



**UMFT**

Universitatea de  
Medicină și Farmacie  
„Victor Babeș”  
din Timișoara

# CURS DE MICROBIOLOGIE SPECIALĂ

## VOL. I BACTERIOLOGIE

*Pentru studenții Facultății de Medicină*

**AUTORI:**

**MONICA LICKER**

**ELENA HOGEA**

**MIHAELA CRĂCIUNESCU**

**FLORIN HORHAT**

**DELIA BERCEANU-VĂDUVA**

**DORINA DUGĂEȘESCU**

**DELIA MUNTEAN**

**LIVIA STÂNGĂ**

**MIHAELA POPA**

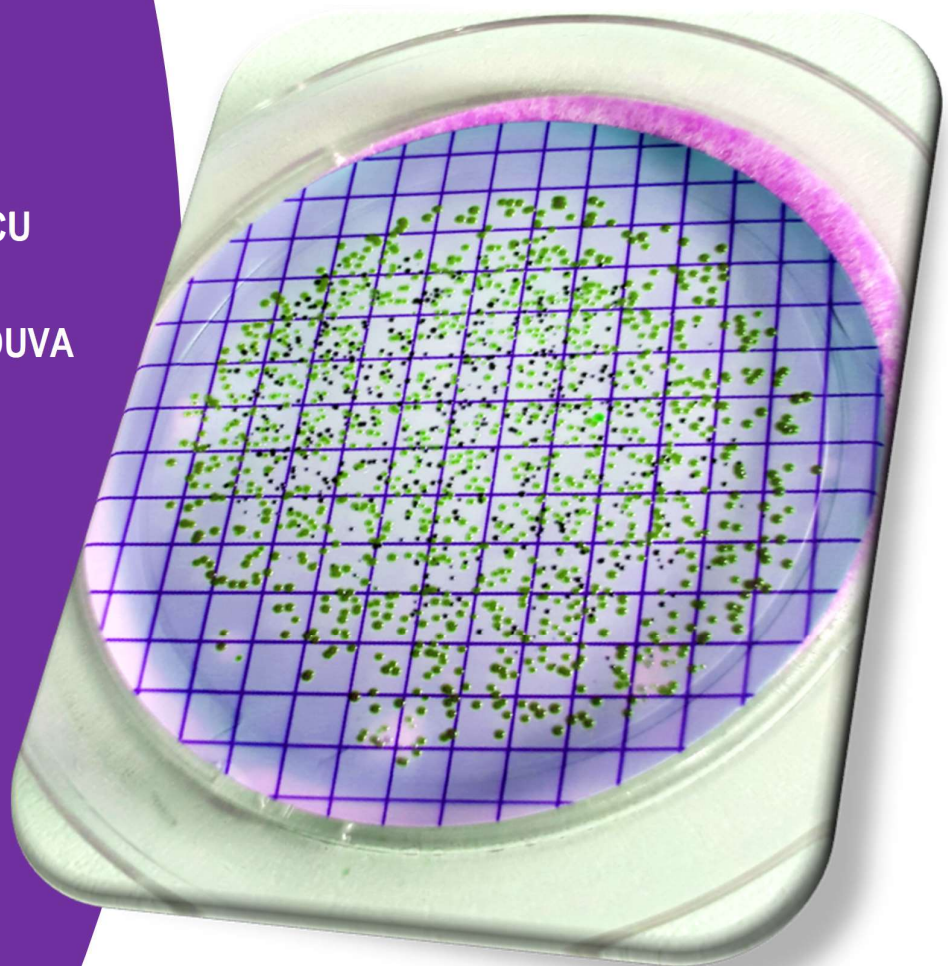
**MATILDA RĂDULESCU**

**CIPRIAN PILUȚ**

**IULIA BAGIU**

**MARIA RUS**

**CORINA MUȘUROI**



2020

**Editura „Victor Babeș”**

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

**www.umft.ro/editura**

**Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru**

**Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc**

**Colecția: MANUALE**

**Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Sorin Eugen Boia**

**Referent științific: Prof. univ. dr. Codruța Șoica**

**Indicativ CNCSIS: 324**

© 2020

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

**ISBN general: 978-606-786-177-8**

**ISBN Vol. I: 978-606-786-178-5**

# CUPRINS

I. BACTERIOLOGIE MEDICALĂ.....	5
I.I COCII GRAM POZITIVI AEROBI.....	5
1. Genul <i>Staphylococcus</i> .....	5
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	5
1.2 Stafilococii coagulazo-negativi (SCN).....	13
2. Genul <i>Streptococcus</i> și alte bacterii gram pozitive înrudite.....	15
2.1 <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	16
2.2 Streptococii de grup B - <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	20
2.3 Grupul D streptococic și genul <i>Enterococcus</i> .....	21
2.4 Streptococii negrupabili.....	23
I.II COCII GRAM NEGATIVI AEROBI.....	26
1. Genul <i>Neisseria</i> .....	26
1.1 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	26
1.2 <i>Neisseria meningitidis</i> .....	29
I.III BACILI GRAM POZITIVI AEROBI.....	32
1. Genul <i>Bacillus</i> .....	32
1.1 <i>B. anthracis</i> (B. cărbunos).....	33
1.2 <i>Bacillus cereus</i> și alte specii de <i>Bacillus</i> .....	35
2. Genul <i>Corynebacterium</i> și alți bacili Gram pozitivi aerobi nesporulați înrudiți.....	38
2.1 <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .....	38
2.2 Alte corynebacterii.....	41
3. Genul <i>Listeria</i> .....	42
I.IV BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI FERMENTATIVI.....	46
1. Familia <i>Enterobacteriaceae</i> .....	46
1.1 Genul <i>Salmonella</i> .....	51
1.2 Genul <i>Shigella</i> .....	55
1.3 Genul <i>Yersinia</i> .....	57
1.4 Genul <i>Escherichia</i> .....	58
1.5 Genul <i>Klebsiella</i> .....	62
1.6 Genul <i>Proteus</i> .....	63
1.7 Genul <i>Morganella</i> și genul <i>Providencia</i> .....	64
1.8 Alte genuri care includ specii oportuniste.....	64
2. Familia <i>Vibrionaceae</i> .....	66
2.1 Genul <i>Vibrio</i> .....	66
2.1.1 <i>Vibrio cholerae</i> .....	66
I.V BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI NON-FERMENTATIVI.....	68
1. Genul <i>Pseudomonas</i> .....	68
1.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	70

1.2 <i>Burkholderia cepacia</i> .....	72
1.3 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	73
I.VI COCOBACILI GRAM NEGATIVI AEROBI NON-FERMENTATIVI.....	74
1. Genul <i>Acinetobacter</i> .....	74
2. Genul <i>Moraxella</i> .....	75
I.VII BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI SAU FACULTATIV ANAEROBI PRETENȚIOȘI NUTRITIV.....	76
1. Genul <i>Haemophilus</i> , și alte bacterii înrudite.....	76
1.1 Genul <i>Haemophilus</i> .....	76
1.2 Genul <i>Gardnerella</i> .....	79
2. Genul <i>Bordetella</i> .....	81
3. Genul <i>Brucella</i> .....	83
4. Genul <i>Campylobacter</i> și <i>Helicobacter</i> .....	85
4.1 Genul <i>Campylobacter</i> .....	85
4.2 <i>Helicobacter pylori</i> .....	87
5. Genul <i>Legionella</i> .....	90
I.VIII BACILI ACIDO-REZISTENȚI.....	93
1. Genul <i>Mycobacterium</i> .....	93
1.1 Complexul <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	94
1.2 <i>Mycobacterii</i> atipice.....	100
1.3 <i>Mycobacterium leprae</i> .....	101
I.IX BACTERII STRICT ANAEROBE DE INTERES MEDICAL.....	102
1. Germeni anaerobi exogeni, sporulați toxigeni. Genul <i>Clostridium</i> .....	103
2. Germeni anaerobi endogeni, nesporulați.....	108
I.X CHLAMYDII, RICKETSII, UREAPLASME, MICOPLASME.....	113
1. Genul <i>Chlamydia</i> .....	113
2. Genul <i>Mycoplasma</i> și <i>Ureaplasma</i> .....	117
2.1 <i>M. Pneumoniae</i> .....	118
2.2 <i>Mycoplasmele</i> genitale.....	119
I.XI BACTERII SPIRALATE.....	120
1. Genul <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> și <i>Leptospira</i> .....	120
1.1 Genul <i>Treponema</i> .....	120
1.2 Genul <i>Borrelia</i> .....	123
1.3 Genul <i>Leptospira</i> .....	126
Bibliografie.....	130

# I. BACTERIOLOGIE MEDICALĂ

## I.I COCII GRAM POZITIVI AEROBI

### 1. Genul *Staphylococcus*

#### Istoric, taxonomie

În anul 1880 chirurgul scoțian Sir Alexander Ogston observă la microscop coci Gram pozitivi într-o secreție de plagă, pe care îi denumește *Staphyilia*, iar în 1884 Rosenbach însămânțează secreția de plagă pe medii de cultură, obținând stafilococul în cultură pură. Coloniile aurii sunt denumite *S.aureus*, iar cele albe: *S.albus*. Înainte de 1940 infecțiile cu *S. aureus* erau fatale pentru majoritatea pacienților, pentru ca odată cu descoperirea penicilinei infecțiile au putut fi tratate. Din nefericire, la finele anului 1940 instalarea rezistenței la penicilină a devenit larg răspândită, izbucnirile epidemice produse de tulpinile secretoare de beta-lactamaze, iar mai târziu, cele meticilino-rezistente (MRSA) au devenit o adevărată provocare. Primele țări care au luat început să implementeze măsuri de control al infecțiilor produse de tulpini MRSA au fost Danemarca și Olanda, în anul 1972..

În ediția 2004 a Manualului Bergey de Bacteriologie Sistematică, *Staphylococcus* a fost separat din fosta familie *Micrococcaceae* și încadrat taxonomic în Ordinul Bacilaceae, Clasa Bacilli. Genul cuprinde bacterii cu rol semnificativ în patologia umană.

Denumirea genului provine din limba greacă (strugure=staphyle) și semnifică dispunerea cocilor în grămezi asemănătoare unor ciorchine de strugure. Formarea acestor aranjamente este favorizată de creșterea lor pe medii solide și este mai puțin caracteristică germenilor proveniți din produse biologice (care sunt deseori dispuși izolați, în perechi sau lanțuri scurte).

Din cele 40 de specii, 18 au putut fi izolate la om. De interes medical sunt: *Staphylococcus aureus* (cel mai virulent și mai bine cunoscut membru al genului), *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*, *S.saprophyticus*, *S.schleiferi*, etc. *Staphylococcus aureus* este singura specie producătoare de coagulază, celelalte specii fiind grupate sub denumirea de stafilococi coagulazo-negativi (SCN).

#### 1.1 *Staphylococcus aureus*

##### Habitat

*Staphylococcus aureus* colonizează în mod normal pielea și mucoasele. Este prezent la 20-40% din persoanele sănătoase în vestibulul nazal, iar la personalul medical în proporție de 90%.

##### Rezistența la factorii de mediu

*Staphylococcus aureus* este un germene deosebit de rezistent, motiv pentru care diseminează rapid în mediu spitalicesc. El rezistă peste 30 de minute la 60°C. Traversează tubul digestiv, fiind prezent viu în materiile fecale. În produse biologice uscate și praf stafilococii se pot izola chiar și după câteva luni.

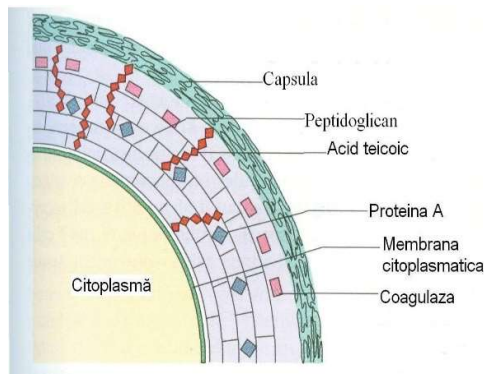
## Morfologia și caracterele culturale

Sunt coci Gram pozitivi cu diametrul de 0,5-1,5 $\mu$ m, dispuși în grămezi, imobili, aerobi, facultativ anaerobi, catalazo-pozitivi, nesporulați, de regulă necapsulați, mezofili (se dezvoltă între 10-42°C), cu dezvoltare optimă la 37°C. Cresc pe medii uzuale, pe care formează colonii rotunde, convexe, pigmentate galben auriu. Pe geloză sânge produc o hemoliză completă. Tolerează concentrații de peste 5% NaCl, iar unele specii sunt chiar halofile (tolerează concentrații de 10-15% NaCl).

## Structura

**Peretele celular** al *S. aureus* este format din stratul bazal de mureină, caracteristic bacteriilor Gram pozitive, de care sunt legați la exterior acizii teichoici. Majoritatea tulpinilor de *S. aureus* au la suprafața lor o enzimă, legată de peretele celular, denumită “**clumping factor**” sau coagulază legată, care transformă fibrinogenul în fibrină. Nu trebuie confundată cu “**coagulaza liberă**”, secretată în exteriorul celulei bacteriene și care este caracteristică speciei *S. aureus*. Prin intermediul clumping factorului *S. aureus* se fixează de fibrinogenul din țesuturile lezate, de implante medicale, precum și de cateterele pe care s-a depus în prealabil fibrinogen.

La majoritatea tulpinilor de *S. aureus*, peptidoglicanul este acoperit de **proteina A**. Aceasta are proprietatea de a lega în mod nespecific anticorpul prin fragmentul Fc, ceea ce conferă stafilococilor proprietăți antiopsonizante (Fig.1).



**Fig. 1:** Structura peretelui celular la *S. aureus* (modificată după Muray P., 2005)

**Capsula**, prezentă doar la unele tulpini crește proprietățile antifagocitare ale stafilococilor, fiind un factor de virulență.

## Exotoxine și enzime

*Staphylococcus aureus* secretă în mediu o serie de enzime și toxine, în parte responsabile de manifestările clinice ale infecțiilor stafilococice.

- ❖ **Coagulaza** este markerul de virulență al *S. aureus*. 96% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* elaborează o coagulază liberă care, în urma reacției cu un factor globulinic din plasmă, formează staphylotrombina, care la rândul ei catalizează conversia fibrinogenului în fibrină insolubilă.
- ❖ **Fibrinolizina** lizează stratul de fibrină ce se formează în jurul unui abces stafilococic, fiind astfel un factor de difuziune în țesuturi.
- ❖ **Dezoxiribonucleaza** hidrolizează ADN-ul și este un factor de difuziune. Are valoare de diagnostic pentru *Staphylococcus aureus* deoarece este prezentă doar la foarte puține tulpini de SCN.
- ❖ **Hemolizine sau hemotoxine**. Se cunosc 4 hemolizine:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  și  $\gamma$ . Mai importante în patologia umană sunt **alfa-toxina** (hemolizina), care produce o liză a eritrocitelor și lezează



trombocitele și **beta-toxina** care, degradând sfinngomielină, este toxică pentru eritrocite dar și pentru alte tipuri de celule.

- ❖ **Leucocidina**, secretată mai ales de tulpinile izolate din furuncule, lizează leucocitele polimorfonucleare neutrofile și macrofagele și conferă astfel o rezistență crescută la fagocitoză.
- ❖ **Enterotoxine** secretate de aproximativ 50% din tulpinile de *Staphylococcus aureus* sunt proteine solubile, termostabile (30 de minute la 100°C) și rezistente la acțiunea enzimelor digestive. Se cunosc 5 tipuri antigenice de enterotoxine (A- E). Ele acționează ca superantigene. Tipurile A și B sunt cel mai frecvent asociate cu producerea toxiinfecțiilor alimentare. Tipurile C și D contaminatează produselor lactate, iar enterotoxina B este implicată în enterocolita pseudomembranoasă postantibioterapie.
- ❖ **Exfoliantina A și B** este secretată de 5% din tulpinile de *Staphylococcus aureus*. Este o toxină dermolitică, răspunzătoare de producerea **sindromului pielii opărite**, caracterizat pe plan clinic prin leziuni buloase. În absența anticorpilor serici, toxina poate difuza în organism, dând naștere leziunilor buloase generalizate. În prezența anticorpilor, toxina nu difuzează, fiind responsabilă de leziunile localizate de tip "impetigo bulos".
- ❖ **Toxina șocului toxic 1 (TSST-1)** este produsă de 1% din tulpini mai ales într-un mediu cu conținut redus de Mg<sup>++</sup>. Fiind un superantigen, stimulează în mod nespecific limfocitele TCD<sub>4</sub> cu eliberare necontrolată de TNFα și IL-2 ceea ce duce la declanșarea sindromului șocului toxic.
- ❖ **Hialuronidaza** depolimerizează substanța fundamentală a țesutului conjunctiv, facilitând astfel diseminarea infecției.
- ❖ **Catalaza**. Toate tulpinile de stafilococi sunt producătoare de catalază, o enzimă protectivă, care catalizează conversia peroxidului de hidrogen toxic, acumulat în cursul metabolismului bacterian sau eliberat prin fagocitoză, în apă și oxigen molecular.
- ❖ **Lipazele** sunt secretate de *Staphylococcus aureus* și de peste 30% din SCN. Au rol în hidroliza lipidelor, fapt esențial în supraviețuirea stafilococului la nivelul glandelor sebacee (pentru care au un tropism deosebit). Ele sunt responsabile de invazia stafilococului la nivelul țesuturilor cutanate și subcutanate, fiind implicate astfel în patogenia furunculelor și carbunculelor.
- ❖ **β-lactamazele**, cu rol în inactivarea β-lactaminelor, sunt secretate de numeroase tulpini și reprezintă unul din cele mai importante mecanisme de rezistență la aceste antibiotice.

## Patogenie

*Staphylococcus aureus* este un germene condiționat patogen, deci produce infecții atunci când străbate barierele apărării naturale și eludează mecanismele apărării antiinfecțioase.

Factorii favorizanți ai infecțiilor stafilococice sunt locali și generali. Dintre cei locali amintim leziuni ale tegumentelor, prezența unor implantate, catetere etc. Factorii generali sunt deficiențe ale imunității antiinfecțioase ce caracterizează unele afecțiuni (SIDA, diabetul zaharat), deficiențe ale sistemului complement, granulocitopenia, agranulocitoza, tratamentul imunosupresor etc.

Atașarea stafilococilor de piele și mucoase este mediată de adevine (acizi teichoici), clumping factor precum și de enzimele care se leagă de fibrină, protrombină, fibronectină, colagenul din țesutul conjunctiv.

Diseminarea este favorizată de lipaze, hialuronidază, collagenaze și alte enzime hidrolitice. Acizii teichoici și mureina din peretele celular activează complementul, iar produșii secundari

rezultați – C<sub>5a</sub> și C<sub>3a</sub>, atrag un număr mare de PMN în focarul infecțios rezultând **puroiul, caracteristic infecțiilor cu *Staphylococcus aureus***.

Ca factori antifagocitari acționează capsula de fibrină formată în jurul focarului infecțios sub acțiunea coagulazei, enzimele antileucocitare (leucocidina, alfa-hemolizina) precum și blocarea receptorilor Fc a anticorpilor prin fixarea la acest nivel a proteinei A.

O leziune tisulară caracteristică infecției stafilococice localizate este abcesul. Acesta se formează sub acțiunea coagulazei care delimitează inițial, prin formarea unui înveliș de fibrină, focarul infecțios. În jurul acestuia se vor aglomera PMN. După ce stafilococii au epuizat substanțele nutritive din focarul infecțios, capsula de fibrină va fi solubilizată de fibrinolizina iar stafilococii vor disemina mai departe. Vor fi atacați de leucocite formându-se astfel puroiul. Se constituie o nouă capsulă de fibrină infecția evoluând deci după modelul „step and go”.

## Infecțiile stafilococice

*Staphylococcus aureus* determină:

- infecții localizate care evoluează invaziv
- infecții generalizate septicemice
- sindroame toxice (Fig. 2).

### Infecții invazive și generalizate

**Foliculitele** sunt infecții piogene determinate de localizarea *S.aureus* la rădăcina foliculilor piloși. Baza foliculului devine tumefiată și eritematoasă cu o mică colecție de puroi la nivelul epidermului. Foliculita de la nivelul pleoapelor poartă denumirea de orjelet.

**Furunculele** apar datorită extinderii infecției la nivelul glandelor sebacee și se caracterizează prin formarea unei colecții apreciabile de puroi, însoțită de țesuturi necrozate, leziunea fiind mare și foarte dureroasă.

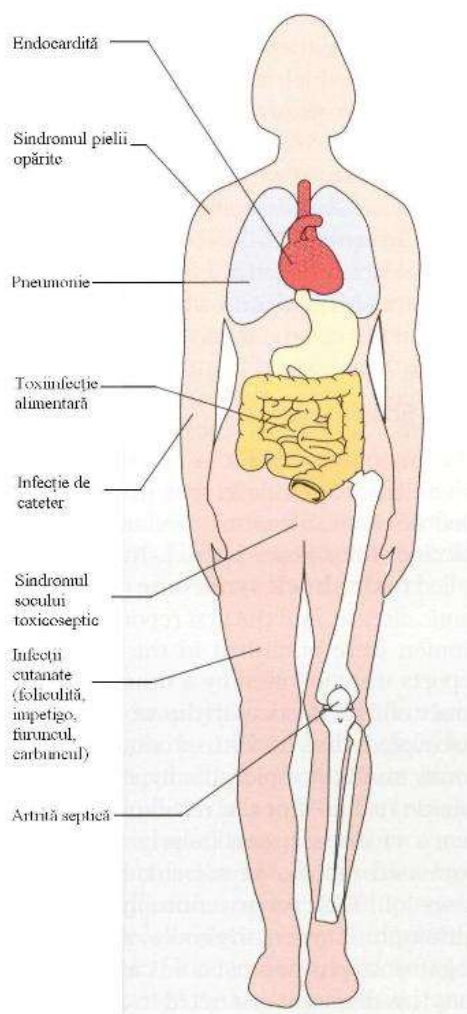
**Carbunculul** rezultă din confluența mai multor furuncule, rezultat al extinderii infecției la mai multe glande pilosebacee și la nivelul țesuturilor subcutanate profunde.

**Hidrosadenita** este o infecție a glandelor sudoripare apocrine, cu localizare la nivel axilar, perineal sau în zonele genitale. Leziunile drenează în general spontan prin formarea de sinusuri.

**Mastita** este infecția glandei mamare, care apare la aproximativ 1-3% din femeile care alăptează, cel mai frecvent în cea de-a doua sau a treia săptămână de leuzie. Clinic se caracterizează prin apariția unui nodul eritematos și formarea unui abces canalicular. *S.aureus* se izolează de obicei atât de la mamă cât și de la nou-născut.

**Impetigoul** este o infecție superficială la nivelul feței și membrelor, care afectează mai ales copilul mic. Debutează cu apariția unei macule mici, care devine veziculă, apoi pustulă, pe fond eritematos. Ruperea pustulelor duce la formarea crustelor. Uneori infecția este cauzată de asocierea *S.aureus* cu streptococul de grup A (în 20% din cazuri).





**Fig. 2:** Infecții stafilococice  
(modificată după Muray P., 2005)

**Infecțiile plăgilor** se produc fie post traumatic, fie post chirurgical, deseori determinate de pătrunderea în plagă a microorganismelor de pe tegumente. La indivizii imunocompetenți stafilococii nu sunt capabili să producă infecția, în absența unui corp străin în plagă a (fire de praf, așchii, etc.). Clinic infecția se caracterizează prin edem și eritem local, durere și acumulare de puroi.

**Bacteriemia și endocardita.** *S. aureus* este cauză frecventă a bacteriemiilor, peste 50% din acestea fiind dobândite în mediul spitalicesc, după proceduri chirurgicale. Se asociază frecvent cu diseminare septică secundară de obicei la nivelul endocardului și apariția endocarditelor acute, infecții severe, cu o mortalitate de aproximativ 50%. Dacă nu se intervine în regim de urgență, medical sau chirurgical, starea pacientului se deteriorează rapid, cu posibilitatea unor embolizări septice.

**Pneumonia și empiemul pulmonar** apar frecvent prin aspirare de secreții sau diseminare sanguină a microorganismului de la un alt focar septic. Sunt mai întâlnite la vârstele extreme, precum și la cei cu afecțiuni cronice cum sunt fibroza chistică, gripa, bronșiectaziile, bronhopneumonia cronică obstructivă.

**Osteomielite și artrita septică** pot apărea ca rezultat al diseminării septice secundare unor infecții stafilococice cu alte localizări sau postraumatic.

Diseminarea hematogenă la copii se produce de regulă la nivelul zonelor metafizare ale oaselor lungi și a zonelor intens vascularizate de creștere osoasă. Clinic se manifestă prin dureri osoase, febră, însoțite de hemoculturi pozitive la aproximativ 50% din cazuri. La adulți, localizarea este mult mai frecventă la nivel vertebral, rareori la nivelul oaselor lungi și se manifestă clinic prin dureri vertebrale însoțite de febră. Semnele radiologice de osteomielită apar la doar 2-3 săptămâni de la debutul clinic al infecției.

*S. aureus* poate fi de asemenea cauza primară a unor artrite septice la copiii mici și adulți, după infiltrații intraarticulare, precum și la cei cu tulburări de dinamică articulară.

**Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) produse de *S. aureus* rezistent la metilicilină (MRSA)** sunt în continuă creștere. Transmiterea se face mai ales prin contact direct, prin intermediul purtătorilor sănătoși de germeni ( în special la personalul medical: portaj nazal, mâini contaminate, etc). Ele pot avea diverse localizări: cutanată, respiratorie, renală, digestivă, osoasă, articulară etc. sau pot fi generalizate.

Recent, s-au semnalat însă tot mai multe cazuri de **infecții comunitare produse de MRSA**. În cazul acestor tulpini, leucocidina Pantone Valentine (PVL) a fost izolată mult mai frecvent decât în cazul tulpinilor nosocomiale de MRSA. PVL este, se pare, responsabilă de necroza tegumentară și a țesuturilor moi și mult mai rar de o formă de pneumonie necrozantă fatală. Risc crescut prezintă copiii care practică sporturile de contact și indivizii instituționalizați în așezăminte de tipul închisorilor.

### Sindroame toxice

Toxiinfecțiile alimentare sunt produse prin consumul de alimente contaminate cu enterotoxine stafilococice. Cel mai frecvent implicate sunt produsele din carne de porc în saramură (mediu hiperclorurat), șuncă, salate de cartofi, înghețate. Apar cel mai frecvent în sezonul cald. Spre deosebire de alte forme de toxiinfecții alimentare, în care sursa de infecție animală este importantă, toxiinfecția stafilococică este rezultat al contaminării produsului alimentar de către purtătorii sănătoși. Încălzirea sau fierberea alimentului distruge bacteria, dar nu inactivează toxina. Alimentul contaminat nu are aspectul sau gustul alterat. Perioada de incubație este de aproximativ 4 ore. Debutul este brusc, iar evoluția durează 24 ore. Clinic, toxiinfecția se caracterizează prin diaree apoasă, însoțită de un grad variabil de deshidratare, grețuri, vărsături, dureri abdominale, cefalee.

Anumite tulpini de *S. aureus* pot cauza **enterocolite** (manifestate clinic prin febră, diaree apoasă profuză, deshidratare). Asemenea enterocolite au fost descrise pentru prima oară la indivizii tratați cu antibiotice cu spectru larg, administrate pe cale orală, care distrug flora normală a colonului, permițând înmulțirea *S. aureus*.

**Dermatita exfoliativă** (sindromul pielii opărite, maladia Ritter sau impetigo bulos) În 1878 Ritter descrie la copiii cu vârsta sub 1 lună dermatite buloase exfoliative. Se caracterizează prin eritem perioral, care în decurs de 2 zile cuprinde întreg corpul. Se formează apoi vezicule (cu lichid clar, germeni microbieni și leucocite absente, datorită faptului că patogenitatea este determinată de toxina bacteriană), urmate de descuamarea epitelului. Refacerea epitelului are loc în 7-10 zile, când apar anticorpii protectori.

O formă localizată este reprezentată de impetigoul bulos, în care veziculele sunt localizate și au conținut microbial (cultura este pozitivă). Eritemul nu se întinde dincolo de marginile veziculei.

**Sindromul șocului toxic** a fost descris în 1978 și este produs de stafilococii producători de TSST-1. Se caracterizează prin febră, hipotensiune și un eritem scarlatiniform. Evoluția poate fi fatală. Acest sindrom a fost descris mai frecvent la femei tinere, care au utilizat tamponi intravaginale. Aceste tamponi au o afinitate crescută pentru ionii de  $Mg^{++}$ , ceea ce are ca

urmare scăderea concentrației acestora în secrețiile vaginale. Această condiție s-a dovedit favorabilă înmulțirii în vagin a stafilococilor și secreției în cantități mari a TSST-1. Această toxină se absoarbe și stimulează limfocitele Th care la rândul lor vor stimula macrofagele să secrete interleukină-1, prostaglandine și TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor). Aceste citokine sunt responsabile de manifestările clinice.

## Imunitatea în infecțiile stafilococice

Organismul se apără față de infecțiile stafilococice prin fagocitoză mediată de complement și anticorpi. Diversitatea antigenică a stafilococilor precum și mecanismele de eludare a rezistenței antiinfecțioase prin enzimele secretate și blocarea anticorpilor prin proteina A împiedică apariția unei imunități postinfecțioase eficiente.

## Epidemiologia și profilaxia infecțiilor stafilococice

Stafilococii sunt ubicuitari. În mod virtual, toate persoanele au SCN la nivelul tegumentelor. Pentru *S.aureus* este caracteristică colonizarea tranzitorie a zonelor tegumentare sau a mucoaselor umede. *S.aureus* și SCN au mai fost izolați în orofaringe, tract gastrointestinal, urogenital. Colonizarea nou-născutului cu *S.aureus* începe la nivelul bontului ombilical, suprafețelor tegumentare, ariei perineale. Ulterior, portajul de scurtă sau lungă durată la copilul mare și la adult a fost mai frecvent constatat la nivelul nazofaringelui. Aderența la nivelul epiteliului mucoasei este determinat de existența la acest nivel a receptorilor pentru acizii teichoici ai stafilococului. Aproximativ 30% din adulții sănătoși sunt purtători nazofaringieni persistenți, cu o rată crescută a portajului la pacienții îndelung spitalizați, personal medical (40-70 până la 90%), indivizi cu infecții de tip eczematiform, cu accese venoase repetate (drogați, insulino-dependenți, cei care primesc medicație antialergică pe cale parenterală, sau cei supuși tehnicilor de hemodializă).

Întrucât portajul este tegumentar sau nazofaringian, transmiterea infecției pe această cale este frecventă și responsabilă de apariția IAAM.

Stafilococii sunt sensibili la temperaturi crescute, dezinfectante, soluții antiseptice. Sunt capabili să supraviețuiască pe suprafețele umede perioade îndelungate de timp. Transferul microorganismului la indivizii sensibili se poate realiza fie prin contact direct, fie indirect (haine sau lenjerie contaminată), ceea ce impune reguli stricte de spălare pe mâini la cadrele medicale, pentru a preveni transferul germenilor la sau între pacienți.

## Diagnosticul de laborator

Diagnosticul bacteriologic al infecțiilor invazive și generalizate constă în **evidențierea microscopică directă** și **izolarea stafilococilor** din puroi sau alte produse patologice în funcție de sediul infecției (a se vede îndreptarul LP).

### Sensibilitatea la chimioterapie antiinfecțioase

**Stafilococul este în mod natural sensibil la majoritatea familiilor de antibiotice:** betalactamine (excepție ceftazidim), carbapeneme, macrolide, clindamicina, fosfomicina, glicopeptide (vancomicină și teicoplanina) rifampicine și acid fusidic. Este natural rezistent la polimixine (colistin) și la quinolonele de generația întâi (acid nalidixic). Evoluția rezistenței la antibiotice a stafilococului ilustrează sugestiv succesele și limitele antibioticoterapiei în general.

**După introducerea penicilinei** în terapie, rezistența stafilococilor s-a dezvoltat rapid, la ora actuală fiind sensibile aproximativ 10% din tulpini la acest antibiotic. Rezistența este mediată

de secreția de betalactamaze (penicilinază în cazul penicilinei). Aceste enzime (care hidrolizează inelul  $\beta$  lactamic al penicilinei), sunt codificate plasmidic și inhibate de inhibitorii de  $\beta$ -lactamaze (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam).

Deoarece incidența tulpinilor de *S.aureus* producătoare de  $\beta$ -lactamază, este în prezent foarte mare (85-90%),  $\beta$  lactaminele sunt tot mai mult înlocuite în terapie cu o serie de alte chimioterapice. Dintre penicilinele rezistente la  $\beta$ -lactamaze, cea mai importantă, este **meticilina**. Soluția tratamentului cu meticilină a fost însă temporară, deoarece, la scurt timp după introducerea ei în terapie (începând din anii 1980), au început să apară tulpinile de *S.aureus* (MRSA) și *S.epidermidis* (MRSE) rezistente la meticilină. Multe din aceste tulpini prezintă rezistență la o serie de alte chimioterapice (aminoglicozide, macrolide, fluoroquinolone, etc.). Aceste tulpini au devenit răspunzătoare de o serie de epidemii nosocomiale, în majoritatea cazurilor, personalul medical fiind implicat ca posibil vector uman. Mecanismul de rezistență este reprezentat de alterarea sediului țintă la antibiotic, prin modificarea proteinelor de legare a penicinelor (PBP – Penicillin binding protein).

Rezistența la meticilină este considerată marker de rezistență la toate  $\beta$ -lactaminele, putând asocia rezistența la o serie de alte clase de agenți antimicrobieni (macrolide, lincosamide, cicliline, aminoglicozide, fluoroquinolone, etc.). Stafilococul meticilinorezistent reprezintă unul dintre cei mai importanți patogeni nosocomiali.

Dar epidemiologia MRSA s-a schimbat în ultimul deceniu, acesta transformându-se dintr-un patogen aproape exclusiv nosocomial, într-unul tot mai frecvent transmis în comunitate. Cele mai frecvente infecții produse de MRSA comunitar sunt cele cutanate și ale țesutului celular subcutanat, acesta fiind sensibil la un număr mai mare de antibiotice decât cel nosocomial (ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, rifampina, tetraciclina, etc.).

Antibioticele de elecție pentru MRSA și MRSE, rămân glicopeptidele (de tipul **vancomicinei**) care însă datorită reacțiilor adverse pe care le determină, se recomandă doar în infecții sistemice și în asociere cu alte antibiotice (de pildă gentamicina), care îi cresc de altfel eficiența. Pericolul creșterii incidenței tulpinilor de *S.aureus* rezistente la glicopeptide este crescut, atâta timp cât au apărut deja tulpini intermediar rezistente (GISA), iar in vitro, au fost deja raportate primele tulpini vanco-rezistente (prin transferul genei de rezistență de la enterococ la *S.aureus*). În aceste condiții, rezistența la vancomicină trebuie verificată prin teste E. **Linezolidul** din noua clasă a oxazolidinonelor, disponibil pe cale intravenoasă sau orală, este o opțiune terapeutică viabilă în prezent, dar costurile ridicate îi pot limita utilizarea. De asemenea, **daptomicina, dalbavancin, tigeciclina, ceftarolin, ceftobiprol** și alte chimioterapice recent descoperite au o activitate antibacteriană bună pe tulpinile MRSA.

*S.aureus* este inclus între cele 6 specii pentru care este supravegheată la nivel național și european rezistența la antibiotice a tulpinilor izolate din infecții invazive (prin Sistemul European de Supraveghere a rezistenței la Antibiotice - EARSS).

Numeroase studii sugerează faptul că reducerea utilizării antibioticelor în spital, alături de rotațiile planificate de antibiotice, pot contribui la descreșterea achiziționării nosocomiale de tulpini MRSA. În plus, respectarea cu strictețe a procedurilor de control al infecțiilor, poate contribui la reducerea răspândirii acestora.

În **tratamentul endocarditei infecțioase** cu *S.aureus* meticilino-sensibil (MSSA) se recomandă asocierea de oxacilină cu gentamicină., iar în cea produsă de MRSA, asocierea vancomicină cu gentamicină.

## 1.2 Stafilococii coagulazo-negativi (SCN)

SCN se diferențiază de *S. aureus* prin absența coagulazei precum și a unor factori de virulență. Speciile cele mai frecvent implicate în patologie sunt *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*.

### Habitat

SCN fac parte din flora normala a organismului având același habitat ca și *S. aureus*.

### Patogenitate

Progresele medicinei moderne au semnalat faptul că SCN au devenit germeni condiționat patogeni „de temut”. Frecvența infecțiilor cu SCN a crescut datorită numărului mare de pacienți cu rezistența antiinfecțioasă scăzută (SIDA, tratament imunodepresor etc.) pe de o parte și datorită utilizării frecvente a valvelor artificiale, a cateterelor și sondelor de material plastic pe de altă parte. Sursa de contaminare este flora tegumentară normală.

**Endocardita.** Frecvent, 40% din endocardite sunt cauzate de proteze valvulare contaminate cu *S. epidermidis* sau *S. haemolyticus*. Microorganismul este introdus în organism în timpul tehnicilor de chirurgie cardiovasculară. Debutul este lent, la aproximativ 1 an de la intervenția chirurgicală. Infecția debutează cel mai frecvent la nivelul suturii valvei de țesutul cardiac. Are loc formarea abceselor cardiace cu separarea valvelor la nivelul liniilor de sutură, cu tulburări de dinamică cardiacă. Embolia septică și bacteriemia sunt mai puțin frecvente decât în alte forme de endocardite datorită naturii și sediului infecției. Prognosticul este rezervat, fiind necesară o intervenție medicală și chirurgicală promptă.

**Infecții ale materialelor de implant.** Aproximativ 20-65% din totalitatea infecțiilor secundare implanturilor de dispozitive, cateterelor, șunturilor, tuburilor de dren sunt cauzate de SCN (mai frecvent *S. schleiferi* și *S. lugdunensis*). Aceasta a devenit o problemă medicală majoră, mai ales la pacienții îndelung cateterizați, cei din secțiile de hemodializă, terapie intensivă (cei mai supuși de altfel manevrelor invazive).

SCN sunt în mod particular responsabili de aceste infecții datorită capsulei lor polizaharidice care asigură atașarea la nivelul dispozitivelor sintetice, protejându-i astfel de acțiunea antibioticelor și a celulelor antiinflamatoare. Bacteriemia persistentă este deseori prezentă, microorganismele având un acces continuu în torentul circulator.

**Infecțiile protezelor articulare** sunt mai frecvente la nivelul șoldului și se manifestă clinic prin dureri locale, tulburări de dinamică articulară, febră, leucocitoză. Tratamentul constă în înlocuirea chirurgicală a protezei și antibioticoterapie. Oricând riscul de reinfecție al noii proteze este crescut.

**Infecțiile tractului urinar** sunt determinate în special de *S. saprophyticus*, la femeile tinere, active sexual. Clinic se manifestă prin disurie, piurie, uroculturi pozitive. Răspunsul terapeutic este rapid, reinfecția fiind puțin probabilă.

SCN stau la baza unor **IAAM**: abcese cerebrale, meningite după puncții lombare, infecții ale plăgilor, infecții vasculare, peritonite, septicemii, etc. În acest sens, se pare că *S. epidermidis* deține cel mai înalt potențial patogen, fiind agentul etiologic al bacteriemiiilor în special în secții de nou-născuți și oncologie.

## Diagnosticul de laborator

Diagnosticul este bacteriologic. Implicarea etiologică a SCN este uneori dificilă datorită prezenței acestor stafilococi în flora normală. Pentru implicare etiologică pledează:

- ❖ izolarea din produse care sunt sterile în mod normal
- ❖ izolarea aceleiași tulpini din mai multe probe recoltate independent
- ❖ izolarea aceleiași tulpini de pe cateter și din puncție venoasă

## Rezistența la antibiotice

Și în cazul SCN, infecțiile cu tulpini metilino-rezistente reprezintă o provocare terapeutică, mai ales în cazul pacienților cu valve cardiace protetice. În spital, 80% din tulpinile de *S.epidermidis* sunt rezistente la penicilină și oxacilină (MRSE). Majoritatea tulpinilor sunt sensibile la vancomicină, rifampicină și fosfomicină. Ca și în cazul infecțiilor produse de *S.aureus*, antibiograma este obligatorie.



## 2. Genul *Streptococcus* și alte bacterii gram pozitive înrudite

Familia *Streptococcaceae*, inițial conturată numai pe baza caracterelor fenotipice, a suferit numeroase și repetate remanieri pe baza criteriilor de taxonomie moleculară. Astfel, din clasicul gen *Streptococcus* au fost separate genurile *Enterococcus* (streptococii enterici), *Lactococcus* (streptococii din produsele lactate) precum și alte genuri cu o mai mică importanță în patologia umană.

Streptococii sunt coci gram pozitivi, dispuși în lanțuri mai mult sau mai puțin lungi, imobili, nesporulați, uneori capsulați. Majoritatea sunt facultativ anaerobi, dar există unele specii care sunt strict anaerobe sau aerotolerante.

### Habitat

Streptococii fac parte din flora normală a omului și a animalelor, habitând, în mod normal la nivelul tractului respirator superior.

### Clasificare

Genul *Streptococcus*, foarte complex, a fost clasificat după mai multe criterii care țin cont de hemoliză, structură antigenică, aspecte clinice etc.

❖ **Hemoliza.** Streptococii se comportă diferit pe geloză sângeră și se împart din acest punct de vedere în:

- streptococi beta hemolitici, care produc o hemoliză completă, clară, caracteristică speciilor patogene
- streptococi alfa hemolitici, care produc hemoliză parțială cu apariția unei colorații verzui a mediului (hemoliză viridans), caracteristică streptococilor viridans și pneumococilor
- streptococi alfa' hemolitici, care produc o hemoliză incompletă
- streptococi nehemolitici sau  $\gamma$  hemolitici

❖ **Clasificarea Lancefield.** Streptococii beta hemolitici, la rândul lor, au fost împărțiți pe baza structurii antigenice a polizaharidului C din peretele celular, în grupuri serologice notate cu literele mari ale alfabetului latin. Acest criteriu de clasificare, introdus de Rebecca Lancefield (1895-1981), este cel mai important din punct de vedere clinic și epidemiologic.

Până în prezent s-au identificat serogrupurile notate de la A la W (cu excepția literelor I și J). Cele mai importante serogrupuri din punct de vedere al patogenității sunt *Streptococcus pyogenes*, care reprezintă de fapt grupul Lancefield A și *Streptococcus agalactiae* din serogrupul B.

❖ **Clasificarea din punct de vedere clinic** îi împarte în următoarele categorii:

- *Streptococcus pyogenes* (streptococul beta hemolitic de grup A) este principalul patogen uman dintre streptococi fiind asociat unor infecții localizate, invazive, generalizate precum și unor complicații alergice rezultate în urma infecțiilor repetate.
- *Streptococcus agalactiae* face parte din grupul B și face parte din flora normală vaginală. El este implicat în meningite și septicemii ale nou-născutului.
- Streptococii de grup C, G și F colonizează uneori nazofaringele, fiind cauza unor sinuzite, bacteriemii sau endocardite.

- Streptococii neenterococici de grup D (*Streptococcus bovis*) fac parte din flora normală a intestinului și sunt cauza unor endocardite. Subliniem faptul că produc bacteriemii la pacienții cu carcinom de colon.
- *Streptococcus pneumoniae*, varianta necapsulată a acestei specii este prezentă în flora normală a tractului respirator superior. Variantele capsulate, patogene, sunt cauza majoră a meningitelor la copii și a pneumoniei.
- Streptococii viridans includ speciile *S.mitis*, *S.salivarius*, *S.mutans*, *S.sanguis* etc. Formează partea majoritară a florei normale faringiene și sunt importanți în menținerea stării de sănătate a tractului respirator superior.
- Streptococii lactici, determină fermentația laptelui, dar nu sunt patogeni.

## 2.1 *Streptococcus pyogenes*

### Morfologie, caractere culturale, identificare

Sunt coci gram pozitivi dispuși în lanțuri (Fig.3), care pe geloză sânge dezvoltă colonii pulverulente, cu o zonă de liză clară de tip beta în jur. Identificarea se face pe baza structurii antigenice.



**Fig. 3:** *Streptococcus pyogenes* – frotiu din cultură, colorația Gram (modificată după Muray P., 2005)

### Structură

**Peretele celular** este format dintr-un strat gros de peptidoglican, ca la toate bacteriile gram pozitive, în care este integrat polizaharidul C, specific de serogrup. Acesta este format din polizaharide ramificate legate covalent de peptidoglican (Fig. 4).

**Fimbrile** streptococului beta hemolitic de grup A sunt ancorate în citoplasmă și străbat membrana citoplasmatică și peretele celular. Sunt formate din acid lipoteichoic și proteina M. Acidul lipoteichoic este un factor de aderență la epiteliul faringian.

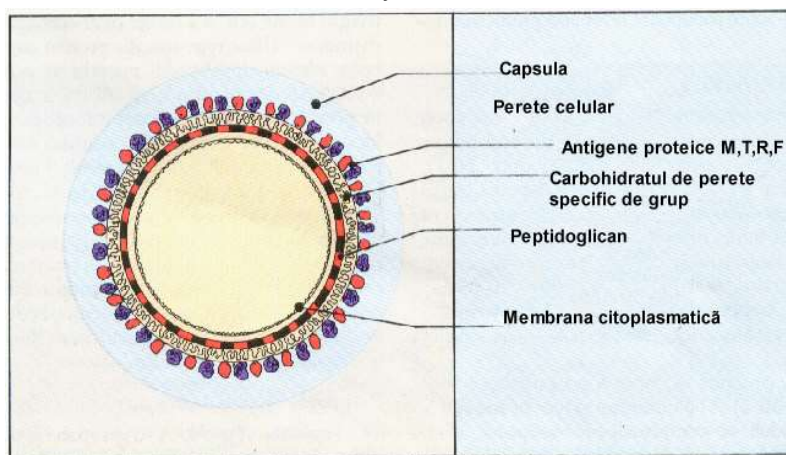
Proteina M este antigenul de suprafață, specific de tip. Ea este principalul factor de virulență al streptococului de grup A datorită acțiunii antifagocitare. Anticorpii anti - proteină M sunt responsabili de imunitatea de tip și împiedică acțiunea antifagocitară a acestei proteine. Asociat proteinei M se găsește un antigen proteic care nu este specific de tip - MAP. Față de MAP apar anticorpi al căror titru crește după fiecare infecție streptococică acută și se întâlnesc în titruri mari în reumatismul poliarticular acut și cardita reumatismală.

**Proteinele de suprafață F** sunt adevărate care mediază atașarea de epiteliul faringian prin intermediul fibronectinei.

**Proteinele T și R.** sunt importante deoarece împart specia în tipuri T și R importante din punct de vedere epidemiologic, precum și în identificarea tulpinilor de streptococ beta hemolitic.

**Capsula** de acid hialuronic este un factor de virulență prin proprietățile ei antifagocitare.

**C<sub>5a</sub> – peptidaza** se găsește la suprafața streptococilor de grup A și este un important factor de virulență. Enzima hidrolizează componenta C<sub>5a</sub> a complementului, împiedicând fixarea acesteia de PMN. Hidroliza C<sub>5a</sub>, care este un puternic factor chemotactic pentru PMN, scade considerabil numărul acestora în focarul infecțios.



**Fig. 4:** Structura peretelui celular la *Streptococcus pyogenes* (modificată după Muray P., 1994)

## Toxine și enzime

*Streptococcus pyogenes* secretă în mediul înconjurător peste 20 de produși cu proprietăți antigenice.

**Hemolizine.** *Streptococcus pyogenes* elaborează 2 hemolizine:

- **Streptolizina O (SLO)** – proteină hemolitică rapid inactivată de oxigen. Streptolizina O lizează hematitele și are efect citotoxic pe alte celule (PMN, trombocite) și pe țesutul cardiac. Este puternic antigenică determinând formarea de anticorpi - antistreptolizine (ASLO), care ating titruri mari încă de la începutul complicațiilor alergice reumatismale și renale. Complexele imune SLO – anticorpi ASLO pot precipita în țesuturi determinând fenomenul Arthus sau se depun pe membrana glomerulară a nefronului unde, împreună cu complementul, produc leziuni ale membranei bazale ale glomerulului renal. Valorile normale ale ASLO sunt cuprinse între 150-200 de unități ASLO/ml.
- **Streptolizina S** – proteină slab antigenică, stabilă în prezența oxigenului, care determină liza clară, de tip beta, pe geloză sânge. Are rol toxic în leziunile inițiale sau în puseurile acute de reumatism articular acut.

## Factori de diseminare

- streptokinaza (sau fibrinolizina) este produsă de streptococii de grup A, C și G și este antigenică. Determină liza cheagurilor de fibrină favorizând difuzarea infecției. Este utilizată terapeutic în tratamentul precoce al trombozei coronariene (infarct miocardic).
- dezoxiribonucleazele A, B, C și D se mai numesc și streptodornaze. Ele scad vâscozitatea în focarul infecțios, prin hidroliza acizilor nucleici. Creșterea nivelului

anticorpilor față de dezoxiribonucleaza de tip B are semnificație în diagnosticul febrei reumatismale.

- hialuronidaza este produsă de streptococii de grup A, B, C și G . Este un factor de difuziune ce produce liza acidului hialuronic din propria capsulă și crește permeabilitatea țesuturilor.

### Toxina eritrogenă

Toxina eritrogenă este secretată de tulpinile de *Streptococcus pyogenes* care sunt lizogenizate de un profag  $\beta$ . Se cunosc trei tipuri antigenic distincte de toxine: A, B și C. Ele sunt responsabile de simptomele din scarlatină. Eritrotoxina A este un superantigen, care poate provoca pe lângă scarlatină sindromul toxicoseptic streptococic prin activarea policlonală a LTh. Eritrotoxinele B și C, de asemenea superantigenice, se întâlnesc mai rar și produc forme ușoare de scarlatină.

## Infecții streptococice

*Streptococcus pyogenes* este o bacterie **invazivă, toxigenă și sensibilizantă**. Gravitatea infecțiilor depinde de poarta de intrare, factorii de virulență ai tulpinii infectante, precum și de răspunsul imun al organismului infectat.

### Infecții localizate

Cea mai frecventă infecție localizată produsă de *S.pyogenes* este **angina streptococică** (30–40% din infecțiile streptococice, 15-30% din cazurile descrise la copii, în special la cei de vârstă școlară, mai ales primăvara). Streptococii de grup A aderă de o proteină, fibronectina, situată la suprafața epiteliului faringian prin intermediul acidului lipoteichoic de pe fimbrii. Infecția se poate extinde la **urechea medie, mastoidă și meninge**. 20% din anginele streptococice sunt asimptomatice iar restul se manifestă prin **roșeață și edem** a mucoasei faringiene, cu exudat purulent și tumefierea ganglionilor limfatici regionali. **Infecțiile tractului respirator inferior** (pneumoniile) sunt rare și survin de regulă după o infecție virală, care scade capacitatea de rezistență antiinfecțioasă a organismului.

Streptococii de grup A produc infecții localizate ale pielii dintre care cea mai frecventă este **impetigo** sau „buba dulce”. Se manifestă sub forma unor vezicule în jurul orificiului bucal și orificiilor nazale, care se acoperă cu o crustă de culoare galbenă, este contagioasă și apare mai ales la copii. Implicate sunt mai ales tipurile M 49, 57, 59, 60, 61. Cea mai frecventă complicație alergică a infecțiilor cu aceste tipuri este glomerulonefrita acută, iar foarte rar apare febra reumatismală.

### Infecțiile invazive

În infecțiile invazive poarta de intrare a streptococului are o importanță deosebită și determină tabloul clinic al infecției. Infecția este în general difuză, diseminează rapid implicând țesuturile învecinate, vasele limfatice regionale, supurația locală fiind minimă. Prin vasele limfatice, germenii ajung în torentul circulator.

- **erizipelul** – este o inflamație edematoasă a pielii. Apare sub forma unui placard eritematos, mărginit de vezicule din care se izolează streptococul.
- **fasciita necrozantă** – este o infecție care progresează foarte rapid, distrugând țesuturile moi și fasciile. Se alterează starea generală și bolnavul intră în stare de șoc. Boala afectează în special persoanele tinere, fără patologie asociată clară dar și persoanele cu imunitate compromisă. Streptococii pot fi izolați din sânge, lichidul vezicular și culturi ale ariei infectate. Cel mai frecvent sunt implicate tipurile M 1 și 3. Întrucât penetrarea

antibioticelor în aria infectată este foarte dificilă, tratamentul chirurgical este esențial pentru îndepărtarea țesuturilor lezate. Clindamicina este preferabilă penicilinei deoarece inhibă sinteza proteică, inclusiv producerea de exotoxine.

- **febra puerperală** – este o infecție septicemică care se poate produce după naștere și care are ca punct de pornire infecția endometrului.
- **septicemia** – este o infecție sistemică spre care pot evolua toate infecțiile localizate.

### Infecții toxigene

- **scarlatina** – este o boală a copilăriei întâlnită sub vârsta de 10 ani, care debutează cu angină streptococică, limbă "zmeurie", febră, după care apare erupția caracteristică (rash-ul scarlatinos). Boala este cauzată cel mai frecvent de toxina eritrogenă de tip A a streptococilor de grup A și mai rar de grupul G (Fig. 5).
- **sindromul toxicoseptic** – este provocat de obicei de eritrotoxina A, mai rar de eritrotoxina C. Mortalitatea este de 10 mai mare decât în sindromul toxicoseptic stafilococic.

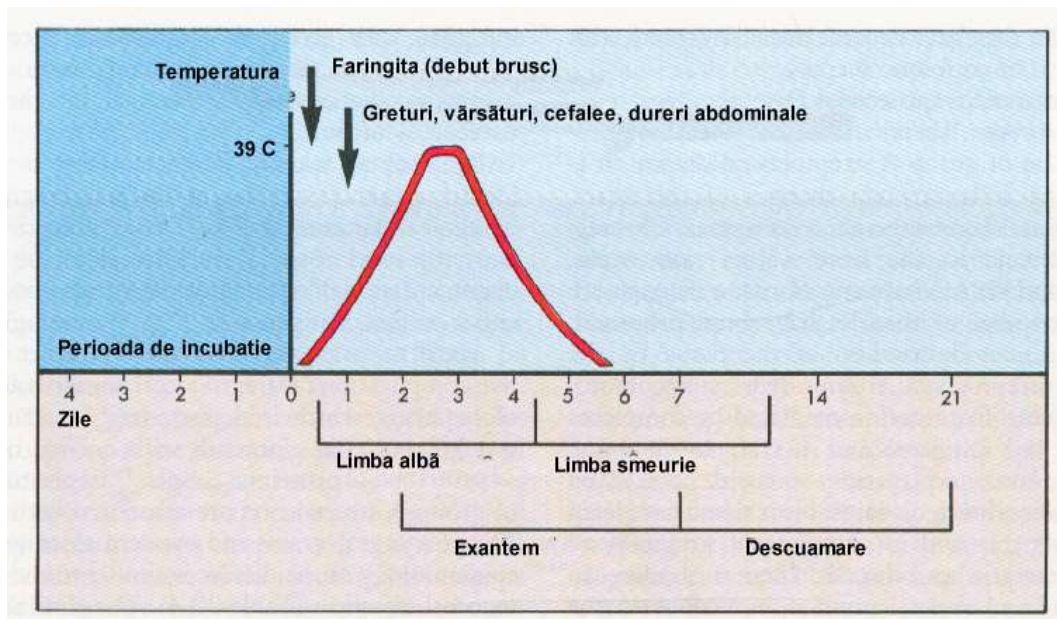


Fig. 5: Evoluția simptomatologiei clinice în scarlatină (modificată după Muray P., 1994)

### Complicații alergice poststreptococice

**Febra reumatismală** se manifestă sub forma a numeroase simptome, care pot apărea izolat sau asociate: cardita, poliartrita, coreea, nodulii subcutanați și eritemul marginat. Această complicație este asociată cu faringitele streptococice dar niciodată cu infecții primare streptococice ale altor țesuturi. Streptococii nu sunt prezenți în leziunile cardiace și articulare. Reumatismul se produce printr-o reacție de hipersensibilitate de tip II (citotoxic) datorită relației imunologice care există între antigenul streptococic și țesutul miocardic uman. Organismul răspunde prin formare de anticorpi, atât față de antigenele streptococice, cât și față de structurile proprii (autoanticorpi). Un atac de febră reumatismală este asociat, în general, cu infecții faringiene streptococice ce au avut loc cu 1-5 săptămâni în antecedente. Grupa de vârstă cuprinsă între 7 și 9 ani prezintă cea mai mare incidență. Cea mai importantă investigație în cadrul diagnosticului febrei reumatismale este cea serologică. Pentru a demonstra creșterea



titrului de anticorpi față de *Streptococcus pyogenes* trebuie recoltate două probe de ser. Titrul anticorpilor (ASLO) devine detectabil din a doua săptămână după instalarea infecției, atinge un maxim după 6 săptămâni, după care scade. Profilaxia cu penicilină, după primul atac de RAA, va reduce substanțial riscul unui al doilea atac.

**Glomerulonefrita acută post-streptococică** este cel mai comun tip de nefrită acută. În majoritatea cazurilor este produsă de *Streptococcus pyogenes*, mai rar de streptococi  $\beta$ -hemolitici de grup C. Glomerulonefrita poststreptococică are la bază reacția de hipersensibilitate de tip III, a complexelor imune. Acestea se depun pe membrana bazală a glomerulului renal, activează complementul, care la rândul lui va leza membrana bazală a glomerulului. Este principala formă de afectare glomerulară la copii, cu incidență maximă la 5-15 ani (rara sub 2 ani și peste 40 de ani), mai frecventă la bărbați. Debută la câteva săptămâni după o infecție streptococică.

## Epidemiologie

Streptococii  $\beta$ -hemolitici de grup A sunt comensali la 3-5% din adulți și 10% dintre copii. Cea mai comună poartă de intrare a *S. pyogenes* este tractul respirator superior (frecvența portajului nazofaringian este de 10-30%). Infecția primară se produce la nivelul faringelui dar numai un anumit procent de indivizi infectați fac amigdalite sau faringite. Restul indivizilor infectați dezvoltă infecții atipice, ușoare sau devin purtători asimptomatici. În climatul tropical, tegumentul este cea mai comună poartă de intrare.

Infecțiile repetate ale tractului respirator se complică cu febra reumatismală, în timp ce infecțiile streptococice cutanate se complică cu glomerulonefrita acută, dar foarte rar cu febra reumatismală.

Încă din 1980 s-a remarcat o importantă modificare în epidemiologia infecțiilor produse de *Str. pyogenes*. S-a observat creșterea numărului de cazuri de febră reumatismală, iar incidența infecțiilor invazive cu bacteriemie și toxemie a crescut semnificativ. Dintre acestea, importante sunt fasceita necrozantă și sindromul șocului toxic streptococic produse de tipurile M 1, 3, 12 și 28.

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și serologic (prin determinarea titrului ASLO); a se vedea îndreptarul LP.

## Sensibilitatea la chimioterapice antiinfecțioase

*Str. pyogenes* a rămas sensibil la peniciline și eritromicină. Penicilinele G și V, alături de cefalosporinele orale, sunt antibioticele de elecție în infecțiile streptococice (persoanele alergice vor fi tratate cu macrolide). Tratamentul corect previne apariția complicațiilor reumatismale. Dacă portajul faringian persistă după tratamente repetate, clindamicina, amoxicilina-clavulanat sau azitromicina pot fi de asemenea eficiente.

## 2.2 Streptococii de grup B - *Streptococcus agalactiae*

Acest grup de streptococi cuprinde mai multe specii, dintre care de interes medical este *Streptococcus agalactiae*.



## Habitat

*Streptococcus agalactiae* face parte din flora comensală a omului. Se izolează frecvent din vagin, rect, uretră, mai rar din faringele omului sănătos și de pe tegumente. Se găsește la 30-40% din flora perineală a omului sănătos.

## Caractere morfologice

Sunt coci gram pozitivi, prezentând aceeași dispoziție cu restul speciilor (în lanțuri, sau în diplo). Se dezvoltă pe agar sânge și formează colonii  $\beta$ -hemolitice.

## Caractere structurale

*Streptococcus agalactiae* are în peretele celular polizaharidul C, care îl definește ca grup, dar spre deosebire de *Streptococcus pyogenes* este lipsit de proteinele M, T și R. La suprafață prezintă o capsulă care împarte specia în tipuri antigenice (I-IV). Ca și *Streptococcus pyogenes*, prezintă la suprafață C<sub>5a</sub>-peptidaza, enzimă care prin hidroliza C<sub>5a</sub> va scădea influxul leucocitar în focarul infecțios.

## Patogenitate

Factorii de virulență sunt mai puțin definiți ca cei ai *Streptococcus pyogenes*. Capsula are rol în capacitatea de invazie a tulpinilor. Afectează cu deosebire nou-născutul și femeia gravidă.

La nou-născut produce o infecție precoce, care apare imediat după naștere, cu septicemie și o formă tardivă care apare la câteva zile sau săptămâni după naștere și se manifestă cu meningită, otită, pneumonie. Contaminarea nou-născutului se produce de la personalul de îngrijire, de la mama purtătoare vaginală de *Streptococcus agalactiae*, sau chiar între nou-născuți.

La femei, produce avort, septicemie post-partum sau post-abortum.

La persoanele în vârstă și la cele imunocompromise (cu diabet, neoplasme, SIDA) poate determina infecții ale tractului urinar, pneumonii, meningită, endocardită, osteomielită, artrită, abcese, empiem etc.

## Epidemiologie

Datorită frecvenței crescute a portajului vaginal și intestinal la femeia gravidă, se recomandă efectuarea unor culturi de control din secreția vaginală, începând cu ultimul trimestru de sarcină și instituirea antibioterapiei (la mamă și apoi la nou-născut) în cazul nașterilor pe cale naturală.

## Sensibilitate la antibiotice

*Streptococcus agalactiae* este sensibil la penicilina G și amoxicilină și deseori rezistent la macrolide și tetraciline. În terapie se recomandă asocierea penicilinelor cu aminoglicozidele.

## 2.3 Grupul D streptococic și genul *Enterococcus*

Grupul D de streptococi este o entitate complet separată din punct de vedere biochimic, serologic și patogenic de grupele A, C și G, motiv pentru care au fost reclasificați. Majoritatea tulpinilor acestui grup sunt mai puțin sensibile la peniciline decât ceilalți streptococi.

Cu toate că datorită diferențelor genetice acest grup a fost împărțit în: **grup D propriu-zis și enterococi (care aparțin genului *Enterococcus*) toate aceste microorganisme aglutinează cu serurile de grup D.**

Principalele specii non-enterococice de interes medical ale grupului D sunt *Streptococcus bovis* și *Streptococcus equinus*, implicate în bacteriemii asociate cu endocardită și carcinom al intestinului gros. Aceste specii păstrează sensibilitatea la peniciline.

Speciile enterococice de interes medical ale grupului D sunt *Enterococcus faecalis* (majoritatea speciilor izolate în clinică), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium* (mai rare).

## Patogenitate

Enterococii sunt frecvent implicați în IAAM (într-un context post-operator) și bacteriemii cu prognostic rezervat la pacienții imunocompromiși.

Riscul grefelor infecțioase pe protezele valvulare este mai crescut decât în cazul celorlalți agenți etiologici ai endocarditelor bacteriene.

Produc frecvent infecții urinare (comunitare sau nosocomiale) sau complicații infecțioase după intervenții pe prostată și uropatii obstructive.

În infecțiile abdominale, biliare, peritoneale, ale plăgilor chirurgicale, se asociază frecvent enterobacteriilor sau germenilor anaerobi, care pot spori puterea lor patogenică.

## Rezistența la factorii de mediu

Enterococii sunt rezistenți la temperaturi înalte (45°C), pH 9,6, la concentrații ridicate de NaCl (6,5%) precum și în medii cu conținut de bilă, ultimele două proprietăți fiind utile în identificare.

## Epidemiologie

Habitatul natural al enterococilor este reprezentat de intestin și vagin. Prezența lor în apă este considerată a fi marker de poluare fecală.

90% din infecțiile enterococice sunt produse de *Enterococcus faecalis* și doar 10% de *Enterococcus faecium*. În spitale, enterococii pot produce IAAM, ca urmare a selectării de tulpini multi-rezistente, în urma utilizării excesive a antibioticelor. În condiții de ambulatoriu apar mai frecvent infecții sistemice la persoane dependente de droguri și endocardite la persoane cu vicii valvulare. Sursa de infecție este endogenă (flora normală a organismului) sau exogenă, transmiterea fiind de obicei interpersonală (cadru medical-pacient sau între pacienți).

## Sensibilitatea la chimioterapice antiinfecțioase

Enterococul este un **campion al dobândirii rezistenței la antibiotice**. În acest sens, este mai puțin sensibil la aminoglicozide și peniciline, rezistent în mod natural la cefalosporine, oxaciline și monobactami. De asemenea, *E. faecalis* este natural rezistent la lincosamide. Se înregistrează o continuă creștere a rezistenței acestor microorganisme la chimioterapicele uzuale, inclusiv vancomicina (**tulpinile VRE**), ceea ce permite supraviețuirea și proliferarea acestor tulpini la pacienții aflați în tratament, favorizând astfel apariția IAAM. Rezistența la vancomicină este de natură plasmidică, asigurată de genele *van A* și *van B* și poate crea probleme în controlul IAAM, datorită transmiterii rezistenței și la alte tulpini.

**Fenomenul de multirezistență** impune testarea obligatorie a sensibilității tuturor tulpinilor izolate din infecții umane și alegerea antibioticelor în funcție de sediul infecției.

Glicopeptidele, daptomicina, linezolidul, tigeciclinele, quinupristin-dalfopristin-ul și alți noi agenți chimioterapici sunt utilizați cu succes în tratamentul infecțiilor produse de tulpini enterococice multirezistente.

Trebuie reținut faptul că *Enterococcus gallinarum* este natural rezistent la vancomicină.

## 2.4 Streptococii negrupabili

**Streptococii viridans (alfa-hemolitici) denumiți și streptococi orali**, sunt lipsiți de antigenul de grup. Sunt comensali ai mucoasei orofaringiene, dar și ai celei intestinale și genitale. Cele mai importante specii cu rol în patologia umană sunt: *Streptococcus mitis*, *oralis*, *sanguis*, *salivarius*, *mutans*, *milleri* (*anginosus*), etc.

Au fost izolați din hemoculturi, dar și din alte culturi provenind din sedii sterile (lichid pleural). Sunt principalii agenți etiologici ai endocarditelor subacute, la pacienții cu valvulopatii. Pătrund în circulație cu ocazia unor extracții dentare, intervenții în sfera ORL, etc., și se grefează la nivelul valvelor cardiace lezate sau a protezelor valvulare.

*Streptococcus mutans* secretă dextrani în cantitate foarte mare, care formează matricea care stă la baza formării plăcii dentare. Este cel mai frecvent asociat cariilor dentare.

*Streptococcus milleri* este un agent patogen frecvent asociat infecțiilor purulente, precum și infecțiilor neonatale (septicemii, meningite).

Streptococii orali sunt sensibili la penicilina G și macrolide, prezentând un nivel scăzut de rezistență la aminoglicozide (care se administrează de obicei în asociere cu penicilinele).

### 2.4.1 *Streptococcus pneumoniae*

#### Definiție, habitat

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) face parte din familia Streptococaceae, *genul Streptococcus* și face parte din grupul *mitis* de streptococi orali, fiind izolat prima dată din spută în anul 1881 de Louis Pasteur în Franța și G.M. Sternberg în SUA. Este un microorganism care face parte din flora orofaringiană normală la majoritatea populației dar poate fi și un important agent patogen uman. Este cauza a mai mult de 80% din pneumoniile bacteriene, a numeroase cazuri de otite medii, meningite și septicemii. Reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

#### Structură

Pneumococii sunt coci gram pozitivi, **încapsulați**, 0,5-1,2 μm în diametru, **ovalii sau lanceolați, dispuși în perechi sau lanțuri scurte**. Pe frotiurile efectuate din culturi îmbătrânite, pneumococii apar gram negativi. Tulpinile încapsulate dau naștere unor colonii mari, (1-3 mm diametru pe geloză-sânge), sau mai mici (pe geloză-sânge-chocolat), rotunde, nepigmentate; tulpinile neîncapsulate dau naștere unor colonii mici, aplatizate.

Pneumococii produc hemoliză alfa pe geloză-sânge în aerobioză și hemoliză beta prin incubare în anaerobioză.

Tulpinile virulente prezintă o capsulă polizaharidică, diferită antigenic, pe baza căreia s-au identificat principalele tipuri serologice. Până în prezent s-au identificat peste 80 de serotipuri.

Peptidoglicanul peretelui celular al pneumococilor este identic cu cel al cocilor gram pozitivi, cu alternarea subunităților N-acetilglucozamină cu acidul N-acetilmuramic. Alt component major ale peretelui celular este acidul teichoic bogat în glucozamine, fosfați și colină. **Colina** joacă un rol esențial în hidroliza peretelui celular. În absența colinei, enzima autolitică a

pneumococului este incapabilă să asigure încetarea diviziunii celulare. În peretele celular al pneumococilor există două tipuri de acid teichoic: unul la suprafața celulei și cel de-al doilea, legat de lipidele membranei plasmatică. Tipul de acid teichoic de la suprafața celulară (substanța C) are specificitate de specie și precipită fracțiunea globulinică a serului (proteina C-reactivă), în prezența calciului.

**Tabel 1:** Factori de virulență ai *Str. pneumoniae*

Factori de virulență	Acțiune
Capsula	Inhibă fagocitoza în absența anticorpilor
Pneumolizina	Hemolitică, dermatoxică
Factorul de producere al purperei	Produce hemoragii la nivelul dermului
Neuraminidaza	Factor de diseminare
Amidaza	Autolizină importantă în diviziunea celulară

## Patogenitate

**Pneumonia.** Este în general localizată la nivelul lobului inferior al plămânului (pneumonie lobară). Bronhopneumonia este mai frecventă la copii și persoanele vârstnice. În general, după o terapie antimicrobiană eficientă, vindecarea survine în 2-3 săptămâni. Mortalitatea este cauzată de *Streptococcus pneumoniae* tipul 3 și apare în general la persoanele vârstnice sau la pacienții cu bacteriemie în antecedente. Invazia pleurală apare la 25% din cazurile de pneumonie pneumococică, iar empiemul este o complicație rară.

**Sinuzite și otite medii.** Aceste afecțiuni apar, în general, după o infecție virală a tractului respirator superior, legată de infiltrarea de leucocite polimorfonucleare și obstrucția sinusului și a canalului cohlear. Otitele medii sunt mai frecvente la copii, în timp ce sinuzitele pot apărea la orice vârstă.

**Meningite.** Meningitele pot apărea la orice vârstă, cu toate că sunt în principal afecțiuni pediatrice.

**Septicemia.** Apare la 25-30% din pacienții cu pneumonie pneumococică și la mai mult de 80% din pacienții cu meningite. Nu apare în urma sinuzitelor și a otitelor medii.

## Epidemiologie

Există un portaj natural nazofaringian. Transmiterea se realizează pe cale respiratorie (interpersonală), de la purtătorii sănătoși sau persoanele bolnave, mai ales în colectivități închise (creșe, grădinițe, școli, cazărmi militare).

## Diagnostic de laborator

Este **bacteriologic**. Insistăm asupra importanței examenului microscopic direct, care permite evidențierea unui număr mare de neutrofile, alături de diplococi Gram pozitivi ( a se vedea îndreptarul LP).

## Profilaxie; Tratament; Sensibilitatea la antibiotice

În mod natural, *Streptococcus pneumoniae* este sensibil la penicilină și eritromicină, dar, în ultima vreme, **s-au semnalat tot mai multe tulpini rezistente la aceste clase**, astfel încât efectuarea antibiografei este obligatorie.

Cu toată eficacitatea terapiei antimicrobiene, mortalitatea în cazul afecțiunilor pneumococice este ridicată, îndeosebi la persoanele vârstnice, imunocompromiși (splenectomizați), sau persoane debilitate. Din această cauză se practică o imunizare cu **vaccin pneumococic conjugat**, care asigură o protecție de lungă durată (până la 5 ani). În țara noastră, conform calendarului de vaccinare vaccinul pneumococic conjugat se administrează sugarului la vârsta de 2, 4, 11 luni. La copiii cu hipogamaglobulinemie sau splenectomizați se recomandă tratamentul cu penicilină orală pentru că aceștia nu răspund foarte bine la vaccinare și infecțiile pneumococice sunt frecvente.

**Apariția tulpinilor rezistente la penicilină** (prin modificarea PLP) impune o modificare a atitudinii terapeutice, mai ales în meningite, și impune administrarea cefalosporinelor III (cefotaxim, ceftriaxonă în doze crescute). S-a remarcat de asemenea o **creștere a nivelului de rezistență la macrolide, tetraciclină și cotrimoxazol**, ceea ce contraindică utilizarea acestor agenți antimicrobieni în tratamentul de primă intenție a infecțiilor de tract respirator.

# I.II COCII GRAM NEGATIVI AEROBI

## 1. Genul *Neisseria*

### Descrierea genului

Genul *Neisseria* face parte din familia *Neisseriaceae* și cuprinde 16 specii, dintre care 10 sunt găzduite de om. Cele mai importante din punct de vedere medical sunt *N. gonorrhoeae* și *N. meningitidis*. **Meningococul poate coloniza tractul respirator superior sau poate cauza infecții grave la om, în timp ce gonococul este considerat întotdeauna patogen, chiar și la indivizii cu colonizare asimptomatică.** Celelalte specii de *Neisseria* pot coloniza în mod normal mucoasele și tegumentele omului, fiind cauze rare ale infecțiilor (meningite, artrite, conjunctivite, pneumonii, septicemii) îndeosebi la pacienți imunodeprimați.

Neisseriile sunt **coci gram negativi dispuși în diplo, sub forma unor boabe de cafea** care se privesc prin concavitățile lor, strict aerobi, oxidazo-pozitivi și care se dezvoltă pe medii complexe, în atmosferă de CO<sub>2</sub> 6-10%.

### 1.1 *Neisseria gonorrhoeae*

#### Habitat

*N. gonorrhoeae* este în exclusivitate un patogen uman, omul fiind singura gazdă naturală a gonococului.

#### Patogeneză și imunitate

Infecția gonococică se transmite, cu rare excepții, prin contact sexual. Gonococul se atașează de obicei de celulele indemne a mucoasei urogenitale și accidental pe alte mucoase (rectală, faringiană, conjunctivală) prin intermediul pililor de aderență. Apoi sunt endocitați ajungând în țesutul subepitelial, unde produc o infecție acută, purulentă.

**La bărbat**, gonococul produce uretrita acută, care prin cronicizare duce la apariția, în timp, a stricturilor uretrale. **La femei** gonococul produce uretrocervicita acută, cel mai frecvent asimptomatică. La ambele sexe infecția poate evolua uneori sistemic cu diseminări secundare în articulații și endocard. Incidența infecțiilor sistemice este corelată și cu statusul imunitar al gazdei. Persoanele cu deficit de C' (C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>), prezintă un risc mai mare pentru infecții sistemice (de exemplu, femeile în timpul fazei menstruale și a sarcinii). Contaminarea accidentală a conjunctivei duce la o conjunctivită purulentă.

Gonococul a dezvoltat o serie de strategii de eludare a apărării antiinfecțioase care sunt prezentate în continuare:

- capsula
- pili
- proteinele peretelui celular
- lipopolizaharidul (endotoxina)
- IgA proteazele-cu rol în clivarea IgA de pe suprafețele mucoase

*N.gonorrhoeae* poate produce cinci tipuri de colonii, morfologic distincte, de la **T<sub>1</sub> la T<sub>5</sub>**, în funcție de prezența pililor (formațiuni importante în procesul de atașare inițială a microorganismelor la nivelul țesuturilor gazdă). **Pili** au de asemenea rol antifagocitar, ajutând

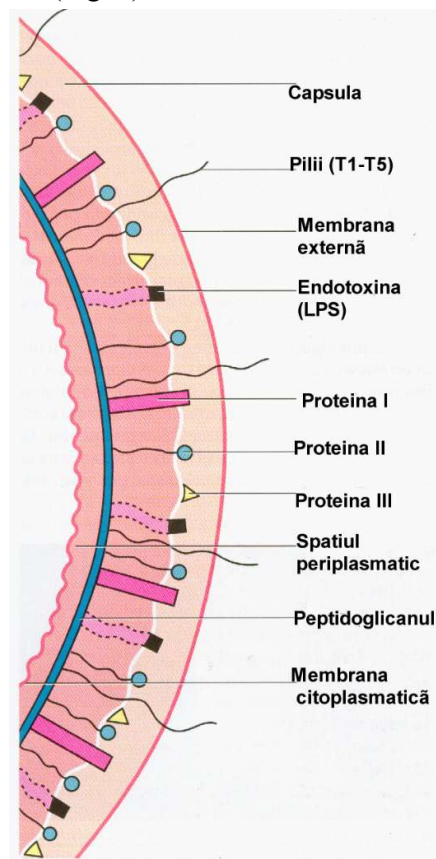


și la schimbul de material genetic de la o celulă la alta. Tipurile T<sub>1</sub> și T<sub>2</sub> care posedă pili, sunt formele virulente, în timp ce tipurile T<sub>3</sub> T<sub>4</sub> și T<sub>5</sub>, cărora le lipsesc pili, sunt tulpini nevirulente. Tulpinile piliate predomină de obicei la prima izolare, din infecțiile necomplicate ale tractului genitourinar, dar în subcultură, pili se pierd și reapar formele T<sub>3</sub>-T<sub>5</sub>. Variațiile antigenice permit gonococilor să-și recâștige pili, contribuind la abilitatea microorganismului de a eluda procesele de apărare antiinfecțioasă ale organismului gazdă.

În infecțiile gonococice apărarea organismului se realizează prin anticorpii de tip Ig A și Ig G, complement și polimorfonuclearele neutrofile. Anticorpii mediază opsonizarea și digestia intrafagocitară, dar reinfecția gonococică este rezultatul variației antigenice a pililor și a altor proteine de membrană.

**Capsula și proteinele peretelui celular** (proteinele I, II și III) au rol antifagocitar, iar lipopolizaharidul (endotoxina) are rol major în virulența bacteriilor gram negative în general, mediind distugerile tisulare.

Proteina PI reprezintă aproximativ 60% din greutatea totală a membranei externe, demonstrând o variabilitate antigenică. Este utilizată în testele imunoenzimatiche de tip ELISA, precum și în reacțiile de coaglutinare utilizate în serotipare. Au fost de asemenea detectate mai multe tipuri distincte de proteină PII, gonococul putând schimba rapid expresia acestei proteine, răspunzătoare de recurențele infecțioase. Proteina III este considerată a fi sediul de fixare a IgG de la nivelul membranei externe (Fig. 6).



**Fig. 6:** Structura peretelui celular la *Neisseria gonorrhoeae* (modificată după Mahon C., 2000)

## Simptomatologie clinică

**La bărbați** sunt agenți etiologici ai **uretritei gonococice**, Din punct de vedere clinic uretrita este acompaniată inițial de disurie și o secreție uretrală purulentă, care survine la 2-5 zile de la

contactul vaginal sau anal neprotejat. La un procent redus de bărbați (3-5%) simptomatologia este minoră și dispare rapid. Netratată se poate complica prin apariția prostatitei și epididimitei.

**La femei** infecția debutează inițial ca o **endocervicită**, cauzând o secreție vaginală purulentă, disurie, sângerări intermenstruale și dureri pelvine (cervicite). La majoritatea femeilor însă, episodul acut trece neobservat (peste 50% din femei pot fi asimptomatice), infecția evoluând spre cronicizare, sarcini ectopice, perihepatită sau chiar spre sterilitatea cuplului.

**Localizările extragenitale** (faringita și anorectita) sunt asociate contactelor sexuale orale și anale și sunt mai frecvente la homosexuali.

**Infecția diseminată** are o incidență mai redusă (sub 1%), manifestările clinice fiind mai discrete decât în alte infecții sistemice: febră moderată sub 38°C, artralgiile migratorii (mai rar artrite supurative ale articulației mâinii, genunchiului și gleznei, cu rash pustular pe fond eritematos, respectând capul și trunchiul).

**Oftalmia gonococică a nou-născutului** este transmisă de la femeia gravidă în timpul nașterii și apare frecvent în prima sau a doua zi după naștere, afectând corneea și cauzând orbirea.

**Tabel 2:** Infecții gonococice: tipuri și localizări

Localizarea infecției	Afecțiuni
Tract genital inferior	cervicite, uretrite, abcese la nivelul glandelor adiacente vaginului (duct Skene sau glande Bartholin)
Tract genital superior	endometrite, epididimite, salpingite
Alte localizări	proctite, faringite, oftalmia neonatală, peritonite, perihepatite (sindromul Fitz-Hugh și Curtis)
Infecție gonococică diseminată	Sindromul dermatită-sinovită-tenosinovită (febră, poliartrită și tenosinovită), artrite septice monoarticulare, rar endocardite sau meningite.

## Epidemiologie

Uretrita gonococică este una din cele mai răspândite infecții cu transmitere sexuală și este specifică omului. Gonococul este prezent numai la persoanele infectate. Importante în transmiterea infecției sunt persoanele asimptomatice (în general femeile, în 60-90% din cazuri). Vârful de incidență se regăsește la grupul de vârstă 20-24 ani. Riscul de infecție la femei, după un singur contact cu bărbatul infectat, este considerat a fi de 50%, iar la bărbați, după un singur contact infectant cu partenera infectată, este de aproximativ 20%.

## Diagnosticul de laborator

În infecțiile gonococice diagnosticul de laborator este bacteriologic (a se vedea îndreptarul de LP).



**Fig. 7:** Secreție uretrală-colorația Gram (modificată după Muray P., 2005)

### Sensibilitatea la chimioterapice antiinfecțioase

Până la jumătatea anilor '50, toți gonococii prezentau o mare sensibilitate la penicilină. Ulterior au început să apară tot mai multe tulpini cu un anumit grad de rezistență la penicilină, tetraciclină și cloramfenicol. Acest tip de rezistență este codificat cromozomial și se datorează atât alterării sediului țintă, cât mai ales inactivării chimioterapeuticului prin producerea unor enzime inhibitoare, motiv pentru care efectuarea antibiogrammei este obligatorie pentru fiecare tulpină izolată.

### Tratament, profilaxie

Datorită răspândirii tot mai mari a tulpinilor rezistente la penicilină și tetraciclină, în infecțiile gonococice necomPLICATE se recomandă administrarea cefalosporinelor cu spectru extins, sau a fluoroquinolonelor (ceftriaxonă în doză unică de 250-300 mg i.m., ciprofloxacina în doză unică de 500 mg) sau chiar spectinomicina (în doză unică de 2 g i.m. la bărbat și 4 g la 12 h la femei). Persistența simptomatologiei chiar după instituirea tratamentului, impune efectuarea testelor de antibioretistență, prin metoda difuzimetrică clasică pe geloză-chocolată sau prin teste E.

Atunci când infecția este mixtă, cu *N. gonorrhoeae* și *Ch. trachomatis*, se recomandă administrarea concomitentă a tetraciclinei (doxyciclinei) sau a azitromicinei.

Profilaxia este nespecifică și constă în esență în practicarea contactelor sexuale protejate și în tratamentul corect și la timp al infecției. Administrarea profilactică a antibioticelor trebuie descurajată, cu excepția oftalmiei gonococice, când prevenția se face prin administrarea intraconjunctivală, imediat după naștere, a unei soluții de nitrat de argint sau a unor unguente cu antibiotice (eritomicină).

## 1.2 *Neisseria meningitidis*

### Habitat

*N. meningitidis* parazitează numai omul și poate fi izolat din oro- și nasofaringele a 3-30% dintre persoanele sănătoase. Este agent etiologic al meningitei epidemice, meningococemiei și doar rareori al pneumoniei, artritelor purulente sau endoftalmitei. Germenii au fost de

asemenea izolați și de la nivelul tractului urogenital sau rectal, ca rezultat al contactelor sexuale orale. Transmiterea se face prin picăturile lui Flügge, poarta de intrare fiind tractul respirator.

### Caractere morfologice și structură antigenică

Meningococii sunt **diplococi gram-negativi, reniformi**, ca două boabe de cafea (rinichi) ce se privesc față în față prin concavitățile lor, immobili, nesporulați și aerobi.

Pe baza structurii chimice a capsulei meningocociei se împart în **13 serogrupe**, tulpinile încapsulate aparținând serogrupelor : A, B, C, Y și W135, fiind cel mai frecvent asociate infecțiilor epidemice. Pe baza proteinei de membrană și a LPS se împart în **serotipuri**, respectiv imunotipuri.

### Factorii de virulență

Sunt reprezentați de:

- capsula polizaharidică cu rol antifagocitar
- pili cu rol de adezine și antifagocitar
- Ig A1 proteaza cu rol în clivarea Ig A-secretor.
- LPS cu activitate endotoxinică ducând la distrucții vasculare asemănătoare celor produse de endotoxina enterobacteriilor.

### Patogeneză, simptomatologie clinică și imunitate

În patogeneza infecțiilor meningococice sunt implicați trei factori majori:

- abilitatea meningococului de a coloniza nasofaringele (mediată de pili) și de a străbate mucoasa prin endocitoză
- răspândirea sistemică în absența fagocitozei mediate de anticorpi
- efectele toxice (medicate de endotoxina LPS).

Cantonat la nivelul mucoasei naso-faringiene, *N. meningitidis*, produce local o **rino-faringită** care poate fi uneori asimptomatică. În condiții de scădere a rezistenței mucoasei (iritații, soluții de continuitate), sau a lipsei factorilor locali ai apărării antiinfecțioase nespecifice (lizozim), meningococul traversează bariera mucoasă, trecând în circulație. Factorii apărării nespecifice (complementul, etc.), sau specifice (anticorpi antimeningococici existenți în sânge) pot opri infecția în acest stadiu.

În lipsa lor, sau în cazul scăderii rezistenței organismului, meningococul traversează bariera hemato-encefalică, ajungând în SNC. **Meningita** debutează brusc cu febră, fotofobie, redoarea cefei, vărsături, letargie sau alterarea statusului mental și rash peteșial. În cazuri grave evoluează spre **meningococemia fulminantă** (sindromul Waterhouse Friderichsen), consecutiv diseminării hematogene a meningococilor în întreg organismul. Se manifestă clinic prin șoc septic cu hemoragie bilaterală renală, însoțită de hipotensiune și rash peteșial.

Rareori pot apare și **alte localizări**: infecții brohopulmonare, endocardite, pericardite, osteomielite, artrite, conjunctivite, angine eritematoase, etc.

Anticorpii antimeningococici din ser au importanță în prevenirea infecțiilor meningococice sistemice. Indivizii cu deficit imun de C5, C6, C7 sau C8, sunt mai frecvent expuși riscului de infecție.

## Epidemiologie

Infecțiile meningococice au caracter endemo-epidemic și apar mai frecvent iarna și la începutul primăverii. Aproximativ 90% din infecții sunt cauzate de serogrupurile A, B și C. Transmiterea se face pe cale aerogenă prin picăturile lui Pflügge.

Sursa de infecție o constituie purtătorii sănătoși (1-30%) și cei bolnavi. Rata purtătorilor oro- și nasofaringieni este mai crescută la elevi, tineri, persoane ce trăiesc în condiții socio-economice precare, precum și la cei cu deficiențe imunologice. Infecțiile cu caracter endemic sunt mai frecvente la copii cu vârsta până la 5 ani, iar rata cea mai crescută a atacurilor este cuprinsă în intervalul de vârstă de 3 luni - 3 ani. Infecțiile cu caracter epidemic se întâlnesc la adulții din colectivități (unități militare, închisori, etc). Netratate, infecțiile au o mortalitate de 87%. Sunt boli cu declarare obligatorie.

## Diagnosticul de laborator

Este numai bacteriologic și urmărește izolarea și identificarea *N. meningitidis* din LCR și sânge, urmată de tipizare serologică (a se vedea îndreptarul de LP) .

## Tratament, profilaxie

Antibioterapia se realizează prin administrarea de penicilină G, aminopeniciline, cefalosporine de generația a treia (cefotaxime, ceftriaxona).

Profilaxia presupune izolarea bolnavului și a contactilor, precum și administrarea de rifampicină și vaccinare cu antigene capsulare A,B,C, Y și W-135. Vaccinarea este recomandată următoarelor grupe cu risc:

- militarii recruți
- pacienți splenectomizați la peste 2 ani de viață
- turiști care călătoresc în zone epidemice cu tulpini din serogrupurile A sau C.

# I.III BACILI GRAM POZITIVI AEROBI

## 1. Genul *Bacillus*

### Descrierea genului

Face parte din familia *Bacillaceae*, alături de genul *Clostridium*. În genul *Bacillus* sunt incluși **bacili Gram pozitivi, aerobi, facultativ anaerobi, imobili, sporulați, foarte rezistenți la condițiile de mediu**. Unele tulpini se colorează Gram negativ, datorită variabilității reacției oxidazei, fiind deseori confundate cu bacili Gram negativi. Până în prezent se cunosc peste 50 de specii, dintre care doar *B. anthracis* - agentul etiologic al antraxului, este considerat întotdeauna patogen. Alte specii (*B. cereus*, *B. subtilis*, *B. licheniformis*, etc.) sunt oportuniste patogene. *B. subtilis* poate produce infecții cu caracter nosocomial, după aplicarea de catetere intravenoase, sau după abuzul de soluții perfuzabile.

**Tabel 3:** Specii de *Bacillus* și afecțiuni produse

MICROORGANISM	AFECTIUNE	FRECVENȚĂ
<i>Bacillus anthracis</i>	Antrax - forma cutanată - forma intestinală - forma pulmonară	++++ ++ +
<i>Bacillus cereus</i>	Gastroenterită Panoftalmia Infecții oportuniste - ale plăgilor - bacteriemii - pneumonii - meningite	++++ ++ ++++ +++ ++ ++
<i>Bacillus subtilis</i>	Infecții oportuniste - toxiinfecții alimentare - bacteriemii	++++ ++
<i>Bacillus licheniformis</i> și alte specii	Infecții oportuniste - infecții ale plăgilor - toxiinfecții alimentare - bacteriemii	++++ ++++ +++



## 1.1 *B. anthracis* (*B. cărbunos*)

### Morfologie, caractere culturale

Pe frotiurile efectuate din produse patologice se prezintă sub formă de **bastonașe lungi (1x3-5 μm), cu capete retezate drept, izolați, în perechi, sau lanțuri scurte**, iar pe cele din cultură, sub formă de **lanțuri lungi. Sporii sunt situați central** și se pot observa doar pe frotiurile efectuate din cultura veche de 2-3 zile; nu este semnalată prezența sporilor pe frotiurile din produse patologice. Este imobil, fermentează glucoza, produce lecitinază, crește pe medii hiperclorurate și la pH scăzut (<6) și este nehemolitic pe geloză sânge.

### Patogenitate

*B. anthracis* este încapsulat, **capsula** de natură polipeptidică (acid-D-glutamic) se observă doar pe frotiurile efectuate din produse patologice, nefiind vizualizată *in vitro*, decât în condiții speciale de creștere. Capsula are rol antifagocitar (este rezistentă la hidroliza produsă de enzimele proteolitice ale celulei gazdă), dar anticorpii anticapsulari sunt neprotectivi.

Pe lângă antigenul capsular, *B. anthracis* mai conține un **antigen somatic polizaharidic** și **toxina** bacilului cărbunos. Această toxină este formată din 3 componente distincte, termolabile: antigenul protector, factorul letal și factorul edematogen.

Nici una dintre cele trei componente nu este activă în mod independent, doar combinația dintre antigenul protector cu una din celelalte componente având proprietăți toxice.

Antigenul toxigen în combinație cu factorul edematogen produce edem la animalul de experiență, iar în combinație cu factorul letal duce la decesul acestuia. Toxina bacilului cărbunos se poate detecta în colecția lichidiană edematoasă a pacienților cu antrax.

Cei doi factori majori responsabili de virulența *B. anthracis* sunt **capsula și toxina**.

### Epidemiologie

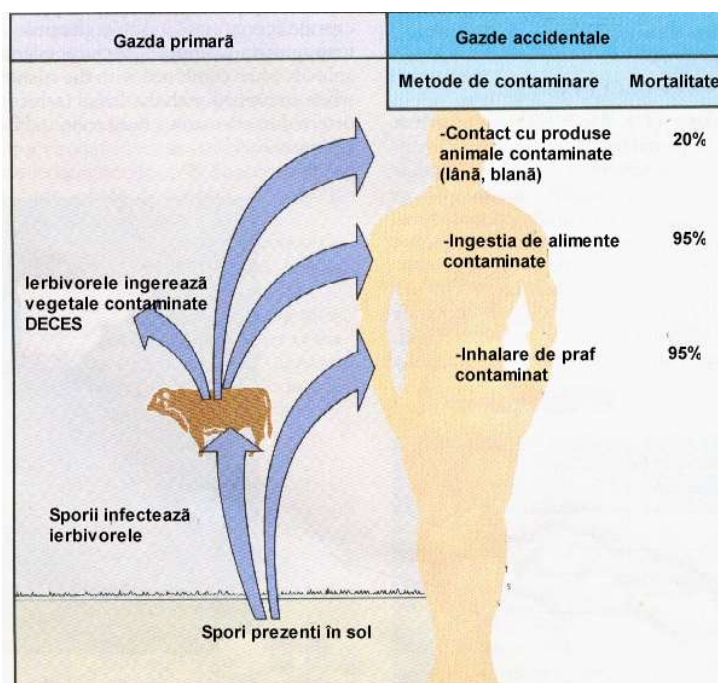
*B. anthracis* se găsește în sol și în vegetație. Bacilii pot supraviețui ani de zile în solul uscat, datorită sporilor care rezistă la condiții vitrege de mediu.

Antraxul este boala care afectează în primul rând ierbivorele (vacii, cai, oi). Acestea se contaminatează de regulă pe cale digestivă, prin ingestia sporilor prezenți pe vegetație, sau pe solul contaminat. Sporii germinează în țesuturi, la nivelul porții de intrare, iar creșterea microorganismului în stare vegetativă, favorizează apariția edemului gelatinos și a congestiei. Bacilii se răspândesc pe cale limfatică în torentul circulator, și se înmulțesc la acest nivel, la scurt timp înainte sau după decesul animalului. Factorul toxic poate fi izolat în serul animalului decedat de antrax.

Boala la om se poate produce pe trei căi: **cutanată, respiratorie și digestivă**. Aproximativ 95% din infecțiile carbunoase sunt provocate prin contactul direct cu animalul contaminat, urmat de inocularea sporilor direct prin tegumentul lezat. Este forma clinică de antrax neindustrial. Celelalte două forme clinice reprezintă antraxul industrial și sunt frecvent semnalate la cei ce lucrează în sectorul prelucrării produselor animaliere. Transmiterea pe cale respiratorie apare ca urmare a inhalării sporilor de *B. anthracis* în timpul procesului de prelucrare a lânii, părului, etc.

Antraxul digestiv (prin consumul de preparate animaliere contaminate) este rar la om, dar este principala cale de infecție a ierbivorelor. Nu se cunoaște transmiterea de la om la om (Fig.8).

Ușurința transmiterii aerogene a endosporilor de *B. anthracis* i-a făcut atractivi pentru acte de bioterorism.



**Fig. 8:** Epidemiologia antraxului (modificată după Muray P., 1994)

## Infecții

**Antraxul cutanat** (pustula malignă). Se caracterizează prin apariția unei papule nedureroase la locul inoculării, la 12-36 de ore de la contactul infectant (s-au semnalat și cazuri cu o perioadă de incubație mai lungă, de până la 14 zile), care progresează rapid spre o zonă ulcerativă, înconjurată de mici vezicule, iar mai apoi de o escară necrotică de culoare neagră. Edemul masiv se datorează toxinei. Apariția durerii, puroiului, a limfangitei, sau febrei, semnalează instalarea unei infecții bacteriene secundare, sau a altor manifestări sistemice. Evoluția escarei este favorabilă, spre vindecare, în 1-2 săptămâni, sau pot apărea complicații de tip limfangită, limfadenită, sau chiar septicemii. La pacienții netratați poate surveni decesul (în 20% din cazuri).

**Antraxul respirator.** Apare ca urmare a inhalării sporilor de *B. anthracis*. Acesta se replică la nivelul alveolelor pulmonare, unde eliberează exotoxina. Inițial, boala se manifestă ca o viroză respiratorie, care evoluează rapid spre o afecțiune pulmonară severă (cu dispnee, cianoză, exudat pleural), septicemie și meningită. Mortalitatea este crescută, chiar și la pacienții tratați corespunzător, datorită diagnosticului tardiv.

**Antraxul gastrointestinal.** Este foarte rar la om (<1% din numărul total de cazuri semnalate la nivel mondial). Apare după ingestia sporilor (mai ales din carnea contaminată). *B. anthracis* se maturează și se replică în intestin, unde eliberează toxina. Exotoxina duce la apariția leziunilor necrotice intestinale. Pacienții prezintă vomă, dureri abdominale, diaree sanguinolentă. Adenopatia mezenterică, hemoragia și ascita sunt răspunzătoare de mortalitatea ridicată.

În toate formele clinice de antrax fatal simptomatologia generală poate fi inițial absentă sau blândă (fatigabilitate, subfebrilități), după care se instalează simptomatologia acută, caracterizată prin: dispnee, cianoză, hiperpirexie, tulburări circulatorii, stare de șoc, comă, sau chiar deces.

Toate cele 3 forme clinice de antrax se pot complica cu septicemie și meningită purulentă fatală.

## Diagnostic de laborator

Este **bacteriologic** (a se vedea îndreptarul de LP).

## Tratament, profilaxie

Cu toate că majoritatea tulpinilor izolate sunt sensibile la penicilină, precum și la o serie de alte chimioterapice (aminoglicozide, tetraciclină, cloramfenicol), în prezent, tratamentul antibiotic al antraxului este centrat pe utilizarea fluoroquinolonelor (foarte active pe tulpinile de *B.anthraxis*).

În ceea ce privește profilaxia, se impune vaccinarea animalelor din zonele endemice, sau îngroparea celor decedate de antrax. Vaccinarea este utilă și pentru protejarea populației din zona endemică, dar și a persoanelor cu risc profesional crescut (cei ce prelucrează pieile, lâna sau părul animalelor provenite din țările cu antrax endemic). Introducerea vaccinărilor în medicina veterinară și umană, precum și îmbunătățirea condițiilor de igienă în întreprinderile care prelucrează produse animaliere, utilizarea tot mai frecventă în ultima vreme a înlocuitorilor artificiali de piele și blană, au dus la declinul cazurilor de antrax. Eradicarea completă a antraxului din zonele endemice este însă puțin probabilă, dat fiind faptul că sporii pot persista timp îndelungat în sol. Cele mai multe cazuri se semnalează în Iran, Turcia, Pakistan și Sudan.

## 1.2 *Bacillus cereus* și alte specii de *Bacillus*

### Morfologie, caractere culturale

*Bacillus cereus* se diferențiază de *B. anthracis* prin faptul că este **mobil, necapsulat și rezistent la penicilină**.

Pe medii de cultură *B.cereus* este foarte ușor de recunoscut. Coloniile sunt mari, de 2-7 mm diametru, de forme variate, cu margini ondulate, crenelate, sau fimbriate, hemolitice și lipsite de "tenacitate". Pot fi rugoase, dar s-au semnalat și colonii netede, umede. Unele tulpini produc pigment galben fluorescent sau roz difuzibil. Cu toate că *B.cereus* și *B. anthracis* pot prezenta uneori caractere culturale asemănătoare, în cazul celui de-al doilea, coloniile sunt în general mai mici și nehemolitice.

*B. cereus*, *B. subtilis* și alte specii de *Bacillus* sunt microorganisme ubicuitare, prezente peste tot în mediu.

### Patogeneză, infecții

*B. cereus* prin cele două tipuri de enterotoxină pe care le secretă (și care stimulează adenilat ciclaza-sistemul AMP ciclic din cadrul celulelor epiteliale intestinale), poate fi cauza unor toxiinfecții alimentare.

**Enterotoxina termostabilă** produce un sindrom de toxiinfecție alimentară similar celui produs de *S. aureus* (perioadă scurtă de incubație urmată de grețuri, vărsături, cu diaree redusă) - forma emetică.

**Enterotoxina termolabilă** similară cu enterotoxina elaborată de *Vibrio cholerae* și cu enterotoxina LT elaborată de *E.coli*, produce un sindrom de toxiinfecție alimentară caracterizat printr-o formă prelungită de diaree, grețuri, dureri abdominale - forma diareică.

**Forma emetică** este asociată cu consumul de orez prăjit, sau paste contaminate. În timpul preparării termice a orezului, formele vegetative sunt distruse, însă sporii supraviețuiesc. Dacă orezul nu este păstrat la frigider, sporii germinează și bacilii se vor multiplica rapid, eliberând

enterotoxina termostabilă, care nu este distrusă prin reîncălzirea orezului. După o perioadă de incubație de 1-6 ore de la ingestia enterotoxinei, pacienții dezvoltă o afecțiune de scurtă durată (sub 24 ore), caracterizată prin grețuri, vărsături și dureri abdominale. Febra și diareea sunt în general absente.

**Forma diareică** este asociată cu consumul de carne, sosuri sau vegetale contaminate. Perioada de incubație este mai lungă (1-24 ore). Bacilii prezenți în număr mare, eliberează enterotoxina termolabilă, responsabilă de apariția scaunelor diareice și a crampelor abdominale. Această formă de boală are o durată de 1, 2 sau chiar mai multe zile.

*B. cereus* este una din principalele cauze ale **infecțiilor posttraumatice ale ochiului** (keratite, endoftalmite, panoftalmite). Sursa de infecție este reprezentată de un corp străin contaminat cu pământ, care penetrează ochiul, sau inocularea poate fi directă cu microorganisme care colonizează suprafața ochiului. Panoftalmia bacilară este o afecțiune rapid progresivă care duce la pierderea completă a percepției luminoase (la cel mult 48 ore de la injurie). Se observă distrugerea masivă a țesutului vitral și retinean.

Implicarea *B. cereus* în patogeniza panoftalmiei este incomplet elucidată. Se știe că în apariția bolii sunt implicate 3 toxine: toxina necrotică (enterotoxina termolabilă), cereolizina (o hemolizina) și fosfolipaza C (o lecitinază). Se presupune că distrucția rapidă a ochiului s-ar datora interacțiunii tuturor celor trei toxine, precum și unor alți factori încă neidentificați.

**Alte infecții:** *B. cereus*, *B. subtilis*, precum și alte specii de *Bacillus* mai pot cauza **infecții de cateter, endocardite** (prin consum abuziv de droguri), **pneumonii, osteomielite, bacteriemii și meningite** la pacienții cu sistem imunitar compromis.

## Diagnostic de laborator

Diagnosticul este **bacteriologic** și constă în izolarea germenului și evidențierea toxinei.

**Tabel 4:** Caractere diferențiale între *B.anthraxis* și *B.cereus* (Mahon C.R.2000).

CARACTERE	<i>B.ANTHRACIS</i>	<i>B.CEREUS</i>
Hemoliza pe geloză sânge	-	+
Mobilitate	-	+
Producere de lecitinază	+	+
Creștere pe agar cu penicilină	-	+
Reacția „șiragului de perle”	+	-
Hidroliza gelatinei	-	+
Creștere pe agar cu feniletii alcool (PEA)	-	+
Boala experimentală la șoarece	+	-

## Tratament, profilaxie

În cazul gastroenteritelor produse de *B. cereus* se recomandă doar **tratament simptomatic**. În cazul **infecțiilor sistemice**, datorită rezistenței sale la penicilină, se recomandă **alte beta lactamine** (ampicilina, cefalotina, meticilina). Asocierea clindamicinei cu gentamicina poate fi de asemenea folosită cu succes.

Tratamentul infecțiilor produse de alte specii de *Bacillus* este complicat de evoluția rapid progresivă a acestora, precum și de creșterea rezistenței lor la antibiotice (penicilină, cefalosporine). Se pot utiliza cu succes vancomicina, clindamicina și aminoglicozidele, dar se recomandă efectuarea în prealabil a testelor de sensibilitate.

Profilaxia toxiinfecțiilor alimentare este nespecifică și se referă la refrigerarea corectă a produselor alimentare, după prepararea termică, precum și înainte de a fi servite.

## 2. Genul *Corynebacterium* și alți bacili Gram pozitivi aerobi nesporulați înrudiți

### Descrierea genului

Bacili corineformi (pseudodifterici), fără a constitui o grupare taxonomică, au în comun caractere microscopice, culturale și biochimice. În acest grup pot fi incluse genurile *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Rothia*, *Brevibacterium*, etc. Specia tip a primului gen mai sus menționat este *C. diphtheriae*, agentul etiologic al difteriei. Acesta este încadrat în grupul *Corynebacterium diphtheriae*, ai cărui membrii (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis*) se diferențiază de alte specii ale genului prin capacitatea lor de a produce exotoxine, precum și prin particularități de structură ale peretelui celular. Genul cuprinde peste 46 de specii, dintre care unele pot genera infecții la pacienții imunocompromiși (tabel 5).

**Tabel 5:** Afecțiuni asociate cu *Corynebacterium* sp.

MICROORGANISM	AFECTIUNEA UMANĂ
<i>C. diphtheriae</i>	Difteria
<i>C. jeikeium</i> (CDC grup JK)	Infecții oportuniste
<i>C. urealyticum</i>	Infecții ale tractului urinar
<i>C. pseudodiphthericum</i>	Endocardite, infecții ușoare ale tractului respirator
<i>C. minutissimum</i>	Infecții cutanate, infecții sistemice
<i>C. xerosis</i>	Infecții oportuniste
<i>C. ulcerans</i>	Faringite
<i>C. pseudotuberculosis</i>	Limfadenita cronică
<i>Arcanobacterium</i> ( <i>C. haemoliticum</i> )	Faringite, infecții cutanate
<i>Rhodococcus (Corynebacterium) equi</i>	Pneumonie supurativă, infecții oportuniste

### Morfologie

Genul *Corynebacterium* cuprinde **bacili gram pozitivi, pleomorfi, nesporulați, facultativ anaerobi, imobili, necapsulați**. Dispoziția lor este în lanțuri scurte, sub forma literelor V sau Y sau în formă de “litere chinezești”.

### 2.1 *Corynebacterium diphtheriae*

#### Istoric

În 1883, Klebs și Loeffler izolează bacilul difteric la nivelul falselor membrane dintr-o angină difterică. În 1888, Roux și Yersin reproduc experimental difteria, în 1890 Behring și Kitasato



imunizează animale de experiență cu doze mici de toxină și obțin serul antitoxic. În 1913, Schick introduce testul de imunizare prin inocularea intradermică a toxinei, iar Ramon, în 1922, transformă toxina în anatoxină, obținând vaccinul antidifteric.

## Habitat

Corynebacteriile sunt întâlnite, în general, la plante și animale, colonizează în mod obișnuit pielea, tractul respirator, gastrointestinal și urogenital uman. Pentru *C. diphtheriae* însă, omul este singura gazdă naturală. Transmiterea se realizează pe cale respiratorie sau prin contact tegumentar direct.

## Patogeneză

**Exotoxina difterică.** Principalul factor de patogenitate al bacilului difteric este exotoxina difterică, produsă numai de tulpinile lizogene. Este codificată de gena *tox*, ce aparține unui bacteriofag. Tulpinile care nu posedă acest bacteriofag sunt incapabile să elaboreze toxina și sunt, deci, nepatogene.

Exotoxina difterică este o proteină cu greutate moleculară de 63.000 D. În cantitate de 130 ng/kgcorp are efect letal la gazda umană. Este formată din 2 fragmente: **fragmentul A și fragmentul B**. Fragmentul B al exotoxinei difterice mediază legarea de suprafața celulei, permițând fragmentului A activ să pătrundă în celulă. Fragmentul A posedă o activitate enzimatică responsabilă de efectul toxic. În prezența fierului, fragmentul A al exotoxinei difterice blochează sinteza proteică a celulei, producând astfel moartea acesteia. Distrugerea locală a epiteliului care rezultă în urma acțiunii toxinei antrenează formarea unui exudat seric și a unor coaguli fibrinoși. Astfel ia naștere falsa membrană bogată în bacili, polimorfonucleare neutrofile, limfocite, celule plasmatiche, fibrină, și celule necrozate. Toxina se adsoarbe și difuzează pe cale tisulară fiind responsabilă de leziunile grave cardiace, renale și nervoase apărute. *In vitro*, producerea toxinei este influențată de o serie de factori de mediu: pH alcalin, oxigen, concentrație de fier.

Exotoxina difterică este prezentă și la unele tulpini de *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis*, care au “tox”B - corynefag, concentrația de toxină fiind, însă, mai redusă.

## Difteria

Aspectul clinic al bolii este determinat de sediul infecției, statusul imunitar al pacientului și de virulența microorganismului.

Au fost descrise două forme clinice de difterie: respiratorie și cutanată.

În cazul **difteriei cu poartă de intrare respiratorie**, semnele clinice sunt: angina febrilă pseudomembranoasă, cu adenopatie cervicală, paliditate, tulburările de respirație până la asfixie, sindromul toxic, paralizii.

Simptomele apar după o perioadă de incubație de 2-6 zile. Microorganismele se multiplică local, în celulele epiteliale faringiene, unde se formează o pseudomembrană (o falsă membrană) cenușie. Aceasta acoperă amigdalele, palatul și se poate extinde în nazofaringe, trahee sau în laringe; este foarte aderentă de țesutul subjacent și poate obstrua căile respiratorii, putând duce la complicații redutabile de tipul asfixiei (în crupul difteric). Nu se disociază în prezența apei și se reface cu ușurință după decolare. La acest nivel, *C. diphtheriae* eliberează exotoxina care difuzează pe cale sanguină în organism și produce leziuni necrotice în miocard (miocardita), rinichi, glande suprarenale, nervi periferici (disfagie și paralizii). Decesul poate surveni deseori pe fondul disfuncțiilor cardiace apărute.

La pacienții recuperați, la aproximativ o săptămână, pseudomembrana se detașează și se elimină prin expectorație.

**Difteria cutanată** apare în cazul contactului direct cu pielea persoanei infectate. Microorganismele, care colonizează suprafața pielii, pot pătrunde în țesutul celular subcutanat prin pielea lezată (de exemplu prin înțepături de insecte). Se manifestă prin apariția unor papule care evoluează spre ulceratie cronică greu vindecabilă fiind acoperită uneori de o membrană cenușie. Semnele clinice ale bolii sunt datorate exotoxinei. Și în acest caz exotoxina poate difuza pe cale sanguină în organism, dar complicațiile sistemice sunt mai puțin frecvente.

## Epidemiologie

Ca urmare a vaccinării obligatorii cu vaccin DTP, difteria a devenit o afecțiune rară în Europa. Are o răspândire mare în zonele urbane sărace din punct de vedere economic unde există aglomerări ale populației și în care vaccinarea antidifterică este deficitară.

La purtătorii sănătoși, *C. diphtheriae* este prezent în orofaringe sau piele, transmiterea interumană făcându-se pe cale respiratorie sau prin contactul direct cu pielea contaminată. Forma cutanată a bolii este mai frecvent răspândită în zonele tropicale.

## Diagnosticul de laborator

Laboratoarele clinice trebuie să aibă capacitatea de recunoaștere a acestui agent patogen, întrucât supravegherea circulației bacilului difteric și a *C. ulcerans*, este o condiție esențială în eliminarea bolii. Diagnosticul este **bacteriologic** și constă în izolarea și identificarea bacilului difteric din exudatul faringian sau din probele tegumentare și evidențierea toxigenezei sale (a se consulta îndreptarul de LP).

## Tratament, profilaxie

Tratamentul difteriei se face cu **antitoxină difterică** (ser antidifteric preparat pe animale – de regulă pe cai). Aceasta trebuie administrată rapid pentru a preveni atașarea toxinei pe celulele miocardului și sistemului nervos. Toxina odată fixată nu mai poate fi neutralizată.

**Antibioterapia** (cu penicilină sau eritromicină) s-a dovedit eficientă în eliminarea *C. diphtheriae* la bolnavi (și oprirea sintezei toxinei), dar și la purtătorii asimptomatici sau la contacții pacienților cu difterie. Chimioprofilaxia constă în administrarea de eritromicină timp de 7-10 zile, sau benzantipenicilină în doză unică.

Profilaxia difteriei este obligatorie și se face prin vaccinare cu anatoxina difterică (toxoid). **Anatoxina difterică** este netoxică, imunogenă, fiind preparată din toxina inactivată cu formalină.

În țara noastră, conform calendarului de vaccinări, anatoxina difterică este administrată sub forma vaccinului hexavalent (vaccin diftero-tetano-pertussis acellular-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B: DTPa-VPI-Hib-Hep. B) la sugarul de 2, 6, 11 luni, urmată vaccinarea cu vaccin tetravalent (diftero-tetano-pertussis acellular-poliomielitic: DTPa-VPI) la 6 ani și respectiv vaccin trivalent (diftero-tetano-pertussis acellular pentru adulți: dTpa) la 14 ani.

Starea de imunitate a organismului se poate determina prin testul Shick: se inoculează pe fața antebrațului drept, intradermic 0,2 ml de toxină difterică, iar în cel stâng, 0,2 ml toxină inactivată.

Reacția este pozitivă dacă, după 48 ore, apare o zonă edematoasă, cu necroză și descumare numai la locul de inoculare al toxinei, indicând susceptibilitate la difterie.

Reacția este negativă dacă la locul de inoculare al toxinei nu apare nici o modificare, indicând imunitate față de difterie, deoarece toxina a fost neutralizată de antitoxinele din ser.

## 2.2 Alte corynebacterii

Bacilii coryneformi non-difterici cu nivel de patogenitate redus sunt izolați mai frecvent decât *C. diphtheriae*. Corespund grupului de bacterii oportuniste, agenți ai unor infecții la pacienții imunocompromiși. Unele dintre ele nu au fost izolate decât rareori în laboratoare, rolul lor nefiind încă bine cunoscut. Majoritatea aparțin florei normale mucoase și tegumentare a omului.

### *C. jeikeium*

Este considerată a fi specia cu cea mai mare relevanță medicală după *C. diphtheriae*. Infecțiile produse de *C. jeikeium* au fost raportate începând cu anul 1980, de către Johnson și Kaye (grupul JK al corynebacteriilor).

Poate face parte din flora tegumentară normală. Produce **infecții la gazda imunocompromisă** supusă unor manevre invazive (pacienți cu spitalizare prelungită, cu neoplasme, cateterizați, sau aflați sub antibioterapie o perioadă îndelungată de timp).

*C. jeikeium* este responsabil de apariția endocarditelor la pacienții cu proteze valvulare, septicemiilor, pneumoniilor și infecțiilor cutanate.

Se cunosc tulpini de *C. jeikeium* multirezistente la o gamă largă de antibiotice. Majoritatea tulpinilor și-au păstrat sensibilitatea la glicopeptide, cloramfenicol, minociclina și fluoroquinolone și au rămas moderat sensibile la eritromicina și tetraciclina.

## 3. Genul *Listeria*

### Descrierea genului

Dacă până în anul 1986 genul *Listeria* a fost inclus în grupul bacililor pseudodifterici, după această dată, prin studii de biologie moleculară s-a reușit încadrarea sa într-un nou gen.

Cuprinde **bacili gram pozitivi, scurți** (0,4-0,5  $\mu\text{m}$  diametru și 0,5-2  $\mu\text{m}$  lungime), neramificați, cu capetele rotunjite, dispuși **în palisade sau în lanțuri**. În culturile vechi pot apare sub forma unor filamente lungi de 6-20  $\mu\text{m}$ . Sunt nesporulați, facultativ anaerobi, mobili la 28°C (prezintă un număr de 1-5 cili peritrichi). Cresc pe medii uzuale sau complexe (în funcție de natura produsului biologic), în limite largi de temperatură (30-37°C, dar chiar și la temperaturi de 4°C) timp de mai multe zile și în prezența unor concentrații mari de NaCl (10-12%). Sunt catalazo-pozitivi, oxidazo-negativi, fermentează glucoza cu producere de gaz.

Genul cuprinde 6 specii, dintre care *L. monocytogenes* și rareori *L. ivanovii* și *L. seeligeri* sunt patogene pentru om.

### Morfologie

*Listeria monocytogenes* are **formă cocobacilară**, asemănătoare corynebacteriilor, sau diplococilor gram pozitivi (*Str. pneumoniae*, *Enterococcus*). Sunt mobili (cu o **mobilitate caracteristică "în piruetă"** și care dispare în mediile de cultură lichide incubate la temperatura camerei); sunt nesporulați, necapsulați.

### Habitat

Listeriile sunt larg răspândite în natură. Au fost izolate din sol, apă, sisteme de canalizare, plante, materialul vegetal aflat în descompunere, furaje. Studii mai recente au evidențiat prezența *L. monocytogenes* în alimentele crude sau insuficient preparate termic, de tipul cărnii, produselor din carne, peștilor, crustaceelor, legumelor (ridichi, castraveți), produselor lactate, precum și la purtători sănătoși umani sau animali.

### Patogeneză

*Listeria monocytogenes* este un microorganism patogen, **facultativ intracelular**, capabil să se multiplice în interiorul macrofagelor, celulelor epiteliale, precum și în culturi de fibroblaști umani. Tulpinile virulente elaborează o  $\beta$ -hemolizina, **listeriolizina O**, secretată la sfârșitul procesului de fagocitoză, care dizolvă membrana fagolizozomului, favorizând astfel supraviețuirea bacteriilor (care ulterior, prin prelungiri de tipul pseudopodelor, sunt transferate la alte fagocite). În final, germenii pot fi distruși în cadrul procesului de fagocitoză prin macrofage activate, hemolizina oxigen-labilă fiind inactivată printr-un mecanism oxidativ în interiorul macrofagelor.

Alți factori de virulență, ca de pildă: catalaza, superoxid dismutaza, fosfolipaza C, proteina p60, alături de capacitatea lor de supraviețuire intracelulară, precum și de larga răspândire a germenilor, au o deosebită importanță în patogenie (Fig. 9).

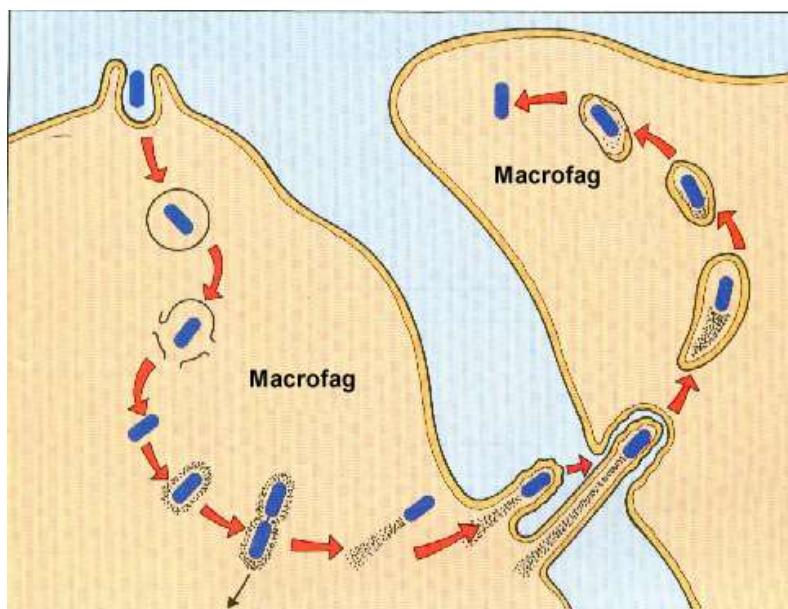


Fig. 9: Patogeneza infecțiilor produse de *Listeria* (modificată după Muray P., 1994)

## Infecții

### Listerioza materno-fetală

Este cea mai gravă formă de listerioză. Mama poate prezenta, în timpul sarcinii, o bacteriemie care evoluează asemănător unei viroze respiratorii și care netratată poate duce la avorturi sau nașteri premature. Pot apărea și alte complicații, de tipul durerilor lombare și infecțiilor urinare la mamă. În ceea ce privește nou-născutul, sunt descrise două forme clinice:

- forma precoce, dobândită transplacentar
- forma tardivă, apărută după naștere.

**Forma precoce** este cunoscută și sub numele de granulomatoză septică infantilă și se caracterizează prin prezența abceselor și a granuloamelor la nivelul diverselor organe, însoțite de tulburări de coagulare, semne neurologice, cutaneo-mucoase etc. În absența unui tratament prompt, mortalitatea este ridicată.

**Forma tardivă** apare la 2-3 săptămâni de la naștere și se manifestă ca meningită sau meningoencefalită cu septicemie.

### Listerioza la gazda imunocompromisă

La individul adult, meningita, encefalita, septicemia sunt formele clinice cel mai frecvent răspândite, în timp ce peritonita, osteomielița, limfadenita și endocardita au fost semnalate mai rar. Persoanele imunocompromise (cu neoplasme, limfoame, transplantate, HIV), precum și vârstnicii, sunt cei mai predispuși. Tropicul *L. monocytogenes* pentru sistemul nervos poate explica formele severe de boală, deseori însoțite de sechele neurologice la supraviețuitori.

### Toxiinfecția alimentară

S-au descris de asemenea toxiinfecții alimentare evoluând sporadic sau chiar sub forma unor focare epidemice. Alimentele mai frecvent incriminate sunt: **varza, ciupercile, laptele, brânzeturile, înghețata, carnea de pui, curcan, limba de porc** etc. Sursa de infecție se regăsește în mediul înconjurător din care omul se poate contamina fie direct, fie prin intermediul animalelor. Germenii pătrund pe cale digestivă, se înmulțesc la nivelul plăcilor Peyer ale intestinului, iar pe cale sanguină ajung la ficat și splină. Aici se înmulțesc la nivelul macrofagelor splenice și hepatice, pe care le distrug cu ajutorul listeriolizinei. Mecanismele de

apărare ale organismului fiind depășite, microorganismele sunt eliberate în circulația generală și se localizează la nivelul SNC (pentru care au un tropism deosebit), sau la nivelul placentei la femeia gravidă.

### Alte forme clinice

În **maternități** au fost semnalate și **listerioze cu caracter nosocomial**.

La muncitorii din abatoare, precum și la medicii veterinari, listerioza poate avea un **caracter profesional**.

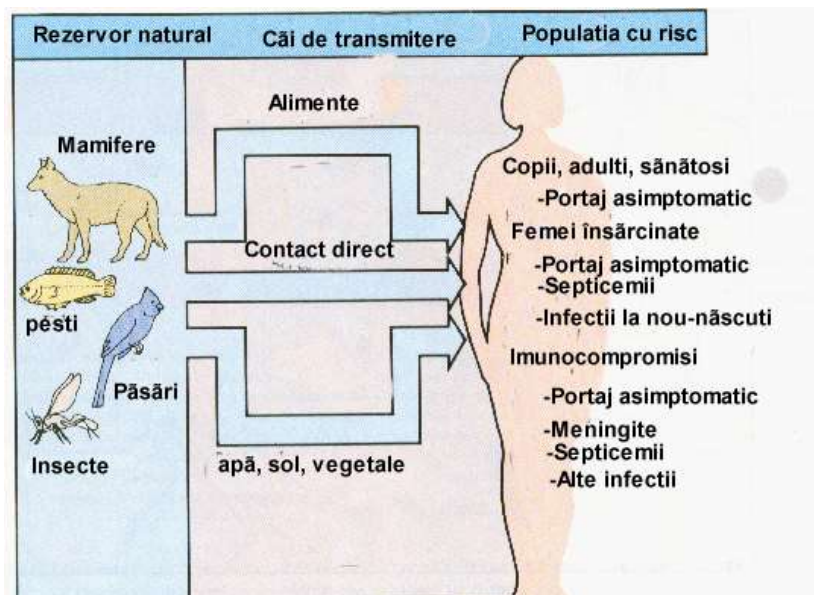
## Epidemiologie

Cu toate că listeriile sunt larg răspândite în natură, infecția la om nu este foarte frecventă. Risc crescut de îmbolnăvire prezintă îndeosebi nou-născuții, femeile gravide, vârstnicii și pacienții imunocompromiși, în special cei cu tulburări ale imunității celulare. Procentul purtători sănătoși de germeni în materiile fecale este de 2-20% la om sau animale.

Listerioza umană este o afecțiune cu evoluție sporadică în tot timpul anului, cu un vârf de incidență în lunile calde, spre deosebire de listerioza bovinelor, care este mai frecventă în lunile reci (Fig. 10).

Sursa infecției la om nu este pe deplin cunoscută. Focarele epidemice de listerioză umană au fost asociate cu consumul de alimente contaminate. Transmiterea sa prin lapte și brânzeturi a stat la baza a numeroase epidemii în America de Nord și Europa. Listeriile sunt capabile să crească într-un interval larg de pH și la temperaturi scăzute. Refrigerarea produselor alimentare contaminate permite multiplicarea lentă a listeriilor, până la o doză infectantă.

Datorită caracterului lor ubicitar, precum și a faptului că infecțiile sunt în general sporadice, prevenirea este dificil de realizat. În general, se recomandă evitarea consumului de alimente cu potențial infecțios la femeile gravide și la persoanele imunocompromise.



**Fig. 10:** Epidemiologia infecțiilor produse de *Listeria* (modificată după Muray P., 1994)

## Diagnostic de laborator

Este **bacteriologic** (a se vedea îndreptarul de LP).



## Sensibilitatea la agenți chimioterapici

S-a constatat o **sensibilitate in vitro** la: **penicilină, ampicilină, gentamicină, eritomicină, tetraciclină, rifampicină, cloramfenicol**. Rezistența la cloramfenicol, macrolide și tetraciline a fost raportată la un număr semnificativ de izolate.

În terapie se preferă **asocierea de tipul  $\beta$ -lactamine cu aminoglicozide**. Antibioticul trebuie să atingă o concentrație crescută la nivelul celulelor fagocitare, să străbată bariera hematoencefalică și să devină rapid bactericid. **Cefalosporinele s-au dovedit a fi ineficiente în tratarea acestor infecții.**

# I.IV BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI FERMENTATIVI

## 1. Familia *Enterobacteriaceae*

### Taxonomie

În funcție de capacitatea lor de a fermenta glucoza, bacili aerobi gram negativi pot fi clasificați în două grupuri mari: fermentativi și nonfermentativi.

Familia *Enterobacteriaceae* reprezintă cea mai vastă unitate taxonomică de bacili gram negativi care fermentează glucoza și include 44 de genuri (dintre care 25 sunt implicate în patologia umană). Fiind controversată, taxonomia familiei *Enterobacteriaceae* este supusă unor schimbări permanente. În ultimul deceniu, multe genuri cuprind specii noi, descrise ori reconsiderate ca apartenență la aceste grupări taxonomice. Astfel, genurile *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* și *Citrobacter* au fost extinse cu un număr considerabil de specii, iar genurile *Escherichia* și *Shigella* au fost redefinite (Tabelul 6).

**Tabel 6:** Enterobacterii cu importanță medicală

Genul	Specia	Principalele afecțiuni
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>	Infecții urinare, ale plăgilor, gastroenterite
<i>Shigella</i>	<i>S. dysenteriae</i>	Dizenteria bacilară
	<i>S. flexneri</i>	
	<i>S. boydii</i>	
	<i>S. sonnei</i>	
<i>Salmonella</i>	<i>S. Typhi</i>	Febrele enterice
	<i>S. Paratyphi A, B, C</i>	
	<i>S. Typhimurium</i>	Toxiinfecții alimentare
	numeroase alte serotipuri	
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Infecții urinare, infecții cu diverse localizări
	<i>K. ozenae</i>	
	<i>K. rhinoscleromatis</i>	
	<i>K. oxytoca</i>	
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i>	
	<i>P. vulgaris</i>	
	<i>P. penneri</i>	
	<i>P. myxofaciens</i>	
<i>Morganella</i>	<i>M. morgani</i>	

<i>Providencia</i>	<i>P. stuartii</i>	
	<i>P. rettgeri</i>	
	<i>P. alcalifaciens</i>	
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis</i>	Ciumă, septicemii, enterite, adenită mezenterică
	<i>Y.pseudotuberculosis</i>	
	<i>Y. enterocolitica</i>	
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i>	IAAM la gazda imunocompromisă
	<i>E. aerogenes</i>	
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>	
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i>	

## Habitat

Enterobacteriile sunt germeni ubicuitari - se izolează din sol, apă, plante, intestinul omului și animalelor. Majoritatea (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* etc.) fac parte din flora normală a organismului și pot produce infecții oportuniste. Unele specii, ca de pildă *Salmonella Typhi* - au habitat exclusiv uman (bolnavul sau purtătorul sănătos).

Din punct de vedere al patogenității, germenii din această familie se împart în înalt patogeni (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*), condiționat patogeni (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*), sau lipsiți de importanță în patologia umană.

## Rezistența la acțiunea factorilor fizici și chimici

Germenii din această familie sunt rezistenți în mediul extern. Rezistă 5-6 luni în apele poluate cu materii fecale. Supraviețuiesc și se multiplică la temperatura camerei în medii umede, în alimente, în soluții perfuzabile. De aici decurg posibilitățile largi de răspândire a lor în colectivități și în spitale (enterobacteriile se izolează frecvent în IAAM).

Sunt distruși de căldură (în 30' la 55-60°C și instantaneu la fierbere), antiseptice și dezinfectante.

Din ce în ce mai multe specii sunt rezistente la numeroase antibiotice, în special prin transfer de plasmide.

## Morfologie, caractere culturale

Sunt **bacili gram-negativi de dimensiuni medii (0,3-1 x 1-6μ )**, cu capetele rotunjite, cu **dispoziție în general necaracteristică**. Speciile de *Yersinia* sunt mai frecvent cocobacilare, colorate bipolar, iar speciile de *Proteus* sunt uneori extrem de polimorfe (denumirea genului corespunde unui personaj mitologic care putea lua diferite înfățișări). Pot fi mobili (atunci când sunt prevăzuți cu cili peritrichi) sau imobili. Nu sporulează. Majoritatea enterobacteriilor sunt necapsulate. Unele pot avea o capsulă proeminentă (*Klebsiella*), iar altele (*Salmonella*, *E. coli*) pot fi învelite de un material capsular.

Enterobacteriile sunt **aerobe, facultativ anaerobe, nepretențioase nutritiv**. Se dezvoltă cu ușurință atât pe mediile uzuale (bulion, geloză, geloză-sânge), cât și pe mediile selective lactozate (Mac Conkey, AABTL, ADCL, XLD, Istrati-Meitert).

Clasificarea enterobacteriilor pe baza caracterelor biochimice se bazează pe studiul caracterelor biochimice, ele constituind criterii importante de identificare a genului și a speciei.

Enterobacteriile prezintă unele caractere biochimice comune, care le permit încadrarea în familia *Enterobacteriaceae*: fermentează glucoza, reduc nitrații la nitriți, sunt catalazo-pozitivi, sunt oxidazo-negativi (testul oxidazei permite diferențierea enterobacteriilor de alți bacili gram-negativi).

Fermentarea lactozei este un criteriu practic de diferențiere preliminară a enterobacteriilor în:

- **lacto-pozitivi** (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* etc.), care formează colonii roșii pe Mac Conkey,
- **lacto-negativi** (*Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Yersinia*), care formează colonii transparente.

## Structura antigenică

Clasificarea antigenică a enterobacteriilor se bazează pe trei grupe majore de antigene:

a) **Antigenul somatic O** (polizaharidul O) face parte din structura lipopolizaharidului (LPZ) din peretele celular. Sunt antigene cu specificitate de grup - împart genul în grupe. Cu anticorpii omologi aglutinează granular (grunji mici, care nu dispar la agitare).

b) **Antigenele flagelare H**, prezente la bacteriile mobile sunt de natură proteică și pot prezenta variații de fază. La antigenele H se descriu astfel două faze: specifică (H1) și nespecifică (H2). Sunt antigene cu specificitate de tip care împart grupele în tipuri. Cu anticorpii omologi formează aglutinate floconoase, care dispar la agitare.

c) **Antigenul capsular K** este de natură polizaharidică sau proteică și este prezent numai la unele enterobacterii (*Klebsiella*).

La *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi C* și *Salmonella Dublin* acest antigen de suprafață se numește AgVi (Fig. 11).

Studiul antigenic bazat pe determinarea antigenelor somatice O, capsulare K și flagelare H permite încadrarea bacteriilor aparținând unui gen în specii sau serotipuri. Tipizarea serologică se efectuează în mod obișnuit prin reacția de aglutinare pe lamă.

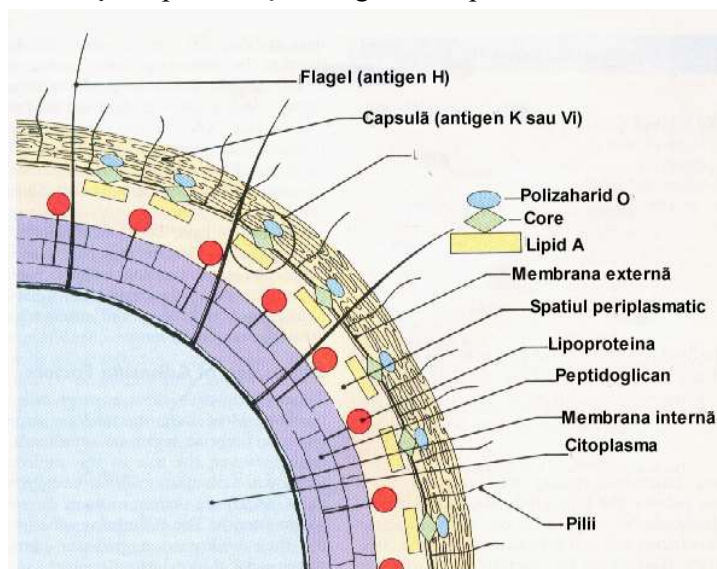


Fig. 11: Structura antigenică a enterobacteriilor (modificată după Muray P., 1994)

## Patogeneza

Principali factori de virulență ai enterobacteriilor sunt:

- **Endotoxina sau lipopolizaharidul (LPZ)** face parte din structura peretelui celular și se eliberează în mediu numai după distrugerea celulei. Efectele ei nu sunt specifice speciei, ci sunt identice la toate bacteriile gram-negative:

  - **dozele mici** produc "reacții de alarmă" benefice organismului, care cresc rezistența antiinfecțioasă;

  - **dozele mari** produc efecte nocive organismului, cu șoc endotoxic, hipotensiune, CID.

- **Capsula**, prezentă la enterobacteriile capsulate, este un factor de virulență și asigură rezistența la fagocitoză.

- **Exotoxinele**: sunt enterotoxine responsabile de apariția scaunelor diareice, clasificate în:

  - termostabile (evidențiate la *E. coli* și ocazional la *Yersinia enterocolitica* și *Citrobacter freundii*),

  - termolabile (evidențiate la *E. coli* și ocazional la *Klebsiella*, *Salmonella*),

  - toxine Shiga și Shiga-like (*Shigella dysenteriae* elaborează o exotoxină cu efect neurotoxic, enterotoxic și citotoxic)

  - hemolizine.

- **Fimbriile** sunt factori de pătrundere și aderență.

- **Supraviețuirea și multiplicarea intracelulară** - protejează bacteria față de numeroase antibiotice și față de răspunsul imun al gazdei. Astfel, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteroinvaziv și *Yersinia* sunt germeni cu habitat facultativ intracelular. Supraviețuirea lor în diverse celule și mai ales în fagocite favorizează diseminarea lor în organism.

- **Rezistența la puterea bactericidă a serului**. Deși majoritatea bacteriilor pot fi rapid eliminate din torrentul circulator, există și microorganisme virulente capabile să producă infecții sistemice, deoarece sunt rezistente la puterea bactericidă a serului (mediată de prezența capsulei, dar și de alți factori care împiedică legarea componentelor complementului de bacterie și implicit clearance-ul bacterian mediat de acesta).

- **Rezistența la antibiotice** - apare în special prin transfer de plasmide. S-a descris astfel transferul de plasmide între specii, genuri și familii diferite.

## Semnificație clinică

Enterobacteriile sunt germeni responsabili de producerea a numeroase **infecții intestinale și extraintestinale**. Foarte rar, pot apare infecții **generalizate** pe un fond de rezistență scăzută a organismului.

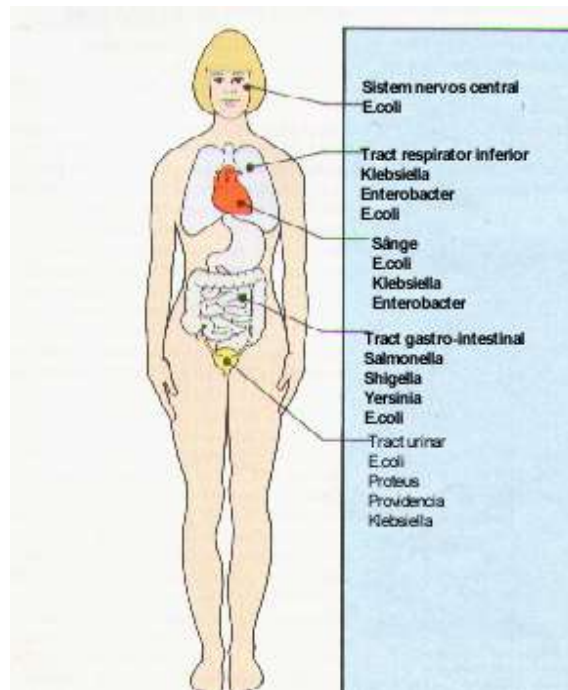
Enterobacteriile reprezintă 80% din totalitatea bacililor gram-negativi izolați și peste 50% din totalul germenilor izolați. De asemenea, sunt implicate în etiologia a 30-35% din septicemii, în peste 70% din infecțiile urinare și în majoritatea toxiinfecțiilor alimentare. Sunt o cauză frecventă a infecțiilor nosocomiale.

Germenii care produc infecțiile extraintestinale sunt *E. coli*, unele specii de *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* și *Serratia*. Patogenii enterici sunt *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Yersinia*, mai rar *Citrobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Serratia*, implicația acestora din urmă în infecțiile intestinale fiind discutabilă (Fig. 12).

Sursa de germeni este reprezentată de un rezervor animal (infecțiile cu *Salmonella*), un purtător uman (*Shigella*, *Salmonella* Typhi) sau flora oportunistă a organismului (*E. coli* etc.).

Semnificația clinică, în cazul evidențierii unor enterobacterii în probele biologice, ține cont de natura produsului și de habitatul normal al germeilor. Astfel, prezența germeilor în probe natural sterile, sau în alte zone decât habitatul lor normal, permite implicarea lor etiologică. În cazul produselor normal contaminate, se ia în considerare numărul bacteriilor observate, importanța reacției celulare inflamatorii și se determină caracterul de patogenitate al germeului.

Izolarea unor enterobacterii înalt patogene (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*) din produsele biologice are întotdeauna semnificație patologică (bolnav sau purtător sănătos).



**Fig. 12:** Infecții produse de enterobacterii (modificată după Muray P., 1994)

### Răspunsul imun, profilaxie și tratament

Răspunsul imun este în general slab, deoarece infecțiile sunt localizate la poarta de intrare. În febra tifoidă, care este o infecție generalizată, răspunsul imun este foarte puternic.

Profilaxia este nespecifică, dar există și situații în care se efectuează profilaxia specifică:

- vaccinarea antitifoidică, la anumite persoane care lucrează în sectorul alimentar sau al apelor
- vaccinare antidizenterică cu vaccin viu atenuat, mai ales în colectivități
- vaccinare antipestoasă - cu germeni inactivați în formalină, persoanelor care pleacă în zone endemice.

Tratamentul antiinfecțios se face conform antibiogramei, deoarece sensibilitatea enterobacteriilor la diferite antibiotice este variabilă și foarte multe tulpini, mai ales cele izolate din IAAM, au dobândit multirezistență, în special prin transfer de plasmide.



## 1.1 Genul *Salmonella*

Denumirea genului provine de la medicul veterinar american Daniel Salmon, care la sfârșitul secolului XIX a izolat din intestinul porcului prima tulpină aparținând acestui grup taxonomic.

### Taxonomie

Inițial, în mod eronat structura antigenică a salmonelilor a fost considerată definitivă de specie, formându-se un precedent cu consecințe taxonomice imprevizibile: crearea unui gen cu peste 2000 de „specii”.

Prin metode moderne de taxonomie moleculară sunt recunoscute în prezent în cadrul acestui gen 2 specii:

- *Salmonella enterica* cu 6 subspecii: *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* și *indica*;

- *Salmonella bongori*.

99,5% din tulpinile de *Salmonella* implicate în patologia umană aparțin speciei *S. enterica subsp. enterica*.

Pe baza antigenului somatic O (antigen cu specificitate de grup), au fost descrise numeroase grupe serologice notate cu literele mari ale alfabetului, de la om fiind izolate tulpini aparținând în special grupelor A - E. Antigenul H (antigen cu specificitate de tip), în fază 1 și 2, permite individualizarea în cadrul aceluiași grup a serotipurilor – peste 2000- căroră inițial li s-a acordat denumirea de specie. În prezent s-a acceptat păstrarea acestor denumiri, scrise însă fără caractere italice și cu majusculă – ex. *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Enteritidis. Toate serotipurile sunt actualmente cuprinse în schema Kauffmann-White.

Structura antigenică la *Salmonella* este exprimată printr-o formulă care include AgO, AgH în fază 1 și în fază 2. *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi C, *Salmonella* Dublin prezintă în plus AgVi. În tabel este prezentată formula antigenică a serotipurilor de *Salmonella enterica* mai frecvent izolate.

**Tabel 7:** Formula antigenică a serotipurilor de *Salmonella enterica* mai frecvent izolate

Serotip	Antigen O	Antigen H	
		Faza 1	Faza 2
<i>S. Paratyphi</i> A	Grup A 1,2,12	a	-
<i>S. Paratyphi</i> B	Grup B 1,4,(5), 12	b	1,2
<i>S. Typhimurium</i>	1,4,(5), 12	i	1,2
<i>S. Heidelberg</i>	1,4,(5), 12	r	1,2
<i>S. Agona</i>	1,4,12	f,g,s	-
<i>S. Derby</i>	1,4,(5), 12	f,g	-

<i>S. Paratyphi C</i>	Grup C 6,7 / Vi	c	1,5
<i>S. Concord</i>	6,7	l,v	1,2
<i>S. Thompson</i>	6,7	k	1,5
<i>S. Bovismorbificans</i>	6,8	r	1,5
<i>S. Newport</i>	6,8	e,h	1,2
<i>S. Typhi</i>	Grup D 9,12 / Vi	d	-
<i>S. Enteridis</i>	1,9,12	g,m	-
<i>S. Anatum</i>	Grup E 3,10	e,h	1,6
<i>S. London</i>	3,10	l,v	1,6

( ) marchează factori antigenici care pot fi absenți

## Habitat

Toate serotipurile de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sunt parazite pentru om și mamifere (germeni înalt patogeni), în timp ce celelalte subspecii și *Salmonella bongori* se întâlnesc preponderent la păsări și animale cu sânge rece.

Cele două surse majore, omul și animalele, sunt responsabile de poluarea solului și a apelor, în care pot supraviețui mult timp.

O serie de factori ca: intensificarea comerțului și a călătoriilor la mari distanțe, migrațiile populaționale, industrializarea alimentației și a creșterii animalelor de consum, au contribuit la răspândirea largă a serovarurilor și la creșterea morbidității prin salmoneloze.

Majoritatea celorlalte serotipuri însă nu au specificitate de gazdă. Există serotipuri de *Salmonella* cu specificitate de gazdă, prezente numai la om (*S. typhi*, *S. paratyphi*), la animale (*S. typhisuis* – la porci, *S. abortus ovis* – la oi) sau la păsări (*S. gallinarum*, *S. pullorum*).

Izolarea salmonelelor de la gazda umană are întotdeauna semnificație clinică – bolnav sau purtător sănătos.

În general există o distribuție geografică a salmonelelor, în zona noastră fiind izolate mai frecvent *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* și în unele perioade *Salmonella agona*.

## Morfologie, caractere culturale

Sunt bacili Gram-negativi, cu dispoziție necaracteristică, mobili (excepție serotipurile *S. gallinarum*, *S. pullorum*).

Pe medii uzuale, lichide sau solide, formează colonii de tip S sau R, comune și celorlalte enterobacteriacee. Pe geloză-sânge de obicei nu determină hemoliză. Pe mediile selective lactozate formează colonii lactozo-negative, unele cu centrul negru datorită producerii de H<sub>2</sub>S, iar pe mediul Wilson-Blair, un mediu înalt selectiv pentru salmonele, formează colonii negre cu halou negru și luciu metalic.

Prezintă caracterelor biochimice comune enterobacteriilor. Testele biochimice permit stabilirea genului, precum și diferențierea speciilor și subspeciilor: fermentează glucoza cu producere de gaz, nu fermentează lactoza, produc H<sub>2</sub>S (cu unele excepții), folosesc citratul ca unică sursă de carbon, etc.

Încadrarea serologică de grup și serotip se face pe baza structurii antigenice, prin reacții de aglutinare pe lamă, conform schemei Kauffmann-White.

## Factori de virulență

Principali factori de virulență ai salmonelelor sunt:

- endotoxina sau lipopolizaharidul (LPZ), comună tuturor membrilor familiei, face parte din structura peretelui celular și se eliberează în mediu numai după distrugerea celulei;
- invazinele, proteine care mediază aderența și penetrarea în celulele epiteliului intestinal;
- supraviețuirea și multiplicarea intracelulară - protejează bacteria față de numeroase antibiotice și de răspunsul imun al gazdei (sunt germeni cu habitat facultativ intracelular). Supraviețuirea lor în diverse celule și mai ales în fagocite favorizează diseminarea lor în organism;
- antigenul Vi, prezent la *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi C*, *Salmonella Dublin* asigură rezistența la fagocitoză;
- serotipurile non-tifice produc una sau mai multe enterotoxine, posibil implicate în patogenia manifestărilor diareice.

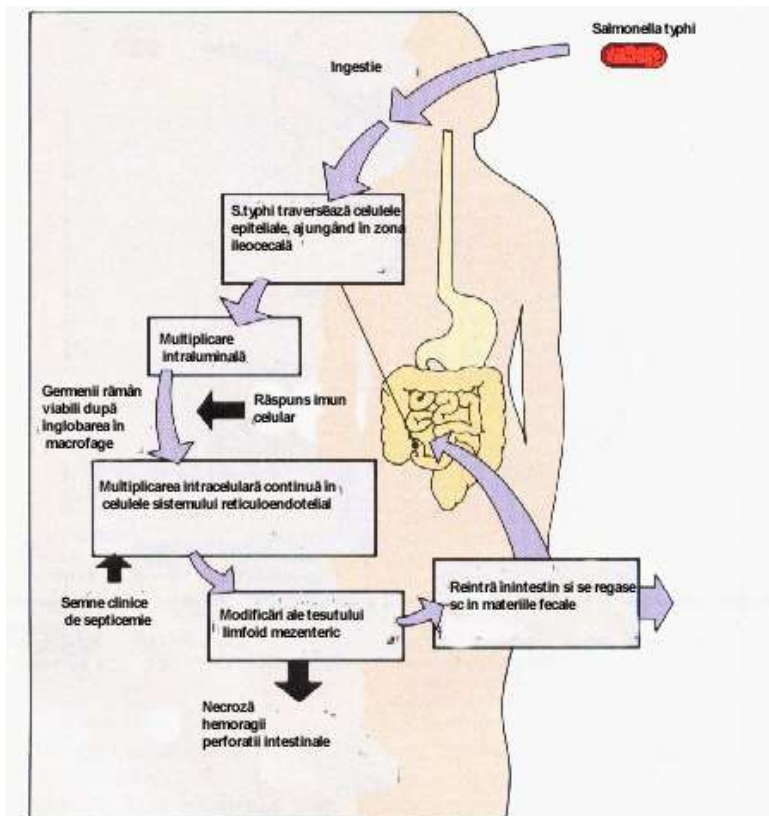
## Patogeneza și semnificație clinică

Salmonelele sunt germeni înalt patogeni. Poarta de intrare digestivă (epiteliul intestinului subțire) este comună pentru toate speciile. Toate speciile, aparent, pot supraviețui acidității gastrice și pot penetra epiteliul și subepiteliul intestinal, dar numai *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *B* și *C* sunt sistemic invazive.

Trei tipuri clinice de salmoneloze au fost descrise la om:

**Salmonelozele sistemice sau febrele enterice** (febra tifoidă și paratifoidă) sunt determinate de *S. Typhi* (febra tifoidă), mai rar de *S. Paratyphi A*, *B* și *C* (febrele paratifoide) și afectează exclusiv omul. Sunt entități clinice bine definite, distincte de celelalte salmoneloze, cu evoluție clinică caracteristică și sunt urmate de imunitate durabilă. Contaminarea este orală. După o perioadă de incubație de aproximativ 14 zile, debutează prin: letargie, stare generală alterată, febră și dureri generalizate (de-a lungul primei săptămâni). Constipația este o regulă de-a lungul acestei perioade. În a doua săptămână, microorganismul reintră în circulație (bacteriemia) producând febră înaltă, abdomen sensibil și posibil, macule roz pe tegumentul abdominal. Diareea începe la sfârșitul celei de-a doua săptămâni, sau începutul săptămânii a treia.

Boala este autolimitată, dar sunt posibile complicații severe (perforație intestinală, hemoragii severe datorită coagulării intravasculare diseminate, tromboflebite, colecistite, tulburări cardiovasculare, pneumonii, abcese) (Fig. 13).



**Fig. 13:** Patogeneza febrilor enterice (modificată după Muray P., 1994)

**Salmonelozele enterice** sunt toxiinfecții alimentare (gastroenterite acute) și reprezintă forma comună, larg răspândită endemo-epidemic în toate țările lumii; sunt cauzate cel mai frecvent de *S. Enteritidis* și *S. Typhimurium*. Simptomele apar la 10-24 ore după consumul de apă sau alimente contaminate cu salmonele non-tifice. Simptomele caracteristice sunt: diareea, durerile abdominale, voma, febra, care dispar în 2-4 zile.

Salmonelozele enterice, la sugari, vârstnici sau imunosupresați, se pot complica cu bacteriemii/septicemii cu localizări secundare în meninge, articulații, os, plăci de aterom, cu o rată de mortalitate de 10-20%.

**Septicemii salmonelozice**, cu sau fără existența unor focare extraenterale, sunt cauzate de *S. Typhimurium*, *S. Paratyphi A și B* și *S. choleraesuis*. Afectează două grupe de vârstă. La copiii tineri se manifestă prin febră și gastroenterită, iar la adulți, prin bacteriemii tranzitorii în timpul episoadelor de gastroenterită, sau semne de septicemie, fără gastroenterită (la cei imunocompromiși).

**Purtătorii cronici asimptomatici** sunt reprezentați de un procent de 1-5% dintre pacienții cu febră tifoidă sau paratifoidă (sub 1% pentru celelalte grupe de pacienți). Aceștia poartă germenii la nivelul vezicii biliare și îi excretă continuu sau intermitent prin materii fecale. Această stare de portaj poate fi întreruptă prin antibioterapie sau colecistectomie.

## Imunitate

Febrele enterice dau o imunitate de lungă durată. Datorită habitatului facultativ intracelular al salmonelelor, în febra tifoidă importanță majoră o are imunitatea de tip celular. Anticorpilor de tip IgA secretor previn infecția prin faptul că împiedică atașarea bacililor la epiteliul intestinal.

## Epidemiologie, profilaxie

**Febrele enterice** pot evolua endemo-epidemic. Sursa de infecție este reprezentată de bolnavi sau purtători, iar transmiterea are loc prin mecanism fecal-oral, prin consum de apă sau, mai rar, de alimente contaminate. Receptivitatea este generală, fiind condiționată de absența imunității specifice.

**Toxiinfecțiile alimentare** sunt produse cel mai adesea de patogeni animalii, care se transmit omului în special prin alimente contaminate (ouă, carne, lapte, maioneză, pateu, carne), provenite de la găini, curcani, rațe de casă. S-a constatat că ustensile de tipul cuțite, castroane, tocătoare de lemn, utilizate la prepararea alimentelor contaminate pot contribui la răspândirea germenilor și la alte alimente. Se consideră că doza contaminantă este de  $10^6$  bacterii, uneori chiar mai mică. Incidența acestor infecții este mai crescută în lunile de vară.

Infecțiile cu *Salmonella* se previn mai ales prin sanitație adecvată și prin imunizarea animalelor domestice crescute pentru consum uman. Controlul cărnii în abatoare și prepararea termică a alimentelor au rolul de a reduce riscul de infecție.

Utilizarea nediscriminatorie a antibioticelor pentru a promova creșterea animalelor trebuie evitată, pentru a preveni apariția de tulpini rezistente. Depistarea purtătorilor sănătoși este importantă, dar nu înlocuiește măsurile de igienă locală.

Profilaxia specifică, prin vaccinare antitifoică, este indicată persoanelor care lucrează în sectoarele de aprovizionare cu apă potabilă sau în alimentație, precum și celor care călătoresc în zone endemice, precum și populației din zone calamitate natural (cutremure, inundații).

## Tratament

În febrele enterice, în formele septicemice și în salmonelozele enterice la sugari și adulții țarați, se utilizează antibiotice cu penetrare intracelulară: ampicilină, cotrimoxazol, cloramfenicol, fluorochinolone, cefalosporine III.

Toxiinfecțiile alimentare sunt tratate simptomatic. Tratamentul cu antibiotice nu scurtează de regulă durata manifestărilor clinice și, în plus, prelungește starea de portaj.

## 1.2 Genul Shigella

Prima tulpină de *Shigella* a fost izolată la sfârșitul secolului XIX de bacteriologul japonez Kiyoschi Shiga, în onoarea căruia s-a dat numele genului.

## Taxonomie

Pe baza studiilor de hibridizare, genurile *Escherichia* și *Shigella* au fost grupate într-un singur gen, numit din considerente istorice *Escherichia – Shigella*. În manualul lui Bergey de Sistematică Bacteriană, aceste două genuri sunt însă reconsiderate ca genuri separate.

## Habitat

Sunt bacterii înalt patogene cu habitat strict uman (prezente la bolnavi sau purtători sănătoși), fiind localizate la nivelul colonului sigmoid. Sunt agenții etiologici ai dizenteriei bacteriene.

## Clasificare

Pe baza antigenului somatic O se clasifică în 4 grupe sau specii: A, B, C, D:

- grupul A – *S. dysenteriae* cu 13 serotipuri: tipul 1 (*S. shigae*), tipul 2 (*S. schmitzii*), tipurile 3-7 (grupul *Large-Sachs*), tipurile 8,9,10,11,12,13;

- grupul B – *S. flexneri* cu 6 serotipuri și 2 variante x, y;
- grupul C – *S. boydii* cu 18 serotipuri;
- grupul D – *S. sonnei* cu un singur serotip

## Morfologie, caractere culturale

Sunt bacili gram-negativi, imobili (nu au flageli), necapsulați, nesporulați.

Sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi. Nu fermentează lactoza (cu excepția *S. sonnei*, care fermentează lactoza tardiv), nu produc gaz prin fermentarea carbohidraților, nu produc H<sub>2</sub>S.

## Semnificație clinică și patogenitate

Sunt germeni înalt patogeni specifici omului, **agenți ai dizenteriei bacteriene**. Caracterele de patogenitate se manifestă prin multiplicare, invazivitate și toxinogeneză.

**Puterea invazivă** a tulpinilor la nivelul enterocitelor colonului sigmoid este responsabilă de tulburările digestive semnalate la bolnavi. Shigellele invadează epiteliul intestinal, rămân cantonate la acest nivel și produc un răspuns inflamator intens, cu formare de microabcese și ulcerații care determină aspectul mucopurulent și sangvinolent al materiilor fecale. Invazia sistemică este foarte rară, fiind întâlnită la imunodeprimați și sugari. Prima treaptă a invaziei este atașarea de celula gazdă, cu modificarea citoscheletului. Moartea celulei survine prin inhibiția sintezei proteice. Patogeneza ulcerațiilor colonului este similară celei pentru EIEC.

**Toxina Shiga** este o exotoxină termolabilă, cu proprietăți neuro-, entero- și citotoxice, cu rol în blocarea sintezei proteice. Prin efect citotoxic asupra endoteliului capilar determină complicații vasculare și producerea sindromului hemolitic-uremic în shigeloze. Este produsă de *S. dysenteriae* tip 1 (*S. shigae*) și doar în cantități infime de către celelalte specii. Din această cauză *S. shigae* este cea mai patogenă dintre toate tipurile.

Perioada de incubare este scurtă (1-3 zile), iar debutul brusc, cu febră, crampe abdominale severe, tenesme, scaune cu caracter inițial apos, apoi mucopurulente și sangvinolente patognomonice, însoțite de semne neurologice.

Forme clinice grave se înregistrează în special la vârste extreme și la imunodeprimați. *S. dysenteriae* serotip 1 (*S. shigae*) este responsabilă de formele cele mai severe de boală, complicate cu sindrom hemolitic-uremic.

## Răspunsul imun

Trecerea prin boală este urmată de câștigarea unei imunități de scurtă durată, de câțiva ani, față de reinfecția cu același serotip. Imunitatea are caracter local, responsabilă fiind IgA secretorie.

## Epidemiologie, profilaxie și tratament

Sursa de infecție o constituie omul (bolnav sau purtător sănătos). Contaminarea se face pe cale fecal-orală și este asociată întotdeauna unui nivel igienico-sanitar scăzut. Muștele sunt cei mai importanți vectori și din această cauză cele mai multe cazuri de îmbolnăviri se semnalează în sezonul estival. În literatură au fost descriși 4 factori importanți (4F: fingers, flies, food, feces). Transmisia hidrică este de asemenea importantă. Există o incidență crescută a bolii la persoanele instituționalizate, debilitate. Dezastrele naturale și războaiele au fost frecvent asociate cu izbucniri epidemice de dizenterie. Receptivitatea este generală.

În zona noastră geografică, îmbolnăvirile sunt determinate cel mai frecvent de *S. flexneri* și *S. sonnei*.

Profilaxia nespecifică cuprinde măsurile de combatere a infecțiilor cu transmitere digestivă.

Vaccinarea antidizenterică cu vaccin viu atenuat, administrat pe cale orală, se recomandă mai ales în colectivități.

Tratamentul urmărește reechilibrarea hidroelectrolitică și sterilizarea bolnavilor și a purtătorilor. Antibioticele scurtează durata bolii și statusul de purtător, limitând recăderile. În raport cu sensibilitatea la antibiotice a tulpinii izolate, apreciată prin antibiogramă, dizenteria bacteriană poate fi tratată cu: cotrimoxazol, amoxicilină, fluorochinolone, iar în formele severe cu ceftriaxonă.

## 1.3 Genul *Yersinia*

Genul *Yersinia* cuprinde 11 specii, dintre care doar 3 sunt de interes medical: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* și *Y. enterocolitica*. Celelalte specii se izolează din sol, ape, de la mamifere sălbatice, păsări și pești și pot produce ocazional infecții oportuniste la om.

Denumirea genului a fost dată în cinstea bacteriologului francez A. Yersin, care a izolat pentru prima dată, în 1894, agentul etiologic al ciumei (*Y. pestis*).

### Habitat

Toate speciile de *Yersinia* se află răspândite în mediul înconjurător, mai ales pe sol, unde supraviețuiesc perioade lungi de timp (peste 3 luni).

*Y. pestis*, agentul etiologic al ciumei (pestei), are ca rezervor principal rozătoarele (în special șobolanii, de la care bacilul se transmite la om în special prin puricele de șobolan), dar și veverițele, iepurii etc. Interuman, contaminarea se face frecvent prin inhalare de aerosoli contaminanți, de la pacienți aflați în faza prodromală sau acută a pestei pulmonare.

*Y. pseudotuberculosis* are ca rezervor natural rozătoarele și păsările sălbatice, de unde ajunge pe sol și în ape, unde supraviețuiește chiar și la temperaturi joase. La om ajunge pe cale alimentară.

*Y. enterocolitica* are ca rezervor natural mamiferele sălbatice și domestice, porcul fiind una din sursele importante pentru om. A fost izolată din produsele alimentare contaminate.

Alte specii sunt saprofite și se întâlnesc în soluri și ape biologice poluate.

### Morfologie, caractere culturale

Sunt bacili sau **cocobacili gram-negativi, pleomorfi, nesporulați**, cu tendință la **colorație bipolară**. La 37°C in vivo și pe medii îmbogățite, *Y. pestis* dezvoltă capsulă. Prezintă cili peritrichi (excepție *Y. pestis* care este imobilă) și sunt mobile la 25-30°C (la 37°C sunt imobile). În caz de suspiciune de infecție cu *Y. pestis*, tulpina se izolează numai în laboratoare specializate, cu regim restrictiv (nivel 3 de biosecuritate).

Prezintă caracterele biochimice comune enterobacteriilor. Nu fermentează lactoza. Testele biochimice permit încadrarea de gen și specie.

### Factori de virulență

Principalii factori de virulență sunt: habitatul facultativ intracelular, capsula cu rol antifagocitar, secreția de exotoxină și endotoxină, secreția de coagulază și fibrinolizină.



## Patogenie, semnificație clinică

*Yersinia pestis*, o specie înalt patogenă, produce **ciuma**, o boală infecto- contagioasă, care în trecut a decimat populația Europei în repetate rânduri. Astăzi este endemică doar în unele regiuni ale lumii.

Este un patogen al rozătoarelor (șobolani, cobai etc.) și se transmite la om prin intermediul puricelui de șobolan. De la locul înțepăturii, germenii ajung la ganglionii limfatici regionali (mai ales inghinali și axilari), formând bubonul pestos (inflamație, necroză, fistulizare). Incubația este în jur de 7 zile. Pacientul prezintă febră și durere locală, limfadenită și adenopatie regională satelită. În absența unui tratament adecvat, apar forme septicemice, cu leziuni parenchimatose hemoragice generalizate, în diferite țesuturi și organe (tegumente și mucoase, ficat, splină). Mortalitatea este peste 60%- 75%.

Transmiterea interumană este neobișnuită, dar poate avea loc pe cale aerogenă, în timpul epidemiilor, când bolnavii devin eliminatori de bacili. Se produce pesta pulmonară, care se manifestă ca o pneumonie cu evoluție fatală. Imunitatea după boală este de lungă durată.

Din punct de vedere clinic cea mai frecventă formă este ciuma bubonică (bubonul pestos); forme mai rare sunt: ciuma pulmonară și ciuma septicemică.

Focarele naturale de infecție s-au extins în prezent în Asia, Africa și America, cu izbucniri epidemice limitate și accidentale.

*Y. pseudotuberculosis* este un patogen animal care produce la om infecții de tip enteral cu limfadenită primară, cu prinderea ileonului prececal și al apendicelui (ce poate mima o apendicită) și mai rar septicemii. Se transmite prin alimente contaminate.

*Y. enterocolitica* produce o boală diareică, ileită terminală și adenită mezenterică. Este un patogen intestinal izolat frecvent în țările nordice ale Europei, în Canada și în SUA. Doar unele tulpini sunt patogene, fiind invazive, iar dintre acestea, unele secretă o enterotoxină termostabilă asemănătoare celei produse de *E. coli*. Prinderea ganglionilor limfatici regionali poate mima o apendicită acută. Este implicat mai rar în producerea septicemiilor, cu localizări secundare (de tipul artritelor sau peritonitelor, infecțiilor oculare, tegumentare, artritelor reactive, eritemului nodos, etc.).

## Tratament, profilaxie

Yersiniile sunt sensibile la  $\beta$ -lactamine, aminoglicozide, antibiotice cu spectru larg. Antibioticele de elecție sunt: streptomina, gentamicina, ciprofloxacina, cloramfenicolul, tetraciclina, cotrimoxazolul. În ceea ce privește infecțiile cu *Y. pseudotuberculosis*, tratamentul chimioterapic nu este necesar în forma enterală, însă este obligatoriu în cea septicemică.

Profilaxia nespecifică se referă la aplicarea măsurilor de deratizare și dezinfecție împotriva rezervorului de infecție și izolarea bolnavilor cu ciumă; contactii sunt tratați profilactic cu antibiotice (doxiciclină sau ciprofloxacina).

Vaccinarea antipestoasă cu vaccin inactivat cu formalină se face numai la persoanele expuse riscului: personalul de laborator, persoane care vin în contact cu șobolani, precum și la cei care călătoresc în zone endemice.

Nu există profilaxie specifică a yersiniozelor digestive.

## 1.4 Genul *Escherichia*

Genul *Escherichia* este genul tip al familiei Enterobacteriaceae. Denumirea genului a fost dată după numele cercetătorului Th. Escherich, care a izolat specia tip a genului: *E. coli*, considerată

a fi bacteria cel mai frecvent implicată în patologia infecțioasă modernă. Celelalte specii, *E. hermannii*, *E. fergusonii*, și *E. vulneris* au fost semnalate doar ocazional în diferite infecții.

## Habitat

Colibacilii sunt răspândiți în mediul înconjurător, odată cu conținutul intestinal al omului și al animalelor. Numărul acestor germeni pe unitatea de volum - în apă și alimente - reprezintă indicele coli, care este un criteriu de apreciere a gradului de poluare a apei, mediului și alimentelor cu materii fecale. În standardele sunt prevăzute valorile indicelui coli, care permit ca o sursă de apă să fie considerată potabilă sau un aliment bun pentru consum.

*E. coli* face parte din flora normală a intestinului la om și la animale. Formează aproximativ 80% din flora rezidentă a colonului, având rol important în sinteza unor vitamine din grupul B și K și contribuie la menținerea unui echilibru al biocenozei. Nou-născutul va fi însământat în timpul nașterii, prin contact cu flora perineală maternă. Această însământare este proporțională cu durata actului nașterii, mai precis cu durata de timp care decurge dintre ruptura membranelor și naștere, fiind un proces inevitabil în condiții naturale. *E. coli* se regăsește de asemenea în flora cavității sale bucale, de aici decurgând rapida colonizare a tubului digestiv. Contaminarea inițială este determinată nu numai de contactul cu mama, ci și cu personalul medical.

## Morfologie, caractere culturale

Sunt **bacili Gram-negativi, scurți, cu capetele rotunjite, nesporulați, necapsulați** (rareori unele tulpini pot avea o pseudocapsulă), în general **mobili** (cu cili peritrichi).

Sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi, nepretențioși nutritiv. Se dezvoltă atât pe mediile uzuale, cât și pe mediile selective lactozate, pe care formează **colonii lactozo-pozitive**. Coloniile sunt de tip S, iar tulpinile pseudocapsulate formează colonii cu aspect mucos.

Prezintă caracterele biochimice comune enterobacteriilor. De reținut, că din 100 de tulpini de *E. Coli* doar 95 fermentează lactoza.

Caracterele biochimice se cercetează pe setul de teste biochimice care permit identificarea genului.

## Factori de virulență

Secretă diverse substanțe biologice active, de tipul:

- enterotoxine, hemolizine, enzime, care asigură rezistența la antibiotice,
- lipopolizaharidul sau endotoxina, comun tuturor membrilor familiei, participă la distrugerile tisulare, fiind responsabil de creșterea sintezei de TNF macrofagic, aflat la originea șocului septic; joacă rol în lupta contra mecanismelor de apărare nespecifice,
- capsula (antigenul K1) este de natură polizaharidică, are rol antifagocitar, realizând un veritabil camuflaj imunologic al bacteriei, deoarece posedă determinanți antigenici care se regăsesc la suprafața celulelor eucariote.

## Structura antigenică

Structura antigenică la *E. coli* este complexă, fiind descrise numeroase antigene O, H, și K. Pe baza antigenelor O, bacilii sunt împărțiți în grupe serologice, iar pe baza antigenelor H, grupele sunt împărțite în tipuri serologice. Sunt identificate 165 de grupe antigenice O de *E. coli*, 103 antigene K și 54 antigene H.

## Patogenie, semnificație clinică

Sunt germeni condiționat patogeni, fiind bacteriile cele mai frecvent izolate în laboratorul de bacteriologie. În anumite condiții, mai ales când scade rezistența locală sau generală a organismului, sau dacă ajung în zone normal sterile, produc infecții cu localizare și gravitate diferită grupate în:

- a) infecții enterale
- b) infecții extraenterale.

Potențialul patogen al colibacililor este foarte variat. *E. coli* este patogen prin multiplicare și toxinogeneză (enterotoxină termostabilă, enterotoxină termolabilă). Pe lângă enterotoxină s-au mai pus în evidență: o exotoxină cu efect neurotoxic pentru animalele de laborator și o endotoxină cu rol de hemolizantă.

a) Infecțiile enterale sunt produse de 6 patotipuri diareigene de *E. coli*: enterotoxigen, enteroinvaziv, enteropatogen, enterohemoragic, enteroagregativ și difuz aderent.

***E. coli* enterotoxigen (ETEC)** - secretă enterotoxine termolabile sau termostabile codificate plasmidic. O tulpină ETEC produce una sau ambele toxine. Pe lângă toxinogeneză, intervine și capacitatea de a coloniza intestinul subțire prin pili de aderență. ETEC produce forme ușoare de enterită sau un sindrom diareic holeriform.

***E. coli* enteroinvaziv (EIEC)** - penetrează, ca și shigellele, enterocitele colonului în care se multiplică și pe care le distruge, determinând un sindrom diareic dizenteriform, cu scaune mucopurulente sau sangvinolente. Capacitatea enteroinvazivă este codificată plasmidic.

***E. coli* enteropatogen (EPEC)** - este principalul agent etiologic al sindromului diareic la copii mici, la care determină o imunizare precoce. De aceea, îmbolnăvirile prin EPEC la vârste mai mari de 2 ani sunt rar semnalate. Factorii de patogenitate sunt pili de aderență, codificați plasmidic și o toxină Shiga-like, produsă prin conversie lizogenă. Aceasta determină distrugerea enterocitelor de la nivelul intestinului subțire.

***E. coli* enterohemoragic (EHEC)** - produce două toxine Shiga-like, denumite verotoxine, deoarece produc efect citopatic pe linia celulară Vero. Inițial apare o diaree apoasă, care în câteva zile devine hemoragică, iar mucoasa rectului și a colonului sigmoidian devine friabilă și sângerează. Febra este mică sau absentă. Frecvent colita hemoragică se complică cu un sindrom hemolitic uremic (anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, insuficiență renală acută). Boala se declanșează predominant în sezonul cald, la copii sub 5 ani, prin consum de carne de vită insuficient preparată termic și de lapte nepasteurizat. Aproximativ jumătate din EHEC aparțin serotipului O157 : H7.

***E. coli* enteroagregativ (EAggEC)** manifestă particularitatea de a se lega „agregativ” de enterocite.

***E. coli* difuz aderent (DAEC)** are rol diareigen controversat, întrucât singurul factor de virulență cunoscut la acest patotip este aderența difuză de celulele HeLA și celulele epiteliale intestinale din culturi. Aderența difuză și invazia celulară ar sta la originea sindromului diareic produs de acest patotip.

Dozele infectante ale patotipurilor diareigene de *E. coli* sunt de ordinul  $10^8$  germeni ingerați. Se realizează numai prin consumul unor alimente în care *E. coli* s-a multiplicat (toxiinfecții alimentare) sau prin consum de apă cu contaminare fecală intensă (infecții hidrice). Rezervorul de infecție al tulpinilor de EIEC, ETEC, EPEC este uman, iar al celor EHEC este bovin.

b) Infecțiile extraenterale:

- **infecții ale tractului urinar (ITU)** - *E. coli* este de departe cel mai frecvent agent etiologic al ITU (peste 80%). Cel mai frecvent se izolează serogrupurile: O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 și O75. Antigenele ”O” cresc persistența bacteriilor în tractul urinar. Dintre antigenele

capsulare, în infecțiile urinare sunt prevalente următoarele: K1, K2, K5, K13, și K51. Se pare că serotipurile nefritogene produc mai mult antigen K, fapt ce imprimă infecției o severitate mai mare.

Condiția gazdei este factorul primordial ce contribuie la instalarea ITU. Diabetul, uropatiile obstructive, refluxul vezico-ureteral și sarcina cresc receptivitatea gazdei.

Sursa infecției este cel mai frecvent cea enterală (în infecțiile ascendente), fapt favorizat de anatomia tractului genital feminin (uretra scurtă), precum și de prezența raporturilor sexuale. Tulpinile care stau la originea infecțiilor urinare înalte posedă structuri fibrilare care permit atașarea bacteriei la nivelul celulelor tractului urinar (aceste tulpini se pot vizualiza prin imunofluorescență). Calea descendentă este mai rară și se datorează unor diseminări septice secundare. O altă posibilitate de contaminare frecvent întâlnită în mediul spitalicesc, este cea iatrogenă (prin intermediul unor sonde, catetere, etc.). De obicei germeni de spital achiziționați pe această cale, sunt deosebit de rezistenți la agenții antimicrobieni.

- **septicemii** - *E. coli* este bacilul gram-negativ cel mai frecvent izolat din septicemii. Diseminarea hematogenă se produce de obicei de la un focar infecțios urinar sau gastrointestinal.

- **meningite neonatale** - 75% din tulpinile de *E. coli* izolate posedă antigenul capsular K1.

- **infecții biliare**

- **infecții respiratorii**

- **infecții O.R.L.**

- **suprainfecții ale plăgilor și arsurilor**

- **infecții genitale**

- **infecții nosocomiale** (deseori infecțiile enumerate: urinare, ale plăgilor chirurgicale, etc. pot lua caracter nosocomial).

## Epidemiologie

Infecțiile extraenterale sunt de obicei endogene, cu tulpini aparținând florei intestinale normale. În infecțiile enterale, izolarea și cuantificarea prezenței lui *E. coli* în alimente și apă reprezintă principalul test de evidențiere a contaminării fecale. Profilaxia acestora se referă la respectarea măsurilor de igienă.

Transmiterea iatrogenă din IAAM se realizează prin contact direct cu mâini sau instrumente contaminate, iar profilaxia se referă la îmbunătățirea calității actului de îngrijire medicală din spitale.

Răspunsul imun este în general slab, nesemnificativ

## Tratament, profilaxie

Tratamentul se face în funcție de rezultatul antibiogramei și de localizarea agentului patogen.

În ceea ce privește rezistența la  $\beta$ -lactamine deosebim:

- un fenotip sensibil (sălbatic), caracterizat printr-o relativă sensibilitate la beta-lactamine,
- un fenotip producător de penicilinază, caracterizat prin rezistență la amino și carboxipeniciline,
- un fenotip producător de cefalosporinază, presupune doar sensibilitatea la cefalosporinele III-IV,

- fenotipul producător de  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins (BLSE) este întâlnit printre tulpinile de spital și presupune rezistența inclusiv la cefalosporinele III-IV, cu o relativă sensibilitate la fluoroquinolone.

Toate infecțiile diareice determinate de *E. coli* beneficiază de reechilibrare hidro-electrolitică și de regim alimentar. Tratamentul antibiotic nu este în general necesar, datorită riscului dezvoltării sindromului hemolitic uremic la cei cu scaune hemoragice determinate de EHEC, după administrarea de antibiotice. Profilaxia este nespecifică

## 1.5 Genul *Klebsiella*

Din cele 10 specii ale genului, 4 sunt importante în patologia umană: *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozenae* și *K. rhinoscleromatis*.

### Habitat

Sunt germeni condiționat patogeni, componenți ai florei intestinale la om și la animale, iar în număr redus se găsesc și la nivelul mucoasei tractului respirator. Se mai pot izola din apă, sol, plante.

### Morfologie, caractere culturale

Sunt bacili **Gram-negativi, scurți, cu capetele rotunjite, imobili, nesporulați, capsulați, dispuși în diplo în sensul lungimii** (mai rar izolați sau în lanțuri scurte cu 2-3 bacili înconjurați de o capsulă comună).

Sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi, nepretențioși nutritiv. Pe medii solide formează **colonii mari, mucoase, confluențe**. Pe mediile selective lactozate coloniile sunt inițial lactozozitive, iar după 24 de ore devin "lactozo-negative" datorită "**fenomenului de cameleonaj**" prin alcalinizarea mediului.

Prezintă caractere biochimice comune enterobacteriilor. Fermentează lactoza. Testele biochimice permit diagnosticul la nivel de gen și specie.

### Structura antigenică

Structura antigenică cuprinde antigene somatice O și antigene capsulare K. În funcție de antigenele K au fost descrise peste 80 de serotipuri. Tulpinile patogene aparțin de regulă tipurilor 1, 2 și 3.

### Semnificație clinică și patogenitate

Sunt germeni condiționat patogeni. Patogenitatea lor este dată de prezența capsulei (care asigură rezistența la fagocitoză), a endotoxinei și a unei enterotoxine termostabile evidențiate la unele tulpini izolate din scaunul copiilor cu enterită.

*K. pneumoniae* este specia cel mai frecvent izolată din cadrul genului, fiind deseori cauza unor IAAM la gazda imunocompromisă și la vârstele extreme. S-au descris infecții de tract respirator inferior, de plagă chirurgicală, de tract urinar sau chiar bacteriemii. Au fost raportate epidemii nosocomiale cu tulpini rezistente la numeroase antibiotice, mai ales în secțiile de nou-născuți. Mecanismul de rezistență a fost cel al transferului de plasmide de rezistență.

*K. oxytoca* diferă de specia anterioară doar prin producția de indol și este implicată în infecții similare.

Speciile *K. rhinoscleromatis* și *K. ozenae* sunt patogene numai pentru om, la care produc infecții respiratorii cronice.

*K. rhinosleromatis* este asociată cu rinoscleromul - o afecțiune specifică, caracterizată printr-o rinită cronică hipertrofică cu leziuni granulomatoase.

*K. ozenae* este asociată ozenei - o afecțiune inflamatorie cronică cu supurații mucoase și fetide, însoțită de atrofia mucoasei nazale, ce poate duce la pierderea simțului olfactiv. Ambele infecții sunt mai frecvente în zonele tropicale, cele două specii fiind excepțional de rar întâlnite în patologia ORL din țara noastră.

### Tratament, profilaxie.

În cazul tulpinilor de *Klebsiella* spp. fenotipul sălbatic este caracterizat printr-un nivel scăzut de rezistență la amino și carboxipeniciline (activitate restaurată prin inhibitorii de beta-lactamază), cloramfenicol, tetraciclină, streptomycină și biseptol. Celelalte fenotipuri sunt asemanătoare celor descrise la *E.coli*. Tulpinile de spital sunt în general multirezistente la antibiotice.

Răspunsul imun umoral este slab și profilaxia nespecifică.

## 1.6 Genul *Proteus*

Împreună cu *Providencia* și *Morganella*, genul *Proteus* alcătuiește o grupare (*Proteae*) caracterizată prin capacitatea de a degrada oxidativ aminoacizii. Prezența fenilalanindezaminazei este caracteristică și are un rol cert în identificarea preliminară. Taxonomic, genul *Proteus* cuprinde 8 specii, dintre care doar 3 prezintă importanță medicală: *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. penneri*.

### Habitat

Germenii din genul *Proteus* sunt foarte răspândiți în natură, mai ales acolo unde există materii organice în descompunere (gunoaie, sol, ape reziduale, carne alterată), deoarece participă la procesele de putrefacție. La om și animale bacilul *Proteus* face parte din flora normală a tubului digestiv.

### Morfologie, caractere culturale

Sunt **bacili Gram-negativi scurți, cu capetele rotunjite, cu polimorfism accentuat, foarte mobili** (au cili peritrichi), **nesporulați, necapsulați**.

Sunt germeni aerobi, facultativ anaerobi, nepretențioși (cresc ușor pe mediile de cultură) și degajă un miros de putrefacție.

Pe medii de cultură solide se recunoaște cu ușurință pe baza caracterelor culturale: producerea de H<sub>2</sub>S, fenomenul de invazie, de cățărare, fenomenul liniei de demarcație a lui Dienes (a se vedea îndreptarul de LP).

Prezintă caractere biochimice comune enterobacteriilor. Acestea definesc genul și diferențiază speciile de *Proteus* între ele.

### Structura antigenică

Determinante pentru *Proteus* sunt antigenele somatice O și antigenele flagelare H. Din punct de vedere antigenic, bacilul *Proteus* se împarte în serotipuri definite prin 35 de AgO și 31 AgH.

### Patogenie, semnificație clinică

Sunt germeni condiționat patogeni. Caracterele de patogenitate se manifestă prin multiplicare și secreția de endotoxină.

Speciile genului *Proteus* care se întâlnesc în patologia umană sunt *P. mirabilis*, *P. vulgaris* și *P. penneri*. Infecțiile urinare sunt cele mai frecvente afecțiuni determinate de acești germeni. Majoritatea sunt produse de specia *P. mirabilis* (pe locul 2 după *E.coli*) și mai rar de *P. vulgaris*. Deoarece produce o mare cantitate de urează ce descompune ureea în CO<sub>2</sub> și NH<sub>3</sub>, pH-ul urinar crește, iar posibilitatea formării calculilor urinari coraliformi este mare. Creșterea pH-ului urinar este, de asemenea, toxică pentru uroepiteliu (efect necrozant).

Germenii din genul *Proteus* se pot izola și din infecții O.R.L, infecții respiratorii, infecții ale plăgilor și arsurilor, septicemii și meningite la nou-născuți și sugari, mai rar din infecții digestive.

Este unul dintre cei mai importanți germeni de spital, producând IAAM greu de tratat, datorită multirezistenței la antibiotice, precum și a rezistenței naturale la colistin (utilizat ca antibiotic de rezervă în cazul tulpinilor multirezistente).

### Tratament, profilaxie

Deoarece numeroase tulpini prezintă multirezistență la antibiotice și mai ales cele izolate din IAAM, tratamentul țintit nu este posibil în absența antibiogrammei. Răspunsul imun umoral este slab, iar profilaxia nespecifică.

## 1.7 Genul *Morganella* și genul *Providencia*

Multă vreme clasificarea germenilor din genul *Proteus* a fost controversată, apoi genul a fost scindat, pe baza proprietăților biochimice în 3 genuri: genul *Proteus*, genul *Morganella*, cu o specie (*M.morganii*) și genul *Providencia*, cu 6 specii, dintre care 4 au fost izolate la om (*P. alcalifaciens*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*, *P. rustigiannii*). Germenii din ambele genuri sunt condiționat patogeni și pot fi izolați din materiile fecale de la om și animale, precum și din apa sau alimentele contaminate.

După ce mult timp au fost considerați nepatogeni, s-a constatat implicarea lor etiologică în infecții urinare, mai ales la pacienții cateterizați, precum și în alte IAAM. *P. alcalifaciens* a fost implicată în izbucniri epidemice (toxiinfecții alimentare) sau cazuri sporadice de diaree acută.

Tratamentul este dificil, deoarece tulpinile au dobândit un grad înalt de rezistență. Prezintă de asemenea rezistență naturală la colistin, precum și la aminopeniciline +/- inhibitori, cefalosporine de generația I, II, nitrofurantoin.

## 1.8 Alte genuri care includ specii oportuniste

Cuprind germeni care fac parte din flora normală intestinală a omului și animalelor și pot contamina solul, apa, plantele, odată cu eliminarea materiilor fecale.

Germenii din aceste genuri sunt rareori cauza unor infecții primare la persoanele cu o imunitate normală. Sunt frecvent implicați în etiologia unor IAAM la pacienți cu imunitatea deprimată.

**Genul *Enterobacter*** determină mai ales infecții ale tractului urinar la pacienții cateterizați.

Cuprinde 16 specii care se diferențiază pe baza testelor biochimice, însă numai 2 dintre ele (*E. aerogenes*, *E. cloacae*) se izolează mai frecvent din IAAM, alte 7 specii fiind izolate ocazional. *E. cloacae*, specia tip a genului, secretă o enterotoxină care determină potențialul său patogen.

**Genul *Citrobacter*** cuprinde 12 specii care se diferențiază prin caracterele biochimice. Numele genului este dat de capacitatea acestor bacterii de a utiliza citratul de amoniu drept unică sursă



de carbon. Speciile mai frecvent izolate sunt: *C. freundii* și *C. diversus*. Primul este asociat infecțiilor nosocomiale urinare, pneumoniilor, precum și abceselor intraabdominale, iar cel de-al doilea este deseori agentul etiologic al unor epidemii în maternități (de tipul meningitelor și abceselor cerebrale neonatale).

**Genul *Serratia*** a suferit multe modificări taxonomice. Inițial, în cadrul genului a fost recunoscută o singură specie - *S. marcescens*, pentru ca în prezent să cuprindă 12 specii care se deosebesc biochimic. Dintre acestea, 10 au fost izolate mai frecvent din infecții nosocomiale (urinare, respiratorii, osteomielite, bacteriemii), în secții de nou-născuți, arși, chirurgie cardiovasculară. Infecțiile sunt deseori de mare gravitate datorită înaltei lor rezistențe la antibiotice. Pe mediile de cultură, după o incubare de 48-72 ore, formează un pigment roșu caracteristic, nedifuzibil în mediu. ***Serratia marcescens* reprezintă enterobacteria cu cea mai crescută rezistență naturală** dintre enterobacterii (la aminopeniciline +/- inhibitori, cefalosporine de generația I, II, colistin, nitrofurantoin) fiind foarte dificil de tratat.

**Genul *Hafnia***, este constituit dintr-o singură specie, *H. alvei*, izolată ocazional din materii fecale, a cărei enteropatogenitate este încă discutată, fiind implicată în etiologia unor infecții nosocomiale.

**Genul *Edwardsiella***, cu specia de interes medical *E. tarda*, colonizează rareori intestinul omului și este considerată un posibil agent etiologic al sindromului diareic. Mai poate produce infecții de plagă chirurgicală și bacteriemii. A fost izolată la pacienți imunodeprimați.

**Datorită multirezistenței naturale sau dobândite la chimioterapicele antiinfecțioase, tratamentul antibiotic al tuturor acestor infecții este deseori dificil sau chiar imposibil de efectuat.**

## 2. Familia Vibrionaceae

### 2.1 Genul *Vibrio*

#### Descrierea genului

Genul *Vibrio* face parte din familia Vibrionaceae și cuprinde bacili gram negativi, de 0,5/1,5-3 μm, de formă încurbată, mobili, aerobi și facultativ anaerobi, nesporulați.

#### Habitat, semnificație clinică

Genul cuprinde 36 de specii, dintre care doar 12 specii prezintă patogenitate variabilă pentru om. Aceste microorganisme sunt de obicei izolate din mediul acvatic (ape dulci, sărate, marine). Pandemiile de holeră produse de *V. cholerae* au o importanță istorică deosebită, holera fiind astăzi o boală prezentă doar în anumite regiuni ale globului, sub formă endemică. Alte specii de *Vibrio* produc infecții extraintestinale, de la infecții ale pielii până la septicemii foarte grave.

**Tabel 8:** Principalele specii patogene ale genului *Vibrio* și importanța lor medicală

Specie	Afecțiuni
<i>V. cholerae</i> serogrup O1 și O139	Epidemii și pandemii de holera
<i>V. cholerae</i> serogrup non-O1/non-O139	Afecțiuni de tip holeriform, infecții ale plăgilor și bacteriemii
<i>V. parahaemolyticus</i>	Gastroenterite și infecții extraintestinale
<i>V. mimicus</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. damsela</i> , <i>V. hollisae</i> , <i>V. alginolyticus</i> , <i>V. metschnikovii</i> , <i>V. fluvialis</i>	Infecții ale țesuturilor moi, plăgi, gastroenterite, infecții otice, bacteriemii

#### 2.1.1 *Vibrio cholerae*

##### Habitat

A fost izolat din materiile fecale ale bolnavilor și purtătorilor sănătoși. S-a constatat că supraviețuiește timp îndelungat în apele poluate și pe obiectele contaminate.

##### Morfologie, caractere generale.

Vibrionul holeric este un bacil gram negativ foarte mobil, cu aspect caracteristic de virgulă, fapt datorat unui flagel polar. Crește pe medii de cultură selective, suplimentate cu săruri biliare.

Posedă lipopolizaharidul O care conferă specificitate serologică de grup. Se cunosc cel puțin 139 grupe O. Grupele O1 și O139 sunt asociate holerei epidemice, iar grupele non O1/non O139 sunt responsabile de afecțiuni holeriforme neepidemice. Serogrupul O1 se subîmparte în 3 subtipuri: Ogawa (A,B), Inaba (A,C) Hikoshima (A,B,C) și două biotipuri (clasic și El Tor).

*V. cholerae* O139 Bengal este similar biotipului El Tor al *V. cholerae* O1, însă, spre deosebire de acesta, nu posedă lipopolizaharidul O1, ci un lipopolizaharid capsular asemănător tulpinilor non-O1, în timp ce *V. cholerae* O1 nu posedă capsulă.

La nivelul flagelului polar se găsește antigenul H ce induce formarea de anticorpi, care însă nu au rol protector.

### Simptomatologia clinică

**Holera** este o toxiinfecție alimentară acută, caracteristică omului. După o perioadă de incubație de 1-4 zile, boala debutează brutal cu: grețuri, vărsături, scaune diareice (între 10-30/zi), cu aspect riziform, caracteristic, însoțite de crampe abdominale. Decesul poate surveni prin deshidratare masivă cu colaps circulator și anurie sau prin sindrom septic.

### Epidemiologie

Este o afecțiune răspândită frecvent în India (regiunea Bengal), Bangladesh, Indonezia, Iran, Irak, Africa, dar și pe coasta Americii de Sud. Transmiterea se realizează pe cale digestivă, prin alimente (fructe de mare, lapte, înghețată, carne) sau ape contaminate cu dejecte. Sursa de infecție este reprezentată cel mai frecvent de bolnavii care prezintă forme inaparente sau minore de boală.

### Diagnosticul de laborator

**Diagnosticul bacteriologic** se bazează pe izolarea și identificarea vibriunii holerice din materiile fecale. **Testele serologice** evidențiază prezența aglutininelor antiholerice în sânge.

### Tratament, profilaxie

Constă în rehidratarea masivă a bolnavului și antibioterapie. De elecție este tratamentul cu tetracilină (doxiclină) sau cotrimoxazole. Profilaxia bolii este nespecifică și constă în respectarea măsurilor de igienă individuală și colectivă. Aceste măsuri sunt însă deseori greu de respectat în țări cu un statut socio-economic scăzut.

Profilaxia specifică se face prin vaccinare în zonele endemice și este de durată scurtă.

# I.V BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI NON-FERMENTATIVI

## Caractere generale

Non-fermentativii reprezintă o vastă grupare (aproximativ 15% din totalul germenilor gram negativi), artificial constituită pentru necesitățile practice ale identificării preliminare în microbiologia clinică. Cu toate că, din punct de vedere clinic, pot exista unele diferențe între infecțiile cauzate de aceștia, au fost semnalati o serie de factori de risc comuni:

- imunosupresia (pacienți diabetici, neoplazici, transplantați)
- traumatismele (chirurgicale, arsurile, plăgile tăiate)
- implanturile de corpuri străine (catetere urinare, proteze articulare, valvulare, implantul cornean, lentilele de contact)
- administrarea de lichide (de dializă, irigații saline).

Principalele indicii care ne orientează în diagnosticul de laborator al infecțiilor cu germeni nonfermentativi sunt: aspectul lor microscopic (bacili lungi, subțiri, gram negativi, sau existența unor forme cocobacilare), oxidaza pozitivă (la unele specii poate fi variabilă, sau negativă) și rezistența la antibiotice (aminoglicozide, cefalosporine, peniciline).

## 1. Genul *Pseudomonas*

### Descrierea genului

Bacili din genul *Pseudomonas* reprezintă procentul cel mai mare de non-fermentativi izolați în laborator.

Iată câteva dintre caracteristicile comune ale genului: sunt bacili sau cocobacili gram negativi, aerobi, mobili, au oxidaza și catalaza pozitive, nepretențioși nutritiv (în mod obișnuit cresc pe agar Mac Conckey), iar unii produc pigmenți solubili în apă. Posedă importanți factori structurali și toxine care le măresc virulența.

Sunt germeni ubiquitari, adaptați la o mare varietate de compuși organici ca unică sursă de carbon și energie, fiind izolați din sol, vegetație, materii organice descompuse și apă. Sunt foarte frecvent răspândiți în mediul spitalicesc și preferă umezeala (au fost izolați din soluții dezinfectante, soluții de antibiotice cu administrare repetată, coliruri, soluții perfuzabile, sânge pentru transfuzii, instrumentar, suprafețe ale echipamentelor de monitorizare respiratorie, incubatoare, alimente, vase cu flori, instalații tehnico-sanitare, pavimentele din băi, etc.).

Indivizii sănătoși sunt purtători de bacili în proporție de 6%, cei spitalizați 38%, iar cei imunocompromiși nespitalizați în proporție de 78%.

Genul *Pseudomonas* cuprinde un număr apreciabil de specii subdivizate pe baza particularităților biochimice și antigenice.

Principalele specii de *Pseudomonas*, precum și specii ale unor genuri înrudite, care prezintă importanță medicală, sunt redată în tabelul următor:

**Tabelul 9:** Clasificarea actuală a pseudomonadelor de interes medical în grupele de omologie ale ARNribozomal (adaptare după Buiuc, 2008)

GRUPUL DE OMOLOGIE ARNR	FAMILIA, GENUL	SPECII
Grup I	Familia Pseudomonadaceae Genul <i>Pseudomonas</i>	-Specii fluorescente: <i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> -Specii non-fluorescente: <i>P. stutzeri</i> (CDC Vb-1) <i>P. mendocina</i> (CDC Vb-2) <i>P. alcaligenes</i> <i>P. pseudoalcaligenes</i>
Grup II	Familia Burkholderiaceae Genul <i>Burkholderia</i>  Genul <i>Ralstonia</i>	<i>B. mallei</i> <i>B. pseudomallei</i> <i>B. cepacia</i> (CDC EO1) <i>B. gladioli</i> <i>R. pickettii</i> (CDC Val-3)
Grup III	Familia Comamonadaceae Genul <i>Comamonas</i> Genul <i>Acidovorax</i> Genul <i>Delftia</i>	<i>C. testosteroni</i> <i>C. terrigena</i> (CDC EF-19)  <i>D. acidovorans</i>
Grup IV	Familia Caulobacteraceae Genul <i>Brevundimonas</i>	<i>B. diminuta</i> (CDC Ia) <i>B. vesicularis</i>
Grup V	Familia Xanthomonadaceae Genul <i>Stenotrophomonas</i>	<i>S. maltophilia</i> <i>P. pertucinogena</i> grup 2 <i>Pseudomonas</i> CDC grup 1
Nerepartizate nici unui grup de omologie ARNr	Familia Pseudomonadaceae Genul <i>Chryseomonas</i> Genul <i>Flavimonas</i> Familia Sphingomonadaceae Genul <i>Shingomonas</i> Familia Alteromonadaceae Genul <i>Shewanella</i>	<i>C. luteola</i> (CDC Ve-1) <i>F. oryzihabitans</i> (CDC Ve-2)  <i>S. paucimobilis</i> (CDC IIk-1)  <i>S. putrefaciens</i> (CDC Ib-1) <i>S. algae</i> (CDC Ib-2) <i>Pseudomonas</i> -similare grup 2 (CDC Ivd și EF-1)

## 1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Este cea mai importantă specie patogenă a genului. Este atât invazivă, cât și toxigenă. La om, poate face parte din flora intestinală (la 4-12% din indivizi) sau tegumentară normală.

Produce infecții la pacienții cu sistem imun deficitar. Este deseori prezent în mediul spitalicesc, unde determină infecții nosocomiale greu de tratat, datorită multi-rezistenței sale la antibiotice (reprezintă 5-15% din totalul germenilor nosocomiali izolați).

### Structură antigenică și toxigenă

**Pilii (fimbriile)** favorizează atașarea de celulele epiteliale ale gazdei.

**Exopolizaharidele** (alginatul) sunt responsabile de dezvoltarea coloniilor mucoide în culturi provenite de la pacienții cu fibroză chistică. **Lipopolizaharidul** determină efectele endotoxice. *P. aeruginosa* poate fi tipizat după imunotipurile lipopolizaharidului și după piocine (piocinotipie). Cele mai multe tulpini izolate de la pacienți, produc **enzime extracelulare**: elastaze, proteaze și două hemolizine: fosfolipaza C (termolabilă) și glicolipidul (termostabil).

Multe tulpini produc **exotoxina A**, care cauzează necroză tisulară și este letală pentru animale (dacă se injectează sub formă purificată). Toxina blochează sinteza proteică printr-un mecanism identic cu cel al toxinei difterice, deși structura celor două nu este identică. Anticorpi antitoxină A au fost evidențiați în serul pacienților vindecați după infecții severe cu *P. aeruginosa*.

**Exoenzima S** este o toxină extracelulară produsă de una din trei tulpini de *P.aeruginosa* și inhibă sinteza proteică. Atât exotoxina A cât și exoenzima S sunt ADP-riboziltransferaze, care se diferențiază prin termostabilitatea exoenzimei S.

Elastaza catalizează distrugerea fibrelor elastice din pereții vaselor sangvine, rezultând leziuni hemoragice (ectima gangrenoasă) asociate cu diseminarea infecției cu *P.aeruginosa*.

**Fosfolipaza C** duce la distrugeri tisulare, dar rolul său în apariția infecțiilor tractului respirator și urinar nu este pe deplin cunoscut.

### Patogeneză

*P. aeruginosa* devine patogen atunci când imunitatea organismului este compromisă (lezarea traumatică a tegumentelor și mucoaselor, utilizarea de catetere urinare sau intravenoase, neutropenie în urma chimioterapiei antineoplazice).

Bacteria, într-un prim stadiu, se atașează și colonizează tegumentele și mucoasele, invadează structurile locale, urmând apoi diseminarea sistemică. Acest proces este favorizat de pilii, enzimele și toxinele descrise. Lipopolizaharidul (endotoxina) produce: febră, șoc, oligurie, leucocitoză/leucopenie, coagulare intravasculară diseminată și sindrom de detresă respiratorie.

În cazul pacienților tratați timp îndelungat cu antibiotice, germeul se substituie florei normale și devine floră dominantă (prin distrugerea florei normale care este sensibilă la cele mai multe chimioterapice antiinfecțioase).

### Semnificație clinică

#### Bacteriemia și endocardita

Bacteriemia cauzată de *P.aeruginosa* nu se poate diferenția clinic de cea provocată de alți bacili gram negativi, cu toate că rata mortalității este mai ridicată. Este mai frecventă la pacienții cu neutropenie, diabet zaharat, arsuri extinse și afecțiuni hematologice maligne. Cele mai multe

cazuri de bacteriemie provocate de *P.aeruginosa* apar în urma unor infecții ale tractului respirator inferior, tractului urinar, pielii și țesuturilor moi (infecții ale plăgilor din arsuri).

La unii pacienți leziunea tegumentară se prezintă sub forma unei ectime gangrenoase, caracterizată inițial prin vezicule edematoase care progresează spre hemoragie, necroză și ulceratie. Examinarea microscopică a leziunii evidențiază numeroși bacili, distrucție vasculară (care explică natura hemoragică a leziunii) și absența neutrofilelor.

Endocardita cu *Pseudomonas aeruginosa* este frecvent observată în cazul abuzului de droguri administrate intravenos, valva tricuspida fiind frecvent afectată.

### **Infecții pulmonare**

La pacienții cu fibroză chistică, infecțiile pulmonare cu *P. aeruginosa* se manifestă sub forma unor pneumonii cronice, care progresează cu distrugerea masivă a plămânilor. La pacienții imunocompromiși, infecțiile pulmonare cu *P. aeruginosa* sunt de tipul bronhopneumoniei bilaterale tipice cu formare de microabcese și necroză tisulară. În infecțiile severe se poate ajunge la bacteriemie, cu mortalitate crescută.

### **Infecții otice**

Infecțiile canalului urechii externe difuzează spre mastoidă, mai ales la pacienții diabetici vârstnici. *P.aeruginosa* este de asemenea asociat cu otita medie cronică.

### **Infecții ale arsurilor**

*P.aeruginosa* colonizează tegumentul ars, cu distrugere vasculară locală, necroză tisulară și în final bacteriemie. Suprafața umedă a arsurilor și absența răspunsului neutrofilelor la invazia tisulară predispun la infecții cu *P.aeruginosa*.

### **Alte infecții**

*P.aeruginosa* este asociat cu diferite alte infecții, incluzând infecțiile gastrointestinale și ale tractului urinar (mai ales la pacienții cateterizați), infecții corneene (la cei cu lentile de contact), infecții ale sistemului nervos și ale aparatului locomotor (osteomielite, mai frecvent întâlnite la pacienții cu ulcere diabetice).

## **Diagnostic de laborator**

Este bacteriologic (a se vedea îndreptarul LP). Tulpinile de spital sunt în general multirezistente.

**Testarea sensibilității la antibiotice:** Ca regulă generală, testele de sensibilitate trebuie efectuate pentru toate tulpinile semnificative din punct de vedere clinic. *P. aeruginosa* dobândește foarte ușor rezistență la antibiotice, cele mai periculoase tulpini fiind cele de spital (“germenii de temut ai spitalelor”). Acestea sunt tulpini cu multi-rezistență la chimioterapicele antiinfecțioase (tabel 10). Fenomenul multi-rezistenței a fost semnalat în special în secțiile de terapie intensivă, unde pacienții sunt spitalizați o perioadă mai lungă de timp. În aceste situații, laboratoarele sunt solicitate să efectueze teste adiționale de sensibilitate, în special la colistin sau cefalosporine cu spectru larg.

**Tabelul 10:** Mecanisme de rezistență la antibiotice a tulpinilor de *Pseudomonas* sp.

<b>Antibiotic</b>	<b>Mecanism de rezistență</b>
Peniciline și cefalosporine	Hidroliza beta lactamazei, modificarea legăturilor proteice, scăderea permeabilității



Aminoglicozide	Hidroliza enzimatică prin acetilare, adenilare sau fosforilare; scăderea permeabilității, alterarea țintei ribozomale
Cloramfenicol	Hidroliza enzimatică prin acetiltransferază; scăderea permeabilității
Fluoroquinolone	Scăderea permeabilității

**Clasificarea specifică a izolatelor în scop epidemiologic:** Este realizată prin determinarea profilului biochimic, a fenotipurilor de rezistență la antibiotice, susceptibilitatea la bacteriofagi, tipizarea serologică, sau caracterizarea moleculară a ADN. Majoritatea laboratoarelor au capacitatea de a încadra tulpinile în fenotipuri de rezistență la antibiotice. Tipizarea fagică, serotipia și testele de biologie moleculară sunt efectuate în laboratoarele performante.

## Tratament

Succesul terapeutic în infecțiile generalizate grave presupune asocierea unui aminoglicozid (gentamicină, amikacină, tobramicină) cu o betalactamină (ticarcilină, mezlocilină sau piperacilină).

Alte antibiotice active antipseudomonas sunt **aztreonamul, imipenemul, meropenemul, fluoroquinolone, cefalosporine de generația a III-a (cefoperazona, ceftazidimul) și a IV-a (cefepime, cefpirome). Doripenemul** (carbapenem de nouă generație) poate fi activ pe tulpinile rezistente la imipenem.

Tot mai multe spitale din țări europene au început să raporteze o creștere alarmantă a prevalenței tulpinilor multi-rezistente (la  $\beta$ -lactamine, aminoglicozide, fluoroquinolone și chiar carbapenem-rezistente). Comunitatea medicală se vede astfel nevoită să se întoarcă la vechiul **colistin** (la care s-a renunțat în ultimele decenii datorită nefro și neurotoxicității sale), care a devenit „antibioticul secolului XXI”. O altă alternativă terapeutică ar fi asocierea antibioticelor la care tulpina e rezistentă (de pildă cefalosporine cu spectru larg cu amikacina).

În aceste condiții, necesitatea descoperirii de noi antibiotice pentru tulpinile multi-rezistente de *P.aeruginosa* (considerate a fi patogenii majori ai secolului XXI) este urgentă.

## Epidemiologie

*P. aeruginosa* este în primul rând un patogen nosocomial și metodele de control sunt similare ce cele descrise pentru alți germeni patogeni nosocomiali. Deoarece colonizează mai ales mediile umede, o atenție deosebită trebuie acordată băilor și altor sectoare umede. În scop epidemiologic tulpinile pot fi tipizate după piocine și după imunotipurile lipopolizaharidului. Se poate practica vaccinarea pacienților cu risc crescut (leucemie, arsuri, fibroză chistică și imunosupresie).

### 1.2 *Burkholderia cepacia*

A fost denumită anterior *Pseudomonas cepacia* sau *Pseudomonas multivorans*. Este un bacil gram negativ, strict aerob, cu reacția oxidazei pozitivă, dar de intensitate variabilă. Unele tulpini produc un pigment galben sau galben-violaceu. Majoritatea tulpinilor posedă lizindecarboxilază, gelatinază și hidrolizează frecvent esculina. *B. cepacia* este capabilă să utilizeze citratul ca unică sursă de atomi de carbon.

În mediul spitalicesc *B. cepacia* poate fi izolată din apa distilată, soluții antiseptice, aparate de hemodializă. În mediile apoase, germenul poate rezista mai multe luni.

Bacterie oportunistă, *B. cepacia* poate fi responsabilă de producerea **bacteriemiei sau septicemiei, mai ales la pacienții cu deficit imun.**

*B. cepacia* este responsabilă de **pneumonii la pacienții cu mucoviscidoză** sau cu granulomatoză cronică. A fost demonstrată posibilitatea contaminării interumane.

Tulpinile de *B. cepacia* sunt în general rezistente la betalactamine, aminoglicozide, tetraciline, polimixine. Antibioticele eficiente sunt piperacilina, ceftazidimul, cotrimoxazolul și meropenemul.

### 1.3 *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* este un bacil gram negativ, nonfermentativ, larg răspândit în mediu (al treilea în ordinea frecvenței din cadrul genului). Inițial a fost denumit ***Xanthomonas maltophilia* sau *Pseudomonas maltophilia*.**

Pe geloză-sânge dezvoltă colonii de culoare verde-levănțică sau gri. Este oxidazo-negativ și lizin decarboxilazo-pozitiv.

Nu face parte din flora normală a organismului uman, dar poate coloniza tegumente și mucoase ale pacienților spitalizați, în special ale celor supuși unor manevre invazive, sau unor tratamente antibiotice îndelungate. Este frecvent răspândit în mediul spitalicesc, putând contamina soluțiile dezinfectante, echipamentul de monitorizare respiratorie, echipamentul de efectuare a transfuziilor, tuburile de colectare a sângelui, transductori, etc.

Este un important oportunist, **patogen nosocomial**, responsabil de producerea unor infecții la gazda imunocompromisă (pneumonii, endocardite, infecții ale plăgilor, bacteriemii, meningite, infecții de tract urinar).

Terapia antimicrobiană este dificilă, deoarece acest microorganism are o rezistență naturală la amino, carboxi, ureido-peniciline, cefalosporine de generația I,II,III, carbapeneme etc. Cele mai eficiente antibiotice sunt: ticarcilin-clavulanatul, ceftazidimul și cefepimul.

# I.VI COCOBACILI GRAM NEGATIVI AEROBI NON-FERMENTATIVI

## 1. Genul *Acinetobacter*

### Taxonomie, morfologie

Genul cuprinde peste 32 de specii, *A. baumannii* fiind reprezentantul tip al genului (cunoscut anterior ca *A. calcoaceticus* var *anitratus*). Alte specii sunt: *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. jejunii*, *A. lwoffii*.

Genul *Acinetobacter* cuprinde bacili gram negativi, aerobi. Pot apare sub formă cociică, bacilară, sau cocobacilară. Uneori pot apare pe frotiuri ca fiind gram-pozitivi. Cresc bine pe majoritatea mediilor de cultură. Pretează la diagnostic diferențial cu neisseriile, datorită aspectului lor (dispunerea în diplo). *Acinetobacter* sp. sunt oxidazo-negative, în timp ce speciile genului *Neisseria* sunt oxidazo-pozitive.

### Habitat

Sunt larg răspândiți în natură (sol, apă, lapte, alimente), precum și în mediul spitalicesc (ventilatoare, umidificatoare, catetere, rezervoare de apă, instalații tehnico-sanitare). Abilitatea acestora de a participa la formarea de biofilme, asigură persistența lor pe suprafețele inerte, contribuind la contaminarea mediului de spital în timpul epidemiilor. Măinile personalului medical ating deseori aceste obiecte contaminate din imediata apropiere a bolnavului, devenind vectori ai transmiterii germeilor.

Se semnalează un procent de 25% purtători tegumentari de *Acinetobacter* sp. și 7% purtători faringieni. Colonizarea pacienților în mediul spitalicesc se produce cu ușurință, astfel încât izolarea acestor germeni din probe de urină, materii fecale, secreții vaginale și respiratorii ale acestor pacienți este considerată insignifiantă.

### Infecții

Produce 1-3% din totalul **infecțiilor nosocomiale**: de tract urinar, pneumonii, traheobronșite, endocardite, septicemii, meningite, infecții oculare (conjunctivite, endoftalmite, ulcere corneene), sau celulite (la pacienții cateterizați, arși, traumatizați). Bacteriemia a fost aproape întotdeauna asociată cateterelor intravenoase. La pacienții cu arsuri sau cu deficit imun pot determina septicemii.

*A. baumannii* a fost izolat din sânge, spută, lichid pleural, urină. *A. johnsonii* este un patogen nosocomial cu virulență redusă, izolat din sângele pacienților cateterizați.

Infecțiile comunitare cu *Acinetobacter* (pneumonii, meningite, celulite, bacteriemii) survin în special la persoanele imunodeprimite (alcoolici, diabetici, neoplazici). Relativ recent, au fost descrise infecții de plagă chirurgicală cu tulpini multi-rezistente de *Acinetobacter baumannii*, la soldații din Korea, Vietnam, Kuweit, Iraq, Afghanistan, în condiții de război, precum și în condiții de dezastre naturale. Bacteria a fost denumită "Iraqibacter".

Prevenția infecțiilor nosocomiale presupune respectarea strictă a utilizării echipamentului de protecție personală, pentru prevenirea expunerii și transmisiei.

## Diagnostic de laborator

Se dezvoltă bine pe medii uzuale, formând colonii rotunde, convexe, translucide sau opace de 1-4 mm diametru (a se vedea indreptarul LP).

## Sensibilitatea la chimioterapice

Germeii sunt natural **rezistenți la amino-peniciline, cefalosporine de generația I și II, ertapenem**, infecțiile fiind deseori dificil de tratat. Cele mai multe tulpini și-au păstrat **sensibilitatea in vitro la doxiciclină, quinolone, ureidopeniciline, imipenem, și ceftazidim**. Dar, cu toate că cele mai active antibiotice in vitro sunt considerate a fi carbapenemele, rata rezistenței la aceste antibiotice a crescut în ultima perioadă în special în secțiile de terapie intensivă. **Tulpinile multi-rezistente** prezintă rezistență la mai mult de două, din următoarele 5 clase de antibiotice: cefalosporine antipseudomonas (ceftazidime sau cefepime), carbapeneme antipseudomonas (imipenem sau meropenem), fluoroquinolone (ciprofloxacina sau levofloxacina) și aminoglicozide (gentamicină, tobramicină, sau amikacină).

Dar, îngrijorătoare sunt în special **tulpinile pan-rezistente**, față de care tot arsenalul terapeutic existent în prezent devine inefficient. Cu toate că nu există definiții standardizate pentru aceste tulpini, conform literaturii de specialitate, ele sunt definite ca fiind rezistente la toate clasele de antibiotice, inclusiv la polimixin și/sau colistin.

## 2. Genul Moraxella

Reunește cocobacili Gram negativi, aerobi, dispuși în perechi sau lanțuri scurte, imobili, necapsulați, având oxidaza și catalaza pozitive.

În familia Moraxellaceae sunt grupate genurile *Moraxella* și *Acinetobacter*. Moraxelele fac parte flora normală a omului și a altor mamifere, fiind izolate frecvent din sacul conjunctival, tractul respirator superior, sinusurile paranasale. Sunt germeni cu patogenitate redusă, considerați "patogeni ocazionali". Mai frecvent implicat în patologia infecțioasă umană este *M. catarrhalis*, fostul *Neisseria catarrhalis*.

## Habitat și patogenitate

*M. catarrhalis*, alături de *H. influenzae* și *Str. pneumoniae*, poate produce acutizări ale unor afecțiuni pulmonare cronice sau bronhopneumonii secundare infecțiilor virale și tusei convulsive. Poate fi implicat, de asemenea, în etiologia unor otite și sinuzite maxilare, prin diseminare directă de la nivelul mucoaselor respiratorii, iar ocazional poate fi izolată din sângele persoanelor imunocompromise.

*M. catarrhalis* este frecvent izolată din spută, însă rolul său patogen este suspectat doar atunci când pe frotiul efectuat din spută se observă un număr mare de polimorfonucleare, alături de diplococi gram-negativi, iar cultura evidențiază o creștere predominantă a *M. catarrhalis*.

## Sensibilitatea la chimioterapice și tratament

Deoarece *M. catarrhalis* produce  $\beta$ -lactamază, în terapie este indicată administrarea azitromicinei, amoxicilinei/clavulanat, cefalosporinelor III, cotrimoxazolului, tetraciclinei și eritromicinei. Prin producerea de  $\beta$ -lactamază, *M. catarrhalis* poate proteja și alți germeni patogeni respiratori de acțiunea penicilinei și ampicilinei.

# I.VII BACILI GRAM NEGATIVI AEROBI SAU FACULTATIV ANAEROBI PRETENȚIOȘI NUTRITIV

## 1. Genul *Haemophilus* și alte bacterii înrudite

### 1.1 Genul *Haemophilus*

#### Descrierea genului

Denumirea genului *Haemophilus* provine din limba greacă și sugerează „iubitor de sânge” (se referă la necesitățile nutritive în factori X și V prezenți în sânge). Specia *H.influenzae* își datorează denumirea unei epidemii de influență apărută între anii 1889 - 1890, când i s-a atribuit rolul de agent etiologic. Astăzi se știe că epidemia a fost cauzată de un virus, *H.influenzae* având rol în suprainfecție.

Genul cuprinde bacili și/sau cocobacili gram negativi, aerobi, facultativ anaerobi, uneori încapsulați, oxidazo-pozitivi, aparținând familiei Pasteurellaceae, caracterizați printr-un polimorfism accentuat. Sunt prezenți pe mucoasele căilor respiratorii ale omului și ale unor specii animale. S-a constatat un portaj de până la 75% la nivelul căilor respiratorii superioare la copii.

Genul cuprinde 10 specii asociate patologiei umane dintre care *H. influenzae* și *H. parainfluenzae* sunt cel mai frecvent izolate.

#### 1.1.1 *Haemophilus influenzae*

Este cea mai importantă specie a genului, fiind agentul etiologic al unor infecții respiratorii și meningeale la copii.

#### Morfologie, caractere culturale

La examenul direct din produsele patologice se evidențiază cocobacili de 1,5 μm, dispuși în perechi sau în lanțuri scurte. După incubare 6-8 h în medii de îmbogățire lichide, predomină formele mici cocobacilare. Mai târziu pot fi observați bacili mai lungi, forme cu un polimorfism accentuat și bacterii lizate. Bacteriile din culturile tinere (6-8h) sunt încapsulate. *H. influenzae* are tendința de a-și pierde capsula și, odată cu ea, și specificitatea de tip.

După incubare de 24 h pe geloză-sânge cu infuzie cord-creier, dezvoltă colonii mici, convexe, rotunde. Coloniile de pe geloză-chocolate apar după 36-48 h de incubare. Necesită pentru creștere factorii X (hemină) și V (NAD), prezenți în sânge. În jurul coloniilor de *S.aureus*, *S.pneumoniae*, sau *Neisseria* sp., coloniile de *H. influenzae* sunt mai mari. Acest fenomen poartă denumirea de „satelitism” și este datorat faptului că aceste specii sunt producătoare de factor V (NAD), ca produs metabolic propriu. Tulpinile de *H. influenzae* își iau factorul X din sânge, iar factorul V de la unul din microorganismele enumerate mai sus și cresc satelite în jurul acestora.

## Factori de virulență

**Capsula**, atunci când este prezentă, reprezintă cel mai important factor de virulență al bacteriei. Pe baza polizaharidului capsular s-a reușit încadrarea *H. influenzae* în 6 **serotipuri notate de la a la f** (identificate prin reacția de umflare a capsulei sau reacția de imunofluorescență). Infecțiile cele mai invazive sunt produse de tipul b, al cărui antigen capsular este un polimer unic, compus din poliriboză, ribitol și fosfat (PRP). Capsula îndeplinește funcții antifagocitare, dar are și o activitate anticomplement, jucând un rol deosebit de important în patogeneza infecțiilor invazive.

Cele mai multe tulpini care fac parte din flora normală a tractului respirator superior sunt necapsulate.

**IgA proteazele** sunt enzime secretate doar de această specie, care au rolul de a cliva IgA secretor de la nivelul mucoaselor, contribuind la potențialul virulent al bacteriei.

**Aderența** este un factor de virulență al cărui rol este încă puțin precizat, atâta timp cât majoritatea tulpinilor necapsulate sunt aderente la nivelul celulelor epiteliale umane, iar tulpinile aparținând serotipului b, mai puțin. Acest fenomen explică de ce tulpinile necapsulate au tendința de a produce infecții localizate, în timp ce tulpinile de tip b, infecții invazive.

**Componentele membranei externe și lipopolizaharidul (endotoxina)**, au un rol mai puțin precizat, dar se pare că anticorpii îndreptați împotriva acestor antigene, pot juca un rol important în imunitate.

## Patogeneză și imunitate

Un procent de 2-4% din populație, este purtătoare de *H. influenzae* de tip b. Rata portajului pentru tulpinile necapsulate (netipabile) este de 50-80%. Tipul b cauzează meningite, pneumonii, epiglotite, celulite, artrite sau alte forme de infecții invazive. Tulpinile necapsulate (și mai rar cele de tip b) cauzează bronșite cronice, otite medii, sinuzite, conjunctivite, produse pe fondul deficiențelor în apărarea antiinfecțioasă a gazdei. Celelalte serotipurile produc rareori infecții. Au fost raportate pneumonii și bacteriemii produse de **tipurile a, d și f**, la populația imunocompromisă și septicemii la nou născuți, produse de **tipul c**.

În serul sugarilor sub 3 luni s-au depistat anticorpi anti *H. influenzae* transmiși de la mamă, motiv pentru care în această perioadă infecțiile sunt rare. După această vârstă, copiii dezvoltă frecvent infecții, fie asimptomatice, fie clinic manifeste, sub formă de infecții respiratorii sau meningeale

După vârsta de 3-5 ani, majoritatea indivizilor au anticorpi anti-PRP. Imunizarea copiilor cu vaccin conjugat *H. influenzae* tip b induce sinteza acelorași anticorpi.

## Semnificație clinică

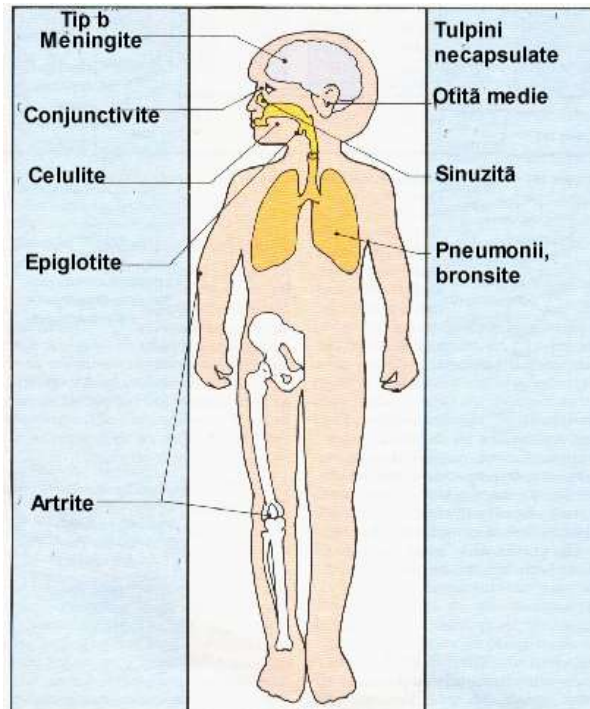
Transmiterea se face pe cale respiratorie. *H. influenzae* și *S. pneumoniae* sunt cei mai frecvenți agenți etiologici ai otitei medii și sinuzitei. De la nivelul tractului respirator, prin torentul sanguin, bacilii ajung la meninge. *H. influenzae* este agentul etiologic a 2/3 din **meningitele** copiilor cu vârste cuprinse între 3 luni și 6 ani. Nu se diferențiază din punct de vedere clinic de alte forme de meningită, dar există riscul unor sechele postinfecțioase neurologice severe, de tipul: hidrocefalie, retardare psihică. Dacă nu se intervine în timp util, mortalitatea este crescută.

Ocazional poate determina **laringită obstructivă** care necesită traheostomie sau intubare promptă. **Pneumonita și epiglotita** pot urma infecțiilor de tract superior. Epiglotita, cu incidență maximă la copiii cu vârste cuprinse între 2-4 ani, debutează nespecific cu febră,

faringită, tulburări respiratorii, care pot evolua spre o obstrucție completă a căilor respiratorii și deces.

Diseminarea sanguină survenită la copilul bacteriemic mai mic de 2 ani, duce la apariție **artritelor și celulitelor**.

La adulți se semnalează **bronșite sau pneumonii** (Fig. 14).



**Fig. 14:** Infecții produse de *H. influenzae* (modificat după Murray P., 1994)

## Epidemiologie, Profilaxie

Transmiterea se realizează pe cale respiratorie. Infecția cu *H. influenzae* de tip b poate fi prevenită prin administrare de vaccin conjugat haemophilus b.

Profilaxia contactilor se face cu rifampicină și este recomandată doar persoanelor susceptibile (în special copii).

Mortalitatea în meningita cu *H. influenzae* netratată este de până la 90%.

## Diagnostic de laborator

Este bacteriologic ( a se vedea indreptarul LP).

*H. influenzae* se diferențiază de alți bacili gram negativi prin necesarul de factori X și V pentru creștere. Dacă pe suprafața mediului sunt plasate două benzi, una impregnată cu factor X și cealaltă factor V, *H. influenzae* va crește între cele două benzi, (Fig. 15).



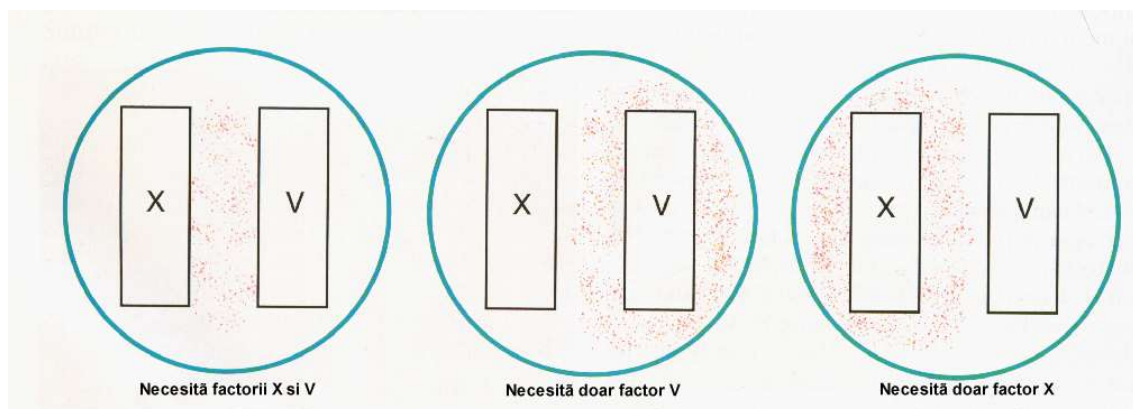


Fig. 15: Dependența de factorii X și V (modificat după Mahon C.R., 2000)

## Tratament

CLSI recomandă efectuarea curentă a testelor de sensibilitate pentru tulpinile izolate din sânge și LCR, efectuată pe mediul *Haemophilus* test (HTM). Tulpinile de tip b sunt natural sensibile la ampicilină, dar un procent de până la la 40-60% din tulpini produc o  $\beta$  lactamază transmisă plasmidic. Cele mai multe tulpini sunt sensibile la cloramfenicol, fluoroquinolone și la cefalosporinele noi apărute.

Cea mai importantă complicația tardivă constă în acumularea localizată de lichid subdural, care necesită drenaj chirurgical.

În meningite, tratamentul se face cu cefalosporine de generația a III-a rezistente la acțiunea beta-lactamazelor (ceftriaxonă, cefotaxime, cefuroxime) și având o bună penetrabilitate LCR, sau cu fluoroquinolone. În infecții mai ușoare se poate administra ampicilină, cotrimoxazol sau cefaclor.

### 1.1.2 Alte specii de *Haemophilus*

**H. aegyptius** poate fi cauza unor conjunctivite purulente (ochiul roz) și a febrei purpurice braziliane, manifestată prin febră, purpură și șoc. **H. aphrophilus** face parte din flora normală a tractului respirator superior. Poate produce endocardită și pneumonii. **H. ducreyi** este agentul etiologic al unei infecții cu transmitere sexuală, șancrul moale sau șancroidul, mai frecvent diagnosticată la bărbați. Se caracterizează prin apariția unei papule roșii cu o bază eritematoasă, care progresează spre ulcerăție, situată la nivelul zonei genitale (penis la bărbați, labii sau vagin la femei) sau perianale. Ganglionii limfatici sunt măriți și dureroși. Pretează la diagnostic diferențial cu șancrul sifilitic și leziunile herpetice. Tratamentul se face cu eritromicină, sau alti agenți alternativi (azitromicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, amoxicilina-clavulanat, trimetoprim-sulfametoxazol).

**H. haemolyticus** și **H. parainfluenzae** fac parte din flora normală a nazofaringelui și au fost izolați rareori din infecții ale tractului respirator superior la copii sau ocazional în endocardite și uretrite.

## 1.2 Genul *Gardnerella*

### Descrierea genului

În 1955 Gardner publică primele date referitoare la agentul etiologic al vaginozei bacteriene, pe care îl denumește *Haemophilus vaginalis*. În 1980, acesta primește o nouă încadrare

taxonomică, devenind *Gardnerella vaginalis*. Genul *Gardnerella* este în prezent afiliat familiei Bifidobacteriaceae. Astăzi se știe că vaginoza bacteriană apare în condiții de modificare a florei vaginale normale și este cauzată de un număr mai mare de germeni microbieni.

Genul *Gardnerella* cuprinde bacili gram negativi, imobili, aerobi, facultativ anaerobi, nesporulați, necapsulați, foarte pleomorfi, dispuși în “bancuri de pește”.

## Patogeneză, sindroame clinice

Germenii colonizează în număr redus mucoasa vaginală (la 20-40% din femei). Se transmit pe cale sexuală și dau forme de vaginită (numită **vaginoza bacteriană**), caracterizată prin arsuri, dureri vaginale, precum și printr-o secreție vaginală abundentă, urât mirositoare (miros de pește alterat). În aceste infecții *G. vaginalis* este deseori asociată unor germeni aerobi și anaerobi aparținând genurilor: *Mycoplasma*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Peptococcus*. Creșterea tuturor acestor germeni este favorizată de pH-ul vaginal alcalin, rezultat în urma scăderii cantității de acid lactic, produs de numărul scăzut de lactobacili (flora normală a vaginului). Aceste bacterii degradează proteinele vaginale, formând amine, cadaverine și putresceine urât mirositoare. Mirosul este amplificat și prin activarea componentelor alcaline (KOH). Reacțiile chimice produse sunt responsabile de exfolierea celulelor epiteliale, iar pH-ul alcalin, de aderarea corpiilor microbieni la suprafața celulelor epiteliale.

Diagnosticul vaginozei bacteriene se bazează pe asocierea următoarelor criterii:

- secreția vaginală abundentă, urât mirositoare
- pH-ul vaginal >4,5
- prezența așa numitelor “clue cells” pe frotiul direct din secreția vaginală

*G. vaginalis* mai poate cauza endometrite postpartum, precum și septicemii la nou-născuți. A fost de asemenea izolat din abcese vaginale, hepatice, bartolinite, precum și din exudatele faringiene. Este o cauză rară a infecțiilor urinare. La bărbați poate cauza prostatite, dar de regulă infecțiile evoluează asimptomatic.

Virulența germeilor pare a fi corelată cu:

- capacitatea lor de a adera la suprafața celulelor epiteliale, prin intermediul unor adevine situate la nivelul pililor;
- concentrația microbială ridicată;
- sinergismul cu germenii anaerobi.

## Diagnostic de laborator

**Examen microscopic:** Frotiul direct este cât se poate de sugestiv. Evidențiază prezența așa numitelor „clue cells”: celule epiteliale descumate, acoperite de cocobacili și bacili gram negativi de mici dimensiuni, dispuși în “bancuri de pește”, astfel încât marginile celulei se disting cu dificultate. Leucocitele PMN sunt în număr foarte redus sau absente.

**Izolarea:** Nu se efectuează de rutină.

## Tratament

Testarea sensibilității la chimioterapice este realizată doar în scop de cercetare. Studii efectuate până în prezent sugerează un tratament optim cu metronidazol administrat pe cale orală sau preparate topice cu conținut de clindamicină (2%) sau metronidazol (0,75%).

## 2. Genul *Bordetella*

### Descrierea genului

Apartine familiei Alcaligenaceae. Genul cuprinde 7 specii, cel mai frecvent implicate în patologia umană fiind: *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*. Datorită similitudinii ADN-lui lor, aceste 3 specii, pot fi considerate subspecii ale unei singure specii.

*B. pertussis* și *B. parapertussis* sunt patogeni ai tractului respirator la gazda umană, agenți etiologici ai tusei convulsive. Cea de-a doua specie este asociată de obicei unor forme clinice mai puțin severe de boală.

*B. bronchiseptica* și *B. avium* sunt patogeni ai tractului respirator la mamifere și păsări domestice sau sălbatice. *B. bronchiseptica* este un oportunist patogen, ce poate cauza pneumonii și infecții de plagă la gazda umană.

### Fiziologie și structură

Sunt cocobacili foarte mici (0,2-0,5 μm diametru și 1 μm lungime), gram-negativi. Se colorează foarte slab prin metoda Gram și pot fi vizualizați mult mai ușor prin colorația cu albastru de toluidină. Sunt nesporulați. *B. pertussis* este imobil.

Sunt strict aerobi, temperatura optimă de dezvoltare fiind de 35-37°C. Nu produc indol, H<sub>2</sub>S, nu fermentează carbohidrații; *B. bronchiseptica* produce rapid urează (4 ore), iar *B. pertussis* și *B. parapertussis* mai lent (24 de ore). *B. bronchiseptica* transformă nitrații în nitriți. Metabolismul bordetelelor se bazează pe utilizarea oxidativă a aminoacizilor.

*B. pertussis* crește cel mai bine pe mediul de cultură Bordet-Gengou cu conținut de amidon, sânge și glicerol, în atmosferă de CO<sub>2</sub> (care asigură o creștere microbiană abundentă).

Speciile genului *Bordetella* posedă un antigen O-specific de gen și antigene K-termolabile, specifice de tulpină.

Repicările succesive ale unei tulpini de *B. pertussis* izolată din produse patologice, au ca rezultat transformarea acesteia de la faza I la faza IV de virulență.

**Faza I.** În această fază, *B. pertussis* este virulentă și ușor de identificat pe baza caracterelor culturale. Antigenele bacteriene ale acestei faze nu au fost încă bine definite. Bacteria posedă pili și un antigen O-specific, precum și alte antigene de tipul toxinei pertussis, care este distrusă prin expunere la 80°C, timp de 30 de minute. Bacteriile secretă, de asemenea, două hemaglutinine.

**Faza II și faza III.** Bacteriile în aceste faze sunt mai puțin virulente. Morfologia coloniilor este specifică, intermediară.

**Faza IV.** În această fază bacteriile nu prezintă pili și antigen O-specific. Ele sunt avirulente.

### Patogeneză și imunitate

Factorii de virulență ai *B. pertussis* în faza I de virulență includ factorul de sensibilizare la histamină, factorul de inițiere al limfocitozei, toxina termolabilă și factorul de activare pancreatic. Aceste toxine joacă un rol important în simptomatologia tusei convulsive. Diferența majoră dintre bacteriile virulente de fază I și bacteriile avirulente de fază IV constă în prezența în faza I a unei toxine termolabile- toxina pertussis, prezența pililor și activitatea adenilatciclazei.

**1. Pili (fimbriile)** care acoperă suprafața bacteriană sunt aglutinogene în faza I de virulență. Ele permit aderența *B. pertussis* la epiteliul ciliat al tractului respirator. Pili sunt asociați cu activitatea hemaglutinantă. Au diferite tipuri antigenice, unele fiind incluse în componența vaccinurilor.

**2. Toxina pertussis** este o exotoxină de natură proteică, ce produce o gamă largă de manifestări in vivo. Modifică proteinele gazdei, prin ADP-ribozil transferază, care interferează cu semnalul de transducție. Injectată la animalul de laborator, produce o varietate de simptome, inclusiv creșterea susceptibilității la histamine și serotonină și astfel, poate conduce la șocul anafilactic. Factorul de inițiere al limfocitozei alterează migrarea limfocitelor. Factorul de activare pancreatic stimulează producerea de insulină și inhibă hiperglicemia indusă prin epinefrină.

**3. Toxina adenilatciclazei** inhibă celulele epiteliale ale gazdei și efectorii imuni celulari, inducând o creștere intracelulară a concentrației de AMP ciclic în celulele neinfectate.

**4. Citotoxina traheală** lezează epiteliul traheal, produce staza cililor, inhibă sinteza ADN și conduce astfel la moartea celulelor.

**5. Endotoxina** se pare că nu joacă un rol patogenic major.

Trecerea prin boală sau vaccinarea conferă imunitate. Reinjecțiile apărute câțiva ani mai târziu, la adulți, pot fi severe.

## Sindroame clinice

Forma clinică clasică de **tuse convulsivă**, produsă de *B. pertussis*, survine după o perioadă de incubație de 7-10 zile de la expunerea la secrețiile respiratorii ale unei persoane infectate. Simptomatologia bolii parcurge trei stadii:

**1. Stadiul cataral** este caracterizat printr-o simptomatologie blândă, asemănătoare gripei. La majoritatea pacienților tusea este moderată, dar persistentă și iritativă, însoțită de rinoree apoasă, strănut, eventual conjunctivită. Datorită numărului mare de microorganisme prezente la nivelul tractului respirator, bolnavul aflat în această fază este deosebit de contagios. Durează 1-2 săptămâni.

**2. Stadiul paroxistic** se caracterizează prin apariția tusei convulsive. Aceasta poate fi suficient de severă pentru a cauza cianoză cu vărsături și convulsii, ducând în final la epuizarea completă și prostrația pacientului. La copiii foarte mici, la cei imunizați parțial, la adolescenți, sau adulți, simptomatologia poate fi modificată sau absentă. Durata acestui stadiu este de câteva săptămâni.

**3. Stadiul de convalescență** durează 2-4 săptămâni. Este caracterizat printr-o descreștere graduală a frecvenței și severității acceselor paroxistice de tuse.

## Epidemiologie

Infecția se transmite pe cale respiratorie, prin aerosoli contaminanți. Bordetelele sunt adaptate să adere și să se replice la nivelul celulelor epiteliate ciliate ale tractului respirator. Microorganismele rămân localizate la acest nivel, dar toxinele și ceilalți factori de virulență produc efecte sistemice.

Tusea convulsivă este una dintre cele mai contagioase boli infecțioase ale copilului. Imunizarea indusă prin vaccinare este de scurtă durată, iar *B. pertussis* se menține în circulație prin intermediul populației adulte, care poate fi colonizată temporar și poate servi la răspândirea germenilor, chiar atunci când simptomatologia clinică a acestuia este mai puțin sugestivă (uneori tusea persistentă poate lipsi).

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic (recoltarea exudatului nasofaringian cu ajutorul unui tampon special și izolarea pe mediul Bordet-Gengou) și serologic (cu rol epidemiologic).

## Tratament, profilaxie

Simptomatologia tusei convulsive este cauzată de răspunsul gazdei la toxinele și factorii de virulență eliberați de *B. pertussis*. Tratamentul antimicrobian nu este pe deplin satisfăcător, deoarece nu modifică evoluția bolii. Cu toate acestea, previne infecțiile bacteriene secundare. Antibioticul de elecție este eritromicina. Pentru a fi eficient, tratamentul trebuie însă început în timpul fazei catarale a bolii. Alte antibiotice utilizate frecvent sunt trimetoprim-sulfametoxazolul, tetraciclina, și cloramfenicolul, precum și noile generații de fluoroquinolone (ciprofloxacina), sau macrolide (azitromicina, claritromicina).

Imunizarea asigură protecție temporară față de boală. Un vaccin eficient este preparat din bacterii omorâte aflate în faza I de virulență. Acesta trebuie să conțină toxina pertussis, aglutinogen și material capsular. Vaccinul este în general preparat în combinație cu toxoid difteric și tetanic (**vaccin DTP**). Deoarece rata mortalității este foarte mare la copiii sub vârsta de 1 an, vaccinul este administrat la vârsta de 2 luni. Rapelurile se administrează la vârsta de 4, 6 și 18 luni, precum și înainte de admiterea la școală.

# 3. Genul *Brucella*

## Descrierea genului

Face parte din familia Brucellaceae. Genul *Brucella* cuprinde 6 specii, dintre care numai 4 sunt patogene pentru om: *B. abortus* (cu opt biotipuri), *B. melitensis* (cu trei biotipuri), *B. suis* (cu patru biotipuri) și *B. canis*. Celelalte specii sunt întâlnite doar la animale. **Bruceloza** (numită și febra ondulantă sau febra de Malta) debutează cu stadiul acut bacteriemic, urmat de stadiul cronic, care poate dura mai mulți ani și poate implica mai multe țesuturi.

## Morfologie

Din punct de vedere morfologic, brucelele sunt cocobacili gram negativi, mici (0,5-1,5μm), imobili, necapsulați, nesporulați, aerobi, cu creștere lentă în vitro, nu fermentează carbohidrații, sunt relativ inactivi metabolic. Speciile patogene pentru om sunt catalazo-pozitive, oxidazo-pozitive, reduc nitrații și au activitate ureazică variabilă. Sunt relativ sensibile la căldură și aciditate.

## Patogeneza și imunitate

*Brucella* este un parazit intracelular. Pătrunde în celulele sistemului reticuloendotelial, eludând astfel răspunsul imun umoral al gazdei. Aceste microorganisme inhibă degranularea polimorfonuclearelor. *B. melitensis* rezistă la puterea bactericidă a serului și la fagocitoză.

Căile cele mai frecvente de infecție sunt: digestivă (prin ingestia de lapte contaminat) și tegumentară (contact cu țesuturi animale infectate). Bacteria progresa de la poarta de intrare, la ganglionii limfatici regionali, apoi în ductul toracic și în torrentul sangvin. Brucelele sunt fagocitate de macrofage și monocite și se localizează în țesuturile sistemului reticuloendotelial (splină, ficat, măduvă osoasă, noduli limfatici și rinichi). A fost observată formarea de granuloame în ficat, splină și măduvă osoasă. În aceste leziuni brucelele sunt predominant intracelulare. Osteomielita, meningita și colecistita pot apărea ocazional.

## Epidemiologie

Infecțiile produse de *Brucella* sunt larg răspândite pe glob, anual înregistrându-se mai mult de 500.000 de cazuri.

Cauzează boli ușoare sau asimptomatice la gazda naturală: *B. abortus* la vite, *B. melitensis* la capre și oi, *B. suis* la porci, *B. canis* la câini și vulpi. La toate aceste animale brucelele sunt responsabile de producerea sterilității sau avorturilor. Transmiterea la om se face prin contact direct cu animalele infectate sau produsele animaliere (laptele și urina conțin microorganismul contaminant). Bruceloza este o zoonoză, având la om caracter de boală profesională. Este mai frecvent întâlnită la veterinari, muncitorii din abatoare, fermieri. Se poate transmite și prin consumul de lapte nepasteurizat sau de brânzeturi. Personalul din laboratoare se poate infecta fie prin contact direct, fie prin inhalarea bacteriei.

## Semnificație clinică

*B. abortus* și *B. canis* produc boli cu gravitate medie, cu rare complicații supurative. *B. suis* determină leziuni distructive și evoluție prelungită, dar cel mai frecvent implicată în etiologia brucelozei este *B. melitensis*.

Perioada de incubație este de 1-6 săptămâni. Debutul este insidios cu febră, astenie, transpirații. Febra crește după amiaza și scade în timpul nopții. Ea prezintă fluctuații mari, iar în formele cronice poate persista luni sau ani de zile. Din acest motiv, bruceloza este denumită și „febra ondulantă”. Pot fi prezente și simptome gastrointestinale și nervoase. Nodulii limfatici se măresc, splina devine palpabilă. Uneori apare icterul ca urmare a hepatitei brucelozice. Durerile profunde și limitarea mișcărilor sunt datorate osteomielitei. Aceste simptome de bruceloză generalizată cedează în câteva săptămâni sau luni, deși leziunile localizate pot persista.

După stadiul inițial de infecție, poate urma stadiul cronic, cu astenie, subfebrilități, nervozitate și alte semne nespecifice. În acest stadiu brucelele nu mai pot fi izolate în culturi, dar în ser persistă titrurile crescute de anticorpi anti-*Brucella*.

## Diagnostic de laborator

**Diagnosticul bacteriologic** se folosește mai rar, datorită necesităților nutritive deosebite, precum și datorită contagiozității lor crescute.

**Diagnostic serologic:** Este de elecție. Anticorpilor sunt detectați la toți pacienții infectați. Inițial apar anticorpi IgM, apoi IgG și IgA. Anticorpilor pot persista timp îndelungat în ser, mai multe luni sau chiar ani de zile. Pentru evidențierea unei infecții recente, însă, este necesară o creștere semnificativă a titrului acestora (de peste 100 UI, sau de 4 ori valoarea titrului din serul de debut).

## Tratament, profilaxie

Terapia combinată cu tetraciclină și streptomycină sau gentamicină este eficientă, cu o incidență mică a recăderilor. În cazul afectării SNC, se poate administra trimetoprim-sulfametoxazol asociat cu rifampicină.

Controlul bolii se realizează prin depistarea și eliminarea animalelor infectate, prin vaccinarea animalelor sănătoase, purtarea echipamentului de protecție de către muncitorii din abatoare, evitarea consumului de produse nepasteurizate, vaccinarea indivizilor expuși riscului de infecție.



## 4. Genul *Campylobacter* și *Helicobacter*

### 4.1 Genul *Campylobacter*

#### Caractere generale

Clasificarea bacteriilor aparținând genului *Campylobacter* a suferit numeroase modificări în ultimii ani. Recent s-a propus apartenența sa la familia Campylobacteraceae, alături de genurile *Helicobacter* și *Arcobacter*. Denumirea genului provine din limba greacă (campylo=încurbat) și se referă la forma bacteriilor.

În prezent, în cadrul genului, se consideră un număr de 18 specii, mai importante în patologia umană fiind *C. jejuni* cu subspeciile *jejuni* și *doylei*, precum și *C. coli* și *C. fetus*.

#### Fiziologie și structură:

Din punct de vedere morfologic, germenii aparținând genului *Campylobacter* sunt bacili gram negativi, nesporulați, de formă spiralată, încurbată sau asemănătoare literei "S". Sunt prevăzuți cu un singur flagel polar, la unul sau ambele extremități, ceea ce le conferă o mobilitate caracteristică.

Sunt microorganisme microaerofile, unele specii putând crește și în condiții de anaerobioză. Sunt oxidazo-pozitive, iar catalaza, producerea de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sensibilitatea la acidul nalidixic și cefalotin sunt utilizate ca teste de diferențiere între diferitele specii.

În culturi mai vechi de 48 de ore, pe medii solide și lichide, sau după pasaje repetate, se pot observa forme rotunjite de 0,5 μm sau mai mari, denumite "corpi cocoizi". Aceste forme reprezintă un stadiu "degenerativ" al bacteriilor sub influența condițiilor de mediu. *C. fetus* crește la 25°C, iar *C. jejuni* la 42°C.

#### Patogeneză și Imunitate

Antigenul major al genului este lipopolizaharidul, situat la nivelul membranei externe. Heterogenitatea serologică a tulpinilor de *C. jejuni* este determinată de prezența a peste 90 de antigene somatice polizaharidice O și 50 de antigene capsulare și flagelare.

Rol important în patogenie au doza infectantă, precum și statusul imun al pacientului. Pacienții contaminați cu un număr mare de microorganisme (>10<sup>4</sup>), prezentând hipoaciditate gastrică, sunt mult mai expuși, iar cei care prezintă hipogamaglobulinemie fac forme prelungite și severe de boală.

#### Patogeneza

Se caracterizează prin distrucții masive ale mucoasei jejunului, ileonului și colonului (care apare edemațiată și sângerândă). Pe plan histologic se produc ulcerări, abcese criptice, iar consecutiv invaziei microorganismelor la nivel tisular se formează infiltrate cu polimorfonucleare neutrofile și eozinofile. La tulpinile de *C. jejuni* a fost detectată activitatea unor endotoxine și enterotoxine, al căror rol precis nu a fost încă stabilit. Enterotoxina este termostabilă și se aseamănă cu cea secretată de *E. coli*.

*C. fetus* are proprietatea de a difuza de la nivelul tractului gastro-intestinal în sistemul circulator, mai ales la persoanele imunocompromise (diabetici, alcoolici, gravide, neoplazici).



## Epidemiologie

Campylobacteriile sunt larg răspândite în natură, prezente în intestinul a numeroase specii de mamifere (capre, oi, câini, pisici, rozătoare) și păsări, precum și în apa contaminată cu materii fecale. *C. doylei* a fost izolat doar de la nivelul mucoasei gastrice umane, *C. jejuni* din intestinul păsărilor, al porcinelor și bovinelor, iar împreună cu *C. coli* și din apele reziduale provenite din abatoare. **Sursa de infecție** la om este reprezentată cel mai frecvent de animalele infectate, inclusiv cele de casă (câini, pisici), infecțiile cu *Campylobacter* fiind de fapt zoonoze.

Cele mai frecvente focare epidemice au fost citate în urma consumului de apă contaminată (carențe în clorinarea și purificarea apei potabile) sau a cărnii de pui insuficient preparată termic. Epidemiile sunt mai frecvente în lunile calde, dar pot apare în orice altă perioadă a anului.

Boala poate lua un **caracter profesional** în cazul crescătorilor de animale și al medicilor de laborator.

Majoritatea pacienților simptomatici sunt copii (sub 1 an) și adulți tineri (20-29 de ani), odată cu înaintarea în vârstă s-a constatat o scădere a incidenței bolii. Portajul intestinal de *C. jejuni* ssp. *jejuni* la om este în general mai crescut la populația din țările în curs de dezvoltare.

**Factorii de risc** ai bolii diareice acute (BDA) în sectorul pediatric sunt: spitalizarea prelungită, tratamentul cu antibiotice, corticosteroizi, starea organismului.

Au fost citate următoarele **căi de transmitere**:

- materii fecale ale animalelor, sau persoanelor bolnave, care pot contamina apa, solul, vegetalele,
- alimente provenite de la animalele bolnave (lapte nepasteurizat, produse din carne insuficient preparate termic, tacâmuri și carcase de păsări),
- contacte interpersonale (mai rar), fie între membrii familiei, (în special prin utilizarea în comun a grupurilor sanitare), fie dobândind un caracter nosocomial (în cazul transmiterii între pacienții spitalizați),
- prin naștere, de la mamă la făt,
- transfuzii de sânge,
- sexuală (anal-genital-oral).

## Sindroame clinice

Studii efectuate în diverse țări europene au evidențiat implicarea *C.jejuni* și *C.coli* în BDA la om cu o frecvență ce rivalizează cu cea a enterobacteriilor clasice (*Salmonella* și *Shigella*). Se situează pe primul loc în etiologia **gastroenteritelor** bacteriene prin consum de carne de pui contaminată, în SUA, Tailanda și Mexic).

Cele mai frecvente infecții produse de *C. jejuni* sunt cele gastro-enterale, manifestate clinic prin cefalee, febră, dureri abdominale, scaune diareice, uneori sangvinolente (mai ales în sectorul pediatric), rareori însoțite de vomă. Infecțiile extraenterale de tip septicemii, au fost semnalate mai rar, în special la persoanele cu deficiențe imunologice și sunt produse de *C.fetus* (în aceste cazuri germenii au putut fi izolați și din hemoculturi). *C. fetus* este de asemenea asociat cu producerea avorturilor și artritelor septice, tromboflebitelor, peritonitelor, salpingitelor, etc.

*C. jejuni* este considerat a fi cauză a **sindromului Guillain –Barre** (paralizie acută la nivelul sistemului nervos periferic). Patogenia bolii nu este complet elucidată, dar se pare că ar fi vorba despre epitopi ai lipopolizaharidului de la *Campylobacter* care reacționează încrucișat cu celule

țintă de la nivelul sistemului nervos periferic, precum și de unii factori de sensibilitate legați de gazdă.

*C. jejuni* ssp. *jejuni* provoacă mai ales avorturi la oi și enterite la vite.

*C. lari* este frecvent întâlnit la câini, pisici, pui de găină, pescăruși. Alături de *C. upsaliensis*, poate fi rareori responsabil de producerea bolii diareice la om.

Deseori infecțiile produse de *Campylobacter* sp. pretează la diagnostic diferențial cu o apendicită acută.

### Diagnostic de laborator

Este bacteriologic și serologic (vezi indreptarul LP).

### Tratament, profilaxie

Tulpinile microbiene izolate de la gazde umane, spre deosebire de cele izolate la alte mamifere și păsări sunt sensibile la: eritromicină, tetraciclină, cloramfenicol, nitrofurantoin, aminoglicozide, clindamicină. S-a constatat că tulpinile izolate la păsări sunt mai puțin sensibile la eritromicină și tetraciclină, probabil datorită folosirii oxitetracilinei în sectorul de creștere intensivă a păsărilor.

Majoritatea tulpinilor izolate sunt rezistente la peniciline, cefalosporine și sulfamide. Antibioticul de elecție în gastroenterite este eritromicina, iar în cazul septicemiilor se folosesc aminoglicozidele. Profilaxia gastroenteritelor constă în prepararea corespunzătoare a alimentelor (mai ales a cărnii de pui), consumul laptelui pasteurizat și evitarea contaminării apelor.

## 4.2 *Helicobacter pylori*

În anul 1983, la nivelul fragmentelor de mucoasă gastrică umană, au fost descoperite bacterii gram negative spiralate, asemănătoare celor din genul *Campylobacter*. Ele au fost inițial asimilate acestui gen, iar apoi considerate ca specii înrudite și încadrate în genul *Helicobacter*. *Campylobacter pyloridis*, denumit ulterior, *Helicobacter pylori* este specia tip a genului, asociată gastritelor și implicate în etiologia ulcerului gastric și duodenal, precum și a carcinomului gastric. În cadrul genului sunt cunoscute până în prezent un număr de 30 de specii. Acestea pot fi întâlnite în tractul gastrointestinal și în căile hepatobiliare atât la om cât și la numeroase animale (câini, pisici, vite, porci, rozătoare) și păsări. Germenii ajung pe sol și în apele de suprafață odată cu materiile fecale, dar în mediu au fost identificate doar prin tehnici de biologie moleculară.

### Fiziologie și structură

Sunt bacterii asemănătoare din punct de vedere morfologic campylobacteriilor: gram-negative, încurbate sau spiralate, cu dimensiuni de 0,5 μm, dar prezentând 4-6 flageli localizați la un pol al bacteriei. La microscopul electronic pot avea forma literei "S" sau pot fi cocoide.

Membrii genului se caracterizează prin prezența acizilor grași liberi la nivelul unuia sau mai multor flageli polari. Au oxidaza și catalaza pozitive, produc din abundență uree și sunt foarte mobili.

## Patogeneză și Imunitate

S-a constatat că *H. pylori* crește la un **pH optim de 6-7**. Deoarece pH-ul mucoasei gastrice, pe partea internă a lumenului intestinal este de 1-2, iar pe partea externă, cea a celulelor epiteliale, este de aproximativ 7,4, *H.pylori* va crește în profunzimea stratului mucoasei, aproape de stratul epitelial, acolo unde găsește un pH fiziologic și mai ales acolo unde secreția de mucus este abundentă. Microorganismul mai produce o protează, care modifică mucoasa gastrică, reducând astfel capacitatea acidului de a difuza prin aceasta.

Prin **producția de urează** (și tamponare cu amoniac), *H. pylori* este de asemenea protejat de aciditatea gastrică. Alți factori importanți în patogenia bolii sunt **mobilitatea, activitatea mucinazei** (care permit pasajul rapid al bacteriei la nivelul mucoasei enterale), precum și **factorii de aderență**.

Țesuturile gastrice supuse infecției cu *H.pylori* sunt inflamate, prezentând infiltrate cu celule mononucleare și polimorfonucleare, la nivelul laminei propria. Vacuole intracelulare sunt deseori puse în evidență. Mecanismul producerii acestor inflamații nu este pe deplin elucidat, se pare că bacteria invadează celulele epiteliale de suprafață, toxinele și lipopolizaharidele secretate putând afecta mucoasa, alături de activitatea ureazică. Distrucția epiteliului și atrofia glandulară explică, de altfel, de ce *H.pylori* reprezintă un factor de risc major în apariția cancerului gastric.

O dată pătruns în organism, microorganismul poate persista luni de zile, sau chiar toată viața, indivizii infectați dezvoltând un răspuns imunologic de lungă durată (prin producere de anticorpi) (Fig. 16).

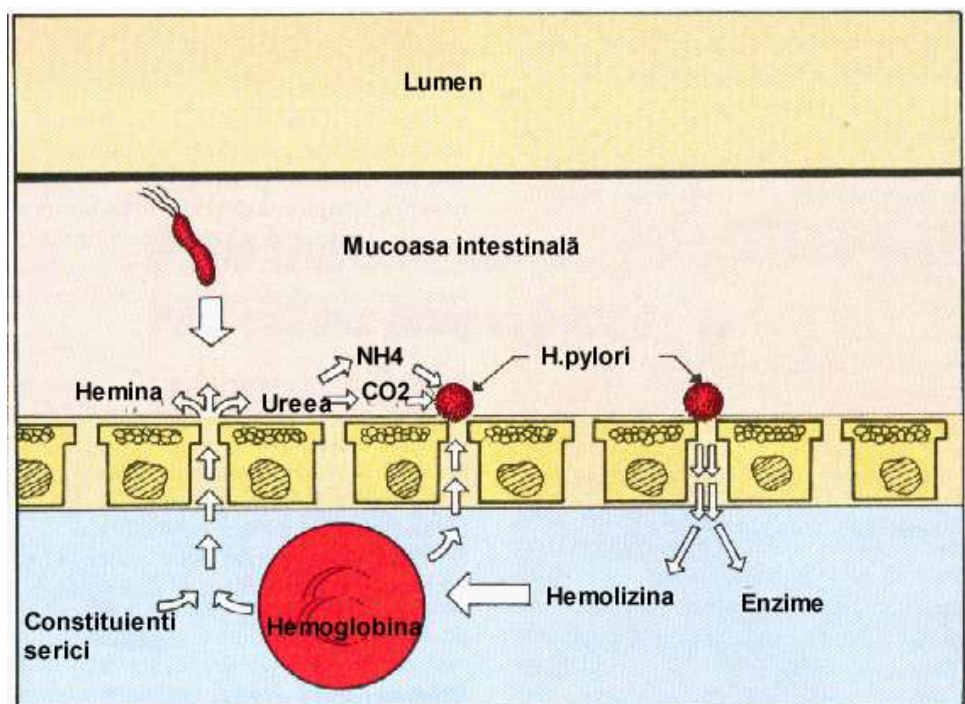


Fig. 16: Colonizarea mucoasei gastrice cu *H.pylori* (modificat după Muray P., 1994)

## Epidemiologie

*H.pylori* colonizează porțiunea antrală, precum și corpul stomacului la om (dar și la pisici), a mai fost izolat din salivă, materii fecale, mucoasa duodenală, precum și din zone de metaplazie gastrică. Se transmite predominant prin contact interuman, pe cale fecal-orală sau oral-orală. Habitatul în condiții de aglomerație, precum și lipsa apei calde menajere, au fost asociate cu incidența crescută a infecțiilor cu *H.pylori*. Omul este principalul rezervor de infecție. Au fost descrise **epidemii intra-familiale** (s-a constatat că partenerii de viață ai persoanelor infectate, prezintă un risc crescut). Unii autori sugerează posibilitatea transmiterii infecției prin vectori de tipul muștelor.

Studii epidemiologice efectuate în SUA au evidențiat o incidență mai redusă a bolii la copii decât la adulții sănătoși. Frecvența a fost considerată mai crescută la indivizii cu nivel socio-economic scăzut, precum și la cei din țările în curs de dezvoltare. *H. pylori* a fost identificat la 70-100% din pacienții cu gastrite, ulcere gastrice și duodenale, dar rar întâlnit la pacienții care nu prezintă semne histologice evidente de gastrită.

## Sindroame clinice

Există evidențe certe asupra rolului *H. pylori* în **etiologia ulcerelor gastrice și duodenale, al gastritelor idiopatice** (prezența microorganismului la nivelul mucoaselor determină un aflux puternic de neutrofile și alte celule inflamatorii), precum și în **dispepsia nonulceroasă**. Atâta timp cât gastritele pot preceda dezvoltarea unui **adenocarcinom gastric**, studiile epidemiologice și experimentale sunt importante în precizarea patogenezei și a malignității. Rolul lor în producerea bacteriemiei este incert, doar experimental s-au citat cazuri în care aceste microorganisme au fost izolate și din hemoculturi.

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și serologic (a se vedea îndreptarul LP).

## Tratament, profilaxie

*Helicobacter pylori* este sensibil *in vitro* la o gamă largă de antibiotice: eritomicină, tetraciclină, penicilină, gentamicină, cefalotin, clindamicină, ciprofoxacin, nitrofurantoin, rifampicină. Este în mod natural rezistent la: cefsulodin, ac. nalidixic, sulfonamide, trimetoprim, vancomicină. Dar cefalosporinele, quinolonele altele decât levofloxacină (ex.: moxifloxacină), unele tetraciline (doxiciclina) nu trebuie utilizate în eradicarea infecției, din cauza eficienței scăzute.

Cea mai frecventă practică terapeutică este cea a **triplei terapii**, care asociază inhibitorii de pompă protonică (PPI) de tipul omeprazolului, cu amoxicilină și claritromicină sau metronidazol. Studii recente relevă că tripla terapie administrată timp de 14 zile este mai eficientă decât cea de 7 sau 10 zile, cu rate globale de eradicare >80%.

Ghidurile europene actuale recomandă ca a doua linie de tratament **cvadrupla terapie** conținând saruri de bismut sau levofloxacină (în plus față de tripla terapie), administrată timp de 10 zile. Întrucât în anumite regiuni geografice au fost raportate tulpini rezistente la metronidazol sau claritromicină, atunci când e posibil testarea *in vitro* a sensibilității se impune a fi efectuată.

Prevenirea și controlul bolii sunt dificil de efectuat, întrucât microorganismele sunt ubicuitare.

## 5. Genul *Legionella*

### Descrierea genului

În vara anului 1976 a izbucnit o epidemie de pneumonie, printre membrii convenției Legiunii Americane din Philadelphia, soldată cu un număr de 34 de decese. *Legionella pneumophila*, agentul etiologic al acestei epidemii, a fost izolat după luni de cercetări intensive. Astăzi, este recunoscut ca fiind un saprofit acvatic ubicuitar, cauză frecventă a infecțiilor de tract respirator la om. Familia Legionellaceae cuprinde peste 30 de specii și 50 de serogrupuri, dintre care numai aproximativ 14 specii sunt implicate în patologia umană. Cea mai importantă este *L.pneumophilla* serogrup 1, urmată de *L.micdadei*, *L. bozemanii*, *L.longbeachae*, etc.

### Fiziologie și structură:

Sunt bacili gram negativi, de 0,5/1-2μm, formă cocobacilară, pleomorfi pe frotiurile din cultură, nu se colorează prin colorațiile uzuale. Au un perete celular asemănător cu al enterobacteriilor, cu un spațiu periplasmatic care separă membrana citoplasmatică externă de cea internă. Au necesități nutritive deosebite, creșterea lor fiind favorizată pe medii de cultură suplimentate cu săruri de Fe și L-cysteină. Sunt mobile, catalazo pozitive, lichefiază gelatina, produc beta-lactamază.

Există 8 serogrupuri de *L.pneumophilla*, cel mai frecvent răspândit fiind serogrupul 1. Determinarea serogrupului se face prin imunofluorescență sau latex-aglutinare.

### Patogenie și imunitate

Infecția respiratorie este consecutivă inhalării de aerosoli contaminanți de către indivizii sensibili. *Legionella* este un parazit facultativ intracelular, capabil de multiplicare la nivelul macrofagelor alveolare și în monocite. Ciclul de replicare este inițiat de legarea complementului seric și depozitarea fragmentului C3b la nivelul suprafeței bacteriene. Aceasta permite bacteriei să se lege prin receptorii C3 la nivelul fagocitelor mononucleare, urmată de penetrarea intracelulară prin endocitoză. Distrugerea lor intracelulară, ca urmare a expunerii la radicalii toxici superoxid, este evitată prin inhibiția fuziunii fagolizozomului. Consecutiv, are loc o proliferare intracelulară a bacteriilor, cu posibila distrugere a celulei gazdă, prin secreția unor enzime proteolitice (de tip fosfataze, lipaze, nucleaze). Imunitatea este de tip celular (cea umorală jucând un rol minor).

Din punct de vedere anatomo-patologic infecția se caracterizează prin formarea unui exudat celular compus din PMN, macrofage, cu prezența de *L.pneumophilla* la nivelul macrofagelor alveolare. Sunt prezente de asemenea fenomene de necroză focală la nivelul alveolelor și pleurei.

### Epidemiologie

Germenii au o distribuție largă, endemică sau epidemică, fiind prezenți în sursele de apă (curgătoare, stătătoare, turnuri de răcire, condensatoare, sisteme de colectare a apei, piscine, fântâni ornamentale, umidificatoare, conducte cu aer condiționat din spitale, hoteluri, fabrici). Supraviețuiesc timp îndelungat la temperaturi relativ crescute, majoritatea epidemiilor fiind semnalate în timpul lunilor de vară și având ca sursă de infecție rezervoarele de apă mai sus menționate. Factorii de risc care favorizează colonizarea acestor surse cu specii de *Legionella* sunt:

- capacitatea microorganismelor de a se multiplica la o temperatură cuprinsă între 20-43°C și de a supraviețui perioade variabile la 40-60°C,

- capacitatea lor de aderare la nivelul conductelor, obiectelor din plastic și cauciuc,
- abilitatea lor de supraviețuire și multiplicare în prezența bacteriilor comensale, algelor și protozoarelor.

Speciile de *Legionella* sunt transmise la gazda umană, din sursele de mediu mai sus menționate, mai ales prin aerosoli contaminanți (ca cei produși de apa aflată sub presiune). Alte căi de transmitere pot fi reprezentate de aspirarea apei sau secrețiilor contaminate, inocularea directă prin echipamentul de terapie respiratorie sau contaminarea plăgilor cu apă contaminată. Transmiterea interpersonală nu a fost încă demonstrată. Riscul de infecție este mai mare la pacienții imunocompromiși (frecvent după transplante renale, cardiace) sau cu deteriorări ale funcției pulmonare (marii fumători, bolnavii pulmonari cronici), alcoolici.

## Sindroame clinice

În funcție de capacitatea microorganismelor de a supraviețui în interiorul macrofagelor bronhoalveolare și de a secreta enzime proteolitice, precum și de statusul imun al gazdei umane, deosebim infecții simptomatice sau asimptomatice. Primele, se prezintă sub două forme clinice mai importante:

**Febra Pontiac** este o infecție respiratorie cu o evoluție mai puțin severă (asemănătoare gripei), descrisă pentru prima dată în Pontiac, statul Michigan. Afecțiunea se caracterizează prin febră, mialgii, cefalee, fără semne clinice de pneumonie. Perioada de incubație este de 2 zile, are o evoluție favorabilă, limitată la 2-5 zile și o rată scăzută a morbidității, fără cazuri raportate de mortalitate.

**Boala legionarilor** este o afecțiune mult mai severă, care în lipsa unei terapii rapide, se caracterizează printr-o rată crescută a morbidității și mortalității (mai ales la pacienții cu alterări ale imunității celulare). Localizarea primară a bolii este la nivel pulmonar și se caracterizează, din punct de vedere histologic, prin apariția unor microabcese și infiltrate pulmonare. Se manifestă clinic sub forma unei pneumonii severe, cu o incubație de 2-10 zile, care debutează cu febră, tuse, cefalee, spută purulentă sau sângerândă. Ulterior, consecutiv diseminării pe cale circulatorie, apar semnele clinice ale unei infecții sistemice, cu prindere multiviscerală (SNC, tract gastroenteral, ficat, splină, rinichi, ganglioni limfatici, măduvă).

Evoluează sporadic, epidemic sau sub forma unor infecții nosocomiale la pacienții imunocompromiși. Agentul etiologic cel mai frecvent implicat în etiologia acestei forme clinice este reprezentat de *L.pneumophila* serogrup 1, urmat de serogrupurile 4,6, precum și de *L.micdadei*.

## Diagnostic de laborator

Este bacteriologic (se recoltează spută, lichid bronhoalveolar, aspirații traheale, sânge, puroi, urină, precum și probe de apă, izolare pe medii selective și identificare prin tehnici de imunofluorescență directă,) și serologic (prin imunofluorescență indirectă).

**Tehnicile de amplificare genică, de tip PCR:** sunt superioare din punct de vedere calitativ, dar nu sunt utilizate în mod curent în practică.

**Detectarea antigenelor urinare** de *L.pneumophila* tip 1, se face prin ELISA și latex-aglutinare. Cu toate că sunt relativ sensibile, aceste teste au o utilitate clinică redusă. Excreția urinară a antigenelor poate începe din ziua a 3-a de boală și poate persista o perioadă de peste 1 an de zile. Antigenuria prelungită este asociată și cu imunosupresia, alcoolismul cronic, afectarea renală.



## Tratament, profilaxie

Efectuarea testelor de sensibilitate nu intră în rutina laboratoarelor, datorită creșterii dificultății pe mediile utilizate în aceste teste.

De elecție, în tratamentul bolii legionarilor, se folosește eritromicina (asociată cu rifampicina în infecțiile nosocomiale). Tratamentul alternativ se poate face cu macrolide de generație nouă (azitromicina, claritromicina), fluoroquinolone, doxiclină, sau trimetoprim-sulfametoxazol. Beta-lactaminele nu sunt utilizate, majoritatea speciilor fiind producătoare de beta-lactamaze.

Boala Pontiac nu necesită tratament specific.

Profilaxia este nespecifică și se referă la următoarele măsuri:

- identificarea sursei de infecție din mediu,
- reducerea încărcăturii microbiene a acesteia,
- clorinarea apelor.

Întrucât eliminarea totală a microorganismelor din apă este deseori dificil de realizat, o reducere a numărului acestora, este deseori suficientă pentru a controla infecția.



# I.VIII BACILI ACIDO-REZISTENȚI

## 1. Genul *Mycobacterium*

### Descrierea genului

Bacilii acido-rezistenți sunt reuniți în genul *Mycobacterium*. Au tendința de a produce ramificații în cursul multiplicării. Peretele lor celular are un conținut bogat în lipide și ceruri, conferind acestor germeni proprietăți particulare, precum: acido-alcoolo-rezistența (BAAR), rezistența la o serie de antibiotice, rezistența intrafagocitară, capacitatea de a determina apariția inflamațiilor granulomatoase, etc. Din cele peste 90 de specii și subspecii cunoscute, circa jumătate prezintă interes medical, fie prin contaminarea unor produse patologice, fie prin diferitele infecții produse. Sunt germeni larg răspândiți în natură, iar odată cu creșterea numărului de pacienți imunocompromiși, sunt tot mai frecvent implicați în patologia infecțioasă umană.

Prima specie a genului, *Mycobacterium tuberculosis*, a fost descoperită de R. Koch în 1882, motiv pentru care este cunoscută și sub denumirea de **bacilul Koch (BK)**.

Se apreciază că o treime din populația globului este infectată cu *M.tuberculosis* și în fiecare an apar 8-10 milioane de cazuri de tuberculoză (TB). Cu toate că boala este curabilă, anual se înregistrează 2-3 milioane de decese. TB continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică cu importante implicații economice și sociale la nivel mondial.

### Clasificare

Având în vedere diversitatea speciilor mycobacteriene condiționat sau accidental patogene implicate în patologia infecțioasă, a fost necesară punerea la punct a unor criterii pentru stabilirea semnificației clinice a BAAR izolați din produsele patologice, care să justifice identificarea acestora.

Analiza fenotipică, dar mai ales cea genetică prin metode moderne de biologie moleculară au conturat grupe sau complexe de specii (tabel 11). Diferențierea speciilor unora dintre complexe de mycobacterii este destul de dificilă în practica uzuală.

Microbiologia clinică impune însă o clasificare pragmatică a mycobacteriilor:

1. **Mycobacterii patogene** (*M.leprae*, specie care infectează natural doar omul),
2. **Mycobacterii parazite agenți ai tuberculozei** (*M.tuberculosis*, *M. africanum* - specii care infectează omul; *M.bovis*, care infectează bovinele și doar ocazional omul),
3. **Mycobacterii condiționat patogene**, unele găzduite natural de păsări și mamifere (complexul *M.avium*, *M.simiae*, *M.asiaticum*, *M.xenopi*), animale cu sânge rece (*M.marinum*), iar altele fără habitat bine precizat (*M.kansasii*),
4. **Mycobacterii saprofite** din sol, apă, flora genitală ori fecală, accidental patogene (*M.smegmatis*), sau deseori simplii contaminanți ai unor prelevate patologice (*M.gordonae*, *M.gastri*, complexul *M.terrae*).

**Tabel 11:** Complexe și grupe de mycobacterii bazate pe înrudiri genetice și asemănări fenotipice (Buiuc D. 2008)

COMPLEXUL/GRUPUL	SPECII
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>M.tuberculosis</i> <i>M.africanum</i> <i>M.bovis</i> <i>M.microti</i>
<i>Mycobacterium avium</i>	<i>M.avium</i> <i>M.intracelulare</i>
<i>Mycobacterium terrae</i>	<i>M.terrae</i> <i>M.nonchromogenicum</i> <i>M.triviale</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> grupul <i>M. fortuitum</i>	<i>M.fortuitum</i> <i>M.peregrinum</i> biovar nenumit
grupul <i>M.chelonae</i>	<i>M.chelonae</i> <i>M.abcesus</i> biovar asemănător <i>M.chelonae</i>

## 1.1 Complexul *Mycobacterium tuberculosis*

### 1.1.1. *M. Tuberculosis*

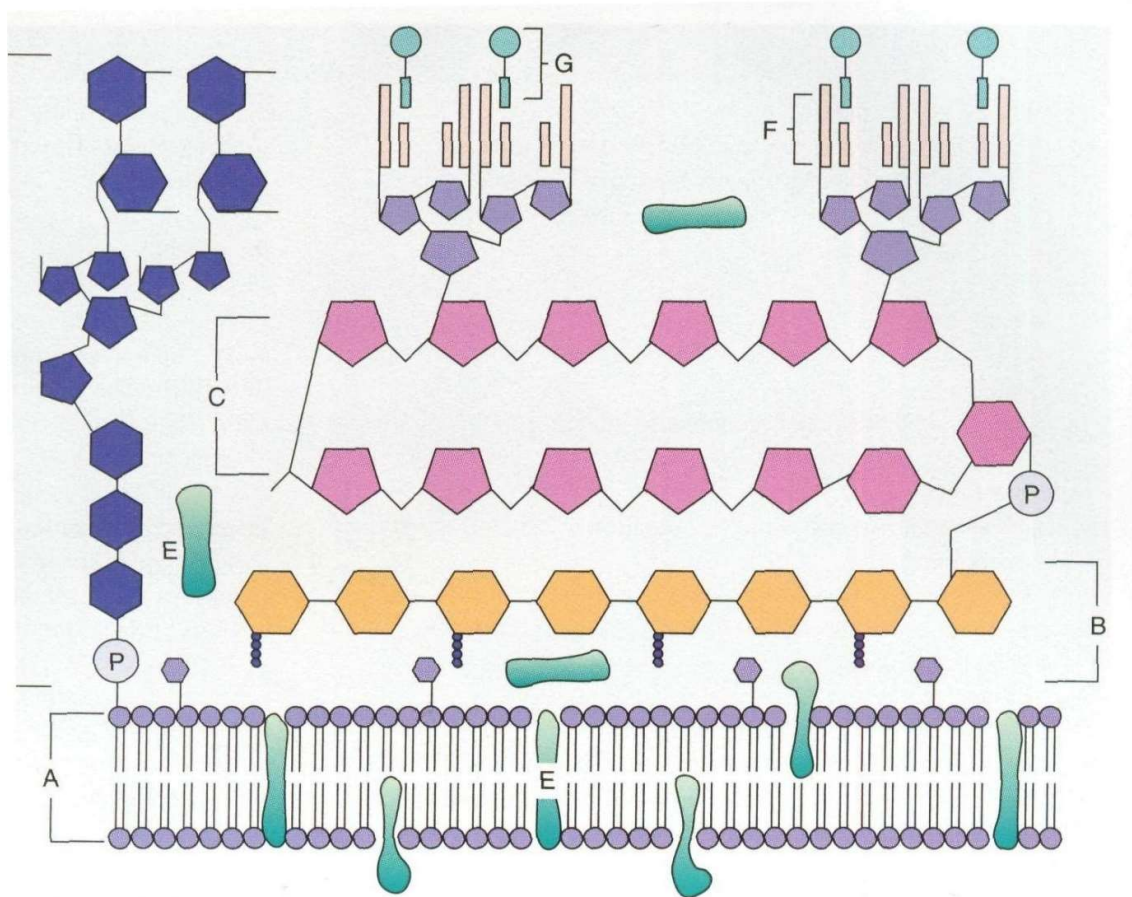
#### Habitat, morfologie, fiziologie și structură

*M. tuberculosis* sau bacilul Koch este un patogen specific omului, dar poate infecta și animalele de agrement din anturajul apropiat (câini, pisici, papagali, maimuțe).

Sunt bacili aerobi, imobili, nesporulați, necapsulați, drekți sau încurbați, izolați sau așezați în mici grămezi - cu dispoziție unghiulară, uneori ramificați. Sunt bacterii facultativ intracelulare.

Datorită structurii peretelui celular nu se colorează gram. Ele se colorează numai la cald, iar odată colorate nu mai pot fi decolorate cu alcool sau acizi, de unde și denumirea de bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR). Acido-alcoolo-rezistența mycobacteriilor se evidențiază prin colorația Ziehl - Neelsen, în care BAAR apar colorați în roșu pe fondul albastru al preparatului.

Prezența în peretele celular al tulpinilor virulente de *M. tuberculosis* a unui sulfolipid de perete, numit cord factor, asigură dispunerea bacililor în corzi sinuoase și constituie un important factor de virulență (Fig.17).



**Legendă:** A-membrană plasmatică, B-peptidoglican, C-arabinogalactan, D-lipoarabinomannan E-proteine asociate peretelui celular și membranei plasmatică, F-acizi micolici, G-molecule de suprafață asociate acizilor micolici

**Fig. 17:** Structura peretelui celular la mycobacterii (modificată după Muray P., 2005)

### Caractere culturale și biochimice

Cultivă numai pe **medii complexe**, specifice, cum este mediul Löwenstein-Jensen, ce conține ou, glicerină, asparagină și verde malachit, are un pH ușor acid, este de culoare verzuie și este livrat în eprubete, cu suprafața mediului înclinată, sau mediile din gama Middlebrook. **Temperatura de incubare** este de 37°C.

Sunt specii cu creștere lentă, *M. tuberculosis* formează colonii de tip R rugoase, uscate, neregulate, conopidiforme, greu emulsionabile; se dezvoltă după 2-4 săptămâni;

Coloniile sunt necromogene, de culoare albă, alb-gălbui sau crem, care nu dezvoltă pigment nici după expunerea la lumină.

Identificarea lor preliminară se face pe baza caracterelor microscopice și culturale. Pentru diferențierea de alte specii, se utilizează baterii de teste biochimice: reducerea nitraților, catalaza semicantitativă, hidroliza Tween 80, producerea de niacină, toleranța la NaCl 5%, ureaza, arilsulfataza.

### Rezistența la factorii de mediu

Mycobacteriile sunt foarte rezistente la condițiile de mediu (rezistă la frig, la uscăciune, putând supraviețui timp îndelungat în spută și alte produse patologice). În produse patologice uscate

supraviețuiesc până la un an la întuneric și câteva luni la lumină difuză; radiația solară directă îi omoară în 24-30 ore. Dintre dezinfectante, mai active sunt fenolul 2% și lizolul, care omoară bacilii tuberculozei în suspensii din culturi în interval de o oră. În schimb, asupra bacililor din spută sunt eficiente după 24 ore de contact. În NaOH, 4% dintre mycobacterii supraviețuiesc minim 15-30 minute, interval în care bacteriile neacidorezistente sunt omorâte. Pe această proprietate se bazează decontaminarea chimică a prelevatelor patologice în vederea izolării bacililor tuberculozei.

## Structura antigenică

Este complexă, fiind reprezentată de următoarele structuri:

- **tuberculolipidele** – acizi micolici, ceruri și alcooli superiori – reprezintă până la 60% din greutatea uscată a acestor bacili, persistă timp îndelungat în țesuturi și imprimă caractere particulare reacției inflamatorii.
- **polizaharidele** au rol important în formarea de anticorpi circulanți și conferă specificitate imunologică.
- **tuberculoproteinele** purificate, inoculate la un animal indemn de infecția tuberculoasă, induc numai sensibilizare de tip anafilactic, dar în complexul natural cu tuberculolipide induc răspuns imun predominant celular, care explică abundența limfocitelor în granulomul tuberculos. Proteinele reprezintă suportul hipersensibilității de tip IV.

Între *M. tuberculosis* și celelalte mycobacterii există înrudiri antigenice.

## Semnificație clinică și patogenitate

Patogenitatea este dată de capacitatea de multiplicare intracelulară și de capacitatea de invazivitate. *M. tuberculosis*, ca și alte mycobacterii, este un patogen cu habitat facultativ intracelular, supraviețuirea sa în interiorul macrofagelor fiind legată de abilitatea sa de a împiedica fuziunea lizozomului cu fagozomul.

Modificările histopatologice din infecția cu *M. tuberculosis* se datorează mai mult răspunsului imun al gazdei la infecție decât acțiunii factorilor de virulență specifici ai mycobacteriilor.

## Tuberculoza

Se clasifică în **tuberculoză pulmonară și tuberculoză extrapulmonară**. Înainte de descoperirea infecției cu HIV, mai mult de 80% din totalitatea cazurilor de tuberculoză erau limitate la nivel pulmonar. Ca urmare a diseminării hematogene a infecției la indivizii infectați cu HIV, tuberculoza extrapulmonară a devenit însă mai frecvent întâlnită. În ordinea frecvenței, localizările extrapulmonare sunt: ganglionii limfatici, pleura, tractul urogenital, oasele și articulațiile, meningele și peritoneul, deși teoretic pot fi afectate toate organele.

**Tuberculoza pulmonară** poate fi clasificată în tuberculoză primară (primoinfecție) și tuberculoză secundară.

- **Tuberculoza primară** debutează cu o inflamație nespecifică: în alveole se acumulează exudat fibrinos, leucocite PMN și BAAR. Odată cu răspunsul imun celular, leziunea tuberculoasă exudativă evoluează în leziune inflamatorie specifică, granulomatoasă. Granulomul tuberculos (afectul primar sau șancrul de inoculare) are trei zone distincte: centrală, cu celule gigante multinucleate, mijlocie cu celule epiteloide, periferică dominată de limfocite. Extensia infecției pe cale limfatică realizează „complexul primar”, caracterizat prin leziunea de la poarta de intrare sau șancrul de inoculare, limfangită și adenită satelită.

În funcție de receptivitatea gazdei, virulența bacililor și doza infectantă, primoinfecția poate evolua inaparent, subclinic sau clinic manifest, cu sau fără complicații. În peste 80-90% din

cazuri evoluția este către vindecare. Focarul de infecție se fibrozează și se calcifică. Cicatrizarea leziunilor din primoinfecție nu este obligatoriu urmată de vindecarea microbiologică. În macrofagele din focarul cicatrizat pot supraviețui bacili în stare latentă, realizând infecția tuberculoasă latentă.

Consecințele evoluției favorabile a primoinfecției tuberculoase sunt: sensibilizarea de tip întârziat la tuberculină și o imunitate relativă antituberculoasă.

În unele cazuri, foarte rare, când apărarea antiinfecțioasă este grav compromisă, bacili tuberculoși se înmulțesc nestingheriți, diseminează pe cale limfatică și sanguină, cu apariția a numeroase metastaze septice și formarea de granuloame în diverse organe - producând tuberculoza miliară sau granulia tuberculoasă, cu evoluție fatală.

- **Tuberculoza secundară.** Reinjecțiile masive sau reactivarea unor focare latente („reinjecție endogenă” – tuberculoză de reactivare), în condițiile unui deficit imun, duc la tuberculoză secundară. La 10% din cei infectați, tuberculoza primară evoluează imediat (5%) sau după ani de zile (5%) spre tuberculoza de reactivare. Riscul reactivării focarelor de infecție latentă este mai mare la pacienții care au făcut primoinfecții subclinice sau manifeste clinic. Condiții favorizante sunt: scăderea imunității, alcoolismul, subnutriția, diabetul, leucemiile sau alte neoplasme, etc.

Spre deosebire de leziunile primare, cele secundare nu se însoțesc de adenită, focarele apar în ritm lent și evoluează cronic fără vindecare spontană. Are loc o necroză caseoasă a granulomului tuberculos, care evoluează până la cavernă și se datorează unei stări de hipersensibilitate de tip întârziat (deci unei reacții imunopatologice) față de bacilul Koch. La apariția leziunilor participă macrofagele hiperactivate care secretă tumor-necrosis factor, responsabil și de cașexia din tuberculoză.

## Imunitate

Față de BK, omul are o rezistență crescută, determinată genetic. Din acest motiv, organismul dobândește după primoinfecție o imunitate specifică, dar incompletă, indusă de tuberculoproteina prezentă în peretele celular al BK. Reacția la tuberculină se pozitivează la 6-8 săptămâni de la infecție. Imunitatea antituberculoasă este o imunitate de infecție, mediată celular, care dispare odată cu vindecarea microbiologică. Eficiența ei este dependentă de capacitățile funcționale ale macrofagelor, care pot prezenta largi variații individuale. Este o imunitate relativă, care întârzie multiplicarea bacililor, reduce diseminarea limfatică și crește capacitatea organismului de a delimita leziunile, dar nu este suficientă pentru vindecarea leziunilor în tuberculoza secundară.

**I.d.r. la tuberculină** (Testul Mantoux) depistează sensibilizarea de tip întârziat (de tip IV) și imunitatea față de *M. tuberculosis*. Tuberculina brută, preparată de Koch, este filtratul unei culturi de *M. tuberculosis* de 6 săptămâni în bulion glicerinat, autoclavată și concentrată de 10 ori. În prezent se folosesc preparate purificate numite PPD (Purified Protein Derivative). În România se utilizează PPD-IC 65 livrat în 2 concentrații: 2 UT (unități de tuberculină)/0,1ml și 10 UT/ml.

Intensitatea sensibilizării la tuberculină este proporțională cu cantitatea de bacili acumulată în focarul infecțios. De aceea, în raport cu endemia tuberculozei în România, i.d.r se face inițial cu 2 UT. Rezultatele se interpretează la 48-72 ore de la injectare: se măsoară diametrul zonei de congestie și infiltrație de la locul inoculării.

### Interpretare:

- reacție negativă: congestie absentă, sau cu diametrul sub 9 mm; persoanele cu reacție negativă la 2 UT, se retestează cu 10 UT într-un interval ce nu trebuie să depășească 15 zile. O reacție negativă exclude infecția tuberculoasă, arată că persoana nu a venit în contact cu BK, este receptivă la infecție și este necesară revaccinarea BCG. Reacții fals-negative apar în caz de imunodepresie celulară.

- reacție pozitivă: zonă congestivă cu diametrul mai mare de 10 mm; o reacție pozitivă apare la cei care au făcut primoinfecția tuberculoasă și la cei cu vaccinarea BCG eficientă. O reacție mai puternică denotă o stare de hipersensibilitate de tip IV și în această situație individul trebuie investigat (clinic și radiologic) pentru o eventuală tuberculoză de reactivare. Reacții fals- pozitive pot apărea datorită reacției încrucișate cu alte mycobacterii.

### Epidemiologie

Cu toate că vaccinarea (cu vaccin BCG) este obligatorie, tuberculoza continuă să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică. Receptivitatea este generală, dar frecvența infecției este mai mare la copii, vârstnici, imunodeprimați, alcoolici, subnutriți, cazurile sociale, precum și personalul medical care vine în contact cu bolnavii. Incidența tuberculozei este mai crescută în țări cu standard de viață coborât. Este o boală cu declarare obligatorie.

Singurul rezervor natural pentru *M. tuberculosis* este omul. Infecțiile cu *M. tuberculosis* se transmit aerogen, prin inhalarea picăturilor lui Flügge, sau prin pulberi contaminate. Bolnavul, cu leziuni pulmonare cavitare, bogate în bacili, joacă un rol important în acest sens. Picăturile de mucus eliminate prin tuse sau strănut reprezintă suportul pentru bacilii eliminați pe această cale. Contaminarea indirectă, prin mâini murdare, alimente sau obiecte este rară.

### Profilaxie

Profilaxia tuberculozei se face prin măsuri specifice și nespecifice.

- Măsurile nespecifice se referă la depistarea activă și precoce a surselor de infecție, izolarea și tratarea pacienților, dezinfecția în focarul de tuberculoză, supravegherea radiologică și prin examene bacteriologice ale contactilor.

- Măsurile specifice cuprind vaccinarea antituberculoasă și chimioprofilaxia.

**Vaccinarea antituberculoasă** se face cu vaccin atenuat BCG (bacil Calmette-Guerin- o tulpină de *M. bovis* cu virulență atenuată, obținută de cei doi autori după subcultivări pe mediu cu cartof glicerinat timp de 13 ani). Vaccinul se administrează intradermic nou-născuților în primele 4-7 zile de viață (până la împlinirea vârstei de 2 luni) și induce o infecție subclinică imunizantă, la fel ca și primoinfecția naturală, dar fără pericolele legate de evoluția imprevizibilă a acesteia. Revaccinările se fac selectiv, la cei cu i.d.r. negativ (PPD negativ). Vaccinarea BCG nu se efectuează la pacienții imunocompromiși (de exemplu la pacienții infectați cu HIV).

Chimioprofilaxia se face prin administrare de HIN (izoniazidă) contactilor tuberculino-negativi din focare de tuberculoză, nou-născuților din mame tuberculoase, copiilor la care s-a surprins virajul tuberculinic neexplicat prin vaccinare BCG. Scopul este de a preveni primoinfecția tuberculoasă cu tulpini virulente, cu evoluție imprevizibilă.

Chimioprofilaxia nu este necesară pentru persoane expuse altor infecții cu mycobacterii. Profilaxia cu unul din cele 3 chimioterapice – azitromicină, claritromicină sau rifabutin, se indică tuturor pacienților cu mai puțin de 75 celule CD4/ $\mu$ l.



## Diagnostic de laborator

Este bacteriologic ( a se vedea indreptarul LP).

**Laboratoarele implicate în Programul Național de Control al Tuberculozei** sunt ierarhizate în trei nivele:

**Nivelul I:** laboratoarelor dispensarelor teritoriale de pneumoftiziologie (efectuează microscopia pentru depistarea BAAR și trimit prelevatele patologice laboratoarelor de Nivel II).

**Nivelul II:** laboratoarele dispensarelor/staționarelor județene de pneumoftiziologie și ale marilor unități cu paturi pentru pacienții cu TB (asigură izolarea, identificarea *M.tuberculosis* și identificarea primară a mycobacteriilor atipice cu sau fără testarea sensibilității la antibiotice).

**Nivelul III:** laboratoarele de referință (asigură identificări definitive, monitorizarea activității laboratoarelor de nivel I și II).

## Tratament

Tratamentul antimicrobian în tuberculoză durează 6-12 luni, iar pentru evitarea selecției de mutante rezistente este necesară asocierea a cel puțin 3 chimioterapice antituberculoase. Antituberculoasele de primă linie sunt: izoniazida (HIN), rifampicina (RMP), pirazinamida (PZA), etambutolul (EMB) și streptomycină. Antituberculoasele din linia a doua, utilizate doar pentru tratamentul tuberculozei rezistente la medicamentele din prima linie, sunt: kanamicina, amikacina, etionamida, cicloserina, acidul paraaminosalicilic (PAS), etc.

**Tulpinile multi-rezistente de *M.tuberculosis* (TB-MDR)** se definesc ca fiind rezistente cel puțin la RMP și HIN. Indivizii infectați cu asemenea tulpini, nu vor răspunde la regimurile terapeutice de scurtă durată și vor dezvolta rezistența și la agenții apropiați PZA și EMB. Tratamentul TB-MDR este complex și de durată, cu o asociere de 4-5 agenți de a doua linie, inclusiv fluoroquinolonele și unul din cei 3 agenți cu administrare parenterală: kanamicină, amikacină sau capreomicină. Studii recente au descris emergența tulpinilor rezistente la multipli agenți de linia a doua, ceea ce reprezintă o provocare majoră de sănătate publică, întrucât sunt în general netratabile. Din acest motiv a fost propus termenul de tulpini de ***M.tuberculosis* extensiv-rezistente (TB-XDR)**, definite ca tulpini MDR (rezistență la cel puțin HIN și RMP), la care se asociază rezistența la fluoroquinolone și cel puțin un agent parenteral de a doua linie.

### 1.1.2 *Mycobacterium bovis*

*M. bovis* este agentul tuberculozei bovine, dar poate determina și tuberculoză la om prin consum de lapte crud (de la vite cu mastită tuberculoasă) sau prin inhalare de aerosoli eliminați de vitele cu tuberculoză pulmonară. În lapte bacilii mor după 30 minute la 70°C și după 5 minute la 100°C.

*M. bovis* se dezvoltă și mai lent decât *M.tuberculosis* (4–8 săptămâni); coloniile sunt de tip S netede, necromogene, mici, umede, cu aspect cremos, albicioase, ușor de emulsionat.

Profilaxia infecțiilor cu *M. bovis* se face prin pasteurizarea laptelui și sacrificarea vitelor pozitive la tuberculină. Sensibilitatea la chimioterapice a *M. bovis* este asemănătoare cu cea a *M. tuberculosis*, dar *M. bovis* este rezistent la pirazinamidă.



## 1.2 Mycobacterii atipice

### Habitat și patogenitate

**Mycobacterii atipice**, denumite și mycobacterii netuberculoase (MNT) sau alte mycobacterii decât cele ce produc tuberculoza MOTT (*Mycobacteria other than tuberculosis bacili*), sunt specii cu caractere de cultivare, habitat, patogenitate și sensibilitate la antibiotice diferite de cele ale bacililor tuberculozei.

Unele MNT sunt natural patogene pentru animale (ex. *M. avium* produce tuberculoza aviară), dar condiționat patogene pentru om, iar altele sunt saprofite nepatogene.

Mycobacteriile atipice au o largă răspândire în sol, apa din surse naturale, sau de la robinet. Unele specii au un rezervor animal reprezentat de porcine, diferite specii de primat, unul aviar și chiar unul piscicol (în strânsă legătură cu mediul acvatic). Majoritatea MNT au o răspândire universală, însă unele specii prezintă o focalizare geografică.

### Infecții produse de mycobacterii atipice

Importanța clinică a acestor germeni oportuniști a crescut mult odată cu dezvoltarea pandemiei HIV/SIDA, ei fiind implicați în prezent în patologia persoanelor imunocompromise, în special în stadii avansate de SIDA.

MNT depistate în produsele patologice au semnificație clinică numai atunci când, în lipsa bacililor tuberculozei, izolarea lor repetată și în concentrații mari, coincide cu evoluția bolii.

#### I. MNT implicate în infecții diseminate

Prevalența infecțiilor cu *M. avium* Complex (*M. avium* + *M. intracellulare*) a crescut foarte mult în ultima decadă, la pacienții imunocompromiși înregistrându-se 4 modele clinice de afectare pulmonară: nodul solitar, bronșiectazie nodulară, infiltrat tuberculosis-like și infiltratul difuz.

Simptomatologia clinică este reprezentată de fatigabilitate, febră, tuse, pierdere în greutate, transpirații nocturne. La copii între 1 și 5 ani pot determina limfadenite submandibulare, submaxilare sau preauriculare, unilaterale.

#### II. MNT implicate în infecții localizate

Infecțiile pot avea localizare preponderent pulmonară (asemănătoare tuberculozei), ganglionară (în special la copiii între 1 și 5 ani și se manifestă prin tumefierea nedureroasă a ganglionilor lanțului cervical anterior cu fistulizare), cutanată (*M. marinum* determină „granulomatoza de bazin” sau „granulomul containierelor de pește”, după contactul cu apa bazinelor de înot, sau cu containerele de pești).

### Epidemiologie

MNT se transmit prin ingestie de apă și alimente contaminate, mai rar prin inhalare sau prin leziuni de contiguitate ale pielii. Infecțiile diseminate apar aproape exclusiv la pacienții sever imunodeprimați, de obicei la cei cu SIDA.

### Tratament

În tratamentul infecțiilor cu MNT se folosesc asocieri de 2-3 chimioterapice. Germenii cu creștere rapidă sunt în majoritate rezistenți la chimioterapicele antituberculoase.

## 1.3 *Mycobacterium leprae*

### Lepra

*M. leprae* este agentul etiologic al leprei (boala Hansen), o infecție granulomatoasă cronică umană, care afectează țesuturile superficiale, mai ales pielea și nervii periferici. Nu se cultivă in vitro.

Numărul cazurilor de lepră în lume a scăzut dramatic în ultimele decade, în special prin extinderea programelor de vaccinare BCG și prin creșterea urbanizării globale. Cu toate acestea, lepra rămâne o boală larg răspândită în mediul rural sărac, în special în Asia, Africa și America de Sud.

Lepra debutează după o incubatie lungă (de regulă 2-5 ani) și evoluează cronic. Există două forme majore de lepră: tuberculoidă și lepromatoasă, dar se cunosc și forme intermediare.

- **Lepra tuberculoidă sau benignă** – leziunile sunt paucibacilare, nu se ulcerează și sunt puțin contagioase.
- **Lepra lepromatoasă sau malignă** evoluează bacteriemic. Deși bacilemia este intensă, febra înaltă sau semnele de toxicitate sistemică sunt absente. Leziunile granulomatoase sunt mari, difuze, distructive, se ulcerează și abundă în bacili, fiind contagioase.

Leziunile distructive din lepră sunt limitate la tegumente (în special ale feței și extremităților) și nervi periferici. Sunt afectate în special zonele mai reci, a căror temperatură este cu câteva grade mai scăzută decât 37°C. Pacienții prezintă un facies caracteristic – leonin, tulburări nevritice (nevralgii, anestezii, paralizii) și leziuni trofice cu mutilări ale extremităților.

### Imunitate

Imunitatea în lepră este mediată celular și se însoțește de o sensibilizare de tip întârziat. I.d.r. la lepromin (un antigen al *M. leprae* derivat din țesut lepromatos și analog tuberculinei) este pozitivă la pacienții cu lepră tuberculoidă. La cei cu lepră lepromatoasă i.d.r. la lepromin este negativă și reflectă deficiența răspunsului imun celular.

### Epidemiologie

**În lepră**, sursa de infecție o reprezintă bolnavii, mai ales cei cu formă lepromatoasă. Modul de transmitere nu se cunoaște cu certitudine. Majoritatea infecțiilor sunt contractate în copilărie, copiii fiind mai receptivi decât adulții. Infecția este probabil transmisă prin contact direct cu leziuni tegumentare, precum și prin inhalare de pulberi contaminate.

### Profilaxie, tratament

**Profilaxia leprei** constă în depistare, izolare și tratament antilepros. Măsurile de igienă și educație sanitară joacă un rol important în controlul leprei. Vaccinarea BCG determină scăderea receptivității la lepră. Chimioprofilaxia cu doze mici de dapsonă este necesară pentru contacti și în special pentru copiii care vin în contact cu adulții cu lepră.

**Tratamentul leprei** se face cu dapsonă, timp de minimum 2 ani (3-5 ani). Datorită apariției rezistenței la dapsonă, se recomandă administrarea concomitentă de rifampicină, clofazimină sau etionamidă.

# I.IX BACTERII STRICT ANAEROBE DE INTERES MEDICAL

## Generalități

Bacteriile strict anaerobe nu se dezvoltă decât în absența oxigenului, prezența acestuia fiind foarte toxică culturii microbiene, chiar la o presiune de  $10^{-5}$  atm. Bacteriile anaerobe sunt implicate în etiologia unor infecții severe la om, dar în același timp, sunt cele mai frecvente microorganisme care colonizează organismul uman, având un rol important în menținerea echilibrului ecologic al florei normale. Astfel, numeroase specii bacteriene anaerobe fac parte din flora normală a tegumentului, mucoaselor oro și nazofaringiană, tractului gastro-intestinal și tractului uro-genital (mai frecvent colonizează uretra și vaginul).

Cunoașterea bacteriilor anaerobe ce colonizează diferite zone anatomice ale organismului este esențială, deoarece majoritatea infecțiilor anaerobe sunt endogene, determinate de bacterii ce fac parte din flora normală.

Infecția cu anaerobi trebuie suspectată în următoarele condiții:

1. Evoluție într-un situs anatomic care comunică cu zone masiv colonizate cu anaerobi (uter post-partum și post-abortum, peritoneu după perforații intestinale sau chirurgie pe tractul gastrointestinal, pelvis etc.),
2. Infecția plăgilor mușcate de om,
3. Pneumonii de aspirație,
4. Infecții asociate tumorilor maligne, traumatismelor,
5. Endocardite cu hemoculturi aerobe negative,
6. Infecții apărute pe fondul administrării de aminoglicozide sau alte antibiotice la care anaerobii sunt rezistenți,
7. Leziuni însoțite de prezența de gaz în țesuturi.

Identificarea anaerobilor este laborioasă. Infecțiile sunt de regulă mixte (constând în mai multe specii de anaerobi sau amestecuri de anaerobi cu facultativ anaerobi), motiv pentru care prima sarcină a laboratorului este de a separa anaerobii de facultativ anaerobi. Laboratoarele de microbiologie trebuie antrenate până la un anumit grad de competență care să permită cât mai curând posibil:

- confirmarea infecției cu bacterii anaerobe,
- identificarea corectă a categoriei microscopice,
- diferențieri prezumptive între anaerobii aparținând aceleiași categorii microscopice (*B.fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium* etc.).

Aceste rezultate trebuie comunicate etapizat înaintea identificării complete a speciei.

Există două grupe principale de germeni anaerobi:

**1. Germeni anaerobi exogeni, sporulați, toxigeni, care aparțin genului *Clostridium*** și au ca habitat natural solul, dar pot fi întâlniți și în intestinul unor animale și chiar al omului, mai ales sub formă de spori și care în condiții favorabile au capacitatea de a germina.

Infecțiile exogene cauzate de germenii anaerobi includ: toxiinfecțiile alimentare, gangrena gazoasă, fasciita necrozantă, celulita crepitantă, botulismul, tetanosul, gastroenterita și enterita necrotică (determinată de *Clostridium perfringens*).

**2. Germeni anaerobi endogeni, nesporulați, netoxigeni**, care pot fi virulenți pentru om, deși habitatul lor natural este chiar mucoasa unor cavități naturale ale omului și animalelor.

# 1. Germeni anaerobi exogeni, sporulați toxigeni. Genul *Clostridium*

## Semnificația clinică

*Cl. difficile* ce face parte din flora normală a intestinului, produce în anumite condiții, infecții ale tractului digestiv, care se pot transmite și interuman. Clostridiile endogene din flora comensală pot iniția infecții grave în condiții deosebite ca, de pildă, traumatisme, intervenții chirurgicale, imunosupresie, etc.

Infecțiile exogene produse de clostridii sunt: gangrena gazoasă, tetanosul, intoxicația botulinică și toxiinfecția alimentară.

## Clostridiile gangrenei gazoase

### Habitat

Sunt bacterii cu habitat mixt: foarte răspândite în natură (sol, apă, aer, praf), și totodată făcând parte din flora saprofită a tubului digestiv, vaginului sau căilor aeriene superioare ale omului și animalelor.

### Morfologie, caractere culturale

Sunt bacili gram pozitivi, anaerobi (aerotoleranți), sporulați, cu sporul dispus central. Au caractere culturale comune, deosebindu-se doar prin tipul de toxină produs (au fost descrise 5 tipuri antigenice de toxine notate de la A-E).

### Patogenie

Principalele specii cu rol în patologia umană sunt: *Cl. perfringens*, *Cl. oedematiens*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. bifermentans*, *Cl. falax* (germeni ubiquitari izolați din sol, apă, aer dar sunt și comensali ai intestinului).

*Cl. perfringens* se multiplică mai ales în țesuturile lezate (postraumatic, postchirurgical), în care vasoconstricția și diminuarea fluxului sanguin induc ischemie locală. Prezența ionilor de  $Ca^{2+}$  și a bacteriilor aerobe asociate sunt considerate factori favorizanți ai infecției. Germinarea sporilor (endogeni, sau introduși în mod accidental în organism) și multiplicarea bacteriilor este urmată de eliberarea toxinelor la nivelul porții de intrare. Toxinele (fosfolipaza, lecitinaza) produc efecte toxice grave, generale (cu o mortalitate de 100% a cazurilor netratate și 25% a celor tratate). Au loc tulburări hemolitice, necroze musculare, tulburări de coagulare (prin leziuni ale trombocitelor și leucocitelor).

*Cl. perfringens* de tip A alături de enterobacterii și enterococi, este considerat a fi **agentul etiologic principal al gangrenei gazoase**, infecție invazivă gravă a țesuturilor subcutanate (celulita anaerobă) și musculare (gangrena gazoasă propriu-zisă), cu punct de plecare de la o plagă ce oferă condiții de anaerobioză. Plaga este de regulă post-traumatică, consecutivă unor accidente de circulație sau de muncă, soldate cu fracturi deschise, asociată cu prezența de pământ sau corpuri străine în plagă. Forma postoperatorie survine deseori în cazul chirurgiei septice viscerale, ortopedice, sau în cazul amputațiilor efectuate la diabetici.

Clostridiile mai pot produce septicemii postpartum sau postabortum, precum și toxiinfecții alimentare (prin ingerarea sporilor, și eliberarea de enterotoxine de către formele bacteriene vegetative).

**Toxiinfecția alimentară** cu *Cl. perfringens* se manifestă prin colici abdominale, grețuri, vărsături, scaune diareice.

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic (a se vedea indreptarul LP).

**Sensibilitatea la chimioterapice:** Clostridiile gangrenei gazoase sunt sensibile la penicilină G, eritromicină, ampicilină, metronidazol, cefoxitină și în mod natural rezistente la tetraciclină.

## Tratament, profilaxie

Este o urgență chirurgicală, prognosticul bolii fiind influențat de precocitatea instituirii sale. Posibila prezență a unei flore de asociație impune asocierea în terapie a unei  $\beta$ -lactamine cu un aminoglicozid și metronidazol. Oxigenoterapia și măsurile de reanimare sunt indispensabile. În cazul toxiinfecțiilor alimentare rehidratarea și tratamentul simptomatic sunt suficiente.

Profilaxia constă în toaleta plăgilor, îndepărtarea corpurilor străine și a țesuturilor necrozate, antibioterapie profilactică, măsuri de asepsie riguroasă a gesturilor operatorii.

## *Clostridium tetani*

### Habitat

Este foarte frecvent răspândit la suprafața solului, unde poate supraviețui timp îndelungat sub formă sporulată. Face parte de asemenea din flora normală a tubului digestiv al unor numeroase specii animale, fiind eliminat la exterior prin materiile fecale ale acestora.

### Morfologie

Sunt bacili gram pozitivi anaerobi, mobili, cu cili peritrichi, necapsulați, sporulați, cu sporul dispus terminal (are aspect de "măciucă", "rachetă de tenis", etc.).

### Epidemiologie

*Cl. tetani* se găsește în tractul intestinal al animalelor (bovine, cabaline, ovine) care elimină bacilul sub formă vegetativă. Odată eliminat, găsește condiții nefavorabile și sporulează, putând fi izolat din sol. Sporularea este favorizată de condițiile de anaerobioză, precum și de contaminarea concomitentă cu germeni piogeni. Sporii pătrund prin poarta de intrare reprezentată de plăgi ale tegumentelor sau mucoaselor. Plăgile cu caracter tetanigen sunt: plăgi înțepate cu așchii, spini, cuie, corn de vită, prin mușcătură de animale, cu retenție de corpi străini în țesuturi, din accidente de circulație, fracturi deschise, avort empiric, arsuri, plăgi ale cordonului ombilical provenite prin folosirea instrumentelor nesterile, orice plagă murdărită cu pământ, bălegar, praf.

### Patogenie

Sporii germinează la poarta de intrare unde elaborează toxina tetanică care difuzează în organism, bacilul rămânând cantonat la poarta de intrare. Exotoxina prezintă două componente, tetanospasmia și tetanolizina. Prima, acționează asupra sistemului nervos central la nivelul centrilor motori, unde inhibă elaborarea de acetilcolină și se fixează de ganglioizide, iar la nivelul sinapsei neuro-musculare blochează elaborarea mediatorilor chimici, rezultând spasme musculare în crize paroxistice la cea mai mică excitație. Tetanolizina are efect cardiotoxic. Prin detoxifiere cu ajutorul formolului și căldurii se obține anatoxina tetanică utilizată în vaccinare.

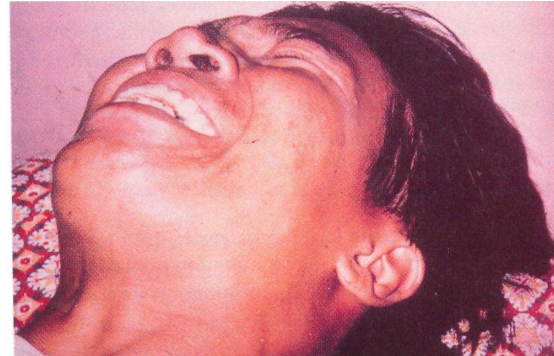
### Simptomatologie clinică

Boala produsă de *Cl. tetani* este **tetanusul**. Din punct de vedere clinic, după o perioadă de incubație de 3-30 zile, timp în care are loc difuzia toxinei, apare contractura musculară, inițial localizată la nivelul feței (trismusul), iar apoi generalizată. Pe acest fond de contractură tonică,

la orice excitație apar crize paroxistice de contractură musculară dureroase. Moartea se produce prin paralizia mușchilor respiratori.



**Fig. 18:** Copil cu tetanos și opistotonus (spasme persistente ale musculaturii para-vertebrale) (modificată după Muray P., 2005)



**Fig. 19:** Spasme faciale și risus sardonicus la un pacient cu tetanos (modificată după Muray P., 2005)

### Diagnostic de laborator

Diagnosticul de laborator are rolul de a confirma diagnosticul clinic și constă în evidențierea bacilului tetanic în secreția din plagă cu însămânțarea pe medii de cultură (agar sânge *Brucella*) în condiții de anaerobioză.

### Tratament, profilaxie

Tratamentul curativ constă în toaleta locală a plăgii, administrare de anatoxină ATPA (anatoxină tetanică purificată și adsorbită), penicilină, ser antitetanic sau imunoglobuline.

Profilaxia este specifică, prin vaccinare. **Vaccinul DTP** (diftero-tetano-pertussis) face parte din vaccinările obligatorii ale copilului și se administrează sub forma unor injecții intramusculare, după scheme bine definite.

## *Clostridium botulinum*

### Habitat

Este o bacterie cu un habitat mixt: sporii se găsesc pe suprafața solului și în intestinul animalelor. Tipul E de toxină este asociat cu carnea de pește. Contaminează legumele și fructele conservate.

### Morfologie, structură

Sunt bacili gram pozitivi anaerobi, mobili, cu capetele rotunjite, sporulați, cu sporul (termorezistent 6 ore la 100°C) dispus subterminal. Sintetizează 8 tipuri de neurotoxine, antigenic distincte (A,B,CA,CB,D,E,F,G) eliberate prin autoliza celulei. Cel mai frecvent asociate patologiei umane sunt tipurile: A, B și E. Tipurile C și D sunt implicate în îmbolnăviri la animale. Toxina botulinică este cea mai puternică toxină cunoscută. Ea interferează neurotransmiterea periferică colinergică, producând paralizia musculaturii striate prin blocarea secreției de acetilcolină.

## Patogenie

*Clostridium botulinum*, este **agentul patogen al botulismului**, o intoxicație alimentară severă, produsă prin ingerarea de alimente ce conțin toxina botulinică preformată. Toxina (termolabilă) ingerată rezistă la acțiunea sucului gastric, pătrunde în intestin, de unde ajunge în circulația generală pe cale limfatică și acționează asupra sistemului nervos prin blocarea eliberării de acetilcolină la nivelul sinapsei neuro-musculare. Se produce paralizia musculaturii faringiene, esofagiene și în final paralizia mușchilor respiratori.

## Epidemiologie

Foarte sensibil la oxigen, *Cl. botulinum* se multiplică în alimente în care există un anumit grad de anaerobioză: conserve de legume, fructe, pește sau carne (toxina eliberată produce gaz care bombează capacul conservei), mezeluri, șuncă (are loc o dezvoltare caracteristică “în cuiburi”), cârnați afumați, etc.

## Simptomatologie clinică

Se descriu 5 forme clinice ale bolii:

- toxiinfecția alimentară botulinică sau botulismul clasic
- botulismul sugarului
- botulismul de plagă
- botulismul “ascuns” al adultului
- botulismul prin inadvertență

**Botulismul clasic și cel de plagă** sunt asemănătoare din punctul de vedere al simptomatologiei clinice, dar se deosebesc ca modalitate de transmitere a bolii.

Botulismul clasic este o intoxicație extrem de gravă, cu o incubație cuprinsă între 6 ore și 8 zile, produsă în urma ingerării unor alimente în care s-a preformat toxina botulinică. În botulismul de plagă, incubația este de 4-14 zile. Poarta de intrare este de regulă o plagă contaminată cu pământ, aflată în condiții de anaerobioză. Este o entitate rară.

Tabloul clinic este dominat de suferința SNC, cu pareze și paralizii ale nervilor cranieni, paralizia musculaturii faringelui, cu dificultăți de vorbire și deglutiție, uscăciunea mucoaselor, decesul putând surveni prin insuficiență respiratorie determinată de paralizia musculaturii respiratorii.

**Botulismul sugarului** este rezultat al multiplicării germenilor la nivel intestinal, cu toxigenza consecutivă. Au fost semnalate cazuri de boală asociate consumului de miere de albine.

**Botulismul „ascuns” al adultului** este varianta pentru adulți a botulismului sugarului. Poate apare la persoanele cu anomalii ale tubului digestiv, care au permis colonizarea cu *Cl. botulinum*.

**Botulismul prin inadvertență** a fost descris recent, la bolnavi tratați cu toxina botulinică pentru boli neurologice.

## Diagnosticul de laborator

Are rolul de a confirma diagnosticul clinic și urmărește izolarea germenului din alimentul incriminat și evidențierea toxinei botulinice în ser, materii fecale, conținut gastric, vărsături. Tipizarea toxinei botulinice, care are 8 tipuri antigenice (de la A la G) se poate face prin boală experimentală la șoareci.



## Tratament, profilaxie

Tratamentul se efectuează în servicii de terapie intensivă și constă în seroterapie cu ser antibotulinic polivalent A,B,E și medicație simptomatică.

Este o maladie cu declarare obligatorie. Profilaxia se referă la supravegherea procesului de preparare a alimentelor (conservelor).

## *Clostridium difficile*

### Habitat

Până prin anul 1970, nu a fost cunoscută importanța clinică a *C.difficile*. Microorganismul este infrecvent izolat din coproculturi. Tulpinile toxigene sunt responsabile de gastroenteritele post-antibioterapie, care variază de la forme simple de diaree până la forme de colite pseudomembranoase severe.

*C. difficile* face parte din flora intestinală normală, fiind prezent în cantitate mică la omul sănătos și pacientul spitalizat. Expunerea la antibiotice alterează flora enterală normală, permițând creșterea exagerată a tulpinilor rezistente sau făcând pacientul mult mai sensibil la achiziția unor tulpini exogene de *C.difficile*. Proliferarea locală a microorganismului cu producerea locală a toxinelor în colon produce boala. Se pot transmite și interuman.

### Patogenie

*C. difficile* produce 2 toxine:

- Enterotoxina (toxina A) este factor chemotactic pentru neutrofile, favorizând infiltrațiile de neutrofile în ileum, ducând la eliberarea citokinelor și necroză hemoragică,
- Citotoxina (toxina B). cauzează depolimerizarea actinei cu distrugerea citoscheletului in vivo/vitro.

Proliferarea microorganismului cu producere locală de toxine în colon, duce la apariția infecției.

### Simptomatologie clinică

În infecțiile severe au fost semnalate : diareea apoasă, cu peste 15 scaune/zi, dureri abdominale, scăderea apetitului, febra, scaune cu puroi și sânge, scăderea greutății.

Factorii de risc pentru infecția cu *C.difficile* sunt: spitalizarea, tratamentele antibiotice cu spectru larg, timp îndelungat, care îi favorizează creșterea și multiplicarea, intervențiile chirurgicale pe tract digestiv, afecțiuni de colon (cancer colorectal, boala inflamatorie), pacienți cu deficiențe imune, utilizarea de chimioterapice, vârsta peste 65 de ani, afecțiuni renale, utilizarea inhibitorilor de pompă, etc.

### Epidemiologie

Anual au fost semnalate peste 500.000 cazuri, infecțiile fiind tot mai frecvente și mai dificil de tratat. Tulpina de *C.difficile* transportă mai multe elemente genetice mobile, care sunt capabile de a conferi gene de rezistență la medicația antibacteriană. Utilizarea antibioticelor cu spectru larg și ultralarg au permis dezvoltarea tulpinilor hipervirulente cu rată de eșec terapeutic, mortalitate și recidivă. În general, cele mai multe tulpini circulante sunt sensibile la metronidazol și vancomicină.

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic, prin teste de citotoxicitate, metode imunocromatografice sau teste de biologie moleculară (a se vedea îndreptarul LP).

## Tratament, profilaxie

Întreruperea antibioterapiei este deseori suficientă pentru tratarea formelor ușoare de boală.

Terapia specifică constă în administrarea de metronidazol sau vancomicină (în infecțiile severe).

La 20% to 30% din cazuri pot apărea recăderi după terminarea terapiei, sporii fiind rezistenți la antibiotice. Reluarea tratamentului cu același antibiotic este deseori eficientă.

Prevenția este dificilă, microorganismul fiind deseori izolat din mediul spitalicesc, în special din ariile adiacente zonei de îngrijire a bolnavului infectat. Sporii sunt dificil de distrus. Poate contamina mediul spitalicesc timp de mai multe luni, fiind sursa a epidemiilor nosocomiale.

## 2. Germeni anaerobi endogeni, nesporulați

Reprezintă un al doilea grup de microorganisme anaerobe, patogene pentru om. Ele cuprind un ansamblu de bacterii foarte diferite din punct de vedere morfologic și funcțional, dar care au ca trăsături comune anaerobioza, comensalismul cutaneomucos și potențialul patogen.

Frecvența infecțiilor cu germeni anaerobi nesporulați este în continuă creștere, acestea fiind prin excelență bacterii "oportuniste". Cel mai frecvent dau infecții în asociație cu alte specii microbiene.

Nu vom insista asupra diagnosticului de laborator, care urmează principiile generale de izolare și identificare a germenilor anaerobi, dar vom prezenta în linii generale taxonomia acestor germeni, care a suferit mari modificări în ultimul deceniu, precum și semnificația lor clinică.

### 2.1 Bacilii gram pozitivi nesporulați

Bacilii gram pozitivi nesporulați sunt facultativ sau strict anaerobi, colonizează pielea și suprafața mucoaselor. Genurile *Actinomyces*, *Mobiluncus* și *Propionibacterium* sunt oportuniști patogeni, în timp ce *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* și *Rothia* sunt rareori responsabili de infecțiile umane.

#### *Actinomyces*

*Actinomyces* sunt bacili gram pozitivi, facultativ sau strict anaerobi, imobili, nesporulați, cu creștere lentă. Acestor organisme le lipsesc mitocondriile și membrana nucleară, se reproduc prin fuziune și sunt inhibate de peniciline. Se cunosc 13 specii. Dintre acestea, mai importante în patologia umană sunt: *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus*, *A. pyogenes* și *A. meyeri*.

#### Patogenie

Sunt microorganisme oportuniste, care colonizează tractul respirator superior, gastrointestinal și genital la femei. Au un potențial slab virulent și produc infecții doar în condiții de întrerupere a continuității barierelor mucoase, posttraumatic, postoperator, sau postinfecțios. Infecțiile supurative cronice netratate diseminează, producând infecții multisistemice.

Macroscopic, coloniile pot fi văzute frecvent în țesuturile afectate. Aceste colonii, numite "granule sulfuroase", deoarece apar galbene sau portocalii, sunt grupate în filamente, cu

ajutorul fosfatului de calciu. Ariile supurate sunt în mod normal înconjurate de țesut de granulație fibrozat care dă suprafeței aspectul dur de lemn.

### **Sindroame clinice**

Actinomicozele sunt infecții endogene. Nu s-a evidențiat transmiterea de la om la om sau din surse externe cum ar fi sol și apă. Pot fi afectate toate grupele de vârstă. Infecțiile sunt clasificate în funcție de organele afectate:

**Actinomicozele cervico-faciale** sunt întâlnite la pacienții cu igienă orală deficitară sau prezentând în antecedente manevre iatrogene sau traumatisme ale cavității bucale.

Sunt cele mai frecvente actinomicoze și se manifestă sub forma unor infecții acute sau mai frecvent, ca procese cu dezvoltare lentă și nedureroasă. Țesuturile fibrozate, cicatrizate și supurațiile pun de regulă în alertă medicul despre posibilitatea actinomicozelor.

**Actinomicoza toracică** a fost descrisă la pacienții supuși în antecedente unei aspirații. Simptomatologia lor clinică este nespecifică. Abcesele pot apărea precoce la nivelul plămânului, existând posibilitatea diseminării lor în țesuturile învecinate.

**Actinomicoza abdominală** este cea mai frecventă formă clinică și survine după intervenții chirurgicale sau traumatisme. Poate afecta toate organele intraabdominale.

**Actinomicoza pelvină** poate fi o manifestare secundară a infecțiilor abdominale sau primară la femeile cu sterilet. Se manifestă ca o vaginită benignă sau cu distrucții tisulare marcate, incluzând abcesele tubo-ovariene sau obstrucțiile ureterale.

**Actinomicoza sistemului nervos central** este secundară unui alt focar infecțios. Cel mai adesea este reprezentată de abcesul cerebral, meningita, empiemul subdural și mai rar abcesul epidural.

### **Diagnostic de laborator**

Este bacteriologic și dificil de realizat.

### **Tratament, profilaxie**

Tratamentul implică debridarea chirurgicală a țesuturilor, asociată cu administrarea de antibiotice. Actinomicetele sunt sensibile la penicilină (antibiotic de elecție), tetraciclină, eritromicină și clindamicină.

Prevenția acestor infecții este dificilă, presupunând o igienă orală corespunzătoare și profilaxia cu antibiotice în cazul afectării tractului gastrointestinal.

### ***Propionibacterium***

Sunt bacili gram pozitivi, mici, dispuși în lanțuri scurte sau în grămezi. Colonizează în mod normal tegumentele, conjunctiva, urechea externă, orofaringele și tractul genital la femeie. Sunt germeni anaerobi sau aerotoleranți, imobili, catalazo- pozitivi, fermentează carbohidrații, produc acid propionic. Se cunosc două specii: *P.acnes* și *P.propionicus*.

*P. acnes* este agentul etiologic al acneei la adolescenți și adultul tânăr, precum și al unor infecții oportuniste la pacienții protezați și cateterizați. Rol important în patogenia acneei îl are stimularea răspunsului inflamator. Producerea de peptide cu greutate moleculară mică atrage leucocitele în foliculii sebacei unde crește *P. acnes*. Fagocitarea bacililor este urmată de eliberarea enzimelor hidrolitice, care împreună cu lipazele bacteriene, neuraminidazele și hialuronidaza precipită răspunsul inflamator, ducând la ruptura foliculului.

*P. propionicus* cauzează infecții la nivelul canalului lacrimal.

*P. propionicus* crește pe medii uzuale, în 2-5 zile. Izolarea microorganismelor trebuie corelată cu manifestările clinice.

Tratamentul acneei este local, cu benzoil peroxid și antibiotice. Terapia orală cu antibiotice (eritromicină, clindamicină) este recomandată în cazul acneei persistente.

## **Mobiluncus**

Sunt bacili strict anaerobi, gram variabili, încurbați, nesporulați. Datorită structurii peretelui celular, nu posedă endotoxine și sunt sensibili la vancomicină, clindamicină, eritromicină și ampicilină, dar sunt rezistente la colimicină. În infecțiile umane sunt descrise 2 specii: *M. curtisii* și *M. mulieris*. Colonizează în număr mic tractul genital, dar devin numeroși, însoțind *G.vaginalis* la femeile cu vaginoză bacteriană. Rolul lor exact în patogenia acestor infecții este neclar, dar aspectul lor microscopic reprezintă un marker valoros în diagnosticul vaginozelor bacteriene.

## **2.2 Bacilii gram negativi anaerobi nesporulați**

Bacilii gram negativi strict anaerobi sunt cuprinși în familia Bacteroidaceae. Ei fac parte din flora comensală a orofaringelui, a tractului digestiv și urogenital. Din cele 20 de genuri, importante în patologia umană sunt genurile: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyrromonas*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia* și *Wolinella*.

### **Genul *Bacteroides***

*B. fragilis* este cea mai importantă specie a genului, pleomorf în dimensiuni și formă, sugerând o floră mixtă pe frotiurile efectuate din cultură și colorate prin metoda Gram.

#### **Patogenie**

Structura peretelui celular la genul *Bacteroides* este tipică. LPS din structura acestuia are o activitate endotoxinică redusă. Peretele celular al *B.fragilis* este înconjurat de o capsulă polizaharidică având roluri multiple în patogenia bolii: antifagocitar, în aderență, precum și în formarea abceselor.

Au fost descrise variate enzime asociate speciilor virulente de *Bacteroides*: hialuronidaze, colagenaze, fibrinolizina, neuraminidază, superoxid dismutaza și  $\beta$  lactamaze.

Tulpinile patogene de *Bacteroides* sunt, în general, capabile de a tolera expunerea la oxigen. Catalaza și superoxid dismutaza, care inactivează peroxidul de hidrogen și respectiv radicalii liberi de  $O_2^-$ , sunt de asemenea prezenți la tulpinile patogene.

#### **Epidemiologie**

Bacilii anaerobi gram negativi reprezintă o componentă majoră a florei microbiene la gazda umană. Aceștia sunt în număr de 10 ori mai mare decât flora aerobă la nivelul orofaringelui, de 100 de ori, la nivelul tractului urogenital și de 1000 de ori la nivelul tractului gastrointestinal.

#### **Sindroame clinice**

Infecțiile cu *Bacteroides* se caracterizează prin faptul că sunt endogene, de etiologie mixtă, caracterizate prin formarea de abcese. *B.fragilis* a fost izolat în 15-20% din infecțiile pleuropulmonare cu germeni anaerobi, 2/3 din infecțiile pelviene supurate, precum și în toate infecțiile intraabdominale cu formare de abcese. Peste 75% din bacteremiile produse de anaerobii gram negativi se datorează lui *B.fragilis*.

## Diagnosticul de laborator

Este bacteriologic și constă în izolarea și identificarea germenilor din produsele patologice.

**Sensibilitatea la antibiotice:** Constituie un criteriu de identificare. Spre deosebire de anaerobii gram-pozitivi, în cazul celor gram-negativi rezistența plasmidică s-a extins rapid, proporția rezistenței la  $\beta$ -lactamine, frecvent cu spectru extins, este de peste 93% pentru speciile grupului *B. fragilis*. În acest sens, au fost raportate tulpini rezistente la penicilină (prin producere de  $\beta$  lactamază), precum și la tetraciclină, cefotaxime, cefoperazonă, clindamicină.

## Genurile *Fusobacterium*, *Leptotrichia* și *Wolinella*

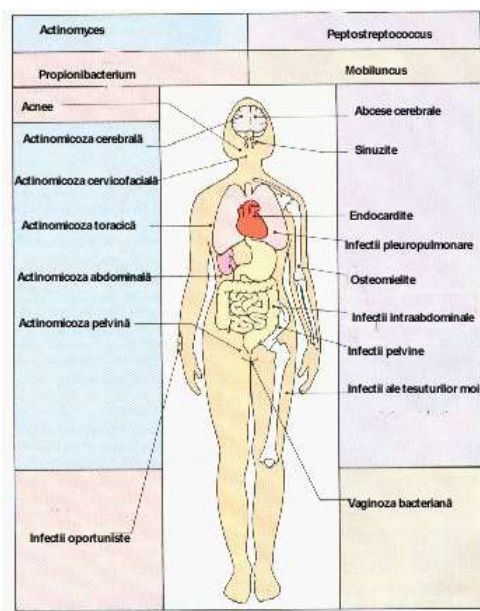
Produc o serie de enzime histolitice, responsabile de distrucția tisulară, precum și  $\beta$  lactamaze, care asigură rezistența la peniciline.

Spectrul infecțiilor clinice produse reflectă largă lor distribuție în organism. Germenii care colonizează orofaringele sunt responsabili de formarea abceselor cerebrale, a infecțiilor orale și pleuropulmonare. Cei din tractul gastrointestinal sunt responsabili de etiologia infecțiilor intraabdominale, iar cei din tractul genitourinar, de infecțiile pelviene (abcese, vaginoza bacteriană). Majoritatea acestor infecții sunt mixte, cu floră aerobă și anaerobă.

Prezența  $\beta$  lactamazei (la 30-40% din tulpini) face ca tratamentul cu peniciline să fie limitat. Penicilinele asociate inhibitorilor de  $\beta$  lactamază, precum și metronidazolul sunt eficiente în terapie.

## 2.3 Coci gram pozitivi anaerobi

Cocii gram pozitivi strict anaerobi sunt cuprinși în genurile *Peptococcus* și *Peptostreptococcus*. Ei fac parte din flora normală a cavității orale și produc infecții numai în asociere cu alți germeni anaerobi. Pătrund prin soluții de continuitate ale pielii în profunzime, unde produc împreună cu alte specii, infecții purulente subacute, de tipul abceselor cerebrale, otitelor, sinuzitelor, etc. Pot participa, de asemenea, la producerea infecțiilor tractului respirator inferior și ale regiunii abdominale (peritonită, apendicită, abces hepatic, etc.). Ca și în cazul celorlalți germeni anaerobi endogeni nesporulați, diagnosticul este dificil și de durată.



**Fig. 20:** Infecții asociate genurilor *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Mobiluncus* (modificat după Muray P., 1994)

## 2.4 Coci gram negativi anaerobi

Sunt reprezentați de genurile *Acidaminococcus*, *Megasphaera* și *Veillonella*, care fac parte din flora normală a orofaringelui și colonului și au un grad redus de virulență. Sunt frecvent izolați din infecțiile anaerobe mixte, importanța lor clinică fiind deseori dificil de stabilit.

Germeii sunt de obicei sensibili la penicilină, cefalosporine, clindamicină, cloramfenicol și metronidazol, dar o terapie țintită împotriva lor nu este de regulă necesară.

# I.X. CHLAMYDII, RICKETSII, UREAPLASME, MICOPLASME

## 1. Genul *Chlamydia*

### Caractere generale

Chlamydiile sunt bacterii, deci celule procariote cu **habitat obligatoriu intracelular** ce prezintă un ciclu de multiplicare unic printre bacterii. Ele sunt **paraziți energetici** deoarece le lipsesc liniile metabolice de energogeneză.

**Tabel 12 :** Genul *Chlamydia*- taxonomie

ORDINUL	<i>Chlamydiales</i>
FAMILIA	<i>Chlamydiaceae</i>
GENUL	<i>Chlamydia</i>
SPECII	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>

### Morfologie și fiziologie

**Corpusculul elementar (CE)** este o particulă sferică (de 200-300 nm), cu o arie o centrală mai densă, inactivă metabolic, rezistentă în mediu extracelular. Are un perete celular rigid asemănător bacteriilor gram-negative și o afinitate pentru coloranții bazici.

**Corpusculul reticulat (CR)** sau "corpusculul inițial" a lui Lindner este o particulă sferică (de 1000 nm), cu structură internă reticulată, mai puțin densă decât a CE, activă metabolic, cu o evoluție strict intracelulară. Are un perete celular trilaminat cu o rigiditate redusă și o afinitate și mai mare pentru coloranții bazici.

**Incluziile** sunt formațiuni ovale sau rotunde paranucleare cu diametrul de 3-10  $\mu$ , care se pot evidenția prin următoarele colorații: Giemsa, Castaneda, cu iod, Albastru de Victoria, Gimenez, sau prin utilizare de anticorpi monoclonali fluorescenți antichlamydia.

**Ciclul de dezvoltare** comportă următoarele etape:

1. atașarea CE de membrana celulei gazdă și fagocitarea CE într-o veziculă endozomală sau fagozom,
2. reorganizarea CE într-un CR neinfecțios, dar activ metabolic,
3. multiplicarea CR în interiorul incluziei, pe cheltuiala energetică a celulei gazdă,
4. transformarea CR în CI și apoi în CE,
5. creșterea în volum a incluziei cu ruperea membranei fagozomale și eliberarea extracelulară a CE prin liza celulei gazdă. CE vor infecta alte celule și ciclul reîncepe.



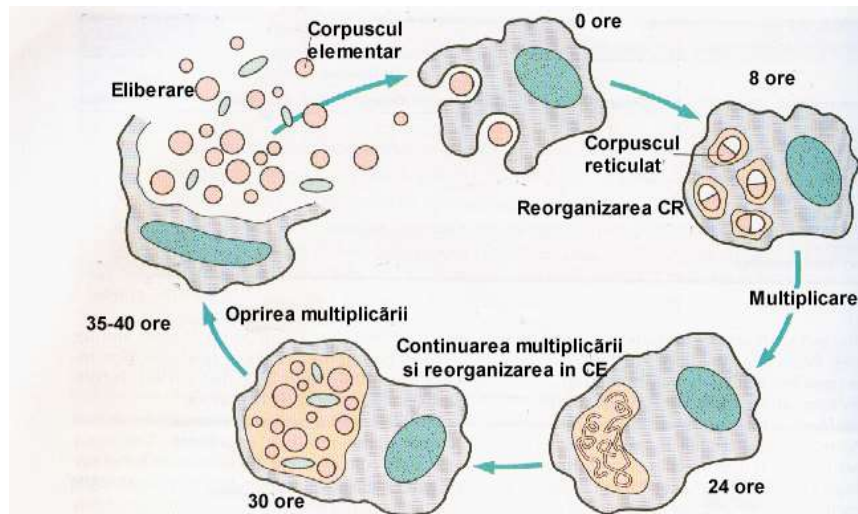


Fig. 21: Ciclul de dezvoltare al chlamydiilor (modificat după Mahon C.R., 2000)

### Structura antigenică a *Chlamydiei trachomatis*

Evidențiază:

- **Antigenul specific de gen** – asemănător cu LPZ (respectiv endotoxina) bacteriilor gram negative.
- **Antigenele specifice de specie** - proteina membranei externe (MOMP) a CT care împarte genul în cele 3 specii.
- **Antigenele specifice de tip.** Specia CT a fost împărțită din punct de vedere antigenic în 15 serotipuri umane notate A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2, L3. Biotipul Trachoma cuprinde tipurile : A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, iar biotipul LGV tipurile: L1, L2, L3.

### Patogenie

Tabel 13: Infecții produse de genul *Chlamydia*

Serotip	Infecția
L1,L2,L3	Limfogranulomatoza veneriană
A,B,Ba,C	Trachomul
D,E,F,G,H,I,J,K	Conjunctivita cu incluzii a nou născutului Pneumonia nou născutului Conjunctivite Uretrita negonococică Epididimite Prostatite Proctite, Sindrom Gay Bowel Sindrom Reiter Cervicite, salpingite, endometrite Perihepatită, periapendicită, peritonită

***Chlamydia psittaci*** infectează un număr mare de păsări (peste 100 specii) și mamifere. La păsări este agent al ornitozei și psitacozei. Omul se contaminează prin intermediul aerosolilor contaminanți proveniți de la păsări (porumbei, papagali), putând face forme de pneumonie interstițială, precum și forme inaparente de boală. La mamifere (ovine, bovine, pisici), poate cauza avorturi.

***Chlamydia pneumoniae*** este agent al unor infecții ale tractului respirator la om de tipul: faringite, bronșite, pneumonii interstițiale, otite, frecvente la adolescenți, adulții tineri, dar și la vârstnici. Este suspiciată în cazul unor infecții cronice la cardiaci sau al unor bronșite astmatiforme. Transmiterea este exclusiv umană.

***Chlamydia trachomatis*** are o singură gazdă naturală, omul. Transmiterea se face cel mai adesea pe cale sexuală și mult mai rar prin intermediul mâinilor, lenjeriei, sau apei contaminate din bazine. Este agent etiologic al următoarelor infecții:

**1. Infecții cu transmitere sexuală**, care prin evoluție și complicații ridică probleme medico-sociale deosebite în țările industrializate. Reprezintă o cauză importantă de sterilitate a cuplului, precum și cauză a sarcinilor extrauterine.

➤ Infecțiile genitale masculine sunt de regulă complicații ale unei uretrite inițiale (clinic manifestă sau asimptomatică). După o perioadă de incubație de 8 -15 zile, evoluția uretritelor poate fi:

- subacută (50%), cu secreție uretrală transparentă, vâscoasă, mai abundentă dimineața, însoțită de semne subiective intrauretrale, cum sunt furnicăturile și senzația prezenței unui corp străin. Frecvent, uretrita chlamydiană este însoțită de dureri testiculare difuze, senzație de apăsare perianală, dureri la nivelul canalelor deferente și, foarte rar, de parestezii pe fața internă a coapselor.

- picătura matinală (20%), când simptomatologia se rezumă la prezența unei secreții reduse, însoțită de senzații subiective minore.

- uretrita acută (25-30%) este imposibil de diferențiat de cea gonococică. Aceasta se poate complica cu o balanită caracteristică în "hartă geografică", în cocardă perimeatică aftoidă, cel mai des eritematoasă și cu tendință hemoragică.

-portajul asimptomatic

**Criteriul general acceptat de diagnostic** al uretritei este:

- prezența a cel puțin 15 PMN pe 5 câmpuri microscopice examinate cu obiectivul x40 pe frotiul uretral colorat Gram, sau
- prezența a cel puțin 4 PMN pe 5 câmpuri microscopice pe frotiul uretral colorat Gram, examinat cu obiectivul x100.

**Complicațiile** uretritei chlamydiene sunt:

- stricturi uretrale 2-4% (0,1% la cei cu uretrite gonococice)

- epididimita

- prostatita

- artrita reactivă sau sindromul Reiter, la indivizii cu predispoziție genetică pentru această complicație. Presupune prezența simultană a unei: infecții oculare (uveită, conjunctivită), mono sau oligoartrite și a unei uretrite negonococice.

➤ Infecții genitale feminine: cervicita cu evoluție subacută, care se poate complica adeseori cu salpingite, cauze frecvente ale sterilității și sarcinilor extrauterine.

➤ Nou-născutul se poate contamina în timpul trecerii sale prin filiera pelvi-genitală maternă, prezentând la câteva zile după naștere o conjunctivită, în general benignă, lipsită de complicații.

**2. Trachomul**, este o cherato-conjunctivită, principala cauză a orbirii în lumea a III-a.

**3. Limfogranulomatoza veneriană (LGV), sau maladia lui Nicolas Favre**, este extrem de rară în Europa, în care contaminarea se realizează pe cale sexuală. Se caracterizează prin apariția unui șancru la nivelul organelor genitale, însoțit de o poliadenopatie inghinală. Proctita din LGV este mai agresivă, manifestându-se prin durere anală puternică, secreție sanguinolentă și purulentă, tenesme și adenopatie satelită. Sigmoidoscopia arată o mucoasă nodulară, friabilă, ulceratii difuze, superficiale, iar examenul anatomopatologic: granuloame, abcese criptice și celule uriașe.

### Diagnosticul de laborator

Posibilitățile de diagnostic în infecțiile chlamydiene sunt redate în tabelul urător:

**Tabel 14:** Posibilități de diagnostic în infecțiile chlamydiene

Metodă	Aplicabilitate	Durată	Observații
Cultură	toate infecțiile chlamydiene	48-72 h	metodă de referință greu accesibilă
Citologie	Trachom Conjunctivită	1 h	sensibilitate mică în infecțiile genitale
Serologie	Infecții sistemice, Peumonii la copil	3-4 h	sensibilitate mică în infecțiile genitale
Evidențiere antigenică 1. IF  2. EIA	Conjunctivite Trachom Infecții genitale Proctite Pneumonii Infecții genitale aceleași ca pentru IF	1/2 h	probele sunt stabile 7zile; specificitatea este bună  sensibilitate bună specificitate relativă
Hibridizări de acizi nucleici		2 ore	greu accesibilă

### Sensibilitatea la antibiotice

Testarea activității antichlamydiene a antibioticelor întâmpină o serie de dificultăți :

-testarea sensibilității la antibiotice se efectuează pe culturi de celule, în care infecția chlamydiană este stabilită înainte de adaosul de antibiotic;

-după efectuarea pasajelor multiple, pentru unele antibiotice ca ampicilina, amoxicilina și cefalosporinele, se obțin discrepanțe evidente între CMI și CMB în lipsa unei metode standardizate.

**Tetraciclinele** reprezintă antibiotice de elecție în tratamentul infecțiilor chlamydiene. Tratamentul cu tetracicline dă rezultate satisfăcătoare în infecții acute, recăderile fiind mai rare. În infecțiile genitale persistente și cele cronice, tratamentul nu reușește eliminarea chlamydiilor din organism. Tratamentul trebuie să fie de durată, administrarea în doză unică nefiind eficace.

**Macrolidele** au o activitate antichlamyidiană asemănătoare tetraciclinelor. **Eritromicina** se administrează mai ales la gravide, nou născuți și copii. Eficiența terapeutică a eritromicinei este sub nivelul celei obținute în tratamentul cu tetraciclină.

**Azitromicina** inhibă dezvoltarea chlamydiilor la începutul ciclului de dezvoltare. Nu este toxică pentru corpusculii elementari, dar inhibă neselectiv sinteza proteinelor chlamydiene la 5 minute după expunerea culturii celulare la acest antibiotic. Acțiunea antichlamyidiană depășește în timp mult acțiunea eritromicinei. Se administrează în doză unică de 1 g.

**Principiile general acceptate** în tratamentul infecțiilor produse de *C.trachomatis* sunt:

- rezistența dobândită a chlamydiilor la antibiotice nu atinge nivele clinice semnificative;
- eficacitatea in vivo a antibioticelor active este în general similară celei in vitro;
- durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 7 zile.

## 2. Genul *Mycoplasma* și *Ureaplasma*

### Generalități:

Mycoplasmele fac parte din clasa Mollicutes, familia *Mycoplasmataceae*.

Sunt bacterii ubicuitare (izolate la om, animale, păsări, insecte, plante, sol). Doar unele dintre speciile aparținând genului *Mycoplasma* sau *Ureaplasma* sunt patogene pentru om. *Mycoplasma pneumoniae* are tropism pentru mucoasa respiratorie. *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis* au tropism pentru mucoasele genitale. *Mycoplasma genitalium* și *Mycoplasma penetrans* sunt specii recent descrise (izolate pentru prima dată în 1980) și au o patogenitate discutabilă.

Mycoplasmele prezintă următoarele particularități:

- sunt cele mai mici bacterii (0,2-0,8μm), capabile să crească și să se înmulțească pe medii inerte acelulare
- sunt unice în lumea bacteriilor, datorită lipsei peretelui celular, fiind delimitate doar de o membrană trilaminată; acest fapt le conferă o morfologie variată, sensibilitate crescută la uscăciune, precum și rezistența la β-lactamine și alți agenți inhibitori ai sintezei peretelui bacterian
- mobilitate prin translație-alunecare
- exigențe nutritive particulare: se cultivă numai pe medii special îmbogățite prin factori de creștere, din care nu poate lipsi colesterolul
- prezintă o afinitate crescută pentru mucoase
- aderă la suprafețe de plastic sau sticlă
- sunt răspândite în natură, dezvoltându-se în condiții neobișnuite: izvoarele de apă termală sau scurgerile acide din sterilul extracțiilor miniere.

### Caractere bacteriologice și imunologice

Datorită absenței peretelui lor celular prezintă un polimorfism accentuat. Nu se pot vizualiza cu ajutorul microscopului optic, datorită dimensiunilor lor reduse și nu se pot colora prin metoda Gram.

*M. pneumoniae* și *M. genitalium* au extremitățile efilate, ceea ce le conferă proprietatea de a adera la celule, jucând rol în patogenia infecțiilor. Posedă diferite antigene membranare (glicolipidice sau proteice) utilizate în RFC, care joacă deseori rol de adevărate adevărate.

Identificarea se face pe baza caracterelor biochimice, a hemadsorbției pe suprafața coloniilor și inhibarea creșterii în prezența anticorpilor specifici. *Mycoplasma* utilizează ca sursă de energie glucoza, iar *Ureaplasma* ureea.

## 2.1 *M. pneumoniae*

### Generalități

Este o specie patogenă, găzduită la om la nivelul căilor respiratorii, facultativ anaerobă, având caracter polimorf, necesită medii complexe pentru creștere și multiplicare, are o creștere lentă, iar coloniile au aspect caracteristic de “ochi de ou”.

### Structura antigenică

Prezintă următoarele caracteristici antigenice:

- **Antigene proteice** - cel mai important este proteina P1, adezină dispusă în aglomerări, sub formă de bonetă, pe membrana citoplasmatică a extremității formelor filamentoase.
- Un **antigen glicolipidic**, utilizat în RFC - reacționează și cu anticorpii formați față de alte micoplasme.
- **Determinanți antigenici comuni cu antigene tisulare umane** - din mușchi, creier, plămâni, de pe limfocite sau hematii.

### Factori de virulență

**Adeziua P1** se leagă de baza cililor celulelor epiteliale, putând duce în final la distrugerea celulelor epiteliale.

*Mycoplasma pneumoniae* produce un **inhibitor al catalazei** care protejează peroxidul de hidrogen produs de *Mycoplasma* și de celula gazdă. Urmează acumularea acestuia, ceea ce accentuează efectul citotoxic al proteinei P1.

### Patogenie. Manifestări clinice

*M. pneumoniae* pătrunde în organism pe cale respiratorie și se fixează la nivelul celulelor epiteliale ale tractului respirator prin intermediul proteinei P1. La acest nivel secretă peroxizi care vor stopa mișcările ciliare. Pot pătrunde în interiorul celulelor, dar la gazda imunocompetentă nu invadează țesuturile subiacente. Prin mecanisme imunopatologice specifice, duc la apariția unor infiltrate limfoplasmocitare peribronhice și perivasculare (responsabile de modificările radiologice de tip pneumonie interstițială, survenite în timpul infecțiilor respiratorii).

Este agentul etiologic al unor **infecții respiratorii**, dintre care doar 3-10% sunt simptomatice, de cele mai multe ori benigne, de tipul traheobronșitelor. Forma clinică cea mai caracteristică (dar rar întâlnită) este o pneumonie atipică caracteristică tinerilor. Perioada de incubație este de 2-3 săptămâni, iar simptomatologia de debut este necaracteristică, constând în: cefalee, subfebrilități, anorexie, cărora li se asociază ulterior tusea uscată și faringita. Manifestările respiratorii se pot asocia cu manifestări din sfera ORL, cutanate, hematologice, neurologice, cardiace, pancreatice sau articulare.

### Epidemiologie

Infecțiile sunt frecvente în sezonul toamnă-iarnă, prezentând mici pusee epidemice la vârsta de 4-5 ani. Prezintă un maximum de frecvență la copilul de 10 ani și nu sunt foarte contagioase.

Principalele grupe de risc includ colectivitățile închise din școli, cămine studențești, cazărmi militare, închisori, unde sunt deseori responsabile de apariția unor focare epidemice.

## Diagnosticul de laborator

Diagnosticul este bacteriologic și serologic (a se vedea îndreptarul LP)

## Tratament, profilaxie

Toate tulpinile sunt sensibile la tetraciclină, fluoroquinolone și macrolide. Rezistența la eritromicină este excepțională. Datorită efectelor sale adverse, tetraciclina este utilizată doar la adulți. Nu au fost încă introduse în practică metode standard de testare a sensibilității la chimioterapice, în prezent fiind folosită metoda diluțiilor.

Profilaxia este nespecifică, vaccinurile inactivate sau vii atenuate nu și-au dovedit eficiența până în prezent.

## 2.2 Mycoplasmele genitale

*M. urealyticum* și *M. genitalium* produc uretrite negonococice. În tractul genital a 60% din femeile sănătoase s-a evidențiat *Ureaplasma urealyticum*, iar 20% din femei sunt purtătoare sănătoase de *M.hominis*. Aceste mycoplasme sunt considerate microorganisme oportuniste, deoarece produc infecții în condiții de scădere a rezistenței antiinfecțioase a organismului. S-a constatat că rata colonizării la indivizii activi sexual este direct proporțională cu numărul partenerilor sexuali. Ambele mycoplasme au fost izolate din sângele lehzurilor febrile și pot da infecții în cursul sarcinii, sau avorturi. La nou-născuți pot da pneumonii, septicemii și meningite.

*Ureaplasma* pare să joace un rol în etiologia bolii inflamatorii pelvine și se discută implicarea ei etiologică în sterilitatea feminină. La bărbat *Ureaplasma urealyticum* produce rar uretrite (15% din uretritele negonococice) și prostatite, iar la ambele sexe infecții urinare.

*M.hominis* este responsabilă de infecții ginecologice de tipul: vaginite nespecifice, salpingite, abcese ale glandei Bartholin.

Alte mycoplasme prezente în mod obișnuit în tractul genital sunt *M.fermentans* și *M.genitalium*. Ele au fost asociate cu uretritele negonococice, precum și cu bolile inflamatorii pelvine.

## Tratament

Antibioticele de elecție sunt ciclilinele și macrolidele. S-au depistat 5% tulpini rezistente la tetraciclină. Rezistența la eritromicină este excepțională. În cazul tulpinilor rezistente, o alternativă terapeutică ar putea fi reprezentată de fluoroquinolone.

# I.XI BACTERII SPIRALATE

## 1. Genul *Treponema*, *Borrelia* și *Leptospira*

Ordinul Spirochaetales (din limba greacă Speira=buclă, Chaete=păr) conține bacterii gram negative, subțiri, spiralate (în formă de fir de păr buclat), care sunt grupate împreună datorită caracterelor lor morfologice asemănătoare. Acest ordin este subdivizat în două familii și opt genuri, trei dintre acestea fiind responsabile de producerea unor afecțiuni umane : *Treponema* și *Borrelia* din familia *Spirochaetaceae* și *Leptospira* din familia *Leptospiraceae*.

**Tabel 15:** Spirochete și infecții asociate

<b>Spirochete</b>	<b>Infecții asociate</b>
<b><i>Treponema</i></b>	
<i>T. pallidum</i> ssp. <i>pallidum</i>	Sifilisul
<i>T. pallidum</i> ssp. <i>pertenue</i>	Pianul
<i>T. carateum</i>	Pinta
<i>T.pallidum</i> ssp. <i>endemicum</i>	Sifilisul endemic(bejelul)
<b><i>Borrelia</i></b>	
<i>B. recurrentis</i>	Febra de recădere
<i>B. burgdorferi</i>	Boala Lyme
<b><i>Leptospira</i></b>	Boală asemănătoare gripei
	Meningită
	Boala Weil

### 1.1 Genul *Treponema*

#### Definiție, caractere generale

Treponemele (din limba greacă Trepo=a învârti, Nema=fir) sunt bacterii subțiri (0,1-0,3μm/ 5-20 μm lungime), spiralate (6-14 spire regulate), filiforme, mobile (efectuează mișcări caracteristice de rotație, sau flexiuni sinusoidale), necapsulate, nesporulate. Sunt strict anaerobe sau microaerofile. Deși treponemele sunt cunoscute ca fiind gram negative, ele nu se pot colora prin metoda Gram, ci sunt utilizate colorații speciale. Aceste bacterii sunt foarte pretențioase nutritiv, treponemele patogene neputând fi cultivate pe medii de cultură. Ele sunt menținute în viață prin inoculare la animale susceptibile.

#### Clasificare

Genul *Treponema* conține numeroase specii:



- unele sunt nepatogene, grupate în două categorii:
  - Treponeme genitale: *T. phagedenis*, *T. refringens*, *T. minutum* (pot fi asociate leziunilor ulcerative genitale, inclusiv sifilitice)
  - Treponeme orale: *T. denticola*, *T. vincentii*, prezente în cavitatea orală, leziuni gingivale din periodontite sau asociate plăcilor dentare.
- iar alte 2 specii sunt înalt patogene pentru om:
  - *T. pallidum* este împărțită, la rândul ei, în 3 subspecii:
    - *T. pallidum* spp. *pallidum*-agent al sifilisului
    - *T. pallidum* spp. *endemicum*-agent al bejelului
    - *T. pallidum* spp. *pertenue*-agent al pianului
  - *T. carateum* este agentul etiologic al pinteii.

### 1.1.1. *T. pallidum*

#### Caractere generale

Sunt bacterii spiralate, necultivabile *in vitro*, singura modalitate de a le păstra în viață în condiții de laborator, fiind inocularea intratesticulară la iepure (care va dezvolta orhita sifilitică). În acest fel s-a reușit păstrarea în viață a unei tulpini de referință de *T. pallidum*, izolată de la un pacient decedat de neurosifilis în 1912, numită tulpina Nichols. Această tulpină este folosită la prepararea antigenelor de *T. pallidum* necesare diagnosticului serologic.

Datorită faptului că sunt prea subțiri, nu pot fi observate la microscopul optic pe frotiurile colorate Gram sau Giemsa. Formele mobile pot fi vizualizate în microscopie cu fond întunecat sau după colorare cu anticorpi antitreponemici specifici marcați fluorescent.

*T. pallidum* este foarte sensibilă la factorii externi de mediu, fiind distrusă prin tratarea cu dezinfectantele uzuale sau prin expunere la uscăciune. De pe obiectele contaminate, germenii își pierd virulența în aproximativ 2 ore, la temperatura camerei. În sânge, la 4°C, rămân virulenți și 24 de ore, interval în care este posibilă producerea sifilisului post-transfuzional. La 42°C germenii mor într-o oră. Pe această proprietate se bazează de altfel pirtoterapia neurosifilisului.

#### Structura antigenică

*T. pallidum* are 3 tipuri de antigene:

- o haptentă lipidică, comună treponemelor nepatogene și țesuturilor animale (**cardiolipin**)
- antigene comune treponemelor patogene și celor cultivabile, **antigenul proteic de grup**
- **antigene poliozidice și proteice**, proprii treponemelor patogene. În practică sunt folosite suspensii ale tulpinii Nichols de *T. pallidum* întreținută prin inoculare intratesticulară la iepuri.

#### Factori de virulență

Proteine ale membranei externe mediază aderența la celulele gazdă. Hialuronidaza poate facilita infiltrarea perivasculară. Coafarea cu fibronectina produsă de celulele gazdă o protejează împotriva fagocitozei. *T. pallidum* este o bacterie facultativ intracelulară.

## Patogenitate și manifestări clinice

Sifilisul este răspândit în întreaga lume, fiind considerat a treia boală cu transmitere sexuală din țările dezvoltate.

*T. pallidum* pătrunde în organism prin penetrarea mucoaselor intacte, sau prin eroziuni tegumentare. Doza infectantă exactă pentru om nu se cunoaște, dar la animalele de experiență s-a constatat că mai puțin de 10 treponeme sunt suficiente pentru a iniția infecția.

Distrucția tisulară și leziunile observate în sifilis sunt, în primul rind, consecința răspunsului imun al pacientului. Infecția parcurge 3 faze : primară, secundară și terțiară.

- **Sifilisul primar:**

Are ca leziune caracteristică șancrul sifilitic. Leziunea începe ca o papulă care apoi se erodează, rezultând un ulcer nedureros, cu baza dură, cu margini ridicate și cu suprafața curată. Pot exista unul (mai frecvent), sau mai multe șancru, apărute de obicei la nivelul organelor genitale externe, precum și pe cervix, în zona perianală, canalul anal sau cavitatea bucală. Șancrul apare la poarta de intrare, după aproximativ 10-90 de zile de la contactul infectant. În șancru există numeroase spirochete, care pot disemina limfatic sau sanguin și care conferă acestei leziuni un grad crescut de infecțiozitate. Majoritatea pacienților dezvoltă după 1-2 săptămâni de la apariția șancrului, o limfadenopatie regională nedureroasă, focarul local de multiplicare al spirochetelor.

În 75% din cazuri, după aproximativ 1-2 luni, leziunile sifilisului primar se vindecă spontan, fără cicatrici.

Examenul histopatologic demonstrează leziuni de endarterită și periarterită, care sunt caracteristice leziunilor sifilitice în toate stadiile, precum și infiltrări cu macrofage și PMN.

Spirochetele sunt fagocitate, dar supraviețuiesc intracelular.

- **Sifilisul secundar**

Constă în evidențierea clinică a diseminării infecției și apare după 2-12 săptămâni de la apariția șancrului. Acest stadiu este caracterizat prin: sindrom gripal, limfadenopatie generalizată, rash generalizat cutaneomucos.

Rash-ul poate fi foarte variabil (macule, papule, pustule) și acoperă întreaga suprafață a pielii (inclusiv palmele și tălpile) și dispăre spontan în câteva săptămâni sau luni.

Ca și șancrul primar, rash-ul din sifilisul secundar este foarte infecțios. Treptat, simptomele se rezolvă spontan, fără cicatrici, iar pacienții intră într-un stadiu latent sau clinic inactiv al bolii.

Evoluția sifilisului este variabilă : aproximativ 25% dintre pacienți se vindecă microbiologic, 25% evoluează latent toată viața, iar la 50% infecția se reactivează după un anumit interval de timp.

Faza de sifilis latent este necontagioasă, fără manifestări clinice și e diagnosticată doar prin prezența anticorpilor specifici.

- **Sifilisul terțiar**

Apare la 2-20 de ani de la instalarea sifilisului primar. Este o boală inflamatorie cronică distructivă, care poate afecta orice organ. Constă în formarea unor leziuni granulomatoase (gome sifilitice), la nivel tegumentar, hepatic, osos, modificări degenerative ale SNC (neurosifilisul), precum și leziuni cardiovasculare (sifilisul cardiovascular). Pacienții aflați în stadiul terțiar nu sunt infecțioși. Această formă clinică, odată instalată, poate evolua spre deces.

- **Sifilisul congenital**

Transmiterea germenilor de la mama netratată la făt poate avea loc transplacentar (după 16 săptămâni de gestație), dar și în timpul nașterii. Acest fapt poate duce la : moartea intrauterină a fătului, apariția unor malformații congenitale (dentare, osoase, oculare) și chiar moartea post-

partum. La aproximativ 75% dintre copiii netratați apare așa numita triadă Hutchinson : dinți Hutchinson, keratita interstițială și surditate.

## Epidemiologie

*T. pallidum* are ca și unică gazdă naturală, omul.

Cea mai frecventă cale de transmitere este cea sexuală (șancrul sifilitic genital și anal reprezintă 99% din cazurile de sifilis primar). Se mai poate transmite transplacentar de la mamă la făt (transmitere verticală), precum și prin transfuzii cu sânge contaminat. Nu se transmite prin obiecte contaminate.

Sifilisul nu este înalt contagios, riscul de transmitere al bolii după un contact sexual este de 30%. Contagiozitatea este influențată de stadiul evolutiv al bolii la indivizii infectați. Cele mai contagioase sunt leziunile din sifilisul primar și secundar.

Pacienții cu risc crescut sunt adolescenții și adulții activi sexual, precum și nou-născuții proveniți din mame cu sifilis activ.

## Diagnosticul de laborator

Este prin microscopie, serologie și biologie moleculară (a se vedea îndreptarul LP).

## Tratament, profilaxie

Antibioticul de elecție pentru tratamentul sifilisului este penicilina. Nu s-a constatat secreția de  $\beta$ -lactamază la tulpinile de *T. pallidum*.

În cazul sifilisului primar și secundar, se preferă administrarea de benzatin-penicilină (**penicilină retard**). În cazuri de sifilis terțiar și congenital se utilizează **penicilina G**. La pacienții alergici la penicilină, se administrează doxiciclina sau tetraciclină, întrucât s-au constatat eșecuri în terapia cu eritromicină, datorită existenței de tulpini rezistente.

În cazul tratamentului intempestiv cu penicilină a sifilisului generalizat, poate apare reacția Jarisch-Herxheimer, urmare a distrucției rapide a unui număr crescut de treponeme și a eliberării de endotoxine în circulație. Se deosebește de o reacție anafilactică prin prezența febrei.

Profilaxia este nespecifică și constă în practicarea sexului protejat, depistarea și tratarea partenerilor sexuali ai pacienților cu infecție diagnosticată. Pentru prevenirea sifilisului congenital se recomandă testarea serologică obligatorie a tuturor femeilor gravide în primele luni de sarcină.

## 1.2 Genul *Borrelia*

### Generalități

Bacteriile din genul *Borrelia* sunt gram negative, spiralate (formate din 3-20 de spire largi), groase (0,2-0,5/3-20 $\mu$ m), mobile (prezintă mișcări de flexie, rotație și înșurubare și un număr de 15-20 de flageli periplasmatici), necapsulate, nesporulate, pretențioase nutritiv, cu creștere lentă, anaerobe sau microaerofile.

## Habitat

Gazda principală este reprezentată de animale (mamifere, păsări, artropode) și sunt menținute în natură printr-un ciclu care implică atât animalele cât și omul.

Principalele specii cu rol în patologia umană sunt: *B. recurrentis*, *B. burgdorferi* și *B. duttonii*. Borreliile (al căror nume provine de la numele bacteriologului francez A. Borrel) produc 2 boli importante: febra recurentă și boala Lyme.

### 1.2.1 Borreliile febrilor recurente

Febra recurentă este o boală febrilă caracterizată prin episoade recurente de febră și septicemie, separate prin episoade în care pacientul este apirexic.

Există 2 tipuri de boală:

- **febra recurentă epidemică**—produsă de *B. recurrentis* și transmisă prin păduchele de corp uman (*Pedicullus humanus*)
- **febra recurentă endemică**— produsă de 15 specii de *Borrelia* și transmisă prin căpușe infestate din genul *Ornithodoros*.

## Structura antigenică

*B. recurrentis* este capabilă de o mare variație antigenică. Specificitatea de serotip este determinată de lipoproteinele membranare variabile. Datorită variației sale antigenice, dă naștere unor tulpini noi, mutante, care produc noi recurențe.

## Patogenie și manifestări clinice

După pătrunderea în organism, borreliile sunt răspândite pe cale hematogenă în multe organe și sunt îndepărtate rapid, odată cu apariția răspunsului imun. Odată cu distrugerea bacteriilor, se eliberează o cantitate mare de endotoxine, care sunt responsabile de manifestările clinice ale febrei recurente. Ciclurile periodice febrile și afebrile sunt corelate cu capacitatea bacteriilor de a suferi variații antigenice.

Simptomele clinice ale celor două tipuri de febră recurentă sunt în esență asemănătoare. După o perioadă de incubație de 2-15 zile, boala debutează brusc, cu accese febrile care durează 5-7 zile, dureri musculare, hepatosplenomegalie, care corespund cu faza de bacteriemie a bolii. Aceste perioade febrile sunt urmate de perioade de afebrilitate. Simptomele clinice sunt în general mai estompate și durează mai puțin în cursul recurențelor. Boliile epidemice transmise prin păduche îi este caracteristică o singură recurență, iar febrei recurente endemice transmisă prin căpușă, mai multe recurențe.

## Epidemiologie

Rezervor de infecție pentru *B. recurrentis* este omul, iar vector păduchele de corp (*Pediculus humanus*). Păduchii se infectează în cursul prânzului sanguin de la o persoană infectată. Bacteriile sunt ingerate, trec prin peretele intestinal al păduchelului și se multiplică în hemolimfă. Omul se infectează ca urmare a strivirii păduchilor în cursul prânzului sanguin. Păduchii infectați supraviețuiesc o scurtă perioadă de timp. Răspândirea bolii apare în condiții de aglomerație și lipsă de igienă, ca de pildă în război sau dezastre naturale. Receptivitatea este generală.

Febra recurentă endemică este o zoonoză. Principalul rezervor este reprezentat de rozătoare, mamifere mici și căpușele *Ornithodoros*. Această boală este produsă de multe specii de *Borrellia*. Artropodele mențin un rezervor endemic de infecție, prin transmitere transovariană. Căpușele pot supraviețui timp de mai multe luni între prânzuri. Ele contaminează tegumentul

la locul mușcăturii, cu borrelii prezente în salivă sau fecale. Răspândirea febrei recurente endemice este largă.

## Tratament, profilaxie

Doxiciclina este antibioticul de elecție, dar este contraindicată la femeile gravide și copiii mici. În cazul contraindicațiilor, se poate folosi eritromicina.

Prevenirea febrei recurente presupune dezinfecție, deratizare și îmbunătățirea condițiilor igienice.

## 1.2.2 Boala Lyme

A fost pentru prima oară descrisă în localitatea Lyme, Connecticut, în 1975. Boala Lyme este o infecție transmisă prin căpușe, produsă de 3 tipuri de borrelii: *B. burgdorferi* (Europa, SUA), *B. garinii* și *B. afzelii* (Europa, Japonia). Ca specie tip se descrie *B. burgdorferi*.

## Habitat

*B. burgdorferi* este transmisă prin căpușe din genul *Ixodes*, care se hrănesc pe trei gazde diferite, în funcție de stadiul de dezvoltare. Larvele și nimfele se hrănesc pe rozătoare mici, iar căpușele adulte pe diverse mamifere (căprioare, carnivore domestice și sălbatice).

## Factori de virulență

Cei mai importanți factori de virulență sunt reprezentați de proteinele membranei externe : OspA și OspC. Reacțiile imunologice încrucișate ale unor structuri ale gazdei cu antigene ale boreliilor, au de asemenea un rol important în patogeneză și pot explica de altfel manifestările clinice tardive din boala Lyme.

## Patogeneza, manifestări clinice

Simptomatologia clinică apare după o perioadă de incubație de 1-3 săptămâni de la înțepătura infectantă și evoluează frecvent în trei stadii:

- **Stadiul I (precoce)** este dominat de leziuni cutanate, de tipul eritemului migrator (care apare în jurul mușcăturii de căpușă și se extinde centrifug), precum și limfadenoză cutanată, pe un fond febril. La acestea se adaugă simptomatologia generală necaracteristică: cefalee, artralgiile, dureri gastro-intestinale.
- **Stadiul II** poate apare la săptămâni sau luni de zile după momentul infectant și se caracterizează prin diseminarea pe cale generală a spirochetelor. Apare miocardita (tulburări de conducere cu bloc atrio-ventricular), vasculita, artrita, adenopatiile limfatice, și simptomele neurologice de tip meningoencefalită.
- **Stadiul III** este dominat de artrite cronice recidivante (artrita Lyme), în special pe articulațiile mari (genunchi, cot, extremități) și care pot avea o durată de 10-15 ani, precum și acrodermatita cronică atrofică.

## Epidemiologie

Sursa de infecție este reprezentată de șoareci, căpușe, căprioare, iar vectorii, de căpușele *Ixodes*.

Căpușele adulte se infectează hrănindu-se pe căprioare contaminate. Primăvara, căpușa femelă depune ouăle pe sol. Din aceste ouă se dezvoltă larve care parazitează șoareci, principal rezervor animal, dar și alte mamifere (inclusiv omul), pentru a-și completa maturarea. Când căpușele devin adulți migratori, ei parazitează căprioare, se împerechează și astfel își

completează ciclul de viață. Bacteriile sunt transmise de larve în timpul tuturor stadiilor de maturare. În ariile endemice, mai mult de 80% din căpușe sunt infectate. Majoritatea cazurilor au fost semnalate în perioada iunie-septembrie. Boala afectează ambele sexe și indivizi de toate vârstele.

### Diagnostic de laborator

Este bacteriologic, serologic și prin teste de biologie moleculară (a se vedea îndreptarul LP).

### Tratament, profilaxie

În stadii incipiente ale bolii, se poate administra doxiciclină sau amoxicilină, iar în stadii tardive, ceftriaxonă. Rezultatul terapeutic este spectaculos cu condiția să fie instituit într-un stadiu precoce. În faza terțiară, artropatia și semnele neuroase odată instalate, regresează mult mai lent sau chiar deloc.

Profilaxia este nespecifică și constă în evitarea înțepăturii de căpușe. Un vaccin recombinat, folosind gena ce codifică lipoproteina de suprafață OspA, a fost folosit cu succes. Anticorpul circulanți împotriva acestui antigen trebuie să fie prezenți în momentul înțepăturii căpușei.

## 1.3 Genul *Leptospira*

### Generalități

Sunt bacterii spiralate (cu spire foarte subțiri și dese), strict aerobe, gram negative, cu o lungime de 6-20 μm și un diametru de 0,1 μm, necapsulate, nesporulate. Au unul sau ambele capete încârligite și sunt foarte mobile (efectuează mișcări de rotație).

La microscopie electronică se evidențiază prezența a două filamente axiale acoperite de o membrană foarte fină. Toate speciile au doi flageli periplasmatici.

### Clasificare

Genul *Leptospira* are două specii: *L. interrogans* și *L. biflexa*. *L. interrogans* produce boala la om, în timp ce *L. biflexa* este saprofit liber-activ, prezent la suprafața apelor proaspete, deionizate sau mai rar, sărate. Există peste 200 de serotipuri de *L. interrogans*, însă doar câteva sunt asociate cu afecțiuni umane și anume *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola* și *L. Pomona*.

### Structura antigenică

Cele mai cunoscute antigene sunt:

-**antigenul somatic specific de gen**, comun leptospirelor patogene și saprofite, este situat în profunzimea învelișului bacterian. În serologie este utilizat pentru reacțiile de aglutinare și fixare a complementului.

-**antigenele de suprafață, specifice de grup și tip**, sunt situate la suprafața peretelui bacterian. Sunt imunogene *in vivo*; sunt active *in vitro*, în principal în reacțiile de aglutinare.

### Factori de virulență și patogenitate

Virulența, caracter propriu unor tulpini, este explicată până în prezent prin gradul de încovoieră al capetelor celulei la unele tulpini din serogrupurile *sejroe* și *canicola*, precum și prin prezența

factorului de virulență Vi, existent la suprafața unor tulpini de *L. icterohaemorrhagiae* și *L.pomona*. Virulența tulpinii variază în funcție de stadiul de boală și de mediul biologic din care provine. De exemplu, o tulpină care provine din sânge în prima săptămână de boală, este mai virulentă decât aceeași tulpină care provine din urină în convalescență.

S-a semnalat de asemenea prezența unor factori care ar putea juca un rol în patogenia bolii:

- o hemolizină solubilă produsă de unele tulpini patogene,
- o imunitate mediată celular a gazdei față de unele din antigenele leptospirei,
- cantități mici de endotoxină produsă de unele tulpini.

## Infecții

Infecțiile variază ca gravitate și formă clinică, de la forme de boală atipice asemănătoare gripei, forme anicterice, la meningită și până la boala Weil, produsă de *L. interrogans* serovar. *icterohaemorrhagiae*.

Este forma de boală cea mai severă și constă într-un icter infecțios febril cu afectare hepatică și renală. Poarta de intrare este situată la nivelul tegumentelor sau mucoaselor (leptospirele pot străbate datorită formei lor chiar tegumente și mucoase indemne, fără leziuni, sau soluții de continuitate). Urmează apoi diseminarea pe cale sanguină.

Incubația este de aproximativ 10 zile, după care infecția debutează brutal cu febră, frisoane, sindrom meningeal. După prima săptămână de boală apare icterul, care se intensifică în următoarea săptămână, în timp ce febra scade. Semnele renale se accentuează. Apoi simptomele regresează și temperatura scade. După primele 2 săptămâni, poate surveni o nouă recrudescență febrilă, care durează în jur de 5 zile (Fig. 22).

	Leptospiroza -forma anicterică		Leptospiroza-forma icterică (Sindrom Weil)	
<b>Febră</b>	Debut (septicemic) 3-7 zile	Perioada de stare (0-30 zile)	Debut (septicemic) 3-7 zile	Perioada de stare 10-30 zile
<b>Alte semne clinice</b>	Mialgii, cefalee, vomă, dureri abdominale, hemoragii conjunctivale		Meningita rash febră	
<b>Leptospire prezente</b>	Sânge LCR Urină		Sânge Urină	

**Fig. 22:** Stadii clice ale leptospirozei (modificat după Muray P., 1994)

Evoluția este în general favorabilă, cu o convalescență lungă. În cazuri rare, hepatopatia și nefrita se agravează, conducând la deces. Manifestările tardive pot fi cauzate de răspunsul imunologic al gazdei la infecție. Astfel, la pacienții cu bacteriemie s-a constatat creșterea titrului de anticorpi de tip IgM, la o săptămână de la debut, putând persista la titruri crescute timp de mai multe luni. IgG poate fi detectată la unii pacienți la un interval de o lună (sau mai mult) de la debut. Serurile de convalescent conțin anticorpi protectori.



## Epidemiologie

Leptospirozele sunt răspândite în lumea întreagă. Rezervorul infecției umane este animalul (șobolanul pentru *L. ictehaemorrhagiae*, câinele pentru *L. canicola* și porcul pentru *L. pomona*).

Gazdele mamifere pot fi clasificate în trei categorii:

1. **Gazde de menținere**, aparent sănătoase (rozătoarele), care elimină germenii mai ales prin urină și pe cale sexuală
2. **Gazdele accidentale**, fac infecția prin contact direct sau indirect cu urina gazdelor de menținere (omul, animalele domestice și pisica sălbatică)
3. **Gazdele de amplificare** sunt gazde accidentale între care infecția s-a transmis sporadic sau epidemic (animale domestice de curte care transmit infecția omului).

Animalele infectate elimină germenii pe cale urinară sau prin materiile fecale, contaminând mediul exterior (râuri, lacuri, sol, etc). Transmiterea la om se face pe cale directă, prin manipularea animalelor infectate sau indirect, prin intermediul apelor contaminate. Leptospirozele au deseori caracter de boală profesională. Grupele de risc includ muncitorii de la canalizări, fermierii, medicii veterinari, muncitorii din abatoare, agricultorii, lucrătorii din plantații de cauciuc, orezării, dar și persoane care practică sporturile de apă, mai ales în sezonul cald.

## Diagnostic de laborator:

Diagnosticul este bacteriologic și serologic.

**Examen microscopic:** Leptospirele sunt foarte subțiri, fiind la limita rezoluției microscopului optic (Fig. 23). Imunofluorescența directă este o tehnică specifică, dar nu este disponibilă în majoritatea laboratoarelor.



**Fig. 23:** Leptospira - frotiu din cultură, Impregnare argentică (modificată după Muray P., 2005)

**Izolare:** Leptospirele cresc lent (necesită incubare de 6 săptămâni), pe medii selective îmbogațite cu ser, la temperaturi de 28-30°C.

**Diagnostic serologic:** Metoda de referință este reprezentată de sero-reacția de aglutinare microscopică (RAM) cu 18 antigene patogene vii de tip. Acest test măsoară capacitatea serului pacientului de a aglutina leptospire vii. Se practică și teste alternative ca: hemaglutinarea indirectă, aglutinarea pe lamă, ELISA, care folosesc antigene preparate din tulpini saprofite.

## Tratament, profilaxie

Tratamentul se face cu penicilină, tetraciclină, sau cloramfenicol, dar este eficient doar cu condiția de a fi instituit într-un stadiu incipient de boală, înaintea constituirii leziunilor hepatice și renale. Studii mai recente demonstrează eficiența tratamentului cu ampicilină, doxiciclină.

Fiind o maladie cu transmitere mai ales profesională, profilaxia este nespecifică și se referă la aplicarea măsurilor de igienă individuală și colectivă la locul de muncă (purtarea de cizme, mănuși, etc). Lupta împotriva rozătoarelor, deratizarea, vaccinarea câinilor, precum și drenajul apelor contaminate ajută de asemenea la prevenirea infecției.

# Bibliografie

1. BENNETT J.B., DOLIN R., BLASER M. J. - Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 2, Ninth edition, Churchill livingstone Elsevier, 2019
2. BUIUC D, NEGUȚ M.- Tratat de microbiologie clinică, Editura Medicală București 2008
3. CEDRIC A.- Medical Microbiology, Mims, , Publisher: Mosby, 2012
4. CAROLL K.C., PFALLER M.A., LANDRY M.L., McADAM A.J., PATEL R. RICHTER S.S., WAENOCK D.W - Manual of Clinical Microbiology, 2 volume, (ASM Books), 12th edition, 2019
5. CORNELISSEN C. N. HOBBS M. M. – Microbiology, fourth edition, Lippincott Illustrated reviews, 2020
6. FISCHBACH F - A manual of laboratory & diagnostic tests, 6edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000
7. GADD G.M., SARIASLANI S. - Advances in Applied Microbiology, Elsevier, 2015
8. GOERING R.V, DOCKRELL H.M., ZUCKERMAN M., PETER L. CHIODINI – MIMS' Medical Microbiology and Immunology, sixth Edition, Elsevier, 2019
9. HARVEY RA, CHAMPE PC, FISHEY RA – Lippincott's Illustrated Reviews Microbiology, 2<sup>nd</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
10. JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT M, SHLOMCHIK MJ - Imuno-Biology- The immune system in health and disease, Garland Science Publishing, New York and London 2005
11. KHARDORI N – Infectious Disease Clinics of North America, United States of America, 2006
12. LICKER M, MOLDOVAN R, CRĂCIUNESCU M, DUMITRAȘCU V - Rezistența la antibiotice - istorie și actualitate, Ed. Eurostampa, Timișoara, 2002; 9-17
13. LICKER M, NICOARA E, BADITOIU L, HOGEA E, MUNTEAN D, HORHAT F, MOLDOVAN R, Ghid pentru prevenția multirezistenței bacteriene, Editura Eurobit, Timisoara, 2011
14. LICKER M., MOLDOVAN R, DRAGOMIRESCU L., BERCEANU –VĂDUVA D., CRĂCIUNESCU M. - Curs de microbiologie specială. Vol.1 Bacteriologie, Ed. Eurostampa, Timișoara, 2008.
15. LICKER M., MOLDOVAN R – Curs de Microbiologie specială vol. I, Bacteriologie, Lito UMFT, 2013
16. LICKER M., MOLDOVAN R, DRAGOMIRESCU L., CIOFLEC D. B. - Curs de microbiologie specială. Vol.2 Micologie, virologie, Ed. Eurostampa, Timișoara, 2013
17. LICKER M, HOGEA E, CRĂCIUNESCU M, HORHAT F., BERCEANU-VĂDUVA D., DUGĂEȘESCU D., STÂNGĂ L, POPA M, MUNTEANU D., RĂDULESCU M., PILUȚ C., BAGIU I., RUS M. – Microbiologie specială -Indreptar de lucrări practice, Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2019
18. LICKER M, HOGEA E, CRĂCIUNESCU M, HORHAT F., BERCEANU-VĂDUVA D., DUGĂEȘESCU D., STÂNGĂ L, POPA M, MUNTEANU D., RĂDULESCU M., PILUȚ C., BAGIU I., RUS M., Cioflec D. B. – Microbiologie generală -Indreptar de lucrări practice, Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2019
19. LORIAN V – Antibiotics in Laboratory Medicine, 5<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

20. MANDELL GL, DOUGLAS GR, BENNET JE - Principles and Practice of Infectious Diseases, 7<sup>th</sup> Ed., Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 2010
21. MAYHALL CG – Hospital Epidemiology and Infection Control, 3<sup>rd</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004
22. GOERING VG, DOCKRELL HM, ZUCKERMAN M, CHIODINI PL – Mims Medical Microbiology and Immunology, Elsevier, sixth edition, 2019
23. MURRAY P.R., ROSENTHAL K.S. - Review of Medical Microbiology, Elsevier Mosby, 2005
24. MUNTEAN D., - Antibiograma interpretativă și fenotipuri de rezistență, Curs pentru medicii de laborator, coord. Prof. univ. dr. Monica Licker, Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2019
25. MURRAY PR, ROSENTHAL KS, PFALLER MA - Medical microbiology, 5th edition, Elsevier Mosby, 2005
26. MURRAY PR, BARON EJO, PFALLER MA, TENOVER FC, YOLKEN RH - Manual of Clinical Microbiology, 7<sup>th</sup> edition, American Society for Microbiology, Washington 2005
27. NATH SK – Problem-Based Microbiology, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006
28. TILLE P. - Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, Fourteenth Edition, Elsevier, 2017
29. POPOVICI E.D., BĂDIȚOIU L.M, LAITIN S.M.D. - EPIDEMIOLOGIE PRACTICA pentru studenti si rezidenti Editia a IV-a revizuita si adaugita, Editura „Victor Babeș”, Timișoara, 2019
30. POPOVICI E.D., LAITIN S.M.D., BĂDIȚOIU L.M.- Noțiuni de imunoprofilaxie, Lito UMFT, 2004
31. REESE RE, BETTS RF, GUMUSTOP B - Handbook of antibiotics, 3<sup>rd</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
32. RYAN K., RAY CG., AHMAD N, DERW WL, LAUGNOFF M., POTTINGER P, RELLER L B, STERLING C R. - Sherris Medical Microbiology, Sixth Edition, McGraw-Hill Education / Medical, 2014
33. SNYDER L, CHAMPNESS W – Molecular genetics of bacteria, 3<sup>rd</sup> Edition, ASM Press, Washington 2007
34. ZAGARI I, ROMANO RM, OJETTI M, STOCKBRUGGER VR, GULLINI S, et al, - Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis. 2015 Nov;47(11):903-12.
35. \*\*\* COMPENDIU DE SPECIALITĂȚI MEDICO-CHIRURGICALE, Util pentru intrare în rezidențiat, Vol. I, Ediția revizuită 2019, coordonatori Victor Stoica, Viorel Scripcaru, Editura Medicală, București., 2019
36. \*\*\* COMPENDIU DE SPECIALITĂȚI MEDICO-CHIRURGICALE, Util pentru intrare în rezidențiat, Vol. II, Ediția revizuită 2019, coordonatori Victor Stoica, Viorel Scripcaru, Editura Medicală, București., 2019