serratia*.

- Streptococcus faecalis* este singura bacterie enterică Gram-pozitivă cauzatoare de ITU.

#### 2. Agenți etiologici ocazionali

- Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* și *Lactobacillii* sînt izolați ocazional din urina infectată.
- Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* și *Chlamydia trachomatis* pot cauza deseori uretrite, însă nu ITU adevărate.
- Candida albicans* și alte specii de *Candida* pot fi izolate din urina femeilor diabetice și a pacienților cu sonde sau catetere.

### C. Manifestări clinice

Simptomatologia diferă în funcție de localizarea ITU în tractul urinar inferior (uretrite sau cistite) sau în tractul urinar superior (pielonefrita acută neobstruc-tivă).

#### 1. Uretritele

- Simptomatologia caracteristică include **disurie** (adică durere și senzație de arsură în timpul micțiunii), micțiuni frecvente; dorința de micționare urgentă.
- Simptomatologia apare și la femei cu vulvită sau vaginită, dar în ITU adevărată durerea este descrisă ca o disurie internă, spre deosebire de disconfortul labial, predominant în vulvite și vaginite.

#### 2. Cistitele

- Simptomatologia caracteristică include durere suprapubică, micțiuni frecvente (datorate scăderii capacității vezicii), ocazional hematurie.
- Deși uretricitetele pot fi asimptomatice, deseori cauzează incontinență vezicală și urină urit mirositoare, în special la femeile în vîrstă.

### 3. Pielonefrita acută

- Durerea este localizată în flanc; rinichiul este moale la palpate. Bolnavul prezintă febră, frison, hematurie. Este de regulă prezentă și simptomatologia ITU inferior.
- Manifestările nespecifice sînt reprezentate de greață, vomă, diaree sau constipație.
- Manifestările clinice ale pielonefritei acute se pot rezolva spontan chiar în absența medicației.

### 4. Complicații

- ITU constituie o sursă majoră de diseminare hematogenă cu germeni Gram-negativi.
  - Bacteriemia și șocul septic sînt complicații serioase și frecvent fatale ale ITU, mai ales la pacienții cu anomalii ale tractului urinar sau alte afecțiuni de bază.
  - Procedurile urologice la pacienții cu ITU pot introduce microorganisme infectante în circulație.
- La pacienții cu pielonefrită acută în antecedente au fost descrise **distrucții renale severe** rezultînd din *necroza papilară*.
  - Abcesele renale sau perirenale pot duce la bacteriemie.
  - Pielonefrita cronică* ca rezultat al ITU este rară.

### D. Diagnosticul ITU

Diagnosticul ITU de certitudine se face numai demonstrînd existența agentului etiologic în urină.

#### 1. Recoltarea probelor de urină

##### a. Aspecte generale

- Trebuie avut grijă să nu se contamineze probele cu flora indigenă locală, uretrală sau vaginală.
- Probele de urină trebuie duse rapid la analiză pentru a preveni dezvoltarea altor tulpini.

##### b. Tehnici de colectare

- Metoda cea mai comună este *colectarea la jumătatea jetului*. Glandul penian sau meatul uretral trebuie spălate cu grijă cu apă și săpun și uscate cu un burete steril. Nu se vor folosi soluții dezinfectate, care pot inhiba dezvoltarea agentului etiologic.
- Cateterismul* sau *aspirația suprapubică* pot fi necesare dacă pacientul este incapabil să coopereze.

2. Culturile cantitative de urină au fost propuse ca un mijloc de separare între contaminare și infecția propriu-zisă.

a. O bacteriurie de 100.000 germeni/ml sau mai mult indică o ITU.

(1) Un număr mai mic de bacterii este semnificativ la pacienții infectați cu alte bacterii decât cele din familia Enterobacteriaceae sau la pacienții cu predispoziție cunoscută la ITU.

(2) Simptomatologia este mai importantă decât numărul de bacterii în diagnosticul ITU.

(3) Contaminarea este indicată de prezența a mai mult de o singură specie.

b. Examenul microscopic al urinei necentrifugate este un mijloc rapid de estimare a numărului de bacterii în probă.

(1) Observarea a cel puțin unei bacterii pe câmp ( $\times 1000$ ) corespunde unui număr de 100.000 bacterii/ml urină.

(2) Prezența eritrocitelor și a leucocitelor în probă poate fi observată, dar nu poate pune diagnosticul de ITU.

#### E. Tratament

Tratamentul ITU are ca scop prevenirea complicațiilor și vindecarea rapidă a infecției.

##### 1. Aspecte generale

a. Nivelele urinare ale celor mai mulți agenți antimicrobieni folosiți în tratamentul ITU sînt de 10-100 ori mai mari decât nivelele serice.

b. Teste de sensibilitate la antibiotice sînt necesare în pielonefrite și în infecții recurente cronice.

##### 2. Regimul terapeutic

a. Uretrite și cistite. Doza adecvată și perioada administrării agentului antimicrobian în cazul ITU inferioare sînt controversate.

(1) Terapia convențională constă în administrarea de doze mici pînă la moderare timp de 10-15 zile.

(2) O doză unică de antibiotic eficient este de regulă suficientă pentru eradicarea uretritelor sau cistitelor necomPLICATE.

b. Pielonefrita acută

(1) Terapia antimicrobiană trebuie să asigure o sterilizare rapidă pentru a preveni recăderea sau alte complicații severe.

(2) Antibioticele  $\beta$ -lactamice și aminoglicozidele în combinație sinergică pot asigura o sterilizare rapidă și mai sigură decât fiecare medicament în parte.

## II. PROSTATITELE

Reprezintă inflamațiile prostatei, de etiologie infecțioasă sau nu.

### A. Etiologie

1. Prostatitele acute și cronice sînt produse de agenți etiologici ai ITU.

a. Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), *Pseudomonas* sînt cauzele cele mai frecvente ale prostatitelor.

b. *Streptococcus faecalis* și *Staphylococcus epidermidis* pot determina prostatite, însă mult mai rar.

2. Unii paraziți (de ex. *Trichomonas vaginalis*) sau fungi (de ex. *Candida albicans*) pot fi cauza de prostatite.

### B. Manifestări clinice

1. Prostatitele acute de origine bacteriană au debut brusc, cu febră, frison și alte simptome sistemice.

a. Sînt prezente simptome caracteristice ale ITU joase; pot apărea și aspecte nespecifice ca anorexia și mialgia.

b. La examenul fizic prostata este fermă, indurată, caldă și foarte sensibilă.

2. Prostatitele cronice bacteriene au un debut insidios; pacientul are de regulă în istoric o ITU.

a. Unicul "simptom" caracteristic este lipsa oricărui simptom, pînă în momentul în care pacientul începe să acuze simptomele de cistită.

b. În faza simptomatică a bolii, pacientul are bacteriurie semnificativă și piurie (eliminarea de puroi prin urină).

c. Examenul fizic. Prostata este de regulă mică și fermă; poate fi sensibilă în timpul fazei simptomatice.

### 3. Complicații

a. Prostatita bacteriană se poate complica de multe ori cu pielonefrita dacă se întîrzie administrarea antibioterapiei.

b. Alte complicații sînt comune cu ale ITU severe.

### C. Diagnosticul

Diagnosticul prostatitei se pune pe baza manifestărilor clinice și rezultatelor de laborator. Pentru o terapie adecvată este necesar un diagnostic precis al tipului de prostatită.

1. Prostatita acută bacteriană. În urină se identifică un număr semnificativ de bacterii și leucocite.

2. Prostatita cronică bacteriană. Se poate diagnostica în baza caracteristicilor microscopice ale secreției prostatei.



## D. Tratamentul

1. Prostatita acută bacteriană se tratează cu un antibiotic ales în urma susceptibilității in vitro.
2. Prostatita cronică bacteriană este nesatisfăcător tratată cu antibiotice, dar acestea sînt necesare pentru a preveni cistita.

## III. INFECȚIILE NEVENERIENE ALE APARATULUI GENITAL FEMININ

Infecțiile aparatului genital feminin care nu sînt dobîndite prin contact sexual pot fi piogenice sau granulomatoase.

## A. Aspecte generale

1. Infecțiile aparatului genital feminin piogenice sau granulomatoase sînt de regulă cauzate de flora indigenă vaginală, în special *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*.
2. Cîțiva agenți etiologici, cum ar fi *Candida albicans* sau *Trichomonas vaginalis* pot fi prezenți ca floră indigenă a vaginului sau pot fi contactați de la parteneri sexuali asimptomatici.

## B. Aspecte clinice

## 1. Infecțiile piogenice

a. **Epidemiologie.** Infecția apare în general în spații slab oxigenate, sau în cavități conținînd sînge, lichid amniotic sau țesut fetal necrozat.

## b. Etiologie

- (1) Bacterii strict anaerobe (de ex. *Bacteroides*) și streptococi microaerofili se găsesc în număr mare.
- (2) Mai puțin frecvent se găsesc fungi ca *Actinomyces israelii* sau specii de *Clostridium*.
- (3) Germeni facultativ anaerobi ca *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis* se găsesc în număr mic sau în infecții combinate cu germeni strict anaerobi.

c. **Manifestări clinice.** Sînt prezente febra, frisonul și alte manifestări sistemice. Abcesele sînt des întîlnite.

d. **Tratament.** Este esențială antibioterapia imediată, eficientă. Deseori este necesară intervenția chirurgicală, cu excizia țesuturilor afectate și drenajul abceselor.

## 2. Vulvo-vaginitele

a. **Epidemiologie.** Vulvo-vaginitele se pot dezvolta din flora bacteriană indigenă sau prin transmitere sexuală.

b. **Etiologie.** *Candida albicans* și *Trichomonas vaginalis* sînt agenții etiologici cei mai frecvenți.

- c. **Manifestări clinice.** Vulvo-vaginita se caracterizează prin creșterea anormală a secrețiilor vaginale și inflamația mucoasei vaginale.
- d. **Tratament.** Se folosesc agenți antimicrobieni cu aplicare locală, specifici sau nespecifici.

## 3. Șocul toxic

a. **Epidemiologie.** Șocul toxic apare tipic în timpul perioadei menstruale la femei sănătoase și este asociat cu uzul necorespunzător al tamponelor sintetice.

## b. Etiologie

- (1) *S. aureus* a fost identificat la 98% dintre femeile cu șoc toxic. Aceste bacterii sînt rar cultivate de la femei sănătoase.
- (2) Toxinele stafilococice sînt cauza șocului toxic, deși calea prin care toxinele intră în circulație nu este complet elucidată.

## c. Manifestări clinice

- (1) Șocul toxic este un sindrom febril acut, caracterizat prin hipotensiune severă și alte simptome specifice șocului.
- (2) Uneori boala are sfîrșit fatal.

d. **Diagnostic.** Este relativ dificil; trebuie avute în vedere manifestările generale ale șocului, precum și erupțiile care apar.

## e. Tratament

- (1) Tratamentul major este terapia de susținere a funcțiilor vitale, terapia specifică de șoc.
- (2) Pot fi folosite antibiotice antistafilococice  $\beta$ -lactamazo-rezistente, însă eficiența lor este discutabilă.

## 4. Infecțiile granulomatoase

a. **Epidemiologie.** Infecția este de regulă cauzată de diseminarea pe cale hematogenă a infecției primare pulmonare sau intestinale, către trompele uterine.

b. **Etiologie.** Infecția granulomatoasă a aparatului genital feminin este în general cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*.

c. **Manifestări clinice.** Manifestările sistemice ale infecției sînt rare; pacienții apar sănătoși în absența tuberculozei pulmonare progresive.

d. **Diagnostic.** Infecția granulomatoasă a aparatului genital feminin se suspectează pe baza simptomatologiei pacienților cu tuberculoză primară; confirmarea bolii se face prin biopsie.

e. **Tratament.** Tratamentul curativ se face cu medicamente antituberculoase.

## IV. GONOREEA și URETRITA NEGONOCOCICĂ

Sînt boli transmise sexual, cu simptomatologie identică; bolile pot coexista.

## A. Etiologie

1. *Neisseria gonorrhoeae* este un coc Gram-negativ, așezat în perechi și care este unicul agent etiologic al gonoreei.
2. *Chlamydia trachomatis* este o bacterie strict intracelulară, care reprezintă cauza ureritelor negonococice, denumite anterior uretrite nespecifice.  
Notă: La aproximativ 20% din cazurile de urerită negonococică cultura exsudatului uretral nu relevă prezența unui germene patogen.

## B. Epidemiologie

## 1. Gonoreea

- a. Se transmite normal prin contact sexual direct. Bacteriile mor repede dacă sînt expuse mediului extern. Omul este singurul rezervor.
- b. Pacientul tipic este bărbatul tînăr, cu comportament sexual îndoielnic, provenind de regulă din mediul urban.
  - (1) Raportul cazurilor indică 3:1 în favoarea bărbaților; acest lucru relevă frecvența mai mare a cazurilor asimptomatice la femei.
  - (2) Majoritatea cazurilor se întîlnește în cadrul grupei de vîrstă active sexual, cu un vîrf al incidenței pentru 20-25 ani.

2. Prevalența ureritelor negonococice este aceeași ca în cazul gonoreei. Frecvența ureritelor negonococice este similară cu a gonoreei.

## C. Patogeneza. Patogeneza gonoreei și a infecțiilor genitale chlamydice nu este pe deplin înțeleasă.

## 1. Gonoreea. Sînt invadate epitelul columnar al uretrei, endocervixul și țesuturile profunde genitale.

- a. Apărarea locală elimină gonococii rămași neașași.
- b. În submucoasă apare o reacție inflamatorie importantă. Este indus un răspuns neutrofil.

## c. Factori de virulență

- (1) Toxina gonococică, probabil o endotoxină, este un inhibitor al activității ciliare, împiedicînd îndepărtarea germenilor din trompele uterine.
- (2) Tulpinile de gonococi patogeni produc o enzimă care neutralizează IgA.

## 2. Uretritele negonococice

- a. În stratul subepitelial al uretrei se găsesc macrofage și limfocite conținînd incluziuni specifice.
- b. Uretrita chlamydiană are un aspect folicular care se deosebește de erodarea profundă a mucoasei din gonoree.

## D. Manifestări clinice

## 1. Gonoreea. Manifestările clinice variază în funcție de sexul pacientului și de localizarea infecției.

## a. Gonoreea genitală la bărbați

- (1) Uretrita acută gonococică apare la 2-5 zile după expunerea la agentul infecțios, cu un vîrf al manifestării simptomelor la 2-3 săptămîni.
- (2) Simptomatologia poate dura și cîteva luni.
  - (a) Uretrita este caracterizată clasic de disurie severă și secreție purulentă.
  - (b) Ca simptome mai puțin comune se citează iritația genitală, adenita inghinală, frecvența micțiunilor, tenesmele vezicale, febra.
- (3) La pacienții netratați se pot infecta toate porțiunile tractului urogenital.
- (4) Infecțiile asimptomatice sînt un rezervor important de germeni.

## b. Gonoreea genitală la femei

- (1) Locul infecției este cu predilecție endocervixul; implicarea uretrei este în mod tipic secundară infectării endocervixului.
- (2) Simptomatologie
  - (a) Infecția endocervicală cauzează creșterea secreției vaginale; secreție purulentă, sau sîngerări intermenstruale.
  - (b) Infecția uretrală produce disurie și tenesme vezicale.
  - (c) Complicația cea mai frecventă este salpingita, care se întîlnește la un procent de 15% din femei.
- (3) Gonoreea asimptomatică este mult mai frecventă decît la bărbați; de aceea, femeile sînt considerate principalul rezervor al bolii.

## c. Gonoreea anorectală. Infectarea mucoasei anale la femei și homosexuali apare în urma contactului sexual anal; mai poate fi întîlnită drept consecință a diseminării de la nivelul endocervixului.

- (1) Majoritatea pacienților rămîn asimptomatici și au riscul bolii gonococice diseminate.

## (2) Manifestările simptomatice

- (a) Epiteliul columnar rectal este inflamă și friabil; se poate întîlni secreție mucopulentă sau sîngerări.
- (b) La 5% dintre pacienți apar arsuri, tenesme, secreții purulente.
- (c) La 10% dintre pacienți apare o simptomatologie reprezentată de secreție mucoidă, defecație dureroasă, iritație locală.

## d. Faringita gonococică. Apare ca rezultat al contactului sexual oral în 20% dintre cazuri; 10% dintre cazuri apar la pacienți cu gonoree ce are o altă localizare. Restul de 70% nu prezintă nici o simptomatologie.

- (1) Apar dureri în gît, tonsilite, gingivite.
- (2) Diseminarea hematogenă din faringe este mai frecventă în acest caz, comparativ cu alte localizări ale gonoreei.

e. **Conjunctivita gonococică.** Apare cel mai frecvent ca urmare a infectării nou-născutului la naștere de la mama purtătoare. Infecția la adulți apare mai des ca urmare a autoinoculării, a activității sexuale, a infectării prin instrumentar de laborator.

- (1) Infecția la nou-născut este evidentă la 3-7 zile de la naștere.
- (2) Este caracteristică conjunctivita bilaterală, purulentă. Boala netratată duce la cheratită și panoftalmită.

2. **Uretritele negonococice.** Manifestările clinice ale ureritelor negonococice bacteriene nu se pot deosebi de cele ale gonoreei gonococice. Boala este caracterizată de uretrită și secreție purulentă.

#### E. Diagnosticul

1. Gonoreea este în general ușor de diagnosticat.

##### a. Colorații

- (1) Prezența unor perechi tipice de coci Gram-negativi în perechi în interiorul neutrofilelor este o bună prezumție de gonoree.
- (2) Colorația Gram dă deseori rezultate false la culturile endocervicale.
- (3) Colorația Gram nu are valoare în cazul infecției rectale sau faringiene.

b. **Cultura și identificarea biochimică** a *N. gonorrhoeae* sînt necesare pentru confirmarea diagnosticului.

2. Uretritele negonococice pot fi deosebite de gonoree prin absența microorganismelor la colorarea Gram a secreției uretrale.

#### F. Tratamentul

1. **Gonoreea genitală**

a. **Penicilinele sintetice** sînt folosite în tratamentul infecției gonococice, deși există o creștere a rezistenței prin tulpinile de *N. gonorrhoeae* producătoare de penicilinază (prin mediere plasmidică).

- (1) Procain penicilina se administrează intramuscular în doză minimă de 4,8 milioane UI.
- (2) Administrarea orală de probenecid, în doză de 1 g, reprezintă terapia adjuvantă standard.

b. **Spectinomycină, tetraciclina, cefoxitina** sînt chimioterapice de rezervă.

2. **Conjunctivita gonococică neonatală** se tratează profilactic prin instilarea intraoculară de antibiotic sau nitrat de argint 1% la naștere.

3. În cazurile de complicație ale gonoreei (de ex. salpingita) se recomandă administrarea intravenoasă de antibiotic.

4. **Uretritele negonococice** răspund, cel puțin simptomatic, la tetraciclina administrată oral sau la terapia cu eritromicină.

#### V. SIFILISUL (LUESUL)

Sifilisul este o boală venerică gravă exprimată în trei faze distincte: primară, secundară și terțiară. Sifilisul congenital este un sindrom nevenerian. Numai sifilisul primar și cel congenital sînt corelate cu tractul genito-urinar.

##### A. Sifilisul primar

1. **Etiologie.** Sifilisul primar se contractează cînd *Treponema pallidum* pătrunde în organism prin micile discontinuități ale epitelului scuamos al mucoasei în timpul contactului sexual.

2. **Manifestări clinice.** *T. pallidum* proliferază în ganglionii limfatici regionali și diseminează pe cale hematogenă.

a. **Formarea șancrului** la locul inoculării este principala manifestare.

- (1) O papulă-roșie dură, nedureroasă apare la 2-3 săptămîni după contact.
- (2) În cîteva zile, șancrul se transformă într-o leziune ulcerativă.
- (3) Șancrul apare pe penis, labii, sau cervix, deși orice țesut mucoșian contactat în cursul activității sexuale poate dezvolta leziunea.

b. Ganglionii limfatici inghinali sînt măriți, de regulă bilateral, la 80% dintre pacienții cu șancru genital.

c. Manifestările clinice ale infecției primare dispar spontan în 3-6 săptămîni.

##### 3. Diagnostic

a. **Diagnosticul clinic** de sifilis poate fi luat în considerare la orice pacient cu leziuni genitale nedureroase și ulcerative. Infecțiile cauzate de virusul herpetic sau *Haemophilus ducreyi* pot semăna sifilisului, ca și leziunile traumatiche sexuale sau eroziunea cervixului.

b. **Diagnosticul bacteriologic**

- (1) Examinarea exsudatului (obținut direct din leziune) la microscopul cu fond întunecat evidențiază treponemele vii. Diagnosticul este confirmat de morfologia caracteristică a treponemelor și motilitatea acestora.
- (2) *T. pallidum* nu poate fi cultivată pe un mediu sintetic.

c. **Diagnosticul serologic**

- (1) Testul Wassermann are un rezultat dependent de inducerea formării de Ac în timpul evoluției bolii. Lepa, lupusul eritematos, mononucleoza și ale sindroamei induc formarea de anticorpi Wassermann.
- (2) Testul serologic specific se face de obicei cu anticorpi anti-*Treponema* marcați fluorescenți. Aproximativ 90% dintre pacienți sînt pozitivi la 2 săptămîni de la șancrul sifilitic primar.

##### 4. Tratament

- a. Se recomandă o doză unică parenterală de 2,4 milioane UI benzatin-penicilină sau 600.000 UI procain-penicilină oral, timp de 8 zile.
- b. Pentru pacienții cu alergii, tratamentul alternativ constă în tetraciclina sau eritromicină, 500 mg de 4 ori pe zi timp de 15 zile.

## B. Sifilisul congenital

1. Etiologie. *T. pallidum* este capabilă să traverseze placenta și să infecteze fătul.

## 2. Manifestări clinice

a. Consecințele imediate ale sifilisului congenital includ avort, nașterea fătului mort, sau o mare varietate de manifestări ale sifilisului diseminat la nou-născut.

(1) Splenomegalia și hepatomegalia se întâlnesc la aproape toți nou-născuții afectați.

(2) Anomaliile scheletice se observă la aproape toți pacienții după examinarea radiologică.

(3) Ganglioni limfatici măriți apar la 50% dintre cei infectați.

(4) În general simptomatologia apare în săptămânile 2-6 de viață extrauterină. Sindromul este fatal în mod tipic, dacă nu este tratat.

b. Manifestările târzii ale sifilisului congenital apar după 2 ani de viață și sînt de două tipuri:

(1) Semne caracteristice, care sînt anomalii structurale ce devin evidente odată cu dezvoltarea dinților și a oaselor lungi. Aceste manifestări sînt cauzate de infecția inițială care produce distrugerii țesuturilor. Pot fi prevenite prin tratament antimicrobian înainte de primele 3 luni de viață.

(2) Manifestări cu patogeneză obscură, cum ar fi cheratita, leziuni ale pielii, gome ale oaselor nazal și facial și afectarea SNC reprezintă al doilea sindrom observat tardiv în sifilisul congenital.

3. Tratamentul depinde de starea normală sau anormală a lichidului cefalorahidian LCR.

a. La pacienții cu LCR normal se administrează benzatin penicilină în doză unică de 500.000 UI/kg corp.

b. La pacienții cu LCR anormal se recomandă un tratament cu procain penicilină 500.000 UI/kg corp timp de 10 zile.

c. Tratamentul cu penicilină al gravidelor sifilitice previne sifilisul congenital.

## VI. INFECȚII DIVERSE ALE TRACTULUI UROGENITAL

Cîteva alte infecții bacteriene semnificative clinic se transmit venerian. Deși relativ rare în Europa și America de Nord, aceste boli sînt endemice în alte țări, în special în cele tropicale și subtropicale.

## A. Șancrul moale

1. Etiologie. Cauza șancrului moale este *Haemophilus ducreyi*, un cocobacil Gram-negativ.

## 2. Manifestări clinice

a. Șancrul moale este o leziune genitală ulcerosă, durerăoasă.

(1) Leziunea primară începe ca o papulă mică, care se transformă într-o pustulă și apoi ulcerează în decurs de două zile.

(2) Șancrul este moale și extrem de sensibil la palpare, în contrast cu șancrul dur și nedureros din sifilis.

b. Este în general prezentă limfadenita inghinală.

c. Nu există simptomatologie sistemică.

3. Diagnosticul. Unicul mod de diagnosticare este izolarea *Hemophilus ducreyi*. Diagnosticul prezumtiv se face pe baza manifestărilor clinice.

4. Tratamentul. Boala răspunde la sulfamide sau tetraciline.

## B. Limfogranulomatoza veneriană (LGV)

1. Etiologie. Agenții etiologici ai LGV sînt serotipurile L1, L2 și L3 ale *Chlamydiae trachomatis*.

## 2. Manifestări clinice

a. LGV este caracterizată de o leziune a pielii sau membranelor mucoase ale regiunii genitale sau rectale.

(1) Leziunea este mică și este descrisă ca o papulă, pustulă sau ulceratiție.

(2) Leziunea poate fi nedureroasă și deseori trece neobservată.

b. Limfadenita regională progresează către formarea de buboni.

c. Pe măsură ce boala progresează, apare simptomatologia sistemică, cu febră, frison, cefalee, mialgie, hiperglobulinemie, interesarea ganglionilor limfatici inghinali și axilari care pot ulcera.

d. Poate apărea bacteriemie.

3. Diagnosticul. Diagnosticarea LGV se face în baza evaluării clinice și serologice. Se confirmă prin izolarea tulpinilor de *C. trachomatis*.

4. Tratamentul constă în drenajul bubonilor și 4-6 săptămîni administrare de tetraciclină.

## Infecții ale Sistemului Nervos Central

I. **MENINGITA.** Inflamarea meningelui poate rezulta direct prin invadarea țesutului sau spațiului subarahnoidian de către microorganisme sau prin infectarea SNC prin sânge.

- i. Semnele clinice sînt în mod obișnuit aceleași, indiferent de agentul etiologic.
- ii. Probele de laborator pun diagnosticul definitiv.

A. **MENINGITA BACTERIANĂ** este o infecție acută, care poate pune în pericol viața pacientului.

1. **Etiologie.** Bacteriile încapsulate sînt cel mai adesea cauza meningitei bacteriene. Mai mult de 80% din cazuri sînt determinate de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae*.

a. *Haemophilus influenzae* tip B este cea mai frecventă cauză a meningitei bacteriene.

(1) **Epidemiologie**

(a) **Incidență la copii.** Meningita purulentă cauzată de *H. influenzae* apare cel mai frecvent la sugarii între 6-12 luni. Incidența bolii scade marcat după 5 ani.

(b) **Incidența la adulți.** Incidența la adulți este redusă, dar a crescut în ultima perioadă datorită uzului necorespunzător al antibioticelor.

(2) **Imunitatea.** Anticorpii materni sînt răspunzători de imunitate în primele 6 luni de viață. Infecții subclinice în copilărie induc formarea de anticorpi anticapsulari.

b. *Neisseria meningitidis* este agentul etiologic al meningitei epidemice. Patru serogrupuri (A, B, C, Y), împărțite în funcție de capsula polizaharidică, determină majoritatea cazurilor de meningită meningococică.

(1) **Epidemiologie.** Meningita meningococică apare în primul rînd la adulții tineri, cu un vîrf la copii.

(2) **Imunitatea.** Colonizarea naso-faringiană induce formarea anticorpilor specifici, protectori.

c. *Streptococcus pneumoniae* are o virulență marcată datorită capsulei polizaharidice. Se cunosc mai mult de 80 de serotipuri capsulare.

- (1) **Epidemiologie.** *S. pneumoniae* cauzează meningită la toate grupele de vîrstă; 18 serotipuri sînt responsabile pentru 90% din cazurile de meningită.
  - (a) Factorii predispozanți la meningita pneumococică includ splenectomia, drepanocitoza, alcoolismul și traumatisme craniene.
  - (b) Copiii cu otită medie netratată determinată de *S. pneumoniae* prezintă riscul de a face meningită.
  - (c) Pneumococul este cea mai comună cauză de meningită la vîrstnici.
- (2) **Imunitatea.** Polizaharidul capsular induce formarea de anticorpi specifici pentru serotipul respectiv.

#### d. Alți agenți etiologici

Restul de 20% cazuri sînt determinate de *Listeria monocytogenes* (bacil enteric Gram-negativ), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pasteurella multocida*, *Mycobacterium tuberculosis* sau alte bacterii patogene, mai puțin comune.

2. **Manifestări clinice.** Meningitele bacteriene în rîndul adulților au o serie de caracteristici comune, deși progresia și simptomatologia lor pot varia. Simptomatologia în rîndul nou-născuților este extrem de variabilă.
  - a. **Durată.** Durata bolii este redusă, dar depinde de agentul etiologic, numărul de bacterii inoculate, ca și de starea fizică și imunologică a pacientului.
  - b. **Simptomatologie.** Aproape toți pacienții prezintă febră, cefalee intensă, redoarea cefei, deși intensitatea simptomatologiei variază. Este atipică absența cefaleei și a redorii nuchale.
    - (1) Aspectul fizic cel mai comun este gîtul țeapăn, rigid; este caracterizat de durere și rezistență la flexie.
    - (2) Ca semne comune se mai întîlnesc letargia și somnolența; mai rar apar delir, confuzie, stupoare.
    - (3) Coma este rară. Este semn prognostic sever.
    - (4) La nou-născuți se poate observa în unele situații aspectul proeminent al fontanelor, indicînd o presiune intracraniană crescută.
3. **Diagnostic.** Datele de laborator ajută diagnosticul de meningită bacteriană dar au o slabă valoare de prognostic. Modificările în compoziția LCR depind de stadiul bolii.
  - a. **Presiunea LCR** este ușor crescută la majoritatea pacienților, dar poate fi foarte ridicată în formele severe de boală.
  - b. **Numărul leucocitelor.** LCR conține numeroase leucocite și apare tulburare. Leucocitele sînt în număr de 1.000-10.000/mm<sup>3</sup> (normal: 0-5); predomină neutrofilele.
  - c. **Cultura LCR** este tipic negativă în cazul meningitei determinate de *Listeria monocytogenes* sau *Mycobacterium tuberculosis*, fiind necesare teste mai fine.

## 4. Tratament

### a. Chimioterapia

- (1) **Administrare.** În general antibioticele se administrează intravenos. Este important să se folosească agentul antimicrobian cu eficacitate maximă asupra agentului etiologic și în doza care să asigure obținerea unei concentrații adecvate de antibiotic în LCR.
    - (a) Unele antibiotice, cum sînt aminoglicozidele, nu se folosesc decît prin administrare intraventriculară, direct în LCR, deoarece nu pot traversa bariera hemato-encefalică.
    - (b) Meningita cauzată de tulpini enterice Gram-negative necesită adesea administrarea intratecală (intrameningeală) a antibioticului.
  - (2) **Agenții antimicrobieni**
    - (a) Cei mai folosiți sînt penicilina G și cloramfenicolul (cu restricții de utilizare la nou-născuți datorită toxicității).
    - (b) **Cefalosporinele** sînt contraindicate în meningite deoarece sînt parțial inactivate în LCR.
  - b. **Terapia adjuvantă** în cazul meningitei bacteriene previne dezechilibrul hidro-electrolitic și reduce febra.
  - c. **Chirurgie.** Meningitele cronică, recurente, determinate de defecte anatomice necesită intervenție chirurgicală pentru corectarea defectului.
5. **Profilaxie.** Imunizarea are o oarecare eficacitate, prin utilizarea vaccinurilor împotriva pneumococului, meningococului și *Haemophilus influenzae* tip B (HiB). Imunizarea este utilă la adulți, dar foarte puțin eficace la copii sub 2 ani, unde se înregistrează cea mai mare incidență a meningitei bacteriene.

## B. MENINGITA FUNGICĂ

Majoritate fungilor care cauzează micoze sistemice și oportuniste pot disemina și afecta SNC; cîteva specii distincte prezintă predilecție pentru țesutul meningial.

1. **Etiologie.** Cei mai frecvenți agenți etiologici ai meningitei fungice sînt *Cryptococcus neoformans* și *Coccidioides immitis*; ambele infectează SNC prin diseminare din focarele de infecție primare din plămîni.
2. **Manifestări clinice.** Simptomatologia este diferită de cea din meningita acută bacteriană.
  - a. **Meningita cryptococică** este subacută sau cronică.
    - (1) Cel mai frecvent simptom este cefaleea frontală a cărei intensitate este în continuă creștere.
    - (2) Simptomatologia adițională include febră, pierdere în greutate, greață, vomă, tulburări mentale și vizuale.

- (3) Investigarea clinică evidențiază disfuncții ale nervilor cranieni, presiune intracraniană crescută.
- (4) La aproximativ 10% din pacienți sînt prezente leziuni tegumentare și osoase, limfadenită și alte leziuni viscerale.
- (5) Boala poate avea o evoluție rapidă, de cîteva zile, sau poate dura ani. În cazul cronicizării, se observă deteriorarea stării generale a pacientului în timp.

b. Meningita coccidioidiană este o boală granulomatoasă a SNC, care este fatală în lipsa tratamentului adecvat.

(1) Meningita poate fi primul semn al coccidioidomicozei deoarece boala primară este de regulă asimptomatică și nedagnosticată. Meningita apare la 6 luni sau mai mult de la infecția primară.

(a) Cefaleea este cel mai comun simptom.

(b) Simptomatologia mai poate include febră, slăbiciune, anomalii mentale și comportamentale, redoarea cefei, ataxie, vomă.

(c) Un aspect frecvent este leziunea tegumentară la nivelul șanțului nasolabial.

(2) Recăderea este relativ frecventă; apare la 1-2 ani de la rezoluția aparentă a bolii.

3. Diagnostic. Diagnosticul precoce al meningitei fungice asigură un prognostic mai bun.

a. Diagnosticul diferențial

(1) Meningita criptococică trebuie luată în considerare la pacienții cu imunitate celulară compromisă și care prezintă simptomatologie de meningită.

(2) Meningita coccidioidiană trebuie suspectată atît la pacienții cu simptomatologie tipică care prezintă în trecut sau actual coccidioidomicoză cu altă localizare, cît și la pacienții care au făcut călătorii în zone în care coccidioidomicoza este endemică (SUA, Mexic și America de Sud). Excluderea altor posibili agenți etiologici joacă un rol important în stabilirea diagnosticului.

b. Probe de laborator

(1) Examenul LCR prezintă 50-500 celule/mm<sup>3</sup>, în care predomină celulele mononucleare.

(2) Concentrația proteinelor este crescută.

(3) Concentrația glucozei poate fi 20%-50% din valoarea sangvină a acesteia.

(4) Examenul microscopic al LCR

(a) În meningita criptococică se evidențiază prin tehnici speciale de colorare fungi încapsulați, ceea ce justifică inițierea terapiei. Rezultatul este pozitiv în 50-70% cazuri.

(b) În meningita coccidioidiană, vizualizarea lui *C. immitis* este rară.

c. Identificarea culturilor. Asigură rezultate pozitive pe baza caracterelor biochimice ale *C. neoformans*. Culturile de *C. immitis* se identifică pe baza morfologiei coloniilor.

d. Serodiagnosticul

(1) Meningita criptococică. Detectarea antigenului capsular în LCR pe baza testului de aglutinare pe latex este pozitivă la 95% din pacienți.

(2) Meningita coccidioidiană. Serodiagnosticul poate fi făcut prin evidențierea anticorpilor specifici în LCR.

4. Tratament

a. Amfotericina B a fost medicamentul tradițional în tratarea meningitelor fungice, dar nefrotoxicitatea compromise eficacitatea tratamentului.

b. Meningita criptococică tratată numai cu 5-Fluorocitozina (flucitozină sau 5-FC) determină frecvent rezistență. Este utilă asocierea cu doze mici de amfotericină B.

c. Meningita coccidioidiană poate fi tratată cu agenți antifungici imidazolici. Administrarea intratecală sau intraventriculară poate fi necesară pentru atingerea unor nivele eficiente în LCR.

## II. ABCESELE CEREBRALE

Infecțiile bacteriene focale supurative ale substanței nervoase includ abcesele extradurale, abcesele subdurale și tromboflebită septică corticală.

A. Factori predispozanți

Abcesele cerebrale rezultă cel mai adesea în urma anoxiei cerebrale cronice, osteomielitei cronice a oaselor craniului, emboliei septice din alte focare de infecție sau prin implantare bacteriană directă în urma unor traume accidentale sau chirurgicale.

B. Etiologie

1. Din cele mai multe abcese cerebrale se izolează streptococi anaerobi indigeni Gram-pozitivi, precum și specii de *Bacteroides*.

2. La nou-născuți și la pacienții debilitați agenții etiologici pot fi reprezentati de tulpini enterice facultativ anaerobe.

3. Stafilococii și streptococii aerobi sînt asociați cu inocularea traumatică.

4. Deseori se întîlnesc infecții mixte cu aerobi și anaerobi (sau facultativ anaerobi).

5. *H. influenzae* este întîlnit exclusiv la copiii între 1-5 ani.

6. *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides* și *Haemophilus aphrophilus* sînt implicați rări în etiologia abceselor cerebrale.

## G. Epidemiologie

Abcesele cerebrale sînt rare, chiar în cazul unor bacteriemii sau septicemii masive. O incidență crescută a abceselor cerebrale la copii cu boli cianozante cardiace congenitale, dar o incidență scăzută la pacienții cu arterioscleroză cerebrală sugerează că eliminarea pulmonară a bacteriilor joacă un rol important în etiologia bolii.

## D. Manifestări clinice

Abcesele cerebrale se asociază cu reacții sistemice la infecție, presiune intracraniană crescută, deteriorarea sau distrugerea țesutului cerebral.

1. Reacțiile sistemice sînt febra, frisonul, deseori septicemia, sinuzita sau otita acute.
2. Cefaleea determinată de presiunea intracraniană crescută este cel mai comun simptom al abcesului cerebral:
  - a. Cefaleea crește în intensitate și nu este îndepărtată de analgezice. Durerea poate fi localizată la nivelul focarului de infecție. La pacienții cu cefalee frecventă se observă o schimbare în caracterul durerii.
  - b. În cazurile severe se întîlnesc vomă, edemul papilar, coma. Ruperea abcesului este de regulă fatală.
3. Semnele neurologice indică deseori localizarea abcesului.
  - a. Abcesul lobului temporal cauzează afazie, defecte vizuale în cadranul superior omonim și contralateral. Poate apărea și o paralizie ipsilaterală a nervilor cranieni III și VI.
  - b. Abcesele cerebeloase determină coordonare defectuoasă a mișcărilor ipsilaterale, paralizie temporară a nervilor cranieni VI și VII.
  - c. Abcesele lobului parietal determină defecte contralaterale senzitive.
  - d. Abcesele lobului frontal conduc la defecte ale motilității contralaterale și pierderi ale conștienței.
  - e. Abcesele lobului occipital pot cauza hemianopsie omonimă (pierderea vederii în același câmp vizual, cel stîng sau cel drept, la ambii ochi).
4. Semnele neurologice focale sînt rezultatul distrugerii țesutului, inflamației și edemului.
  - a. Simptomele presiunii intracraniene crescute și inflamației preced semnele neurologice focale cu zile sau săptămîni.
  - b. Febra, tulburările de vedere, vomă sînt comune.

## E. Diagnostic

Diagnosticul precoc este extrem de necesar. Simptomatologia clasică, cum ar fi cefaleea persistentă, necesită examinarea neurologică.

## 1. Examenul radiologic

- a. Tomografia computerizată (CT) este cea mai bună tehnică de diagnostic.

- b. Radiografia de rutină a craniului are o valoare limitată de diagnostic, dar poate indica supurația oaselor craniene adiacente.
- c. Scanningul radioizotopic cu  $Tc^{99}$  are o mare acuratețe în localizarea procesului infecțios.

## 2. Colorații și culturi

- a. Puroiul recoltat din abces trebuie cultivat în condiții aerobe și anaerobe. Colorația Gram trebuie făcută cît mai curînd posibil.
- b. Puncția lombară pentru obținerea LCR este contraindicată dacă se suspectează un abces cerebral.

## F. Tratament

Tratamentul abceselor cerebrale bacteriene nu este întotdeauna însoțit de succes, în primul rînd datorită întârzierii în punerea diagnosticului, care predispune la dezvoltarea unei presiuni intracraniene mari, care duce la distrugerii țesutului.

1. Terapia indicată constă în drenarea puroiului și administrarea de agenți antimicrobieni. Deși excizia chirurgicală nu este dificilă, iar rezistența nu este semnificativă, rata morbidității și mortalității este ridicată.
2. Succesul tratamentului este dependent de 2 factori:
  - a. Momentul diagnosticării
    - (1) Tomografia computerizată permite localizarea leziunilor unice sau multiple care trebuie excizate.
    - (2) Intervenția chirurgicală este recomandabilă dacă starea pacientului este bună și dacă abcesul este bine încapsulat și nu este localizat într-o regiune vitală a creierului.
    - (3) Incapsularea necesită în general 3 săptămîni; pacientul care supraviețuiește acest interval fără deteriorări serioase poate suporta intervenția chirurgicală.
    - (4) Creșterea presiunii intracraniene duce la deteriorarea stării pacientului, tradusă prin pierderi de conștiență.
  - b. Terapia antimicrobiană
    - (1) Ignorarea etiologiei bacteriene a abcesului și a farmacocineticii antibioticilor în SNC, ca și întârzierea tratamentului antibiotic sînt principalele cauze ale eșecului chimioterapiei.
    - (2) De multe ori, pînă la obținerea rezultatului de laborator și a testelor de sensibilitate, eficacitatea terapiei antimicrobiene este compromisă.
    - (3) Se recomandă administrarea antibioticilor timp de 4-6 săptămîni.
3. Monitorizarea evoluției pacientului se face cel mai bine radiologic sau prin tomografie computerizată.



### III. INFECȚII DIVERSE ALE SNC

Un număr considerabil de boli infecțioase pot afecta SNC. Focarul primar al infecției este în general în alt țesut, iar implicarea SNC este o situație relativ rară.

#### A. Morbul POTT (tuberculoza spinală)

1. **Etiologie.** Boala Pott este determinată de diseminarea *M. tuberculosis* pe cale hematogenă.
2. **Manifestări clinice.** *M. tuberculosis* colonizează corpul vertebral și distruge discul intervertebral. Se formează abcese paraspinale sau epidurale care comprimă măduva spinării, cauzând eventual paraplegie.
3. **Diagnostic.** Boala nu poate fi deosebită de blastomicoza vertebrală decât prin biopsie și cultură în laborator a agentului etiologic.

#### B. Neurosifilis

Există trei forme majore de neurosifilis

- i. neurosifilis meningovascular
- ii. tabes dorsalis
- iii. pareză generală.

Sînt comune aspecte mixte ale manifestărilor.

1. **Epidemiologie.** Implicarea SNC apare în sifilisul terțiar. La 8% dintre pacienții cu sifilis primar pot apărea manifestări cerebrale.

#### 2. Manifestări clinice

- a. **Manifestările precoce** ale neurosifilisului se întîlnesc la aprox. 2% din pacienții cu sifilis secundar.

(1) **Simptomatologie.** Sindromul se caracterizează prin meningită aseptică, cu cefalee, vomă și iritabilitate, la cîteva luni de la sifilisul secundar.

(2) **Diagnosticul** este ușor de pus în cazul în care se asociază manifestări caracteristice ale sifilisului secundar cu meningita.

(a) LCR prezintă valori crescute ale proteinelor și o concentrație a glucozei normală.

(b) În LCR sînt prezente aproximativ 500 celule/mm<sup>3</sup>, cu predominanța limfocitelor.

(c) Testele serologice sînt pozitive la probele pentru sifilis.

(3) **Tratament.** Pacienții cu manifestări precoce de neurosifilis răspund rapid la terapia antimicrobiană adecvată.

- b. **Manifestările tardive** ale neurosifilisului apar la mulți ani după infecția primară.

(1) **Simptomatologie.** Simptomatologia prezintă manifestări mixte de boală meningovasculară, pareză generală și *tabes dorsalis*. Sînt prezente o serie de tulburări neurologice, cum ar fi accese de apoplexie, traumatisme cerebrale secundare gomelor, atrofii oculare izolate, dureri abdominale sau articulare, durere facială, demență parțială sau progresivă.

#### (2) Diagnostic

- (a) Compoziția LCR este anormală; nivelul proteinelor este crescut.
- (b) Celularitatea LCR este redusă în bolile meningovasculare și *tabes dorsalis*, dar este crescută în pareza generală, cu predominanța celulelor mononucleare.
- (c) Testele serologice sînt pozitive, exceptînd unele cazuri de *tabes dorsalis* în care apar negative.

- c. **Manifestările atipice** ale neurosifilisului au crescut o data cu uzul extensiv al penicilinei.

(1) 66% din pacienții cu implicarea SNC prezintă o simptomatologie atipică iar 33% din pacienții cu sifilis secundar sau terțiar au anomalii ale LCR și sînt considerați neurosifilitici asimptomatici.

(2) Diagnosticul se bazează în general pe manifestările clinice și poate fi dificil de pus.

#### C. Infecții și abcese micotice ale SNC

O varietate de fungi oportuniste pot infecta SNC, în special la pacienții cu alte afecțiuni de bază sau imunosupresie, ca în cazul SIDA.

##### 1. Zigomicoza

- a. **Etiologie.** Cauza este reprezentată de specii de *Mucor*, *Rhizopus* și *Absidia*.

- b. **Patogeneză și manifestări clinice**

(1) Agentul etiologic colonizează naso-faringele pacienților și invadează creierul direct.

(2) Cefaleea persistentă și modificările oculare reprezintă manifestările principale.

(3) Boala progresează rapid și este fatală în 48-72 ore.

- c. **Diagnostic și tratament.** Diagnosticul precoce este dificil, iar durata punerii diagnosticului are implicații severe asupra prognosticului bolii. Terapia chirurgicală agresivă și chimioterapia sînt rareori încununat de succes.

##### 2. Aspergiloza cerebrală

- a. **Etiologie.** *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus flavus* sînt cei mai frecvenți agenți etiologici, deși oricare din cele peste 100 de specii de *Aspergillus* poate cauza boala.

- b. **Patogeneză și manifestări clinice.** Aspergiloza invazivă a creierului este de regulă secundară bolii diseminate. Efectele pe SNC pot imita multe boli neurologice.

- c. **Diagnostic și tratament.** Diferențierea aspergilozei cerebrale de alte boli neurologice poate fi dificilă, uneori imposibilă. Excizia aspergilomului, chimioterapia și supravegherea celorlalte afecțiuni de bază ale bolnavului sînt importante pentru tratament.

## I. INFECȚII INTRASPITALICEȘTI

- A. Cauzele reapariției infecțiilor intraspitalicești. Infecțiile intraspitalicești sau nosocomiale (*nosos* = boală, *komenion* = spital, infirmerie) constituie o problemă majoră a medicinei actuale. Aceste infecții au apărut o dată cu spitalele. Până la descoperirea asepției și a antibioticelor, infecțiile intraspitalicești erau foarte frecvente, însă după descoperirea lor frecvența acestora a scăzut. În prezent are loc o recrudescență a infecțiilor nosocomiale, factorii care contribuie la aceasta fiind multipli.
1. Înainte de Pasteur, infecțiile de spital erau cunoscute ca *supurații de spital*, *gangrenă de spital*, *sepsie postoperatorie*, acestea evoluind grav și contagios și provocând adevărate epidemii.
    - a. Supurațiile apăreau mai ales în plăgi mari traumatiche de război, în plăgi chirurgicale, în plăgi uterine *post abortum* și *post partum*.
    - b. Supurațiile erau fatale la 80% dintre bolnavi; rarele vindecări se soldau cu intervenții mutilante și invalidante.
    - c. *Febra puerperală* omora 10% din lehuzele internate ca femei sănătoase.
  2. *Dispariția supurațiilor de spital*. Prin introducerea antisepticelor și a dezinfectanților, a tehnicilor de asepție, a "chirurgiei curate", a regulilor stricte de igienă pentru pacient și medic, s-au obținut rezultate extraordinare pentru protecția bolnavilor. Infecțiile de spital au fost aproape total eliminate:
  3. *Reaparitia infecțiilor nosocomiale* reprezintă o "cucerire" a medicinei moderne, prin introducerea unor practici medicale eronate:
    - a. Introducerea antibioticelor și în profilaxia infecției;
    - b. Minimalizare valorii diagnosticului etiologic al infecției în conducerea terapiei, ajungându-se la situații absurde cum este, de ex. tratarea oricăror febre cu antibiotice (ca viroze, alergii, febre de resorbție);
    - c. Administrarea antibioticelor fără efectuarea antibiogrammei;
    - d. Minimalizarea, în unele secții de spital, a regulilor stricte de asepție.
  4. *Consecințe grave ale greșelilor enunțate*
    - a. Utilizarea necontrolată a antibioticelor a dus la modificarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor circulante în spitale, prin înlocuirea tulpinilor natural sensibile cu tulpini cu rezistență multiplă la antibiotice.

- b. Antibioterapia profilactică a condus, aparent paradoxal, la creșterea riscului la infecții prin distrugerea speciilor sensibile de pe mucoase (*flora indigenă saprofită*), permițând colonizarea lor cu *bacterii și fungi condiționat patogene*.
- c. Apariția noilor procedee de investigare a bolnavilor, unele dintre ele traumatizante, a impus introducerea regulilor stricte de aseptie. Neglijarea acestor reguli a contribuit la reapariția infecției de spital prin intercontaminare bolnav-bolnav sau bolnav-medic-bolnav.

#### 5. Factori favorizanți pentru infecțiile nosocomiale

- a. Utilizarea intensivă a seringii a dus la răspândirea hepatitei B, prin utilizarea seringilor insuficient sterilizate sau nesterilizate.
- b. Au apărut tulpini de bacterii și fungi patogene, considerate anterior total nepatogene (de ex. *Staphylococcus epidermidis*); potențialul patogen al acestor agenți fiind neglijat de medic, pot avea loc contaminări iatrogene.
- c. Au apărut noi secții medicale cu mare risc de infecții: secțiile de terapie intensivă, hemodializă, etc.
- d. **Scăderea rezistenței antiinfecțioase** la pacienții internați în spital constituie un factor major de risc pentru infecție. Scăderea rezistenței apare în cazul:
- (1) bolnavilor supuși la tratamente imunodepresive intensive pentru afecțiuni oncologice, chirurgie de transplant, boli alergice grave;
  - (2) copiilor născuți prematur sau născuți la termen, dar cu sistem imuno-competent imatur;
  - (3) bolnavilor cu afecțiuni anergizante (a căror apărare antiinfecțioasă este scăzută temporar, de ex. în cazul *rubeolei*);
  - (4) bolnavilor cu arsuri de gradul I și III.

#### B. Epidemiologie

Scăderea rezistenței pacienților spitalizați cauzată de traume sau afecțiuni generale, crește susceptibilitatea lor la infecții și în particular la anumite boli infecțioase.

1. **Efecte psihologice.** Factori ca stress-ul psihic joacă, fără îndoială, un rol important în infecțiile nosocomiale în rândul pacienților relativ sănătoși internați pentru intervenții chirurgicale, tulburări mentale, boli ce nu pun în pericol viața. Este cert că stress-ul psihic scade rezistența la infecție a organismului.
2. **Manipulări fizice.** Proceduri invazive, cum ar fi cateterismul intravenos sau urinar și intervențiile chirurgicale, conduc frecvent la infecții iatrogene.
3. **Incidența.** Incidența infecțiilor nosocomiale este proporțională cu durata spitalizării. Cifrele O.M.S. indică o incidență a infecțiilor nosocomiale între 3,5% și 15%, însă incidența reală a acestor infecții este, probabil, mai mare, deoarece nu toate infecțiile sînt declarate și controlate ca atare.

Tabelul 30-1. Condițiile predispozante la infecții nosocomiale și agenții etiologici.

Condiții predispozante	Agenți etiologici
Cateter urinar	<i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> specii de <i>Proteus</i>
Corpi străini (canule i.v., catetere, proteze organice)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> specii de <i>Candida</i> specii de <i>Aspergillus</i>
Chirurgie	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> specii de <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bacterii anaerobe
Arsuri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Splenectomie	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Diabet zaharat	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Sindroame mielo-proliferative	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Alcoolism	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Terapie cortizonică	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Fungi Virusuri

**C. Etiologie**

Agenții etiologici cel mai des întâlniți în infecțiile nosocomiale sînt stafilococii, pneumococii, bacili enterici Gram-negativi, *Pseudomonas* și germeii anaerobi. Tabelul 30-1 prezintă principalele condiții care predispon pacientul spitalizat la infecție și agenții etiologici cel mai des implicați în fiecare caz.

**1. Tulpini rezistente la medicamente**

- Bacteriile izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale au o mai mare rezistență la antibiotice și o mai mare virulență comparativ cu tulpinile izolate de la restul populației.
- Răspîndirea și uzul frecvent al agenților antimicrobieni și folosirea în scop profilactic reprezintă un factor de selecție pentru tulpinile rezistente.

**2. Surse de infecție.** Flora indigenă a pacientului, alți pacienți, personalul medical, mediul sînt principalele surse de infecție nosocomială.**D. Manifestări clinice.** Locul infecției și mărimea inoculului determină într-o bună măsură manifestările clinice.

- Febra constituie primul indiciu de infecție, indiferent dacă este vorba de un focar infecțios sau este o septicemie.
- Răspunsul inflamator și alte manifestări clasice pot fi mascate sau absente la pacienții cu afecțiuni grave sau cu imunosupresie.

**E. Diagnostic**

Diagnosticarea rapidă a infecției nosocomiale este un element de primă importanță pentru un prognostic favorabil pacientului.

**1. O creștere bruscă a temperaturii pacientului în urma unei proceduri invazive este un motiv puternic de a suspecta o infecție iatrogenă.** Examinarea locului respectiv (secția medicală) deseori relevă aspecte ce ar putea duce la infecție; se recomandă examen bacteriologic.**2. Afecțiunile de bază ale pacientului cresc dificultatea diagnosticării infecțiilor nosocomiale.**

- Simptomatologia poate fi minimă sau atipică.
- În cazul în care se suspectează o infecție, trebuie făcută o examinare completă a bolnavului.
- Culturile trebuie făcute periodic din mai multe locuri; orice microorganism este potențial agent etiologic.

**3. Testarea serologică este utilă cînd se suspectează o anumită boală; de asemenea diagnosticul diferențial este ușurat printr-un proces de eliminare.****F. Tratament**

- Tratament profilactic.** Pacientul spitalizat este expus unui risc crescut la infecție; de aceea, cea mai importantă terapie rămîne "tratamentul" profilactic:
  - Schimbarea frecventă a pansamentelor, irigarea rănilor, tehnicile corecte de dezinfecție și antisepsie reduc aproape total incidența infecțiilor plăgilor.
  - Curățenia strictă și dezinfectarea mediului spitalicesc elimină posibilitatea de expunere a pacienților la majoritatea germenilor oportuniști. Sterilizarea saloanelor nu este practic posibilă, însă nu este necesară, în condițiile unei igiene stricte, nici în cazul pacienților depresajați imunologic.
  - Membrii personalului medical care au fost demonstrați ca fiind purtători de agenți potențial patogeni, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, trebuie supuși unei chimioterapii specifice.
- Chimioterapia antimicrobiană.** La pacienții la care este suspectată infecția nosocomială se efectuează culturi bacteriene în scopul testării sensibilității agenților patogeni la antibiotice. Chimioterapia este dirijată de rezultatele antibiogramelor.

**II. STATUS-UL IMUNODEPRESAT**

Pacienții cu un status imun compromis prezintă un risc mare de a dezvolta infecții.

**A. Epidemiologie**

Incidența infecțiilor la pacienții imunodeprimați a crescut dramatic în ultimii ani, în primul rînd datorită creșterii speranței la viață a acestora prin utilizarea metodelor medicale moderne.

În plus, o serie de factori fizici, metabolici și terapeutici deprimă apărarea imună și predispon la infecții.

**1. Factori generali.** Imunodepresia apare frecvent ca o consecință a unor boli neinfecțioase, sau în urma regimului terapeutic.

- Deteriorarea barierelor fizice,** cum sînt pielea, mucoasele, activitatea ciliară a epitelului bronșic, compromit apărarea organismului împotriva infecțiilor.
- Disfuncția celulelor imunologic active.** Reducerea numărului neutrofilelor segmentate, tulburări la nivelul funcției macrofagelor, vor duce la scăderea răspunsului imun celular, precum și la o scădere a sintezei de anticorpi.

**2. Factori specifici****a. Corpii străini,** cum sînt cateterele și implanturile protetice, reduc capacitatea de apărare a organismului:

- Pot favoriza colonizarea bacteriană și infecția, deoarece barierele naturale de apărare nu au posibilitatea să intervină, acești corpi nefiind vascularizați.

- (2) Inițial procesul este localizat, formarea abcesului fiind caracteristică; ulterior are loc diseminarea hematogenă a infecției, apărând manifestări sistemice.
- b. **Arsurile** întinse ale pielii ușurează intrarea microorganismelor în corp.
- (1) Hipersensibilitatea de tip celular (tip IV) este vizibil redusă în urma arsurilor de gradul II sau III.
- (2) În cazul arsurilor ce depășesc 20% din suprafața corporală apare, la 15-45 zile de la arsură, o scădere a activității chemotactice a monocitelor și limfocitelor.
- c. **Alterarea funcției splenice sau splenectomia** produc o scădere a sintezei de anticorpi din clasa IgM.
- (1) IgM sînt sintetizate în cantități mari de către țesutul limfoid splenic.
- (2) Pacienții cu funcție splenică alterată sau absentă prezintă un risc crescut de a dezvolta pneumonie, bacteriemie, meningită.
- d. **Aplazia sau hipoplazia medulară** pot produce o scădere rapidă a numărului neutrofilelor segmentate circulante, care au un timp de înjumătățire scurt.
- Notă:** Neutrofilele se formează în maduva roșie hematogenă; trec apoi în singele periferic, unde rămîn 6-8 ore, apoi trec în țesuturi unde își desfășoară activitatea, apoi sînt fagocitate de macrofage.
- (1) Leucopenia poate ajunge pînă la dispariția aproape totală a neutrofilelor segmentate din sînge, situație clinică foarte gravă, numită **agranulocitoză**.
- (2) Pacienții cu agranulocitoză sînt susceptibili la infecții microbiene multiple, cele mai comune fiind pneumonia, bacteriemia, infecțiile urinare.
- e. **Tumorile maligne** de orice tip conduc la scăderea imunității organismului.
- (1) Radioterapia și chimioterapia anticancerosă reduc dramatic capacitatea imunologică.
- (2) La pacienții cu tumori maligne apar cel mai adesea pneumonie, infecții urinare, bacteriemie, fungiemie.
- f. **Allogrefele** necesită un tratament imunosupresor și antiinflamator pentru a împiedica rejecția grefei. Acești pacienți, fiind imunosupresați, sînt susceptibili la pneumonie, infecții urinare, bacteriemie, fungiemie și infecții virale.
- g. **Bolile genetice** cresc riscul contractării de infecții oportuniste, însă legătura exactă între deficitul genetic și scăderea apărării imune nu a fost explicată.
- h. **SIDA.** Virusul HIV infectează celulele T helper, producînd imunosupresie; bolnavii SIDA mor, în mod caracteristic, din cauza infecțiilor oportuniste.
- Notă:** Hăspîndirea alarmantă în ultimii ani a SIDA în România a impus în practica medicală căutarea markerilor HIV, în orice situație, în care diagnosticul pacientului nu este evident. Cel mai adesea bolnavul prezintă un sindrom febril și o scădere în greutate de origine necunoscută.

- B. **Etiologie.** Cei mai importanți agenți etiologici ai infecției la pacienții imunodeprimați sînt prezentați în cele ce urmează.
1. **Stafilococii și streptococii** sînt răspunzători pentru infecțiile cutanate localizate și pentru infecțiile diseminate asociate cu corpi străini și traumatisme. *Sphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* sînt cel mai des implicați.
  2. *Streptococcus pneumoniae* constituie o serioasă problemă pentru pacienții incapabili de a produce o cantitate suficientă de anticorpi opsonizanți (de ex. în cazul disfuncțiilor splenice). Acești anticorpi, din clasa IgM, sînt utili în special pentru opsonizarea bacteriilor încapsulate.
  3. *Pseudomonas aeruginosa* poate produce distrucții tisulare semnificative dacă reușește să penetreze pielea. Reprezintă principala cauză a septicemiilor fatale la pacienții cu arsuri întinse. Diabeticii prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru infecția cu *P. aeruginosa*.
  4. Mycobacteriile în general, și *Mycobacterium tuberculosis* în special, pot produce îmbolnăvire mai ales la pacienții cu deficite funcționale la nivelul celulelor T.
  5. *Serratia marcescens*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Cryptococcus neoformans* sînt, de asemenea, frecvent implicate în patologia infecțioasă a pacienților imunodepresați. Fungi (*Aspergillus* și *Candida*), protozoare (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*), virusuri (Herpes simplex, Varicella zoster, virusul citomegalic) sînt, de asemenea, des implicate în situații de imunodepresie.
- C. **Diagnostic**  
Diagnosticul trebuie inițiat la primele suspiciuni de infecție în cazul pacienților imunodeprimați.
1. Imunodepresia împiedică sau întîrzie adeseori răspunsul exsudativ inflamator la infecție, determinînd o simptomatologie atipică.
  2. Manifestările fizice pot fi absente la acești pacienți, sau pot fi mascate de către boala de bază.
- D. **Tratament**  
Tratamentul bolilor infecțioase la pacienții imunodeprimați are ca scop eradicarea completă sau cel puțin inhibarea creșterii agentului etiologic, precum și ameliorarea stării bolnavului.
1. Se practică tratamente specifice antibacteriene, antivirale, antifungice, antiparazitare.
  2. Profilaxia prin reducerea numărului potențialilor agenți etiologici din mediul ambiant al pacienților imunodeprimați este foarte utilă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bernard D.D. et al, Microbiology, 4th edition, 1990, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
2. Buiuc D., Microbiologie Medicală, 1992, Editura Didactică și Pedagogică, București.
3. Gooi & Chapel, Clinical Immunology, 1990, Oxford University Press, Oxford.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th edition, 1991, McGraw-Hill, New-York.
5. Jawetz E. et al, Medical Microbiology, 18th edition, 1989, Appleton & Lange, Los Altos, California.
6. Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, 4th edition, 1989, Appleton & Lange, Los Altos, California.
7. Kingsbury D.T. & Wagner G.E., Microbiology, 2nd edition, 1990, Williams & Wilkins, Baltimore.
8. Koneman E.W. et al, Diagnostic Microbiology, 3rd edition, 1988, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
9. LiVolsi V.A. et al, Pathology, 2nd edition, 1990, Williams & Wilkins, Baltimore.
10. Zamea G., Tratat de Microbiologie Generală, vol.I și II, 1984, Editura Academiei, București.